

| 특집 |

Drug induced gastrointestinal disorders

...국내 의약품 안전성 정보...

● '히드록시에틸전분' 함유 수액제

미국 FDA는 패혈증 환자 등 위독한 환자를 대상으로 한 임상연구 및 관련자료 검토 결과 동 제제를 투여 받은 위독한 환자에서 중증 신장손상 및 사망 위험성 증가가 나타남에 따라 이러한 환자들에게는 동 제제를 사용해서는 안되며, 허가사항에 이를 반영하도록 하였다.

또한 FDA는 심장우회술 관련 심장절개수술 환자를 대상으로 한 연구자료를 검토한 결과 동 제제 사용과 출혈 증가의 관련성이 있어 과다출혈에 대한 추가경고가 필요하다고 밝혔다.

이울러 캐나다 연방보건부(Health Canada)에서도 패혈증이 있는 위독한 환자에서 다른 혈장증량제와 비교한 임상연구 검토결과 동 제제를 투여받은 환자들에게서 신부전 또는 사망 위험이 더 높은 것으로 나타남에 따라, 패혈증 환자 등 위독한 환자에게 사용하지 않도록 권고하는 한편 허가사항을 개정할 계획이다.

이에 따라 식품의약품안전처는 2013년 6월 26일자로 동 제제의 안전한 사용을 위해 의약품안전성 서한을 배포하고, 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등 필요한 안전조치를 신속히 취할 계획이다.

- MFDS, 26/JUN/2013 -

...해외 의약품 안전성 정보...

● Zyprexa Relprevv® (Olanzapine pamoate)

미 FDA는 정신병치료제 Zyprexa Relprevv® (Olanzapine pamoate)의 근육주사를 받은 환자에서의 2건의 예기치 못한 사망 사례를 조사중이다. 환자는 Zyprexa Relprevv® 위해관리제도(Risk Evaluation and Mitigation Strategy; REMS)에 따른 투여후 3시간의 관찰 기간을 훨씬 지난 3~4일 후 사망하였다. 이에 FDA는 의약품전문가들에게 이를 알리고, Zyprexa Relprevv®의 투여 시작 또는 지속 시 위해관리제도(REMS)와 허가사항을 따를 것을 권고하였다. 미국에서는 위해관리제도(REMS)에 따라 투여 3시간까지의 지속적인 모니터 및 귀가 시 동반을 위해 환자는 REMS 하에 보충된 의료시설에서만 투여받아야 한다. Zyprexa Relprevv®의 허가사항에는 근육주사 후 약물이 혈중에 너무 빠르게 침투하여 혈중농도를 급격히 상승시키고, (coma를 포함한) 과도한 진정이나 섬망을 일으킬 수 있는 심각한 상태인 post-injection delirium sedation syndrome (PDSS)의 위험성이 언급되어 있다. Zyprexa Relprevv®의 승인 임상시험에서는 이러한 PDSS 사례가 Zyprexa Relprevv® 투여 3시간 안에 관찰되었고, 사망사례는 없었다. 급변의 적정용량의 약제 투여 3~4일 후의 사망 사례는 PDSS에 의한 것인지 분명하지 않으며, 이에 미 FDA는 사망사례에 대한 조사를 진행하여 추가적인 안전성 정보를 제공할 예정이다.

- FDA, 18/JUN/2013 -

● Olmesartan medoxomil

미 FDA는 고혈압약인 olmesartan medoxomil이 sprue-like enteropathy로 알려진 장관 부작용을 일으킬 수 있다고 경고하였다. Sprue-like enteropathy의 증상은 만성적이고 중증의 설사가 체중감소를 동반하며 발생하는 것으로 olmesartan 시작 수개월에서 수년 후 발생하며, 입원치료를 요하기도 한다. Olmesartan을 투여 중인 환자에서 이러한 증상들이 발생하면, 약물 중단 및 약제 변경이 필요하며 투여중단 후 증상은 호전된다. 이에, FDA는 olmesartan 함유 제제의 추가적인 안전성 정보 평가를 진행할 예정이다.

- FDA, 03/JUL/2013 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug induced gastrointestinal disorders 2~3면
- 제15회 WHO-UMC PV교육 참가 4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

常用量

[명사] 의약품의 약효를 기대하여 사용하는 약물의 양

어제 수면제 먹고 잤더니 거뜨한데?
마음줄을 놓친게냐
내가 웃는 게 웃는 게 아니야~
내가 깨있는 게 깨있는 게 아니야~

미 FDA에서는 불면증 치료제 Zolpidem의 투여 다음 날 운전 등 활동에 지장 초래 위험과 관련하여 일일권장복용량을 낮추도록 한 바 있다.

이러한 위험성은 성별, 제형에 따라서도 달라져서

Zolpidem
배설 속도가 더 느리다규!!
난 민감한 여자~

서방형 제제 > 속방형 제제

常用量

지속적인 모니터링을 통해 끊임없이 찾아가야 하는 용량

정의를 바꿔야겠는데요.

건어사 (아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

Drug induced gastrointestinal disorders

한림대학교 춘천성심병원 소화기내과 김연수

서론

대다수 약물들은 복용 후 오심, 소화불량, 상복부통증 등을 일으킬 수 있다. 이러한 이유로 약물의 부작용으로 나타나는 위장관 증상을 포함하여 약과 관련된 위장관질환을 정리하는 것은 내용이 너무 많다. 따라서 짧은 지면이 허락되는 본고에서는 중요하면서도 비교적 객관적인 자료가 축적된 주제를 선택하였다. 본문에서 약제와 연관된 소화성궤양 및 양성자펌프억제제와 관련된 위장관 질환을 소개하고자 한다.

본론

1. 비스테로이드소염제와 아스피린

(1) 비스테로이드소염제

비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 10-60%는 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 증상을 경험한다[1][2]. 비스테로이드소염제에 의한 위점막 손상의 기전은 위점막 방어체계에 직접 작용하는 국소효과, 장투과성의 증가와 프로스타글란딘 생성 억제이다. 특히 프로스타글란딘 생성이 억제되면 상피층 점액의 중탄산 분비 감소, 점막내 혈류 감소, 상피세포의 증식 저하, 손상에 대한 점막의 저항성이 저하가 나타난다. 점막의 저항성이 떨어지면 위산, 펩신, 담즙염에 의한 손상이 증가하게된다[3]. 1994년 비스테로이드소염제 복용 중 소화성궤양 출혈로 입원한 60세 이상의 환자 1,144명을 대상으로 한 영국의 연구 결과에서 비스테로이드소염제를 복용하는 경우 소화성궤양출혈이 발생할 odds ratio는 4.5 이었다. 이 연구에서 출혈의 위험도는 ibuprofen (2.0), diclofenac (4.2), naproxen (9.1), indomethacin (11.3), piroxicam (13.7), 그리고 ketoprofen (23.7) 순으로 나타났다[4]. 2000년 체계적 문헌 고찰 연구에서 비스테로이드소염제를 사용하는 환자에서 상부위장관 출혈의 상대위험도는 3.8이었다[5]. 2006년 2,777명의 소화성궤양 출혈 환자를 대상으로 한 스페인의 한 연구 결과는 비스테로이드소염제 복용군은 출혈 위험이 5.3배 높았다(상대위험도 5.3). 이 연구에서 비스테로이드소염제 중에서는 aceclofenac의 상대위험도가 3.1로 가장 낮았고 ketorolac의 상대위험도가 14.4로 가장 높았다[6]. 한편 선택적인 COX-2 억제제인 rofecoxib 치료는 상부위장관 출혈 위험을 2.1배 증가시켰지만 또 다른 COX-2 억제제인 celecoxib는 상부위장관 출혈 위험을 증가시키지 않았다. 또한 프로톤펌프억제제와 비스테로이드소염제를 함께 복용한 경우에도 상부위장관 출혈 위험은 증가하지 않았다[6].

(2) 아스피린

아스피린은 비스테로이드소염제와 마찬가지로 주로 위에서 프로스타글란딘 생성을 억제하는 기전으로 소화성궤양을 일으킨다. 아스피린 궤양의 특징은 위전정부에 호발하고, 다발 경향이 있으며, 비교적 얇고, 출혈이 흔하다는 것이다. 아스피린을 사용하는 환자는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양과 마찬가지로 대부분 자각 증상을 동반하지 않기 때문에 아무 증상 없이 잘 지내다가 어느 날 갑자기 출혈로 발현하는 예가 많다.

1996년 550예의 상부위장관 출혈을 분석한 미국의 한 연구에서는 아스피린을 매일 325mg 이하를 복용할 경우 장용(enteric-coated) 아스피린의 상대위험도는 2.7 이었다[7]. 2000년 1,122명의 소화성궤양 출혈 환자를 대상으로 스페인에서 시행된 한 연구에서 저용량 아스피린 복용의 odds ratio는 2.4 이었다[8]. 2000년 메타분석에 의하면 하루 136 mg 이하의 아스피린을 복용하는 환자에서 위장관 출혈은 2.30%에서 발생하여 대조군 1.45%보다 유의하게 높았다[9]. 저용량 아스피린 사용자의 위장관 출혈 위험 인자는 궤양의 과거력, 비스테로이드소염제의 동반 사용, 흡연, 음주, 고령 등으로 일반적인 비스테로이드소염제의 경우와 유사하다. 하지만 저용량 아스피린과 관련된 위십이지장 미란의 경우는 좀 다르다. 2010년 호주에서 주관한 한 연구에 의하면 저용량 아스피린 복용 3개월 후 추적 내시경 검사에서 위십이지장 미란은 예상과 달리 헬리코박터 균이 있는 군에서 적었고 고령, 흡연, 궤양의 과거력 등은 큰 영향이 없었다[10]. 아스피린은 위 내의 산성 환경에서 위점막에 직접적인 손상을 미치므로 표면 코팅에 의한 장용제로 시판되기도 한다. 아스피린에 의한 위장관 손상은 직접적인 국소 작용뿐만 아니라 전신적인 작용을 통하여 프로스타글란딘 생성을 억제하는 것 또한 중요하다. 따라서 장용제를 사용한다고 하더라도 위장관 부작용의 위험이 없어지는 것은 아니다[11]. 2003년 홍콩에서 시행된 한 연구에서 경증에서 중등도의 아스피린 관련 소화성궤양이 있는 경우 아스피린을 clopidogrel로 바꾸는 것과 아스피린을 지속하는 것을 비교했을 때 위장관 합병증은 서로 비슷함을 밝혀냈다[12]. 2008년 보고된 호주의 한 연구결과는 60세 이상의 저용량 아스피린 사용자에서 절반 용량의 프로톤펌프억제제 복용이 내시경으로 확인할 수 있는 위궤양과 십이지장궤양의 발생률을 줄인다고 하였다[13]. (아직까지 아스피린 투여를 중단하는 적응증에 대한 임상연구 결과는 없다.) 일반적으로 심혈관계 합병증이 없었던 환자에서 일차예방을 위하여 아스피린을 사용하던 경우, 합병증을 동반한 소화성궤양이 발생하면 궤양의 치료를 위하여 가급적 아스피린을 중단하는 것이 좋다.

(3) 비스테로이드소염제와 아스피린의 병용

2006년 미국에서 시행된 한 연구에서 내시경으로 확인된 소화성궤양은 naproxen/aspirin 복용 군이 celecoxib/aspirin 복용군보다 높았지만 celecoxib/aspirin 복용군도 placebo/aspirin 복용군보다는 유의하게 소화성궤양 발생이 많았다[14].

2. Thienopyridines (clopidogrel, ticlopidine)

Clopidogrel과 ticlopidine은 선택적으로 adenosine diphosphate (ADP)와 P2 수용체의 결합을 선택적으로 억제하여 혈소판 응집을 방해하는 약물로 급성심근경색, 급성뇌경색, 말초혈관질환, 급성관상동맥질환 환자에게 투여된다. 소화성궤양을 직접적으로 유발하지는 않으나, 동물모델에서 혈소판에서 분비되는, 혈관내막의 증식과 궤양의 호전에 관여하는 VEGF (vascular endothelial growth factor)의 분비를 억제함으로써 궤양의 호전을 더디게 하고, 혈소판 응집을 저해해, 소화성궤양의 출혈 위험성을 증가시키는 것으로 확인되었다. 2000년대 초반까지 미국심장병학회에서는 위장관 부작용으로 아스피린을 복용하지 못하는 환자에게 clopidogrel로 대체해서 투여할 것을 권고하였는데, 이는 clopidogrel이 아스피린에 비해 위장관 출혈이 적었다는 초기 연구 결과에 근거하였다. 현재는 아스피린으로 인한 위병증을 예방하기 위해서 clopidogrel로 대체 투여하는 것은 더 이상 권고되지 않는다. 이에 대한 근거로 자주 인용되는 연구는 앞서 비스테로이드소염제를 다룰 때도 소개한 연구로, 스페인에서 이루어진 2,777명의 소화성궤양 출혈 환자군과 5,532명의 대조군을 비교한 연구이다. 이 연구결과에서 clopidogrel, 저용량 아스피린, 그리고 anticoagulants 복용의 소화성궤양 출혈 상대위험도는 각각 2.8, 2.7, 2.8로 유사하기 때문이다[6].

3. Bisphosphonate

Risedronate, alendronate와 같은 bisphosphonate 약물은 골다공증의 예방과 치료에 효과가 있는 약제로 위장관에 미치는 독성 작용의 기전은 불분명하다. Bisphosphonate 분자 (alendronate의 아미노기)가 위장관 점막의 인지질층을 파괴하여 독성 작용이 발현되는 것으로 추정된다. 한 연구에 의하면 건강한 갱년기 여성을 대상으로 risedronate 5mg, alendronate 10mg을 투여하였을 때, risedronate군은 4.1%에서 alendronate군은 13.2%에서 위궤양이 발현되었으며 십이지장궤양의 발현은 모든 군에서 드문 것으로 보고되었다[15]. 또 건강자원자를 대상으로 한 다른 연구에서는 bisphosphonate 투약 2주 후 추적 내시경 검사에서 3 mm 이상의 위궤양이 risedronate 5mg 투약군에서 6.0%, alendronate 10mg 투약군에서 12.1% 발생하였다[16]. 약물로 인한 궤양을 예방하기 위해 프로톤펌프억제제 또는 히스타민수용체억제제를 병용 투여하고 있지만, 아직까지 병용 투여로 인한 예방 효과나 약물 상호관계에 대해 확립된 연구는 없는 상태이다.

4. 프로톤펌프억제제 (Proton Pump Inhibitors)

(1) Clostridium difficile 장염

프로톤펌프억제제의 사용이 C. difficile 장염의 발생을 증가시킨다는 몇몇 보고들이 있다. 입원 환자 중에서 2개월 이내 프로톤펌프억제제 사용 병력이 있는 환자에서 C. difficile 연관 설사가 2.5배 더 많이 발생하였다[17]. 또한 대규모의 지역사회 주민을 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 현재 프로톤펌프억제제를 사용하는 환자의 C. difficile 연관 설사의 위험도가 2.9배 높았다[18]. 2007년 체계적 문헌고찰에 따르면 프로톤펌프 억제제 복용은 odds ratio 1.96로 C. difficile 감염을 증가시켰다[19]. 하지만 아직까지 PPI 장기 사용이 C. difficile associated diarrhea를 증가시킨다는 확실한 근거는 없다.

(2) 소장세균 과증식 및 장내감염

위장관 내에는 점막 상피세포와 점액층, 정상 세균총, 그리고 위산과 같은 세균 감염에 대한 여러 방어기전들이 존재한다. 이러한 방어기전 중에서 위산이 감소하면 세균 과증식 또는 장내감염이 일어날 수 있다. 최근 연구에 따르면 장기간 프로톤펌프억제제를 사용한 환자의 50%에서 소장세균과증식(small bowel bacterial overgrowth)이 관찰되었다[20]. 이와 같은 이유로 과민성 장증후군 환자에서 소장세균과증식을 의심하여 항생제를 사용하고자 할 경우에 이미 프로톤펌프억제제를 사용 중일 경우는 먼저 이를 중단해 볼 것을 권하기도 하지만 이에 대해선 추후 연구가 필요하다. 한편, 프로톤펌프억제제 사용 중 장내 감염의 odds ratio는 3.33 이었고 위장관 감염의 흔한 원인균은 Salmonella와 Campylobacter 등이었다[19][21].

결론

비만인구가 늘고 고령화사회가 되면서 퇴행성관절염, 심혈관질환, 골다공증, 위식도역류질환 등이 증가하고 이를 치료하기 위한 약제 사용도 함께 증가하고 있다. 이러한 이유로 본문에서 소개한 비스테로이드소염제, 아스피린, clopidogrel, bisphosphonate, 그리고 프로톤펌프억제제 등의 약제와 연관된 위장관질환을 잘 이해하고 있는 것이 중요하다.

참고 문헌

- Larkai EN, et al. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1152-1158.
- 김정욱. NSAID-induced gastroenteropathy. *대한소화기학회지* 2008;52:134-141.
- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-535.
- Langman MJ, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
- Hernandez-Diaz S et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.
- Lanas A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.
- Kelly JP. Risk of aspirin-associated major upper-

gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996;348:1413-1416.

8. Lanas A, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000;343:848-839.

9. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta analysis. BMJ 2000;321:1183-1187.

10. Hart J, et al. Predictors of gastroduodenal erosions in patients taking low-dose aspirin. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:143-9.

11. 이향락, 등. 저용량 Enteric Coated 아스피린에 의한 위 십이지장 손상. 대한소화기학회지 2003;42:190-194.

12. Nq FH, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. Aliment

Pharmacol Ther 2004;19:359-365.

13. Yeomans N, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008;103:2465-2473.

14. Goldstein JL, et al. The impact of low-dose aspirin on endoscopic gastric and duodenal ulcer rates in users of a non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug or a cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:1489-1498.

15. Lanza FL, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. Gastroenterology 2000;119:631-8.

16. Thomson AB, et al. 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women stratified by Helicobacter pylori status. J Rheumatol 2002;29:1965-74.

17. Cunningham R, et al. Proton pump inhibitors as a

risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. J Hosp infect 2003;54:243-245.

18. Dial S, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005;294:2989-2995.

19. Leonard J, et al. Systemic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterology 2007;102:2047-2056.

20. Lombardo L, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:504-508.

21. Lodato F, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. Best pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:193-201.

제15회 WHO-UMC PV교육 참가

한국의약품안전관리원 김수진 선임연구원

한국의약품안전관리원(이하 의약품안전원은)은 5월 20일~6월 4일간 스웨덴 옘살라시에서 진행된 WHO-UMC PV(Pharmacovigilance, 약물감시)교육에 참가하였다. 이 교육은 1978년을 시작으로 현재 매년 5월경 개최되며 전 세계적으로 90여개국 이상이 참가하는 국제적인 약물감시 교육프로그램이다.

교육의 주요목적은 자발적 부작용보고를 위한 각 국가의 프로그램 개발지원과 도입에 필요한 방법론 등을 제공하는데 있으며 모든 교육은 영어로 진행된다. 교육 대상자는 주로 의사, 약사, 간호사 등 의약전문가와 약물감시 프로그램 실무에 참여하는 병원, 정부, 대학 또는 산업계 종사자 등이다. 이번 교육에는 캐나다, 스위스, 일본, 홍콩, 중국 등 22개국, 총 41명이 참석하였으며 주로 약물감시 실무를 하고 있는 의약전문가들이었다.

프로그램은 총 두 가지 모듈로 구성되었고, 모듈 1에서는 자발적 부작용보고의 도입 및 효과적인 약물감시를 위한 커뮤니케이션의 중요성, 모듈 2에서는 백신 및 한약의 약물감시와 약물감시 방법, 약물역학 개념이해 등으로 구성되어 약물감시 실무를 하는 종사자들에게 매우 유익한 프로그램이다.

보다 자세한 사항은 UMC홈페이지를 통해 확인할 수 있다.

(<http://www.who-umc.org/>)

-KIDS, 12/JUN/2013-



6월 우수 보고서

2013년 6월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고서 중 **감염내과 김현경, 신경과 이선욱 전공의, 정신건강의학과 노현웅 전공의, 내과 유은정 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고서 중 **광명성애병원의 박수현 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2013. 6. 30

E-mail adr@ajou.ac.kr

<http://hosp.ajoumc.or.kr/drug>

발행인 | 박해심

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김민정, 이진아

* 본 소식지는 2013년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.