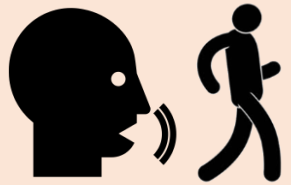


대한약사회 지역약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(이번 사례는 대구 연이약국 이은실 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



렉사프로정 복용 후 언어장애 및 보행실조 이상사례 경험 (+바스티난엠알서방정에 의한 파킨슨 증상의 악화)

❖ 하지불안증후군을 겪고 계신 81세 남성분이 렉사프로정을 추가 처방 받으신 후 말이 어둔해지고 걸음걸이가 더욱 둔해지는 이상사례를 경험하셨습니다. 염산트라조돈으로 처방 변경 후 증상이 소실되었습니다.

4) 복용 의약품 정보

렉사프로정
(escitalopram) 10mg
바스티난엠알서방정
(trimetazidine) 35mg

아리셉트정(donepezil) 5mg
세로켈정(quetiapine) 25mg
로피맥스정(ropinirole) 0.25mg
알프라람정(alprazolam) 0.4mg

- 1) 환자 정보: 81세 남성
- 2) 이상사례: 언어장애 및 보행실조
- 3) 현재 병력: 하지불안증후군



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

❖ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '상당히 확실함 (probable)'으로 하였습니다.

❖ Escitalopram은 SSRIs(selective serotonin reuptake inhibitors: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제)계 약물로서 주요우울장애, 광장공포증을 수반하거나 수반하지 않는 공황장애, 사회불안장애(사회공포증), 범불안장애, 강박장애의 치료에 사용됩니다. 1일 20mg을 초과하는 용량에 대해서는 안전성이 확립되어 있지 않으며, 1일 1회 아침이나 저녁에 식사와 관계없이 투약하는 약물입니다. 복용 후 나타날 수 있



는 흔한 이상반응으로는 식욕 변화, 체중증가, 불안, 성욕 감소, 지각 이상 등이 있습니다.

☞ 상세 사항

→ WHO-UMC 평가기준 '상당히 확실함(probable)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며,
- ④ 재투여시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 '상당히 확실함'입니다.

렉사프로정 투약 중단 후 유해사례에서 회복되는 점을 고려할 때 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

참고로 장기 병용 중인 바스티난엠알서방정은 하지불안 증후군을 유발할 수 있는 약물입니다. 근본적으로 이 약물의 투약 중단을 고려해 볼 것을 권고합니다.

2. 렉사프로정의 임상시험에서 흔하게(1% 이상 10% 미만) 불면증, 졸림, 어지러움, 지각이상, 떨림, 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만) 미각장애, 수면장애, 실신, 드물게 세로토닌 증후군, 알려지지 않게(측정 불가능) 운동이상증, 운동장애, 경련, 정신운동불안/정좌불능증 등이 나타났습니다.

→ 렉사프로정 외에 추가적으로 해당 이상사례를 발생시킬 가능성이 있는 약물은 다음과 같습니다.

3. 세로켈정 복용 후 흔하게 추체외로증상, 구음장애, 때때로 발작, 지연성운동이상증이 나타날 수 있습니다. 다른 항정신병약과 같이 이 약을 장기간 투여한 후 지연성운동이상증이 나타날 위험이 있습니다.



만약 지연성운동이상증의 징후 및 증상이 나타나면 이 약 용량을 줄이거나 투여를 중지하는 것이 고려되어야 합니다. 지연성운동이상증은 약물 중단 후에 악화되거나 발생할 수도 있습니다.

4. 아리셉트정 복용 후 추체외로장애로 운동기능장애, 운동실조, 운동장애, 근긴장이상, 진전, 불수의운동, 보행장애, 비정상적 자세, 언어장애 등이 나타날 수 있습니다.

5. 알프라람정을 과량투여하면 약리작용의 연장으로서 졸음, 운동협조실조, 불명료언어, 혼수, 호흡억제를 유발하게 됩니다. 다른 약물을 병용 또는 에탄올을 섭취하지 않는다면 중대한 속발증은 드물게 일어납니다.

6. 참고로 lexicomp의 약물 상호작용 분석 결과 escitalopram과 quetiapine은 병용을 피해야 하는 X등급의 상호작용을 나타냅니다. 두 약물 모두 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물로서 병용시 그 위험이 더욱 높아질 수 있습니다.

또한 quetiapine과 ropinirole은 치료 수정을 고려해야 하는 D등급의 상호작용을 나타냅니다. Quetiapine은 도파민 길항의 성격(특히 D2 수용체에 대하여)을 가지고 있으므로 도파민 효능제인 ropinirole의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있습니다.

(Lexicomp 약물 상호작용 등급: A-알려진 상호작용 없음, B-작업 필요 없음, C-치료 모니터링, D-치료 수정 고려, X-병용 방지)

7. 바스티난엠알서방정은 1차 항협심증 치료제로 적절히 조절되지 않거나, 내약성이 없는 안정형 협심증 환자의 증상적 치료를 위한 병용 요법에 사용되는 약물입니다. 허가사항에 의하면 트리메타지딘은 파킨슨 증상(진전, 운동불능, 긴장항진)을 일으키거나 악화시킬 수 있으므로, 특히 노인환자들은 이를 정기적으로 검사해야 합니다. 파킨슨 증상, 하지불안증후군, 진전, 보행불안정같은 운동장애가 나타나는 경



우 이 약을 완전히 중단해야 하며 이러한 증상은 약물 중단 후 가역적으로 회복됩니다. 대부분의 환자는 약물 중단 후 4개월 이내에 회복되었습니다.

Cian P. McCarthy, et al.(2016). The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, Volume 2, Issue 4, 1 October 2016, Pages 266–272에 의하면 trimetazidine은 협심증 뿐 아니라 프랑스를 비롯한 일부 국가에서는 이명, 어지러움에도 처방되어 사용되어 왔습니다. 그러나 파킨슨 증상을 유발할 수 있는 위험으로 인해 2012년 EMA(유럽 의약청)에서는 이명, 어지러움에 대해서는 trimetazidine을 처방하지 못하도록 하였습니다.



Marti Masso et al.(2005). Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. Therapie 2005;60:419–422.의 연구에서 trimetazidine 치료를 받은 130명의 환자 중 56명이 운동 기능 이상을 호소하였으며 20명의 환자에게서 약물 유발성 파킨슨 증상이 나타났습니다. 15명은 보행 장애, 9명은 진전 이상반응을 겪었으며 기존에 파킨슨 질환이 있던 12명에게서는 증상이 악화되는 현상이 나타났습니다. 그러나 시판 후 조사에서는 파킨슨 증상과 관련하여 매우 낮은 발생률을 나타냈으며 대부분의 환자에서 약물 복용 중단 후 4개월 이내에 증상이 사라졌습니다. EMA에서는 약물 중단 후 4개월이 지나도 증상이 지속되는 환자들에만 신경과 전문의의 상담을 받을 것을 권고하고 있습니다. 그러나 환자들은 잠재적인 위험 및 해당 이상사례의 초기 증상에 대해 알고 있어야 하며 이미 파킨슨 질환을 앓고 있는 환자에게 이 약물은 금기입니다.

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal clinically reasonable ▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction ▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified