

| 특집 |

약물에 의한 내분비-대사 질환 (Drug-induced endocrine and metabolic disorders)

...국내 의약품 안전성 정보...

경구용 항진균제 'Ketoconazole' 판매 금지

식품의약품안전처는 '케토코나졸 함유 경구용 항진균제 (주)씨엘지제약 카스졸정 등 25개사 25품목에 대해 판매중지 및 회수를 지시하였다. 이번 조치는 유럽 의약품청(EMA) 및 미국 식품의약품청(FDA)의 '간손상 위험성 등 안전성정보에 대해 전문가 학회 및 중앙약사심의위원회 자문 결과 등을 종합적으로 검토한 결과 간 독성이 심하고 대체 제제가 있는 점 등을 고려해 실시했다.

다만, 케토코나졸 경구제(정제)를 제외한 크림, 연고, 샴푸 등의 경우 전신흡수량이 적고 위험성이 낮아, 이번 조치 대상이 아니며 허가된 효능효과에 따라 계속 사용할 수 있다.

식약처는 앞서 해외 정보사항 등을 고려해 국내 의사, 약사 등에 '케토코나졸 경구제'를 간균감염증에 원칙적으로 사용 중지를 권고하고 꼭 필요한 경우 외에는 처방 및 조제를 자제할 것을 당부하는 안전성속보를 배포한 바 있다.

- MFDS, 11/SEP/2013 -

...해외 의약품 안전성 정보...

FDA 'Mabthera®', 'Arzerra®' B형 간염 재활성화 유의

미국 FDA는 2종의 혈액암 치료제가 B형 간염에 감염된 경험이 있는 환자에서 간염 바이러스를 재활성화하는 위험성이 있다며 약물에 대한 경고를 강화했다. 여기에 해당하는 제품들은 글락소스미스클라인 사의 만성 림프구성 백혈병 치료제 'Arzerra® (Ofatumumab)와 로슈/바이오젠Dec 사의 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 치료제 'Rituxan®(또는 'Mabthera®; rituximab)이다.

FDA는 면역계 억제를 동반하는 B형 간염 재활성화 위험성과 관련해 언급한 내용이 이미 'Arzerra® 및 'Rituxan®의 제품라벨 주의문구 및 예방조치 부분에 포함되어 있지만, 해당제품들을 투여 받았던 환자들 가운데 B형 간염 재활성화 사례들이 지속적으로 발생하고 있다며 이번에 추가적인 조치를 내놓은 배경을 설명했다. 이를 통해 위험성에 대한 인식을 좀 더 고취시키고 B형 간염 재활성화 발생률을 낮추고자 한다는 것이다.

한편 FDA는 'Arzerra® 또는 'Rituxan®으로 치료에 착수하기 전에 환자 전원을 대상으로 B형 간염 감염 여부를 면밀히 진단할 것을 의사들에게 권고하는 한편 투여하는 동안 또는 약물투여를 중단한 후 수 개월이 지난 시점에서도 B형 간염 재활성화가 나타났을 경우 즉시 투약을 중단하고 적절한 B형 간염 치료에 착수하도록 해야 한다고 강조하였다.

- FDA, 25/SEP/2013 -

아주대병원
지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약물에 의한 내분비-대사 질환 2~3면
- 지역의약품안전센터 실무자대상 워크숍 개최 4면

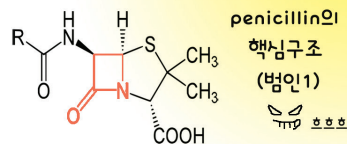


한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

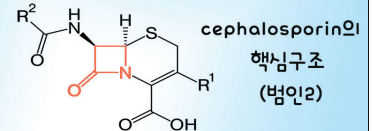
만화로 보는 ADR



만약 β-lactam ring에 면역반응이 있어 allergy가 생겼다면,



β-lactam ring을 품고 있는 니놈도 범인일 수 있지!



김민정(아주대병원)

약물에 의한 내분비-대사 질환 (Drug-induced endocrine and metabolic disorders)

인하대병원 지역의약품안전센터

1. 약물에 의한 고혈당 및 이상지질혈증 (Drug-induced hyperglycemia and dyslipidemia)

다양한 약물이 당뇨병 환자나 당뇨병의 가족력, 비만, 임신성 당뇨병의 가족력과 같이 당뇨병의 위험도가 높은 환자에서 고혈당을 일으킬 수 있다 (표 1).

1) 고혈압 약제

Thiazide 이뇨제는 총 칼륨레벨을 낮춤으로써 인슐린 분비를 감소시키고 인슐린 저항성을 증가시켜 당뇨병을 일으킬 수 있으며, 이는 저칼륨혈증을 치료함으로써 고혈당 발생을 예방할 수 있다. 베타차단제는 체중 증가, 지질효소활성도 변화, 혈관저항성 증가 및 말초혈류감소를 통하여 인슐린 저항성을 증가시킨다. 따라서 이뇨제, 베타차단제와 같은 고혈압 약제는 당뇨병 환자에 사용시 당조절에 악영향을 미칠 수 있다. 실제 고혈압 환자에서 베타차단제 사용은 당뇨의 위험성을 20-30% 정도 증가시킨다고 하며, 베타차단제와 이뇨제 병합보다 칼슘길항제와 ACE 억제제 병합이 당뇨병 발생과 사망률을 감소시킨다는 보고도 있다. 논란의 여지는 있지만 이뇨제와 베타차단제는 고혈당뿐만 아니라 이상지질혈증을 일으키는 것으로도 보고되어 있다 (표 2).

표 1. 약물에 의한 고혈당 및 저혈당의 기전과 예

	기 전	유 발 약 물
고 혈 당	췌장에서의 인슐린 분비 저하	Diazoxide, thiazide diuretics, β-blockers, phenytoin, pentamidine, glucocorticoids, streptozocin, cyclosporin, gatifloxacin
	간에서의 포도당 대사 영향	Nicotinic acid, sex hormones, β-blockers, glucocorticoids
	말초조직에서의 인슐린 저항성 증가	Thiazide diuretics, phenytoin, glucocorticoids, atypical antipsychotics, protease inhibitors/HAART
	Counter-regulatory response 증가	Corticosteroids, somatotropin (growth hormone), diazoxide
저 혈 당	인슐린 농도 또는 분비 증가	Insulin, sulfonylurea, pentamidine, cotrimoxazole, aspirin, quinine
	인슐린 민감도 증가	ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, α-blockers
	Counter-regulatory hormones 감소	β-blockers, ACE inhibitors, octreotide, alcohol

2) Corticosteroids

Glucocorticoids는 간에서 포도당신합성을 증가시키고 지방세포에서 PPAR-γ 핵전사인자 발현을 증가시켜 비만을 일으키고 인슐린 저항성을 증가시키며, 중성지방, LDL-cholesterol을 상승시켜 이상지질혈증을 유발할 수 있다. 또한 장기간의 스테로이드 치료는 부신에서의 스테로이드 합성을 억제함으로써 부신피질 기능저하증을 일으킬 수 있다.

표 2. 약물에 의한 이상지질혈증

Cause	Lipid abnormalities	Mechanism
Estrogens	↑VLDL-C, ↑triglycerides, ↓LDL-C, ↑HDL-C	↓lipoprotein lipase activity
Progestogens	↑VLDL-C, ↑triglycerides, ↓HDL-C	
Glucocorticoids	↑LDL-C, ↑VLDL-C, ↑triglycerides, ↑HDL-C	↓lipoprotein lipase activity
Diuretics	↑LDL-C, ↑VLDL-C, ↑triglycerides	↑insulin resistance
β-blockers	↓HDL-C, ↑LDL-C, ↑triglycerides	
Androgens	↓HDL-C	
Retinoids	↑LDL-C, ↑VLDL-C, ↑triglycerides	

HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; VLDL-C, very low-density lipoprotein-cholesterol

2. 약물에 의한 저혈당 (Drug-induced hypoglycemia)

인슐린이나 sulfonylurea로 당뇨 치료를 하는 환자에서 저혈당이 흔히 관찰되며, biguanide, PPAR- α 항진제, α -glucosidase 억제제 등도 인슐린이나 sulfonylurea의 기능을 향진시켜 저혈당을 유발할 수 있다. 그 외 기전은 명확하지 않으나 β -blockers, salicylates, phenylbutazone, MAO inhibitors, cotrimoxazole, H₂ 수용체 차단제 등에 의한 저혈당이 보고되어 있다(표 1).

3. 약물에 의한 칼슘 균형의 이상 (Drug-induced abnormalities in calcium balance)

Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital과 같은 항경련제의 장기치료는 Vit D 결핍 위험성을 키우고 저칼슘혈증을 일으킬 수 있으며, 파골활동 억제제인 bisphosphonate 치료도 저칼슘혈증을 유도한다. 그 외 phosphate 관장은 고인산혈증과 함께 저칼슘혈증을 유발하며, 킬레이트화(chelation) 치료도 저칼슘혈증을 일으킨다. 다량의 수혈이나 혈장 교환 시 다량의 시트르산염(citrate)이 칼슘을 킬레이트화하여 칼슘 이온을 낮출 수 있다.

악성 종양이나 부갑상선기능항진증이 고칼슘혈증의 흔한 원인이지만 다양한 약제가 고칼슘혈증을 일으킨다. 고용량의 Vit D 또는 calcifediol 치료는 칼슘흡수를 증가시키고 bone turnover를 증가시켜 고칼슘혈증을 일으킨다. Retinoic acid는 뼈흡수를 증가시키고, thiazide 이뇨제는 신장요세관에서의 칼슘 재흡수를 증가시키는 기전으로 고칼슘혈증을 일으킬 수 있다. 그 외 칼슘보충제나 lithium 치료에 의하여 칼슘 농도가 증가할 수 있다.

4. 약물에 의한 갑상선 질환 (Drug-induced thyroid disorders)

항갑상선 치료제인 propylthiouracil이나 methimazole은 갑상선 기능저하증을 일으킬 수 있다. Amiodarone은 흡수되어 간에서 대사된 후 iodine을 배출하여 체내 iodine 양을 증가시키고, 갑상선기능저하증 또는 기능항진증을 일으킬 수 있다. 일반적으로 iodine이 충분한 경우 갑상선기능저하증을 일으키며, iodine이 모자란 경우 기능항진증을 일으킨다고 알려져 있다. 조울증 치료에 사용하는 lithium은 갑상선 호르몬 생성을 억제하여 기능저하증이나 goiter를 일으킬 수 있으며, 이런 이유로 lithium이 갑상선기능항진증의 이차치료제로 사용되기도 한다. Interferon- α 도 갑상선기능항진증 또는 저하증을 일으킬 수 있으며, iodine 성분이 많이 함유된 일부 한약제도 갑상선 기능의 이상을 일으킬 수 있다.

5. 약물에 의한 체중 증가 및 대사증후군 (Drug-induced weight gain and metabolic syndrome)

정확한 기전은 알려져 있지 않지만 GABA 신경전달 항진이나 serotonin 수용체 억제를 통한 식욕 증가나 기초대사량 감소 등과 같은 다양한 기전에 의하여 여러 약물이 체중을 증가시킬 수 있다. Carbamazepine, valproic acid, gabapentin과 같은 항경련제, amitriptyline, desipramine, doxepin, nortriptyline과 같은 항우울제, chlorpromazine, haloperidol, lithium, perphenazine과 같은 항정신병약제, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone과 같이 현재 널리 사용되고 있는 비전형적 항정신병약제, glucocorticoids 및 인슐린 등이 체중을 증가시키는 대표적인 약제이다.

비전형적 항정신병약제, 항우울제, 항정신병약제, 이뇨제, 베타차단제, corticosteroids, 면역억제제 등은 비만, 고혈당, 지질대사이상 등을 일으켜 대사증후군을 야기할 수 있다.

참고문헌

1. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Saf* 2011;34:21-45.
2. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996;15:135-57.
3. Ma RC, Kong AP, Chan N, Tong PC, Chan JC. Drug-induced endocrine and metabolic disorders. *Drug Saf* 2007;30:215-45.
4. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment•pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
5. Wofford MR, King DS, Harrell TK. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:114-9.

지역의약품안전센터 실무자대상 워크숍 개최

한국의약품안전관리원 김민선 연구원

한국의약품안전관리원(이하 의약품안전원)은 지난 9월 10일 지역의약품안전센터(이하 지역센터)의 실무자를 대상으로 워크숍을 개최하였다. 2013년도 지역센터의 운영에 대한 중간점검과 실무자 대상 정기교육을 목적으로 열린 이번 워크숍에는 총 22개 지역센터의 실무자 46명과 박병주 의약품안전원장님을 포함한 의약품안전원의 지역센터 담당자 6명이 참석하였다.

워크숍은 의약품안전원의 각 지역센터 운영에 대한 중간점검 결과 발표를 시작으로, 팀별 토의 및 발표, 전체 질의응답 및 향후 진행방향 논의 등의 순서로 진행되었다. 팀별 토의 시간에는 지역센터의 실무자가 전산시스템을 통한 보고 활성화(A팀), 교육·홍보 활동 활성화(B팀), 집중모니터링 활동 활성화(C팀) 등 세 가지의 주제에 따라 각 팀에 배정되어 운영현황 및 발전방향에 대해 열띤 토론을 하였다. 특히 이 시간에는 타 지역센터와 소통을 할 수 있는 장이 마련되어, 서로에게 유용한 정보와 운영 노하우를 공유하는 기회가 되었다.



이번 워크숍은 안전원과 여러 지역센터가 한자리에 모여 함께 의견을 나누고, 지역센터 간 네트워크를 형성할 수 있는 계기가 마련되었다는 데에 큰 의미가 있었다. 앞으로도 이러한 자리를 주기적으로 마련하여 원활한 지역센터 운영에 도움이 되고, 이를 통해 더 나아가 지역센터를 통한 자발적의약품유해사례보고 수집 및 활용이 더욱 적극적으로 이루어지기를 기대해본다.

-KIDS, 26/SEP/2013-

9월 우수 보고자



2013년9월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **알레르기내과 유혜수, 내과 이효정, 응급의학과 민승준 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **도병원약국의 이기쁨 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2013. 9. 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, 견진옥, 전하진, 김민정, 김선훈, 이진아

* 본 소식지는 2013년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.