대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 서울 믿음약국 김원희 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

아모잘탄정 복용 후 다리 부종 이상사례 경험

💊 **살로탄플러스정**(losartan potassium 50mg, hydrochloro-thiazide 12.5mg)을 복용하던 **79세 남성**이 요추 시술 후 혈압이 약간 올라가, **아모잘탄정**으로 변경하여 복용한 후 다리가 자주 붓는다고 보고하였습니다. CCB 성분 추가로 인한 부종이 의심되어 주치의와 상담하여 약물 조정할 것을 권고하였고, 살로탄플러스정으로 재변경한 후 덜 붓는 느낌이라고 하였습니다.

1) 환자 정보: 79세 남성
2) 이상사례: 다리 부종
3) 복용 의약품 정보

아모잘탄정 5/50
(Amlodipine 5mg,
Losartan potassium 50mg

상기 의약품은 1일 1회 복용하도록 처방되었습니다.

대한약사회 지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

💊 약물의 투약 중단 후 이상사례에서 회복되는 점을 고려하여 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**상당히 확실함**'으로 하였습니다.

💊 아모잘탄정은 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 또는 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기 요법으로 사용되는 약물입니다.

대한약사회 지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

아모잘탄정과 다리 부종

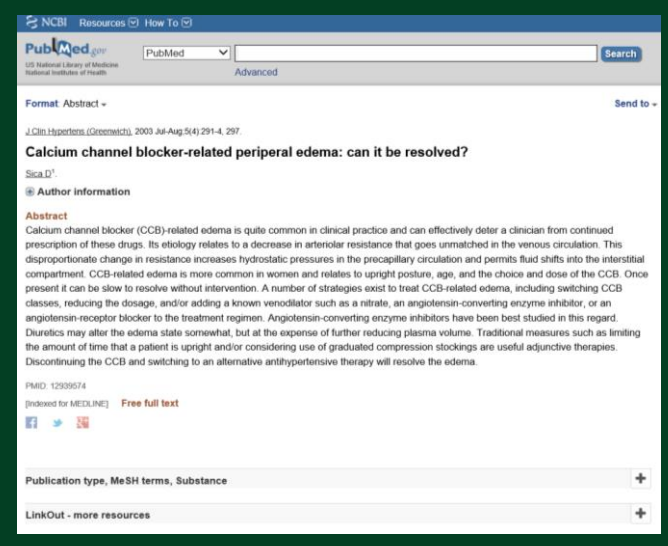
상세 사항

→ WHO-UMC 평가기준 **'상당히 확실함'**입니다.
① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
③ 약물 복용을 중단했을 때 다시 부종 현상이 호전되는 임상적 변화가 있었고
④ 재투여시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 **상당히 확실함**으로 평가합니다.

→ 아모잘탄정 복용 후 무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종 등이 나타날 수 있습니다.
CCB로 인한 말초부종은 체액량의 저류로 인한 일반적인 부종과 달리, 세동맥의 확장으로 인해 모세혈관으로 유입되는 혈류량은 증가하지만 정맥에는 이완효과가 나타나지 않아 모세혈관의 압력과 투과성이 증가하는 것이 원인입니다.
이러한 부작용을 완화하기 위하여 칼슘채널차단제(CCB)를 감량하고, ARB를 증량하는 것이 더 효과적일 수 있습니다.

→ 환자의 경우 요추 시술 후 혈압이 약간 상승하였다고 하였습니다. 만약 요추 시술 후 소염진통제를 복용하였을 경우, 이로 인한 체액 저류로 일시적 혈압 상승이 발생하였을 가능성에 대해서도 고려해볼 필요가 있습니다.

→ Sica D.(2003). Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved ?. J Clin Hypertens (Greenwich). 2003 Jul-Aug;5(4):291-4, 297.에 의하면 CCB와 관련한 부종은 임상에서 아주 흔히 나타납니다.
CCB는 세동맥의 저항을 감소시켜 정맥순환의 불균형을 가져옵니다.


NCBI Resources How To
PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health
PubMed Search
Advanced
Format: Abstract Send to
J Clin Hypertens (Greenwich). 2003 Jul-Aug;5(4):291-4, 297.
Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved?
Sica D[1].
Author information
Abstract
Calcium channel blocker (CCB)-related edema is quite common in clinical practice and can effectively deter a clinician from continued prescription of these drugs. Its etiology relates to a decrease in arteriolar resistance that goes unmatched in the venous circulation. This disproportionate change in resistance increases hydrostatic pressures in the precapillary circulation and permits fluid shifts into the interstitial compartment. CCB-related edema is more common in women and relates to upright posture, age, and the choice and dose of the CCB. Once present it can be slow to resolve without intervention. A number of strategies exist to treat CCB-related edema, including switching CCB classes, reducing the dosage, and/or adding a known venodilator such as a nitrate, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin-receptor blocker to the treatment regimen. Angiotensin-converting enzyme inhibitors have been best studied in this regard. Diuretics may alter the edema state somewhat, but at the expense of further reducing plasma volume. Traditional measures such as limiting the amount of time that a patient is upright and/or considering use of graduated compression stockings are useful adjunctive therapies. Discontinuing the CCB and switching to an alternative antihypertensive therapy will resolve the edema.
PMID: 12939574
[Indexed for MEDLINE] Free full text
Publication type, MeSH terms, Substance
LinkOut - more resources

대한약사회 지역의약품안전센터

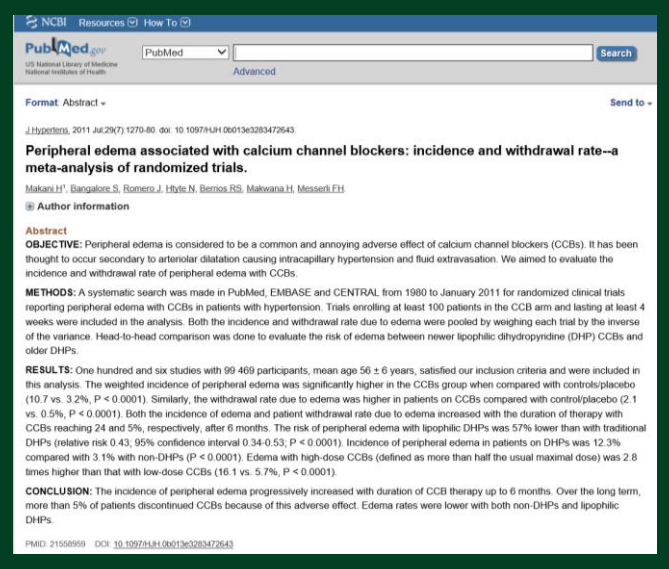
평가 의견 및 참고 사항

아모잘탄정과 다리 부종

저항성의 부적절한 변화에 따라 모세혈관 순환에 있어 정수압이 증가하고 체액이 간질구간으로 유입됩니다. CCB로 인한 부종은 여성에게서 더 잘 나타나며, 서 있는 자세, 연령, CCB의 종류 및 용량과 관련이 있습니다. CCB로 인한 부종이 발생하면 증상이 자연적으로 사라지기까지는 오랜 시간이 걸릴 수 있습니다. 이 때에는 CCB의 계열 변경, 용량 감소, nitrate와 같은 혈관확장제, ACE 억제제 및 ARB 추가 등을 통해 증상을 완화시킬 수 있습니다. 이뇨제는 부종 상태에 변화를 가져올 수 있으나 장기적으로 혈장량을 감소시킬 수 있습니다. 환자의 서 있는 시간을 제한하거나 압박 스타킹을 사용하는 것은 도움이 되는 보조 요법입니다.

CCB 복용을 중단하거나 대체 가능한 항고혈압 약물로 변경한다면 부종은 해소될 것입니다.

→ Makani H, et al.(2011). Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate-a meta-analysis of randomized trials. J Hypertens. 2011 Jul;29(7): 1270-80.에서는 1980-2011년동안 99,469명의 고혈압 환자를 대상으로 이루어진 106건의 무작위 임상시험에서 보고된 CCB 관련 말초 부종에 대한 systemic search를 수행하였습니다. 그 결과 평균 56 ± 6세의 환자들 중 CCB를 복용한 그룹이 대조군에 비해 유의하게 높은 말초 부종을 경험하였고(10.7 vs 3.2%, P<0.0001) 부종에 의한 약물 복용 중단 역시 대조군에 비해 높았습니다(2.1 vs 0.5%, P<0.0001). CCB 복용에 따른 부종 및 부종에 의한 약물 복용 중단은 6개월 후까지 기간에 비례하여 증가하였고 지방친화적인 DHPs(e.g. lercanidipine)의 말초 부종 발생률이 전통적인 DHPs에 비해 57% 낮았습니다. DHPs와 non-DHPs(e.g. ver-


NCBI Resources How To

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health — PubMed — Search — Advanced

Format: Abstract — Send to

J Hypertens. 2011 Jul;29(7):1270-80. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283472643.

Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate--a meta-analysis of randomized trials.

Makani H[1], Bangalore S, Romero J, Htyte N, Berrios RS, Makwana H, Messerli FH

Author information

Abstract

OBJECTIVE: Peripheral edema is considered to be a common and annoying adverse effect of calcium channel blockers (CCBs). It has been thought to occur secondary to arteriolar dilatation causing intracapillary hypertension and fluid extravasation. We aimed to evaluate the incidence and withdrawal rate of peripheral edema with CCBs.

METHODS: A systematic search was made in PubMed, EMBASE and CENTRAL from 1980 to January 2011 for randomized clinical trials reporting peripheral edema with CCBs in patients with hypertension. Trials enrolling at least 100 patients in the CCB arm and lasting at least 4 weeks were included in the analysis. Both the incidence and withdrawal rate due to edema were pooled by weighing each trial by the inverse of the variance. Head-to-head comparison was done to evaluate the risk of edema between newer lipophilic dihydropyridine (DHP) CCBs and older DHPs.

RESULTS: One hundred and six studies with 99 469 participants, mean age 56 ± 6 years, satisfied our inclusion criteria and were included in this analysis. The weighted incidence of peripheral edema was significantly higher in the CCBs group when compared with controls/placebo (10.7 vs. 3.2%, P < 0.0001). Similarly, the withdrawal rate due to edema was higher in patients on CCBs compared with control/placebo (2.1 vs. 0.5%, P < 0.0001). Both the incidence of edema and patient withdrawal rate due to edema increased with the duration of therapy with CCBs reaching 24 and 5%, respectively, after 6 months. The risk of peripheral edema with lipophilic DHPs was 57% lower than with traditional DHPs (relative risk 0.43; 95% confidence interval 0.34-0.53; P < 0.0001). Incidence of peripheral edema in patients on DHPs was 12.3% compared with 3.1% with non-DHPs (P < 0.0001). Edema with high-dose CCBs (defined as more than half the usual maximal dose) was 2.8 times higher than that with low-dose CCBs (16.1 vs. 5.7%, P < 0.0001).

CONCLUSION: The incidence of peripheral edema progressively increased with duration of CCB therapy up to 6 months. Over the long term, more than 5% of patients discontinued CCBs because of this adverse effect. Edema rates were lower with both non-DHPs and lipophilic DHPs.

PMID: 21558959 DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283472643

대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

아모잘탄정과 다리 부종

apamil, diltiazem)에서 말초 부종 발생률은 각각 12.3%와 3.1%로 non-DHPs에서 낮았습니다(P<0.0001). 고용량(최대 용량의 절반 이상)의 CCB를 사용한 경우, 저용량의 CCB를 사용했을 때보다 2.8배 높은 부종 발생률을 보였습니다(16.1 vs. 5.7%, P<0.0001).

별첨

Uppsala Monitoring Centre

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 **Certain**	▷ 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**	▷ 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**	▷ 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**	▷ 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**	▷ 비정상적 사례 또는 검사치 **Event or laboratory test abnormality** ▷ 적정한 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**	▷ 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**