

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 대구 칠곡우리약국 전경림 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



와파린과 메트로니다졸 병용 시 INR 증가

☞ 와파린을 복용 중인 43세 여성분이 산부인과 약 복용 후, 다리에 멍이 들었고 INR(international normalized ratio)이 2에서 5로 상승하였습니다.

- 1) 환자 정보: 43세 여성
- 2) 이상사례: 출혈 경향 증가

3) 복용 의약품 정보

와파린정 (warfarin)
씨제이후라시닐정

(metronidazole)

아세론정 (aceclofenac)
설프라이드정

(levosulpiride)
테나시드캡슐 (teprenone)



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

☞ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

☞ 상세 사항

→ WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정



보가 없으므로 가능함으로 평가합니다.

→ 와파린과 병용에 의한 출혈경향 증가가 의심됩니다.

1. 메트로니다졸은 와파린 및 다른 쿠마린계 항응고제의 작용을 증강시킬 수 있으므로, 이 약 치료 중 및 치료 후 8 일까지 항응고제의 용량을 조절해야 합니다.

2. 아세클로페낙 복용 후 드물게 빈혈, 매우 드물게 백혈구 감소증, 혈소판감소증이 보고되어 있습니다.

3. lexicomp의 약물 상호작용 평가 결과 치료 변경을 고려해야 하는 D등급입니다.

참고 사항

→ 2003년 10월 1일부터 2004년 9월 30일까지 17,895 명의 warfarin 복용 환자를 대상으로 코호트 연구를 진행한 결과 warfarin을 metronidazole(OR 1.578; 95% CI, 1.321-1.886)과 병용했을 때와 cephalosporins(OR 1.157; 95% CI, 1.043-1.285)와 병용했을 때 warfarin 단독 사용 시보다 출혈 경향이 증가하였습니다.

Warfarin을 단독 사용했을 때 14.2%에서 출혈이 발생하였으나 metronidazole과 병용 시 22.7%, cephalosporins와 병용 시 17.2%에서 출혈이 발생하였습니다. 반면 amiodarone, NSAIDs, fenofibrate 등의 약물은 warfarin 과 병용 투약하여도 출혈 경향에 영향을 미치지 않았으며 간질환 또는 심부전이 있는 환자에게서는 warfarin 복용에



의한 출혈 경향이 유의하게 증가하였습니다.

[Zhang K, et al.(2006), Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions, J Manag Care Pharm. 2006 Oct;12(8):640-8]

→ 78세 백인 여성인 상기도 감염에 의해 의원을 외래 방문하여 metronidazole 250mg을 5일간 하루 3번, levofloxacin 500mg을 6일간 하루 1번 복용하도록 처방받았습니다. 이 환자는 warfarin 7mg을 매일 복용하고 있었고 지난 3개월 간 약 2.5 정도의 안정적인 INR을 유지하고 있었습니다. 그러나 환자는 본인이 warfarin을 복용하고 있음을 누구에게도 알리지 않았습니다. 외래 방문 후 9일 이 지났을 때 환자는 다량의 코피로 인해 입원하였으며 INR은 8.0을 나타냈고 왼쪽 후두엽의 뇌내출혈이 발생한 것으로 확인되었습니다. Naranjo 알고리즘에 따라 해당 이상사례는 metronidazole과는 상당히 확실함(probable), levofloxacin과는 가능함(possible)을 나타냈습니다.

환자는 7일 간 입원 후 퇴원하였습니다. Metronidazole은 특히 S-warfarin의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 의약 관련 전문가는 이를 유의해야 합니다.

[Howard-Thompson A, et al.(2008), Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction, Am J Geriatr Pharmacother. 2008 Mar;6(1):33-6. doi: 10.1016]



→ Holt RK 등은 2002년 1월 1일부터 2009년 3월 30일 까지 퇴역군인을 대상으로 한 조사에서 warfarin을 복용하는 환자가 metronidazole 복용을 시작할 때, warfarin의 예방적 용량 감소가 치료 효과에 미치는 영향을 알아보았습니다. 20명의 환자 중 7명에게서는 warfarin를 예방적으로 용량 감소시켰고 13명은 용량을 그대로 유지하였습니다. 그 결과 두 군의 INR 변화의 차이는 1.28($p=0.01$)로 유의하였으며(용량을 감량하지 않고 그대로 유지한 군에서 INR 증가) warfarin 용량을 $34.6\% \pm 13.4\%$ 정도 감량하였을 때 INR에 유의한 변화가 없었습니다. Metronidazole 병용 전 warfarin을 예방적으로 감량할 경우 매일 복용하는 warfarin 평균 용량의 약 30%-35%를 감량하였을 때 warfarin의 항응고효과를 유지할 수 있을 것으로 보입니다.

[Holt RK, et al.(2010), Preemptive dose reduction of warfarin in patients initiating metronidazole, Drug Metabol Drug Interact. 2010;25(1-4):35-9]



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 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 ▷ 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	<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