

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



## 카르베딜롤 복용 후 건선 악화 이상사례 발생



### 이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 59세 남성
- ❖ 현재·과거 병력: 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 건선
- ❖ 진료 과목: 내과
- ❖ 투여 목적: 혈압 조절
- ❖ 의심 약물: 딜라트렌SR캡슐16mg(carvedilol)
- ❖ 병용 약물: 더블로우정40/10mg(amlodipine/telmisartan), 보령바이오아스트릭스캡슐100mg(aspirin), 리피로우정20mg(atorvastatin)
- ❖ 이상 사례: 건선 악화
- ❖ 투약 시작일: 2018년 11월 30일
- ❖ 발현 시점: 20여 일 지난 12월 10일 약국 재방문 시 건선이 너무 심해졌다고 밝힘
- ❖ 조치 사항: 투여 중지, 처방 변경
- ❖ 이상 사례 경과: 회복중 (증상 호전됨)
- ❖ 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



## 이상사례 보고 상세 내용

❶ 2014년 10월부터 항고혈압 약물을 복용해 온 59세 남성이 복용하던 더블로우정에 딜라트렌SR캡슐을 추가한 후 건선 증상이 매우 심해졌습니다. 환자는 고혈압 외에 건선, 고콜레스테롤혈증을 동반한 환자였으며 딜라트렌SR캡슐 복용 후 몸의 피부 염증이 심해지고 입술도 심하게 건조하여 껍질이 모두 벗겨질 정도였습니다.

다음 번 처방에서 딜라트렌SR캡슐을 losartan 100mg으로 변경하여 복용하였고 증상은 다소 호전되었습니다.

환자는 악화된 건선 치료를 위해 추가로 levocetirizine, cefaclor, hydrocortisone 등을 처방받아 복용하였습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

### 평가 의견 및 참고 사항

카르베딜롤 복용 후 건선 악화 이상사례 발생

❶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘상당히 확실함(probable)’으로 하였습니다.

❶ 딜라트렌SR캡슐(carvedilol)은  $\beta$  차단제로서 본태고혈압, 만성 안정협심증 치료에 사용되며 울혈심부전 환자에 있어 이뇨제, 디기탈리스 제제, ACE 억제제, 기타 혈관확장제 투여 시 보조 치료를 위해 사용됩니다.

비선택성  $\beta$  차단제로 알려져 있으나 일부 연구에서는 사람의 심장에서  $\beta_1$ 보다  $\beta_2$ 에 대한 차단 효과가 더욱 크게 나타난 바 있습니다.



복용 후 나타날 수 있는 이상반응으로는 중추신경계에서 때때로(0.1% 이상 1% 미만) 어지러움, 두통, 피로 등이 특히 치료 초기에 경증으로 발생할 수 있습니다.

심혈관계에서는 고도의 서맥, 쇼크, 방실차단, 심부전, 심정지 등 중대한 이상반응이 일어날 수 있으므로 심기능검사를 정기적으로 실시하고 증상 발생 시 감량 또는 투여 중지 등 적절한 조치를 취해야 하며 특히 처음 복용하거나 증량할 때 또는 갑자기 일어설 때 어지럼, 눈앞이 깜깜한 증상과 함께 혈압이 현저히 낮아질 수 있으며 드물게 의식을 상실할 수 있으므로 주의해야 합니다.

또한 호흡기도의 저항성이 증가될 수 있으며 구역, 설사, 복통 등이 발생할 수 있습니다.  $\beta$  차단제의 특성 상 잠복기의 당뇨병이 발현될 수 있으며 혈당조절이 억제될 수 있습니다. 피부 이상반응으로 두드러기, 가려움, 편평태선 유사반응(*lichen planus-like reaction*)이 나타날 수 있으며 특히  $\beta$  차단작용을 가지는 약물은 심상성 건선을 유발하거나 건선의 증상을 악화시키거나 건선양 발진을 나타낼 수 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. 의심 약물 투약 시 지속적이고 반복적인 이상반응이 발생하는 것을 고려할 때 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. 딜라트렌과 같이  $\beta$  차단 작용을 가지는 약물은 심상성 건선을 유발 또는 이 질병의 증상을 악화시키거나 건선 양 발진을 나타낼 수 있습니다.

→ 건선(psoriasis)은 임상적으로 만성 염증성 피부질환으로서 홍반, 선명한 경계를 가진 구진, 은빛 운모양 인설(silvery micaceous scale)로 덮인 판모양 등으로 나타납니다. 건선의 정확한 유발 원인은 밝혀진 바 없으나 발병에 있어 면역 체계와 유전적인 요소가 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다.

또한 감염, 스트레스, 약물치료 등 다양한 외부 요인이 건선을 악화시킬 수 있는데 일반적으로 건선을 유발시키거나 기존의 건선을 악화시키는 약물로 알려진 것에는 리튬, 금 염(gold salt),  $\beta$  차단제, 항말라리아제제 등이 있습니다.



이외에도 아드레날린성 길항제, 인터페론, gemfibrozil, 요오드, 디곡신, chlonidine 또한 건선을 악화시킬 수 있습니다.

[Višnja Milavec-Puretić, et al. Drug Induced Psoriasis. *Acta Dermato-ovenerol Croat.* 2011;19(1):39-42]

→ 20년간 홍반성 건선을 앓아 온 54세 남성이 관상동맥 우회로 이식술을 받은 후 심방세동 치료를 위해  $\beta$  차단제인 bisoprolol 복용 후 72시간 내에 건선의 급성 악화를 경험 한 사례가 있습니다.

$\beta$  차단제에 의한 건선의 악화는 cAMP(cyclic adenosine 3',5'-cyclic monophosphate) 전달 체계가 저해되는 것과 연관이 있다고 생각됩니다.  $\beta$  차단제에 의해 각질형성세포 (keratinocytes)의  $\beta 2$  수용체가 차단된 결과, 감소된 세포 내 칼슘 농도는 각질형성세포 또는 다핵형 백혈구 (polymorphonuclear leukocytes)의 증식을 가속화하며 이는 건선의 유발 및 악화에 있어 중요한 역할을하게 됩니다.

[Salman Waqar and Pradip K Sarkar. Exacerbation of psoriasis with  $\beta$ -blocker therapy. *CMAJ.* 2009 Jul 7; 181(1-2): 60]

→ cAMP(cyclic adenosine monophosphate)는 세포 내 전달물질로서 단백질을 자극하여 세포를 분화시키고 증식을 억제시킵니다.  $\beta 2$  차단제에 의해 상피의  $\beta 2$  수용체가



차단되면 표피 내 cAMP가 감소하여 각질형성세포가 과증식하게 됩니다.

반면  $\beta_1$  차단제(metoprolol, atenolol 등) 복용 후 나타난 발진에 대한 표본 생검에 따르면  $\beta_1$  차단제에 의해서는 주로 진피(dermis)의 호중구(neutrophils)에서 과도한 탈과립화(degranulation)가 나타난 것으로 밝혀졌습니다.

비선택성  $\beta$  차단제(propranolol, nadolol, sotalol 등)에 의한 발진은 대식세포(macrophages)에 의해 단백질 가수분해성 효소(proteolytic enzymes)가 과도하게 분비되어 나타난 것으로 보입니다.

$\beta_1$  차단제 및 비선택성  $\beta$  차단제 모두에서 복용 후 림프구, 호중구, 대식세포에 의한 과도한 효소 분비가 나타났으며 이는 세포의 과증식 및 피부의 건선양 증상과 연관 있을 것으로 유추됩니다.

또한 건선 환자가  $\beta$  차단제를 사용할 경우 T 세포의 인산화가 증가된다는 연구도 있었습니다. 이는 세포 내 칼슘 농도와 관련이 있습니다.

[Grace K. Kim, James Q. Del Rosso. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated?. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Jan; 3(1): 32–38]

→ Carvedilol은 비선택성  $\beta$  차단제로 알려져 있으나 사람



의 우심방에서  $\beta_1$  아드레날린성 수용체에 비해  $\beta_2$  아드레날린성 수용체에 대해 13배 효능을 보이는 경쟁적 길항제로 나타났습니다.

심부전 환자가 carvedilol을 만성으로 사용하였을 때 nor-adrenaline과 adrenaline에 대한 심방 섬유주(atrial trabeculae)의 심근 수축 민감도(inotropic sensitivity)는  $\beta_1$  차단제로 치료받은 환자에 비해 각각 5.6배, 91.2배 감소하였으며 지속적으로  $\beta_2$  아드레날린성 수용체에 대한 차단이 우세하게 나타났습니다.

[Molenaar P, et al. Carvedilol blocks beta2- more than beta1-adrenoceptors in human heart. *Cardiovasc Res.* 2006 Jan;69(1):128-39.]

→  $\beta$  차단제에 의한 건선의 유발 또는 보통의 건선이 홍피성 또는 농포성으로 악화되는 사례는 다수 보고된 바 있습니다. 보고된 바에 따르면 약물 복용 후 건선성 분화가 나타나기까지 걸리는 시간은 수 일에서 48주까지 매우 다양합니다.  $\beta$  차단제에 의해 건선성 분화가 나타날 경우 증상은 일반적으로  $\beta$  차단제가 중단될 때까지 항건선 약물에 대해 저항성을 가지게 됩니다.

모든  $\beta$  차단제가 건선을 유발하거나 악화시킬 가능성을 가지고 있으므로 건선 환자에게  $\beta$  차단제를 투여하는 것에 대해 주의를 기울여야 합니다.



[Julie Hong, Daniel Bernstein. A Review of Drugs That Induce or Exacerbate Psoriasis. *Psoriasis forum*, vol 18, Spring 2012]



# WHO-UMC 인과성 평가 기준

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