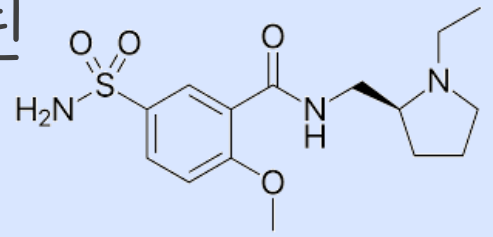


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 서울 가야온누리약국 이미순 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



레보설피리드 복용 후 유즙분비 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- ❖ 나이·성별: 32세 여성
- ❖ 현재 병력: 급성 위염
- ❖ 과거 병력: N/A
- ❖ 진료 과목: 내과
- ❖ 투여 목적: 위염 증상 완화 및 치료를 위해 복용
- ❖ 의심 약물: Levosulpiride 25mg(레보설피리드)
- ❖ 병용 약물: Esomeprazole 40mg(에스오메프라졸), almagate 500mg(알마게이트), tiopramide(티로프라미드)
- ❖ 이상 사례: 비산욕기유즙분비
- ❖ 투약 시작일: 2019년 4월 9일
- ❖ 발현 시점: 약물 복용 약 3-5일 후
- ❖ 조치 사항: 약물 처방 변경
- ❖ 이상 사례 경과: 약물 처방 변경 후 이상반응 호전됨
- ❖ 사후 조치: 4월 17일, 4월 25일 두 차례에 걸쳐 처방 변경 하였으며 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





이상사례 보고 상세 내용

32세 여성이 **급성 위염 증상의 완화 및 치료**를 위해 4월 9일 **levosulpiride 25mg(레보설피리드)**, esomeprazole 40mg(에스오메프라졸), almagate 500mg(알마게이트), tiropramide(티로프라미드)를 처방받아 **복용 중 유즙분비를 경험**하였습니다.

증상은 **복용 3-5일 후**에 나타났으며 환자는 4월 17일 처방에서 복용 약물을 cimetidine(시메티딘), almagate, rebamipide(레바미피드)로 변경하였고 4월 25일에는 ranitidine(라니티딘), almagate, benexate(베넥세이트)로 처방을 변경하였습니다. **처방 변경 후 동일한 이상반응은 나타나지 않았습니다.**



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

레보설피리드 복용 후 유즙분비 이상사례 발생

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

Levosulpiride 25mg(레보설피리드)은 기능성소화불량으로 인한 복부팽만감, 상복부불쾌감, 속쓰림, 트림, 구역, 구토 등의 치료에 사용되는 약물로서 성인에게 **1회 25mg을 1일 3회 식전에 경구투여**하도록 합니다. 고혈압 환자, 소아(추체외로 증상이 발현되기 쉬우므로 과량 투여하지 않도록 주의), 고령자에게 신중히 투여해야 하며 복용 후 내분비계 이상반





응으로 때때로($1/1,000$ 이상 $1/100$ 미만) **간뇌의 내분비기능조절이상(성선자극호르몬 분비 및 프로락틴분비 이상)**에 기인한다고 추정되는 **무월경, 유즙분비과다, 여성형유방증**이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나면 즉시 투약을 중지합니다. **추체외로계 이상반응**으로 드물게($1/10,000$ 이상 $1/1,000$ 미만) 진전, 혀의 꼬임, 초조감 등이 나타날 수 있으며, 장기투여 시 드물게 입주위 등의 불수의 운동(지연 이상운동(tardive dyskinesia))이 나타날 수 있고, 이는 약물투여 중시 시에도 지속될 수 있습니다.

특히 **무월경, 여성형유방증, 유즙분비과다, 성욕 증감 등의 이상반응은 장기투여 시 나타나는 경우가 많은데 이는 가역적입니다.**

고용량의 levosulpiride 제제는 일부 해외 국가에서 비정형 항정신병 치료제(atypical neuroleptics)로서 처방되는데 항정신병 치료과정에서 신경이완제로 투여하는 경우 신경이완제 악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome)이 보고된 바 있습니다. 고열, 근육강직, 운동불능, 자율신경계 장애, 무감각, 혼수상태로 발전가능한 의식상태의 변화 등이 나타날 경우 투여를 중단하고 조치를 취해야 합니다. 또한 고용량으로 사용하는 경우 심장의 이상, 뇌혈관 위험에 주의해야 합니다. 참고로 **levosulpiride은 3-4시간 후 최고 혈중농도에 도달하며 반감기는 4-9,10시간**으로 알려져 있습니다.*



* "Levosulpiride", Lexicomp®, last modified Mar 7. 2019, accessed Apr 30. 2019, <https://online.lexi.com>

☯ 상세 사항

→ 1. 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 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

2. Levosulpiride 복용 후 때때로 간뇌의 내분비 기능조절 이상(성선자극호르몬 분비 및 프로락틴 분비 이상)에 기인한 것으로 추정되는 무월경, 유즙분비 과다, 여성형 유방증이 나타 수 있습니다.

→ Levosulpiride는 sulpiride의 이성질체로서 1) D2 도파민 수용체 길항제, 2) 세로토닌 5HT-4 수용체 효능제, 두 가지 기능을 가지고 있습니다. 콜린성 작용을 나타내는 이러한 두 가지 기전을 통해 위장운동 촉진 효과를 나타냅니다. 1일 3회 25mg 경구 투여 시 위와 담낭의 배출(emptying)을 가속시키는 것으로 나타났으며 임상시험에서는 위약에 비해 소



화불량 증상을 감소시키는 데 효과가 있는 것으로 나타났습니다. 다른 도파민 길항제와 비교해서는 그 효과가 유사하거나 더 좋았습니다. 안전성 측면에서는 이상반응의 빈도가 다른 D 2 도파민 길항제와 유사하게 나타났습니다.

[Serra J, “Levosulpiride in the management of functional dyspepsia and delayed gastric emptying”, *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct; 33(8):586–90.]

→ Levosulpiride는 오심, 구토, 기능성 소화불량 치료를 위해 일부 아시아 국가와 유럽에서 널리 쓰이고 있는 의약품입니다. 항정신병 치료제로서의 levosulpiride는 망상 활성화계 (reticular activating system)의 구심성(afferent) 신호를 감소시켜 졸림을 유발하는 것으로 알려져 있습니다. 다른 항정신병 치료제보다 심하지는 않으나 고열, 근육 강직, 근육 손상을 동반하는 신경이완제 악성증후군을 일으킬 수 있습니다. 혈액 뇌 장벽(blood brain barrier) 외부에 자리하는 뇌하수체에 영향을 미쳐 체중 증가를 가져올 수 있으며 도파민 길항 효과에 의해 프로락틴(prolactin)의 혈중 농도를 증가시켜 유방 확대, 유방통, 유즙분비 등의 이상반응을 일으킬 수 있습니다. 이러한 이상반응은 용량을 줄임으로써 해소되기도 합니다.

[Aravind Gowtham, Bahiya Sulthana, Dhanya Satcheendran & Sujith Ovalath, “Levosulpiride Induced Parkinsonism and Other Movement Disorders”, *Neurology & Neurosurgery*, Volume 5 Issue 3, August 2017.]



Sulpiride는 비정형 항정신병 치료제로서 시상하부의 프로락틴 분비 호르몬을 증가시켜 최유제(galactagogue) 역할을 하기도 하나, 미국에서는 사용되지 않습니다. 일부 국가에서 최유제로 사용될 때에는 수유 개시를 위해 보통 1일 2-3회 50mg을 투여합니다.

모유 생성을 증가시키는 목적으로 sulpiride를 사용한 2건의 연구가 있었는데 Ylikorkala, et al.(1984)은 출산 후 4개월 시점에서 모유 생성이 부족하다고 느끼는 여성 24명을 대상으로 1일 3회 50mg의 sulpiride 투여군과 위약군으로 나누어 2주간 시험하였습니다. 일부 환자들에게는 구강용(buccal) oxytocin을 추가로 투여하였습니다. Sulpiride 군에서 1명, 위약군에서 3명의 여성이 효과 부족을 이유로 치료를 중단하였습니다.

1주차에 sulpiride 투여군에서 1일 모유 생성량은 $628 \pm 51\text{mL}$, 위약군에서는 $440 \pm 68\text{mL}$ 였으며 2주차에는 각각 $684 \pm 67\text{mL}$ 와 $423 \pm 60\text{mL}$ 로서 sulpiride에 의한 모유 증가가 유의하게 나타났습니다($P < 0.05$). Sulpiride를 투여 받은 군에서는 프로락틴의 혈중 농도 역시 높게 나타났습니다. Oxytocin의 보충 사용은 영아가 모유를 정상적으로 빨 수 있는 능력이 있는 경우에는 모유 생성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.



Aono T, et al.(1982)의 연구에서는 96명의 여성에게 산후 3일째부터 4일간 1일 2회 50mg의 sulpiride 또는 위약을 투여했습니다. 42명은 초산이었고 54명은 출산 경험이 있었습니다. 초산 여성군에서는 sulpiride 투여군과 위약군 모두에서 산후 1-5일 사이에 모유 생성이 증가하였습니다. 특히 sulpiride 그룹에서 4, 5일째에 유의하게 높은 모유 생성량을 보였는데($P < 0.01$), 특히 산후 3-5일 동안 sulpiride 그룹에서 위약군보다 모유 생성이 49.9% 증가하였습니다. 하지만 출산 경험이 있는 여성에게서는 sulpiride군과 위약군에서 모유 생성량의 유의한 차이가 없었습니다.

그러나 sulpiride 또는 chlorpromazine을 최유제로 사용하는 경우에는 추체외로증상 또는 체중 증가 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 주의해야 합니다.

[Michael P. Gabay, "Galactagogues: Medications That Induce Lactation", *Journal of Human Lactation*, 2002; 18; 274.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

| 인과성 용어 Causality term | 평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied |
|---|---|
| <p>확실히 Certain</p> | <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 |
| <p>상당히 확실히 Probable/Likely</p> | <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 |
| <p>가능함 Possible</p> | <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 |
| <p>가능성 적음 Unlikely</p> | <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 |
| <p>평가 곤란 Conditional/ Unclassified</p> | <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 |
| <p>평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable</p> | <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 |