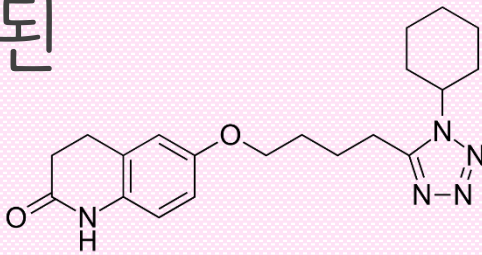


대한약사회 지역약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된
이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 대전 온누리약국 윤후원 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



실로스타졸 복용 후 두통 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	45세 남성
현재 병력	당뇨, 이상지질혈증
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	당뇨로 인한 손발 저림, 말초신경 저림 현상 완화를 위해 복용
의심 약물	Cilostazol 100mg(실로스타졸)
병용 약물	Teneligliptin/metformin 20/1000mg (테네리글립틴/메트포르민), fenofibrate(페노피브레이트), thiotic acid(티옥트산)
이상 사례	두통
투약 시작일	2019년 4월 12일
발현 시점	N/A
조치 사항	투여 중지
이상 사례 경과	회복중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



이상사례 보고 상세 내용

▶ 45세 남성이 **당뇨**로 인해 2018년 12월부터 **teneligliptin /metformin 20/1000mg(테네리글립틴/메트포르민)**과 **fenofibrate(페노피브레이트)**를 복용하기 시작했습니다.

4개월 정도 복용 후 **손발 저림 및 말초신경 저림 현상 완화**를 위해 **cilostazol 100mg(실로스타졸)**과 **thioctic acid(티옥트산)**을 추가로 처방받아 복용하였습니다. Cilostazol은 1일 2회, 그 외의 의약품은 1일 1회 복용하도록 처방받았습니다. 이후 환자는 **두통을 경험**하였으며 특히 **저녁에 cilostazol을 단독 복용한 후 증상이 심해졌다**고 합니다.

환자는 5월 13일 내과를 방문, 상담 후 cilostazol 투약을 중지하기로 하였습니다. **Cilostazol 투약 중지 후 증상에서 회복**중으로 보입니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

실로스타졸 복용 후 두통 이상사례 발생

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

▶ **Cilostazol**정은 만성동맥폐색증(버거씨병, 폐색성 동맥경화증, 당뇨병성 말초혈관병증 등)에 따른 궤양, 동통 및 냉감 등 허혈성 제증상의 개선 또는 뇌경색 발증 후 재발억제에 사용되는 약물로서 보통 성인 1회 100mg을 1일 2회 경구투여 합니다.





복용 후 발생가능한 중대한 이상반응으로 **출혈경향 증가**에 의한 뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상: 두통, 구역·구토, 의식장애, 반신불수 등), 폐출혈, 때때로 피하출혈, 드물게 소화관출혈, 비출혈, 안저출혈, 혈뇨 등이 나타날 수 있습니다. 이러한 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다.

또한 복용 후 광과민반응 등의 과민반응이 나타날 수 있으며 정신신경계 이상반응으로 불안, 신경통, 무력증, 이상한 꿈, 때때로 **두통·두중감**, 어지러움, 불면, 저린 감, 드물게 졸음, 진전 등이 나타날 수 있습니다.

국내에서 시판 후 조사 기간 동안 650례를 대상으로 실시한 안전성 평가에서 2.77%(18례)가 **두통**을 호소한 바 있으며 이는 **보고된 사례 중 가장 많은 빈도**를 차지했습니다.

음식물과 함께 이 약을 복용하면 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응 발생율이 증가될 수 있으므로 필요시 적절히 감량하도록 합니다. 특히, **고지방식에서 이 약의 흡수가 증가**하여 Cmax는 90%, AUC는 25%의 상승을 보였으므로 **고지방식을 섭취하는 환자의 경우에는 특히 주의**해야 합니다. 식사를 피하여 공복상태에서 복용할 것을 권고합니다.

▶ 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. **[상당히 확실함]** cilostazol정 복용 후 때때로(0.1-1%) 두통 · 두중감, 어지러움, 불면, 저린감이 나타날 수 있습니다.

Cilostazol 및 이의 대사체는 phosphodiesterase III 억제제로서 결과적으로 cyclic AMP가 증가하여 혈소판 응집을 가역적으로 억제하고 혈관을 이완시킵니다. 이 때 이완된 혈관이 주변 신경을 압박하여 두통이 발생하는 것으로 여겨집니다. 또한 저녁 식단이 아침 식단에 비해 고지방식일 경우 cilostazol의 흡수가 증가할 수 있습니다.

3. **[가능함]** teneligliptin/metformin 복용 후 나타날 수 있는 저혈당의 증상으로 어지러움, 발한, 두통 등이 있습니다.

4. **[가능함]** fenofibrate 복용 후 무력감, 고체온, 자주 어지럼, 두통, 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있습니다.

5. **[가능함]** thioctic acid 복용 후 드물게 포도당 이용률 증가에 의해 혈당이 떨어지는 경우가 있는데 이 경우 어지러움, 발한, 두통, 시력장애 등과 같은 저혈당증 유사증상이 나타날 수 있습니다.



▶ 문헌 조사

→ Cilostazol은 phosphodiesterase 3(PDE3)의 특이적 차단제로서 혈소판 응집을 막고 혈관을 확장시키는 작용을 가지고 있어 당뇨병환자에게서 뇌경색 진행을 예방하는 역할을 합니다. 그러나 전반적으로 투약 시 두통의 빈도가 높았고 이는 용량과 상관 있었습니다. 실제 임상에서도 투약 중 두통을 호소하여 약물을 중단하는 경우가 빈번합니다.

Cilostazol에 의한 두통 발생 기전은 일차적으로 혈관 평활근의 확장에 의한 혈류량 증가에 의한 것으로 알려져 있으며 약물에 의한 평활근 확장 반응은 경동맥 내중막의 두께와 음의 상관관계를 보입니다. 즉, cilostazol에 의한 두통의 발생은 약물에 의한 개개인의 혈관 팽창성과 연관이 있으므로 경동맥 내중막 두께가 얇을수록 혈관 팽창성이 크기 때문에 두통 발생 가능성이 높아질 수 있습니다.

122명의 환자를 세 군으로 나누어 제1군은 1일 1회 50mg 투여 시작 후 2주 간격으로 1일 2회 50mg, 1일 2회 100mg으로 증량하였고 제2군은 1일 2회 50mg로 투여 시작, 2주 후 1일 2회 100mg으로 증량하였습니다. 제3군은 처음부터 1일 2회 100mg을 투여하였을 때, 저용량부터 투여하여 증량한 제1군에서 다른 군에 비해 두통의 빈도와 중증도가 의미있게 감소하였습니다.

따라서 당뇨병환자의 심혈관계 질환 예방을 위한 cilostazol



사용 시 초기에 저용량으로 시작하여 서서히 권장 용량으로 증량함으로써 주된 부작용인 두통을 최소화할 수 있을 것 입니다.

[김효정 외 5인.(2006), 당뇨병환자에서 Cilostazol (Pletaal®) 투여 시 두통의 발생양상 비교 및 순응도 호전을 위한 증량방법, 당뇨병 제30권 제5호, 2006]

→ Cilostazol을 고지방 음식과 함께 복용하였을 때 Cmax는 90% 증가하였고 AUC는 25% 증가하는 것으로 나타났습니다(P<0.05). 경구 복용 cilostazol과 그 대사체는 흡수 속도 제한(absorption-rate limited)적인 약물로서 흡수가 매우 중요한 단계를 차지하는 약물입니다 (※ 참고로 허가사항 및 lexicomp 자료에 의하면 자몽주스와 함께 복용하는 경우 cilostazol의 혈중 농도가 상승하여 독성이 증가할 수 있습니다. Cilostazol은 공복이나 식전 30분 또는 식후 2시간 정도에 복용하도록 합니다).

[Bramer SL & Forbes WP.(1999), Relative bioavailability and effects of a high fat meal on single dose cilostazol pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37 Suppl 2:13-23.]

→ Cilostazol의 약동학적인 성격은 용량 25-300mg까지는 선형(linear)을 나타내며, 고지방 식이는 cilostazol의 흡수 속도와 양을 증가시킬 수 있습니다. 약 95-98%의 cilostazol은 혈장 단백질, 특히 알부민에 결합하는데, 경구 복용 후에는 P450 효소(3A4에 의해 대부분 대사되며 나머지는 2C19에



의해 대사됨)에 의해 광범위하게 대사됩니다. Cilostazol은 수용성이 낮아 주로 상부 위장관에서 흡수되며 하부 위장관으로 내려갈수록 흡수가 저하됩니다.

[Yo Han Kim, et al.(2015), Pharmacokinetic comparison of sustained- and immediate-release formulations of cilostazol after multiple oral doses in fed healthy male Korean volunteers, *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 3571–3577.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실히 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 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 확실히 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 ▷ 적절한 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