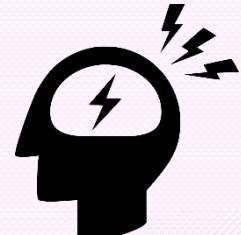
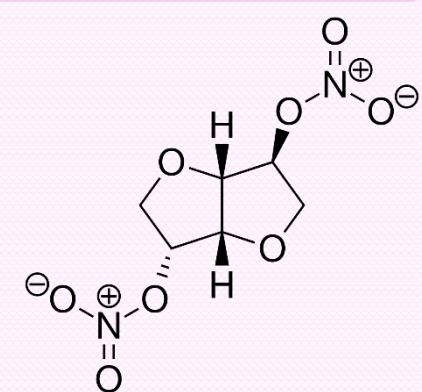


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 서울 곰달래약국 김선영 약사님과 서울대학교 약학대학 하동훈 실습생의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



이소소르비드이질산염 스프레이 사용 후 두통 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	55세 남성
현재 병력	고혈압, 이상지질혈증
과거 병력	N/A
진료 과목	순환기내과
투여 목적	협심증 유사 발작의 예방과 치료
의심 약물	Isosorbide dinitrate 25mg/ml(이소소르비드 이질산염)
병용 약물	Diltiazem hydrochloride 90mg(딜티아제염산염), atorvastatin 10mg(아토르바스타틴)/amlodipine 5mg(암로디핀) 복합제
이상사례	두통
투약 시작일	2020년 4월
발현 시점	발현 직후
조치 사항	약물 사용 중단
이상사례 경과	사용 중단 후 후유증 없이 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





▶ 55세 남성이 고혈압을 앓고 있으며 과로하거나 스트레스를 받는 경우 간헐적으로 심장이 조여드는 듯한 증상을 겪고 있습니다. 협심증 진단을 받지는 않았으나 필요 시 nitroglycerin 설하정을 사용하여 증상을 완화시키곤 하였습니다.

최근 심장을 조이는 듯한 증상이 나타나 과거에 처방받아 가지고 있던 isosorbide dinitrate 25mg/mL(이소소르비드이질산염) 스프레이를 사용하였는데 nitroglycerin 설하정 사용 시 겪지 못했던 두통을 경험하였습니다.

두통 증상은 투여 중지 후 사라졌습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항
이소소르비드이질산염스프레이 사용후 두통 이상사례 발생

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

→ 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 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.



2. [상당히 확실함] Isosorbide dinitrate 적용 후 매우 흔하게 두통, 흔하게 어지러움, 졸림이 나타날 수 있습니다. 투여초기 일시적으로 두통이 나타날 수 있습니다. 이소소르비드이질산염으로서 1회 1.25mg 1일 1-3회 구강내에 분무하는데, 구강에 분무할 때 흡입해서는 안되므로 용법을 잘 지켜 과량 투약되지 않도록 주의합니다.

3. [가능함] Diltiazem hydrochloride 복용 후 두통, 권태감, 두중감, 종아리경련, 무력감, 긴장향진, 감각이상, 어지러움, 혼동이 나타날 수 있습니다.

4. [가능함] Atorvastatin/amlodipine 복합제 복용 후 두통, 어지럼, 졸음 등이 나타날 수 있습니다.

▶ 상세 사항

Isosorbide dinitrate 스프레이는 갈색의 투명한 유리병에 들어있는 무색투명한 액체로서 에탄올과 폴리에틸렌글리콜 400을 포함하고 있으며 구강에 분무하여 사용합니다. **협심증 발작의 예방과 치료, 좌심부전을 수반하는 급성심근경색에 효능·효과**가 있으며 성인의 경우 1회 1.25mg 1일 1-3회 구강 내에 **분무**합니다.

처음 사용하기 전에는 추진가스가 없으므로 균질하게 분무될 때까지 용기를 바로 세워 스프레이 밸브를 세게 여러 번 누른 후 구강에 분무하여 다음 사용 시 즉시 분무하여 사용할 수 있으나 며칠간 사용하지 않았을 경우 분무력을 높이기 위해 밸



브를 다시 여러 번 눌러준 후 사용하는 것이 좋습니다. 사용 후 보호캡을 다시 씌워놓으며 별도의 지시가 없는 한 협심증 발작이 예상될 때 용기를 세우고 증상의 정도와 환자의 반응에 따라 **약 30초 간격으로 호흡을 멈춘 상태에서 구강에 분무**합니다(참고로 설하정의 경우 1회 0.3mg 또는 0.6mg을 설하 또는 구강 내에 녹여 사용하며 증상이 완화될 때까지 5분마다 반복 투여할 수 있습니다).

3회 복용(15분)한 후에도 통증이 계속되면 의사에게 알려야 합니다). **이때 흡입해서는 안됩니다**(이소소르비드이질산염스프레이는 구강점막을 통해 흡수되는 것이 가장 효과적이며 흡입할 경우 기도를 통해 폐로 들어가 약의 효능이 감소될 수 있습니다. 마찬가지로 분무 후 침을 삼키게 되면 약물이 위장관으로 손실되므로 최대한 입을 다물고 침을 삼키지 않는 것이 좋습니다).

사용 후 **매우 흔하게 두통**, 흔하게 빈맥, 기립성 저혈압, 어지러움, 졸림, 무력증, 혀 투여부위 작열감 등이 나타날 수 있습니다. 질산염제제에서 구역, 구토, 초조, 창백, 발한 등의 증상을 보이는 중증의 혈압강하효과가 보고되었으며 **이 약의 투여에 의해 메트헤모글로빈혈증 발생 보고**가 있었습니다. 산소교환이 불충분하게 이뤄진 폐포 부위에서 혈류가 상대적으로 재분배되므로 해당 제제 투여는 **동맥혈관 내의 산소함량을 갑자기 감소시켜(저산소혈증) 특히 관상동맥질환 환자에게서 심근 허혈**이 일어날 수 있습니다.



과도한 사용 시 **급격한 혈압강하에 의해 의식소실**이 나타날 수 있으며 이 약 사용 중 이 약이나 다른 **질산염제제에 대한 내약성이 생겨 작용이 감소**될 수 있으므로 고용량을 계속적으로 투여하지 않도록 합니다.

참고로 Lexicomp[®]에 의하면 **isosorbide dinitrate 스프레이** 이 사용 후 아래와 같은 이상반응이 나타날 수 있습니다.

[빈도 불명]

- ▶ 심혈관계: 저혈압, 반동성 고혈압, 실신, 불안정형 협심증
- ▶ **중추신경계: 두통**

한편 **nitroglycerin 설하정** 사용 후 나타날 수 있는 이상반응은 다음과 같습니다(Lexicomp[®]).

- ▶ >10%: **중추신경계: 두통**(패취, 크림(50–64%), 설하파우더, 구강스프레이: >2%)
- ▶ 심혈관계: 저혈압($\leq 4\%$), 실신($\leq 4\%$), 말초부종(구강스프레이: $\leq 2\%$)
- ▶ 중추신경계: 어지러움(>2%–6%), 저림(감각이상)(>2%)
- ▶ 위장관계: 복부통증(구강스프레이: $\leq 2\%$)
- ▶ 신경근육 & 골격계: 위약감(모든 설하 투여 형태: $\leq 2\%$)
- ▶ 호흡기계: 호흡곤란($\leq 2\%$), 인두염(구강스프레이: $\leq 2\%$), 비염(구강스프레이: $\leq 2\%$)



▶ 문헌 조사

해당 사례의 환자는 nitroglycerin 설하정 사용 시에는 두통을 느끼지 못했으나 isosorbide dinitrate 스프레이 사용 후 두통을 경험하였습니다. 이는 성분 또는 제형에 따른 차이일 수 있습니다. 아래의 자료에 의하면 isosorbide dinitrate는 nitroglycerin 보다 작용시간이 빠르며 지속시간이 길었습니다. 또한 스프레이 제제는 설하정보다 빠른 흡수와 효과를 나타내었습니다. 이러한 차이가 환자의 두통 발생과 관련 있을 수 있습니다.

[성분 비교] nitroglycerin vs isosorbide dinitrate

→ 협심증 환자 13명을 대상으로 isosorbide dinitrate 츄정과 nitroglycerin 설하정, 위약을 이용하여 비교실험한 결과 isosorbide dinitrate와 nitroglycerin은 13명 중 11명의 환자에게서 협심증 증상을 완전히 완화시키는 데에 효과적이었습니다. 위약은 전혀 효과가 없었습니다. 약물의 지속시간은 nitroglycerin 약 1시간 이상, isosorbide dinitrate 약 2.5-3시간으로 나타났습니다.

[Kattus AA, et al. (1979). Comparison of placebo, nitroglycerin, and isosorbide dinitrate for effectiveness of relief of angina and duration of action. *Chest*. 1979 Jan;75(1):17–23.]

→ 총 56명의 환자를 각 28명씩 nitroglycerin 구강스프레이와 isosorbide dinitrate 구강스프레이 투여군으로 나누어 실



험하였을 때(nitroglycerin 0.4mg 2회 분무, isosorbide dinitrate 1.25mg 2회 분무) nitroglycerin 투여군은 평균 74.11초, isosorbide dinitrate 투여군은 평균 67.16초 후 증상이 완화되었습니다. 이와 같은 평균 6.95초의 차이는 통계적으로 유의하지는 않았으나 isosorbide dinitrate 구강스프레이에서 작용시간이 보다 빠르게 나타났습니다.

[Guzik, J., Kanopka, M., Maciejewicz, J. et al. Comparison of the Efficacy of Isosorbide Dinitrate Spray and Nitroglycerin Spray in the Regression of Symptoms of Exercise-Induced Moderate Angina Pectoris. *Clin. Drug Invest.* 12, 146–155 (1996)]

[제형 비교] nitroglycerin 설하정 vs 스프레이

→ 평균 나이 33세(23–45세)의 건강한 성인 20명(여성 8명, 남성 12명)을 nitroglycerin 설하정 투여군과 구강스프레이 투여군으로 나누어 실험한 결과 구강스프레이 투여군에서 혈관확장이 보다 빠르고 효과적이며 오래 지속되었습니다. 그러나 두 제형에 의해 혈관이 최대로 확장되는 정도는 유사했습니다.

설하정의 경우 평균적으로 투여 3분 후 효과가 나타났는데 약물이 녹는 시간은 사람에 따라 꽤 큰 차이가 있었으며 녹는 시간이 오래 소요됨에 따라 약물의 생체이용이 지연되기도 하였습니다. 반면 구강스프레이는 분무 후 빠르게 흡수되었고 설하정보다 빠른 효과를 나타냈습니다(설하정 3분, 구강스프레이 2분 후 효과가 나타남).



고령 환자의 경우 틀니, 구강건조 등으로 인해 설하정이 녹는 시간이 더 오래 걸릴 수 있으므로 설하정과 구강스프레이의 작용 시작 시간 격차는 더 크게 벌어질 수 있습니다. 실제로 두 제형이 환자들의 가슴통증 증상을 완화시키고 ST분절을 정상화시키는 데 있어 정상 구강 점막을 가진 환자들에게서는 유의한 차이가 없었으나 구강건조증이 있는 환자들에게서는 설하정보다 구강스프레이 사용 시 허혈 증상이 보다 빠르게 해소되었습니다.

[Anique Ducharme, et al. (1999). Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. *The American Journal of Cardiology*. Voulme 84, Issue 8, P952–954, October 15, 1999.]

[질산염(nitrate) 제제와 두통]

→ 심혈관계 질환 치료에 사용되는 질산염은 이상반응으로 빈번하게 두통을 일으킬 수 있는데 질산염 유발성 두통은 다음과 같이 2가지 종류로 나눌 수 있습니다.

- (i) 투여 후 1시간 내에 나타나는 즉각적인 두통으로서 경미하거나 중등 정도의 증상을 나타내며 편두통의 특징이 없고 자발적으로 사라집니다.
- (ii) 지연되어 나타나며 중등 또는 심각한 편두통 형태로서(주로 편두통 과거력 또는 가족력이 있는 경우) 질산염 투여 3-6 시간 후에 나타나며 오심, 구토, 광선/소리 공포증 등을 동반하고 오래 지속됩니다.



이 두 종류의 두통은 발현시간과 증상이 다를 뿐 아니라 발현 가능한 위험환자군이 다릅니다. 최근 연구에 따르면 두통의 두 양상에 미치는 질산염의 기전 또한 다른 것으로 나타났는데 즉각적인 두통은 산화질소(nitric oxide, NO)의 분비에 의한 혈관 확장에 따른 것입니다. 반면 편두통은 칼시토닌 유전자와 관련된 펩타이드 또는 glutamate 등의 분비, cGMP(cyclic guanosine monophosphate), s-니트로실화 등이 매개하는 이온채널 기능의 변화에 의한 것으로 여겨집니다.

편두통 발생시에는 주로 triptans 등의 약물 치료가 필요하지만 이러한 약물은 대체로 질산염 제제와 병용금기이므로 협심증이 있는 환자에게 편두통이 나타났을 때 사용할 수 있는 새로운 약물이 필요할 수 있습니다.

협심증 발생 시 질산염을 사용하는 것은 19세기에 시작되었습니다. Amyl nitrite(1867년), glycerol trinitrate(nitroglycerin)(1914), isosorbide dinitrate(1961), isosorbide mononitrate(1981), molsidomine(1976) 등의 질산염 제제가 약물로서 생산되었습니다. 질산염 제제는 혈관확장을 통해 전·후부하를 감소시킴으로써 혈관 평활근을 이완시키고 심장의 긴장도와 산소 요구량을 감소시킵니다.

그러나 두통, 기립성 저혈압, 반사성 빈맥 등의 이상반응이 번번하게 나타날 수 있으며 이러한 이상반응은 투여 경로(설화, 정맥투여, 경구, 피부 등)와 관계없이 나타났습니다. 임상



자료에 의하면 두통 발생은 20-82% 사이에서 발생하며 약 10%는 참을 수 없는 두통에 의해 질산염 제제 사용을 중지합니다.

질산염이 두통을 유발하는 기전에는 산화질소가 관련되어 있다고 추정되지만 정확하게 밝혀지지는 않았습니다. 다만 현재 까지의 연구에 의하면 산화질소가 두개골 동맥 등을 확장시켜 두통이 나타나거나 산화질소에 의해 NO-cGMP 경로가 활성화되어 칼륨 등 여러 종류의 이온 채널이 영향을 받아 두통(주로 편두통 형태)이 나타날 수 있습니다.

[G Bagdy, et al. (2010). Headache-type adverse effects of NO donors: vasodilation and beyond. *Br J Pharmacol.* 2010 May; 160(1): 20-35.]



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