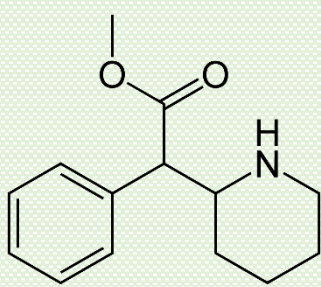


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된
이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 서울 열린약국 이병각 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



메틸페니데이트 복용 후 가슴두근거림 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	27세 남성(이상사례 발현 당시 25세)
현재 병력	주의력결핍과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)
과거 병력	가와사키병
진료 과목	정신건강의학과
투여 목적	ADHD 치료
의심 약물	Methylphenidate 서방정 36mg(메틸페니데이트)
병용 약물	Alprazolam 0.25mg(알프라졸람), aspirin(아스피린), clopidogrel(클로피도그렐)
이상사례	가슴두근거림
투약 시작일	2016년 12월
발현 시점	투약 개시 약 10개월 후인 2017년 10월
조치 사항	가슴두근거림 완화를 위해 alprazolam을 추가 복용하였으나 차도가 없어 atomoxetine으로 처방 변경
이상사례 경과	투여 중지 후 후유증 없이 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



이상사례 보고 상세 내용

▶ **6세에 가와사키병**을 앓은 후 현재까지 aspirin과 clopidogrel을 복용하고 있는 27세 남성이 2016년 12월, **22세에 주의력결핍과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, 이하 ADHD)**를 진단받아 **methylphenidate** 처방정 **27mg**을 1일 1회 복용했습니다.

1개월 후 **45mg으로 증량**하였으나 9개월 후인 2017년 10월 **가슴두근거림 증상**이 심해 **36mg으로 감량**하였습니다. 7개월 후 여전히 가슴두근거림이 완화되지 않아 **alprazolam을 추가** 처방받아 복용하였으나 증상은 사라지지 않았습니다.

3개월 후 처방에서 methylphenidate를 **atomoxetine 18mg으로 변경**하여 복용하였으며 그로부터 3개월 후 ADHD 관련 약물 복용을 중단하였습니다. 환자는 methylphenidate 중단 후 가슴두근거림을 호소하지 않은 것으로 보입니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

메틸페니데이트 복용 후 가슴두근거림 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**확실함(certain)**'으로 하였습니다.

- 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 동일한 반응이 나타났으므로 **확실함**으로 평가





합니다.

2. **[확실히]** methylphenidate 복용 후 가슴두근거림이 발생할 수 있습니다. ADHD에 대해 상용량의 흥분제를 투여중인 성인에서 돌연사, 뇌졸중, 심근 경색이 보고된 바 있습니다. 이러한 성인 사례에서 흥분제의 역할은 알려지지 않았으나 성인은 소아보다 중대한 구조적 심장이상, 심근증, 중대한 심장 박동 이상, 관상동맥 질환 또는 기타 중대한 심장 문제를 가질 가능성이 더 큼니다.

3. **[가능함]** alprazolam 복용 후 빈맥, 가슴통증이 나타날 수 있습니다. 또한 평형장애, 협조장애, 주의력장애, 기면, 떨림이 나타날 수 있습니다.

▶ 상세 사항

Methylphenidate는 주의력결핍과잉행동장애(이하 ADHD) 치료에 사용되며 DSM-IV(diagnostic and statistical manual of mental disorder, 정신질환의 진단 및 통계 편람) 기준에 부합하는 6세 이상 17세 이하의 소아 및 청소년과 18세 이상 65세 이하의 성인 ADHD 환자를 대상으로 한 임상시험에서 입증되었습니다. **ADHD 진단 시 환자의 모든 병력과 평가에 기초하여 진단**해야 하며 DSM 기준에 있는 특징적인 증상 존재 여부에만 의존하여 진단해서는 안됩니다.

이 약은 ADHD 환자에 대한 심리, 교육, 사회적 치료방법이 포함된 전체 치료프로그램 내의 필수적인 부분으로 사용될 수



있으나 **이 증상을 가지고 있는 모든 환자에게 필요한 것은 아닙니다.** 이 약은 환경적인 요인 및/또는 다른 일차성 정신과 장애에 **이차적으로 수반되어 증상을 나타내는 ADHD 환자**에게는 적합하지 않습니다.

1일 1회 오전에 경구투여하며 **오로스 서방정**이므로 정제를 씹거나 자르거나 분쇄해서는 안됩니다. 음식과 함께 복용해도 무관합니다. 초기 권장용량은 소아, 청소년 18mg/day, 성인은 18 또는 36mg/day이며 저용량에서 최적의 반응을 보이지 않는 환자의 경우 임상적 유의성 및 내약성 평가에 기초하여 **1주 간격으로 18mg씩 증량**할 수 있습니다. 단, 소아(6-12세)는 54mg/day, 청소년(13-17세) 72mg/day(2mg/kg/day와 비교하여 낮은 용량), 성인(18-65세) 72mg/day가 최대투여용량이므로 초과하지 않도록 합니다.

구조적인 심장 이상 또는 기타 중대한 심장 문제가 있는 소아와 청소년에게 methylphenidate와 같은 **중추신경계 흥분제**를 **상용량 투여하였을 때 돌연사**가 보고된 바 있습니다. 갑작스런 사망 위험을 증가시키는 것은 일부이긴 하지만 흥분제는 일반적으로 중대한 구조적 심장 이상, 심근증, 중대한 심장 박동 이상 또는 교감신경 흥분 영향을 받기 쉬운 **심각한 심장문제가 있는 소아나 청소년에게 사용해서는 안됩니다.**

성인 ADHD에 대해 상용량의 흥분제를 투여하였을 때 **돌연사, 뇌졸중, 심근경색** 등이 보고된 바 있습니다. 특히 **성인의**



경우 소아보다 심장문제가 중대할 수 있으므로 심장 이상을 가진 성인에게 일반적으로 흥분제를 투여해서는 안됩니다.

432명의 소아를 대상으로 장기간 비대조 시험에서 새로운 **틱 발생**이 9%(누적 발현율) 나타났으며 682명을 대상으로 한 두 번째 비대조 시험에서의 새로운 틱 누적 발현율은 1%였습니다.

또한 소아를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 methylphenidate는 위약에 비해 **휴지기 맥박**을 평균 2-6bpm, **수축기 및 확장기 혈압**을 약 1-4mmHg **상승**시켰습니다. 성인에서는 기립시 맥박이 3.9-9.8bpm 증가, 혈압은 0.1-2.2mmHg(수축기), -0.7-2.2mmHg(확장기) 변화가 있었습니다.

이외에도 **소아** 환자에게서 위약보다 높은 빈도로 나타난 이상반응으로 **불면, 어지러움, 기침, 상복부 통증, 구토** 등이 있었으며 **식욕 감퇴, 복통, 장기간 투여 시 체중감소** 등이 나타날 수 있습니다. **성인** 환자에게서 **식욕 감소, 체중 감소, 불면, 불안, 두통, 우울감, 떨림, 입안 건조, 구역** 등이 높은 빈도로 보고되었습니다.

참고로 해당 사례의 환자는 과거에 가와사키병을 앓은 적이 있습니다. 가와사키병은 주로 영유아에게서 발생하는 급성 혈관염으로서 염증에 의한 인체 조직 부종을 일으킬 수 있으며 치료하지 않을 경우 심장과 관상동맥 염증이 나타날 수 있습니다. 이러한 염증은 장기적으로 혈전, 동맥류, 심장마비 등의



심장 이상으로 이어질 수 있습니다. 따라서 이 환자는 건강한 성인에 비해 심장이 취약할 수 있습니다.

▶ 문헌 조사

→ Methylphenidate는 1944년에 처음 합성되었으며 barbiturate에 의해 혼수상태에 빠진 환자를 깨우는 각성제로 사용되었습니다. 현재는 ADHD 치료의 1차 선택약물로서 2000년 기준 미국에서만 2백만명 이상의 환자가 methylphenidate를 복용하고 있으며 아동이 대부분을 차지합니다(2011년 기준 미국에서 640만명 이상의 아동이 ADHD 진단을 받았으며 이 중 350만명 이상이 중추신경흥분제, 주로 methylphenidate를 복용하고 있습니다. John W Jackson. 2016).

Methylphenidate는 피페리딘에서 유도된 중추신경흥분제로서 초기 동물실험에서 뉴런으로부터 도파민 방출을 증가시키고 시냅스 간극에서 도파민 재흡수를 억제하였습니다. 이후 methylphenidate가 시냅스 이전의 세포막에 있는 도파민 수송체에 결합하여 도파민 재흡수를 저해하여 세포밖의 도파민 농도를 증가시킨다는 것이 입증되었습니다. 이는 amphetamine의 기전과 대조적인데 amphetamine은 신경말단으로부터 새로이 합성된 세포액의 도파민을 분비시킵니다.

도파민 수송체는 도파민 항상성 유지에 매우 중요한 조절제이며 methylphenidate 경구 상용량은 뇌에 존재하는 도파민 수송체 중 절반 이상에 결합하는 것으로 추정됩니다. 미세



투석법(microdialysis)을 이용한 연구에서 생체 내 methylphenidate는 뇌의 선조체(striatum)와 측좌핵(nucleus accumbens)에서 도파민의 세포 밖 농도를 증가시켰습니다. Methylphenidate는 뇌의 중요한 도파민성 영역에 직접적으로 영향을 미쳐 과잉행동에 변화를 가져옵니다

Methylphenidate는 노르에피네프린 재흡수에도 주목할만한 효과를 가지며 세로토닌 수송체에도 결합합니다. 따라서 methylphenidate는 여러 종류의 신경전달물질에 영향을 주어 과잉행동을 조절하는 것으로 가정할 수 있습니다.

도파민 수송체 관련 유전자가 손상된 쥐들은 기본적인 이동 활동(locomotor)이 높게 나타났으며 배움에 있어 결함을 나타냈습니다. 그러나 신경성 도파민 수송체의 부재에도 불구하고 methylphenidate를 투여하였을 때 과잉행동이 감소하였습니다. 이때 쥐들의 뇌 세로토닌 농도가 유의하게 증가하였으므로 methylphenidate는 도파민성 수용체에 결합하는 기전 외에도 세로토닌성 뉴런을 통해 도파민과 세로토닌의 신경성 순환 균형을 회복시킴으로서 과잉행동 감소를 나타내는 것으로 추측됩니다.

[Thomas D. Challman & James J. Lipsky. (2000). Methylphenidate: Its Pharmacology and Uses. *Mayo Clin Proc.* 75:711-721.]

→ Methylphenidate와 amphetamine 등의 중추신경흥분제는 FDA로부터 ADHD와 기면증 치료에 허가 받은 약물임



니다. 미국에서 ADHD 증상을 경험한 적이 있는 성인은 4.4 % 정도에 불과하나 모든 중추신경흥분제 관련 처방의 약 32 %가 성인을 대상으로 합니다. 성인에게 중추신경흥분제 처방이 많은 이유는 체중조절, 우울증과 관련된 피로, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 수면무호흡증으로 인한 과도한 졸림 등으로 인한 허가 외 사용이 많기 때문입니다. 이러한 증상들은 심혈관 질환과 관련이 있으며 특히 수면무호흡증을 포함한 수면 중 호흡 장애는 심혈관 생리에 좋지 않은 영향을 미쳐 심혈관 질환 및 부정맥에 취약한 상태로 만들 수 있습니다.

심혈관계 이상반응이 보고되고 실제로 생리적인 영향이 관찰됨에 따라 중추신경흥분제의 제품설명서는 ‘이미 심장질환 또는 구조적인 심장 이상이 있는 환자의 경우 갑작스러운 사망, 뇌졸중, 심근경색 위험이 있다’는 경고 내용을 포함하고 있습니다. 또한 FDA는 2011년 중추신경흥분제와 atomoxetine에 대해 ‘심각한 심장질환이 있거나 혈압·심박수 증가가 문제가 될 수 있는 환자에게 사용되어서는 안된다’는 안전 관련 발표를 하였습니다. FDA에 의하면 methylphenidate, dex-methylphenidate, dextroamphetamine, lisdexamphetamine, amphetamine, methamphetamine 등이 해당 흥분제에 속하며 주로 ADHD 치료에 사용되는 약물입니다. Amphetamine을 함유하지 않은 유사 흥분제로 atomoxetine이 있으며 FDA 발표에 포함되지 않았으나 modafinil, armodafinil 또한 유사 흥분제입니다.



중추신경흥분제는 각성작용을 일으키는 뇌간과 피질에 작용하여 노르에피네프린과 도파민이 시냅스 전 뉴런으로 재흡수되는 것을 억제하여 신경 외 공간으로 방출시킵니다. 카테콜아민의 순환이 증가하고 α 아드레날린성 수용체가 활성화되어 혈관수축과 혈압상승이 나타나며 심혈관계의 β_1 아드레날린성 수용체 활성화는 심장수축 및 심박수 증가와 연결됩니다. 연구에 의하면 중추신경흥분제 단기 사용에 의해서도 작지만 통계적으로 유의한 혈압 및 심박수의 증가가 있었으며 1년 동안 1일 1회 methylphenidate를 사용한 경우에도 유사한 결과가 나타났습니다.

Atomoxetine은 중추신경흥분제는 아니나 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제로서 ADHD 치료에 사용되며 노르아드레날린성 수용체와 신경전달물질계에 큰 영향을 미치지 않습니다. 그럼에도 불구하고 중추신경흥분제와 유사하게 혈압과 심박수를 증가시킨 바 있습니다.

혈압과 심박수의 증가는 심혈관계 위험을 증가시키며 methylphenidate 치료를 시작한 성인 환자에게서 갑작스러운 사망 또는 심실성 부정맥 위험이 1.8배 증가했다는 연구 결과도 있었습니다. 다만 이 연구에서 약물 용량과 위험은 비례하지 않았으며 기존에 심혈관 질환 여부를 확인하지 않았으므로 다소 논란의 여지가 있으나 이 결과는 참고할 만합니다.

건강한 인구에서는 중추신경흥분제 사용에 따른 심혈관계 영



향이 작고 심박수 및 혈압이 다소 상승할 수 있으나 기존에 심혈관계 질환이 있는 환자의 경우 사용 시 주의할 필요가 있습니다. 흥분제 또는 유사 흥분제에 의해 유발된 아드레날린성 활성화는 심혈관 기능이 손상된 환자의 자율신경계에 큰 영향을 미칠 수 있으며 이미 심혈관 질환이 있는 환자의 경우 심박수 및 혈압의 완만한 상승조차 기존의 심혈관 질환, 특히 부정맥을 악화시킬 수 있습니다. 만약 이러한 환자가 흥분제 치료를 시작한 경우에는 매우 주의해야 하며 심혈관계 모니터링을 적극적으로 하고 최대한 사용 기간을 줄이며 최저 유효 복용량으로 제한해야 합니다.

[Sarah Zukkoor. (2015). The Safety of Stimulant Medication Use in Cardiovascular and Arrhythmia Patients. *American College of Cardiology*, Expert Analysis, Apr 28.]

→ 성인 ADHD는 세계적으로 성인의 3-5%에서 나타나며 미국에서는 4.4%(남성 62%, 여성 38%)가 겪고 있습니다. Amphetamine류의 중추신경흥분제, methylphenidate, dextromethamphetamine, dextromethylphenidate, modafinil 등으로 치료하며 2010년 기준 20-44세 미국 성인의 약 2%가 ADHD 치료를 위한 중추신경흥분제를 사용하고 있었습니다. 이는 10년 전 자료와 비교하였을 때 남성은 188%, 여성은 265%에 해당하는 큰 증가였습니다. 성인 ADHD 환자 중 10.5%는 1개 이상의 심혈관계 질환을 가지고 있으며 이미 심혈관계 질환을 가지고 있는 성인 환자 중



ADHD 발생 시 중추신경흥분제로 치료를 시작하는 경우가 약 80%에 달했습니다. 심혈관계 질환이 있다는 사실이 중추신경흥분제 치료에 큰 영향을 주지 않은 것입니다.

성인 ADHD 환자는 건강한 생활습관을 유지하기 힘들 수 있으며 흡연, 비만 등 심혈관계 위험 요인을 가지고 있을 수 있고 약물 남용의 위험 또한 높습니다. 특히 어린 나이에 합법·불법적인 물질을 실험해보거나 위험하게 사용하는 경향이 크며 ADHD 환자는 불안(47%), 기분 장애(38%), 충동조절장애(20%), 약물/물질사용장애(15%)를 동반하는 경우가 많습니다.

중추신경흥분제 사용 후 급성심근경색과 심방세동이 나타난 사례를 소개합니다.

31세 백인 남성이 호흡곤란과 어지러움을 동반한 심계항진으로 응급실에 방문한 사례가 있었습니다. 환자는 15세에 ADHD 진단을 받았으며 혼합 amphetamine염을 처방받아 5년 동안 7.5mg을 복용하고 중지하였습니다. 그러나 최근 6개월 전 증상의 재발현으로 일상생활이 어려워져 20mg을 처방받아 1일 2회 복용하기 시작하였습니다. 3개월 전 심계항진이 5-10분간 지속되는 경험을 한 후 자체적으로 1일 1회 20mg으로 감량하여 복용하였는데 응급실 내원 당일에는 오전 20mg, 오후 10mg을 복용하였으며 저녁에 맥주 500mL를 마셨다고 합니다. 1-2시간 후 환자는 평소와 다른 심한 빈맥이 지



속되는 것을 느꼈으며 호흡 곤란과 어지러움이 동반되었습니다. 가슴통증, 오심, 발한 등은 없었습니다.

검사결과 환자는 혼합 amphetamine염에 의한 급성심근경색과 심방세동으로 진단받았으며 경구 diltiazem 30mg 1일 3회 복용하였고 3일째에 퇴원하였습니다. 환자는 평소 1일 1회 20mg 복용하던 혼합 amphetamine염을 30mg 복용하였으므로 평소보다 높은 용량에 의해 이러한 현상이 나타났을 수 있습니다. 또한 간에서 CYP450 효소는 알코올과 amphetamine의 대사에 관여하는데 알코올이 대사를 위해 amphetamine과 경쟁하여 amphetamine의 생체이용률을 향상시킬 수 있습니다.

세계적으로 성인 ADHD 환자는 증가하는 추세이며 따라서 건강하지 않은 성인 ADHD 환자들이 중추신경흥분제 치료에 노출될 가능성이 높아지고 있습니다. 이들 제제의 심혈관계 위험성에 대해서는 지속적으로 논쟁이 있으므로 임상에서 환자에 따라 안전성을 결정하고 위험을 평가할 필요성이 있습니다.

[A. Sinha, et al. (2016). Adult ADHD Medications and Their Cardiovascular Implications. *Case Rep Cardiol.* 2016: 2343691.]

→ 우리나라에서 2008-2011년의 건강보험자료를 기반으로 한 연구에서 최소 1회 이상 methylphenidate를 투여받은 아동 및 17세 이하 청소년 114,647명 중 1,224건의 심장 이



상사례가 보고되었습니다. 이들은 부정맥 864건, 고혈압 396건, 심근경색 52건, 뇌졸중 67건, 심부전 44건 등이었으며 이러한 이상반응은 주로 투여 후 2개월 이내에 나타났습니다.

특히 methylphenidate에 노출된 기간 동안 부정맥 위험이 증가하였으며(사건발생비율(incidence rate ratio, IRR) 1.61) 심근경색 위험은 유의하게 증가하지는 않았으나 투여 초반(8-56일)에 위험이 증가하는 경향을 나타냈습니다. 고혈압, 허혈성 뇌졸중, 심부전 등에 위험 증가가 유의하지 않았습니다.

심장 이상사례의 절대적인 발생 빈도는 낮은 편이지만 특히 경증의 ADHD 아동 환자 등에게 methylphenidate 사용 시 위험과 이익에 대해 신중하게 평가할 필요가 있습니다.

[Ju-Young Shin, et al. (2016). Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*. June 02; 353: i3123.]

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