

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 경기 시티약국 박연주 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

## ▶ 암로디핀 복용 후 후각이상 이상사례 발생 ◀

### 이상사례보고 접수 내용

나이·성별	72세 남성
현재 병력	고혈압
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	고혈압 치료를 위해 투여
의심 약물	암로디핀 5mg(amlodipine)
병용 약물	N/A
이상사례	후각이상
투약 시작일	약 15년 전
발현 시점	최근 1년 전부터
조치 사항	환자 임의로 2-3일에 1회 복용 중
이상사례 경과	임의로 감량 후 회복되는 느낌 ('회복중'으로 보고됨)
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

- 72세 남성이 고혈압 조절을 위해 15년 동안 암로디핀 5mg(am-lodipine)을 1일 1회 복용해왔습니다. 그러던 중 약 1년 전부터 냄새를 맡지 못하게 되었다고 합니다.

복용중인 약물은 암로디핀 뿐이며 환자 스스로가 이 약물 때문에 후각이상이 나타났다고 생각하여 1일 1회 복용으로 처방받았으나 임의로 2-3일에 1회 복용하였습니다.

이후 이상사례 보고 시 ‘회복중’으로 보고하였습니다.

## 평가 의견 및 참고 사항

### ■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘가능성 높음(probable)’으로 하였습니다.

1. **한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준에 따라 ‘가능성 높음(probable)’입니다.**(WHO-UMC 기준으로는 투여 중지 관련 정보가 없으로 ‘가능함(possible)').

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단에 대한 정보는 없으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)
- ④ 병용약물에 대한 정보가 없으며 (0)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 정보가 없고 (0)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 7점이며 이는 ‘가능성 높음(=상당히 확실함), 6-11점 > 70%’ 구간에 해당합니다.

2. [가능성 높음] 암로디핀 복용 후 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애 등이 나타날 수 있습니다. 또한 비염이 나타날 수 있으므로 후각에 영향을 주었을 수 있습니다.

## ■ 상세 사항

암로디핀(amlodipine)은 dihydropyridine 계열의 칼슘채널차단제(이하 CCB)로서 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근허혈증 또는 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의 협심증으로 인한 입원 위험성 감소/관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소에 효능·효과가 있습니다.

성인에게 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg까지 증량할 수 있습니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서 가장 흔하게 나타난 이상반응으로는 **홍조, 피로, 부종, 심계항진, 현기증, 두통, 졸음, 복통, 오심** 등이 있었으며 시판 후 비교적 적은 빈도의 무력, 권태감, 체중변화, 저혈압, 긴장항진, **감각저하/감각이상**, 미각이상, 귀에서 소리가 남, 시각이상 등이 보고된 바 있습니다.

암로디핀 복용 후 후각이상반응에 대해서는 허가사항에 특별히 기재된 바는 없으나 미국 Mayo 클리닉의 정보에 의하면 **암로디핀 복용 후 드물게(rare) 후각기능 변화**가 나타날 수 있다고 합니다.

## ■ 문헌 조사

- 약물이 화학적 감각(chemosensory) 기능에 영향을 미쳐 복약 이행도를 떨어뜨리는 경우가 종종 있습니다. 약물 자체의 쓴 맛, 금속성 맛 등에 의해 영향을 받을 때도 있지만 대체로 약물이 화학적 감각기능에 영향을 미치는 원인은 약물이 신호전달 경로, 생화학적 수용체, 효소, 수송체 등을 변화시키기 때문입니다. 약물치료를 받는 노인들의 화학적 감각 지각(perception)에 대한 연구에 의하면 처방약을 복용하는 환자들에게서 미각과 후각 손실이 가장 많이 나타났습니다. 약물유발성 화학적 감각 이상에는 정해진 치료법이 없습니다. 각 약물마다 고유한 특성을 지니고 있기 때문입니다.

현재까지 발표된 연구들을 참고하였을 때 미각에 이상을 일으킬 수 있는 약물은 350개 이상, 후각에 이상을 일으킬 수 있는 약물은 70개 이상입니다. 특히 2017년 기준으로 미국 100대 약물 중 50%가 미각이상을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었으며 이 중 후각이상을 유발할 수 있는 약물은 [표 1]과 같았습니다.

[표 1] 2017년 기준 미국 100대 약물 중 후각이상 유발 가능 약물

약물 계열	성분명
항생제	Amoxicillin Azithromycin Ciprofloxacin
항알레르기약물	Fluticasone Prednisone
항고혈압/심혈관계 약물	Amlodipine Diltiazem Enalapril
이상지질증 치료제	Atorvastatin Lovastatin Pravastatin
내분비계 약물	Levothyroxine

약물에 의한 화학적 감각이상은 주로 고령의 환자들에게서 나타났는데 이는 처방약 복용 빈도가 높기 때문이며 약물의 이상반응 자체가 상대적으로 연령이 높은 환자에게서 많이 발생하는 경향이 있습니다. 65세 이상의 환자는 35세 이하 환자보다 약물 복용 후 미각손실을 경험할 가능성이 4.4배 높다고 합니다.

약물에 의한 화학적 감각이상에 가장 큰 영향을 미치는 것은 개인 특이적인 성질이며 복용하고 있는 약물 간 상호작용 등도 영향을 미칠 수 있습니다.

약물이 후각에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 많지 않습니다. 다만 후각을 더욱 예민하게 하는 약물로  $\alpha_{1A}$ -아드레날린성 수용체 저해제, 레보티록신(levothyroxine), NMDA(N-methyl-D-aspartate) 길항제인 카로베린(caroverine), 메타콜린(methacholine) 등이 있었습니다.

미각 또는 후각손실은 약물외에도 암과 같은 질병과 자연스러운 노화 과정에 의한 것일 수 있습니다. 연구에 의하면 미각, 후각의 손실은 60세 이상에서 눈에 띄게 나타났으며 70세 이상에서는 더욱 심한 수준으로 나타난 바 있습니다.

[Susan S. Schiffman. (2018). Influence of medications on taste and smell. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery* 4, 84-91.]

● 매우 많은 약물이 복용 환자의 미각 및 후각에 변화를 가져올 수 있으나 유병률, 발생률, 인과관계를 정립하는 것은 다소 어렵습니다.

(1) 대부분의 보고가 일회성이며 임상연구가 거의 없고(2) 관련 약물보다는 환자의 기저 상태와 관련있는 경우가 많으며 (3) 약물 용량 및 기간에 따른 이상반응의 일관성이 없고 (4) 많은 경우 이상반응이 자발적으로 사라지며 (5) 약물 이상반응은 연령, 체중, 유전적 요소, 병용 약물 등에 따라 일부 개인에게서만 나타날 수 있기 때문

입니다.

예를 들어 항고혈압 약물은 상대적으로 연령이 높은 환자에게서 많이 사용되는데 화학적 감각기능은 연령이 높아질수록 자연적으로 저하되는 특성이 있으므로 나이와의 연관성을 고려해야 합니다. 약물이 화학적 감각기능에 영향을 미치는 데에는 다음과 같은 경로들이 있습니다.

- (1) 약물에 의해 점막이 마르거나 비충혈 증가, 미각의 구멍(pore)이 폐쇄되어 냄새유발 물질이 수용체에 도달하지 못함
- (2) 점액이나 타액의 구성성분 변화 등에 의해 수용체 영역에서 화학적 또는 이온 환경이 변화함
- (3) 약물이 효능제 또는 길항제로 작용하여 수용체와 상호작용 함
- (4) 칼슘 흐름 등에 영향을 미쳐 구심성·원심성 신경의 세포막에서 신경 자극 전달을 방해함
- (5) 시냅스 내에서 재흡수를 방해하는 등 신경전달물질의 기능에 영향을 미침
- (6) 뇌에서 감각을 부호화하고(sensory coding) 조절하는 영역에서 신경 네트워크 내부의 고차 상호작용 형태에 변화를 가져옴

특히 CCB에서는 니페디핀(nifedipine), 암로디핀, 딜티아젬(diltiazem) 등이 미각 또는 후각이상을 일으킬 수 있습니다.

약물에 의한 미각 또는 후각이상은 해당 약물 복용 중단 시 대체로 회복되지만 항상 그러한 것은 아닙니다. 실제로 많은 약물들이 복용 중단 후에도 회복되기까지 장기간, 또는 수 개월이 걸릴 수 있습니다. 참고로 아연 또는 종합비타민제 복용이 약물 유발성 화학적 감각 기능 이상 치료에 도움이 된다는 의견이 있습니다. 조직 결합성 아

연이 킬레이션되거나 고갈되어 이러한 이상반응이 나타날 수 있기 때문입니다. 그러나 아연 황산염의 지속적 사용에 대해서는 과학적으로 증명된 이점이 없으므로 비판의 목소리 또한 존재합니다.

약물에 의한 후각 또는 미각기능 이상 발생 시 약물 복용을 중단하거나 변경하는 것이 중요하지만 의료전문가와 환자 모두 이상반응이 지속될 수 있음을 인지해야 합니다. 아울러 환자의 직업을 고려하여(요리사, 향수관련 종사자, 와인 전문가, 배관공 등) 새로운 약물 복용을 시작하거나 변경할 때 드물더라도 후각 및 미각 변화가 나타날 수 있음을 고려하는 것이 좋겠습니다.

[Doty, R. L., & Bromley, S. M. (2004). Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1229–1254. doi:10.1016/j.otc.2004.05.002]

- 73세 여성이 부정맥 치료를 위해 메토프롤롤(metoprolol) 복용을 시작하고 3주 후 냄새를 맡는 능력이 없어진 것을 느껴(후각이상) 약물을 점차 감량한 후 중단하였습니다. 약물 중단 후 환자의 후각은 정상으로 회복되었으나 부정맥이 악화되어 아미오다론(amiodarone)을 복용하기 시작하였습니다. 약 2주 후 환자는 미각상실을 호소하였습니다. 이 또한 약물 복용 중단 후 회복되었습니다.

후각이상, 미각상실 등은 매우 드문 약물 이상반응입니다. 그러나 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEI), CCB, 이뇨제 등 항부정맥약물 복용 후 후각 및 미각이상을 보고한 사례들이 있었습니다.

이러한 반응을 일으킬 수 있는 기전으로 제시된 것에는 다음과 같은 이론들이 있으나 확실히 밝혀진바 없습니다.

- 1) 약물이 후각 수용체에 잘못 부착되어 수용체 이후의 신호전달 경로를 비활성화
- 2)  $\text{Na}^+$  또는  $\text{Ca}^{2+}$  채널 차단에 의해 후각 관련 신경 기능에 이상

- 3) 2차 전달자 또는 Na-K-ATPase의 중간체에 의해 후각 수용체 세포가 손상
- 4) 후각이상에 관여하는 단백질 합성에 문제 발생

일반적으로 미각이나 후각이상은 생명을 위협하는 이상반응이 아니므로 환자 본인이나 가족, 의료전문가에 의해 가볍게 다뤄질 수 있습니다. 그러나 이러한 이상반응은 환자의 신체적, 정신적 건강 및 삶의 질에 악영향을 미칠 수 있습니다. 또한 환자는 유해가스누출, 상한 음식, 연기 등의 냄새를 맡지 못해 직접적으로 위험에 처할 수 있습니다. 따라서 드문 이상반응이라 해도 약물에 의해 미각 또는 후각이상이 나타날 수 있음을 인지하는 것이 좋겠습니다.

[Che, Xiaoru, et al. (2018). Antiarrhythmic drug-induced smell and taste disturbances: A case report and literature review. *Medicine*: July – Volume 97 – Issue 29 – p e11112. doi: 10.1097/MD.0000000000011112]

## 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

### 시간적 선후관계

▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?

- 선후관계 합당 (+3)
- 선후관계 모순 (-3)
- 정보없음 (0)

### 감량 또는 중단

▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?

- 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3)
- 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2)
- 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0)
- 정보없음 (0)

### 유해사례의 과거력

▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?

- 예 (+1)
- 아니오 (-1)
- 정보없음 (0)

### 병용약물

▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?

- 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2)
- 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3)
- 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2)
- 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0)
- 정보없음 (0)

### 비약물요인

▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?

- 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)
- 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)
- 정보없음 (0)

### 약물에 대해 알려진 정보

- 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)

- 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)
- 알려진 바 없음 (0)

### 재투약

▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?

- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)
- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)
- 재투약하지 않음 (0)
- 정보없음 (0)

### 특이적인 검사

▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?

- 양성 (+3)
- 음성 (-1)
- 결과를 알 수 없음 (0)
- 정보없음 (0)

▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점

- 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%
- 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%
- 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%
- 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%