

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 충북 청주 대학약국 최슬기 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

➤ 리바룩사반 복용 후 혈뇨 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수내용

나이·성별	67세 남성
현재 병력	심방조동, 전립선비대증
과거 병력	N/A
진료 과목	심장내과, 비뇨기과
투여 목적	뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소를 위해 투여
의심 약물	리바룩사반 20mg(rivaroxaban)
병용 약물	두타스테리드 0.5mg(dutasteride), 암로디핀 10mg(amlodipine), 이소소르비드일질산염 20mg(isosorbide-5-mononitrate), 클로나제팜 0.5mg(clonazepam), 메토트렉세이트 2.5mg(methotrexate)
이상사례	혈뇨
투약 시작일	2020년 7월 27일
발현 시점	2020년 9월 경
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	회복중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 67세 남성 환자가 전립선비대증 수술을 받은 후 심방조동으로 인해 리바룩사반 20mg(rivaroxaban)을 복용하고 혈뇨를 경험하였습니다.

혈뇨와 질병과의 관련성을 배제할 수는 없으나 환자는 리바룩사반에 의한 출혈로 의심하고 있습니다. 이후 환자는 전립선비대증과 관련하여 재수술을 받았다고 합니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 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 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] 리바룩사반 20mg(rivaroxaban) 복용 후 흔하게 ($\geq 1/100$, $<1/10$) 비뇨생식기계 출혈(혈뇨, 월경과다)가 나타날 수 있습니다. 하지의 주요 정형외과 수술의 경우 지혈이 확인되고 나서, 수술 후 6-10시간 내에 약물을 시작할 것을 권하고 있습니다.

■ 상세 사항

리바룩사반(rivaroxaban)은 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중

및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소, 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절, 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈 전색전증 예방에 사용되는 약물로서 10mg은 식사와 관계없이, 15mg과 20mg은 식사와 함께 투여합니다.

리바록사반은 응고인자 Xa의 선택적 억제제로서 자유 응고인자 Xa를 억제하고 프로트롬빈분해효소(prothrombinase)의 활성을 저해합니다. 혈소판 응집에 직접적으로 작용하지는 않지만 응고인자 Xa를 저해하여 트롬빈(thrombin) 생성을 감소시킴으로써 혈소판 응집을 간접적으로 억제합니다.

리바록사반의 절대적인 생체이용률은 용량의존적인데 10mg의 경우 생체이용률은 80-100%로 음식의 영향을 받지 않습니다. 그러나 20mg은 공복에 복용 시 생체이용률이 약 66% 정도이나 음식과 함께 복용했을 때 39-76%의 생체이용률 증가가 나타났습니다. 따라서 리바록사반 15mg과 20mg은 음식과 함께 투여할 것을 권장합니다.

복용 2-4시간 후 최고 혈중 농도에 도달하며 제거율은 낮은 편으로 20-45세의 건강한 성인에게서 제거반감기는 5-9시간, 고령의 환자에게서는 11-13시간이었습니다.

다른 항응고제와 마찬가지로 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 하며 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단합니다.

복용 후 나타날 후 있는 흔한($\geq 1/100$, $<1/10$) 이상반응은 빈혈, 안구 출혈, 치은출혈, 위장관계 출혈, 치료 후 출혈, 비뇨생식기계 출혈(혈뇨, 월경과다 포함), 비출혈, 객혈, 반상출혈, 피부 및 피하 출혈 등 출혈 경향 증가에 의한 이상반응이 주를 이루며 발열, 말초

부종, 어지러움, 두통 등의 이상반응 또한 흔하게 나타날 수 있습니다.

해당 사례의 경우 질병에 의한 증상일 가능성이 있습니다. 전립선 비대증 환자에게서 혈뇨가 나타날 수 있는데 전립선의 혈관이 확장되거나 찢어져서 혈뇨가 발생하기도 합니다. 따라서 환자의 혈뇨는 리바록사반이 아닌 질병 자체에 의한 증상일 수 있으며 이를 판단하기 위해서는 보다 많은 정보와 전문가의 의견이 필요합니다.

■ 문헌 조사

- 인구 고령화에 따라 비뇨기계 질환과 심혈관계 질환을 동시에 앓고 있는 환자가 증가하고 있습니다. 특히 **남성의 경우 전립선비대증으로 인한 하부요로증상은 매우 흔하며** 증상이 심각하거나 약물 치료에 불응하는 경우 외과적 수술이 필요하기도 합니다.

심혈관계 질환이 있는 경우 약물 치료를 통해 수술 시점을 지연시킬 수는 있으나 만성적으로 항응고제를 복용하고 있는 환자 중 전립선비대증 수술이 필요한 환자들이 늘어나고 있습니다. **수술 시점과 수술 후 항응고제 치료 방법을 결정하는 것은 점차 중요한 문제로 대두되고 있습니다.**

2014년 미국 비뇨기과 학회(American Urological Association, 이하 AUA)는 비뇨기과 치료 시 항응고제 및 항혈소판제 사용에 관한 리뷰 논문을 발표하였는데 이에 따르면 **전립선비대증 수술 시 심혈관계 위험 요소가 있는 환자의 경우 수술 후 저용량의 아스피린을 지속적으로 복용하는 것이 좋습니다.** 이 경우 주요 출혈 위험이 증가하지 않았습니다.

AUA는 **출혈 위험이 완전히 감소한 후 항응고제 치료를 재개하는 것** 외에, 수술 후 항응고제 재투여 시점을 결정하기 위한 근거 자료

는 충분치 않다고 합니다.

2018년 유럽 비뇨기와 학회(European Association of Urology, EAU)의 가이드라인에 의하면 비신경인성 하부요로계 증상을 겪으며 만성적으로 항응고제를 복용하고 있는 남성 환자에게는 모든 유형의 레이저 전립선 절제술이 안전한 편입니다. EAU는 특히 전립선비대증 수술이 필요한 항응고제 복용 환자에게는 홀뮴 레이저를 이용한 전립선적출술(홀렙 수술, HoLEP)과 전립선광기화술(photoselective vaporization of the prostate, PVP)과 같은 레이저 적출술(enucleation) 또는 소작술(ablation)을 추천하고 있습니다.

[Heiman, J., Large, T., & Krambeck, A. (2018). Best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the patients requiring anticoagulation. *Therapeutic advances in urology*, 10(12), 431–436. <https://doi.org/10.1177/1756287218807591>]

● 2014년 AUA와 ICUD(International Consultation on Urological Diseases)는 비뇨기와 환자의 항응고제와 항혈소판제 치료에 대한 권고사항을 발표했습니다. 이에 따르면 수술 후 출혈 위험에 대해 인지하고 예방하는 것은 중요하지만 출혈에 대한 두려움으로 항응고제와 항혈소판제를 중단할 경우 동맥/정맥 혈전 색전증, 주요 심장 및 뇌혈관 질환, 뇌졸중 등 환자의 삶에 더 큰 영향을 미칠 수 있는 질병의 위험이 증가할 수 있습니다.

- 2차적 뇌졸중 예방을 위해 클로피도그렐이나 아스피린을 복용하고 있는 환자의 경우 수술 후에도 지속적으로 복용하는 것이 좋습니다.
- 비뇨기와 시술 전 12개월 이내에 약물방출스텐트 삽입술 또는 3개월 이내에 단순금속스텐트 시술을 한 환자의 경우 아스피린과 P2Y12 억제제를 이용한 이중항혈소판요법(dual antiplatelet

therapy, DAPT)을 **중단하지 않습니다**. 주요 심혈관 및 뇌혈관계 질환의 위험이 크기 때문입니다. 만약 이 기간 내에 긴급한 비뇨기과 시술이 필요한 환자의 경우 심장 전문의와 상의해야 하며 출혈 위험이 허용되는 수준에서, 클로피도그렐(clopidogrel), 프라수그렐(prasugrel), 티카그렐러(ticagrelor)는 중단하고 **아스피린**은 **지속**할 것을 권고합니다.

- **기계식 심장 판막**을 가진 환자는 **혈전 합병증 위험**이 높으므로 항응고제와 관련하여 전문가와 면밀히 상담해야 합니다.
- **저용량 아스피린**을 복용하고 있는 심혈관계 위험요소가 있는 환자의 경우 출혈 위험이 증가하지 않으므로 **수술 후에도 지속적으로 복용**할 수 있습니다.
- **특정 임상적 징후가 없는** 저용량 아스피린 복용 환자의 경우 수술팀이 지시할 때까지 **항응고제를 중단**할 수 있습니다.
- 비판막성 심방세동 환자의 경우 시술 전 NOAC(new oral anti-coagulants, 새로운 경구용 항응고제) 제제 관리는 **출혈 위험과 시술의 긴급성에 따라 분류**됩니다.

- ☞ **출혈 위험이 낮은 시술**: NOAC 치료법 변경할 필요가 없으며 와파린과 저분자량 헤파린 또한 변경할 필요가 없습니다.
- ☞ **긴급 시술**: 가능하다면 24-36시간 정도 시술을 미루고 심장, 혈액, 혈전 전문가와 상담하는 것이 좋습니다.
- ☞ **응급 시술**: 시술과 관련하여 출혈 위험이 증가한다면 전문가와 반드시 상의해야 하며 척추/경막 마취는 금기입니다.

- 위험이 큰 수술을 앞둔 심방세동 환자는 **수술 5일 전 와파린을 중단**하고 출혈 위험이 허용되는 수준일 경우 **수술 12-24시간 후 재개**합니다. 위험이 크거나 혈전색전증 위험이 큰 환자(기계식 심장

판막 환자 등)의 경우 미분획 헤파린 또는 저분자량 헤파린으로 연결(bridging)시키도록 합니다.

- 아픽사반, 다비가트란, 리바록사반 등의 NOAC 제제는 수술 2-5 일 전 중단하도록 하며 시점은 시술의 출혈 위험에 따라 결정합니다. 리바록사반 중단 시 뇌졸중 위험이 급격히 증가할 수 있으므로 연결 기간(periods of bridging)기간이 길어지더라도 헤파린과 같은 항응고제로 연결시키는 것이 좋습니다.
- 요관경검사(ureteroscopy) 시 항응고제와 항혈소판제를 중단하지 않아도 됩니다.
- 적절하게 선택된 환자들 중 걱정 INR을 유지하고 있는 혈전증 위험이 큰 환자가 레이저 시술을 받는 경우 항응고제와 항혈소판제를 중단하지 않아도 됩니다.

[Culkin, D. J., Exaire, E. J., Green, D., Soloway, M. S., Gross, A. J., Desai, M. R., White, J. R., & Lightner, D. J. (2014). Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. *The Journal of urology*, 192(4), 1026–1034. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.103>]

● 두개내 출혈, 위장관계 출혈 등은 항혈전제의 주요 이상반응으로 잘 알려져 있는 반면 혈뇨 및 합병증은 상대적으로 덜 알려진 이상반응입니다.

캐나다의 온타리오 지역에서 2002-2014년 동안 66세 이상의 전 인구를 대상으로 후향적 코호트 연구를 진행한 결과 2,518,064명의 환자 중 808,897명이 최소 1회 이상 항혈전제 처방을 받았으며 평균 연령은 72.1세(표준편차 6.8), 53%가 여성이었습니다. 약 7.3년(중간값) 간 추적 연구를 한 결과 항혈전제에 노출된 환자들은 1,000인년(person-years: 위험에 노출된 인구집단의 크기를 추정)

당 123.95건의 혈뇨 관련 합병증(응급실 방문, 입원, 육안으로 확인되는 혈뇨 치료를 위한 비뇨기과 시술 등을 포함)이 발생한 반면 노출되지 않은 인구군에서는 1,000인년당 80.17건이 발생하였습니다.

항혈전제의 종류에 따라 분류하였을 때 아스피린(≥ 82 mg)을 처방받은 환자는 315,639명, 다른 항혈소판제 275,887, 아픽사반 15,102명, 다비가트란 43,451명, 리바록사반 87,912명, 와파린 320,347명이었으며 혈뇨 관련 합병증은 항혈소판제보다 항응고제에 노출되었을 때 보다 많이 나타났고 상대적으로 오래된 약물(아스피린, 와파린)에 의한 발생 비율이 가장 낮았습니다.

혈뇨 관련 합병증 발생률은 항응고제 중 다비가트란에서 가장 낮았고 리바록사반에서 가장 높았습니다(혈뇨 관련 합병증 뿐 아니라 위장관 출혈과 월경 중인 여성의 비정상적인 자궁 출혈 또한 리바록사반 복용 시 가장 많이 보고되었으며 와파린과 NOAC은 비슷한 비율을 나타냈습니다).

클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐러, 티클로피딘(ticlopidine), 디피리다몰(dipyridamole)을 포함한 다른 항혈소판제 복용 시 혈뇨 관련 합병증 발생률이 아스피린보다 높았습니다.

항혈소판제와 항응고제를 병용하는 환자의 경우 유의하게 높은 비율의 혈뇨 관련 합병증을 나타냈으며 특히 입원이나 응급실 방문 비율이 상대적으로 높았습니다.

[Wallis CJD, Juvet T, Lee Y, et al. (2017). Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-Related Complications. *JAMA* ;318(13):1260–1271. doi:10.1001/jama.2017.13890]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div> <div>확실함</div> <div>Certain</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응</div> <div>Rechallenge satisfactory, if necessary</div> </div>
<div> <div>상당히 확실함</div> <div>Probable/Likely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음</div> <div>Rechallenge not required</div> </div>
<div> <div>가능함</div> <div>Possible</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div> </div>
<div> <div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div> </div>
<div> <div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치</div> <div>Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임</div> <div>Additional data under examination</div> </div>
<div> <div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div> </div>	<div> <div>▷ 이상반응을 암시하는 보고</div> <div>Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음</div> <div>Data cannot be supplemented or verified</div> </div>