대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 **대구 유일약국 양경숙 약사님**의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

글리메피리드와 병용약물 복용 후 저혈당증 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	67세 남성
현재 병력	상세불명의 협심증, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	제2형 당뇨병 치료를 위해 투여
의심 약물	글리메피리드 2mg (glimepiride)
병용 약물	트리플루살 300mg (triflusal), 비소프롤롤푸마르산염 2.5mg (bisoprolol), 로베글리타존 0.5mg (lobeglitazone), 시타글립틴 100mg (sitagliptin), 이소소르비드일질산염 50mg (isosorbide-5-mononitrate), 실라자프릴 2.5mg (cilazapril), 피타바스타틴 2mg (pitavastatin)
이상사례	저혈당증
투약 시작일	2018년
발현 시점	복용 시작 후 몇 달에 한 번씩 발생
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	회복중
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 67세 남성 환자가 협심증, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증을 앓고 있으며 2018년경 또는 그 이전부터 글리메피리드 2mg (glimepiride), 비소프롤롤푸마르산염 2.5mg (bisoprolol), 로베글리타존 0.5 mg (lobeglitazone), 시타글립틴 100mg (sitagliptin), 트리플루살 300mg (triflusal) 등을 복용해왔습니다.

환자는 당뇨병 치료제를 복용하기 시작한 후 몇 달에 한 번씩 심한 저혈당증을 경험하였고 의식을 잃어 응급실에 가는 경우도 여러 번 있었다고 합니다. 환자는 이러한 증상을 "수 년간 수 차례 겪었다"고 하였으며 최근에는 저혈당증의 징후로 땀도 나지 않고 그냥 쓰러졌다고 합니다. 다행히 의식을 잃지는 않았으며 본인이 저혈당증이라는 상황을 알고 가만히 누워서 회복되기를 기다렸다고 합니다.

환자는 글리메피리드 투여를 중지하였고 증상에서 회복중입니다.

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] 글리메피리드 2mg 복용 시 저혈당 발생의 위험이 증가합니다. 저혈당 증상으로 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면, 수면장애, 불안, 공격성, 집중력 저하, 얕은 호흡, 교감신경 흥분에 의한 빈맥, (주로 야간의) 서맥 등이 나타날 수 있는데,

1) 이러한 저혈당 증상은 병용하는 비소프롤롤푸마르산염 2.5mg에 의하여 은폐될 수 있습니다.

2) 트리플루살 300mg은 이 약은 경구용 혈당강하제의 작용을 증강시킬 수 있으므로 병용투여시에는 혈당강하제의 용량을 감량하여야 합니다.

3) 로베글리타존 0.5mg, 시타글립틴 100mg은 단독으로는 저혈당을 유발할 가능성이 낮으나 저혈당을 유발하는 약물 병용에 의해 저혈당 발생 위험이 증가할 수 있습니다.

■ 상세 사항

※ 글리메피리드(glimepiride)는 설포닐우레아(sulfonylurea, SU) 계열의 경구용 혈당강하제로서 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여합니다.

단독으로 투여하거나 경구용 혈당강하제로 혈당조절이 적절히 이루어지지 않는 경우 인슐린과 병용투여하거나 설포닐우레아계 또는 메트포르민 단독요법으로 혈당조절이 적절히 이루어지지 않는 경우 메트포르민과 병용투여합니다.

특히 투약 첫 주에 저혈당의 위험이 높으므로 주의 깊게 모니터링할 필요가 있으며 다른 약물과 병용투여 시 모니터링에 주의를 기울여야 합니다.

저혈당의 증상으로는 두통, 심한 배고픔, 구역, 구토, 피로, 수면장애, 불안, 공격성, 집중력 저하, 민첩성 또는 행동력 저하, 우울, 혼

란, 언어이상, 실어증, 시각장애, 진전, 불완전마비, 지각이상, 어지럼, 무력감, 자제력 상실, 일시적인 정신착란, 뇌경련, 졸음, 의식상실 및 혼수, 얕은 호흡, 서맥 등이 있습니다.

또한 아드레날린성 역조절(counterregulation)의 징후로서 발한, 차고 습한 피부, 불안, 빈맥, 고혈압, 두근거림, 협심증, 심부정맥 등의 증상이 나타날 수 있습니다. 중증 저혈당의 임상증상은 뇌졸중과 유사하며 대부분의 경우 저혈당을 교정하면 임상증상은 사라집니다.

※ 트리플루살(triflusal)은 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase)를 저해하여 트롬복산(thromboxane) A_2를 억제함으로써 항혈소판 효과를 나타냅니다. 혈전증에 의한 합병증을 포함하여 혈전색전질환 예방과 치료 및 혈소판 응집억제 목적으로 사용됩니다.

항혈소판제제로서 트리플루살은 미국에서는 허가 받지 않았으나 우리나라를 비롯, 유럽· 아시아· 아프리카· 남아메리카 등 25여개국에
서 사용하고 있습니다.

트리플루살은 살리실산염(salicylate)계열의 약물이지만 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid)인 아스피린의 유도체(derivative)는 아니며 트리플루오로메틸화(trifluoromethylated)된 유사체에 가깝습니다.

트리플루살은 또한 살살레이트(salsalate) 계열에 속하며 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) 계열의 약물로서 아스피린과는 다르나 체내에서 활성형인 살리실산(salicylic acid)으로 전환되고 이는 아스피린과 매우 유사합니다. 살살레이트 계열의 약물은 프로스타글란딘을 감소시켜 통증과 발열, 염증을 완화합니다.

살살레이트 계열의 약물은 항염증 반응에서는 아스피린과 유사하게 강력하지만 혈액의 항응고 효과에 있어서는 아스피린보다 약한

편입니다.

특히 허가사항에 따르면 트리플루살은 경구용 혈당강하제의 작용을 증강시킬 수 있으므로 병용투여 시에는 혈당강하제의 용량을 감량하여야 합니다.

※ 비소프롤롤(bisoprolol)은 β_1 선택성이 있는 β 차단제로서 좌심실 수축기능이 저하된 안정형 **만성 심부전 치료**에 사용됩니다. ACE 저해제 및 이뇨제, 필요에 따라 강심배당체와 병용합니다. 복용 후 **매우 흔하게 심혈관계 이상반응으로 서맥**이 나타날 수 있으며 흔하게 심부전의 악화, 현기증, 두통, 오심, 구토, 흔하지 않게 기관지 천식환자 또는 호흡기 폐쇄증 병력이 있는 환자의 기관지 경련 등이 나타날 수 있습니다.

특히 **특발성 저혈당증**이 나타날 수 있으며 **저혈당 증상을 은폐**할 수 있으므로 조절이 불충분한 당뇨병 환자와 장기간 절식상태의 환자에게는 신중히 투여해야 합니다.

비소프롤롤은 β_2 수용체에 대한 친화력이 적어 저혈당 작용을 나타내지 않는 편이지만 저혈당 증상(특히 빈맥)이 은폐될 수 있으므로 당뇨병 환자에는 주의하여 사용해야 합니다.

■ 문헌 조사

[설포닐우레아 계열의 약물 상호작용]

● 제2형 당뇨병 환자는 여러 가지 약물을 평생 복용해야 하는 경우가 많기 때문에 다른 약물이나 식품과의 상호작용에 주의를 기울여야 합니다. 특히 **여러 약물을 복용하는 환자에게서 인지 장애, 어지러움에 의한 낙상, 체중 변화, 심혈관 질환 등의 문제가 자주 발생**하며 나이가 들어감에 따라 간, 신장의 능력이 감소하기 때문에 **노인 환자에게서 약물 상호작용에 더욱 주의**해야 합니다.

특히 낙상은 고령 환자에게서 빈번한 문제이며 당뇨병 환자에서는 저혈당으로 인해 종종 발생합니다. **저혈당증과 낙상의 위험은 선택한 당뇨병 치료제에 따라 달라지는데** 인슐린 사용 시 그 위험이 크지만 새로운 인슐린 유사체들에서는 안전성이 향상되었습니다. **저혈당증 위험은 특히 설포닐우레아 제제가 고령 환자에게 처방될 때 높아집니다**.

당뇨병 치료제는 2개 이상일 때 혈당 저하 효과가 좋지만 그만큼 **저혈당증 위험**도 증가하며 특히 **설포닐우레아가 포함될 경우 위험이 더욱 증가**합니다. 당뇨병 치료제 병용 요법에서 자주 나타나는 약력학적 상호작용으로는 **체중 증가, 체액 저류, 저혈당증** 등이 있으며 이는 **설포닐우레아, 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD), 인슐린 등**을 사용할 때 가장 자주 발생합니다.

특별히 임상적으로 상호작용이 중요한 약물에는 다음과 같은 것들이 있습니다.

→ β 차단제: 저혈당 증상을 은폐할 수 있음
→ 티아지드(thiazides): 인슐린 감수성을 저해하고 인슐린 저항성을 증가시키며 기초 인슐린 농도를 증가시키고 혈장 포도당 농도를 증가시킬 수 있음)
→ 니아신(niacin): 혈중 포도당 농도를 증가시킬 수 있음
→ 전신 작용 클루코코르티코이드(glucocorticoids): 혈중 포도당 농도를 증가시킬 수 있음

당뇨병 치료제와 관련하여 임상적인 약물 상호작용은 주로 **설포닐우레아, 메트포르민, 티아졸리딘디온(피오글리타존(pioglitazone), 로지글리타존(rosiglitazone) 등)**에서 발생하는데 약물 상호작용은 새로운 약물을 투여하거나 용량을 조절할 때 특히 중요합니다.

예를 들어 감염 상태인 환자가 설포닐우레아를 투여 받고 있을 때 클래리트로마이신(clarithromycin)을 사용한다면 클래리트로마이신은 강력한 CYP3A4와 P-당단백질 억제제이므로 저혈당증의 위험이 증가할 수 있습니다.

설포닐우레아는 혈중 포도당 농도와는 독립적으로 췌장 β 세포에서 아데노신삼인산 의존성 칼륨채널을 억제합니다.

글리벤클라미드(glibenclamide), 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide)가 주로 사용되는 설포닐유레아 계열의 약물이며 이들은 **혈중 포도당 농도와 독립적으로 움직이기 때문에 저혈당증의 위험이 큽니다**. 설포닐우레아는 생체이용률이 높으며 **CYP 2C9, CYP3A4 등에 의해 대사**됩니다. **혈장 단백질 결합률이 높고** (95-99%) CYP에 의해 대사되기 때문에 약물 상호작용이 큰 편이며 **위장관에서의 흡수는 pH에 의존**하기 때문에 위의 작은 pH 변화도 설포닐우레아의 생체이용률에 큰 영향을 미칠 수 있습니다.

특히 CYP2C9를 억제하는 아미오다론(amiodarone), 시메티딘(cimetidine), 플루코나졸(fluconazole), 플루옥세틴(fluoxetine), 플루바스타틴(fluvastatin), 메트로니다졸(metronidazole) 등의 약물 병용 시 **설포닐우레아의 대사가 저해되어 저혈당증이 발생할 위험**이 커집니다.

기전이 명확히 밝혀지지는 않았으나 설포닐우레아와 상호작용을 하는 약물들은 매우 많습니다. **NSAIDs나 살리실산염은 설포닐우레아와 병용 시 저혈당증 위험을 증가**시킬 수 있으며 **알코올** 또한 간의 포도당신생을 억제하여 저혈당증을 발생시킬 수 있고 홍조 등 디설피람(disulfiram) 유사 반응이 나타날 수 있습니다.

일반의약품에 많이 포함되어 있는 **마그네슘**은 설포닐우레아의 장흡수를 증가시켜 저혈당증 위험을 발생시킬 수 있으므로 **마그네슘**

이 포함된 제산제를 복용할 경우 설포닐우레아를 1시간 먼저 복용하도록 하는 것이 좋겠습니다.

[표 1] 설포닐우레아와 병용 시 저혈당증 위험을 증가시키는 약물

상호작용 위험이 있는 약물	기전	임상적 필요 조치	임상적 관련성
플루코나졸, 미코나졸, 피브레이트, H2-길항제, 페닐부타존, 설폰아마이드, 클로람페니콜	CYP2C9을 억제	가능하다면 설포닐우레아 용량을 줄이고 혈중 포도당 모니터링	중간
클래리트로마이신, 베라파밀	P-당단백질과 CYP 효소를 억제		
살리실산, 페닐부타존, 설폰아마이드, 헤파린	**혈중 단백결합을 치환함**	혈중 포도당 모니터링	낮음
ACE 저해제	혈관확장을 통해 조직의 인슐린 감수성을 증가시킴		
에탄올	당신생을 억제	알코올 소비 증가를 피하도록 함	높음
마그네슘염	위의 pH를 증가시킴	제산제 복용 최소 1시간 전에 설포닐우레아 약물을 복용하도록 함	불확실
DPP-4 억제제, GLP1 유사체	시너지 효과	용량 감량	중간

[Marcus May and Christoph Schindler. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*. Apr; 7(2): 69–83. Published online 2016 Mar 31. doi: 10.1177/2042018816638050]

[살리실산염의 혈당 강하 효과]

- 제 2형 당뇨병 환자 28명을 3그룹으로 나누어 각각 **트리플루살 600mg, 트리플루살 900mg, 위약을 4주간 투여** 후 비교한 실험과 쥐를 이용한 생체 외 실험에서 **트리플루살은 공복 혈중 포도당 농도를 유의하게 감소**시켰습니다.

인슐린 감수성이나 저항성에는 큰 변화가 없었으나 **인슐린 분비가 트리플루살의 용량에 의존적으로 유의하게 증가**하였습니다.

살리실산염은 β세포에 직접적으로 작용하여 인슐린 분비를 유도함으로써 혈중 포도당 농도를 감소시킬 수 있습니다.

[Jose´-Manuel Ferna´ ndez-Real, et al. (2008). Salicylates Increase Insulin Secretion in Healthy Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2008, 93(7):2523–2530.]

- **낮은 수준의 염증 반응**은 비만과 관련된 **인슐린 저항성에 영향**을 미쳐 **제2형 당뇨병 위험을 증가**시킬 수 있습니다.

당뇨병 환자는 아니지만 비만(BMI≥30 kg m−2)인 사람 40명을 대상으로 **항염증 작용이 있는 살살레이트가 인슐린 분비에 미치는 영향**에 대해 위약-대조군 실험을 수행한 결과, 22명에게 1일 3g의 살살레이트를 7일간 투여했을 때 위약군에 비해 **공복 혈장 포도당 농도가 유의하게 감소**하였습니다(평균 [표준편차]; 4.83 [0.28] vs 5.11 [0.33] mmol/l, p=0.001). **살리실산염은 인슐린 농도를 증가시켜 혈당을 강하**시킬 수 있습니다.

[J. Koska, et al. (2009). The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: results of a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. Mar; 52(3): 385–393. Published online 2008 Dec 23. doi: 10.1007/s00125-008-1239-x]

[β 차단제의 저혈당증 은폐 및 혈당 강하 효과]

- β 차단제는 아드레날린성 효과를 억제하므로 저혈당증에서 나타나는 **초기 말초 효과인 떨림과 빈맥이 가려질 수 있습니다**(masking). 따라서 환자는 심각한 저혈당증과 같은 잠재적인 위험을 인지하지 못할 수 있습니다.

또한 **β_2 차단제는 근육과 간에서 글리코겐 분해를 억제**할 수 있습니다. 글리코겐 분해는 저혈당증에서 회복되는 데에 필요한 기전 중 하나이므로 **β_2 차단제에 의해 저혈당증으로부터의 회복이 느려질 수 있습니다**.

[Edoardo Casiglia & Valérie Tikhonoff. (2017). Long-Standing Problem of β-Blocker–Elicited Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. Hypertension American Heart Association. July Vol 70, Issue 1. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09378]

- β 차단제는 기존의 저혈당증을 악화시키거나 저혈당증으로부터의 회복을 지연시킬 수 있습니다. **β 차단제가 교감신경에 의해 촉진되는 간에서의 포도당 생성을 억제**하여 저혈당증을 유발할 수 있으며 **아드레날린성 역조절(counterregulation)이 억제되어 글리코겐 분해가 감소**할 수 있습니다.

프로프라놀롤(propranolol)과 같은 심장 비선택적 β 차단제는 심장 선택적인 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol)에 비해 저혈당증을 일으킬 가능성이 높지만 **아테놀롤이나 메토프롤롤 복용 환자 또한 β 차단제에 의한 저혈당증 발생 가능성에 주의**를 기울여야 합니다.

β 차단제는 저혈당증의 증상을 가릴(masking) 수 있는데 특히 **카테콜아민 매개의 신경성 저혈당증 증상이 가려질 수 있습니다**. **떨림, 심계항진 등의 증상과 배고픔, 자극과민성(irritability), 혼란 등의 증**

상도 가려질 수 있습니다. 그러나 땀이 나는 증상은 β 차단제에 의해 가려지지 않으므로 **β 차단제 복용 환자의 경우 땀, 발한이 저혈당증의 유일한 징후**가 될 수 있습니다.

[Mays H. Vue & Stephen M. Setter. (2011). Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. *Diabetes Spectrum* Aug; 24(3): 171-177. https://doi.org/10.2337/diaspect.24.3.171]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실함 Certain	▷ 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 확실함 Probable/Likely	▷ 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	▷ 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	▷ 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	▷ 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	▷ 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