

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 대구 행복약국 이혜영 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 클로르페니라민 복용 후 기억상실 이상사례 발생 ◀

이상사례보고 접수 내용

나이·성별	55세 여성		
현재 병력	카타르성 후두염		
과거 병력	N/A		
진료 과목	내과		
투여 목적	후두염 및 감기 증상 완화를 위해 복용		
의심 약물	클로르페니라민(chlorpheniramine)·디하이드로코데인(dihydrocodeine)·메틸에페드린(methylephedrine) + 구아이페네신(guaifenesin) 복합정제 e.g., 코푸정®, 코대원정®, 코데날정® 등		
	+ 염화암모늄(ammonium chloride) 복합시럽제 e.g., 코푸시럽®, 코대원포르테시럽®, 코데날시럽®, 코푸진시럽®, 코포나시럽® 등		
병용 약물	세푸록сим(cefuroxime), 베포타스틴(bepotastine), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)		
이상사례	기억상실		
투약 시작일	2020년 12월 7일		
발현 시점	약물 투여 3시간 정도 후		
조치 사항	투여중지		
이상사례 경과	N/A		
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함		

이상사례보고 상세 내용

● 55세 여성 환자가 카타르성(다량의 점액을 혼합한 삼출액이 점막표면에 흘러나오는 점액분비항진 상태)후두염 및 감기 증상 완화를 위해 세푸록심(cefuroxime), 베포타스틴(bepotastine), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)을 복용중이었으며 **클로르페니라민(chlorpheniramine)**·**디히드로코데인(dihydrocodeine)**·**메틸에페드린(methylephedrine)**·**구아이페네신(guaifenesin)** **복합정제**(e.g., 코푸정®, 코대원정®, 코데날정® 등)와 **클로르페니라민**·**디히드로코데인**·**메틸에페드린**·**염화암모늄(ammonium chloride)** **복합시럽제**(e.g., 코푸시럽®, 코대원포르테시럽®, 코데날시럽®, 코푸진시럽®, 코포나시럽® 등)를 추가로 처방받았습니다.

복약상담 시 **복합정제와 복합시럽제**를 간격을 두고 복용하도록 안내하였으나 환자는 **동시에 복용**하였고 이후 **3시간 가량의 기억을 상실**하였습니다. 환자는 병원에 다녀온 것조차 기억하지 못하였습니다. 평소에 기억력이 감퇴되는 현상은 없었다고 합니다.

평가 의견 및 참고사항

■ 인과성 평가

● 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**가능함(possible)**'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '**가능함(possible)**'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '**가능함**'으로 평가합니다.

2. [가능함] 해당 복합정제 및 복합시럽제 복용 후 정신신경계 이상반응으로 어지럼, 불안, 떨림, 불면, 졸음, 진정, 신경과민, 두통, 초조감, 복시, 이명, 전정장애, 이상황홀감, 정서불안, 진전, 신경염, 협조이상, 감각이상, 흐린시력, 집중력감소, 권태감, 경련, 착란 등이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

클로르페니라민·디히드로코데인·메틸에페드린(+구아이페네신 또는 염화암모늄) 복합제는 기침, 가래 증상 치료에 사용됩니다.

성분	분류
클로르페니라민	제 1세대 항히스타민제
디히드로코데인	중추성(마약성) 진해제
메틸에페드린	교감신경성 기관지 확장제
구아이페네신	거담제
염화암모늄	거담제

중증의 호흡 억제 위험이 증가할 수 있으므로 18세 미만의 비만, 폐색성 수면 무호흡증후군 또는 중증 폐질환을 가진 환자에게는 투여를 피해야 합니다.

특히 **코데인은 체내에서 모르핀으로 전환**되는데 모르핀으로 인한 이상반응은 모든 연령에서 발생 가능하나 12세 미만의 경우 전환 양상이 더 가변적이고 예측하기 어려우므로 이상반응 발생 위험 이 높습니다. 따라서 **디히드로코데인 함유 의약품은 12세 미만에게 금기입니다.**

또한 코데인이 모르핀으로 빨리 대사되는 **초고속 대사자는** 연령에 관계없이 코데인 함유 의약품을 사용하지 않으며, **수유부의 경**

우 모유를 통해 아기에게 코데인이 전달될 수 있으므로 코데인 함유 의약품을 복용하지 않도록 합니다.

다른 진해거담제, 감기약, 항히스타민제, 진정제 등과 병용투여하지 않으며 알코올, 중추신경억제제와 병용 시 졸음을 유발할 수 있습니다. 복용하는 동안 **졸음**이 오는 경우가 있으므로 자동차 운전 또는 기계류의 운전 조작을 피하도록 하며 과량투여하거나 장기 연용하지 않도록 합니다.

특히 제 1세대 항히스타민제인 클로르페니라민은 항콜린 효과를 가지고 있으며 항콜린 효과를 보이는 약물의 경우 치매 발생 위험 등 인지 장애, 졸림, 구강 건조증, 요폐(urinary retention) 등의 이상반응을 유발할 수 있습니다.

■ 문헌 조사

- **항콜린제는 위경련, 궤양, 멀미, 요실금 등의 치료에 사용되는데 노인 환자가 복용하는 경우 사고 능력이 저하될 수 있습니다.**

미국에서 평균 연령 75세의 가톨릭 성직자 870명을 대상으로 항콜린제 복용 효과를 조사한 결과, 평균 7.8년 동안 679명이 항콜린 효과가 있는 약물을 복용하였고 이들의 **인지 기능은** 약물을 복용하지 않은 대조군에 비해 **1.5배 빠르게 감소하였습니다.**

과민성 방광 치료제나 강력한 항콜린제로 알려진 파킨슨병 치료제 외에도 와파린(warfarin), 푸로세미드(furosemide), 히드로클로로티아제드(hydrochlorothiazide), 라니티딘(ranitidine) 등이 약한 콜린 억제 효과를 지니는 등, 인지하지 못한 약물 중에서도 항콜린 효과를 지닌 약물이 많이 있습니다. 보건의료전문가와 환자들은 **항콜린제 투여 후 나타날 수 있는 기억 장애, 인지 기능 감소 등을 고려할 필요가 있겠습니다.**

[Jack Tsao. American Academy of Neurology 60th Annual Meeting: Abstract S51.001. Presented April 17, 2008.]

- 벤조디아제핀, 항히스타민제, 삼환계 항우울제는 낙상, 골절, 자동차 사고 등으로 이어질 수 있는 혼돈, 불명확한 사고, 기억 상실 등을 유발할 수 있으므로 노인 환자에게 부적절한 약물로 알려져 있습니다. 특히 벤조디아제핀과 항콜린제는 용량과 사용 기간에 비례하여 치매 발생 위험을 증가시킬 수 있습니다.

항콜린제와 벤조디아제핀은 모두 신경전달물질의 활동에 영향을 주는데 각각 다른 방식으로 작용합니다.

항콜린제는 뇌에서 학습과 기억에 관여하는 아세틸콜린의 작용을 차단하며, 신체의 다른 부분에서는 혈관, 기도, 심혈관계와 소화기계 등의 이완, 수축을 조절하는 자율 신경을 자극합니다. 일부 항히스타민제, 삼환계 항우울제, 과민성 방광 치료제와 수면제 등이 강력한 콜린 억제 약물에 포함됩니다.

벤조디아제핀은 GABA(gamma-aminobutyric acid)의 효과를 더욱 강력하게 만들어 뇌에서 뉴런의 작용을 늦춥니다. 따라서 불안이 진정되고 수면을 돋게 되는데, 이는 또한 인지 기능 감소와 관련이 있습니다.

아래의 [표 1]은 치매 발생 위험을 증가시키는 약물과 이를 대체 할 수 있는 약물을 간략하게 정리한 것입니다.

[표 1] 치매 발생 위험을 증가시키는 약물과 대체 가능 약물

효능·효과	치매 발생 위험을 증가시키는 약물	대체 가능 약물
알레르기, 감기	항콜린제 브롬페니라민(brompheniramine) 카르비녹사민(carboxamine) <u>클로르페니라민(chlorpheniramine)</u> 디펜히드라민(diphenhydramine) 히드록시진(hydroxyzine)	세티리진(cetirizine) 데스로라타딘(desloratadine) 펙소페나딘(fexofenadine) 로라타딘(loratadine)

효능·효과	치매 발생 위험을 증가시키는 약물	대체 가능 약물
불안장애	벤조디아제핀 알프라졸람(alprazolam) 클로르디아제폭사이드(chlordiazepoxide) 클로나제팜(clonazepam) 클로라제페이트(clorazepate) 디아제팜(diazepam) 플루라제팜(flurazepam) 로라제팜(lorazepam) 옥사제팜(oxazepam) 파록세틴(paroxetine)	부프로피온(bupropion) 부스피론(buspirone) 시탈로프람(citalopram) 플루옥세틴(fluoxetine) 설트랄린.sertraline 벤라팍신(venlafaxine)
우울증	항콜린제 아미트립틸린(amitriptyline) 클로미프라민(clomipramine) 독세핀(doxepin) 이미프라민(imipramine) 파록세틴 트리미프라민(trimipramine)	부프로피온 부스피론 시탈로프람 플루옥세틴 설트랄린 벤라팍신
불면	항콜린제 미르타자핀(mirtazapine) 네파조돈(nefazodone) 트라조돈(trazodone) 벤조디아제핀 에스타졸람(estazolam) 쿠아제팜(quazepam) 테마제팜.temazepam 트리아졸람(triazolam)	멜라토닌(melatonin) 비약물성 접근법 긴장 완화 취침 전 알코올 섭취 및 과식 금지 낮 시간 동안 격렬한 운동
과민성 방광	항콜린제 다리페나신(darifenacin) 폐소테로딘(fesoterodine) 플라복세이트(flavoxate) 옥시부티닌(oxybutynin) 솔리페나신(solifenacin) 톨터로딘(tolterodine) 트리미프라민 트로스피움(trospium)	비약물성 접근법 방광 훈련 운동 비만 또는 과체중 여성의 경우 체중 감량 최소한의 침습적 시술 보톡스 주사 이식형 방광 자극 장치 (implantable bladder stimulators)

[“Two types of drugs you may want to avoid for the sake of your brain”, Harvard health publishing, last modified Jul 6. 2020, accessed Jan13. 2021, <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/two-types-of-drugs-you-may-want-to-avoid-for-the-sake-of-your-brain>]

- 항콜린제는 노년층의 약 8-37%에서 사용되고 있으며 급성 인지 기능(e.g., 작업 기억, 주의력, 정신운동 속도 등) 장애를 유발하는 것으로 잘 알려져 있습니다.

노인 환자는 나이에 따른 약동·약력학적 변화에 의해 뇌의 아세틸콜린 매개성 전달이 감소하고 혈액-뇌 장벽 투과성이 증가하여, 항콜린성 제제에 대한 중추신경계의 민감성이 증가할 수 있습니다.

일반적으로 항콜린제에 의한 인지 기능 장애는 약물 투여 중단 시 가역적으로 회복되는 것으로 알려져 있으나, 경미한 인지 장애, 치매와 같은 지속적인 인지 기능 장애를 유발할 수도 있습니다.

미국 시애틀에서 65세 이상의 치매가 없는 환자 3,434명을 대상으로 10년 이상에 걸쳐 전향적 코호트 연구를 시행한 결과, 항콜린제에 대한 노출이 증가할수록 치매 발생률이 증가하였습니다.

가장 많이 사용한 항콜린제는 삼환계 항우울제, 제 1세대 항히스타민제, 방광에 적용되는 항무스카린성 제제였으며 각 계열에서 가장 많이 사용된 성분은 독세핀, 클로르페니라민, 옥시부티닌이었습니다. 노인 환자에게 항콜린제를 처방하는 경우 치매 발생 위험을 고려하여 대안을 찾는 것이 좋겠으며 대안이 없는 경우 가장 낮은 유효 용량을 사용하고 효과가 없으면 약물을 중단해야 합니다.

특히 처방전 없이 구입할 수 있는 (클로르페니라민을 포함한) 항콜린제의 잠재적인 위험에 대해 인지하고 환자에게 알리도록 하며, 가능한 한 대체 약물을 사용하도록 권고하는 것이 좋겠습니다.

[Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. (2015). Cumulative Use of Strong

Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study. JAMA Intern Med. 175(3):401–407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663]

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 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	<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