

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

▶ 둘록세틴 복용 후 산동(동공확대) 이상사례 발생 ◀

이상사례보고 접수 내용

| | |
|---------|--|
| 나이·성별 | 20세 여성 |
| 현재 병력 | 지속성 불안우울병 |
| 과거 병력 | N/A |
| 진료 과목 | 정신건강의학과 |
| 투여 목적 | 불안우울병의 치료를 위해 투여 |
| 의심 약물 | 둘록세틴 60mg (duloxetine) |
| 병용 약물 | 디발프로엑스 500mg (divalproex), 에틸로플라제 페이트 2mg (ethyl loflazepate), 벤라팍신 75mg (venlafaxine) |
| 이상사례 | 산동(동공확대) |
| 투약 시작일 | 2021년 2월 |
| 발현 시점 | 복용 약 4개월 후 |
| 조치 사항 | 용량 유지 |
| 이상사례 경과 | 회복되지 않음 |
| 사후 조치 | 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함 |

이상사례보고 상세 내용

- 20세 여성이 불안 및 우울증으로 인해 **둘록세틴**, 디발프로엑스, 에틸로플라제페이트, 벤라팍신을 약 4개월 간 복용하였습니다.

환자는 최근 안과에 방문할 일이 있었는데 진료 시 동공이 평소의 2배 가량 확대되어 있다는 소견을 들었습니다.

환자는 약물을 중단하지 않았으며 이상반응 보고 시 **둘록세틴을 의심약물로 보고**하였습니다.

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]** 둘록세틴 복용 후 흔하게 흐린 시력, 흔하지 않게 동공 확대, 시각장애, 드물게 녹내장이 나타날 수 있습니다. 이 약은 동공 확대 위험 증가와 관련이 있으므로 조절되지 않는 폐쇄각녹내장 환자에는 투여하지 않아야 합니다.

3. **[가능함]** 해외 문헌에 따르면 디발프로엑스 복용 후 동공확대가 보고된 바 있으며 벤라팍신 또한 둘록세틴과 마찬가지로 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin and norepinephrine

reuptake inhibitors)로서 복용 후 자주 눈의 조절능 이상, 동공확대, 시각장애 등이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

※ 해당 환자의 복용 약물 중 둘록세틴 외에 벤라팍신 또한 SNRI로서 둘록세틴과 유사한 기전으로 산동을 유발할 수 있습니다. 그러나 환자가 의심약물을 둘록세틴으로 보고하였으므로 둘록세틴에 대해 평가하였습니다.

둘록세틴은 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, 이하 SNRI)입니다. SNRI는 뇌에서 기분을 좋게 만들어주는 신경전달물질인 세로토닌과 노르아드레날린의 양을 증가시키므로 항우울제로 작용합니다.

둘록세틴은 주요 우울장애, 범불안장애, 당뇨병성 말초신경통증, 섬유근육통, 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 골관절염 통증 치료 등에 사용되며 허가 외에 여성의 스트레스성 요실금 치료에도 사용됩니다. 주로 1일 1회 복용하나 여성의 요실금 치료에는 1회에 보다 적은 용량으로 1일 2회 복용합니다.

둘록세틴이 효능을 나타내는 데에는 2-4주가 걸리며 신경통 치료를 위해 복용하는 경우 더 오랜 시간이 필요할 수 있습니다. 위약감, 구강건조, 두통, 변비, 졸음 등이 흔하게 나타나는 이상반응이며 주로 경증으로 나타나고 복용 몇 주 후 사라집니다. **녹내장 환자는 둘록세틴을 복용하지 않도록 하는데 둘록세틴이 안압을 증가시킬 수 있기 때문입니다.**

산동은 안압 상승과 관련이 있습니다. 확장된 홍채가 전방각으로 부터 안구내의 액체가 유출되는 것을 막음으로써 안압이 증가할 수

있기 때문입니다. 산동을 유발하는 약물은 안압을 다소 증가시킬 수 있으며 급성녹내장과 관련이 있을 수 있습니다.

■ 문헌 조사

- 개방각녹내장 위험을 증가시키는 약물로 코르티코스테로이드가 잘 알려져 있습니다. 그 외에 항콜린성 제제, 아드레날린성 효능제, 일부 계열의 항우울제, 설폰아마이드, 토피라메이트 등은 폐쇄각녹내장의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRI)와 SNRI가 개방각녹내장 위험에 미치는 영향에 대해서는 논란의 여지가 있습니다. 위험을 감소시킨다는 연구 결과가 있었으나, 반면 관련성이 없다는 연구 또한 있었습니다.

다만 SSRI의 약한 항콜린성 작용으로 인해 발생하는 산동에 의해 동공이 차단되어 급성 폐쇄각녹내장이 발생할 수 있는 위험이 있으므로, 녹내장 위험이 있는 환자에게는 SSRI 처방을 하지 않는 것이 일반적입니다.

세로토닌, 도파민, 노르에피네프린 대사에 영향을 미치는 항우울제, SSRI, SNRI, 삼환계항우울제 등이 노출 기간에 관계없이 드물게 급성폐쇄각녹내장을 유발한 사례들이 있습니다. 기전은 명확하지 않으나 한 가지 의심되는 기전은 약한 항콜린성 작용으로 인해 산동과 동공 차단을 유발하여 폐쇄각녹내장을 유발하는 것입니다. SSRI 또는 SNRI 사용 후 세로토닌과 노르에피네프린의 농도가 증가하여 5-HT 수용체와 노르에피네프린 수용체에 매개한 동공 확장이 나타날 수 있습니다.

모양체(ciliary body) 맥락막(choroid)에 세로토닌 수용체가 존재하는데 약물 노출에 의한 세로토닌 대사의 변화는 포도막 삼출

(uveal effusion)과 양측성 급성폐쇄각녹내장에 영향을 미칠 수 있습니다.

급성폐쇄각녹내장에 영향을 미칠 수 있는 항우울제로 보고된 약물에는 둘록세틴, 아미트리프틸린(amitriptyline), 이미프라민(imipramine), 벤라팍신, 설트랄린.sertraline, 파록세틴(paroxetine), 플루옥세틴(fluoxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram) 등이 있습니다.

[Wu, A., Khawaja, A. P., Pasquale, L. R., & Stein, J. D. (2019). A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye*. doi:10.1038/s41433-019-0603-z].

- SNRI 중 가장 많이 사용되는 약물은 벤라팍신과 둘록세틴입니다. 이들은 세로토닌, 노르아드레날린의 시냅스 전 재흡수를 차단하고 중추 및 말초신경계에서 도파민 흡수를 감소시킴으로써 신경 전달을 촉진합니다.

시냅스 틈새에서 세로토닌, 노르아드레날린, 도파민의 양과 효과가 증가하여 눈 조직에 있는 이들 수용체에도 작용을 합니다. 눈 앞 쪽 부분에 미치는 SNRI의 가장 큰 영향은 산동입니다. 동공의 크기는 자율신경계에 의해 조절되는데, 홍채 조임근은 부교감신경계, 홍채 확장근은 교감신경계에 의해 자극을 받습니다.

SNRI는 산동을 유발하고 전방의 깊이를 감소시킬 수 있습니다. 그러나 환자가 개방각을 가지고 있는 경우, 안압은 증가하지 않으며, 오히려 SNRI를 장기 사용하는 경우 안압이 감소할 수 있습니다.

따라서 폐쇄각의 위험이 있는 환자에게 항우울제 치료를 시작하기 전에 안과 검사, 특히 전방각경검사(gonioscopy)를 시행할 필요가 있습니다.

[Ucan Gunduz, G., Parmak Yener, N., Kilincel, O., & Gunduz, C. (2018). How

Does Usage of Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors Affect Intraocular Pressure in Depression Patients? *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 34(4), 354-359. doi:10.1089/jop.2017.0133]

● 급성폐쇄각녹내장의 해부학적 위험요인은 전방(anterior chamber)의 깊이가 얕은 경우, 짧은 안축장 길이(axial length), 고원 홍채형[plateau(평평한) iris configuration], 두꺼운 수정체, 앞쪽에 위치한 (anteriorly positioned) 수정체, 그리고 드물게 안구 내 종양 등이 있습니다. 인구통계학적 위험요인은 여성, 아시아인, 가족력, 고령 등입니다.

약물 유발성 급성폐쇄각녹내장의 주요 기전은 두 가지인데 첫 번째는 산동과 함께 홍채 기저부가 두꺼워짐에 따라 동공 차단과 홍채각막각(iridocorneal angle) 폐쇄가 나타나는 기전입니다. 두 번째 기전은 질량 효과(혈액, 방향이 잘못된 안방수, 종양 등), 포도막 삼출, 수정체 소대(zonules) 약화 등에 의해 수정체-홍채 간 횡격막이 전방 이동(anterior displacement)하는 것입니다.

세로토닌 수용체는 중추신경계, 혈관, 위장관, 눈 등에서 발견됩니다. SSRI, SNRI, 모노아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors), 삼환계 항우울제, 트립탄(triptans) 등이 세로토닌성 약물입니다. 모양체, 맥락막, 섬유주대(trabecular meshwork), 홍채 조임근(iris sphincter muscle) 등에 5-HT_{1A}, 5-HT₇ 수용체가 존재하는데 5-HT₇이 자극되면 홍채 조임근이 이완되고 산동이 생기며 안방수의 생성이 증가합니다.

5-HT 수용체의 활성에 더하여 SNRI는 아드레날린성 및 도파민성 수용체에도 영향을 미쳐 산동을 유발하고 안방수 생성을 증가시킵니다.

[Yang MC & Lin KY. (2019). Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *J Curr Glaucoma Pract*, 13(3):104-109. DOI: 10.5005/

jp-journals-10078-1261]

- 원시와 백내장 과거력이 있는 81세 백인 여성이 둘록세틴을 2일 복용 후 눈에 이상을 느껴 진료 후 급성폐쇄각녹내장을 진단 받은 사례가 있었습니다.

환자는 약물 복용을 중단하였고 양쪽 눈을 레이저 홍채절개술(laser iridotomy)로 치료하였으며 안압은 정상으로 회복되었습니다.

SNRI는 아드레날린성 효과와 약한 항콜린성 효과를 나타내며 세로토닌 농도를 증가시킵니다. 이를 통해 산동이 발생하면 급성폐쇄각녹내장의 위험이 증가할 수 있습니다.

특히 SSRI, SNRI 복용 후 급성폐쇄각녹내장은 여성 또는 원시 환자에게서 많이 나타났으며 약물 복용 수 일-수 개월 사이에 발생하였습니다.

녹내장 위험이 있는 환자는 SNRI, SSRI를 주의하여 사용해야 합니다.

[Shifera, A. S., Leoncavallo, A., & Sherwood, M. (2014). Probable Association of an Attack of Bilateral Acute Angle-Closure Glaucoma With Duloxetine. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(7), 936–939. doi:10.1177/1060028014529645]

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 |