

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

## ▶▶아토르바스타틴, 딜티아제 복용 후 근육통 이상사례 발생◀◀

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	73세 여성
현재 병력	증가성 협심증
과거 병력	N/A
투여 목적	이상지질혈증 및 심혈관계 질환 치료를 위해 투여
의심 약물	<b>아토르바스타틴 20mg (atorvastatin)</b>
병용 약물	딜티아제염산염 90mg (diltiazem hydrochloride), 클로피도그렐 75mg (clopidogrel), 아스피린 100mg (aspirin), 트리메타지딘염산염 35mg (trimetazidine hydrochloride)
이상사례	<b>근육통</b>
투약 시작일	2021년 7월
발현 시점	복용 30일 후 발현
조치 사항	투여중지
이상사례 경과	후유증 없이 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례보고상세내용

- 73세 여성이 이상지질혈증과 증가성 협심증 등 심혈관계 질환 치료를 위해 아토르바스타틴 20mg, 딜티아제염산염 90mg, 클로피도그렐 75mg, 아스피린 100mg, 트리메타지딘염산염 35mg을 복용하였습니다.

약 30일 후 환자는 고관절 부위의 통증과 허벅지의 심한 근육통을 경험하였습니다. 걷지 못할 정도의 통증을 호소하였으며 아토르바스타틴 복용을 중지하였습니다. 환자는 후유증 없이 회복하였습니다.

## 평가 의견 및 참고사항

### ■ 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. 아토르바스타틴과 딜티아제은 상호작용이 있습니다. 딜티아제은 아토르바스타틴의 대사를 저해하여 이상반응이 악화될 수 있습니다.

#### 3. [상당히 확실함] 아토르바스타틴 복용 후 자주 근육통, 관절통,

사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증이 나타날 수 있습니다. 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 합니다. 이러한 환자에서 크레아틴키나아제 (creatine kinase, CK) 수치를 측정해야 하고 이때 CK가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

4. **[가능함]** 딜티아제 복용 후 관절통, 점액낭염, 골격통이 나타날 수 있습니다. 이 약은 대부분 간에서 대사되고 신장과 담즙을 통해 배설되므로 지속적으로 다른 약물과 병용투여하는 경우에는 규칙적인 관찰이 필요합니다.

5. **[가능함]** 클로피도그렐 복용 후 관절통, 요통이 나타날 수 있고, 관절염, 관절증이 나타날 수 있습니다. 또한 해외 시판 후 조사 결과 관절통, 관절염, 근육통이 보고되었으며, 국내 시판 후 조사 결과에서도 관절통, 근육통, 요통, 관절증, 근육출혈 등이 보고된 바 있습니다.

## ■ 상세 사항

**아토르바스타틴 투여 후 현저한 크레아틴키나아제(CK) 수치의 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단 또는 의심되는 경우 아트로바스타틴 치료를 중단**해야 합니다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소를 가진 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 합니다.

아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋고 이상반응이 대체로 경미하고 일시적입니다. 이상반응으로 인해 임상시험 중 투여를 중단

한 사례는 환자의 2% 미만이었습니다.

복용 후 자주(1% 이상, 10% 미만) 나타날 수 있는 이상반응으로 코인두염, 고혈당증, 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 인두·후두 통증, 코피, 두통, 알레르기 반응, 간기능 검사 이상과 **근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증** 등이 있습니다.

## ■ 문헌 조사

### 스타틴과 근육병증

- 많은 관찰 연구들을 통해 밝혀진 **스타틴 유발성 근육병증의 유병률은 7~29%** 정도입니다.

스타틴은 근육 세포의 저장 구획에서 칼슘이온 방출을 제어하는 리아노딘(ryanodine) 수용체를 손상시킬 수 있습니다. 리아노딘 수용체는 문지기(gatekeeper) 역할을 하는 단백질입니다. 스타틴에 의해 리아노딘 수용체가 손상되면 칼슘이온이 자발적이고 불규칙적으로 유출되어 세포사멸을 촉진하는 신호를 유발할 수 있습니다.

정상적인 조건에서는 근육 세포의 저장 구획에서 칼슘이온이 조화롭게 방출되어 근육이 수축됩니다. 그러나 조절되지 않은 칼슘이온의 유출은 근육세포에 손상을 주어 잠재적으로 근육통과 근육쇠약을 유발할 수 있습니다.

대부분의 사람들의 근육세포는 이러한 칼슘이온 유출을 견딜 수 있습니다. 그러나 유전자나 생활 방식으로 인해 이미 취약해진 사람의 경우 스타틴에 의한 칼슘이온 유출이 근육에서 심각한 증상을 나타낼 수 있습니다.

과거에는 운동이 스타틴에 의한 근육 이상반응을 더 악화시킨다고 알려져 왔습니다. 그러나 실제로 중요한 것은 운동의 강도입니다. 적

당한 운동은 스타틴에 의한 근육세포의 변화를 상쇄시켰습니다.

실제로 장기간의 고강도 운동은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 또는 활성질소종(reactive nitrogen species, RNS)을 증가시켜 근육에 해로운 영향을 끼칠 수 있습니다. 그러나 적당한 수준의 자발적인 운동은 근육에 대한 스타틴의 잠재적인 해로운 효과를 막을 수 있습니다. 자발적이고 적당한 운동은 산화질소(nitric oxide, NO)를 증가시켜 근육에 긍정적인 영향을 미칩니다.

흥미로운 사실은 골격근에서는 스타틴에 의해 칼슘 유출이 일어났으나 심장근육에서는 이러한 현상이 나타나지 않은 것입니다. 스타틴은 골격근에 선택성이 있는 것으로 보이며, 한편 심장근육은 골격근에 비해 슈퍼옥시드 디스무타아제(superoxide dismutase, SOD), 글루타치온 등, ROS 및 RNS에 대한 방어 시스템을 가지고 있습니다. 또한 스타틴은 심장근육에서는 오히려 항산화성 방어를 향상시키는 것으로 나타났습니다.

[Lotteau, S., Ivarsson, N., Yang, Z., Restagno, D., Colyer, J., Hopkins, P., ... Calaghan, S. (2019). A Mechanism for Statin-Induced Susceptibility to Myopathy. *JACC: Basic to Translational Science*, 4(4), 509–523. doi:10.1016/j.jacbts.2019.03.012]

### 스타틴과 CCB의 약물 상호작용

● 해당사례에서 아토르바스타틴과 딜티아제의 약물상호작용은 '**C 치료를 모니터링해야 함**'입니다.

**A** 알려진 상호작용 없음

**C** 치료를 모니터링해야 함

**X** 병용 금기

**B** 조치를 취할 필요 없음

**D** 치료 수정을 고려해야 함

딜티아제는 중등도의(moderate) CYP3A4 억제제로서 아토르바스타틴의 대사를 저해하므로 아토르바스타틴 혈중 농도를 증가시켜 근육

**병증 및 횡문근융해증의 위험을 증가시킬 수 있습니다.** 이러한 중등 도의 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴 병용 시 용량에 대한 특정 권장사항은 제공되지 않으나 아토르바스타틴에 의한 이상반응 증가 가능성을 유의하여 모니터링할 필요가 있습니다.

["상호 작용 분석", Lexicomp®, accessed Oct 13, 2021,  
<https://online.lexi.com/lco/action/interact#analysis-tab-content>]

● 디하이드로피리딘 계열의 칼슘채널차단제(DHP-CCB)와 스타틴 병용 투여는 이상지질혈증 및 고혈압 환자에게 일반적으로 처방되는 요법입니다(\* 딜티아제는 non-DHP-CCB). 그러나 칼슘채널차단제는 CYP3A4를 억제하여 스타틴의 대사를 저해하므로 스타틴의 혈중농도를 증가시킬 수 있습니다.

2011년 미국 FDA는 심바스타틴(simvastatin)과 암로디핀(amlodipine)을 병용하는 환자에 대해 심바스타틴에 대한 용량 제한을 설정하였습니다. 이 내용에 의하면 근육손상 위험 증가로 인해 심바스타틴 80mg 처방을 제한해야합니다. 다만 환자가 이미 12개월 동안 약물을 복용하고 있었고 근육병증의 위험이 없는 경우에는 80mg을 사용할 수 있습니다. 또한 아미오다론(amiodarone), 베라파밀(verapamil), 딜티아제를 복용하는 환자는 심바스타틴 10mg을 초과해서는 안되며 암로디핀, 라놀라진(ranolazine)을 복용하는 경우에는 심바스타틴 20mg을 초과해서는 안됩니다.

그러나 암로디핀과 아토르바스타틴 병용투여 시 아토르바스타틴에 대한 용량 조절에 대한 정보는 부족합니다. 심바스타틴과 DHP-CCB의 상호작용은 주로 장에서의 CYP3A4 억제에 의해 유도되는 반면 아토르바스타틴과의 상호작용은 간의 CYP3A4 억제에 의한 것입니다. 현재까지의 자료로 보았을 때 DHP-CCB와 병용투여 시 심바스타틴보다 아토르바스타틴이 더 안전한 편입니다.

전문가들은 DHP-CCB와 스타틴, 두 종류 약물 병용 투여 시 용량 조절 및 투여 일정에 대한 주의를 기울여 위험 관리를 강화해야 합니다. 또한 이들의 다양한 약동학적 상호작용에 대해 체계적인 조사가 이루어질 필요가 있습니다.

[Zhou, Y. T., Yu, L. S., Zeng, S., Huang, Y. W., Xu, H. M., & Zhou, Q. (2014). Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Therapeutics and clinical risk management*, 10, 17–26. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S55512>]

● 대만에서 1997년~2011년 동안 스타틴과 CYP3A4를 억제하는 CCB [암로디핀, 딜티아제, 펠로디핀(felodipine), 니카르디핀(nicardipine), 니페디핀(nifedipine), 베라파밀]를 병용한 환자 5,857명을 대상으로 약물상호작용을 조사하였습니다.

5,857명의 환자를 2개의 그룹으로 나누었는데 한 그룹은 CYP3A4 대사성 스타틴 [로바스타틴(lovastatin), 심바스타틴, 아토르바스타틴] 복용군, 다른 한 그룹은 CYP3A4 비대사성 스타틴 [플루바스타틴(fluvastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 피타바스타틴(pitavastatin)] 복용군이었습니다.

이 때, CYP3A4 대사성 스타틴과 CCB를 병용투여한 그룹에서 급성 신장손상, 고칼륨혈증, 급성 심근경색, 급성 허혈성 뇌졸중 발생 위험이 유의하게 높게 나타났습니다.

따라서 스타틴과 CCB를 동시에 처방해야 하는 경우에는 CYP3A4 비대사성 스타틴을 선택하는 것이 이상반응 위험을 줄이는 데에 도움이 됩니다.

[Wang, Y. C., Hsieh, T. C., Chou, C. L., Wu, J. L., & Fang, T. C. (2016). Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*, 95(2), e2487. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002487>]

# 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"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b> Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 정보 없음</b> Rechallenge not required</li> </ul>
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</b> Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 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)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</li> </ul>
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>