

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



## 티자니딘 복용 후 서맥 이상사례 발생



- 티자니딘은  $\alpha_2$ -아드레날린성 효능제로서 시냅스 전에서 억제 효과를 증가시켜 근육 경직을 감소시킵니다. 또한 중추에서 심장과 혈관으로 가는 교감신경성 outflow가 감소하여 혈관 저항성이 감소하고 심박이 낮아질 수 있습니다.
- 복용 후 흔하게 졸음, 어지러움, 서맥, 저혈압 등이 나타날 수 있으며 간 효소 수치가 증가할 수 있으므로 복용 첫 4개월 동안은 매달 간기능 검사를 받는 것이 권장됩니다.
- 티자니딘은 특히 CYP1A2에 의해 대사되므로 시프로플록사신, 플루복사민, 리시노프릴 등의 CYP1A2 억제제와 병용투여 시 혈중 농도가 증가하여 부작용 발생 가능성이 높아질 수 있습니다. 복합 호르몬 피임제 및 알코올 병용 시에도 티자니딘의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 합니다.
- 소아에 대한 사용경험이 적으므로 투여하지 않는 것이 바람직하나, 뇌성마비와 관련된 경직이 있는 소아에게 사용되고 있으며, 소아에게 투여 시 용량에 주의를 기울여야 합니다.

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	2세 여아
현재 병력	난치성 간질을 동반하지 않은 증상성 조기마이오클로누스뇌병증
진료 과목	소아신경과
투여 목적	유증 분비 억제를 위해 투여
의심 약물	<b>티자니딘 1mg (tizanidine)</b>
병용 약물	N/A
이상사례	<b>서맥</b>
조치 사항	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

- **경관급식(tube feeding) 중인 2세 여아에게 경직성 마비를 예방·치료하기 위하여 1일 2회 티자니딘 2mg을 투여하였습니다.**

환자는 티자니딘을 장기 처방 받아 투여받고 있으며, **투여 후 서맥이 발생**하였습니다. 환자는 약물 투여를 중단할 수 없는 상태이므로 처방 및 투여에 변경사항은 없었습니다.

해당 내용은 **대한약사회 지역의약품안전센터**에 보고되었습니다.

## 평가의견 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**] 티자니딘은 시냅스 전 억제를 증가시켜 강직을 감소시키는  $\alpha_2$ -아드레날린성 효능제로, 척수운동신경의 흥분을 감소시키는 효과를 나타냅니다.

**복용 후 흔하게(1-10%) 서맥이** 보고되었는데, 특히 의식소실 및 순환허탈과 같은 중증의 저혈압 증상이 관찰된 바 있으며, **갑작스럽게 중단할 때에는 반동성 고혈압 및 빈맥이** 관찰되었습니다.

국내 허가사항에 의하면 소아에 대한 사용경험이 적으므로 투여하지 않는 것이 바람직하나, Lexicomp<sup>®</sup>에서는 자료가 부족하지만 필요에 따라 2-10세 소아의 경우 취침 시 초기 용량인 1mg을 경구 복용하며 이후 용량을 조정하도록 권고하고 있습니다. 환자의 용량이 적절한지 확인할 필요가 있습니다.

## ■ 상세 사항

티자니딘은  $\alpha_2$ -아드레날린성 효능제이며 시냅스 전(presynaptic) 억제를 증가시킴으로써 경직(spasticity)을 감소시킬 수 있습니다. 다중 시냅스(polysynaptic) 경로에서 효과가 가장 크며, 전반적인 효과는 척추 운동 신경의 축진을 줄이는 것입니다.

근골격계 질환에 수반하는 근육연축 및 신경계 질환에 의한 경직성 마비(뇌혈관장애, 경직성 척수마비, 경부척추증, 뇌성마비, 척수손상·두부외상 등 외상후유증, 척수소뇌변성증, 다발성 경화증, 근위축성 축생 경화증 등) 치료에 사용되며, 성인의 근육연축에는 1회 1-2mg을 1일 3회 식후에 투여하고, 경직성 마비에는 초기 1회 1-2mg을 1일 3회 투여하되 효과가 나타날 경우 1일 6-9mg까지 증량하여 1일 3회로 분할 투여합니다. 투여 중단 시에는 매일 2-4mg씩 서서히 감량하도록 합니다.

복용 후 흔하게(10% 이상) 나타날 수 있는 이상반응으로 졸음, 어지러움, 서맥, 저혈압, 혈압저하, 구내건조, 피로 등이 있으며 드물게(0.1~0.01%) 환각, 불면증, 수면장애, 구역, 위장장애, 근무력, 트랜스아미나제 수치 증가 등이 나타날 수 있습니다.

국내 허가사항에 의하면 소아에 대한 사용경험이 적으므로 투여하지 않는 것이 바람직하나, Lexicomp<sup>®</sup> 자료에 의하면 뇌성마비와 관련된 경직이 있는 소아에게 보툴리눔 독소 보조 요법과 함께 투여할 수 있습니다. 이때, 2-10세 미만의 소아에게는 취침 전 1mg을 경구투

여하되 필요에 의해 증량하며 10세 이상의 소아·청소년에게는 취침 전 2mg을 투여하며 역시 필요시 증량합니다.

2세 이상 소아·청소년의 초기 용량은 0.3-0.5mg/kg/일이며, 1일 3-4회에 걸쳐 나누어 복용합니다. 1일 최대 용량은 24mg입니다.

티자니딘 투여 환자의 약 5~50%에서 간 효소 수치 증가가 나타날 수 있으므로 투여 후 첫 4개월 간은 간기능 검사를 시행해야 합니다. 간 효소치가 증가되었을 때 약물을 중지하면 대부분 정상으로 돌아옵니다.

티자니딘은 경구투여 시 흡수가 잘 되는 편이며 생체내 이용률은 약 40%입니다.

참고로 소아의 뇌성마비에 항경직성 약물로 바클로펜(baclofen), 단트롤렌(dantrolene), 디아제팜(diazepam), 티자니딘 등이 사용되며 페놀이나 알코올을 이용하여 신경 및 운동점 차단, 보툴리눔 독소를 이용한 운동점 차단술이 시행될 수 있습니다.

## ■ 문헌 조사

- 93세 여성에게 티자니딘 4mg을 1회 투여했을 때 생명을 위협하는 심각한 서맥이 발생한 사례가 있었습니다. 티자니딘 투여 후 2시간 이내에 환자의 혈압은 135/85mmHg에서 66/42mmHg로 현저히 감소하였습니다.

티자니딘은  $\alpha_2$ -아드레날린성 수용체를 작동시키며 이러한 메커니즘은 주로 고혈압, 주의력결핍과잉행동장애, 금단 증후군, 근육 경직 등의 치료에 이용됩니다. 티자니딘은 주로 근육 이완제로 사용되며 복용 후 흔히 나타나는 이상반응에는 저혈압(16-33%), 구강건조증(49-88%), 무력증(41-78%), 어지러움(16-45%), 졸음(48-92%) 등이 있습니다. 복용 후 다소 드문 편이나 서맥(2-10%)이 나타날 수

도 있습니다.

$\alpha_2$ -아드레날린성 수용체가 자극되면 **중추에서 주로 심장과 혈관으로 가는 교감신경성 유출(sympathetic outflow)**이 감소합니다. 따라서 **전신 혈관의 저항이 감소하고 심박이 낮아질 수** 있습니다.

특히 병용하는 약물에도 주의를 기울여야 하는데, **티자니딘은 CYP1A2에 의해 대사되므로 리시노프릴(lisinopril), 플루복사민(flvoxamine), 시프로플록사신(ciprofloxacin) 등 CYP1A2 억제제와 병용투여 시 심각한 저혈압 및 서맥이 유발될 수** 있습니다.

[Cortes, J., Hall, B., & Redden, D. (2015). Profound Symptomatic Bradycardia Requiring Transvenous Pacing After a Single Dose of Tizanidine. *The Journal of Emergency Medicine*, 48(4), 458–460. doi:10.1016/j.jemermed.2014.10.005]

- 티자니딘은 CYP1A2에 의해 대사되므로 **CYP1A2를 억제하는 약물과 병용 시 티자니딘의 혈장 농도가 증가하여 부작용의 위험이 증가할 수** 있습니다. 플루오로퀴놀론계 항생제인 **시프로플록사신**, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)인 **플루복사민** 등은 강력한 CYP1A2 저해제입니다.

예를 들어 건강한 지원자에게 티자니딘과 **시프로플록사신**을 병용투여 했을 때 티자니딘의 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(area-under-the-concentration time curve, AUC)이 **10배**, **플루복사민**과 병용 시에는 **33배** 증가하였습니다.

티자니딘과 시프로플록사신을 동시 투여했을 때 **수축기 혈압이 35 mmHg 가량 감소**하였고 플루복사민과 동시 투여하였을 때에는 **수축기 혈압이 115mmHg에서 79mmHg까지 감소**한 바 있습니다.

특히 티자니딘과 시프로플록사신은 함께 처방되는 경우가 많으므로 주의해야 합니다.

[Chaugai, S., Dickson, A. L., Shuey, M. M., Feng, Q., Barker, K. A., Wei, W. Q., Luther, J. M., Stein, C. M., & Chung, C. P. (2019). Co-Prescription of Strong CYP1A2 Inhibitors and the Risk of Tizanidine-Associated Hypotension: A Retrospective Cohort Study. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(3), 703–709. <https://doi.org/10.1002/cpt.1233>]

- **복합 호르몬 피임제** 또한 CYP1A2의 중등도 억제제이므로 환자가 복합 호르몬 피임약을 복용하는 경우 **티자니딘의 용량을 줄이고 부작용에 대해 모니터링**해야 합니다.

**알코올** 또한 티자니딘의 AUC를 약 20% 증가시킬 수 있으며, 티자니딘을 진정제와 병용 투여 시 진정 효과가 더욱 크게 나타날 수 있습니다.

티자니딘은 **서맥**, 현기증, 드물게 실신을 유발하는 용량 의존적 저혈압을 유발할 수 있는데 이들 효과는 **용량을 주의 깊게 적정함**으로써 감소시킬 수 있습니다.

특히 **디곡신을 복용하는 환자**에게 티자니딘을 투여할 경우 **서맥 발생 위험이 증가**하므로 두 약을 모두 복용하는 환자의 경우 서맥에 대해 정기적으로 모니터링해야 합니다.

["Tizanidine interactions", the Pharmacal Journal, last modified Feb 10, 2015, accessed Jan 12, 2022, <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/tizanidine-interactions>]

# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
<b>확실함</b> 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>
<b>상당히 확실함</b> 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>▷ 의약품의 재투여 정보 없음    Rechallenge not required</li> </ul>
<b>가능함</b> 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>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>가능성 적음</b> 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>
<b>평가 곤란</b> Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치    Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적절한 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>
<b>평가 불가</b> 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>