

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



티자니딘 복용 후 서맥 이상사례 발생



- 티자니딘은 α_2 -아드레날린성 억제제로서 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 적으로 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	유즙 분비 억제를 위해 투여
의심 약물	티자니딘 1mg (tizanidine)
병용 약물	N/A
이상사례	서맥
조치 사항	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례보고 상세내용

- 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 발생하였습니다. 환자는 약물 투여를 중단할 수 없는 상태이므로 처방 및 투여에 변경사항은 없었습니다.

해당 내용은 [대한약사회 지역의약품안전센터](#)에 보고되었습니다.

평가 의견 및 참고사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

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

2. [가능함] 티자니딘은 시냅스 전 억제를 증가시켜 강직을 감소시키는 α_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 적으로 투여하지 않는 것이 바람직하나, Lexicomp[®]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 α_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 촉진을 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 적으로 투여하지 않는 것이 바람직하나, Lexicomp[®] 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 α_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.

α_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(fluvoxamine), 시프로플록사신(ciprofloxacin) 등 CYP1A2 억제제와 병용 투여 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 시플로플록사신, 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)인 **플루복사민** 등은 강력한 CYP1A2 저해제입니다.

예를 들어 건강한 지원자에게 티자니딘과 **시프로플록사신**을 병용 투여 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 모니터링해야 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 적정함으로써 감소시킬 수 있습니다.

특히 디곡신을 복용하는 환자에게 티자니딘을 투여할 경우 서맥 발생 위험이 증가하므로 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/Id/tizanidine-interactions>]

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