



Drug Safety Report

치매 치료 약물의 안전성 정보

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

2020년 기준 국내 65세 이상 노인인구는 약 813만 명으로 인구의 15.8%이며 그 중 치매 환자는 약 83만 명으로 10.2%에 달한다. 이 중 여성이 71.2%, 남성 28.8%로 여성이 남성의 약 2.5배이다. 치매는 치료제가 없으며 다만 약물을 이용해 증상을 완화시키고 진행을 늦출 수 있다. 질병 초기에 약물 투여 시 환자의 잔존 기능 보존에 효과가 있으므로, 특히 퇴행성 질환에 의한 치매 진단을 받은 경우 약물 치료를 빨리 시작할수록 좋다. 환자에 따라 약물을 사용하는 특별한 기준이나 가이드라인은 없으며 환자의 특성 및 이상반응 등에 따라 약물을 선택한다.

치매 치료에 가장 많이 사용되는 항콜린에스테라제의 대표적인 이상반응은 오심, 구토, 식욕감퇴, 복통 등 소화기계 반응이며 어지러움 등 정신신경계 이상반응이 유발될 수 있다. NMDA 수용체 길항제는 어지러움, 두통, 기면, 피로 등 주로 정신신경계 이상반응과 관련이 있다.

키워드

치매, 약물이상반응, 약물부작용, 항콜린에스테라제(anticholinesterase), NMDA 수용체 길항제, 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine), 메만틴(memantine)

치매 치료 약물의 안전성 정보

1. 치매 치료 약물의 종류와 이상반응

치매 치료 약물의 종류와 대표적인 이상반응은 [표 1]과 같다.

[표 1] 치매 치료 약물의 종류와 이상반응

계열	성분	기전	대표적인 이상반응
항콜린에스테라제 Anticholinesterase	Donepezil Galantamine Rivastigmine	알츠하이머 치매에서 감소되는 신경전달물질인 acetylcholine의 분해를 억제함	오심, 구토, 식욕감퇴, 복통 등 소화기계 부작용, 심장 미주신경작용 증가(서맥 환자에게 주의), 패치제의 경우 피부발적, 가려움 등
NMDA 수용체 길항제	Memantine	신경 내 흥분독성을 일으키고 뇌가소성을 저해하는 glutamate의 전달체계를 억제하여 치매의 경과를 늦춤	드물게 두통, 기면, 피로, 불안초조 등
기타 뇌기능 개선제			
Ach 합성 촉진제	Acetyl-L-Carnitine		
Ach 전달 촉진제	Cholin Alfoscerate, nicergoline, oxiracetam, piracetam		
기타	Cerebrolysin		

2. 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 보고 자료 분석

2020년 기준 지역약국으로부터 대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 약물 이상사례 자료에 의하면 총 보고건수는 20,400건이었으며, 치매 치료 약물 보고 건은 197건이었다. 가장 많이 보고된 증상은 어지러움(14.4%)이었고 오심(7.1%), 졸림(6.9%), 설사(6.7%), 구토(6.2%), 두통, 소화불량(각 4.9%) 등이 뒤를 이었다. 성분으로는 donepezil이 74.7%로 가장 많이 보고되었으며 이는 사용량을 반영하는 것으로 여겨진다. 그 외에 rivastigmine(10.4%), memantine(9.2%), galantamine(5.6%) 관련 보고가 있었다. 특히 rivastigmine은 현재 사용할 수 있는 유일한 패치제로서 적용부위 발진, 가려움증 등 피부 관련 증상이 보고되었고, 실제 처방일수에 비해 상대적으로 이상반응 보고 비율이 높았다.

한편 치매 치료 약물 관련 이상사례를 보고한 환자들은 평균 3.98개의 약물을 복용하고 있었으며 이중 약 6%(39건)는 10~17개의 약물을 복용하고 있었다. 특히 약 27%는 항콜린에스테라제 또는 NMDA 수용체 길항제와 함께 choline alfoscerate를 병용하고 있었으며 치매 치료에 효과가 있는 것으로 알려진 SSRI (escitalopram, vortioxetine)를 병용하는 경우도 약 13%에 달했다. 또한 약 47%는 HMG-CoA 환원효소 저해제, 항혈소판제, 고혈압 치료제 등 심혈관계 관련 약물을 병용하고 있었으며 약 8%는 항파킨슨제인 levodopa 복합제를 병용하고 있었다.

3. 다빈도 이상사례 보고 약물 관련 참고사항

1) Donepezil

Donepezil은 가장 많이 사용되는 치매 치료 약물로서 일반적으로 내약성이 가장 좋은 것으로 알려져 있다. 1일 1회 5 mg(임상적 반응에 따라 10 mg까지 증량 가능), 취침 전 투약으로 투약 스케줄이 단순하며 치료 용량으로 바로 투여 시작 가능하다는 장점이 있으나, 개인에 따라 내약성 및 이상반응에 차이가 있을 수 있다. 저체중 고령 여성에게서 이상반응이 많이 나타나는 경향이 있으므로 1일 5 mg 사용을 권하고 있다.

이상반응은 약물을 서서히 증량(titration)하는 방법으로 최소화할 수 있는데 오심, 구토, 설사, 식욕부진, 체중감소, 어지러움, 졸음, 쇠약, 수면장애, 떨림, 근육경련 등은 신체가 약물에 적응하는 과정에서 발생 가능하며 일반적으로 1~3주 지속되는 편이다. 위장관계 이상반응은 음식과 함께 복용하여 줄일 수 있다.

2) Rivastigmine 패치

패치제제는 치매 환자의 복약이행도를 높이는데 도움이 되고 간병인에게 편리하며 위장관계 이상반응을 감소시킬 수 있다. 그러나 FDA에 보고된 향콜린에스테라제에 의한 이상반응 중 사망 보고에 대한 것은 rivastigmine에서 유의하게 높았는데, 이에 대해 rivastigmine이 알츠하이머병이 진행된 환자에게 처방된다는 점을 고려할 필요가 있으나 유일하게 패치 형태로 투여 가능하기 때문이라고 보는 견해도 있다. 경피 투여 형태를 부적절하게 사용하면 권장 투여량보다 과량 투여될 수 있고 실제로 2007년 노바티스의 FDA 경고 서한에 나타난 약물 오류의 대부분은 새 패치를 적용하기 전, 이전 패치를 제거하지 않고 한 번에 여러 패치를 부착한 것이었다.

2012년 스웨덴에서 87세 남성이 rivastigmine 패치를 과다 투여하여 전해질 장애에 의한 오심, 구토, 신부전을 겪고 사망에 이른 사례가 있었다. 환자는 2일 동안 전문 간병인에 의해 6개의 패치를 투여 받았고 구토에 의한 탈수로 급성 세뇨관 괴사가 일어나 요독증으로 사망하였다. Rivastigmine 패치는 1일 1매 사용 후 교체해야 하는데 전문 간병인은 설명서에 나와 있는 '패치 부착 가능 부위' 그림([그림 1])을 보고 환자의 상체에 6개의 패치를 붙였으며 다음 날 다시 6개의 새로운 패치로 교체하였다. 그 결과 환자는 오심, 구토, 착란(confusion)을 겪은 후 사망하였다. 이와 같이 패치제의 경우 환자의 약물 노출 시간이 길어질 수 있으므로 그 용량에 각별히 주의하여 사용해야 한다.

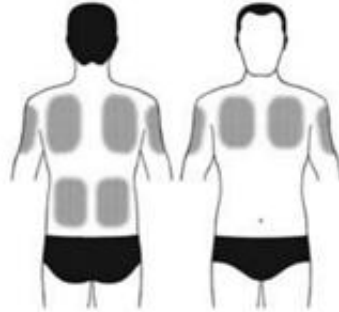


그림 1. Rivastigmine 패치 설명서에 안내된 ‘패치 부착 가능 부위’(Exelon Patch® 제품 설명서)

사례연구: donepezil의 정신신경계 이상반응

1. 공격성 증가

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 80세 남성이 donepezil 5 mg를 기존 복용약에 추가하여 복용한 후 공격성과 폭력적인 행동이 증가한 사례가 있었다. 환자는 다음 처방에서 donepezil을 삭제하고 rivastigmine 패치와 quetiapine을 처방받았으며 환자의 증상은 차차 사라졌다.

Donepezil의 허가사항에 의하면 복용 후 신경계 이상반응으로 자주 공격적인 행동, 환각, 흥분 등이 나타날 수 있고, 때때로 불안증, 불면증, 졸음, 성욕과다, 수다, 조증, 빈도불명의 악몽, 신경과민, 헛소리, 망상, 우울증, 혼돈, 무관심 등이 나타날 수 있다. 환각, 흥분, 공격적 행동 등은 용량 감량 또는 치료 중단 시 사라졌으며 공격적 행동은 국내 시판 후 조사에서도 보고되었다.

알츠하이머병 환자의 경우 자살 충동(1~7.4%)과 자기 공격적 행동(4~10%)이 발생할 수 있는데 특히 주관적인 불편함이 있을 때 그것이 공격적인 행동으로 표현될 수 있다. 그러나 질병 자체의 특징을 배제하고 평가하였을 때에도, donepezil에 의해 공격성이 증가할 수 있다.

실제로 증례를 통해 보고된 사례들에서 환자들은 donepezil 복용 후 칼로 스스로를 베려고 하거나 주변 사람들에게 폭력적인 행동을 보였고 가족을 칼로 위협하거나 편집증적으로 의심하는 등의 행동을 보인다.

항콜린에스테라제로 치료받은 치매 환자에게서 공격적인 행동이 흔하지는 않으나 2.8~6%에서 적개심, 동요 등이 보고된 바 있으며 약물 중단 후 대체로 증상이 사라졌다. 이와 같은 이상반응은 흔하지 않더라도 폭력적인 행동과 자해로 이어질 수 있으므로 특히 사전 예방에 주의를 기울여야 한다.

2. 악몽

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 86세 여성이 donepezil 5 mg을 처음 복용한 날부터 심한 속쓰림, 소화불량과 함께 악몽을 경험한 사례가 있었다. 환자는 꿈에서 돌아가신 친정어머니가 자신을 야단치고 사망한 배우자가 천장에서 자신을 내려다보고 있었다고 하였다. 또한 꿈에서 악마가 보이는 등, 낮과 밤을 가리지 않고 악몽에 시달렸으며 혼자 거주하고 있는 집에 들어가는 것이 무섭고 약 4일간 식사도 하지 못했다고 하였다.

Donepezil의 허가사항에 의하면 빈도불명의 악몽, 망상 등을 유발할 수 있으며 투여 후 비정상적 꿈이 보고된 바 있다. Donepezil은 주로 취침 전 복용하나 만약 악몽, 비정상적 꿈 등에 의해 약물 복용이 어려운 경우, 오전 복용을 고려해볼 수 있다.

Donepezil에 의해 콜린성 신경계가 활성화되면 REM (rapid eye movement) 수면, REM 밀도 및 첫 번째 REM 지속기간이 증가하며 이는 수면 문제와 관련이 있을 수 있다. 특히 Donepezil에 의한 콜린성 신경계 과활성은 알츠하이머병 환자에서보다 경도인지 장애(mild cognitive impairment) 환자에게서 더 분명히 나타나며 빈번한 수면 문제를 유발할 수 있다. 따라서 전문가들은 경도인지 장애 환자가 donepezil을 복용할 경우 수면 문제에 더 주의를 기울일 필요가 있다.

실제로 donepezil 복용 후 악몽을 보고한 환자들은 주로 독립적으로 생활이 가능한 경우가 많았으며 꿈의 내용은 죽은 사람들이 나타나거나 무서운 것에 쫓기는 등 다양하게 나타났다. 악몽은 약물 복용 중단 후 사라졌으나 약물 복용 중단에 따라 환자들의 인지 기능 저해가 진행되기도 하였다. 이때, 같은 환자라도 질병이 진행되어 기억력과 사회적 기능이 저하된 상태에서 donepezil을 재투여하였을 때에는 더 이상 악몽이 나타나지 않는 경향이 있었다.

약사 Point

- Donepezil 복용 후 어지러움, 오심, 구토, 설사, 졸림, 수면장애 등이 나타날 수 있는데 이는 신체가 약물에 적응하는 과정에서 발생하는 것으로 일반적으로 1~3주 정도 지속되다가 사라진다.
- Donepezil에 의한 위장관계 이상반응이 심한 경우 음식과 함께 복용하도록 한다.
- Donepezil은 대체로 취침 전 복용하나 약물 관련 수면 장애가 심한 경우 아침에 복용할 수 있다.
- Rivastigmine 패치는 1일 1회 1매씩 부착하며 24시간이 지난 후 새 패치로 교체할 때, 기존의 패치를 반드시 제거하도록 한다. 한 번 부착한 부분은 14일 동안 다시 부착하지 않는다.

참고문헌

1. "의약품 상세정보", 약학정보원, 2022년 6월 25일 접속, <https://www.health.kr/>
2. 한수정, 백남중. (2015). 치매의 약물치료. Brain & NeuroRehabilitation, Vol. 8, No. 1, March, <http://dx.doi.org/10.12786/bn.2015.8.1.19>
3. 중앙치매센터. (2020). 대한민국 치매현황 2020. 서울: 동 센터.
4. 대한약사회 지역의약품안전센터. (2021.9). 치매·파킨슨병 치료 의약품 이상사례 보고 현황. 대한약사회 환자 안전약품관리본부, 서울.
5. "Aricept", WebMD, <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-14335/aricept-oral/details>
6. "Alzheimer's: Drugs help manage symptoms", Mayo Clinic, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048103>
7. Jones R. W. (2011). Drug treatment for people with dementia. Clinical medicine (London, England), 11(1), 67-71. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-1-67>
8. Ali, T. B., Schleret, T. R., Reilly, B. M., Chen, W. Y., & Abagyan, R. (2015). Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. According to the Pharmacovigilance Databases of the United-States and Canada. PloS one, 10(12), e0144337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144337>
9. Lovborg, H., K Jonsson, A., & Hagg, S. (2012). A Fatal Outcome After Unintentional Overdosing of Rivastigmine Patches. Current Drug Safety, 7(1), 30-32. doi:10.2174/157488612800492717

10. Bianchetti, A., Trabucchi, M., & Cipriani, G. (2003). Aggressive behaviour associated with donepezil treatment: a case report. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(7), 657-658. doi:10.1002/gps.824
11. Bouman, W. P., & Pinner, G. (1998). Violent behavior-associated with donepezil. *The American journal of psychiatry*, 155(11), 1626-1627. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1626a>
12. Kitabayashi, Y., et al. (2006). Donepezil-induced nightmares in mild cognitive impairment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(1), 123-124. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01474.x