

의약품 이상사례 케이스 리포트(ADR Case Report)

리팜피신 병용 시 와파린의 항응고 효과 감소 사례				
환자 정보	기본 정보	62세 남성		
	현재 병력	결핵, 심혈관계 질환		
이상사례 정보	보고시기	2023년 6월		
	이상사례	항응고 효과 감소(anticoagulant effect decreased)		
	의심약물	리팜피신		
	병용약물	와파린		
이상사례 발현 경위 및 경과				
- 환자는 심혈관계 질환으로 인해 1년 이상 와파린 5mg 1.75정(총 8.75mg)을 1일 1회 복용하고 있었음 - 환자는 결핵 감염으로 인해 리팜피신 투여를 시작하였음 - 혈액 모니터링 결과 INR 수치가 감소하여 응고 위험이 증가한 것으로 나타남(와파린의 항응고 효과가 감소) - 와파린을 5mg 4정(총 20mg) 1일 1회 투여로 증량하여 INR 조절 - 리팜피신 투여 중지 후 와파린 5mg 2정(총 10mg) 1일 1회로 다시 조정함				
문헌조사				
- 항생제는 CYP450 효소를 유도하거나 억제하여 와파린의 치료 효과에 영향을 미칠 수 있다. 페니실린유도체, 플루오로퀴놀론계, TMP-SMX, 마크로라이드계, 메트로니다졸 등의 항생제 투여 시 INR이 유의하게 증가하여 출혈 위험이 커질 수 있으므로 와파린 감량을 고려해야 한다. 반면 리팜피신은 강력한 CYP450 유도제로서 INR을 감소시키고 항응고 효과를 저해할 수 있으므로 와파린 증량이 필요할 수 있다. -Vega AJ, et al. Life. 2023, 13(8):1661. - Lexicomp®의 상호작용 정보에 의하면 리팜피신-와파린은 치료법 수정을 고려해야 하는 D등급으로 병용 시 비타민 K 길항제인 와파린의 항응고 효과가 감소하여 혈전색전증 등의 위험이 증가한다. 리팜피신은 강력한 효소 유도제로서 와파린의 대사를 담당하는 CYP효소(CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 등)의 유도를 매개하여 와파린의 혈청 농도를 감소시킨다. -"Interaction Checking", UpToDate® Lexidrug, accessed May 14, 2024, https://online.lexi.com/lco/action/interact - 리팜피신과 와파린을 동시에 투여할 경우, 치료 효과를 얻기 위한 와파린 용량이 증가한다. 리팜피신을 중단할 경우 와파린 요구량은 다시 감소한다. 리팜피신은 마이크로솜의 효소를 유도하여 와파린의 이화작용(catabolism)을 유발하므로 와파린의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 와파린 복용 환자에게 리팜피신을 투여하였을 때 5~7일 후 와파린에 대한 요구량이 최대로 증가하였으며 리팜피신 중단 후 이전으로 돌아오기까지 비슷한 기간이 소요되었다. -Romankiewicz, J. A., et al. Annals of internal medicine. 1975, 82(2), 224-225. - 해외에서 34세 여성이 승모판치환술을 위해 와파린 투여 중 감염성 심내막염이 발생하여 리팜피신을 포함한 항생제 치료를 시작한 사례가 있었다. 리팜피신 치료 중 목표 INR을 유지하기 위해 와파린을 52.5mg/주에서 210mg/주로 4배 증량하였음에도 INR은 치료 수준 이하로 유지되었다. 리팜피신 투여 종료 후에도 항응고 관리에 어려움을 겪었으며 5주 후에야 와파린 80mg/주 투여로 안정적인 상태에 도달하였다. 여러 사례에서 리팜피신 병용 시 와파린을 2~6배 증량할 필요가 있었으며 병용 후 7~14일 내에 와파린의 치료 효과가 감소하였다. 리팜피신 중단 후 와파린을 감량하여 INR을 조절하는 데에는 더 오랜 시간(수 주)이 소요되었다. -Fahmi, A. M., et al. 2016, SpringerPlus, 5, 8.				
인과성 평가				
· WHO-UMC 평가기준: 상당히 확실함 (probable)				
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 있었고 ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가함				
평가	결과의 중대성	아니오	허가사항 반영	기반영
	인과관계	상당히 확실함 (probable)		