

뇌경색 환자에게 사용된 덱스트란 40의 부작용 분석

Adverse Drug Reactions of Dextran 40 Treated to the Cerebral Infarction Patients

김재현

전주비전대학교 간호학부/전주예수병원 의약품부작용위원회

Jae-Hyeon Kim(kim-jh@jvision.ac.kr)

요약

뇌경색으로 입원하여 덱스트란 40을 투여받고 약물유해반응이 발생하여 의약품 부작용 보고서에 의해 보고된 전주예수병원 환자 22명을 대상으로 하였다. 이 연구의 목적은 뇌경색으로 덱스트란 40을 투여받은 환자를 대상으로 덱스트란 40의 약물유해반응과 부작용을 조사 및 보고함으로써 약물유해반응을 줄이기 위한 방안을 제시하고자 한다. 덱스트란의 부작용은 저혈압, 오심, 호흡곤란, 전신적인 두드러기, 열이고 과량 투여 시 폐부종을 유발한다. 평균 입원 기간은 20일로 입원환자의 26.8%가 입원기간의 연장을 경험하였고 덱스트란 40의 약물유해반응 발생률은 12.4%였고, 9명(28.1%)이 itching, rash는 7명(21.9%)이었다. 주입초기에, 초회 주사에서 덱스트란 아나필락틱 반응이 나타날 수 있다고 보고되고 있으나 투여 후 4일째에 부작용이 발생한 환자가 4명으로 18.2%에 이른다. 우리나라에는 덱스트란 1이 아직 널리 알려져 있지 않지만 미국 FAD에서는 사용을 권장하고 있으며, 덱스트란 40의 약물유해반응을 줄이기 위해서는 덱스트란 1의 사용을 고려해 볼 필요가 있다.

■ 중심어 : | 약물유해반응 | 덱스트란 | 뇌경색 |

Abstract

Adverse drug reactions(ADRs) were caused by dextran 40 in patient with ischemic stroke and related 22 patients reported to formal ADRs at Jesus Hospital in Jeonju. This study was aimed to search ADRs related factors, type and the degree associated with dextran 40. Adverse Effects of Dextran 40 is including marked hypotension, nausea, dyspnea, generalized urticaria, fever and pulmonary edema. The average hospitalization period was 20 days and it was extended 26.8%. ADRs of Dextran 40 to incidence is 12.4%, and 9 persons(28.1%), itching, rash was 7 people (21.9%). Dextran induced ADRs reaction may be reported on early injection period and first time shot, but adverse drug reactions occurred after 4 days in 4 patients(18.2%). US FDA has recommended that Dextran 1 significantly reduces the incidence of severe ADRs in USA. Because low molecular weighted dextran 1 prevented dextran molecules from combined Ig G completely. In Korea. Generally not yet introduced dextran 1, active use dextran 1 is able to be a good way in order to reduce ADRs of dextran 40.

■ keyword : | Adverse Drug Reaction | Dextran | Cerebral Infarction |

I. 서론

뇌혈관질환 환자는 인구 고령화 등으로 매년 증가하고 있으며, 단일 질환으로 10여 년간 우리나라 사망원인 1위로, 생존하더라도 반신마비 등 심각한 후유장애가 남는 질환이다[1]. 대표적인 뇌혈관질환인 뇌경색은 급성기 치료가 중요하고 환자에게 약물유해반응으로 인한 치료의 지연은 환자의 생명을 위협에 빠뜨리는 치명적 행위가 될 수 있다. 뇌경색 환자의 치료에 사용되는 텍스트란은 사탕수수에서 서식하는 *Leuconostoc mesenteroides*라는 박테리아가 사탕을 분해시켜 만든 다양한 크기의 분자량 값을 갖은 포도당 중합체이다. 입상에서는 분자량이 40,000 달톤(daltons)인 텍스트란 40의 형태로 제조하여 사용하며 텍스트란의 작용은 매우 강력하여 텍스트란 40 1g은 약 30 ml의 물을 끌어들이고 혈액의 점도를 떨어뜨리며 미세혈관 순환을 개선시켜 조직으로의 관류를 증진시킨다[2]. 또한 활성화된 백혈구와 모세혈관 내피세포와의 해로운 작용을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 이러한 특성에 의해 허혈-재관류 손상을 완화하는 데에도 도움이 된다[3]. 식약청이 공시한 2006년 의약품 재평가에서 허가된 텍스트란 40의 효능 및 효과는 출혈 및 이로 인해 생기는 속의 치료, 혈전증의 예방 및 치료, 외상, 화상 골절 등 중증 속 시 말초혈행 개선, 체외순환 관류액으로 사용하여 관류를 용이하게 하므로 수술 중 병발증의 위험감소이다[4].

텍스트란 40의 적응증은 항혈전 기능을 이용하여 혈전형성을 예방하거나 관리하는 것이며[6], 뇌경색환자에게 텍스트란 40 투여의 목적은 뇌관류를 촉진시킴으로써 허혈을 완화시키는 것이다. 다른 어떤 혈액 대체제를 투여했을 때보다 텍스트란 40을 투여했을 때 혈행 개선 효과가 탁월하여 많이 사용되고 있으나 이러한 장점에도 불구하고 텍스트란 40의 사용은 대부분의 나라에서 감소하고 있는데[5], 그 이유는 첫째, 텍스트란은 다른 비단백 합성 교질용액보다 더 심각한 아나필락시스 반응을 유발시킨다. 텍스트란을 투여하면 텍스트란에 반응하는 항체들이 생성되고, 이들 항체에 의해 혈관확장 물질들이 분비되기 때문이다. 둘째, 신장기능

의 저하이다. 세뇨관 세포의 부종과 공동화, 점도가 높은 소변 생산에 의한 세뇨관의 폐쇄 때문이다[7][8]. 셋째, 혈액의 응고 기능을 저하시켜 출혈 성향을 유발시킨다. 투여하는 용량에 비례하여 Von willebrand factor와 Factor VIII:C 활성이 저하되는데 기인한다. 텍스트란 40은 섬유소용해도 촉진시키는데, 이로 인해 출혈 성향이 한층 더 심해질 수 있다[5]. 텍스트란의 부작용은 저혈압, 오심, 호흡곤란, 전신적인 두드러기, 열이다. 과량 투여 시 폐부종을 유발하며, 외과적 수술 부위의 국소적인 출혈을 증가시킨다. 장기간 투여 시 혈전성 정맥염을 유발할 수 있다[6]. 이 연구의 목적은 뇌경색으로 텍스트란 40을 투여받은 환자를 대상으로 텍스트란 40의 약물유해반응과 부작용을 조사 및 보고함으로써 약물유해반응을 줄이기 위한 방안을 제시하고자 한다.

II. 연구방법

1. 연구기간 및 대상

본원에서 2010년 7월 1일부터 2011년 8월 30일까지 뇌경색으로 입원하여 혈전증의 악화를 막고 치료하기 위하여 텍스트란 40 주사제를 투여 받은 환자 178명 중 환자 의무기록에서 약물부작용으로 보고된 환자 22명을 연구 대상으로 하였다. 부작용 발생률은 12.4%였고, 성별은 남자가 12명(54.5%), 여자가 10명(45.5%)을 차지하였다. 연령은 35세부터 83세까지로 평균연령은 64.1세였으며 연령별 발생빈도는 64세 이하가 11명(50.0%), 65~74세가 7명(31.8%), 75세 이상은 4명(18.2%)으로 나타났다.

Table 1. Patient's Characteristics (N=22)

Possible Factors	Response Category	Response
Gender	Male	12(54.54%)
	Female	10(45.45%)
Age	≤64	11(50.0%)
	65-74	7(31.8%)
	≥75	4(18.2%)

2. 의약품 부작용 보고 절차

감시활동을 통해 약물이상반응 발생 시 이를 발견한 의사, 간호사, 약사 및 기타 직원 등은 부작용 보고서를 작성하여 약제과 또는 부작용모니터링 위원회에 보고한다. 담당약사는 보고된 환자를 조회하고 환자기본정보, 투여약물, 임상양상 및 경과, 실험실 검사 결과의 내용을 확인한다. 부작용모니터링 위원회에서는 이상반응을 평가하여 환자정보, 대상약물, 진료과 조치사항 및 의견 제시, 담당약사가 내용을 분석하여 1차 평가하여 검토의견을 제시하고 담당의사의 최종 평가를 포함한 부작용평가보고서를 작성한다. 또한 환자의 의무기록을 검토하고, 임상검사 결과를 확인하며 제약회사의 허가기준을 확인하고, 여러 문헌을 참고하여 상관관계를 분석하여 이를 기록으로 남긴다. 분석결과는 원내보고와 원외보고가 있고 원내보고는 약사위원회 회의를 거쳐 병원장에게 보고하고, 원외보고는 담당약사가 별지 서식을 참조하여 각종 매체를 통해 식약청장에게 보고한다.

3. 자료조사

전자의무기록을 통해 정보를 수집하였으며, 환자의 나이, 성별, 입원기간, 텍스트란 40 부작용 발현시기, 처방약물 수, WHO-UMC, 추가 진단명을 조사하였고, WHO-UMC와 처방약물 수 사이의 상관관계, 발병일과 처방 약물 수와의 관계를 spearman 상관계수를 이용하여 분석하였고, SPSS ver. 19.0을 이용하여 후향적으로 분석하였다.

4. 평가지표

약물유해반응 평가는 약물유해반응이 의심될 때 그 반응이 약물에 의한 것인지, 약물에 의한 것이라면 어떤 약물에 의한 것인지를 밝혀내고 관리하기 위해서 반드시 필요하다. 약물유해반응의 인과관계를 평가하기 위하여 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre(WHO-UMC) 지표가 병원인증 평가에 사용되고 있다. WHO-UMC지표는 의약품 등의 투여, 사용과의 전후관계가 타당성, 다른 의약품, 수반하는 질환과의 연관성, 필요에 따른 그 의약품의 재투여 시 약물학적,

현상학적 확인 가능성 등을 평가하는데 주로 사용되고 있기 때문이다. 부작용에 관한 정도를 나타내는 WHO-UMC 평가지표의 구성은 [Table 2]와 같다.

Table 2. WHO-UMC Assessment Criteria

Causality term	Assessment criteria
Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▪ Cannot be explained by disease or other drugs ▪ Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ▪ Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▪ Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable /Likely	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▪ Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▪ Response to withdrawal clinically reasonable ▪ Rechallenge not required
Possible /Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▪ Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional /Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Event or laboratory test abnormality ▪ More data for proper assessment needed, or ▪ Additional data under examination
Unassessable /Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Report suggesting an adverse reaction ▪ Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▪ Data cannot be supplemented or verified

보고된 부작용은 환자의 간호기록지, 경과기록지, 타과 의뢰 내용을 통하여 확인하였고 의약품 유해반응 용어는 국제 표준 분류 체계인 WHO-Adverse Reaction Terminology(ART)의 부작용 분류를 근거로 하였다.

III. 결과

대상자는 64세 이하가 11명으로 35세부터 있었으며 텍스트란 투여일은 1~4일까지 이었고, 진료과는 신경외과에 10명, 재활의학과에 1명이 분포되어 있었다. 부작용은 rash, itching, headache, chest pain을 호소하였다. 65세부터 74세 연령군은 7명으로 텍스트란 투여기간은

1~3일까지 이었고 진료과는 신경외과 4명, 호흡기내과 2명, 재활의학과 1명이었다. 부작용의 양상은 rash, itching, chest pain, hematuria, dyspnea를 호소하였다. 75세 이상에 해당하는 대상자는 4명으로 텍스트란 투여일은 1~4일까지로 진료과는 신경외과 3명, 재활의학과 1명이었다.

진료과별 분포를 살펴보면 신경외과에서 뇌경색 치료 후 남아있는 장애나 후유증을 치료하기 위하여 타과로 전과된 환자는 재활의학과 3명, 정신건강의학과 1명, 호흡기내과 2명으로 모두 6명이었다. 재활의학과로 전과된 환자는 편마비, 정맥기능부진, 속발성 파킨슨병, 혈관성 치매를 진단받았고, 정신건강의학과로 전과된 환자는 섬망과 혈관성 치매로 치료를 받고 퇴원하였다. 호흡기내과로 전과된 환자 중 1명은 기관지암, 1명은 만성폐쇄성폐질환을 갖고 있음을 모르고 지내다가 텍스트란 40 부작용으로 호흡곤란이 발생하여 호흡기내과 의뢰 후 진단 받았고 전과되어 치료 받았다[Table 3].

Table 3. Discharge Departments (N=22)

Discharge Departments	Response
Neurosurgery	17(77.27%)
Rehabilitation medicine	3(13.63%)
Psychiatry	1(4.54%)
Pulmonology	2(9.09%)

텍스트란 40 투여 일수는 1일에서 4일로 평균 투여 일수는 2.1일이었다. 투여 후 4일째에 부작용이 발생한 환자가 5명으로 22.7%에 이른다[Fig. 1].

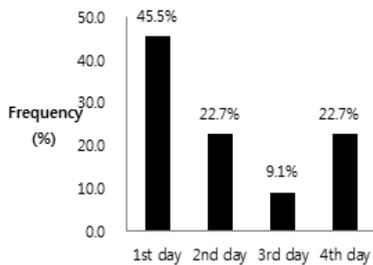


Fig. 1. Onset time of ADR

기저질환이 있는 환자는 13명(59.0%)으로 고혈압 9명, 당뇨병 2명, 심방세동 1명, 협심증 1명, 골다공증 1명(중복)으로 나타났다. 입원기간은 11일에서 83일까지 다양하며 평균 22.4일이다[Fig. 2].

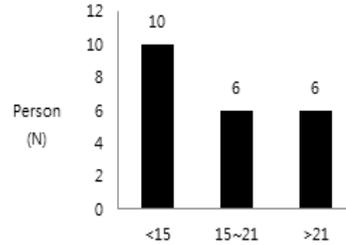


Fig. 2. Admission Period

대상 환자는 대부분 병용약을 복용하고 있었으며 만니톨, 아벨록스, 타박신, 종합 비타민, 거담제 등의 주사제와 함께 뇌경색 치료를 위한 경구용 혈액순환 개선제 뿐만 아니라 고혈압, 당뇨, 협심증, 치매, 빈혈, 고지혈증, 우울증, 위장질환 치료제가 포함되어 있었다. 병용약의 개수는 19개가 가장 많았고 5개가 가장 적었으며 평균 12 개의 약을 복용하고 있었다. 5개 이하는 1명(4.5%), 6~10개는 5명(22.7%), 11~15개는 9명(40.9%), 16~20개는 4명(18.2%)로 처방약의 수가 많았다[Fig. 3].

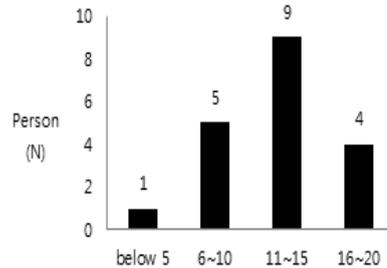


Fig. 3. Number of Prescription

이번 연구에서 약물유해반응에 대한 분석 결과, 22명의 부작용 발생 대상자 중 9명(28.1%)이 itching 을 호소하여 가장 높게 나타났으며, rash를 호소한 환자는 7

명(21.9%), 그 다음으로 chest pain, dyspnea, bleeding disorders, hypotonia를 호소한 환자가 각각 3명(9.4%), dizziness, headache을 각각 2명(6.3%)으로 나왔다 [Table 4].

WHO-UMC는 certain 11명(50.0%), probable 8명(36.5%), possible 3명(13.6%)으로 나타났다. spearman 상관계수를 이용하여 분석한 결과 WHO UMC와 처방 약물 수와의 관계 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고($p > .05$), 발병일과 처방 약물 수와의 관계는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p > .05$).

Table 4. Frequency of ADR by Multiple response analysis (N=22)

ADR	Response	Case Percent
Itching	9(28.1%)	40.9%
Rash	7(21.9%)	31.8%
Dyspnea	3(9.4%)	13.6%
Chest pain	3(9.4%)	13.6%
Headache	2(6.3%)	9.1%
Dizziness	2(6.3%)	9.1%
Hypotonia	3(9.4%)	13.6%
Bleeding disorders	3(9.4%)	13.6%
Total	32(100%)	145.5%

*ADR: Adverse Drug Reaction

IV. 고찰

한 약물의 유해반응 평가로는 대상자의 수가 적어 연구 결과를 일반화하여 판단하기에는 무리가 있으나 덱스트란의 부작용이 자주 발생하고 있는 반면 이에 대한 연구가 부족한 실정으로 부작용 사례에 대한 보고가 의의가 있다고 사료된다.

성별에 따른 비교에서 두 집단 간에 유의한 차이는 없었으나 남자 환자의 수가 54.5%로 많았고 이 결과는 다른 연구들의 결과에서 남성과 여성이 2:1(66.1:33.9%)의 비율로 남성이 많았던 연구 결과와 비슷한 경향이다 [9]. 평균연령은 64.1세를 보였으며 현재 65세가 노인 기준 연령임을 고려할 때 65세 이상 환자가 55.4%로 노인 환자가 많았다. 2012년 통계청 자료에 따르면 우리나라의 평균 수명이 80.7세이고[1], 인구 고령화와 함께 뇌혈관질환 환자의 수가 증가하는 것과 관련이 있다.

입원기간은 평균 22.4일로 영국에서 이루어진 유해약물 반응에 관한 연구에서 약물유해반응이 없는 환자의 입원기간은 평균 8일이었으나 약물유해반응을 보인 환자의 평균입원 기간은 20일로 입원환자의 26.8%가 입원기간의 연장을 경험하였고 이는 치료 비용의 증가의 직접적인 원인이 되었다[10].

기저질환은 고혈압, 당뇨병, 심방세동, 협심증, 골다공증이 있는 것으로 나타났다. Ljungstroem 등은 심한 반응의 빈도는 당뇨병, 심폐질환, 만성염증을 동반한 나이가 많은 남자 환자에게 더 높았고, 치명적인 반응은 척추마취 때 더 많았으며, 덱스트란 주입 후 DIAR(dextran induced allergic reaction)의 첫 증상이 나타나기까지의 시간이 짧을수록 그리고 투여된 양이 적을수록 DIAR의 증상이 심했다고 보고했다[11]. 다른 연구에서도 통계적으로 유의하지 않았지만 기저 질환이 있거나 건강하지 않은 환자가 부작용을 경험할 확률이 건강한 사람보다 높을 것으로 사료된다는 주장이 있다[12]. 그러므로 환자 개인의 차이가 부작용 발생에 영향을 미친다고 해석할 수 있겠다. 천식과 폐암으로 호흡기 질환을 있는 환자 2명에게 덱스트란 40이 투여된 것으로 확인되었다. 덱스트란 40은 호흡기질환자에게는 부작용을 유발하는 약이다[2]. 전신마취 하에서 Partial hepatic resection 중에 Thromboembolism 예방을 위하여 저분자량의 덱스트란 40을 사용 후 심각한 저혈압과 함께 기관지 경련이 발생한 사례가 2012년 일본에서 발표되었다[13]. 약 처방 시 환자의 기저질환에 대한 정확한 정보파악이 선행되어야 하겠다. 사용하는 의약품 수가 많으므로 약물상호작용이 빈번히 발생하고, 부작용의 발생으로 의료비용의 증가와 건강의 악화가 우려된다. 병용약물의 수는 19개가 가장 많았고 평균 12.0 개의 약을 복용하고 있었다. 대상 환자 대부분 병용약을 복용하고 있었으며 만니톨, 아벨록스, 타박신, 종합 비타민, 거담제 등의 주사제와 함께 뇌경색 치료를 위한 경구용 혈액순환 개선제 뿐만 아니라 고혈압, 당뇨, 협심증, 치매, 빈혈, 고지혈증, 우울증, 위장질환 치료제가 포함되어 있었다. 또한 약물이 하나 추가될 때마다 약물유해반응 발생률이 1.14배 증가하는 것으로 나타났다[11]. 본 연구에서도 65세 이상 노인의 처방약

의 수가 평균 13.6개로 연구대상 전체 환자의 평균보다 높아 연령이 높을수록 더 많은 약물을 처방받고 있는 것을 확인할 수 있었다. 하지만 WHO-UMC와 처방 약물의 수, 발병일과 처방약물의 수와의 관계는 통계적으로 유의하지 않았다. 본원에서 투여하는 텍스트란 40 제약회사의 제품설명서에 따르면 텍스트란 40의 약물 상호작용은 신장장애를 일으킬 우려가 있는 아미노글리코사이드계 항생물질의 신독성을 때때로 증강시킬 수 있으므로 이런 항생물질과의 병용은 피하는 것이 바람직하다고 되어있다. 또한 대한민국의약품정보센터의 자료에서 텍스트란의 출혈위험을 증가시키는 약물상호작용을 일으키는 약물로 Abciximab, Heparin, Tinzaparin 이 있다고 설명하고 있다[15] 지금까지 텍스트란 40의 약물 간 상호작용이 보고된 적은 없으나, 다약제 복용은 약물 상호작용에 의한 부작용 발생의 원인이 되므로 과도한 병용약 복용은 피해야겠다.

유해약물반응을 보인 환자들의 텍스트란 40 평균 투여 일수는 2.1일이었다. 혈전증의 예방과 치료로서 연속 투여할 때에는 투여기간을 5일 이내로 한다고 대한민국의약품정보센터 자료에는 설명되어 있으나 실제 임상에서는 전문의의 재량에 따라 7일에서 9일까지 투여하는 경우가 많은데 부작용 발생은 2일 전후로 발생하는 것으로 보인다. 텍스트란 아나필락시 등이 나타날 수 있으므로 주입 초기에, 적어도 처음 30분 동안 관찰을 충분히 하고, 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 하며 또한 드물게 초회주사에서 안면홍조, 두드러기, 오한, 기관지경련 또는 혈압강하 등의 과민반응이 나타난다는 보고가 있다고 설명하고 있다 [14].

그러나 투여 후 4일째에 부작용이 발생한 환자가 4명으로 18.2%에 이르며 이들의 증상도 rash, mild dyspnea, itching으로 아나필락틱 반응에 의한 증상이었다. Crieg E. 등의 연구에서도 아나필락틱 반응이 대부분 60분 이내에 일어났다는 보고가 있으나 이번 연구 결과와는 상이하[9].

[Table 5]는 이경섭 등의 연구에서 소개한 dextran induced anaphylactoid/anaphylactic reactions(DIAR)의 단계이다[15]. 본 연구에서 보인 환자의 DIAR은 I,

II 단계에 해당하고 텍스트란 투여 4일째에 과민반응이 발생하였으므로 지연된 과민반응으로 분류할 수도 있으나 CD4, CD8과 같은 임상적 검사를 시행한 것은 아니었으며[16] 선행 문헌에서 텍스트란에 대한 지연된 과민반응에 연구한 논문을 찾아보기 어려워 임상적 의미는 확실하지 않다. 그러나 텍스트란 투여 후 4일째에 발생한 과민반응은 텍스트란 투여기간 동안에는 계속적으로 주의깊은 관찰과 적절한 처치가 요구됨을 시사한다.

Table 5. Characteristic Symptoms in Dextran-Induced Anaphylactoid/Anaphylactic Reactions(DIAR) of Different Grades of Severity

Grade of severity	Characteristic Symptoms
I	Skin manifestations(flesh, erythema, urticaria), Lumbar pain
II	Mild to moderate hypotension(Lowest recorded BP)40-60mmHg depending on duration), Gastrointestinal disturbance
III	Respiratory distress
IV	Severe hypotension, Shcok(BP≤40-60mmHg), Bronchospasm
V	Cardiac and/or respiratory arrest Fatal reaction

또한 텍스트란 40 부작용 발생 시 뇌경색 환자에게 다른 약으로의 대체약 처방이 조속히 이루어져야 하나 약물유해반응이 안정상태에 접어들어야 가능하다. 환자는 그 기간 동안 치료가 지연될 수밖에 없다.

텍스트란 40의 약물유해반응 발생률은 12.4%로, 영국의 최근 연구에 따르면 입원환자 중 14.7%가 약물유해반응을 경험하였고 노인, 여자, 복용약물 수가 많을수록 부작용이 나타나고 이에 따른 입원기간의 증가가 평균 0.25일로 26.8%에서 나타났다는 보고와[10] 미국의 연구결과와는 1994년 일 년 동안 미국 전역의 입원환자 중 6.7%는 중대한 약물유해반응을 경험하고 0.3%는 사망한 것으로 밝혀졌으며, 매년 약 10만 명이 유해약물 반응으로 사망하는 것으로 추정되었다[17]. 급성기 치료가 중요한 뇌경색 환자임을 고려할 때 유해약물반응이 환자의 치료에 미칠 영향은 매우 크다고 할 수 있다. 약물유해반응이 발생한 대상자 22명 중 9명(28.1%)이 itching 을 호소하여 가장 높게 나타났으며, rash를 호

소한 환자는 7명(21.9%), 그 다음으로 chest pain, dyspnea, bleeding disorders, hypotonia를 호소한 환자가 각각 3명(9.4%), dizziness, headache을 각각 2명(6.3%)으로 나타나 bronchospasm, severe hypotension, cardiorespiratory arrest, 또는 death 같은 Ljungström 등이 주장한[18] 심각한 약물유해반응은 나타나지 않았으나 WHO-UMC는 certain 11명(50.0%), probable 8명(36.5%), possible 3명(13.6%)으로 덱스트란에 의해 유해하고 의도하지 아니한 반응이 나타났다.

덱스트란은 혈류의 유체역학적 측면에서 혈액의 점도를 떨어뜨리고 미세혈관 순환을 개선시켜 조직으로의 관류를 개선시키므로 각광을 받았고 특히 덱스트란 40을 투여했을 때 이러한 혈행 개선 효과가 뚜렷하다[2]. 덱스트란은 활성화된 백혈구와 모세혈관 내피세포와의 해로운 작용을 감소시키는 것으로 알려져 있고 이러한 특성에 의해 허혈-재관류 손상을 완화하는데 도움이 되고 있어[3] 뇌경색 환자에게 유용한 약물이다.

그러나 덱스트란의 사용이 증가함에 따라 dextran induced anaphylactoid/ anaphylactic reactions(DIAR)도 동반 상승함을 발견하고 DIAR의 발병기전을 설명하기 위한 후향적 연구가 실시되었다. WHO에 자발적으로 보고한 자료에 따르면 1983-1991년에 덱스트란 1을 전처치로 투여한 후 임상적 덱스트란의 유해약물반응을 조사한 결과 필수적으로 약물부작용을 보고하는 스웨덴에서는 70,000 투여 당 1사례만 보고되었다. 이 결과는 덱스트란 1 없이 임상적 덱스트란을 사용했을 때와 비교해서 35배 감소한 것이다. 덱스트란 1의 합텐 억제 원리의 소개로 임상적 덱스트란의 유해약물반응이 많이 감소했고 사용하기에 안전한 콜로이드이다[18].

1969부터 2004년 사이에 미국에서 투여된 덱스트란 40과 70의 아나필락틱 반응에 대한 연구 결과에서 약물유해반응은 24.6%이고, 43.9%가 probable, 56.1%가 possible 반응을 보인 것처럼 덱스트란이 부작용 발생률이 높은 약으로 아나필락틱 반응을 줄이는 방안으로 덱스트란 1의 사용을 제안했다[9]. 덱스트란 투여 시 내인성의 덱스트란-반응 immunoglobulin(Ig) G 항체와 덱스트란 분자가 결합하여 아나필락틱 반응을 보인다. 덱스트란 1은 저분자량(low-molecular-weight)의 텍스

트란으로 덱스트란 분자가 Ig G에 결합하는 것을 완전히 막아주므로 심각한 약물유해반응을 막을 수 있다고 알려져 있다. 미국 FAD에서는 건강제공자의 인식의 부족으로 사용이 감소하고 있다고 지적하며 덱스트란 1의 사용을 적극 권장하고 있다[9]. 우리나라에는 Dextran 40 투여 후 발생한 심정지 증례보고를 발표한 이경섭 등의 연구에서 이미 형성된 Dextran Reactive Antibodies(DAR)와 항원이 결합하는 것을 차단하기 위해 매우 작은 분자량을 가진 dextran 1(dextran 1, 분자량 1,000 daltons)을 임상에서 사용중인 dextran을 정주하기 이전에 주입함으로써 면역복합체 형성을 줄여서 심한 DIAR의 빈도(0.003%)를 감소시킬 수 있다고 소개하고 있다[15]. 또한 이재민의 연구에서 dextran 투여 전에 제표화되어 있는 Hapten을 전처치하면 아나필락시스를 현저하게 줄일 수 있으나, 어쨌든 수술 중에 사용하기에는 번거롭다고 하였다[5]. 덱스트란 1이 소개되어 있으나 투여하지 않고 있는 실정으로 대한민국의약품정보센터의 자료에는 덱스트란 이상반응 예방으로 임상적 덱스트란 용액 정맥주사 전 20 ml IV 1-2분 빠르게 투여[15]라고만 설명되어 있을 뿐 덱스트란 1에 대한 언급은 없다. 덱스트란 40의 약물유해반응을 줄이기 위해서는 덱스트란 1의 도입과 적극적인 사용이 대안이 될 수 있을 것으로 사료된다.

IV. 결론

약물유해반응은 치료의 지연, 입원기간의 연장으로 치료비용의 직접적인 증가의 원인이 되고 급성기 치료가 미칠 영향은 매우 크다고 할 수 있다. 환자가 복용하고 있는 약의 수가 과도하게 많고, 협심증과 심방세동 환자에게 덱스트란이 투여된 것을 고려할 때 환자의 과거력 조사와 호흡기계 질환을 앓고 있을 가능성에 대한 현병력 조사를 바탕으로 한 처방이 이루어져야 보다 안전하고 환자의 뇌경색 치료에 도움을 줄 수 있는 처방이 될 것이다. 투여 시작 후 4일째에도 부작용이 발생한 환자가 있어 덱스트란의 투여기간 동안에는 계속적

으로 주의 깊은 관찰과 반응에 따른 적절한 처치가 요구된다. 덱스트란의 아나필락틱 반응을 줄이는 방안으로 덱스트란 1의 사용을 제한한다. 우리나라에는 덱스트란 1이 아직 널리 알려져 있지 않지만 미국 FAD에서는 사용을 권장하고 있으며, 덱스트란 40의 약물유해반응을 줄이기 위해서는 덱스트란 1의 사용을 고려해 볼 필요가 있다.

참고 문헌

- [1] <http://www.bokjiro.go.kr/nwel/welfareinfo/livwelnnews/news/retireveNewsDetail.do?boardSid=308&dataSid=6215507>
- [2] J. A. Farina Jr, C. E. Piccinato, A. D. Campos, and M. A. Rossi, "Comparative study of isovolemic hemodilution with 3% albumin, dextran-40, and prophylactic enoxaparin (LMWH) on thrombus formation at venous microanastomosis in rats," *Microsurgery*, Vol.26, No.6, pp.456-466, 2006.
- [3] K. Gombocz, A. Beledi, N. Alotti, G. Kecskés, V. Gábor, L. Bogár, T. Kozsegi, and J. Garai, "Influence of dextran-70 on systemic inflammatory response and myocardial ischemia-reperfusion following cardiac operations," *Crit Care*, Vol.11, No.4, p.R87, 2007.
- [4] FDA, 2006 Drug reevaluate major cases. Available from: <http://www.fda.gov/cder/rdmt/rdmt.htm>
- [5] L. Jaemin, "Plasma volume expanders and intraoperative fluid therapy," *Korean J Anesthesiol*, Vol.56, No.5, pp.483-491, 2009.
- [6] Drug Administration Protocol- Dextran 40 (Rheomacrodex), Liverpool Health Service Intensive Care Unit, First Issued December 2002.
- [7] G. Biesenbach, W. Kaiser, and J. Zazgornik, "Incidence of acute oligoanuric renal failure in dextran 40 treated patients with acute ischemic stroke stage III or IV," *Ren Fail*, Vol.19, No.1, pp.69-75, 1997.
- [8] A. P. Bhatt, V. T. Neppalli, E. A. Kelley, A. J. Schlueter, and C. P. Thomas, "Dextran Removal by Plasmapheresis in a Kidney-Pancreas Transplant Recipient With Dextran 40 - Induced Osmotic Nephrosis," *Am J Kidney Dis*, Vol.57, No.4, pp.621-623, 2011.
- [9] C. E. Zinderman, L. Landow, and R. P. Wise, "Anaphylactoid reactions to Dextran 40 and 70: Reports to the United States Food and Drug Administration, 1969 to 2004," *Journal of Vascular Surgery*, Vol.43, No.5, pp.1004-1009, 2006.
- [10] E. C. Davies, C. F. Green, S. Tayler, P. R. Williamson, D. R. Mottram, and M. Pirmohamed, "Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3665 patients-episodes," *PLoS One*, Vol.4, No.e4439, 2009.
- [11] K. G. Ljungström, H. Renck, K. Stanberg, H. Hedin, W. Richter, and E. Wirdelov, "Adverse reactions to dextran in Sweden," *Acta Chir Scand*, Vol.149, pp.256-62, 1983.
- [12] Y. A. Do and S. H. Lee, "Adverse drug reactions with oseltamivir treatment in the South Korea outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1)," *Kor J Clin Pharm*, Vol.21, No.4, pp.353-363, 2009.
- [13] H. Kawano, K. Nomura, S. Kawahito, N. Ohshita, K. Tanaka, and S. Oshita, "Dextran-induced anaphylactic shock during general anesthesia: a case report," *Masui*, Vol.61, No.11, pp.1265-8, 2012.
- [14] KIMS. dextran. Available from: http://www.kimsonline.co.kr/131_UnifiedSearch/DrugSearchList.aspx?src=header&PageSearch=T&PageWord=dextran (Last accessed on February 15, 2013).
- [15] K. S. Lee, M. H. Kong, S. H. Chang, H. Cho, H. J. Lim, and N. S. Kim, "A Case Report of Anaphylactoid Reaction to Dextran 40," *Korea Journal of Anesthesiology*, Vol.27, No.12,

1822-26, 1994.

- [16] S. H. Cho, "Hypersensitivity Reaction," BioWave, Vol.7, No.3, 2005.
- [17] J. Lazarou, B. H. Pomeranz, and P. N. Corey, "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies," JAMA, Vol.279, No.15, pp.1200-1205, 1998.
- [18] K. G. Ljungström, B. Willam, and H. Heidin, "Hapten inhibition of dextran anaphylaxis. Nine years of post-marketing surveillance of dextran 1," Ann Fr Anesth Reanim, Vol.12, No.2, pp.19-22, 1993.

저 자 소 개

김 재 현(Jae-Hyeon Kim)

정회원



- 2015년 8월 : 경희대학교 대학원 간호학과 박사수료
- 2015년 3월 ~ 현재 : 전주비전대학교 간호학부 전임교수

<관심분야> : 약물부작용, 건강증진, 아동, 청소년, 노인