



Atorvastatin/ezetimibe 복합제 복용 후 발생한 시야결손 부작용 사례보고

김지윤¹ · 이경규¹ · 김준영¹ · 이정민² · 김나영² · 이모세² · 지은희^{1*}

¹가천대학교 약학대학, ²대한약사회 지역의약품안전센터
(2019년 5월 20일 접수 · 2019년 5월 31일 수정 · 2019년 6월 8일 승인)

Visual Field Defect after Taking Atorvastatin/Ezetimibe, a Case Study

Jiyeon Kim¹, Kyunggyu Lee¹, Junyoung Kim¹, Jung-Min Lee², Na-Young Kim², Mo-Se Lee², and Eunhee Ji^{1*}

¹College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

²Regional Pharmacovigilance Center, Korean Pharmaceutical Association, Seoul 06708, Republic of Korea

(Received May 20, 2019 · Revised May 31, 2019 · Accepted June 8, 2019)

ABSTRACT

Atorvastatin is one of the most widely prescribed medications for dyslipidemia treatment. In Korea, post combined therapy with ezetimibe, a 73-year-old woman was reported by a community pharmacy to have experienced visual field defect, which recovered after drug discontinuation. She had never experienced this symptom before, and several studies have reported an association between use of statins and visual disorders such as blurred vision, diplopia, and cataract. Blockage of cholesterol accumulation, oxidative stress, or myopathy is expected to be a cause of this symptom. Naranjo scale, Korean causality assessment algorithm (Ver.2), and World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) criteria were the three tools used to determine causality between the visual disorder and atorvastatin. The results represent 'probable', 'certain', and 'probable/likely' causality, respectively. Our results, in combination with a review of literature, indicate that ocular adverse effects are highly likely related to atorvastatin.

KEY WORDS: Atorvastatin, visual field defect, adverse drug reaction, causality assessment

Atorvastatin은 혈중의 콜레스테롤 생성을 억제하여 고지혈증을 치료하는 데 쓰이는 HMG-CoA 환원효소 억제제 계열의 지질저하제이다. 미국에서의 처방전 발행 순위가 2013년 7위, 2014년 5위, 2015년 3위, 2016년 3위로¹⁾ 전세계적으로 사용량이 많은 약물이다. 우리나라와 미국 Food and Drug Administration (FDA)의 승인적응증에는 관상동맥 심질환의 다중위험 요소가 있는 성인 환자의 심혈관계 질환의 예방, 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형), 복합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb) 등과 같은 다양한 질환들이 있다.²⁾ 최근에는 atorvastatin과 ezetimibe의 복합제가 시판되고 있다. Atorvastatin/ezetimibe 복합제는 atorvastatin을 단독으로 사용할 때보다 중성지방과 총 콜레스테롤 감소효과가 빠르고,³⁾ 저밀도콜레스테롤, 고밀도콜레스테롤, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) 수치를 보다 개선시킬 수 있다고 한다.⁴⁾

Atorvastatin의 임상시험 및 시판 후 조사에 기초한 이상반응으로 감염(infection), 소화불량(indigestion), 설사(diarrhea), 인후두 통증(laryngopharynx pain), 두통(headache), 근골격계 통증(musculoskeletal pain), 알레르기 반응(allergic reaction) 등이 '자주($\geq 1/1,00$, $< 1/10$)' 발생하고, 무력감(helplessness), 피로(fatigue), 저혈당증(hypoglycemia), 복통(stomachache), 구토(vomit), 불면증(insomnia), 어지러움(giddiness), 횡문근 용해(rhabdomyolysis), 시야흐림(blurred vision), 이명(ear noise) 등이 '때때로($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)' 발생하며, 그 외에 혈소판감소증(thrombocytopenia), 아나필락시스(anaphylaxis), 시각장애(visual impairment), 혈관신경성 부종(angioneurotic edema) 등이 '드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)' 발생하는 것으로 보고되었다.²⁾ 본 연구에서는 atorvastatin과 ezetimibe 복합제를 복용한 이후 발생한 시야흐림 사례를 보고하고, 그 인과관계를 Naranjo 지표, 한국형 인과성 평가 알고리즘(Ver.2), 그리

*Correspondence to: Eunhee Ji, College of Pharmacy, Gachon University, 191 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea
Tel: +82-32-820-4939, Fax: +82-32-820-4829
E-mail: ehji@gachon.ac.kr

고 World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) 기준을 통하여 분석해 보고자 한다.

증례보고

73세 여성이 이상지질혈증 치료를 위하여 2016년 6월부터 pitavastatin 2 mg을 하루에 한 번씩 복용하였다. 2018년 12월 31일 pitavastatin 대신 atorvastatin/ezetimibe 10/10 mg으로 처방을 변경하였는데, 변경된 약을 복용한 이틀 뒤 시야가 보이지 않는 징후가 나타났다. 이로 인하여 다시 pitavastatin으로 처방을 변경하였으며, 이후 시야는 정상적으로 회복되었다. 이전에 어떠한 이유로든 시야가 흐려진 경우는 없었다고 한다. 환자의 시야관련 징후는 담당의사가 신체검사를 통해 확인하였다.

이 환자는 2016년 6월에 고혈압을 동시에 진단받았으며, 그 치료를 위하여 amlodipine 5 mg을 하루에 한 번씩 복용하고 있다. 고혈압과 이상지질혈증을 제외하면 다른 질병 없이 건강한 편이며, statin과 amlodipine 이외에 복용하는 약물이나 건강기능식품은 없다고 한다.

인과성 평가

의약품 부작용 용어 국제 표준 분류체계인 World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 기준에 따르면 환자에게 발생한 이상반응은 시야결손(visual field defect)으로 분류된다. Atorvastatin/ezetimibe과 amlodipine의 각각의 부작용과 약물 상호작용을 확인해보면 atorvastatin의 경우 때때로 시야흐림과 드물게 시각장애가 나타나고, amlodipine은 시각이상 부작용이 있으며 ezetimibe는 시야 관련 부작용에 대해 보고된 바 없었다. 세 성분 간 약물 상호작용은 보고된 바 없었다. Amlodipine도 시각이상 부작용을 발생시킬 수는 있지만 증례보고에 의하면 환자가 오랫동안

amlodipine을 복용하였으며 그 동안에 시야가 흐려진 경우가 없다고 하였으므로, 위 보고에서 나타난 시야결손은 atorvastatin에 의한 것으로 추측된다. 따라서 Naranjo 지표, 한국형 인과성 평가 알고리즘(Ver.2), 그리고 WHO-UMC 기준에 따라 상기 환자의 시야결손과 atorvastatin 간의 인과성 평가를 수행하였다. 먼저 Naranjo 알고리즘에 따르면, 의심되는 약제가 해당 이상반응을 나타냈다고 보고된 바 있고(+1) 의심되는 약제를 투여한 후 이상반응이 나타났으며(+2), 복용을 중단한 후 다시 이상반응이 사라졌고(+1) 이 이상반응에 다른 원인이 있다고 보기 힘들기 때문에(+2) 총 6점으로 ‘확실함(probable)’으로 평가되었다(Table 1). 한국형 인과성 평가 알고리즘(Ver.2)에 따르면, 약물 투여와 이상사례 사이에 선후관계가 해당하고(+3), 투여를 중단한 후 증상이 사라지며 호전되었고(+3), 의심약물과 상호작용으로 설명이 가능하며(+2), 비약물요인으로는 이상사례가 설명되지 않고(+1) 해당 이상사례가 의심 약물의 허가사항에 반영되어 있기 때문에(+3) 총 12점으로 본 이상사례와 약물 간의 인과성은 ‘확실함(certain)’으로 평가되었다(Table 2). 마지막으로 WHO-UMC 기준에 따르면 의심약물과 이상사례의 발생 간 시간적 관계가 해당하고 그 외에 다른 원인이 있다고 보기 어려우며 복용을 중단했을 때 증상이 호전되었으므로 Table 3에서와 같이 본 이상사례와 약물 간의 인과성은 ‘상당히 확실함(probable/likely)’으로 평가된다.

고 찰

이상의 인과성 평가에 따르면 본 증례보고에서 환자가 겪은 시야결손은 atorvastatin에 의한 약물이상반응으로 판단되는데, FDA와 Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC)에 따르면 atorvastatin 뿐만 아니라 fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin과 같은 statin

Table 1. Causality assessment using Naranjo scale

Question	Answer	Score
Are there previous conclusive reports on this reaction?	Yes	+1
Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	Yes	+2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued, or a specific antagonist was administered?	Yes	+1
Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	Do not know	0
Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	No	+2
Did the reaction reappear when a placebo was given?	Do not know	0
Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	Do not know	0
Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	Do not know	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	No	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	Do not know	0
Total score		+6
Causality evaluation		Probable

Highly Probable: 9, Probable: 5-8, Possible: 1-4, Doubtful: 0

Table 2. Causality assessment using Korean causality assessment algorithm (Ver.2)

	Question	Answer	Score
Chronological relationship	Is there any information on chronological relationship of the suspected drug and ADR?	Appropriate chronological relationship	+3
Dose reduction or discontinuation	Is there any information on dose reduction or discontinuation?	Clinical improvement after dose reduction or discontinuation	+3
Past ADR history	Have you ever experienced ADR with the same or similar drug?	No information	0
Concomitant medication	Is there any information on drugs being taken concomitantly?	Explain with interaction with suspicious drug	+2
Non-drug cause	Is there any information on non-drug cause?	Cannot explain ADR with non-drug cause	+1
Any known information on the suspected drug	Is there any information on the suspected drug?	Indicated in approved materials by MFDS	+3
Re-administration	Is there any information on re-administration?	No re-administration	0
Specific tests	Specific tests such as plasma drug concentration monitoring?	No information	0
Total score		+12	
Causality evaluation		Certain	

Certain: ≥12, Probable: 6-11, Possible: 2-5, Unlikely: ≤1

Table 3. Causality assessment using WHO-UMC 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 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	<ul style="list-style-type: none"> Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake Could also be explained by disease or other drugs Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
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

World Health Organization-Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC

계열 약물들은 공통적으로 시야흐림, 시각장애, 시각적 예민도 감소(reduced visual acuity), 안구출혈(hemophthalmia), 시야결손(visual field defect) 등과 같은 다양한 눈 관련 부작용을 유발할 수 있다고 한다. 그러나 각 statin을 상호 비교하였을 때 다른 statin 계열 약물들의 odds ratio (OR)는 atorvastatin의 0.6~0.7으로 더 낮았고, statin 계열 약물을 복용한 군의 전체 평균(1.8%)에 비해 atorvastatin을 복용한 군(2.1%)에서 눈의

이상반응이 더 많이 나타났기 때문에 atorvastatin이 다른 statin 계열 약물보다 눈 관련 부작용을 일으킬 가능성이 더 높다는 것을 알 수 있었다.⁵⁾ 호주의 Therapeutic Goods Administration (TGA), 영국의 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), WHO-UMC에 등록된 statin 계열 약물과 관련된 안구 부작용 사례보고에서도 452명의 환자 중 147명이 atorvastatin 복용에 의한 부작용을 경험하여 다른 statin 계

열 약물보다 높은 부작용 수치를 보였다.⁶⁾

이상에서와 같이 atorvastatin은 다른 statin 계열 약물보다 유의미하게 높은 비율로 안구 관련 부작용을 일으키는데, 이러한 부작용의 종류와 발생빈도에 관해서도 다수의 보고가 있다. 국내에서는 때때로($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 시야 흐림이, 드물게($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) 시각장애가 발생한다고 보고된 바 있는데,²⁾ 이 때 시각장애에는 안구출혈, 복시(diplopia), 안검하수(ptosis), 안근마비(ophthalmoplegia), 그리고 백내장(cataract) 등이 포함된다. 1988년에서 2013년 사이 atorvastatin에 의해 발생한 안구 관련 부작용을 나타낸 미국 FDA자료에서도 흐린 시야(42.1%)와 시각장애(26.6%)가 가장 많이 보고되었는데, 이러한 이상반응은 주로 단독으로 나타났으며(1.5%), 근육의 이상반응과 동시에 나타난 경우(0.6%)도 있었다.⁵⁾ 또한 Fraunfelder와 Richards의 보고에 따르면 statin 계열 약물을 복용한 256명의 환자 중 atorvastatin을 복용한 68명에서 55명, 5명, 3명이 각각 복시, 안검하수, 안근마비를 경험하였다고 한다.⁷⁾ 이 외에 atorvastatin을 포함한 statin 계열 약물 복용 환자가 연령성백내장(age related cataract), 핵경화성백내장(nuclear sclerotic cataract), 후낭하백내장(posterior subcapsular cataract)에 이환될 확률이 그렇지 않을 확률보다 높다는 것을 보인 연구도 있었다.⁸⁾

Statin 계열 약물이 시각계에 문제를 일으키는 사례가 여러 연구에서 보고되고 있지만 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다. 기전을 설명하기 위한 여러 가설 중 하나는 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추는 약물이 눈의 렌즈에 영향을 미쳐 백내장을 유발할 수 있다는 것이다. 일반적으로 정상적인 사람의 렌즈 막은 투명성을 유지하기 위해 콜레스테롤 함유량이 매우 높아야 하는데 statin 계열 약물은 콜레스테롤 수치를 낮추기 때문에 정상적으로 렌즈에 축적되어야 하는 콜레스테롤의 양을 감소시켜 백내장으로 진행될 가능성을 높일 수 있다고 한다.⁹⁻¹¹⁾ 콜레스테롤의 감소 외에도 statin 계열 약물이 유발한 산화적 스트레스에 의해서도 백내장이 발생할 수 있다는 보고가 있다.¹²⁾ 여러 동물 실험에서 statin 계열 약물이 조직의 coenzyme Q 농도를 감소시키는 것을 확인하였고,^{16,17)} 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 임상 연구에서는 statin 계열 약물 중에서 atorvastatin을 복용했을 때 혈장의 coenzyme Q 농도가 유의미하게 감소한 결과가 도출되었다.¹⁸⁾ coenzyme Q가 결핍되면 산화적 스트레스가 발생하는데, 이 산화적 스트레스가 렌즈에 손상을 줄 것으로 추측되고 있다. Statin 계열 약물은 눈 자체에 영향을 주어 시각이상을 발생시킬 수도 있지만, 골격근에 미치는 부작용을 통해 눈 주위 근육에 작용하여 안검하수, 안근마비 등의 시각이상을 야기할 수도 있다. 먼저, Statin 계열 약물은 prelamins A를 lamin A로 바꾸는 프레닐레이션(prenylation) 과정을 저해한다고 예상되는데 핵막을 구성하는 단백질인 lamin A를 암호화하는 유전자

에 변이가 생기면 근육 질환이 발생한다. 즉, Statin 계열 약물에 의한 prelamins A의 lamin A로의 전환 저해는 핵을 구조적으로 취약하게 하고, 근수축이 일어나는 동안 핵이 기계적인 힘을 견디기 힘들게 할 것이라 예상된다.¹⁹⁾ 또 다른 주장은 statin 계열 약물이 미토콘드리아의 투과성을 증가시켜 cytochrome c가 ATP와 복합체를 형성하고 caspases을 활성화하여 세포자멸사를 촉진한다는 것이며, statin 계열 약물을 복용하면서 운동을 병행했을 때 근육세포에서 유비퀴틴 프로테아좀(ubiquitin proteasome) 경로의 발현이 증가하여 근위축(muscle atrophy)을 유도한다는 연구도 있다.²⁰⁻²¹⁾ 또한 statin 계열 약물에 의해 증가된 세포 내 Ca^{2+} 은 근소포체(sarcoplasmic reticulum)에서의 Ca^{2+} 방출을 유지하여 근수축을 지속시킴으로써 근육에 통증과 경련을 일으키며 세포질의 높은 Ca^{2+} 농도는 근육세포의 세포자멸을 일으킬 수도 있다.^{13,15)}

이처럼 statin 계열 약물이 시각에 관한 부작용을 일으킨다는 것은 여러 통계와 사례를 통해 알려져 있지만 부작용을 일으키는 명확한 기전에 대해서는 일치된 의견이 없다. 이것은 제품설명서에도 명시되어 있듯이 시야 관련 부작용이 매우 낮은 확률로 발생하여 많은 연구가 이루어지지 않았기 때문이라고 할 수 있다. 따라서 지역의약품안전센터를 통해 꾸준히 부작용 사례 보고가 이루어져야 하고, 이를 바탕으로 하는 연구가 필요해 보인다.

결 론

Atorvastatin은 HMG-CoA 환원효소 억제제 계열에 속하는 약으로 혈중 콜레스테롤 생성을 억제하여 고지혈증을 치료하는데 사용된다. 본 사례보고에서는 atorvastatin 복용과 시야 흐림 발생 간의 인과성 평가를 수행하였고 Naranjo 지표, 한국형 인과성 평가 알고리즘(Ver.2), 그리고 WHO-UMC 기준 3가지로 비교한 결과, 각각 'probable', 'certain', 그리고 'probable/likely'이라는 결과가 도출되어 인과성이 있다고 판단된다. Atorvastatin이 시야 흐림을 유발하는 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나 실제 발생 사례들과 그 관련성이 기술된 연구들이 존재하므로 atorvastatin을 사용할 때 보다 주의하여야 하며 이후 적극적인 약물 모니터링이 필요하다.

참고문헌

1. ClinCalc.com DrugStats Database. Atorvastatin, Drug Usage Statistics, United States, 2006-2016. Available from <http://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Atorvastatin>. Accessed March 10, 2019.
2. Korean Index of Medical Specialties (KIMS). Atorvastatin. Available from <http://www.kimsonline.co.kr/drugcenter/generic/geninfo/GATRO>. Accessed March 10, 2019.
3. Lee SH, Park S, Kang SM, et al. Effect of atorvastatin monotherapy and low-dose atorvastatin/ezetimibe combination on fasting and

- postprandial triglycerides in combined hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17(1):65-71.
4. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15.
 5. Mizranita V and Pratisto EH. Statin-associated ocular disorders: the FDA and ADRAC data. *Int J Clin Pharm* 2015;37(5):844-50.
 6. Bahrami B, Rajak S, Selva D. Orbital myositis secondary to statin therapy. *Med J Aust* 2015;203(9):365.
 7. Fraunfelder FW and Richards AB. Diplopia, blepharoptosis, and ophthalmoplegia and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor use. *Ophthalmology* 2008;115(12):2282-5.
 8. Machan CM, Hrynychak PK, Irving EL. Age-related cataract is associated with type 2 diabetes and statin use. *Optom Vis Sci* 2012;89(8):1165-71.
 9. Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. *Surv Ophthalmol* 1996;40(4):320-37.
 10. Zelenka PS. Lens lipids. *Curr Eye Res* 1984;3(11):1337-59.
 11. Spurgeon D. Antibiotic use with cholesterol lowering drugs may increase risk of cataracts. *BMJ* 2002;325(7374):1194.
 12. Kanski JJ and Bowling B. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2011:269-310.
 13. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins-mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf* 2009;4(3): 209-28.
 14. Satoh K and Ichihara K. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischemic rat hearts. *Eur J Pharmacol* 1995;292(3-4):271-5.
 15. Satoh K, Yamato A, Nakai T, *et al.* Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts. *Br J Pharmacol* 1995; 116(2):1894-8.
 16. Willis RA, Folkers K, Tucker JL, *et al.* Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(22): 8928-30.
 17. Littarru GP and Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7(suppl):S168-74.
 18. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, *et al.* Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(5):731-9.
 19. Baker SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve* 2005;31(5):572-80.
 20. Dirks AJ and Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291(6):C1208-12.
 21. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, *et al.* Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(12): 2560-6.
 22. Liantonio A, Giannuzzi V, Cippone V, *et al.* Fluvastatin and atorvastatin affect calcium homeostasis of rat skeletal muscle fibers in vivo and in vitro by impairing the sarcoplasmic reticulum/ mitochondria Ca^{2+} -release system. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321(2):626-34.