

# 당뇨병성 자율신경병증 환자에서 Duloxetine에 의하여 악화된 누운자세고혈압

손성연 · 김재국 · 최한나 · 김도형 · 장상현 · 윤수진 · 이수주

을지대학교병원 신경과

## Supine Hypertension Aggravated by Duloxetine in a Patient with Diabetic Autonomic Neuropathy

Sung-Yeon Sohn, MD, Jae Guk Kim, MD, Hanna Choi, MD, Do-Hyung Kim, MD, Sang Hyun Jang, MD, Soo Jin Yoon, MD, Soo Joo Lee, MD

Department of Neurology, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

### ABSTRACT

Autonomic dysfunction in patients with diabetic neuropathy causes significant impairment in functional status. Duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, proved the efficacy in treating painful neuropathies including diabetic neuropathic pain. Although the use of duloxetine has been increasing recently, its potentially harmful effect on autonomic function was not properly assessed. We report a 52-year-old female diabetic patient who showed severe supine hypertension and extreme blood pressure variability following duloxetine administration. After stopping duloxetine, her vital signs have stabilized.

(J Pain Auton Disord 2017;6:37-40)

### KEYWORDS

Duloxetine hydrochloride, Hypertension, Diabetic neuropathies

제2형 당뇨병 환자에서 일생 동안 신경병증의 발생률은 약 45%에 달한다고 알려져 있다.<sup>1</sup> Duloxetine은 당뇨병성 신경병증의 통증 치료에 관하여 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 허가한 3가지 약제(pregabalin, duloxetine, tapentadol) 중 하나로, 당뇨병성 신경병증 환자들의 통증 치료에 사용량이 증가하는 추세이다.<sup>2</sup> 그러나 당뇨병 환자에서 duloxetine의 안정성에 대한 연구는 체계적으로 이루어지지 않았다. 당뇨병에 의한 표적장기 손상은 장기간에 걸쳐 이루어지고, 당뇨병 환자에서는 여러 심

혈관계 합병증이 동반된 경우가 많음에도 불구하고, 당뇨병 환자에서 duloxetine의 안정성에 대한 연구는 단기간에 걸친 연구이거나,<sup>3</sup> 심혈관계 부작용에 대해서는 체계적으로 분석되지 않은 연구가 대부분이다.<sup>4</sup> 또한 자율신경기능부전이 동반된 당뇨 환자에서 duloxetine 투여가 미칠 수 있는 영향에 대한 연구는 없었다. 자율신경계 이상은 전체 당뇨병 환자 중 16-20%에서 관찰되는 흔한 소견으로서<sup>1</sup> 당뇨병 환자들의 삶의 질을 저하시키고 표적장기손상을 유발할 수 있으나, duloxetine을 투여 받는 당뇨 환자에서는 연구가

Received: October 26, 2017 / Revised: December 12, 2017 / Accepted: December 18, 2017

Address for correspondence: Sung-Yeon Sohn, MD

Department of Neurology, Eulji University Hospital, 95 Dunsanseo-ro, Seo-gu, Daejeon 35233, Korea

Tel: +82-42-611-3241, Fax: +82-42-611-3858, E-mail: sungyeonsohn@gmail.com

미흡한 실정이다.

저자들은 자율신경계 이상을 동반한 당뇨병성 신경병증 환자에서 duloxetine 투약 후 누운자세고혈압이 악화된 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

## 중 례

52세 여자 환자가 두통, 오심, 구토 및 혈압 상승을 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 응급실 내원 보름 전, 환자는 여러 차례의 구토와 토혈로 인해 소화기내과 입원하여 Mallory-Weiss 증후군 및 위식도 역류염으로 진단받았다. 소화기내과 입원 시, 환자는 우울감 및 전신통증을 호소하였고, 정신건강의학과 협진 후 duloxetine 투약을 시작하여 60 mg까지 증량 후 퇴원하였다. 과거 병력에서 환자는 1년 전 갑상선암과 당뇨병을 진단받았고, 당뇨 진단 당시 이미 합병증이 진행된 상태로 발견되어 족부궤양으로 인해 좌측 새끼발가락을 절단하였고, 당뇨망막병증과 당뇨병성 다발신경병증이 동반되어 있었다. 내원 4개월 전부터 기립 못 견딜 증상과 의식소실을 동반한 수차례의 실신으로 인해 본원 순환기내과에서 심초음파 및 24시간 심전도 검사를 시행하였으나 이상은 발견되지 않았다. 이후 신경과에 방문, 기립저혈압으로 진단되어 midodrine 2.5 mg을 아침과 점심에 복용하였다. 그러나 응급실 내원 1주일 전부터 자가혈압 측정 결과 혈압이 상승하여 자의로 midodrine을 중단하였다.

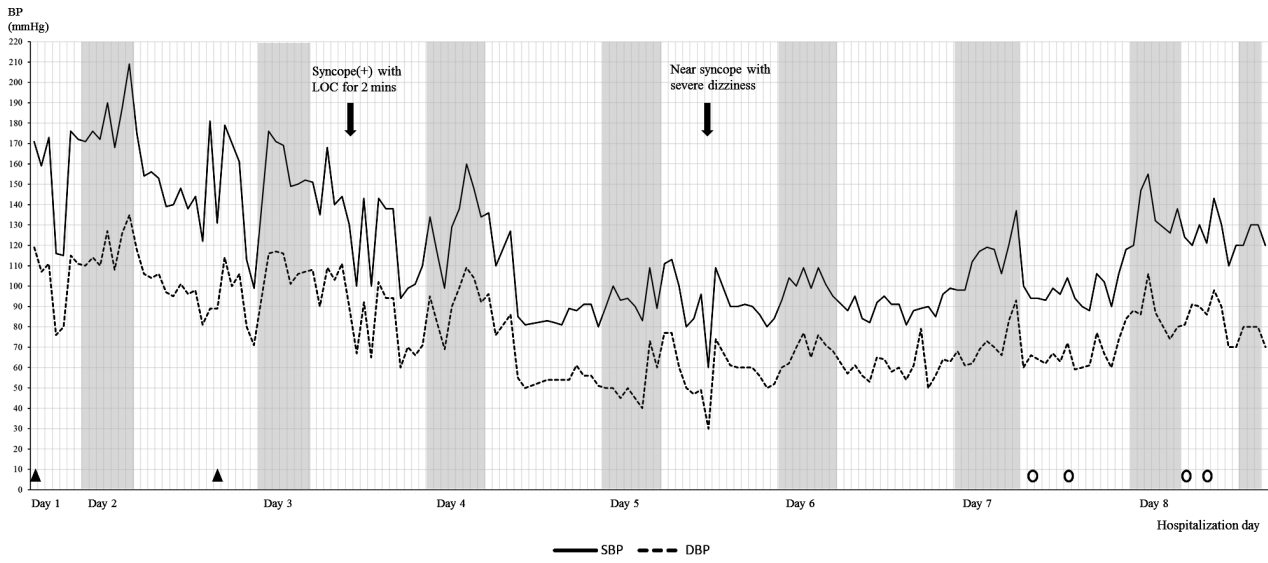
응급실 내원 당시 활력징후는 혈압 170/110 mmHg, 맥박 76회/분으로 측정되었고, 체온 및 산소포화도는 정상이었다. 신경학적 진찰에서 사지 근력의 약화는 없었고, 통증, 온도 및 진동 감각 저하가 무릎 이하에서 관찰되었으며 깊은힘줄반사는 무릎 및 발목에서 감소된 소견을 보였다. 신경전도 검사상 다발신경병증 소견이 관찰되었다. 심호흡 심박변이도 검사(heart rate difference to deep breathing)에서 R-R비(R-R ratio)는 1.037 (정상치: >1.09)로 감소된 소견을 보였고, 발살바비(Valsalva ratio)도 감소된 소견을 보였다. 교감신경피부반응(sympathetic skin response) 검사에서 상하지 모두 진폭이 관찰되지 않았다. 자세에 따른 혈압 측정 결과, 179/109 mmHg (누운자세)-97/64 mmHg (기립 1분 후)-91/64 mmHg (기립 3분 후)-86/58 mmHg (기립 5분 후)로 측정되어, 기립저혈압과 누운자세고혈압 소견을 보였다. 그 외 혈액 검사에서 고혈당 외에 특이 소견은 없었다. 환자는 응급실 내원 전일부터 매시간마다 자가로 혈압측정을 하였는데, 저혈압을 보였던 평소와는 달리, 내원 전일

아침부터 지속적으로 수축기 혈압이 170-190 mmHg까지 높게 측정되었다고 호소하였고, 이에 따라 환자의 전신상태 변화 및 투여된 약제 변화에 대하여 면밀히 검토하였다. 그 결과, 환자의 전신상태와 혈액 검사는 큰 변화가 없었고, 복용 약제는 duloxetine 외에 변화가 없었기 때문에, duloxetine에 의한 혈압상승 가능성을 우선적으로 고려하였다. 입원 1일과 2일은 기존 약제를 모두 지속하고, 입원 3일째부터 duloxetine를 중단하고 혈압 변화를 관찰하였다 (Fig. 1).

Duloxetine 사용 중 측정된 활력징후에서는 혈압 측정 결과 심한 누운자세고혈압과 극심한 혈압변동성을 보였다. Duloxetine 중단 2일 후부터 누운자세고혈압이 호전되는 경향을 보였고, 이후로는 환자의 평소 혈압에 가까운 상태로 유지되면서 혈압변동성 역시 감소되는 소견이 관찰되었다. Duloxetine 중단 후 1일째 병동에서 화장실을 가기 위하여 휠체어를 타던 중 한 차례 실신하였고, duloxetine 중단 후 3일째서 있던 중 어지럼증 호소하여 측정된 혈압이 60/40 mmHg으로 저하되어 있어, duloxetine 중단 후 5일째 midodrine 투여를 재개하였다(Fig. 1).

## 고 찰

Duloxetine은 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)에 속하는 약제로, 세로토닌과 노르에피네프린을 균형적으로 강력하게 억제함으로써 항우울증 작용 및 통증 완화 작용을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 그러나 duloxetine은 중추신경계 및 말초신경계 모두에서 노르에피네프린의 재흡수를 억제함으로써, 말초의 교감신경전달이 활성화됨에 따른 심혈관계 부작용 발생가능성이 제기되어 왔다.<sup>6</sup> 같은 SNRI 계열 약제인 venlafaxine의 경우 투여 용량에 비례하여 최대 10% 이상의 환자에서 고혈압이 발생했다는 보고가 있으나,<sup>7</sup> duloxetine의 심혈관계 안전성에 관한 연구는 체계적으로 이루어진 바 없다. Duloxetine의 안전성에 관한 대부분의 연구에서 심혈관계 부작용은 드문 것으로 보고되어 있다.<sup>2</sup> Duloxetine의 치료 용량(40-120 mg/day)을 8주 이상 복용한 1,139명의 심박수, 혈압, 심전도 변화를 관찰한 연구에 따르면, 위약군에 비하여 심박수는 1.6회/분, 수축기 혈압은 1 mmHg 증가되었으며, 이는 통계학적으로 유의한 차이였다.<sup>7</sup> 다량의 duloxetine을 투여하고 혈압과 심박수를 관찰한 또 다른 연구에서는 117명의 건강한 여성에게 처음 120 mg/day을 투약 후 보름에 걸쳐 400 mg/day까지 증량하였다. 각 참



**Figure 1.** Trends in blood pressure during hospitalization. Extreme variability in blood pressure during the daytime and supine hypertension during sleep (blood pressure in supine position, shown in gray). Duloxetine was administered on day 1 and day 2 (shown in black triangles). Note the declining tendency in blood pressure and amelioration of supine hypertension after duloxetine discontinuation. Syncopal attacks occurred on day 3 and day 5, necessitating the administration of midodrine on day 7 (shown in open circles). BP, blood pressure; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LOC, loss of consciousness.

가자들의 혈압을 duloxetine 투여 전후 측정하였는데, 투약 이후 누운자세로 측정한 수축기 혈압은 최대 12 mmHg, 이완기 혈압은 최대 7 mmHg까지 상승하였고, 누운자세의 심박수는 10-12회/분이 상승함을 보고한 바 있다.<sup>4</sup>

본 증례는 수차례의 실신 증상과 위장계 자율신경 이상으로 인한 위마비 (gastroparesis) 증상을 동반한 심한 자율신경부전 환자이다. 이러한 환자에서는 duloxetine 사용 후 누운자세고혈압이 발생할 수 있다. 자율신경병증이 있을 때 기립저혈압과 함께 누운자세고혈압이 동반되는 경우가 흔하기는 하지만,<sup>8</sup> 본 증례에서 발생한 누운자세고혈압은 duloxetine 투여에 기인한 것으로 생각된다. 환자에서 duloxetine 투여 시작 시점과 누운자세고혈압의 발생 시점 사이에 밀접한 시간적 관계가 있을 뿐만 아니라, 입원 시 측정된 혈압 변화양상을 보면 duloxetine 투여를 중단한 지 2일 후부터 혈압변동이 적어지고 누운자세에서의 혈압이 감소되는 것을 확인할 수 있다(Fig. 1). Duloxetine의 반감기를 고려할 때(12.5시간), 2일이 지나 약물이 체내에서 충분히 제거되고 난 후 증상이 호전되었던 것으로 추정되며, 이는 duloxetine 초과 용량 투여 연구에서 투약 중단 1-2일 후 혈압이 감소하는 것과 비슷한 결과이다.<sup>6</sup> 자율신경기능부전 환자에서 duloxetine 투여 후 발생한 누운자세고혈압 증례는 국내에서 보고된 적이 없다. 발생 기전은 당뇨병성

자율신경병증으로 인한 탈신경과민성으로 인해 교감신경 흥분제 투여 시 표적장기 반응이 정상인에 비하여 증폭된 것으로 추정된다. 여러 연구에서 당뇨병성 자율신경병증 환자에게 노르에피네프린을 직접 주입한 후 대조군에 비해 혈압 상승폭이 높음이 관찰되어 탈신경과민이 있음이 확인되었으나,<sup>9,10</sup> 본 환자에서 직접 확인하지는 못하였다.

저자들은 심한 당뇨병성 자율신경병증이 동반된 환자에서 duloxetine 투여 후 누운자세고혈압이 발생하고 혈압변동성이 증가된 증례를 보고하였다. Duloxetine의 약리기전을 고려할 때, 비교적 흔히 발생할 수 있는 부작용임에도 불구하고, 체계적인 보고가 없어 그동안 다소 간과되어 왔다. 당뇨병성 신경병증 환자의 통증 조절에 duloxetine 처방이 증가하는 추세임을 고려할 때, duloxetine이 유발할 수 있는 자율신경 부작용에 대해 논의가 필요하다고 사료된다.

## REFERENCES

1. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014;20:1226-1240.
2. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 2017;88:1958-1967.
3. Wernicke JF, Prakash A, Kajdasz DK, Houston J. Safety and toler-

- ability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions. *J Diabetes Complications* 2009;23:349-359.
4. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115.
  5. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:576-584.
  6. Derby MA, Zhang L, Chappell JC, Gonzales CR, Callaghan JT, Leibowitz M, et al. The effects of supratherapeutic doses of duloxetine on blood pressure and pulse rate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:384-393.
  7. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:132-140.
  8. Cho JH. Supine hypertension in autonomic failure. *J Pain Auton Disord* 2015;4:27-30.
  9. Scobie IN, Rogers PT, Brown PM, Godfrey H, Sönksen PH. Super-sensitivity to both tyramine and noradrenaline in diabetic autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:275-278.
  10. Dejgaard A, Andersen P, Hvidberg A, Hilsted J. Cardiovascular, metabolic, and hormonal responses to noradrenaline in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1996;13:983-989.