

Medication Information Update



Special Subject	1	Drug-Induced Disease	4	최신약물정보	6
의약품 안전성정보	8	복약상담	9	약제부에서 알림	11

본 지에서는 2010년 *American journal of health-system pharmacy (AJHP)*에 게재된 본원 약제부 연구논문을 요약·정리 하였습니다. 본 연구는 국내 의료기관에서 최초로 다속성 효용이론을 활용하여 의약품집의 적정관리를 위한 대안을 제시하였 다는 데 의의가 있습니다.

- 편집자 주

Special subject

다속성 효용이론을 활용한 의료기관의 의약품집 적정관리방안

Introduction

2007년 의료기관평가의 새로운 기준으로서 약물치료학위원회(P&T committee)에서 검토될 drug monographs를 작성 시 약물의 유효성/안전 성/경제성이 포함되어야 한다는 기준이 추가되었다. 이에 따라 본원 약제부 약물정보실에서는 신약신청이 접수된 약물 각각에 대하여 철저한 문헌조사를 하고 여러 항목을 바탕으로 약물 간 비교자료를 포함하는 drug monographs를 작성하고 있다. P&T committee 위원들은 이러한 drug monographs를 바탕으로 신약통과에 대한 의견교환을 하고 있는데, 실제적으로 최종 결정은 임상외의 경험적 평가에 의존하거나 해당 약물의 1~2개 정도 부가되는 특별한 장점 때문에 결정이 되곤 한다. 따라서, 본원 약제부에서는 2007년 신설된 의료기관평가의 기 준도 만족시키면서 더욱 체계적인 formulary decision을 위한 대안이 될 수 있는 drug analysis model을 만들고자 하였고 그에 적합한 decision model을 문헌 검색한 결과, 다속성 효용이론(multiattribute utility theory, MAUT)이 가장 적합하다는 결론을 내렸고 이를 적용하 여 국내 및 원내에서 실제 활용 가능한 drug model을 만들게 되었다.

Methods

SMC 의약품집(formulary)에 등재된 심혈관계 약물 중 가장 품목수가 많아 관리에 어려움을 겪고 있는 dihydropyridine계 calcium channel blockers (CCBs), angiotensin II receptor blockers (ARBs) 등 2가지 계열의 약물을 대상으로 10단계의 MAUT를 진행하였다(자세한 방법론 적 내용은 원문 참고).

- 1단계. Determine the viewpoint of the decision-makers.
- 2단계. Select the drug classes.
- 3단계. Determine the attributes by which the drug classes will be evaluated.
- 4단계. Determine the factors required to quantify each attribute.
- 5단계. Design a utility scale for each factor.

- 6단계. Calculate the factor utility score.
- 7단계. Determine attribute weights and factor weights.
- 8단계. Calculate the total utility score for each drug.
- 9단계. Determine which drug has the most favorable score in the drug class.
- 10단계. Perform sensitivity analyses.

약물분석모델 개발에 반영한 약물별 평가 속성(attribute)은 연구대상 약물군으로 선정된 CCBs, ARBs가 만성질환인 고혈압을 조절하기 위하여 장기간 복용이 필요한 약물임을 반영하여 유효성, 안전성, 복용편의성, 경제성 등 4개 속성을 평가하기로 결정하였으며, 이를 정량하기 위하여 적응증, 임상연구 결과에 따른 치료적 근거, 유해반응, 금기사항, 환자의 복약이행도 관련 항목, 약가 등의 인자(factor)를 속성에 따라 배치하였다. 각 인자별로 효용 척도(utility scale)에 따른 점수와 속성별 상대적 가중치(weight)를 부여하여 약물분석모델을 설계하였고, 2008년 4월 1일 기준으로 본원 의약품집에 등재되어 있는 CCBs 10성분(12품목), ARBs 7성분을 개발한 모델에 적용시켜 평가하였다.

Table 1. Combinations of Attribute Weights Used in Sensitivity Analyses

Attribute	Combinations of the Attribute Weights (%)					
Effectiveness	60	50	50	40	40	35
Safety	30	30	30	30	30	25
Patient convenience	5	10	15	15	20	20
Cost	5	10	5	15	10	20

Results

본 연구에서는 formulary decision을 위한 대안적 방법론으로서 MAUT를 활용한 새로운 약물분석모델을 만들었는데 이 모델에는 한국의 P&T committee 위원들에게 중요시되는 다음 세 가지를 포함시켰다는 데 의의가 있다.

- 1) 2007년 의료가관평가 기준으로 포함된 유효성/안전성/경제성을 속성(attribute)으로 포함.
- 2) 보건복지가족부에서 고시한 safety issue (병용금기/연령금기, 2008. 4. 1 기준)
- 3) U.S FDA label 뿐 아니라 KFDA label 정보

이는 미국에서는 허가를 못 받았지만 다른 국가에서 허가를 받은 약물 및 Korean population으로부터 약물유해반응이 보고된 약물들의 경우에 특히 의미가 있다고 할 수 있다. P&T committee에서 참고 자료로 활용할 수 있도록 참고적으로 drug ranking과 actual drug-related finding을 제시하는 바이다.

Table 2. Rank of Total Utility Scores for Dihydropyridine Calcium Channel Blockers

Rank	Drug	Attribute Utility Score				Total Utility Score
		Effectiveness	Safety	Patient Convenience	Cost	
1	Amlodipine besylate	19	12	10	9	49
2	Nifedipine osmotic controlled release oral delivery system	22	2	8	4	36
3	Amlodipine camsylate	6	12	8	10	36
4	Nifedipine controlled release	11	5	8	9	32
5	Nifedipine capsule	20	2		10	31
6	Felodipine	11	2	0 ^a	2	24
7	Efonidipine	10	0 ^a	9	9	23
8	Lercanidipine hydrochloride	0,2	5	4	9	22
9	Nisoldipine	10	2	8	0 ^a	21
10	Cilnidipine	0 ^a	0 ^a	9	10	18
11	Nicardipine hydrochloride	3	2	8	8	17
12	Barnidipine	4	0 ^a	4	5	17

^aAll subordinate factors of the attribute received the lowest value among the drugs belonging to the same class.

Table 3. Rank of Total Utility Score for Angiotensin II Receptor Blockers

Rank	Drug	Attribute Utility Score				Total Utility Score
		Effectiveness	Safety	Patient Convenience	Cost	
1	Losartan potassium	22	9	10	8	48
2	Candesartan cilexetil	14	9	10	6	39

Rank	Drug	Attribute Utility Score				Total Utility Score
		Effectiveness	Safety	Patient Convenience	Cost	
3	Valsartan	20	9	6	0 ^a	35
4	Irbesartan	10	8	10	5	33
5	Telmisartan	3	9	8	7	27
6	Eprosartan mesylate	3	6	10	7	26
7	Olmesartan medoxomil	2	2	10	10	24

^aAll subordinate factors of the attribute received the lowest value among the drugs belonging to the same class.

Discussion

본 연구에서는 설계한 model을 hospital formulary에 적용할 수 있다는 것을 보여 주었다. 비록 P&T 관련 업무를 하는 약사 4명의 합의를 바탕으로 본 연구를 진행했으나 이 과정에서는 약사의 입장 뿐만 아니라 임상사의 관점도 가중치를 두어 고려하려고 노력하였다. 유효성의 경우, 최근 근거중심의학(Evidence-Based Medicine, EBM)을 중시하는 임상사의 관점을 고려하여 가장 높은 속성 가중치(attribute weight)를 부여하였다(50%). 근거중심 의학을 반영하기 위하여 미국 식품의약품안전청(FDA) 허가 적응증 및 적응증 외 치료적 사용에 대하여 의약품 정보 데이터베이스 Micromedex[®]에서 제시하고 있는 strength of recommendation/evidence를 근거로 하여 평가하였다. Micromedex[®]는 임상연구 결과에 따른 약물의 치료적 근거에 대한 접근성이 상대적으로 용이하고, 분석하고자 하는 약물군에 대한 특이적인 임상 가이드라인을 검토하는 수고로움을 줄일 수 있다. 또한 서론에서 기술한 바와 같이 이 연구는 실무에 적용할 수 있는 약물분석모델 개발에 그 목적을 두었기 때문에, 정보에 대한 접근성과 편리성을 중시하여 본원에서 구독 중인 의약품 정보 데이터베이스 Micromedex[®]를 활용하였다. 그러나 약물의 유효성을 평가함에 있어 FDA 허가 여부가 절대적인 것은 아니며, 유럽 및 일본에서 개발된 약물의 경우 국내 식품의약품안전청에서 임상시험 결과에 의거한 유효성·안전성을 심사한 후 시판을 허가하기 때문에, FDA 허가 적응증과 국내 허가 적응증의 인자 가중치(factor weight)를 동일하게 설정하였다. 안전성은 약물치료 과정에 있어서 유효성과 동시에 추구해야 할 중요한 속성이므로 유효성 다음으로 높은 가중치를 부여하였다(30%). 안전성을 정량하기 위하여 설계한 인자 중 투약을 중단하게 하는 유해반응의 경우, 임상연구 및 시판 후 임상적용례가 축적될수록 유해반응 보고건수는 증가할 수 있다. 따라서 연구가 많이 되어 있지 않은 약물 또는 사용비율이 낮아서 유해반응 보고건수가 낮은 약물이라면 실제로 약물이 지니고 있는 잠재적 유해반응이 나타나지 않을 수 있으므로, 이러한 특성을 감안하여 유해반응이 보고되지 않은 약물과 1건 이상 보고된 약물로 기준을 단순화하거나 정확한 발현비율로 평가하는 것이 적절하다고 판단하였다. 그러나 유해반응의 발현비율은 여러 임상연구 결과를 토대로 하여 최소 발현비율~최대 발현비율의 범위로 알려져 있는 경우가 대부분이기 때문에 정확한 가치 평가에 어려움이 있어, 이 연구에서는 전자를 평가기준으로 설정하였다. 복약편의성과 경제성은 투약과정 및 환자 측면에서 중요하게 고려하여야 하는 속성이나, 의료기관에서 사용하는 의약품의 선정과정에 있어서 유효성 및 안전성의 가중치가 더 높아야 한다고 판단하여 가장 낮은 속성 가중치를 부여하였다(각 10%). 본 연구의 한계는 SMC P&T committee와 관계된 업무를 하는 4명의 약사가 MAUT의 전 단계를 진행하여 다른 의료기관이나 다른 decision makers들의 입장을 반영하는데 한계가 있었다는 점, 그리고 두 번째 한계는 국제적으로 통용될 수 있는 drug information resource로는 Micromedex[®] 하나만을 이용했으며, 추가적으로 KFDA label 및 보건복지부에서 발표한 안전성 정보를 추가하여 다른 국가의 의료기관에서는 우리와 같은 model을 이용하지 못한다는 점이다. 다만, MAUT는 다른 의사결정 도구와 마찬가지로 의사결정을 보조하는 도구인만큼, 절대적 선택이 가능한 객관적 약물분석모델을 정립하는 것은 불가능하다. 오히려 대상 약물군에 따라 고려하여야 할 속성 및 인자는 달라질 수 있으며, 그에 따라 가중치를 적절하게 조절하여 모델을 유연하게 설계할 수 있는 것이 MAUT의 가장 큰 장점이라고 할 수 있다. 따라서 향후 다양한 계열의 약물 분석에 MAUT를 활용할 수 있을 것으로 판단된다.

Conclusion

본 연구는 국내 의료기관에서는 최초로 MAUT를 활용하여 약물의 다양한 속성을 종합적으로 반영할 수 있는 약물분석모델을 개발하고, 유사효능약물을 평가하는데 적용함으로써 의약품집의 적정관리를 위한 대안을 제시하였다는 데 의의가 있다. 향후 본 약물분석모델을 활용하여 특정 약물군의 다양한 속성을 정량화함으로써 유사효능약물의 평가에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

[Reference]

- 정선영, 김수연, 김정미, 손기호 : Use of multiattribute utility theory for formulary management in a health system. *American journal of health-system pharmacy (AJHP)*. 2010;67:128~35

〈김수연 약사〉

Drug-Induced Disease

수면장애(Sleep Disorders)

우리는 삶의 약 1/3에 해당하는 시간 동안 잠을 자며, 그만큼 수면은 우리 삶의 필수적인 부분이다. 수면 장애는 다양한 의학적 또는 정신적 상태에서부터 유발되지만 약물 또한 이러한 증상의 잠재적인 원인이 될 수 있다. 약물 유발성 수면 장애는 잠들기 어려우며 충분한 시간 잠을 자도 피곤하고, 낮 동안에는 오히려 잠이 오는 등의 증상으로 나타난다.

1. 원인 약물

수면과 각성의 패턴은 중추신경계에 영향을 미치는 약물에 의해 변화될 수 있다. 이런 효과는 약물 복용을 시작하자마자 또는 중단하는 기간 동안 나타날 수 있으며, 이미 존재하는 일차적 수면장애를 더욱 악화시킬 수 있다.

Table 1. Causative Agents in Drug-Induced Sleep Disorders

Agent		Mechanism	Subjective Data	PSG Data
MAO Inhibitors		Inhibits MAO enzyme that degrades NE, 5-HT, DA	Daytime sleepiness	REM ↓, W ↑, TST ↓
SSRIs	Fluoxetine	5-HT uptake inhibition	Insomnia 5~19%, daytime sedation 5~18%	W ↑, TST ↓, S1 ↑, SEM ↑
	Paroxetine		Subjective : improved sleep Clinical trials : insomnia 8~14%, daytime sedation 2~21%	W ↑, TST ↓, S1 ↑, SL ↑
	Sertraline		Insomnia 7~16%, daytime sedation 7~13%	No studies available
	Fluvoxamine		Clinical trials : insomnia 10~15%, daytime sedation 14~26%	W ↑, TST ↓, S1 ↑, SL ↑
	Citalopram		Insomnia	No change in TST, W
Venlafaxine		5-HT, NE uptake inhibition, weak affects on DA uptake	Insomnia 8%, sedation 13~31%	W ↑, TST ↓
Bupropion		DA uptake inhibition	Insomnia 5~19%	Minimal data
Beta-antagonists (Lipophilic : propranolol, timolol)		Beta-adrenergic receptor inhibitor	Insomnia, nightmares	REM ↓ (common with lipophilic agents)
Alpha-2 agonists	Clonidine	Alpha-2 adrenergic agonist	Sedation, nightmares	REM ↓, TST ↓ in hypertensives
	Methyldopa		Insomnia, sedation, nightmares	REM ↑, TST ↑
Carvedilol Labetalol		Beta-adrenergic antagonist with alpha-1 blocking activity	Insomnia	No studies available
Lovastatin		HMG-CoA reductase inhibitor	Insomnia per case reports	Some evidence of W ↑, S1 ↑
Corticosteroids		Not known	Insomnia	S2 ↑, W ↑ (cortisol, dexamethasone, prednisone), REM ↓
Stimulants (e.g. theophylline, caffeine, cocaine, methylphenidate)		Release of various neurotransmitters	Insomnia, difficulty maintaining sleep	W ↑, TST ↓ : suppress REM (amphetamine-like agents)
Anticonvulsants	Phenytoin	Inhibition of sodium channels	Daytime sedation	REM ↓, S1 ↓
	Carbamazepine			
Antiparkinsonian	Levodopa-carbidopa		Insomnia (75%) in higher doses given at night	TST ↑, ↓ (high doses)
	Selegiline		MAO-B inhibitor	Insomnia 10~32%
	Pergolide, bromocriptine		DA agonist	Insomnia 42%

Agent	Mechanism	Subjective Data	PSG Data
Antiparkinsonian	Amantadine	Presynaptic releasing agent	Insomnia 14%
	Trihexyphenidyl, benzotropine, biperiden	Anticholinergic agent	
Alcohol		Insomnia, inability to maintain sleep	Upon withdrawal : W ↑, TST ↓, SL ↑

5-HT=serotonin, DA=dopamine, NE=norepinephrine, MAO=monoamine oxidase, PSG=polysomnography, S1=stage 1 sleep, S2=stage 2 sleep, SL=sleep latency, SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors, TST=total sleep time, W=wakefulness

2. 역학(Epidemiology)

불면증은 미국 성인의 1/3에서 보고되었으며 이중 절반 정도에서 심각한 문제로 여겨지고 있다. 약물유발성 수면장애의 전체 발생률은 알려져 있지 않지만 각 약물의 수면장애 발생률은 1~55%로 보고되고 있다. 수면 장애의 유병률, 특히 불면증의 경우, 여성·고령에서 더 높게 나타난다.

3. 발현기전(Mechanisms)

대부분의 포유류와 같이 인간에게는 rapid eye movement (REM)와 non-rapid eye movement sleep (NREM)의 2개의 수면단계가 있으며 NREM과 REM 수면의 전체 cycle을 완성하는 데는 약 90분 정도가 걸리고 밤 동안 4~6번 정도의 cycle이 반복된다. NREM과 REM 수면의 역할이나 수면 장애 증상과의 관계는 완전히 알려져 있지 않지만, 노인에게 있어서 전형적으로 REM, NREM의 stage 3, 4 그리고 전체 수면시간(TST)이 감소되는 수면 패턴이 관찰되었으며, 따라서 노인들은 밤에 깨어있는 시간이 상대적으로 길어지게 된다.

수면 패턴을 분석할 수 있는 검사법에는 수면다원검사(polysomnography, PSG)가 대표적인데, 이것은 잠자는 동안의 전기생리학적 parameter를 측정하는 것으로 뇌파도(electroencephalogram), 안전도(electrooculogram), 근전도(electromyogram) 검사가 포함된다.

수면 주기에 관해서는 신경화학적으로 완전히 밝혀지지 않았지만 norepinephrine을 함유하는 뉴런의 일차적 역할은 수면패턴을 조절하는 것이며, 각성은 norepinephrine, dopamine, acetylcholine, serotonin에 의해 매개되는 것으로 생각되고 있다.

약물의 수면에 대한 영향은 종종 주관적인 데이터, PSG 측정, 수면잠복기 반복검사(multiple sleep latency test)를 통한 수면과 각성의 객관적 증거나 객관적인 행동 데이터에 의한 각성도에 기초하여 특징지어지는데, PSG상의 수면 장애 증거는 항상 환자의 주관적인 호소증상과 일치하는 것은 아니다.

약물 유발성 수면장애의 주요기전(3가지)

- 불면증을 치료하는데 사용되는 약물의 진정효과가 낮 시간 동안 지속되는 경우
- 약물의 비합당한 효과가 수면에 관여하는 receptor site에 영향을 미치는 경우
- 약물의 부작용이 수면 장애를 일으키는 경우

4. 임상증상과 감별진단(Clinical Presentation and Differential Diagnosis)

수면장애로 고통 받는 환자는 잠이 오지 않거나 또는 자지 말아야 할 시점에 잠이 오는 증상, 또는 잠을 자더라도 휴식을 취한 기분을 느낄 수 없는 증상 등을 호소하며, 이는 종종 낮잠이나 집중력 저하로 이어진다.

수면에 영향을 미친다고 알려진 많은 의학적, 정신적 상황들이 있으며, 이는 약물유발성 수면장애를 가진 환자를 평가할 때 고려되어야 한다. 또한 환자에 대한 접근은 투약력, 신체검사를 포함한 면밀한 과거이력을 가지고 시작해야 하며 약물유발성 수면장애가 의심된다면 추가적인 정신학적 평가를 진행해야 한다. 평가 시에는 신경전달물질에 영향을 준다고 알려진 약물의 사용, 약물 투여 빈도와 시간, 최근의 약물 중단 이력에 관하여 환자에게 구체적으로 질문해야 한다.

Table 2. Signs and Symptoms of Sleep Disorders

잠들지 못함.
잠을 유지하지 못함.
충분한 시간 잠을 자도 피곤함을 느낌.
낮 동안 과도한 졸림
인지 능력 저하
집중력 저하

5. 위험인자(Risk factor)

약물유발성 수면장애의 특이한 위험인자는 밝혀지지 않았지만 '고령'과 '여성', '수면장애를 유발하는 약물의 용량'도 영향을 주는 것으로 추정된다(table 3).

약물이 수면장애의 직접적 원인이 되는 것 이외에도 기존에 가지고 있던 수면장애의 증상을 악화시키고 위험을 증가시킬 수 있다. 수면 중 무호흡 에피소드는 진정·수면제의 사용으로 더 악화될 수 있고 낮 동안의 졸림 증상이 더 심해질 수 있다. 또한 폐경기 야간 증상인 안면홍조(hot flush)가 호르몬 대체요법의 중단 후 불면증이 생기는 원인으로 보고되고 있다.

Table 3. Risk Factor for Sleep Disorders

여성
고령
CNS effect를 가진 약물의 투여 또는 병용
약물상호작용의 가능성

6. 예방(Prevention)

궁극적으로 약물 유발 수면장애의 예방을 위해 수면의 기본적인 기능과 단계에 대한 이해가 필요하다. 또한 모든 임상인들이 약물의 약리학적 특징에 기초하여 수면장애의 가능성을 예측할 수 있도록 하기 위하여 임상적인 연구가 계속되어야 한다.

수면위생(sleep hygiene)을 향상시키기 위한 비약리학적 방법으로는 규칙적인 수면 시간을 정하고, 충분히 휴식이 되었다고 느껴질 때까지 충분히 잠을 자며 침대에서는 깨어있는 채로 오래 머무르지 않아야 한다. 또한 규칙적으로 운동하되 수면시간 직전에 운동하는 것은 피하고, alcohol, caffeine, nicotine의 사용을 중단한다.

7. 치료(Management)

약물 유발 수면장애의 치료를 위해서는 환자 복용약물의 약리기전, 특히 신경전달물질 활성에 대한 면밀한 이해가 필요하다. 또한 부가적인 중추신경계 효과가 있을 수 있는 약물의 병용과 약물 상호작용을 고려하는 것이 중요하다.

치료의 첫 번째 단계는 약물 유발 수면 장애를 일으킬 잠재성이 있는 약물을 중단하는 것이다. 약물을 중단하면 반감기에 따라 수면 장애가 해소될 수 있다. 발작성 장애와 같이 약물의 중단이 불가능할 경우에는 투여시간을 이른 아침으로 바꾸는 등 투여시점을 변경할 수 있고, 고용량 사용 시 증상이 나타난다고 보고된 selegiline과 같은 약물은 용량 감소를 시도할 수 있다.

다른 방법들로 해결되지 않는 불면증에 대해서는 다음과 같은 약물요법을 사용한다.

Type of Sleep Disorders	Treatment
잠드는데 어려움이 있거나 과도한 낮 졸림증이 있는 환자	Short-acting benzodiazepine (triazolam)이나 수면제(zaleplon)
수면을 유지하지 못하는 환자	Intermediate-acting benzodiazepine (estazolam, temazepam)
Fluoxetine, bupropion과 관련된 항우울제 유도성 불면증	Trazodone 50~100 mg
수면장애와 함께 낮 동안 불안이 있는 환자	Long-acting benzodiazepine (flurazepam, quazepam)

모든 경우에서 유효 약물 용량이 낮을수록 작용기간이 짧았으며 몇몇 benzodiazepine을 지속적으로 사용하면 2주정도에 내성이 잘 발생하는 것으로 보고되고 있다. 내성을 예방하는 방법으로 benzodiazepine을 매일 사용하는 대신에 일주일에 3~4일 사용할 것을 권장한다. 약물 유발 수면장애로 치료받고 있는 환자들은 증상을 치료하고 약물치료 효과를 평가하기 위하여 주기적인 follow-up이 필요하다.

[Reference]

· James E. Tisdale, et al : Drug-Induced Diseases, American Society of Health-System Pharmacists (2005).

〈박소진, 조정혜 약사〉

최신약물정보



Intravenous Immunoglobulin Treatment of the Complex Regional Pain Syndrome : a Randomized Trial

복합부위 통증 증후군(Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)은 외상 후 특정 부위에 발생하는 매우 드물지만 만성적으로 지속되는 신경 병성 통증을 말한다. 해당 손상이 해결되거나 사라졌음에도 불구하고 지속되는 특징이 있으며 주로 팔과 다리에 발생한다. 주로 화끈거리거나 아리는 듯한 양상의 극심한 통증을 호소하며 이러한 통증은 미세한 자극에 의해서도 유발되는 경향이 있고 흔히 해당 부위 조직의 부종이나 피부 색깔의 변성을 동반하게 된다. 명백한 신경학적 손상이 없는 경우를 제1형 CRPS라 하고 이는 반사성 교감신경 위축증이라고도 하며, 신경학적 손상이 있는 경우가 제2형 CRPS이다.

하지만 CRPS는 원인이 명확히 밝혀지지 않았고 증상을 개선시키거나 회복하는 방법이 알려진 바 없어 그동안 대증적이고 경험적인 치료만이 가능했으며 그 효과도 제한적이었다. 최근 면역 시스템이 이 증후군에 관여한다는 연구가 발표됨에 따라 IV Immunoglobulin (IVIg)이 증상을 경감시킬 수 있을 것이라는 추측을 하게 되었으며 본 연구에서 CRPS에 있어서 IVIg의 효과를 randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial로 평가하였다.

연구 대상은 6~30개월 동안 CRPS 표준치료를 받았으나 불응성인 13명의 환자군이었으며 IVIg 0.5 g/kg군과 생리식염수 placebo군을 설정하고 28일간의 wash out이 선행되었다. Primary outcome은 치료 시작일로부터 6~19일 후 통증 강도로써 측정되었는데, 42개월간의 교차 실험 후 평가한 결과, primary endpoint에서 5명(42%)의 환자가 IVIg 투여 시에 placebo군에 비하여 통증 강도가 최소 2등급 더 낮게 나타났으며 (95% CI, p<0.001), 이 중 3명의 환자는 placebo군에 비하여 50% 이상 통증이 감소한 것으로 나타났다. 한명의 환자는 placebo 투여 시 IVIg 보다 2등급 낮은 통증 강도를 느꼈으며 심각한 유해반응은 보고된 바 없었고, headache, light-headedness 등이 나타난 것으로 보고되었다.

Secondary endpoint에서도 7명이 IVIG 투여 시에 더욱 통증이 개선되었음을 느꼈고 1명은 placebo 투여 시 개선을 느꼈다. 향후 실험을 통해 IVIG의 최적 용량과 투여기간을 결정하는 것이 요구되나, 이번 연구는 저용량 IVIG를 CRPS 뿐만 아니라 다른 심각한 만성 통증에 있어서 novel treatment option으로 사용할 수 있도록 기반을 마련하는 계기가 될 것으로 생각된다.

Ann Intern Med. 2010;152:152~8

Comparison of Ticagrelor with Clopidogrel in Patients with a Planned Invasive Strategy for Acute Coronary Syndromes (PLATO) : a Randomized Double-blind Study

본 연구는 급성관상동맥증후군(Acute Coronary Syndrome, ACS) 환자에게 있어서 clopidogrel과 CYP2Y12 가역적 저해제인 ticagrelor의 투여 효과를 비교하였다.

무작위로 ACS (ST 상승을 동반하거나 동반하지 않는)로 입원한 환자 18,624명 중 13,408명(72%)의 환자에게 invasive strategy가 계획되었다. Double-blind, double-dummy study에서 무작위 1:1로 ticagrelor와 placebo군(180 mg loading dose 이후 1회 90 mg, 1일 2회 복용), clopidogrel과 placebo군(300~600 mg loading dose 이후 1일 1회 75 mg 복용)이 배정되었으며, 모든 환자는 aspirin을 복용했다. Primary composite endpoint는 심혈관계 원인으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중이었다. Ticagrelor군에는 6,732명, clopidogrel군에는 6,676명의 환자가 배정되었고, primary composite endpoint는 ticagrelor군에서 clopidogrel군보다 발생 비율이 낮았다(569 [360일간 발생률 9.0%] vs 689 [107%], 위험률 0.84, 95% CI 0.75~0.94; P=0.0025). 두 그룹 모두에서 total major bleeding (691 [11.6%] vs 689 [11.5%], 0.99 [0.89~1.10]; p=0.8803)이나 Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO)의 정의에 따른 severe bleeding (198 [3.2%] vs 185 [2.9%], 0.91 [0.74~1.12]; p=0.3785) 발생 비율에는 차이가 없었다.

결론적으로, ticagrelor는 clopidogrel보다 early invasive strategy가 계획된 ACS 환자에게 효과적인 약제가 될 수 있을 것으로 판단된다.

Lancet 2010;375:283~93

Effect of Rotavirus Vaccination on Death from Childhood Diarrhea in Mexico

2006년 2월~2007년 5월 멕시코에 rotavirus 백신이 단계적으로 도입되기 시작된 이후 2008~2009년간 멕시코 소아의 설사로 인한 사망률을 조사하여 백신의 효과를 평가하였다. 2003년 1월~2009년 5월 동안 5세 미만의 멕시코 소아를 대상으로 원인에 관계없이 설사로 인한 사망률을 조사하여 2008년과 2008~2009년 rotavirus seasons 동안의 설사 관련 사망률과 rotavirus 백신 도입 전(2003~2006년)의 기저치를 비교 하였다. 2007년 12월까지 11개월 미만 유아 중 74%가 rotavirus 백신을 1회 투여받은 것으로 추정되었다. 5세 미만 소아의 설사 관련 사망건수는 2008년 1,118건으로, 이는 2003~2006년간 연평균 1,793건에 비해 675건이 감소된 것이며, 연평균 설사관련 사망률은 10만명당 18.1명에서 2008년 11.8명으로 감소하였다(감소율, 35%; 95% CI, 29~39; P<0.001). 11개월 미만 유아의 연평균 설사관련 사망률도 10만명당 61.5명에서 2008년 36.0명으로 감소하였다(감소율, 41%; 95% CI, 36~47; P<0.001). 12~23개월 사이 소아의 경우 설사관련 사망률은 기저치와 비교 시 29% 낮았으며, 백신을 투여받지 않은 24~59개월 사이 소아의 사망률은 유의하게 감소되지 않았다. 2008~2009년 동안(two full rotavirus seasons) 설사 관련 사망자의 감소는 지속되었다.

결론적으로, rotavirus 백신의 도입 이후 멕시코 소아의 설사 관련 사망은 유의하게 감소하였으며 이로써 rotavirus 백신의 유효성을 입증할 수 있다.

NEJM 2010;362:299~305

Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis

Fingolimod (FTY720)는 novel immunosuppressant로서, 림프구의 신호 수용 민감도를 감소시켜 림프구가 림프절로부터 방출되는 것을 억제하여 순환 림프구수를 감소시키는 Sphingosine-1-phosphate-receptor antagonist이다. FTY720는 이전 연구에서도 다발성 경화증에 효과를 보였으며, 6개월간의 2상 임상실험에서 MRI상의 gadolinium-enhancing lesions의 현격한 감소를 보인 바 있다. 따라서 12개월간의 multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group의 3상 임상실험(Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS))을 진행하여 기존에 다발성 경화증의 치료로 사용하고 있는 intramuscular interferon beta-1a (weekly dose of 30 mcg)와 fingolimod (daily dose of 1.25 mg or 0.5 mg)의 유효성과 안전성을 비교하고자 하였다.

연구에 등록되었던 1,292명의 환자 중 89%인 1,153명이 연구를 완수하였다. FTY720 1.25 mg 투여군과 0.5 mg 투여군 모두에서 다발성 경화증의 relapse rate가 interferon group (0.33)에 비하여 각각 0.2, 0.16으로 현저히 감소된 것을 볼 수 있었으며, relative result도 38~52% 감소 하였다. MRI상 lesion activity와 brain loss 감소 면에서도 interferon군에 비해 효과가 좋았다. 하지만 1.25 mg의 FTY720를 투여한 환자 2명에서 varicella zoster and herpes simplex encephalitis 심각한 감염에 의한 사망사례가 있었고, 비치명적인 몇몇 부작용들(herpes virus infection, bradycardia and AV-block, hypertension, macular edema, skin cancer, elevated liver-enzyme levels)이 나타난 바 있었다.

전반적인 부작용 발생률은 interferon군과 FTY720군이 비슷하였으나(90.5% vs 91.6%) 각 부작용 종류별로 차이를 보였다. 효과, 안전성과 용량과의 관계를 밝히기 위해서 1년 이상의 장기간의 연구가 더 필요하나, 본 연구는 다발성 경화증 환자에서 interferon beta-1a에 비해 경구용 fingolimod의 우월한 효과를 relapse rate와 MRI outcome 모두에서 확인할 수 있었던 의미있는 실험이었다.

NEJM 2010;362:402~15

FDA 승인약품

성분명	상품명	함량/제형	적응증	제약회사	FDA 승인일
Liraglutide	Victoza	6 mg/ml, 3 ml/prefilled, multi-dose pen	Improve glyceimic control in adults with type 2 diabetes mellitus	Novo Nordisk	2010.01.25

의약품안전성정보



1. Ketoprofen 외용제

2010.01.22 KFDA 안전성서한

효능·효과	퇴행성관절염(골관절염), 근육통 등의 진통, 소염
사유	Ketoprofen 성분 함유 gel제 사용에 따른 광과민 반응의 위험
주요내용	프랑스 건강제품위생안전국이 ketoprofen gel의 광과민 반응 위험성으로 인해 시판 중단을 결정함에 따라, 국내에서도 ketoprofen 사용 시 관련 유해반응에 주의하여 사용할 것을 권고함.
원내약품	KPF-C, KPF2-C, KPFL-K

2. Sibutramine

2010.02.01 KFDA 안전성서한, 2010.01.21 FDA 안전성서한

효능·효과	체중감소 또는 체중유지를 포함한 비만 치료
사유	심혈관계 부작용 발생 위험
주요내용	최근 유럽의약품청에서 심혈관계 부작용 발생 위험으로 sibutramine의 판매정지 권고 발표를 하고 FDA에서도 심혈관계 병력이 있는 환자에게 sibutramine을 금지할 것을 공지함에 따라, 국내에서도 반드시 필요한 경우 이외에는 처방 및 조제를 자제할 것을 권고하고, 사용이 불가피한 경우 심혈관계 질환자 투여 금지 등 허가사항을 철저히 준수하여 주의해서 사용할 것을 당부함.
원내약품	SIBU, SIBU15

3. Bortezomib

2010.01.26 FDA 안전성서한

효능·효과	다발성 골수종
사유	간부전 환자에 대한 초기용량 조절 안내
주요내용	중등도~중증의 간부전 환자는 bortezomib에 대한 노출이 증가되므로 투여 시작 시 용량을 감량해서 투약하고 독성에 대한 주의깊은 모니터링을 실시할 것을 당부함.
원내약품	XBORT

4. Didanosine

2010.01.29 FDA 안전성서한

효능·효과	HIV-1 감염 치료
사유	Non-cirrhotic portal hypertension의 위험성 경고
주요내용	FDA는 didanosine 투여와 관련한 non-cirrhotic portal hypertension이 발생한 사례 보고에 따라 제품설명서를 개정하였으며, 처방 시 관련 유해반응에 대해 고려할 것을 당부함.
원내약품	DIDA2, DIDA4

5. Olanzapine

2010. 01. 29 FDA 안전성서한

효능·효과	정신분열증 및 양극성장애
사 유	소아청소년에 대한 처방 시 주의사항 공지
주요 내용	· 청소년에 투여 시 체중 증가와 고지혈증의 위험성을 고려해야 하며, 장기간 치료에 따른 위험성을 주의하여 치료해야 함. · 13세 이하의 소아에 대한 효과 및 안전성은 입증되지 않음.
원내약품	OLAN, OLANIO, OLANZ, OLANZI, XOLAN

6. Deferasirox

2010. 02. 18 FDA 안전성서한

효능·효과	수혈 의존성 헤모시테린 침착증의 치료
사 유	신장손상, 간손상, 위장관 출혈의 위험 경고
주요 내용	FDA는 deferasirox 투여와 관련하여 신장손상, 간손상, 위장관 출혈의 위험성을 경고하였고, 처방 시 혈청 creatinine, transaminases, bilirubin 등 관련 수치를 모니터링하며 주의하여 처방할 것을 당부함.
원내약품	DEFEE1, DEFEE2, DEFEE5

7. Linezolid

Am J Kidney Dis 2009;54:e17~20

효능·효과	항균제
사 유	DRESS syndrome
주요 내용	Linezolid (600 mg bid) 투여 약 7일 후에, 발열, maculopapular rash, facial edema, eosinophilia, mild hepatitis, 급성부전을 동반한 DRESS syndrome이 발생한 사례가 보고됨.
원내약품	LINE, XLINE

8. Insulin aspart

Int J Clin Pharmacol 2009;47:603~5

효능·효과	인슐린 요법을 필요로 하는 당뇨병
사 유	Leukocytoclastic vasculitis
주요 내용	Insulin aspart 투여 2주 후에 leukocytoclastic vasculitis가 발생한 사례가 보고됨. 해당 사례를 Naranjo probability scale로 평가한 결과, insulin aspart 투여와 leukocytoclastic vasculitis 발생과의 상관성은 'possible' 한 것으로 평가되었으며, 차후 insulin aspart를 투여 시 관련 유해반응에 대해 유의할 것을 당부함.
원내약품	XIA, XIIV, XIAM

복약상담

Q. 조영제 검사 전 metformin을 중단해야 하나요? 그밖에 metformin 복용 시 주의사항이 있으면 알려주세요.

A. 방사선 요오드 조영제를 정맥 내 투여하는 검사를 받는 경우 이로 인해 급성 신장 질환이 유발될 수 있기 때문에, 90%가 미변화체로 신배설되는 metformin의 복용을 조영제 투여 48시간 전에 중단하고 48시간 이후에는 신기능이 정상임을 확인한 후 복용을 시작합니다. Metformin 복용 시 중대한 대표적 유해반응은 유산증이며 증상으로는 무력감, 근육통, 복부불쾌감, 호흡곤란 등이 나타날 수 있습니다. 간기능 부전 시 간에서 lactate의 대사가 억제되어 혈중 lactate의 농도가 높아져 유산증이 일어날 수 있고, 신질환 시 약물 축적으로 인해 용량에 비례하여 유산증이 나타날 수 있기 때문에 간질환이나 신부전이 있는 경우 특히 주의해야 하며, 알코올은 lactate의 대사를 억제하여 유산증을 악화시킬 수 있으므로 금주해야 합니다.

또한 metformin을 장기간 복용 시 비타민 B₁₂의 흡수가 저해될 수 있으므로 혈중 비타민 B₁₂의 농도와 적혈구 수치를 정기적으로 모니터링하는 것이 권장됩니다.

Q. 올해 봄 A형 간염 유행 예상 주의보가 발생하였는데, A형 간염 증상과 예방 및 치료방법은 무엇입니까? 또한 원내 사용 중인 A형 간염 백신의 종류와 접종방법에 대해 알고 싶습니다.

A. 질병관리본부 통계에 따르면 A형 간염 환자는 2009년 15,041명으로 전년 동기 대비 91% 증가했으며 특히 이들 환자 가운데 20~30대 환자가 80%를 차지하고 있습니다. A형 간염의 주요 증상으로 발열, 오한, 두통과 같은 감기 유사 증상과 권태감, 식욕부진, 오심, 구토, 설사, 복부불쾌감, 흑갈색뇨, 황달 등이 급격히 나타날 수 있습니다. A형 간염은 어릴 때 감염되면 거의 아무런 증상 없이 치유되지만, 나이가 들수록 증상이 심해져 40대 이상에서는 2%, 60대 이상은 4%의 사망률이 보고되어 있고, 또한 현재까지 A형 간염에 효과적인 항바이러스제는 없으므로 무엇보다 예방이 중요합니다.

수인성 전염질환인 A형 간염은 오염된 음식물로 전파되므로 손씻기 등 개인위생을 철저히 하고 음식은 되도록 끓여 먹는 것이 좋으며 익히지 않은 음식은 삼가야 합니다.

질병관리본부는 간질환이 있는 10~30대, 개발도상국 등 해외에 장기 체류하는 경우, 소아는 A형 간염 백신을 접종받도록 권고하였으며, 원내에서 처방되는 A형 간염 백신 제품은 다음과 같습니다.

원내코드	XHAVC	XHAVA	XEPAX25	XEPAX5
제형	0.5 ml/EA (소아용)	1 ml/EA (성인용)	0.25 ml/EA (소아용)	0.5 ml/EA (성인용)
상품명	Havrix [®]		Epaxal [®]	
제회사/ 판매회사	GSK/녹십자		베르나 바이오텍/보령바이오파마	
함량·성분	1 ml 중 - 주성분 : hepatitis A antigen (생기) 1,440 ELISA unit (균주명 : HM175주) - 방부제 : 2-페녹시에탄올(U,S,P) 5 mg		0.5 ml 중 - 주성분 : hepatitis A antigen (생기) 24 IU (균주명 : RG-SB주) - 흡착제 : virosome (influenza hemagglutinin (생기)) - 보존제 : 없음	
성상	백탁의 액체를 함유한 prefilled syringe		약간 백탁 또는 투명한 액상제제가 든 prefilled syringe	
용법·용량	- 기본접종 · 성인(만16세 이상) : 1회 1 ml (1,440 EL.U), IM · 소아(만1세~16세 미만) : 1회 0.5 ml (720 EL.U), IM - 추가접종 : 기본 면역일로부터 6~12개월 후에 기본면역과 동일한 방법으로 접종 - 본 백신을 접종한 지 2~4주 이내에 항체가 생성되며, 최소한 1년 정도의 예방효과를 얻기 위해서는 기본면역 접종을 실시하고, 장기간(최대한 10년)의 예방효과를 얻기 위해서는 추가 면역 접종 실시		- 기본접종 · 성인(만17세 이상) : 1회 0.5 ml (24 IU 이상), IM · 소아(만1세~16세 이하) : 1회 0.25 ml (12 IU), IM - 추가접종 : 기본 면역일로부터 6~12개월 후에 기본면역과 동일한 방법으로 접종 - 능동·수동면역(면역글로불린과의 동시접종) : A형 간염으로부터 즉각적 보호가 필요한 경우 즉시 면역획득을 위해 본제와 함께 면역글로불린을 동시에 각각 다른 부위에 주사 - 교차접종 : 다른 불활화 A형 간염백신(예, Havrix [®])과 교차접종 가능	
비고	- HM175 strain을 사람 이배체세포인 MCR-5 cell에서 배양, 정제·불활화하여 제조한 백신		- RG-SB주를 사람 이배체세포인 MRC-5 cell에서 배양, 정제·불활화시켜 virosome에 흡착시킨 백신 - Aluminum-free A형 간염백신 - 알루미늄 흡착 A형 간염백신과 교차접종 가능 - 다른 백신이나 예방약물과 동시 투여 가능	

※ Havrix[®]는 회사품질로 현재 일시 사용중지 상태임(2010. 3. 2 기준).

Q. 수술 전 중단해야 하는 원내 출혈성 약물에 대해 알고 싶습니다.

A. 일반적으로 aspirin은 수술 5~7일전, clopidogrel은 수술 7일전에 중단하고, ticlopidine은 반복 투여 시 반감기가 4~5일까지 증가하므로 가능하면 수술 10~14일전에 중단합니다. Cilostazol은 가역적 혈소판 응집 억제제이며 aspirin, ticlopidine보다 더 강력한 항혈전효과를 나타냅니다. Sarpogrelate는 혈소판의 억제기능의 회복이 신속하여 수술 24시간 전에 투약 중지하면 혈소판 기능이 회복됩니다. 원내 출혈성 경구 약물의 목록과 약리효과, 반감기는 다음과 같습니다.

성분명	약품코드	Antiplatelet	Anticoagulation	반감기(hrs)
Anagrelide	ANAG	0	-	76
Aspirin	ASPC, ASPE, ASPM, ASPP, ASP5	0	prolonged bleeding time	6
Beraprost	BERAP	0	-	1
Cilostazol	CILO, CILO1	0	-	11~13
Clopidogrel	CLOPI, CLOPID	0	-	7~8
Ginkgo biloba	GINK, GINK8	0	-	3~7

성분명	약품코드	Antiplatelet	Anticoagulation	반감기(hrs)
Ibutilast	IBUDI	0	-	≥ 8
Limaprost	PGE1	0	-	24
Mesoglycan sod.	MESOG	0	-	28
Nicergline	NICE10	0	-	2,5
NSAIDs	many	0	-	-
Sarpogrelate	SARPO	0	0	2,65
Sulodexide	SULO2	0	0	11,7~25,8
Ticlopidine	TICL, TICL1	0	prolonged bleeding time	12,6
Triflusal	TFLU	0	prolonged bleeding time	0,5
Trimethazidime	TRIM	0	-	
Warfarin	WARF, WARF5	X	0	20~60

약제부에서 알림



1. 신약입고 : 2010년 1월 1일 ~ 2월 28일 (11종)

코드	약품명	상품명	제약회사	효능
FLCS5-C	Fluticasone 15 g/tube	Cutivate	GSK	Corticosteroids
GENT-F	Hydroxypropyl methylcellulose 3 mg/g, 10 g/tube	GenTeal	한독약품	안구건조증
RIVARX	Rivaroxaban 10 mg/tab	Xarelto	바이엘코리아	정맥 혈전색전증 예방
TRAF-L	Trafermin 500 mcg/5 ml/vial	Fiblast	대웅제약	육창, 화상으로 인한 궤양, 하지궤양
XDPTPF	DPT vaccine 0.5 ml/syringe	SK DPT	SK 케미칼	디프테리아, 파상풍, 백일해의 예방
XHEXVI	Hexaminolevulinate HCl 85 mg/vial	Hexvix	GE Healthcare	방광암의 진단
XLFLX7	Levofloxacin 750 mg/vial	Cravit	제일약품	Quinolone계 항균제
XSINFAD	H1N1 Influenza adjuvanted vac, 10 doses/vial	Greenflu-S Plus	녹십자	신종인플루엔자 A (H1N1)의 예방
XTAPOC4	Teicoplanin 400 mg/vial	Tapocin	CJ	Glycopeptide계 항균제
XVACP	Vancomycin 0.5 g/vial	Vancocin C,P	파마링크코리아	Glycopeptide계 항생제(MRSA)
XVACP1	Vancomycin 1 g/vial	"	"	"

2. 원외처방코드 (1종)

코드	약품명	상품명	제약회사	효능
ALENCH5	Alendronate sodium 70 mg, cholecalciferol 5,600 IU/tab	Fosamax plus D	MSD	골다공증 치료

3. 성상변경 (6종)

코드	약품명	상품명	제약회사	비고
MOME-N	Mometasone 0.5 mg/ml, 50 mcg/dose, 140 doses/ea	Nasonex	쉐링푸라우/유한상행	약액향 : 유향 → 무향
X5FU5	Fluorouracil 500 mg/vial	5-FU	중외제약	용기색상 : 투명 → 갈색 차광
XHEPA	Heparin 25,000 IU/5 ml/vial	Heparin	"	"
XHEPA1	Heparin 20,000 IU/20 ml/vial	Heparin sodium	"	"
XRITO	Ritodrine 50 mg/vial	Lavopa	"	"
XTHPS	Thiopental sodium 500 mg/vial	Pentotal sodium	"	"

4. 제약회사 변경 (4종)

코드	약품명	상품명	제약회사	비고
CAFE	Caffeine 100 mg, ergotamine 1 mg/tab	Cafergot → Craming	Novartis → 크라운제약	생산 및 수입중단
HCS	Hydrocortisone 10 mg/tab	Cortico → Rapison	일양약품 → 코오롱제약	허가취하
XCOLI	Colistimethate 150 mg/vial	Colistimethate	후메디칼 → 동구제약	판매회사변경
XIRV	Insulin (human, RI) 1,000 IU/10 ml	Novolin → Humulin	녹십자 → 한국릴리	공급중단

5. 코드 locking (5종)

코드	약품명	상품명	제약회사	비고
FLCS-C	Fluticasone 10 g/tube	Cutivate	GSK	FLCS5-C으로 대체
IPRA-A	Ipratropium aerosol 6 mg/15 ml/ea	Atrovent	한국베링거인겔하임	생산중단
XDEPO5	Darbepoetin α 50 mcg/syringe	Aranesp	Amgen/제일기린	공급중단
XDPT,5	DPT vaccine 0,5 ml/syringe	Infanrix	GSK/녹십자	일시품절, XDPTPF로 한시적 대체
XIMAX6	Interferon α -2a 6 MIU/vial	Intermax alpha	LG 생명과학	생산중단