

## 입원환자의 경구용 levofloxacin 약물 사용 평가

노은숙 · 박윤희 · 방은미 · 김원규 · 임금숙  
경찰병원 약제과

(2009년 7월 31일 접수 · 2009년 10월 12일 수정 · 2009년 11월 25일 승인)

### A trial of Drug use Evaluation of oral levofloxacin in the Hospitalized Patients

Eun Sook Ro, Yun Hee Park, Eun Mi Bang, Won Kyu Kim, and Keum Sook Lim

Department of pharmacy, National Police Hospital

(Received July 31, 2009 · Revised October 12, 2009 · Accepted November 25, 2009)

In July 2008, The National Police Hospital has developed the CPOE system(Computerized Physician Order Entry system) which links the medicine master and introduced the new program for the injectable antimicrobial agents. After introducing new system, we wanted to check the management of oral antimicrobial agents. Because new system has limitation that new system control only the use of the injectable antimicrobial agents. So we tried to evaluate the use of oral levofloxacin, which was chosen by a medical specialist of the infection. We retrospectively analyzed the appropriateness of oral levofloxacin through EMR(Electric Medical Record) of 72 inpatients who received oral levofloxacin in National Police Hospital in December 2008. We applied the modified ASHP(American Society of Health- System Pharmacists) DUE(Drug Use Evaluation) criteria, which is composed of justification of drug use, critical indicators, complications and outcome measures. Acceptable cases of use of levofloxacin were 67(93.01%) and 57cases(79.2%) showed good outcome. However critical indicators were not performed very well. We want to suggest the new system for the management of the medical therapeutics by the pharmacist in charge.

□ Key words - oral levofloxacin, Drug Use Evaluation

Levofloxacin은 ofloxacin의 L-광학활성체로서 세균의 DNA 복제 및 전사, 재조합에 필요한 효소인 topoisomerase IV와 DNA gyrase를 억제함으로써 살균 작용을 하며 penicillin을 포함하는  $\beta$ -lactam 항생제, macrolide계 항생제 및 aminoglycosides와 화학 구조 및 작용점의 차이로 인해 이들 항생제에 저항성을 갖는 세균에 활성을 갖는 광범위 fluoroquinolone계 항균제로서 Staphylococcus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis 등의 그람 양성균 및 E. coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa 등 그람 음성균에 대하여 광범위하고 강력한 항균력을 나타내어 급성 신우신염을 포함한 복합 요로감염, 단순요로감염, 만성 세균성 전립선염, 폐렴, 복합 피부 및 연조직 감염 등의 치료에 우수한 효과를 나타낸다.<sup>1)</sup>

Levofloxacin의 생체 이용률은 거의 100%에 달하며 경구나 정맥투여 모두 가능하며 기존의 quinolone계 비하여 폐 조직 내로의 침투율이 우수하고 그 외에 담낭이나 생식기내로의 투과도 용이하다.<sup>6)</sup> 경구 투여 후 빠르고 완전하게 흡수되어 복용 1-2시간에 혈중 최고 농도를 나타내며 48시간 내에 약 87%가 변화하지 않은 형태로 소변을 배설되며 4%이내가 72 시간 내에 대변으로 배설된다.<sup>7)</sup> Levofloxacin을 포함한 quinolone계 항생제는 몇몇 어린 동물 중에서 관절염, 골연골증을 유발한 사례가 보고되어 소아 및 18세 이하의 성장 중인 청소년에게는 안정성과 효능이 정립되어있지 않다.<sup>1)</sup> 또한 인슐린 또는 경구 혈당강화제와 이 약을 동시에 투여 받는 당뇨병환자에게서 저혈당이나 고혈당을 나타낸 보고가 있어 혈당측정을 강화하여야 하며, NSAIDs와의 병용투여로 중추 신경자극과 경련성 발작의 위험을 증가시킬 수 있으므로 모니터링을 하며 신중히 투여해야 하며, theophylline과 병용투여 시 theophylline의 혈중농도를 증가시키고 그 작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 TDM(Therapeutic Drug Monitoring)을 실시하여 용량을 감량하는 등 신중하게 투여하

Correspondence to : 임금숙  
경찰병원 약제과  
서울특별시 송파구 장지동길 123번지  
Tel: +82-2-3400-1368, Fax: +82-2-3400-1367  
E-mail: kslim52@nph.go.kr

여야 한다.<sup>1)</sup> 경찰병원은 2008년 8월 새로운 전산시스템을 도입하면서 약품마스터와 연계되는 전산처방입력시스템(Computerized Physician Order Entry system, CPOE system)이 가능해졌으며 약제과는 감염내과 전문의와 함께 주사용 항생제의 적절한 사용을 관리할 수 있는 항생제 마스터 시스템을 구축하여 가동하였다. 이후 원내 항생제 사용에 대한 연구결과 원내 주사용 항생제 사용은 항생제 마스터 시스템에 의해 제어되고 있는 것으로 조사되었지만 이 시스템에 의해 제어되지 않는 경구항생제 사용에 대한 점검의 필요성이 대두되어 감염내과 전문의에게 자문을 구하였다. 그 결과 원내 사용량이 점점 증가하고 있고 부작용 발생에 대한 우려가 높은 경구용 levofloxacin제제를 추천받았고, 이 약제의 약물사용평가를 시행함으로써 약물사용의 적합성을 조사하고 원내 경구항생제 사용에 대한 실태를 점검하여 보완점을 찾아보고자 하였다.

## 조사 방법

항생제 마스터 시스템이 가동된 2008년 8월 이후인 2008년 12월 1달 동안 경찰병원에서 경구용 levofloxacin을 투여 받은 입원환자 72명을 대상으로 환자의 EMR을 통해 후향적으로 검토하였으며, 그 조사내용은 환자의 성별, 나이, 특성별, 진료과, 해당 약물의 투여 용량, 투여 기간, 병용 투여 약물, 부작용 등을 조사하여 분석하였다.

약물사용 검토기준은 미국병원약사회(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)의 quinolone계 항생제 DUE(Drug Use Evaluation) criteria를 기본으로 하여 이를 levofloxacin제제에 맞게 조정하고 감염내과 전문의에게 자문을 구해 조정한 평가기준을 본원의 실정에 알맞게 수정하여 적용하였다.

약물사용검토기준은 사용의 정당성에 관한 항목(justification of use), 사용 시 준수 또는 시행하여야 할 항목(critical indicators), 부작용에 관한 항목(complications), 사용결과 판정에 관한 항목(outcome measure)의 4개 범주로 나누어 평가하였다. 분석방법은 각 항목에 적합한 경우와 예외 항목을 합하여 적합(accepted)으로 하고 위배되는 경우에는 부적합(rejected)으로 하여 적합률을 백분율(%)로 표시하였다. (Table 1, 2, 3, 4)<sup>2-4)</sup>

## 조사 결과

조사대상 환자의 성별분포는 남자가 55명(76.4%), 여자가 17명(23.6%)이었고 연령분포는 19세인 환자가 2명으로 10대 2명(2.8%), 20대가 31명(43.1%), 30대가 4명(5.6%), 40대가 13명(18.1%), 50대가 8명(11.1%), 60대가 4명(5.5%), 70대가 4명(5.5%), 80대가 5명(6.9%), 90대가 1명(1.4%)으로 조사되었다.

특성별 분포는 의료보험이 28명(38.9%), 전·의경이 27명(37.5%), 경찰관 14명(19.4%), 퇴직경찰관 3명(4.2%)으로 조사되었다.

진료과별 분포는 비뇨기과 28명(38.9%), 내과 19명(26.4%), 이비인후과 8명(11.1%), 응급의학과 7명(9.7%), 정형외과 5명(6.9%), 신경외과 1명(1.4%), 성형외과 1명(1.4%), 흉부외과 1명(1.4%), 신경과 1명(1.4%), 정신과 1명(1.4%) 순이었다.

사용의 정당성에 관한 항목(justification of use)은 72명 대상 환자 중 단순 요로기계 감염이 20명으로 가장 많았으며 만성 전립선염이 13명, 부고환염이 6명, 복합 요로기계 감염에 사용된 경우가 3명, 급성 신우신염 2명, 지역사회 획득 폐렴이 5명 등으로 항목에 적합하게 사용된 경우는 67명으로 93.1%의 적합률을 보였다.

사용 시 준수 또는 시행하여야 할 사항에 관한 항목은 levofloxacin을 처음 투여 48시간 전에 균 감수성 검사, 전혈 검사, 혈청 크레아틴 측정이나 크레아틴 청소율을 검사한 후 투여하도록 되어 있으나 48시간 전에 균 감수성 검사를 하지 않은 경우도 49건(68.1%)이었으며 혈청 크레아틴 측정이나 크레아틴 청소율을 검사하지 않고 투여한 경우도 20건(27.8%)이었으며, levofloxacin을 투여하는 기간 동안 적어도 일주일에 한번 전혈검사, 뇨분석을 시행하여야 하는 항목은 뇨분석의 경우는 57건(79.2%)이, 전혈검사도 58건(80.6%)이 시행하지 않은 것으로 조사되었고, 투여도중 활력 징후를 1일 3회 이상 시행하여야 하는 항목에서는 53건(73.6%)이 제대로 시행되지 못한 것으로 조사되었다.

**Table 1. Appropriateness for justification in use of oral levofloxacin**

I. justification of use	accepted(%)	unaccepted(%)
	67(93.1%)	5(6.9%)
1. Acute maxillary sinusitis		
2. Acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis	1	
3. Nosocomial pneumonia		
4. Community-acquired pneumonia	5	
5. Complicated skin and skin structure infections	18	
6. Uncomplicated skin and skin structure infections		
7. Chronic bacterial prostatitis	13	
8. Complicated urinary tract infections	3	
9. Acute pyelonephritis	2	
10. Uncomplicated urinary tract infections	25	
11. inhalational anthrax-prophylaxis, post-exposure		

**Table 2. Appropriateness for critical indicators in use of oral levofloxacin**

II. critical indicators	accepted(%)	unaccepted(%)
12. levofloxacin not used in patients with history of hypersensitivity quinolone antibiotics	72(100%)	0(0%)
13. levofloxacin not used in patients with history of tendinitis and tendon rupture due to levofloxacin, quinolone antibiotics	72(100%)	0(0%)
14. levofloxacin not used in pregnant patients	72(100%)	0(0%)
15. levofloxacin not used in pediatric patients	72(100%)	0(0%)
16. levofloxacin not used in patients with history of seizure	72(100%)	0(0%)
17. C&S obtained within 48 hours prior to initial levofloxacin therapy	23(46.9%)	49(68.1%)
18. complete blood count (CBC) with differential obtained within 48 hours prior to initial levofloxacin therapy	52(72.2%)	20(27.8%)
19. serum creatinine (Scr) or urine creatinine clearance(Crcl) obtained within 48 hours prior to initial levofloxacin therapy	52(72.2%)	20(27.8%)
20. Urinalysis obtained at least once weekly during levofloxacin therapy	15(20.8%)	57(79.2%)
21. CBC with differential obtained at least once weekly during levofloxacin therapy	14(19.4%)	58(80.6%)
22. C&S obtained at least once after 72 hours of levofloxacin therapy	3(4.2%)	69(95.8%)
23. Scr or Crcl obtained at least twice weekly during levofloxacin therapy	12(16.7%)	60(83.3%)
24. Vital signs monitored at least three times daily during levofloxacin therapy	19(26.4%)	53(73.6%)
25. patients receiving concomitant NSAIDs therapy monitor for a) clinical signs of CNS toxicity	72(100%)	0(0%)
26. patients receiving concomitant theophylline therapy monitor for a) clinical signs of supratherapeutic theophylline levels ; increased heart rate, increased blood pressure, anxiety, insomnia b) serum theophylline concentration at least once during levofloxacin therapy	72(100%)	0(0%)
27. patients receiving concomitant warfarin therapy monitor for a) clinical signs of increased warfarin levels ; petechiae, purpura, hematuria, dark stools, bloody stools b) PT before and weekly during levofloxacin therapy	72(100%)	0(0%)
28. patients receiving concomitant antidiabetic agents therapy monitor for a) clinical signs of hypo- or hyperglycemic episodes b) blood glucose closely during levofloxacin therapy	70(97.2%)	2(2.8%)
29. Dosage given at least 2hours before or 2hours after antacids	67(93.1%)	5(6.9%)
30. appropriate treatment dose & duration	60(83.3%)	12(16.7%)

  

indication	dosage	duration
Nosocomial pneumonia	750 mg Q24hours	7-14 days
Complicated skin and skin structure infections		10-14days
Community-acquired pneumonia	500 mg Q24hours	7days
Acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis		7days
Acute maxillary sinusitis		10-14days
Uncomplicated skin and skin structure infections		7-10days
Epididymitis		10days
Chronic bacterial prostatitis	250 mg Q24hours	28days
Complicated urinary tract infections		10days
Uncomplicated urinary tract infections		3days

**Table 3. Complications in use of oral levofloxacin**

III. complications	occurrence(%)	unoccurrence(%)
31. gastrointestinal effects -abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, constipation	63(87.5%)	9(12.5%)
32. neurologic effects - headache, dizziness, insomnia, seizure	68(94.4%)	4(5.6%)
33. cardiovascular effects - prolonged QT interval, Torsades de pointes	66(91.7%)	6(8.3%)
34. dermatologic effects - phototoxicity, rash, stevens-johnson syndrome	71(98.6%)	1(1.4%)
35. musculoskeletal effects - arthralgia, myalgia, rupture of tendon	72(100%)	0(0%)
36. hematologic effect - anemia, PT increased	69(95.8%)	3(4.2%)
37. renal effects - acute renal failure	72(100%)	0(0%)
38. hepatic effect - hepatotoxicity, jaundice, liver enzyme increased	70(97.2%)	2(2.8%)
39. endocrine effect - hyperglycemia, hypoglycemia	70(97.2%)	2(2.8%)
40. other - fever	70(97.2%)	2(2.8%)

병용약물에 대한 사항으로 비스테로이드성 소염진통제와의 병용 투여 시 중추신경계 독성의 발생에 대한 모니터링을 하며 신중히 투여해야 하며, theophylline과 병용투여 시 theophylline의 혈중농도를 증가시키고 그 작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 TDM을 실시하여 용량을 감량하는 등

신중하게 투여하여야 하는 데 이번 조사에서 비스테로이드성 소염진통제를 병용한 사례는 51사례였는데 부작용이 발생한 사례는 없었고, theophylline과 병용 투여한 1사례에서는 theophylline의 TDM을 실시하지 않은 것으로 조사되었다. 또 인슐린 또는 경구 혈당강하제와 이 약을 동시에 투여 받는 당뇨병환자에게서 저혈당이나 고혈당을 나타낸 보고가 있어 혈당측정을 강화하여야 하고 저혈당이 발생 시 적절한 처치를 하고 levofloxacin의 투여를 중지하도록 하여야 하는데 이번 조사에서 인슐린을 병용한 사례가 1건, 경구 혈당강하제를 병용한 사례가 3건, 인슐린과 경구 혈당강하제를 함께 병용한 사례가 2건으로 조사되었으며 그 중 인슐린과 경구 혈당강하제를 함께 병용한 2명의 환자에서 저혈당이 발생하였었고 각각 저혈당에 대한 처치가 실시되었으며 1사례는 levofloxacin의 투약이 중단되고 타 항생제로 변경하였으나 1 사례는 인슐린의 용량을 감량하여 환자의 혈당을 조절한 것으로 조사되었다. 제산제와의 병용 투여 시에는 magnesium oxide의 경우 chelate complex를 형성하여 levofloxacin의 흡수율을 22% 감소시킨다는 보고가 있어 제산제에 대한 약물 상호작용을 피하기 위하여 적어도 2시간의 투여간격을 두도록 하고 있는데 병용 투여한 54사례 중 5사례는 이를 지키지 않은 것으로 조사되었다. Levofloxacin을 투약 중 나타나는 부작용으로 복부 통증, 구역, 구토, 두통, 현기, 건 파열, 간수치 상승, 빈혈, 고혈당, 저혈당 등이 보고되었는데 이번 조사에서는 구역, 구토, 복부 통증 등의 위장관계 부작용이 9명, 기습 통증, 부정맥 등의 심혈관계 부작용이 6명, 어지러움, 두통 등의 신경계 부작용이 4명, 빈혈은 3명, 저혈당은 2명, 발열은 2명, 간수치의 상승은 2명, 반점과 가려움이 1명의 환자에게서 발생한 것으로 조사되었다.

사용효과 판정에 관한 항목에서 levofloxacin을 투여 중단 72시간 후에 균 배양검사에서 감염이 사라진 것으로 확인된 사례는 1건이었으며, 초기 투여 3일안에 열이 감소된 사례는

**Table 4. Appropriateness for outcome in use of oral levofloxacin**

IV. outcome measure	accepted(%)	unaccepted(%)
	57(79.2%)	15(20.8%)
41. Eradication of infection as evidenced by negative(sterile)urine, sputum, blood, bone, stool, wound, or urethral cultures 72 hours after discontinuation of levofloxacin	1	
42. fever reduction(decrease of at least 1°C from peak temperature) within 3days of initial levofloxacin dose	5	
43. WBC count within normal limits( $4-10 \times 10^3/\mu\text{L}$ )	3	
44. CRP count within normal limits(0-0.5 mg/dL)	10	
45. Resolution of initial symptoms		
a)UTI: flank pain, dysuria, frequency, and urgency		
b)prostatitis: dysuria, frequency, pain, tenderness, and urgency		
c)skin or skin structure infection: erythema, tenderness, and purulent drainage	43	
d)respiratory tract infection: cough, chest congestion, pleuritic pain, sputum production, and shortness of breath		

5건, 백혈구수치가 정상화된 사례가 3건, C 반응성 단백질 수치가 정상화된 사례는 10건으로, 초기 증상의 소실은 43건으로 조사되어 총 57명의 환자에게서 적절한 효과를 나타내어 79.2%의 적합율을 나타내었다.

## 고 찰

이번 경구용 levofloxacin의 약물사용평가의 결과에서 조사 대상 환자군의 양상을 보면 경찰병원의 특성상 특성별 분포에서 전경 및 의경이 37.5%인 27명에 해당되었으며, 연령분포도면에서도 20대가 대상 환자의 43.1%에 달하였다. 사용상의 정당성에서 93.1%의 적합율을 나타내기는 하였으나 만성 부비동염, 폐혈성 관절염, 급성 인두편도선염 등의 진단 결과에도 이 약제를 투여한 것으로 조사되었다. 이번 조사의 대상 중 신기능이 저하된 환자는 없었으나 약제 투여 48시간 전에 실시해야하는 전혈검사 나 혈청 크레아틴 측정이나 크레아틴 청소율을 검사하지 않은 사례가 각각 27.8%나 되었으며 약제 투여 중 주 2회 실시해야 하는 신기능 검사를 시행치 않은 사례도 83.3%로 조사되었고 환자의 발열 및 부작용의 발생 등을 잘 모니터링하기 위해 약제 투여 중 1일 3회 활력 징후를 측정하도록 하는 목록에서는 26.4%의 적합성을 나타내는 결과를 보아 levofloxacin 투여 중 환자관리에 대한 인식의 부족함을 보였다. 약물상호작용에서는 theophylline과 병용 투여한 1사례에선 theophylline의 TDM을 실시하지 않은 것으로 조사되었으며, 인슐린과 경구용 혈당강하제를 함께 병용한 2명의 환자에게서 저혈당의 증세를 보여 처치를 하였고 1명은 타 항생제로 변경하는 조치를 받은 것으로 조사되어 당뇨병환자에게서 이 약제를 투여 시 세심한 모니터링 및 해당 환자에게 저혈당 발생에 대한 적극적인 교육을 미리 실시하여야 할 것으로 생각되어진다. 또한 제산제와의 병용 시 chelate complex 형성으로 levofloxacin의 흡수율이 떨어지므로 적어도 2시간의 투여간격을 두도록 되어 있는데 이를 지키지 못한 사례도 5건으로 조사되었다. 그러나, 본 연구는 몇 가지의 제한점을 가지고 있다. 첫째, 감염내과 전문의의 자문을 받아 선정된 경구용 levofloxacin에 대한 약물사용평가가 본원에서 사용 중인 경구용 항생제 30종의 사용실태에 대해 일반화시키는 데는

다소 무리가 있다. 둘째, 본원의 항생제 마스터 시스템의 가동 시작인 2008년 8월 이후인 2008년 12월 1개월간의 입원 환자 72명을 대상으로 한 약물사용평가로 대상자 수가 적어 연구 결과를 일반화하여 판단하기에는 한계가 있어 이는 추후에 대상자 수와 대상기간을 확대하여 약물사용평가를 실시하여 이번 연구를 보완하여야 할 것으로 생각된다. 그러나 이번 연구에서 인슐린과 경구용 혈당강하제를 함께 병용한 2명의 환자에게서 저혈당의 증세를 보인 것을 고려할 때 환자에게 투여된 약물들의 약물상호작용에 대한 보다 적극적으로 개입이 필요하다고 생각되어 기존의 입원환자관리체계의 전환으로 약제과는 병동전담약사제도를 도입하여 담당 환자에게 투여되는 자가약을 포함한 모든 약물들을 검토하여 약물상호작용에 대한 관리 및 복용시간의 적절한 조정을 유도하고 필요시 TDM 의뢰를 추천하는 등의 환자의 약물요법에 대한 관리를 강화해야 할 것으로 생각된다. 그리고 약제과에서는 향후 적정기간의 적절한 환자수를 대상으로 하며 다양한 경구용 항생제에 대한 약물 사용 평가를 실시하고 이를 원내 의료진에게 적극 홍보하여 안전하고 효율적인 약물사용을 도모하여야 하겠다.

## 참고문헌

1. David Duplay. Physician's desk reference, 58 edition. Montvale: Thomson PDR, 2004; 2445-2449.
2. Mark W. TODD. Criteria for drug use evaluations, Bethesda: American Society of Hospital pharmacists, 1993; Vol 4: 17-24.
3. 최라미, 김영주, 권현정 등. 소아환자의 Amikacin에 대한 약물사용평가. Journal of Korean Society of Health-System Pharmacist 1992; 9(1): 37-43.
4. 최현숙, 서은영, 김향숙 등. Vancomycin에 대한 약물사용평가의 연구. Journal of Korean Society of Health-System Pharmacist 1994; 11(3): 195-199.
5. Micromedex(<http://www.thomsonhc.com>) 2009 04. 06.
6. 김준명. 항생제의 길잡이. 광문출판사. 2000: 171.
7. 최광훈, 김홍진. 항생물질학. 신일북스. 2007: 217.