

당뇨병환자에게 부적절하게 사용된 Metformin의 처방빈도 분석

신혜연[#] · 정기화^{*}

강릉아산병원 약제팀, *덕성여자대학교 약학대학

(Received February 2, 2010; Revised October 10, 2010; Accepted October 15, 2010)

Frequency of Inappropriate Metformin Use in Patients with Diabetes Mellitus

Hye Yeon Sin[#] and Ki Hwa Jung^{*}

Department of Pharmacy, Gangneung Asan Hospital, Gongneung 210-711, Korea

*College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract — We evaluated the inappropriateness of metformin use in patients with type 2 diabetes and chronic medical conditions to identify the frequency of the prescription metformin in violation of the food and drug administration (FDA) black box warning. We reviewed medical records of 307 outpatients who received metformin at endocrinology department in a hospital setting between January 1, 2005 and August 30, 2009. Of the 307 outpatients, 25 discontinued treatment of metformin due to elevated serum creatinine level ($Scr \geq 1.5$ mg/dl in male, $Scr \geq 1.4$ mg/dl in female), cancers, and/or liver disease. 5 were lost to follow-up. 89 (29.0%) of the patients had cardiovascular disease, 54.1% for hypertension, 9.8% for liver disease, and 60 (20.8%) for chronic kidney disease. 12 patients (3.9%) with chronic kidney disease and/or elevated serum creatinine level, and 1 patient (0.3%) with lactic acidosis were contraindicated to metformin use. Metformin should be avoided in 7 outpatients (2.3%) with active hepatitis and 1 patient (2.6%) with liver cirrhosis. Of the 307 outpatients, 13 (4.2%) patients who received metformin at the first visit and 16 (8.7%) patients who received metformin at the last visit violated to black box warning. 8 (2.6%) of the patients were in precautionary conditions to metformin use. Adjusted mean difference of serum creatinine was -0.16 mg/dl [95% CI: -0.22 to -0.11 ($p < 0.05$)] and adjusted mean difference of alanine aminotransferase was 4.46 IU/l [95% CI: 2.47 to 6.44 ($p < 0.05$)] between the first visit and the last visit. Critical number of elderly patients who are at the high risks of drug-disease and drug-laboratory interaction is exposed to the inappropriate metformin use in violation of black box warning. The periodic evaluation of metformin use and monitoring prescription through drug utility review (DUR) system is needed to improve patients' safety and to reduce adverse drug events.

Keywords □ black - box warning, congestive heart failure, cardiovascular disease

Metformin은 biguanide계 경구용 혈당 저하제로서 말초에서는 glucose 산화를 억제하지 않고 lactate 생성도 증가시키지 않지만 장과 간에서는 lactate가 glucose로 전환하는 것을 억제하여 lactate의 생성을 증가시킬 수 있다.¹⁾ Lactic acidosis는 드물지만 심각한 대사합병증으로서 많은 합병증이나 수술, 약물치료를 받고 있는 심각한 신부전 당뇨병환자에게 발생하고 있다. 그리고 metformin 을 복용하고 있는 환자의 serum creatinine 수치와 일시적인 신장기능의 감소는 lactic acidosis의 유발과 관련이 있다. 또한 약물치료를 필요로 하는 울혈성 심부전 환자에서 lactic acidosis 위험이 증가하고 있으므로²⁾ 이러한 가능성 때문에

미국 FDA(The Food and Drug administration)는 metformin 의 처방안내지침에서 신장질환이나 신장기능이상(serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl: 남성, serum creatinine ≥ 1.4 mg/dl: 여성) 환자들, 심장질환자나 간기능 손상환자에서 lactic acidosis의 위험이 증가될 수 있기 때문에 metformin을 사용하지 말도록 black-box warning에서 경고하고 있다.²⁻⁴⁾

Black-box warning, 금기 및 주의사항은 FDA 및 KFDA의 처방정보, 제약회사의 제품정보와 의약품첨부문서에 표시되어 있으며, 보건 의료제공자(health care providers)를 위한 처방안내 지침이다. 그러나, 실제 임상에서는 이러한 black-box warning 으로 지시하는 권고사항이 잘 지켜지지 않고 있는 경우가 많다. Lasser et al.의 연구에 의하면, 33,778명의 외래환자에게 처방된 약제를 약물-약물, 약물-검사, 약물-질병 상호작용과 관련하여 black-box warning 위반 정도를 조사한 결과, 2,354명의 환자들

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 033-610-3616 (팩스) 033-610-3610
(E-mail) hyshin61@gmail.com

이 black-box warning 을 위반한 처방을 받았고, 이 환자들 중에서 90.6%는 약물-질병 상호작용, 26.6%는 약물-검사 상호작용, 그리고 3.3%는 약물-약물 상호작용의 위험에 놓여 있었다. 또한 575명의 약물부작용 발생 사례를 검토한 결과, black-box warning 을 위반한 환자 중에서 6명중 1명의 비율로 심각한 약물부작용이 발생하였다. 가장 많이 black-box warning을 위반한 약물들로는 azathioprin, anticonvulsants, lithium, metformin, propoxyphen, potassium sparing diuretics 등이며, 212(5.3%)명의 환자는 black-box warning을 위반한 metformin 처방을 받은 것으로 나타났다.⁵⁻⁸⁾ 미국내 metformin의 부적절한 처방에 관한 연구보고서에 따르면, 심장질환으로 입원한 65세 이상의 당뇨병 환자가 퇴원할 때 부적절하게 처방된 metformin의 빈도가 1998~1999년에는 7.1% 이었지만 2000~2001년에는 11.2%로서 61% 나 증가하였고($p < 0.001$), 신부전 환자에게 부적절하게 사용된 metformin의 처방빈도는 1998~1999년에 4.4%이었던 것이 2000~2001년에는 6.7%로 증가하여, 이들 약물부작용의 발생위험이 높은 환자군에서 metformin의 부적절한 사용빈도가 증가하고 있음을 알 수 있다.⁹⁾

외국의 연구에 따르면, insulin이나 경구용 혈당강하제를 복용 중인 남성당뇨환자에게 고혈압 치료와 당뇨병은 serum creatinine 수치를 증가하는 것과 관련이 있으며, 여성 당뇨병 환자에게 심장병 치료약물과 고혈압 치료는 serum creatinine 수치를 증가시키는 것과 관련이 있다.^{10,11)} 외국의 경우 뿐 아니라, 우리나라에서도 만성질환을 동반한 많은 노인 당뇨병환자들이 metformin의 부적절한 사용으로 심각한 약물부작용의 위험에 노출되어 있다고 추측해 볼 수 있다.

우리나라 식품의약품안전청(KFDA) 역시 metformin에 관하여 미국 FDA와 동등한 처방안내 지침을 제시하고 있다. 그러나 현재 우리나라 의료기관에서 이러한 black-box warning을 잘 준수하여 meformin이 처방되고 있는지에 대한 검토와 당뇨병환자의 만성질환과 그 치료약물이 신장기능과 간기능에 미치는 영향등에 대한 연구결과가 없다.

따라서 본 연구는 우리나라 3차 의료기관에서 만성질환을 동반한 제2형 노인 당뇨병을 치료받고 있는 외래환자에게 약물-질병 상호작용에 근거하여 metformin이 부적절하게 처방된 빈도를 파악하고, 고령의 당뇨병환자들이 보유하고 있는 만성질환이 신장기능과 간기능에 미치는 영향을 분석하였다.

연구방법

분석대상 및 자료

본 연구는 강릉소재 1개의 종합병원 내분비내과에서 2005년 1월 1일부터 2009년 8월 30일까지 경구용 혈당 저하제인 metformin(Daewoong: Diabex® XR, Diabex® 500 mg, 1000

mg)을 한 번 이상 처방 받은 64세 이상의 제2형 당뇨병환자를 대상으로 하였다. 병원의무기록실 직원이 434명 환자의 의무기록을 무작위로 선택하여 2009년 9월 1일부터 후향적으로 검토하였다. 검사자료가 없거나 입원상태에서 처방 받은 환자, 다른 내과에서 처방을 받은 환자로서 64세 미만인 환자는 본 연구에서 제외되었다. 본 연구는 Institution of Review Board(approved IRB No. 2009-013)의 승인을 받았다.

대상환자의 인구학적 특성 그리고 과거와 현재의 선천성 심장질환을 제외한 동반질환(고혈압을 포함한 심혈관계질환, 암, 당뇨병, 알부민뇨, 만성신질환, 간경화, 울혈성 심부전, lactic acidosis)의 상태, 당뇨병을 치료하기 위해 처방된 약물 및 검사 관련 자료를 환자의 의무기록(electronic medical record system, EMR 포함) 자료로부터 수집하였다.

질병상태의 정의(definition of disease state)

본 연구에서 분석한 질병상태에 대한 정의는 다음과 같다: 1) 간질환: 내과 의사가 진단한 급만성간염, 간부전, 간경화증, 알콜성 간질환, 지방간, 간흔수, 간복수, schistosoma, 간종양(acute chronic hepatitis, hepatic insufficiency, cirrhosis, alcoholic liver disease, fatty liver disease, hepatic coma, ascite, schistosoma, hepatic tumor)을 포함하였다(National guideline on the management of the viral hepatitis A, B, and C, Tietz, N.W., Clinical guide to laboratory tests와 The applied therapeutics을 기초로 하여 질병진단 검사자료를 분석하였다.) hepatitis A virus(HAV), hepatitis B surface antigen(HBsAg), hepatitis B envelope antigen(HBeAg), hepatitis C antigen(HCV), hepatitis D antigen(HDV), hepatitis E antigen(HEV) 이 검출된 경우는 viral hepatitis로 정의하였다.^{12,13)} 2) 심혈관계질환: 내과 의사의 진단을 기초로 하며 관상동맥질환, 울혈성 심부전, 심근경색, 허혈성 심근경색, 협심증(coronary heart disease, congestive heart failure, myocardial infarction, myocardial ischemia, angina pectoris)⁸⁾을 포함하였다. 의무기록에 울혈성심부전(CHF) 등 심장질환에 대한 과거 병력이나 현재의 심장내과 의사의 진단기록이 있으며 심장질환 치료약(diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers, β -blockers, digoxin, aldosteron inhibitors, hydralzine, nitrate, antiplatelet drugs, lipid lowering drugs)을 복용하고 있으면 울혈성 심부전 또는 심장질환이라고 정의하였다(Use of B-type Natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. Hunt, S.A. et al., ACC/AHA guidelines, Guidelines on diabetes. European Society of Cardiology(ESC)을 기초로 하여 질병진단 검사자료를 분석하였다.¹⁴⁻¹⁸⁾ 3) 뇌혈관 질환(cerebrovascular disease): 뇌졸중(stroke) 과 일과성 허혈발작(transient ischemic attack)을 포함하였다.

4) 말초혈관질환(peripheral vascular disease): 간헐성 파행(intermittent claudication), 괴저(gangrene), 당뇨병 궤양(diabetic ulcer), 다리나 발의 비외상성 절단(nontraumatic amputation)을 포함하였다. 5) 고혈압: 내과 의사의 진단명과 처방된 고혈압약물 기초로 하였다. 혈압은(seventh report of the Joint National Committee, American diabetes association goals(ADA), Summary of revisions for 2009 clinical practice recommendations 을 기초로 하여 고혈압을 정의하였다.) 혈압이 130 mmhg(systolic blood pressure), 80mmhg(diastolic pressure) 이상이면 고혈압으로 정의하였다. 6) 신질환: serum creatinine 수치가 남성의 경우 1.5 mg/dl 이상, 여성의 경우 1.4 mg/dl 이상이거나(FDA metformin 처방경고와 Culleton, et al. study(1998)를 기초로 하여 정의하였다.), 신장내과 의사의 진단기록과 신장질환을 위한 약물을 복용하고 있다면 신장기능이상이라고 정의하였다. 7) Albuminuria와 proteinuria: 뇨중 albumin 수치가 30~300 mg/dl/24 hours 미만이면 albuminuria, 뇨중 albumin 수치가 300 mg/dl/24 hours 이상이면 protienuria로 정의하였다[National kidney foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI), American Diabetes Association(ADA)을 기초로 하여 정의 하였다.]. Nephropathy는 신장내과 의사의 진단을 근거로 하였다.

약물 처방 및 검사 자료

해당기간 동안 대상환자에게 처방된 고혈압, 심혈관계질환과 당뇨병치료약제를 조사하였다. 검사자료에는 체중, serum creatinine, alanine aminotransferase 자료를 포함하였으며, 처음 내원한 때와 비교하여 치료기간 동안의 변화를 분석하였다.

통계학적 분석

본 연구는 현실성을 반영하기 위하여 intention-to-treat 분석법을 시행하여 metformin 치료를 중단한 환자들도 분석에 모두 포함하였다. 환자가 처음과 마지막 내원한 때, black-box warning을 위반하여 부적절하게 metformin이 처방된 빈도는 현재 또는 과거의 질병상태와 관련된 약물-질병상호관계 그리고 약물-검사자료의 상호관계가 있는 환자가 metformin을 처방 받았을 때 전체환자에 대한 환자수의 백분율로 정의하였고 도수분포(frequency table)를 사용하여 그 빈도를 백분율로 나타내었다. 또한 치료기간 동안의 serum creatinine level과 alanine aminotransferase level의 변화에 대한 유의성은 t-검정법으로 분석하였다. 통계분석은 SPSS version 14를 사용하였고, 통계적 유의수준은 0.05로 하였다.

연구결과

Black-box warning을 위반한 metformin의 처방빈도를 분석하

기 위하여 무작위로 선택한 434명의 환자 중 연구기간 동안에 처방을 받지 않았거나, 다른 내과에서 처방을 받았거나, 입원하여 처방을 받았거나, 또는 환자의무기록에 검사 자료가 없는 127명은 제외하고 총 307명의 외래환자들의 자료를 분석하였다. 이들 중 25명은 metformin 사용을 중단하였고 5명은 내분비내과에서 더 이상 진료를 받지 않아 2005년부터 2009년까지 metformin 지속적으로 투여 받은 환자는 277명이었다.

만성질환과 약물사용 실태

분석대상 307명은 모두 동일 병원 동일 내분비내과에서 진료를 받은 환자들이었고, 145명(47.2%)은 남성이고 162명(52.8%)은 여성이었다. 64~74세 환자가 87.9%였고, 75~84세는 11.4%, 85세 이상이 0.7%이었다. Metformin의 투여량 중앙값은 Diabex

Table I – Patients characteristics (N=307)

	Characteristics	N (%)
Age(year)	≤64~74	270(87.9)
	75~84	35(11.4)
	≥85	2(0.7)
Sex	Male	145(47.2)
	Female	162(52.8)
History of hypertension No. of medications ^a	0~1	57(18.6)
	2~4	180(58.6)
	≥5	70(22.8)
No. of diseases ^b	0~1	67(21.8)
	2~3	129(42.0)
	4~6	91(29.6)
	≥7	20(6.5)
Type of diseases	Cancer	20(6.5)
	Chronic kidney disease	60(20.8)
	Diabetic nephropathy	21(6.8)
	Albuminuria	97(31.6)
	Proteinuria	58(18.9)
	Diabetic retinopathy	189(61.6)
	Diabetic neuropathy	115(37.5)
	Liver disease	
	Hepatitis	7(2.3)
	Liver cirrhosis	1(0.3)
	Hepatic insufficiency	21(6.8)
	Macrovascular disease	
	Cardiovascular disease	89(29.0)
	Cerebrovascular disease	30(9.8)
Peripheral vascular disease	9(2.9)	
Congestive heart disease	1(0.3)	

^aFor the treatment of hypertension, chronic kidney disease, diabetes, dyslipidemia, and cardiovascular disease.

^bNo. of diseases included macrovascular disease, microvascular disease, liver disease, and chronic kidney disease.

500 mg을 1일 2회 사용이었다. 이들 환자들이 처방 받은 약물들은 metformin 및 저혈당제를 포함하여 고혈압, 심혈관계질환, 당뇨병과 지질이상 치료제 등이었고, 50%의 환자들은 2~4개의 약물을 투여 받았다. 57명(18.6%)은 1개의 약을 복용하였지만, 70명(22.8%)은 5개 이상을 동시에 투여 받았다. 저혈당제를 포함하여 2개 이상의 약물을 동시에 복용한 환자비율은 80% 이상이었다. 당뇨병을 제외한 만성질환수를 보면 42%는 2~3개, 29.6%는 4~6개, 6.5%는 7개 이상을 갖고 있고, 21.8%만이 1개의 질환을 갖고 있는 것으로 나타났다. 64세 이상 노인 당뇨병자 중 32.1%에서는 4개 이상, 74.1%에서는 2개 이상의 만성질환을 갖고 있었다. 만성질환의 종류를 보면 60명(20.8%)은 만성 신질환, 21명(6.8%)은 nephropathy, 58명(18.9%)은 proteinuria, 189명(61.6%)은 retinopathy, 21명(6.8%)은 간부전, 7명(2.3%)은 간염 그리고 1명(0.3%)은 간경화를 갖고 있었다. 89명(29.0%)은 심혈관계질환을, 30명(9.8%)은 뇌혈관질환을, 9명(2.9%)은 말초혈관질환을, 1명(0.3%)은 울혈성심부전을 갖고 있었으며, 20명(6.5%)은 암환자였다(Table I). 질병상태와 복용하고 있는 약물에 관하여 검토한 결과, 절대적으로 많은 환자들이 당뇨병과 관련된 만성질환을 갖고 있었고, 특별히 89명(29%)의 환자는 심혈관계질환을, 166명(54.1%)은 고혈압을 갖고 있었으며, 74.1%의 환자는 당뇨병을 제외한 만성질환을 2개 이상 갖고 있었다. 이것은 본 연구 대상인 제2형 당뇨병 환자들이 높은 비율로 만성질환을 갖고 있음을 나타낸다.

Black-box warning을 위반한 metformin의 처방

Metformin 사용을 중단한 25명 중 17명(5.5%)은 serum creatinine 수치 증가(Scr \geq 1.5 mg/dl: 남성, Scr \geq 1.4 mg/dl: 여성) 또는 만성 신질환이 중단사유였고, 8명은 암, 간질환 또는 낮은 ejection fraction 때문이었다. 처음 내원한 때 위반 처방은 남성 4명과 여성 8명(총 12명)으로 처음 내원한 때 serum creatinine

수치가 높았음에도 불구하고 metformin을 처방 받았고, 1명은 lactic acidosis 로 진단되었으나 metformin을 처방 받았으며, 환자 1명은 Ejection fraction(EF=36%) 검사자료와 심장질환이 있었으나 New York Heart Association Classification(NYHA) 기록이 없으므로 black-box warning 위반 빈도에 포함되지 않았다. 최종 내원한 때 위반 처방은 남성 8명과 여성 8명으로 마지막 내원한 때 serum creatinine 수치가 높았음에도 불구하고 metformin을 처방 받았다. 이 16명중 1명은 80세 이상으로 serum creatinine 수치가(Scr=1.7 mg/dl) 규정한 수치보다 높은 고령의 환자였으나 metformin을 처방 받은 것으로 나타났다. 총 7명의 활동성 간염환자 중에서 1명은 울혈성심부전환자로서 New York Heart Association(NYHA) Classification에 따른 진단기록은 없었지만 ejection fraction이 57%이었고, 나머지 1명(0.3%)은 간경화 환자임에도 metformin을 처방 받은 경우였다(Table II).

신기능에 미치는 영향

307명 환자의 serum creatinine 수치는 처음 내원한 때 평균 0.94 mg(S.D. \pm 0.24) 이었으나 최종 내원한 때 평균 1.11 mg/dl(S.D. \pm 0.37)로서 adjusted mean difference는 -0.16 mg/dl [95% CI: -0.22 to -0.11(p<0.05)]이었다. Alanine aminotransferase 수치는 처음 내원한 때 평균 24.74 IU/(S.D. \pm 16.71)이었으나, 최종 내원한 때 20.36 IU/(S.D. \pm 11.42)로서 adjusted mean difference는 4.46 IU/[95% CI: 2.47 to 6.44(p<0.05)]이었다. 본 연구에서 처음 내원한 때와 마지막 내원한 때의 serum creatinine의 adjusted mean difference(-0.16 mg/dl, p<0.05) 수치는 통계적으로 그 차이에 유의성이 있으며, alanine aminotransferase의 adjusted mean difference(4.46 IU/l, p<0.05) 수치도 그 차이에 유의성이 있는 것으로 나타났다. 이것은 metformin을 처방 받은 고령의 외래 당뇨병 환자로서 만성질환을 함께 치료 받는 동안 serum creatinine 수치는 증가하였고,

Table II – Frequency of inappropriate Metformin use in patient with type 2 diabetes for drug-disease, and drug-laboratory interaction

	First visit Total 307 N (%)	Last visit Total 183 N (%)	Adjusted mean difference between first visit and last visit (mg/dl)
Laboratory data			
Scr (mg/dl): Mean \pm SD	0.94 \pm 0.24	1.11 \pm 0.37	-0.16* (95% CI: -0.22to -0.11)
Scr \geq 1.5 (mg/dl) for male	4(2.8)	8(9.3)	
Scr \geq 1.4 (mg/dl) for female	8(4.9)	8(8.2)	
Scr=1.7 mg/dl and age \geq 80 years old		1(0.3)	
Alanine aminotransferase (IU/l): Mean \pm SD	24.74 \pm 16.71	20.36 \pm 11.42	4.46** (95% CI: 2.47 to 6.44)
Medical conditions			
Liver disease			
Active hepatitis	7(2.3)		
Liver cirrhosis	1(0.3)		
Lactic acidosis	1(0.3)		

*p<0.05, **p<0.05.

반대로 alanine aminotransferase 수치는 감소 하였음을 나타내고 있다.

고 찰

본 연구에서는 307명의 외래환자들의 의무기록을 근거로 만성 질환을 동반한 노인 당뇨병환자에서 약물-질병 상호작용에 근거하여 metformin 이 부적절하게 처방된 빈도를 분석하였다. Metformin 이 금지되어야 하는 black-box warning 에 해당되는 사례로서, 처음 내원시 12명(3.9%)과 최종 내원시 16명(8.7%)의 환자는 당시 신질환이 진단되었거나 serum creatinine 수치가 높았음에도 불구하고 metformin 이 처방된 사례였다. Metformin 처방을 피해야 하는 주의사항에 해당되는 환자는 8명(2.6%) 이었고(활동성 간염환자 7명과 간질환자 1명) 이들은 간질환에 해당하는 검사결과가 있었지만 처방된 경우였다. Lactic acidosis 진단을 받은 환자 1명은 metformin 처방이 중단되어야 하며 울혈성심부전 진단기록을 갖고 있는 환자 1명은 NYHA Classification 기록은 없었으나 검사자료 증거로 활동성 간염을 갖고 있었으므로 metformin 처방이 부적절하며, 80세 이상인 환자 1명은 serum creatinine 수치가 1.7 mg/dL로써 metformin 사용이 중단 되어야 한다. 그 이유는 Metformin의 사용은 신장질환, lactic acidosis, 또는 신장기능이상(serum creatinine \geq 1.5 mg/dL: 남성, serum creatinine \geq 1.4 mg/dL: 여성), 80세 이상의 노인 환자의 경우 serum creatinine 수치가 정의된 수치 이상으로 증가하면 이들 환자들에게 metformin 처방은 금기이기 때문이다. 또한 노인 환자의 경우 신장기능 및 기타 기관의 기능저하로 인하여 lactic acidosis가 쉽게 발생할 수 있기 때문이다.²⁾ 그리고 심장병 자체는 인슐린작용에 대한 resistance와 관련이 있어서 그 결과 hyperinsulinemia로 인하여 심장과 혈관 모두를 비대화 할 수 있고, 빠르게 심장병이 진행될 수 있으며 심장질환으로 인하여 당뇨병과 고혈압치료가 어려워질 수도 있다.¹⁸⁾ 따라서 metformin 사용으로 인한 약물-질병 상호작용을 최소화 하면서 혈중 glucose의 농도를 적절히 유지하기 위하여 신장기능에 영향을 미치는 요인들을 최소화 하는 것이 중요하다.

본 연구에서는 307명의 외래환자 중에서 처음 내원한 때 13명(4.2%)과 마지막 내원한 때 16명(8.7%)이 부적절한 metformin 처방을 받았다. 그러나 고령의 당뇨 환자들은 심혈관계질환 및 고혈압치료와 함께 metformin과 같은 경구용 혈당강하제인 인슐린을 사용할 경우 혈중 creatinine를 증가시킬 수 있어 약물 부작용에 노출되기 쉬우므로 신장기능과 간장기능의 정기적인 검사의 중요성에 관하여 환자교육이 필요하다 하겠다. 그리고 보건의료제공자(health care providers)가 각 환자의 검사자료와 EMR 자료를 검토할 수 있는 환경과 환자교육은 약물 부작용을 미리 예방하기 위한 중요한 요소들로써, 만성질환을 보유한 고

령의 당뇨환자의 혈중 glucose 수치를 조절하고 합병증을 줄이며 환자의 안전을 도모하기 위하여 안전성이 입증된 FDA와 KFDA의 처방안내지침을 준수하여야 하겠다.

Horlen et al. 2002 연구에 의하면 metformin을 처방 받은 환자의 22%는 metformin이 사용 금기임에도 불구하고 처방을 받은 것으로 나타났으며, Lasser, et al. 2006 연구는 metformin을 처방 받은 환자의 5.3%가 metformin 사용에 관하여 black-box warning을 위반한 사례였으며, Sharabash, et al. 2006연구는 2.9%의 환자가 metformin 사용에 관하여 black-box warning을 위반한 것으로 나타났으며, 68%의 입원환자들은 metformin 사용에 대하여 금기이거나 주의상태에 있었음을 나타냈다.^{5,12,19)} 본 연구는 우리나라 종합병원 1곳에 관한 metformin의 사용평가로서 black-box warning을 위반한 metformin의 처방빈도를 외국의 사례와 비교할 때 그 위반빈도는 낮은 것으로 평가되었다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 병원의 외래 환자들만을 대상으로 검사자료와 의무기록이 검토되었으므로 입원환자에 관한 부적절한 metformin 처방빈도를 반영하지 않고 있다. 일부 환자들의 경우는 내원한 때의 검사자료가 없거나 특별한 질환상태의 기록이 없어서 black-box warning을 위반한 빈도를 평가할 수 없었다. 따라서 black-box warning 위반빈도가 저평가되었을 수도 있다. 둘째, 이번 연구결과는 종합병원 외래환자를 대상으로 분석한 결과이기 때문에 개인병원에서의 metformin에 대한 black-box warning 위반 빈도를 반영하지 않고 있다. 따라서 환자의 안전을 위하여 추후 개인병원에서 부적절하게 사용된 metformin 처방빈도에 관한 연구분석이 이루어져야 하겠다.

우리나라 종합병원 내과 의사들은 환자의 의무기록과 EMR 자료를 검토할 시간이 부족하며, 일부 환자들은 필요한 정기적인 검사에 순응하지 않고 있어서 black-box warning 위반빈도를 증가시키는 원인이 되고 있다. 그러나 일부 의사들은 metformin 사용에 대하여 금기인 질병상태와 검사자료에 관하여 정확한 정보를 알지 못할 수도 있다. 따라서 보건의료제공자에게 의료지침과 관련된 최신의약정보의 공급과 인증된 재교육을 주기적으로 실시함으로써 보건의료제공자의 자질을 향상시키는 것이 필요하다.

결 론

경구용 혈당강하제인 metformin 처방을 검토한 결과 약물-질병상호작용의 위험이 높은 만성질환 노인당뇨환자들이 black-box warning을 위반한 metformin 처방을 받고 있는 것으로 나타났으며 특히 이들 환자들의 높은 만성심혈관계질환 보유와 그 치료는 당뇨병을 치료받고 있는 환자의 혈중 creatinine 수치를 증가시킬 수 있으므로 심각한 약물-질병 상호작용에 노출된 노인당뇨병 환자수가 증가할 수 있다. 따라서 부적절한 metformin의 처방을 감소하기 위하여 모든 처방에 drug utility review

system을 적용하여 처방전을 조제하기 전에 검토할 수 있는 제도과 약사의 검토권한이 필요하다. 그리고 black-box warning 을 위반하지 않도록 조제하기 전에 처방의사와 약사 상호간에 의사 교환이 매우 중요하다. 또한 종합병원 및 개인병원의 부적절한 metformin 처방에 관하여 주기적으로 분석 평가하여 metformin 과 관련한 약물-질병상호작용을 감소시킴으로써 만성질환을 보유한 당뇨병 환자의 안전을 증가시키는 데에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) KodaKimble, M. A., Young, L. Y., Kradjan, W. A., Guglielmo, B. J., Alldredge, B. K. and Corelli, R. L. : *Applied therapeutics*. 8th edition. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. chap. 50, 51 (2004).
- 2) Bristol-myers squibb company, Princeton. Glucophage and GlucophageXR revised 2009. p14. Available: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucoophage.pdf.
- 3) The Korean food and drug administration. Available:<http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda> 2.
- 4) Szarfman, W., DuMouchel, D., Fram, J. M., Tonning, J., Almenoff, R. D. and Fleischer, J. G. : Lactic Acidosis: 2005 FDA Science Forum. A. Unraveling the Individual Toxicities of Drugs Used in HIV and Diabetes Polytherapy by Hierarchical Bayesian Logistic Regression Data Mining (2005).
- 5) Lasser, K. E., Seger, D. L., Yu, D. T., Karson, A. S., Fiskio, J. M., Seger, A. C., Shah, N. R., Gandhi, T. K., Rothschild, J. M. and Bates, D. W. : Adherence to black box warnings for prescription medication in outpatients. *Arch. Intern. Med.* **166**, 338 (2006).
- 6) Goulding, M. R. : Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch. Intern. Med.* **164**, 308 (2004).
- 7) Fick, D. M., Cooper, J. W., Wade, W. E., Waller, J. L., Maclean, J. R. and Beers, M. H. : Updating the Beers Criteria for potentially Inappropriate medication use in older adults. *Arch. Intern. Med.* **163**, 2718 (2003).
- 8) Curtis, L. H., Østbye, T., Sendersky, V., Hutchison, S., Dans, P. E., Wright, A., Woosley, R. L. and Schulman, K. A. : Inappropriate prescription for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch. Intern. Med.* **164**, 1621 (2004).
- 9) Maudi, F. A., Wang, Y., Inzucchi, S. E., Setaro, J. F., Harvanek, E. P., Foody, J. M. and Krumholz, H. M. : Metformin and thiazolidinedione use in medicare patients with heart failure. *JAMA* **290**, 81 (2003).
- 10) Culleton, B. F., Larson, M. G., Evans, J. C., Wilson, P. W. F., Brendan, J., Barrett, B. J., Parfrey, P. S. and Levy, D. : Prevalence and correlate of elevated serum creatinine levels. *Arch. Intern. Med.* **159**, 1785 (1999).
- 11) Coresh, J. C., Wei, G. L., McQuillan, G., Brancati, F. L., Levey, A. S., Jones, C. and Klag, M. : Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. *Arch. Intern. Med.* **161**, 1207 (2001).
- 12) Horlen, C., Malone, R., Byant, B., Dennis, B., Carey, T., Pignone, M. and Rothman, R. : Frequency of inappropriate metformin prescription. *JAMA* **287**, 2504 (2002).
- 13) ARUP consult. The physician's guide to laboratory test selection and interpretation of Clinical guide to laboratory test. Available:<http://www.arupconsult.com/Topics/Heart Failure.html#>.
- 14) Muller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., Martina, B., Schindler, C., Buser, P., Pfisterer, M. and Perruchoud, A. P. : Use of B-type Natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *NEJM* **350**, 647 (2004).
- 15) AACE Hypertension task force American Association of Clinical Endocrinologists. : Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocri. Pract.* **12**(2), 199 (2006).
- 16) Guideline recommendations : Focused update recommendations. Patients with reduced left ventricular ejection fracion. *JACC* **53**(15), 1 (2005).
- 17) Ryden, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., de Boer, M. J., Cosen, F., Jonsson, B., Laakso, M., Malmberg, K., Priori, S., Ostergren, J., Tuomilehto, J. and Thrainsdottir, I. : National guideline clearing house: Guideline on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease. *Euro. Societ. of Cardiology (ESC)*. 72p [711 references] (2007).
- 18) Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., Jessup, M., Konstam, M. A., Mancini, D. M., Michl, K., Oates, J. A., Racho, P. S., Silver, M. A., Stevensen, L. W. and Yancy, C. W. : ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management outpatient of chronic heart failure in the adult. *Americ. Colle. of Card. Found.* Aug. 82p. [694references] (2005).
- 19) Sarabash, H. M., Remington, T. L., Mar, P., Winston, R. and Walker, P. C. : Retrospective review of metformin in inpatients and outpatients at the University of Michigan. *Diabetes Care*. **29**(1), 170 (2006).