

식품의약품안전청에 보고된 심혈관계 약물유해반응의 특성 분석

유기연¹ · 조혜경² · 이숙향^{3*}

¹동덕여자대학교 약학대학, ²한국 BMS 제약, ³아주대학교 약학대학
(2011년 12월 23일 접수 · 2012년 2월 29일 수정 · 2012년 3월 2일 승인)

Characteristics of Cardiovascular Adverse Drug Reactions Reported to KFDA

Ki Yon Rhew¹, Hea-Kyoung Cho², and Sukhyang Lee^{3*}

¹College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

²Regulatory Affairs, Bristol-Myers Squibb Company, Seoul 135-725, Korea

³College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 443-749, Korea

(Received December 23, 2011 · Revised February 29, 2012 · Accepted March 2, 2012)

Adverse drug reaction (ADR) is a global problem of major concern in health care. ADRs can be accrued in any organs or systems. However, cardiovascular ADRs could be a more serious problem if they are irreversible or severe. For this reason, this study was conducted to analyze pattern and severity of cardiovascular ADRs, and suspicious medication. Total 646 reports including cardiovascular ADRs reported to the KFDA between January and June 2010 were analyzed. Amlodipine besylate (36 reports, 3.3%), iopromide (29 reports, 2.7%), tramadol HCl (28 reports, 2.6%) were most suspicious drugs that occurred cardiovascular ADRs. The most common cardiovascular ADRs were hypotension(236 reports, 33.1%), palpitation (134 reports, 18.8%), and hypertension (89 reports, 12.5%). The most frequent ADRs were occurred in the age group of more than 60. This result could be of help to prescribers and other health-care providers to predict and prevent cardiovascular ADRs. Also this study suggested that patients with cardiovascular ADR risk factors should be intensively monitored during the medications

□ Key words - adverse drug reaction, cardiovascular ADRs, ADR reporting system, pharmacovigilance

약물은 질병의 진단, 치료, 예방의 목적으로 사용되고, 이러한 의약품의 사용은 지속적으로 증가하고 있다. 그러나 이런 의약품에 의해서 발생할 수 있는 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)은 환자를 사망에 이르게 하거나 그 입원기간을 연장시키고¹⁾, 입원비를 증가시키기도 한다.²⁾

미국의 한 메타분석에서 1994년 약 106,000명이 입원 중 약물유해반응에 의해 사망했고, 이 결과는 심장질환, 암, 뇌졸중, 폐질환, 사고에 의한 사망에 이어 6번째 사망원인이라고 보고하고 있다.³⁾ 또 다른 연구에서는 입원 환자의 10.8%가 약물과 관련된 사유로 입원을 하고, 이와 관련해서 8.1%가 약물유해반응에 의한 입원이고 2.7%는 투여용량과오로 인해 나타난 치료 실패로 분석되었다.⁴⁾ 약물유해반응과 관련하여 사회적인 관심이 증가하고 있으며, 이에 대해 ADR을 예방하고 ADR을 치료에 따른 경제학적으로 접근하는 연구

도 증가하고 있다.⁵⁻⁶⁾ 영국에서는 백인을 대상으로 CYP450 효소의 상과(superfamily), 변종 대립 형질과 ADR의 관계를 분석한 연구도 있었다.⁷⁾

우리나라에서도 약물유해반응과 관련된 정책과 연구들이 진행되고 있다. 2006년 3개의 지역약물감시센터 지정을 시작으로, 계속해서 약물유해반응 감시체계를 정비하고 있고, 최근에는 식품의약품안전청(Korea Food and Drug Administration, KFDA, 이하 식약청)홈페이지와 약물감시사업단 홈페이지를 통해서 소비자, 보건의료인, 제약회사 등으로부터 자발적으로 약물유해반응 보고를 받고 있다.⁸⁻⁹⁾ 이런 약물유해반응 보고 체계로 구축된 데이터베이스로부터 약물유해반응과 관련된 특정 약물에 의한 유해반응의 실마리정보(signal)를 찾고, 이를 데이터마이닝 기법을 이용해서 환자에게 보다 안전한 의약품 사용의 기초가 되도록 노력하고 있다. 또한 약물유해반응과 관련하여 그 평가지표를 재평가하거나 단일 기관에서의 약물유해반응 자료 분석, 의약품 부작용 심각도 인식 조사 등 다양한 접근방법으로 약물유해반응이 연구되고 있다.¹⁰⁻¹¹⁾

이러한 약물유해반응은 임상적으로 중증도가 위중하지 않

Correspondence to : 이숙향 pharm D
아주대학교 약학대학
경기도 수원시 영통구 원천동 산 5 (우)443-749
Tel: +82-31-219-3443, Fax: +82-31-219-3435
E-mail: suklee@ajou.ac.kr

은 증상부터 생명을 위협하는 단계까지 다양하게 나타날 수 있으며, ADR이 나타나는 신체부위도 피부, 위장관계, 호흡기, 또는 전신 증상 등 모든 장기에서 나타날 수 있다. 그러나 약물유해반응이 심혈관계 관련 장기에서 나타날 때, 그 중증도가 위중하거나 환자의 생명과 직접적인 관련이 있기 때문에 심혈관계 ADR 보고가 많을 때 시판 후 판매금지되거나 면밀한 약물모니터링이 요구되기도 한다. 예를 들면 2000년 미국 식품의약품안전청(Food Drug Administration)에서는 위·식도 역류질환(GERD, gastroesophageal reflux disease), 소화관 운동장애로 인한 가성 장폐색증의 대표적인 치료제로 사용되었던 cisapride가 1993년 시판 이후 80건의 사망, 341건의 부정맥 관련 약물유해반응과 관련이 있다고 발표했으며, 이후 우리나라에서도 식약청에서 몇 차례 주의사항을 강화하였고, 더 이상 국내에서도 사용되지 않고 있다. 2004년 바이옥스(Vioxx: rofecoxib)가 심근경색의 부작용을 일으킨다는 보고로 제조회사는 자발적으로 Vioxx를 판매 중단하기로 하였다.¹²⁻¹³⁾ 2010년 rosiglitazone은 심장마비로 인한 사망률 증가로 국내, 유럽에서 판매 중지되었고, 미국에서는 사용이 매우 제한 되었으며¹⁴⁻¹⁵⁾, sibutramine의 경우는 심혈관계 질환의 약물유해반응으로 인해 유럽과 미국, 국내에서 판매 중지되었다.¹⁶⁾ Doxorubicin을 비롯한 anthracycline계열의 약물은 축적용량과 관련하여 심독성을 일으키는 대표적인 약물로 알려져 매우 주의를 기울여 사용하고 있다.¹⁷⁻¹⁸⁾ 이와 같이 심혈관계 관련 부작용은 다른 장기에 관련된 ADR과 비교해서 보다 치명적인 영향을 미칠 수 있고, 만일 ADR이 비가역적으로 나타난다면 약물의 유용성에 비해 위험도가 더욱 커지기 때문에 약물 사용에 주의를 기울여야 한다.

본 연구는 식약청에 보고된 약물유해반응 중 심혈관계와 관련된 유해반응 사례를 분석하여, 심혈관계 ADR의 원인 약물, 중증도, 환자의 특성 등을 분석하고자 수행되었다.

연구 방법

분석대상 자료

본 연구에서는 WHO-ART(WHO Adverse Reactions Terminology) 체계 하의 32가지 기관계별 분류(SOC, System-Organ Classes) 코드¹⁹⁾ 1010(cardiovascular disorders, general), 1020(myo-, endo-, pericardial and valve disorders), 1030(heart rate and rhythm disorders)에 해당하는 심혈관계 관련 유해반응만을 분석대상으로 선정하였다. 2010년 1월부터 6월까지 식약청에 보고된 약물유해반응 사례는 모두 26,207건이었으며, 이 중 위의 SOC codes 1010, 1020, 1030에 해당되는 사례는 총 683건(2.6%)으로 나타났다. 본 연구에서는 담당의사가 발생한 약물유해반응과 약물간 인과관계가 없다고 판정한 37건을 제외한 646건만이 분석되었고, 그 과정 중에 약물과의 인과관계에 대한 평가가 없는 보고건은 분석대상에 포함되었다.

의심되는 약물의 종류

약물유해반응이 식약청에 보고될 때는 의심되는 약물의 상품명으로 보고되기 때문에 본 연구에서는 이들 상품명을 성분명으로 전환하여 보고된 약물유해반응건의 의심약물의 종류별 빈도를 분석하였다. 성분명 종류는 식약청에서 사용하는 주성분코드(예: M000000)를 활용하였다. 또한 1건의 약물유해반응 보고서에 2가지 이상의 약물성분이 포함된 경우, 각각의 약물성분에 대해서 독립적으로 분석하였다.

약물유해반응의 종류

약물유해반응은 WHO-ART 코드를 활용하여 분석하였다. 또한 한 건의 ADR보고서에서 두 가지 이상의 심혈관계 증상을 보고하였다면(예: 빈맥, 혈압상승), 각각을 하나씩 처리하여 ADR 보고 빈도를 분석하였다.

약물유해반응의 중증도

보고된 약물유해반응의 중증도는 다음과 같이 3가지로 분류하였다: mild, moderate, severe. 이는 Hartwig이 제안한 분류법²⁰⁾과 식약청의 관련 규정에 따라 보편적으로 사용되는 분류이다. Mild의 정의는 다른 치료제나 해독제(antidote), 입원 연장 등의 절차가 필요 없는 경우, moderate는 약물치료 요법의 변경, 특정 치료가 필요하거나 입원기간이 최소 1일 이상 연장된 경우를 말하며, severe의 경우는 영구적인 손상으로 인해 생명을 위협할 가능성이 있거나 집중치료(intensive medical care)가 필요한 경우를 말한다. 이러한 ADR 중증도의 분류는 실제 ADR 사례를 보고한 의료인의 의견과 환자 병력을 토대로 한 것이다. 만일 의료인의 의견이나 환자의 병력상으로 그 중증도를 파악하기 어려운 경우는 중증도 분류에서 제외하였다.

환자의 나이

약물유해반응 보고서에 표기된 환자의 나이를 10세 간격으로 분류하여 나이와 심혈관계 약물유해반응 발생과의 상관관계를 분석하였다. 나이나 생년월일이 기재되어 있지 않은 자료는 분석에서 제외하였다.

약물유해반응 보고자

식약청에 약물유해반응을 보고한 자는 의사/한의사, 약사/한약사, 간호사, 소비자, 기타로 구분하였다. 만일 기타로 표시하고 병의원이나 약국으로 표시되어 있다면, 병의원은 의사로, 약국은 약사로 분류하지 않고 ADR보고서의 기재 내용으로 분석하였다.

연구 결과

심혈관계 ADR 원인으로 의심되는 약물의 종류

심혈관계 약물유해반응을 일으킨 약물의 성분은 400여 개

Table 1. Number of cardiovascular ADR reports by age, reporter, and sex

	Mild	Moderate	Severe	Total
Age (year)				
Total, n	285	190	59	533
Mean age±SD	54.7±16.0	53.0±17.70	54.4±17.84	54.0±16.82
Reporter				
Hospital	37	15	3	55
Pharmacist / Oriental pharmacist	58	89	29	176
Consumer	88	5	2	95
Doctor / Oriental doctor	46	13	3	62
Nurse	27	13	8	48
Pharmacy	1	0	0	1
Pharmaceutical company	42	3	1	46
Etc.	8	0	3	11
Total	307	138	49	494
Sex				
Male	137	59	33	229
Female	157	78	28	263

였고, 가장 빈도가 높은 약물은 amlodipine besylate로서 총 36건(3.3%)이었고, 그 다음으로는 조영제인 iopromide(29건, 2.7%), 진통소염제인 tramadol HCl(28건, 2.6%), 수술 후 통증이나 압으로 인한 통증 등에 사용하는 진통소염제인 propacetamol(17건, 1.6%) 등의 순서로 나타났다. Amlodipine besylate 사용환자에서 보고된 ADR 36건을 살펴보면, 혈압조절부전(혈압상승)이 24건, 심계항진 6건, 혈압감소 3건, 부정맥 2건, 쇼크 1건이었다. 이 약의 허가사항에서 가장 흔하게 나타나는 이상반응의 하나로 심계항진이 제시되어 있고, 혈압감소는 저빈도로 나타난다고 제시되어 있는 것과 일치하는 것을 알 수 있다. Iopromide 사용환자에서 보고된 ADR은 저혈압 16건, 빈맥 5건, 고혈압 4건, 쇼크 2건, 심계항진 1건, 협심증 1건이었다. Tramadol 사용환자에서 보고된 ADR은 혈압감소 12건, 심계항진 8건, 혈압상승 5건, 맥박수 감소 1건, 청색증 1건, 쇼크 1건이었다. Iopromide와 tramadol 사용환자에서 발생한 심혈관계 ADR은 모두 약물의 허가사항에서 제시된 것들이었다. 또한 심혈관계 ADR의 의심약물 중에는 일반의약품으로 분류되어 사용되는 aspirin(16건, 1.5%)과 chlorpheniramine(13건, 1.2%)도 포함되어 있었다 (Table 2).

심혈관계 ADR의 종류

분석된 심혈관계 ADR 보고건은 총 646건이었으나 1건의 보고에 2가지 이상의 ADR이 보고되어 있었기 때문에 ADR 건수는 총 712건이었다. 이 중 가장 다빈도로 나타난 ADR은 저혈압(hypotension 236건, 33.1%)이었고, 그 다음으로는

Table 2. Number of cardiovascular ADR reports by medication ingredients

Medication ingredients	No. of reports	(%)	Rx/ OTC
Amlodipine besylate	36	3.3	Rx
Iopromide	29	2.7	Rx
Tramadol HCl	28	2.6	Rx
Propacetamol HCl	17	1.6	Rx
Aspirin	16	1.5	OTC
Ritodrine HCl	14	1.3	Rx
Chlorpheniramine Maleate	13	1.2	OTC
Furosemide	11	1.0	Rx
Midazolam	11	1.0	Rx
Ranitidine HCl	10	0.9	Rx

두근거림(palpitation 134건, 18.8%), 고혈압(hypertension 89건, 12.5%), 빈맥(빠른 맥박, tachycardia 78건, 11.0%)의 순서로 나타났다(Table 3).

최다빈도로 나타난 저혈압(hypotension) 보고건의 의심약물로는, propacetamol HCl이 19건, iopromide이 18건이었고, tramadol이 14건이었다. 또 이들 저혈압 발생환자 중 남성이 123건(52.1%)이었고, 51세 이상이 165건(69.9%)이었다. 두근거림(palpitation)이 발생된 234건 중 의심약물의 종류는 aspirin 8건, amlodipine besylate 8건, metoclopramide 7건이 가장 많았고, 저혈압에 비해 특정 약물이 두드러진 분포를 나타내고

Table 3. The 10 most frequently reported cardiovascular ADR

ADR	No. of reports	(%)
Hypotension	236	33.1
Palpitation	134	18.8
Hypertension	89	12.5
Tachycardia	78	11.0
Arrhythmia	45	6.3
Bradycardia	31	4.3
Shock	26	3.7
Blood pressure fluctuation	23	3.2
Cyanosis	9	1.3
Myocardial infarction	5	0.7

있지 않았다. 또한 성별에 따른 ADR 발생을 분석한 결과, 성별이 표시된 125건 중 여성이 90건(72.0%)으로서 여성의 빈도가 높았고 51세 이상의 연령층에서의 ADR 보고건수가 57건(43.8%)으로 다른 ADR 보다 상대적으로 낮게 나타나 젊은 층의 여성에서 빈도가 높은 것을 알 수 있었다.

연령에 따른 심혈관계 ADR

ADR 보고 자료상에 연령이 표기되지 않은 113건을 제외하고 총 533건에 대하여 연령에 따른 심혈관계 ADR 빈도를 분석하였다. 61세 이상에서 223건으로 가장 많았고, 그 다음으로는 51~60세가 115건으로 나타났다. 51세 이상의 연령군에서 338건이 보고되어 총 533건 중 63.4%를 차지하였다. 또한 10대 이하에서 나타난 심혈관계 ADR 3건 중 2건은 중증인 것으로 나타났다.

연령별 심혈관계 ADR의 중증도를 보면, mild, moderate, severe의 순서로 환자의 평균 나이가 54.7세, 53.0세, 54.4세로서 다른 연구에서 환자의 평균 나이가 높을수록 더 중증인 부작용이 발생한다는 결과¹⁰⁾와 다른 양상을 보였다(Table 1). 다른 연구가 모든 약물의 부작용에 대해 분석한 반면 본 연구에서는 심혈관계 부작용만을 분석한 차이를 고려할 필요가 있겠다.

성별에 따른 심혈관계 ADR

분석된 자료에서 성별이 표기된 것은 총 623건이었고, 이 중 남자 277건, 여자 346건이었다. ADR의 중증도 분류가 가능한 경우는 남자 229건, 여자 263건이었다. 중증도와 무관하게 전체 ADR 보고사례 중 여성이 차지하는 비율은 55.5%로서 남성보다 높았다. 그러나, 남성의 경우에는 중증도가 중증인 경우가 33건(11.9%)으로 여성의 경우(28건, 8.0%)보다 높았다. 선행연구에서 여성의 ADR 보고 비율이 남성의 약 2배 정도로 높게 나타난 것²¹⁻²²⁾과 다른 결과인데,

이는 본 연구가 심혈관계 관련 ADR만을 분석한 점이 고려되어야 할 것으로 보인다.

보고자 특성에 따른 심혈관계 ADR

심혈관계 ADR의 보고자로는 약사/한약사가 224건(34.8%)가 가장 많았고, 소비자 105건(16.3%), 병원원 87건(13.5%), 의사/한의사 83건(12.9%)으로 나타났다. 그 밖에 간호사 72건, 제약회사 50건, 기타 18건, 약국 4건이었다. 중증도를 비교하면, 경증 ADR의 경우 총 307건 중 소비자 보고건이 88건(28.67%)으로 가장 높았고, 그 다음으로 약사/한약사 58건(18.9%), 의사/한의사 46건(15.0%), 제약회사 42건(13.7%), 병원원 37건(12.0%), 간호사 27건(8.8%), 기타 8건, 약국 1건으로 나타났다(Table 1). 경증의 ADR은 의료전문가들보다 소비자의 보고 참여율이 높음을 알 수 있었다. 반면 중증도가 중등도인 경우, 전체 138건 중 약사/한약사가 보고한 ADR이 89건(65.0%)으로 가장 많았고, 병원원 15건(10.9%), 의사/한의사 13건, 간호사 13건으로 각각 9.4%를 차지하였으며 소비자는 5건이었다. 중증 ADR의 경우 보고자가 표기된 총 49건 중 29건(59.2%)이 약사/한약사에 의해 보고된 것이고, 간호사 8건(16.3%), 병원원, 의사/한의사, 기타의 경우가 각각 3건(6.1%)을 차지하였다. 중증도가 증가할수록 약사/한약사의 보고율이 높아지는 것을 알 수 있다(Table 1).

고 찰

약물유해반응에 대한 관심이 점차 커지고 있고 다양한 연구들이 진행되고 있다. 본 연구에서는 약물부작용의 보고 자료를 통해서 심혈관계 ADR에 대해서 원인 약물, 나타난 ADR, 보고자, 환자의 나이 성별, 그 중증도 등을 분석하였다. 심혈관계 ADR의 경우, 50세 이상의 환자에서 대부분 나타났으며, 소아의 경우 상대적으로 적게 나타났다. 그러나 소아에게 나타난 심혈관계 ADR의 경우 3건 중 2건이 severe 한 ADR로 나타났으며, 성별 분석에서는 남성의 경우보다 여성의 경우가 더 많은 빈도를 차지 하고 있지만 그 중증도가 더 위중한 분류에서는 남성의 경우가 더 많았다. 또한 저혈압과 두근거림의 분석에서 볼 수 있듯이 환자의 정보와 ADR과의 상호 연관성을 볼 수 있고 원인 약물 분포에서도 그 차이가 분석되었다. 이러한 특정 ADR과 약물 성분과의 상관성도 연구될 필요가 있겠다.

특히 amlodipine besylate를 투약하는 경우에는 이미 환자가 기저질환으로 고혈압이나 협심증 등 심혈관계 질환을 앓고 있기 때문에 심혈관계 ADR이 나타나지 않도록 보다 주의 기울여야 할 것이다. 또한 중증도가 높은 ADR의 경우 보다 세부적인 분석이 필요하고, 데이터마이닝 기법을 통해 약물과 환자의 병력 등의 관계를 분석하고 이를 의료진이 약물 처방 시 참고할 수 있도록 해야 할 것이다.

약사의 ADR 보고율이 높은 것은 약사의 직능 수행에 있

어서 바람직한 결과라고 할 수 있겠다. 실제로 의사의 과다한 업무로 인해 ADR보고율이 적게 나타난 자료가 있었으며, 개국 약사의 자발적 ADR 인식도는 높은 반면, 보고율은 낮게 평가된 연구도 있었다.²³⁾ 그러나 점차 약물유해반응에 관한 약사 교육이 증대 되고 실제로 의료기관을 포함한 현장에서 약사의 ADR의 보고율, 또 그 중증도가 심각할수록 보고율이 증가한다는 것은 긍정적인 평가를 내릴 수 있겠다. 그러므로 계속적으로 약사 직능 개발과 ADR 보고 독려로 보다 안전하고 적절한 약물 사용을 위해 약사들의 약물유해반응 보고 참여를 증가시켜야 할 것이다.

또한 최근 한 연구에서 나타난 것과 마찬가지로 1차 진료 기관에서 ADR 보고율이 의료진에게 익숙하거나 환자의 특정 정보(예: 나이, 기저 질환 등)에 따라 다르고, 실제 나타나는 ADR과 비교하였을 때 적은 것으로 나타났다.²⁴⁾ 우리나라에서도 식약청의 지역약물감시센터가 3차 의료기관 위주로 시작 되었고, 이 후 계속해서 3차 의료기관인 종합병원 내의 ADR 보고에 관한 연구는 지속^{10,25)} 되고 있는 반면, 1차 의료기관인 의원이나 지역 약국에 대해서는 실제 ADR에 비해서 상대적으로 적게 ADR을 보고하는 것으로 나타났고, 보고에 관련해서 홍보와 훈련이 필요하다는 연구도 발표 된 적이 있다.²⁵⁻²⁶⁾ 다른 연구에서는 가정의의 ADR 보고가 약물 감시 체계의 효과적인 수행과 자발적 부작용신고제도에서 매우 중요한 역할을 한다는 논문도 발표된 바 있다.²⁷⁾

우리나라에서도 5년이상 ADR의 자료가 누적되고, 이것을 이용해서 환자의 정보, 약물 정보로 ADR을 예방하는데 보다 과학적인 접근이 가능하다고 할 수 있겠다. 실마리 정보를 이용하여 약물 유해반응의 패턴을 파악할 수 있는 시스템을 마련하고, 선진국에서 ADR로 인한 약물 시판 중지 발표 후 국내에서의 시판 중지 조치가 아닌 보다 적극적이고 능동적인 약물 감시 체계 및 ADR 보고의 활성화에 관심과 노력을 기울여야 할 것이다. 또한 ADR 보고에 대해서도 의료인을 포함한 소비자, 제약회사 등의 자발적인 참여가 가능하도록 지속적인 홍보와 약물유해반응의 용어 체계 기반 구축 등이 필요하다.²⁷⁾

결 론

본 연구는 식약청에 보고된 약물유해반응 발생보고사례를 대상으로 심혈관계 약물유해반응을 분석하여 심혈관계 약물 유해반응 발생빈도가 높은 약물의 종류를 파악하고, 환자의 연령이나 성별, 그리고 보고자에 따라 ADR의 중증도에 차이가 있는지를 비교 분석하였다. 보고된 심혈관계 약물유해반응은 대부분 허가사항에 포함된 것들이었고 이는 약물사용 시 기지의 약물정보를 활용하는 것이 매우 기본임을 확인시켜주었다. 향후 임상현장에서는 심혈관계 ADR 발생빈도가 높게 확인된 약물을 사용시에는 환자 특성에 따라 주의할 필요가 있음을 보여주었다.

참고문헌

1. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, *et al.*, Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA*, 1994; 274(1): 29-34.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279(15): 1200-1205.
3. Hallas J, Harvald B, Gram LF, *et al.*, Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990; 228(2): 83-90.
4. <http://www.pharmacovigilance.or.kr> (Accessed on July 13th, 2011).
5. <http://ezdrug.kfda.go.kr> ((Accessed on July 13th, 2011)
6. Lundkvist J, Jonsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18(3): 275-280.
7. Pirmohamed M, Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology*. 2003; 192(1): 23-32.
8. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, *et al.*, The cost of adverse drug event in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. *JAMA*. 1997; 277(4): 307-311.
9. 손명균, 이용원, 정한영 외. 약물유해반응의 인과관계 판정을 위한 Naranjo와 WHO-UMC 지표의 비교. *대한내과학회지*. 2008; 74(2): 181-187.
10. 김민강, 강혜련, 김주희 외. 단일기관에서 전산을 통해 수집된 자발적 약물유해반응 보고사례들의 분석. *대한내과학회지*. 2009; 77(5): 601-609.
11. 이진이, 박세영, 허지행 외. 의약품 부작용의 심각도 조사 비교 분석. *한국임상약학회지*. 2011; 21(3): 237-242.
12. Fitzgerald GA, Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(17): 1709-1711.
13. Schmidt H, Woodcock BG, Geisslinger G. Benefit-risk assessment of rofecoxib in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf*. 2004; 27(3): 185-196.
14. Kaul S, Diamond GA, Diabetes: Breaking news! Rosiglitazone and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(12): 670-2.
15. Yee MS, Pavitt DV, Dhanjil S, *et al.*, The effects of rosiglitazone on atherosclerotic progression in patients with Type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabet Med*. 2010; 27(12): 1392-1400
16. Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010; 10(5): 321-324.
17. Broeyer FJ, Osanto S, Ritsema E, *et al.*, Evaluation of

- biomarkers for cardiotoxicity of anthracyclin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008; 134(9): 961-968.
18. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, *et al.*, Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010; 10: 337-350.
 19. 임경화, 신현택, 손현순 외. 의약품 부작용에 관한 국제 분류체계인 WHO-ART와 MedDRA의 비교분석. *한국임상약학회지*. 2007; 17(1): 46-52.
 20. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992; 49(9): 2229-2232.
 21. Tharpe N. Adverse drug reactions in women's health care. *J Midwifery Womens Health*. 2011; 56(3): 205-213.
 22. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, *et al.*, Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49(10): 577-86.
 23. 김현아. 약물유해반응 보고에 대한 개국약국 약사들의 태도 및 지식에 관한 연구. *한국임상약학회지*. 2009; 19(2): 159-166.
 24. Francisca G, Amaia CL, Beatriz PP, *et al.*, Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20(12): 1287-1294.
 25. 김정은, 견진욱, 진선민 외. 노인 입원환자에서 발생한 약물유해반응의 특성. *천식 및 알레르기*. 2010; 30(3): 216-221.
 26. 최남경, 권혁부, 박병주 외. 자발적 부작용신고제도 인식도 및 약물 유해사례 경험에 대한 설문조사: 고양시 의사 및 약사를 대상으로. *약물역학위해관리학회지*. 2008; 1(1): 44-52.
 27. 송홍지, 최남경, 박병주. 약물 부작용 감시와 가정의의 역할. *가정의학회지*. 2007; 28(1): 815-823.