

## Warfarin 및 Digoxin 정제의 처방 용량 실태 및 조제 양식의 고찰

김윤숙 · 이승미 · 천부순\*<sup>#</sup>

인제대학교 해운대백병원, \*인제대학교 약학대학

(Received November 4, 2013; Revised February 21, 2014; Accepted February 24, 2014)

### Study on the Prescribed Doses and Dispensing Patterns of Warfarin and Digoxin Tablets

Yoonsook Kim, Seungmi Lee and Pusoon Chun\*<sup>#</sup>

Division of Pharmacy, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan 621-896, Korea

\*College of Pharmacy, Inje University, Gyungnam 621-749, Korea

**Abstract** — Drugs with a narrow therapeutic index (NTI) require very precise dosing. Warfarin and digoxin are the examples of NTI-drugs and dosing of them varies widely for different patients. However, in South Korea, only two strengths of warfarin and one of digoxin are commercially available. This is a big barrier for the precise dispensing and has potential safety risks to patients, particularly to elderly patients. To find a potential solution to the problem, an analysis of the prescribed doses and dispensing patterns of those drugs was performed. Data were collected by computer-facilitated prescription review in a university hospital. The period screened was from May 1st, 2012 to April 30th, 2013. All the prescriptions with either warfarin or digoxin tablets were selected for this study and dispensing patterns were analyzed according to the prescribed doses. A total of 17,017 warfarin prescriptions were analyzed; 8,148 for inpatient prescriptions, 8,869 for outpatient prescriptions, respectively. Of the 23 kinds of prescribed doses, 2 mg (19.9%) was most frequent, followed by 3 mg (13.2%) and 2.5 mg (11.7%). By analyzing the dispensing patterns, 60.3% (10,253) of the prescriptions required pill splitting and 72.0% of them were for the patients 65 years old and over. On the other hand, 4,350 digoxin prescriptions were included in this study. Of the 6 kinds of prescribed doses, 0.125 mg (71.2%) was most frequent, followed by 0.0625 mg (20.2%). Among the prescriptions for digoxin, 92.0% (3,998) should be split and 65.7% of them were for the patients aged 65 years and over. Despite limitations of strengths, various doses of warfarin and digoxin were prescribed. Furthermore, more than half of the prescriptions that required pill splitting were for elderly patients. The results from this study suggest that different strengths of warfarin and digoxin should be provided for accuracy of dispensing and safety for patients receiving them.

**Keywords** □ warfarin, digoxin, prescribed doses, tablet strengths, dispensing patterns

Warfarin은 coumarin 유도체로서 vitamin K epoxide reductase (VKORC1)를 저해하여 환원형 vitamin K(vitamin  $KH_2$ )를 고갈시킴으로써 항 응고제로 작용한다. 혈액의 응고는 vitamin K 의존형 응고인자(factors II, VII, IX, X)의 감마-카르복실화 반응에 의해 가속화되는데 warfarin에 인한 vitamin  $KH_2$ 의 부족으로 응고인자의 카르복실화가 억제되어 항 응고 효과가 나타나게 되는 것이다.<sup>1-3)</sup> 따라서 warfarin은 심부정맥혈전증과 폐색전증의 치료와 예방뿐 아니라, 심방세동 및 심근병증을 가진 환자의 혈전색전증, 뇌졸중, 관상동맥혈전증 및 심근경색증을 예

방하기 위해 전세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 약물 중의 하나이다.<sup>4)</sup>

한편, digoxin은 강심배당체로서 심장 근육의  $Na^+ - K^+ - ATPase$  pump를 억제하여 심근 수축력 증가와 심장 박동수 감소의 작용을 가지며 울혈성심부전 및 심실상빈맥증의 치료뿐 아니라, 심실상빈맥증의 예방을 위해서도 사용된다.

국민건강보험공단의 자료에 의하면<sup>5)</sup> 2011년 한 해 동안 심방세동 및 조동(질병코드 I48)으로 진료를 받은 환자 수가 102,744명, 심부전(질병코드 I50)으로 진료를 받은 환자 수는 100,521명, 그리고 심장박동이상(질병코드 R00)으로 진료를 받은 환자 수는 124,408명이었으므로 와파린 및 디곡신의 사용량이 적다고 볼 수는 없다.

Warfarin과 digoxin은 모두 치료역이 좁은 약물(narrow therapeutic index drug)로 조제 시 용량의 정확성이 엄격히 요

#### <sup>#</sup>Corresponding Author

Pusoon Chun

College of Pharmacy, Inje University, Gyungnam 621-749, Korea

Tel.: 010-3245-5683 Fax.: 055-320-3940

E-mail: pusoon@inje.ac.kr

구되는 약물이다. 치료역이 좁은 약물은 작은 용량의 변화로도 치료효과에 유의한 변화를 가져올 뿐 아니라 심각한 부작용을 초래할 수 있는 약물로서<sup>6-8)</sup> 약물 복용과 관련하여 응급실을 찾는 주요 원인이기도 하다.<sup>9)</sup> 신뢰성 있는 한 연구 결과에 의하면 좁은 치료역의 약물은 그렇지 않은 약물에 비해 약물과 관련한 문제점이 유의하게 높은 비율로 보고되었고(40% vs. 19%) 이 중 부적절한 용량이 가장 주된 이유였다.<sup>10)</sup> 또한, 좁은 치료역을 가진 약물의 복용으로 발생할 수 있는 심각한 독성은 환자가 동반하는 타 질환이 있는 경우, 여러 가지 약물을 동시에 복용하는 경우, 그리고 고령의 환자 군에서 발현율이 높다.<sup>10-12)</sup>

2011년 한 해 동안 미국에서 warfarin 치료를 위해 병원을 방문했던 사람의 약 70%가 65세 이상이었으며<sup>4)</sup> 이에 비추어 볼 때 우리나라에서도 노인 인구에서 warfarin의 사용이 적지 않은 비율을 차지할 것으로 추정된다. Warfarin의 대사가 고령의 환자 군에서 감소하고, 신장 기능이 감소한 환자에서 digoxin의 배설이 느리며, 분포용적이 적은 군에서 더 적은 양의 digoxin이 필요한 등의 약물 동태학적 특징뿐 아니라 두 약물의 노인 환자에서 관찰되는 약물동력학적 특징은<sup>13-15)</sup> 이들 약물의 조제에 있어 용량의 정확도가 매우 중요함을 강조한다.

실제 warfarin과 digoxin은 환자 개별화된 약물 요법을 위해 다양한 용량으로 처방되고 있다. 그럼에도 불구하고 우리나라에서는 warfarin의 경우 2 mg과 5 mg 정제가, digoxin의 경우는 0.25 mg 정제만이 유통되고 있는 실정으로 다양한 용량으로 처방되고 있는 두 약물의 조제를 위해서는 정제의 분할이 불가피한 실정이다. 정제의 분할 시 발생하는 무게의 손실을 측정 한 연구 결과에 의하면, 직경 11 mm, 높이 3.7 mm의 절취 선이 보이는 편평한 원형의 정제를 분할 시, 절취 선을 위로 두고 일반적인 부엌 칼을 이용하여 절취 선에서 절단한 경우, 이등분 시 평균 0.5%, 최대 6.4%; 4등분 시 평균 0.9%, 최대 6.8%의 손실이 관찰되었다.<sup>16)</sup> 비록 약국에서의 조제에서는 전문적인 기능을 가진 cutter가 사용된다고 하더라도 절취 선이 없거나 정제가 편평하지 않는 경우 어느 정도의 손실은 고려되어야 한다. 정제의 분할은 정확한 용량의 투여가 필수적이지 않는 약물의 경우에 경제적 이익을 가져다 주는 경우 사용되기도 하나 warfarin 정제의 경우 warfarin 2 mg 1알이 30원, warfarin 5 mg 1알은 72원이며, digoxin 정제의 경우 digoxin 0.25 mg 1알이 36원으로서 (2013년 10월 보험 약가 기준)<sup>22)</sup> 이들 정제의 분할 조제는 약물경제학적으로 큰 이익이 없어 정제의 분할 조제가 바람직한 선택이라고 볼 수 없다.

따라서, 본 연구는 환자 개별화로 다양한 용량으로 처방되고 있는 warfarin 및 digoxin 정제의 처방 용량의 실태와 처방 용량에 따른 조제 현황을 철저히 분석하여 이 두 약물의 정확한 용량 조제에 문제가 되고 있는 정제의 분할 조제를 감소시키기 위한 방법을 모색하고 해결책을 제안하고자 하였다.

## 연구방법

### 자료수집

2012년 5월 1일부터 2013년 4월 30일까지 1년 동안 부산의 한 대학교 병원에서 처방된 warfarin 및 digoxin 정제의 모든 처방전 자료를 얻기 위해 처방전달시스템(Order Communication System, OCS)에 접근하였다. Warfarin 및 digoxin 정제의 약품 코드를 사용하여 warfarin 및 digoxin 정제가 사용된 모든 처방전을 환자의 상병 명 및 질병의 중증도와 무관하게 모두 선택하여 추출한 후 입원 환자(inpatients)를 위해 처방 및 조제된 "병동 처방전"과 원내 외래환자(outpatients)에게 처방 및 조제된 "외래 처방전"으로 분류하였다. 추출한 자료에는 환자의 나이, 처방 용량, 처방 일 수, 조제에 사용된 warfarin 및 digoxin 정제의 제품 용량(warfarin 5 mg 정, warfarin 2 mg 정, digoxin 0.25 mg 정), 조제 양식, 그리고 조제 일 수를 포함시켰으며 엑셀 파일로 정리하여 분석하였다.

### 자료 분석

Warfarin 및 digoxin 정의 처방 용량 중 처방 빈도가 가장 높은 용량을 파악하기 위해 각각의 처방된 용량에 따른 처방전의 수를 비교하였다. 또한 전체 처방전 중 정제의 분할 조제가 수행되었던 처방전의 비율을 얻기 위해 정제의 분할을 필요로 했던 처방 용량에 따른 처방전의 수를 산출하였다. 더하여 전체 조제 일 수에 대한 분할 조제가 불가피 했던 조제 일 수를 산출함으로써 높은 빈도로 분할 되어 조제된 warfarin 및 digoxin 정제의 제품 용량을 분석하였다. 또한 warfarin 및 digoxin 정제의 분할 조제는 노인 환자에게 투약하는 경우 더욱 신중한 주의가 요구되므로 65세 이상의 노인 환자에게 처방된, 분할 조제가 불가피 했던 처방 용량 및 처방전의 수를 분석하였다. 처방전 및 조제 일 수, 다빈도 처방 용량 및 높은 빈도로 분할 되어 조제된 warfarin 및 digoxin 정제의 제품 용량 등의 통계분석을 위해 Microsoft Excel이 활용되었다. 추출된 warfarin의 모든 처방전 중 산제로 조제된 처방전은 본 연구의 분석에서 제외되었다.

### 연구 결과

전체 17,017건의 warfarin 처방전이 본 연구에서 분석되었으며 그 중 8,148건은 입원 환자에게 8,869건은 원내 외래 환자에게 처방되었다. 환자의 연령은 0세부터 91세까지 광범위하였으나 환자의 평균 연령은 거의 모든 용량에서 50세 이상이었다. 입원 환자에게 처방된 warfarin의 용량은 매우 다양했으며 19가지 용량이 처방되었다; 15 mg, 10 mg, 8 mg, 7.5 mg, 6.25 mg, 6 mg, 5 mg, 4.5 mg, 4 mg, 3.75 mg, 3.5 mg, 3 mg, 2.5 mg, 2 mg, 1.5 mg, 1.25 mg, 1 mg, 그리고 0.5 mg. 이 중 2 mg이 입원 환자에게 처방된 "병동 처방전" 전체의 24.2%를 차지하여 가

**Table I** – The prescribed doses and dispensing patterns of warfarin for the inpatients and outpatients

Prescribed dose (mg)	No. of inpatient prescriptions (%)	Age range (mean±SD)	No. of outpatient prescriptions (%)	Age range (mean±SD)	Dispensing patterns
15	5 (<0.1)	27	0 (0)	0	5 mg 정제 3정
12.5	0 (0)	N/A	3 (<0.1)	27	5 mg 정제 2.5정
10	135 (1.7)	18-89 (65.5±15.1)	19 (0.2)	27-70 (50.4±12.8)	5 mg 정제 2정
8	5 (<0.1)	32-79 (55.0±23.5)	13 (0.1)	26-77 (51.6±13.6)	2 mg 정제 4정
7.5	50 (0.6)	18-84 (62.9±14.0)	32 (0.4)	27-77 (50.7±12.7)	5 mg 정제 1.5정
7	0 (0)	N/A	20 (0.2)	27-77 (49.6±13.8)	2 mg 정제 3.5정
6.5	0 (0)	N/A	18 (0.2)	27-77 (51.7±18.1)	2 mg 정제 3.25정
6.25	6 (<0.1)	56-78 (67.0±12.0)	14 (0.2)	41-64 (56.5±7.0)	5 mg 정제 1.25정
6	64 (0.8)	32-82 (55.5±15.6)	72 (0.8)	25-80 (52.4±13.8)	2 mg 정제 3정
5.5	0 (0)	N/A	21 (0.2)	48-74 (61.3±7.9)	2 mg 정제 2.75정
5*	1183 (14.5)	18-89 (64.3±14.8)	531 (6.0)	26-88 (57±13.7)	5 mg 정제 1정
5†	11 (0.1)	27-79 (46.5±17.3)	15 (0.2)	54-78 (62.1±10.4)	2 mg 정제 2.5정
4.5	31 (0.4)	43-81 (62.4±8.0)	82 (0.9)	25-81 (60.1±13.5)	2 mg 정제 2.25 정
4	678 (8.3)	82-16 (62.8±15.8)	672 (7.6)	26-87 (63±12.0)	2 mg 정제 2정
3.75	55 (0.7)	16-78 (62.0±13.0)	313 (3.5)	26-81 (61.8±10.5)	5 mg 정제 0.75 정
3.5	42 (0.5)	16-82 (70.4±12.3)	258 (2.9)	37-89 (64.9±10.4)	2 mg 정제 1.75정
3.32	0 (0)	N/A	9 (0.1)	13-17 (15.4±1.9)	2 mg 정제 1.66정
3	1058 (13.0)	19-88 (69.1±14.4)	1186 (13.4)	12-90 (66.7±12.4)	2 mg 정제 1.5 정
2.5*	830 (10.2)	16-88 (66.9±14.5)	1158 (13.1)	27-67 (68.4±11.4)	5 mg 정제 0.5정
2.5†	47 (0.6)	16-87 (60.0±26.9)	30 (0.3)	6-84 (42.2±31.9)	2 mg 정제 1.25 정
2	1975 (24.2)	16-89 (69.1±12.7)	1406 (15.9)	7-91 (67.8±11.9)	2 mg 정제 1정
1.5	311 (3.8)	41-87 (71.9±10.8)	558 (6.3)	20-88 (72±10.5)	2 mg 정제 0.75정
1.25	450 (5.5)	16-85 (67.5±13.7)	1338 (15.1)	20-89 (69.7±10.5)	5 mg 정제 0.25정
1	1048 (12.9)	16-90 (69.1±14.4)	916 (10.3)	0-91 (67.8±12.2)	2 mg 정제 0.5정
0.5	164 (2.0)	25-88 (67.5±13.4)	185 (2.1)	50-84 (72.6±7.0)	2 mg 정제 0.25정
<b>Total</b>	<b>8,148 (100)</b>		<b>8,869 (100)</b>		

\* Indicates that the prescribed dose was dispensed with 5 mg warfarin tablet; † indicates that the prescribed dose was dispensed with 2 mg warfarin tablet.

장 높은 빈도로 처방되었으며, 5 mg(14.7%), 3 mg(13.0%), 그리고 1 mg(12.9%)이 그 뒤를 이었다. 반면, 외래 환자에게 처방된 warfarin의 처방 용량은 더욱 다양하여 무려 22가지가 사용되었다; 12.5 mg, 10 mg, 8 mg, 7.5 mg, 7 mg, 6.5 mg, 6.25 mg, 6 mg, 5.5 mg, 5 mg, 4.5 mg, 4 mg, 3.75 mg, 3.5 mg, 3.32 mg, 3 mg, 2.5 mg, 2 mg, 1.5 mg, 1.25 mg, 1 mg, 그리고 0.5 mg. 이 중 1.25 mg이 전체 "외래 처방전"의 15.1%를 차지하여 처방 빈도가 가장 높았으며, 3 mg(13.4%)과 2.5 mg(13.4%)이 그 뒤를 이었다(Table I).

처방 용량에 따른 조제 양식의 분석에서는 병동 처방전의 50.3%, 외래 처방전의 69.4%가 조제 시 정제의 분할이 불가피 하였으며 분할이 필요했던 처방 용량 중 빈도가 가장 높았던 용량은 3 mg(병동 처방전의 12.9%, 외래 처방전의 13.4%), 2.5 mg(병동 처방전의 10.8%, 외래 처방전의 13.4%), 1 mg(병동 처방전의 12.9%, 외래 처방전의 10.3%), 그리고 1.25 mg(병동 처방전의 5.5%, 외래 처방전의 15.1%)으로 관찰되었다(Table II). 또한, 분할을 필요로 처방전 중에는 대부분이 65세 이상 환자의 처방전이었던 것으로 드러났다; 병동 처방전의 73.3%, 외래 처방전의 71.2%(Table III). 한편, 1년간 조제된 총 투약 일 수를 분석한 결과, 가장 높은 빈도로 처방된 용량이 투약 일 수 또한 가

**Table II** – The prescribed doses of warfarin and the number of prescriptions that required pill splitting for inpatients and outpatients

Prescribed dose (mg)	No. of inpatient prescriptions (%)	No. of outpatient prescriptions (%)
12.5	0 (0)	3 (<0.1)
7.5	50 (1.2)	32 (0.5)
7	0 (0)	20 (0.3)
6.5	0 (0)	18 (0.3)
6.25	6 (0.1)	14 (0.2)
5.5	0 (0)	21 (0.3)
5†	11 (0.3)	15 (0.2)
4.5	31 (0.8)	82 (1.3)
3.75	55 (1.3)	313 (5.1)
3.5	42 (1.0)	258 (4.2)
3.32	0 (0)	9 (0.1)
3	1052 (25.7)	1186 (19.3)
2.5*	830 (20.3)	1158 (18.8)
2.5†	47 (1.1)	30 (0.5)
1.5	311 (7.6)	558 (9.1)
1.25	450 (11.0)	1338 (21.7)
1	1048 (25.6)	916 (14.9)
0.5	164 (4.0)	185 (3.0)
<b>Total</b>	<b>4,097 (100)</b>	<b>6,156 (100)</b>

\* Indicates that the prescribed dose was dispensed with 5 mg warfarin tablet; † indicates that the prescribed dose was dispensed with 2 mg warfarin tablet.

**Table III** – The prescribed doses and the number of prescriptions that required pill splitting for patients 65 years old and over

Prescribed dose (mg)	No. of inpatient prescriptions (%)	No. of outpatient prescriptions (%)
7.5	50 (1.7)	32 (0.7)
7	0 (0)	20 (0.5)
6.5	0 (0)	18 (0.4)
6.25	6 (0.2)	14 (0.3)
5.5	0 (0)	21 (0.5)
5 <sup>†</sup>	0 (0)	5 (0.1)
4.5	31 (1.0)	82 (1.9)
3.75	20 (0.7)	156 (3.6)
3.5	27 (0.9)	154 (3.5)
3	760 (25.3)	763 (17.4)
2.5*	583 (19.4)	836 (19.1)
2.5 <sup>†</sup>	33 (1.1)	15 (0.3)
1.5	261 (8.7)	472 (10.8)
1.25	338 (11.3)	1003 (22.9)
1	776 (25.8)	635 (14.5)
0.5	118 (3.9)	157 (3.6)
<b>Total</b>	<b>3,003 (100)</b>	<b>4,383 (100)</b>

\* Indicates that the prescribed dose was dispensed with 5 mg warfarin tablet; <sup>†</sup> indicates that the prescribed dose was dispensed with 2 mg warfarin tablet.

장 많은 것으로 나타났다. 병동 처방전의 경우 2 mg의 투약 일 수가 24.7%를 차지하여 가장 많았으며, 3 mg(12.9%), 5 mg(12.6%), 그리고 2.5 mg(12.4%)과 1 mg(12.4%)이 그 뒤를 이었다. 외래 처방전의 경우는 2 mg(15.4%)의 투약 일 수가 가장 많았으며, 2.5 mg(15.2%), 1.25 mg(15.1%), 3 mg(14.8%), 그리고 1 mg(10.6%)이 그 뒤를 이었다. 병동 처방전의 총 투약 일 수 중 52.3%가 정제의 분할 조제가 불가피하였고, 외래 처방전의 경우는 총 투약 일 수의 68.0%에서 정제의 분할 조제가 불가피하였던 것으로 드러났다. 즉, 1년간 입원 및 외래 환자를 위한 warfarin의 총 투약 일 수 중 warfarin 정제의 분할 조제에 의한 투약 일 수는 67.3%에 달하였고, 처방 용량 3 mg, 2.5 mg, 1.25 mg, 그리고 1 mg의 투약 일 수가 총 투약 일 수의 55.3%를 차지했다 (Table IV). Warfarin 처방 용량 3 mg과 1 mg을 조제하기 위해 warfarin 2 mg 정제가, 처방 용량 2.5 mg을 조제하기 위해서는 warfarin 5 mg 정제가 각각 이등분되어 사용되었고, 처방 용량 1.25 mg의 조제를 위해서는 warfarin 5 mg 정제가 사등분 되었다.

Digoxin의 경우 병동 처방전 3,007건과 외래 처방전 1,343건을 합하여 전체 4,350건의 처방전이 분석되었다. 6가지의 용량이 병동 환자에게 처방되었으며(0.5 mg, 0.25 mg, 0.1875 mg,

**Table IV** – The number of days' supply for warfarin prescriptions that dispensed for one year

Prescribed dose (mg)	Days' supply for inpatient (%)	Days' supply for outpatient (%)	Subtotal (%)	Pill splitting
15	5 (<0.1)	0 (0)	5 (<0.1)	Not Necessary
12.5	0 (0)	3 (<0.1)	3 (<0.1)	Necessary
10	147 (1.2)	524 (0.2)	671 (0.2)	Not necessary
8	5 (<0.1)	548 (0.2)	553 (0.2)	Not necessary
7.5	62 (0.5)	1607 (0.6)	1669 (0.6)	Necessary
7	0 (0)	822 (0.3)	822 (0.3)	Necessary
6.5	0 (0)	661 (0.2)	661 (0.2)	Necessary
6.25	6 (<0.1)	371 (0.1)	377 (0.1)	Necessary
6	80 (0.6)	3223 (1.1)	3303 (1.1)	Not necessary
5.5	0 (0)	830 (0.3)	830 (0.3)	Necessary
5*	1553 (12.5)	17931 (6.3)	19484 (6.6)	Not Necessary
5 <sup>†</sup>	11 (<0.1)	630 (0.2)	641 (0.2)	Necessary
4.5	42 (0.3)	2778 (1.0)	2820 (1.0)	Necessary
4	1080 (8.7)	24875 (8.7)	25955 (8.7)	Not necessary
3.75	79 (0.6)	11024 (3.9)	11103 (3.7)	Necessary
3.5 <sup>†</sup>	94 (0.8)	9207 (3.2)	9301 (3.1)	Necessary
3.5*	1 (<0.1)	0 (0)	1 (<0.1)	Necessary
3.32	0 (0)	472 (0.2)	472 (0.2)	Necessary
3	1611 (12.9)	42204 (14.8)	43815 (14.8)	Necessary
2.5*	1455 (11.7)	42650 (15.0)	44105 (14.9)	Necessary
2.5 <sup>†</sup>	88 (0.7)	688 (0.2)	776 (0.3)	Necessary
2	3076 (24.7)	43918 (15.4)	46994 (15.8)	Not necessary
1.5	518 (4.2)	558 (0.2)	1076 (0.4)	Necessary
1.25	754 (6.1)	42933 (15.1)	43687 (14.7)	Necessary
1	1542 (12.4)	30211 (10.6)	31753 (10.7)	Necessary
0.5	244 (2.0)	5645 (2.0)	5889 (2.0)	Necessary
<b>Total</b>	<b>12,453 (100)</b>	<b>284,313 (100)</b>	<b>296,766 (100)</b>	

\* Indicates that the prescribed dose was dispensed with 5 mg warfarin tablet; <sup>†</sup> indicates that the prescribed dose was dispensed with 2 mg warfarin tablet.

**Table V** – The prescribed doses and dispensing patterns of digoxin for the inpatients and outpatients

Prescribed dose (mg)	No. of inpatient prescriptions (%)	Age range (mean±SD)	No. of outpatient prescriptions (%)	Age range (mean±SD)	Dispensing patterns
0.5	7 (0.2)	76-85 (83.7±3.3)	0 (0)	N/A	0.25 mg 정제 2정
0.25	285 (9.5)	64	60 (4.5)	27-67 (68.4±11.4)	0.25 mg 정제 1정
0.1875	15 (0.5)	83	2 (0.1)	83	0.25 mg 정제 0.75정
0.125	2220 (73.8)	9-91 (67.4±15.9)	878 (65.4)	9-90 (67.5±12.4)	0.25 mg 정제 0.5정
0.075	4 (0.1)	64	0 (0)	N/A	0.25 mg 정제 0.33정
0.0625	476 (15.8)	39-91 (67.4±11.7)	403 (30.0)	31-90 (65.6±12.4)	0.25 mg 정제 0.25정
<b>Total</b>	<b>3,007 (100)</b>		<b>1,343 (100)</b>		

**Table VI** – The prescribed doses of digoxin and the number of prescriptions that required pill splitting for inpatients and outpatients

Prescribed dose (mg)	No. of inpatient prescriptions (%)	No. of outpatient prescriptions (%)
0.1875	15 (0.6)	2 (0.1)
0.125	2220 (81.8)	878 (68.4)
0.075	4 (0.1)	0 (0)
0.0625	476 (17.5)	403 (31.4)
<b>Total</b>	<b>2,715 (100)</b>	<b>1,283 (100)</b>

0.125 mg, 0.075 mg, 0.0625 mg), 이 중 0.125 mg이 전체 병동 처방전의 73.8%를 차지하여 가장 높은 빈도로 처방되었고 0.0625 mg(15.8%)과 0.25 mg(9.5%)이 그 뒤를 이었다. 반면, 외래 환자에게는 4가지 용량(0.25 mg, 0.1875 mg, 0.125 mg, 0.0625 mg)만이 처방되었으며 0.125 mg(65.4%)과 0.0625 mg(30.0%)이 가장 높은 빈도로 처방되었다(Table V). 처방 용량에 따른 조제 양식의 분석에서는 병동 처방전의 90.3%(2,715), 외래 처방전의 95.5%(1,283)가 조제 시 정제의 분할이 불가피하였다. 분할이 필요했던 처방 용량 중 처방 빈도가 가장 높았던 용량은 0.125 mg (병동 처방전의 81.8%, 외래 처방전의 68.4%)과 0.0625 mg(병동 처방전의 17.5%, 외래 처방전의 31.4%)이었다(Table VI). 또한, 분할을 필요로 한 처방전 중 대부분이 65세 이상 환자의 처방전 이었던 것으로 드러났다; 병동 처방전의 66.5%, 외래 처방전의 64.1%(Table VII). 한편, 1년간 조제된 총 투약 일 수를 분석한 결과, 가장 높은 빈도로 처방된 용량이 투약 일 수 또한 가장 많음이 관찰되었다; 병동 처방전의 경우 0.125 mg의 투약 일 수가

**Table VII** – The number of digoxin prescriptions that required pill splitting for patients 65 years old and over

Prescribed dose (mg)	No. of inpatient prescriptions (%)	No. of outpatient prescriptions (%)
0.1875	15 (0.8)	2 (<0.1)
0.125	1508 (83.5)	590 (71.8)
0.0625	282 (15.6)	230 (28.0)
<b>Total</b>	<b>1,805 (100)</b>	<b>822 (100)</b>

83.1%를 차지하여 가장 많았으며, 0.0625 mg(10.9%)과 0.25 mg (5.3%)이 그 뒤를 이었다. 외래 처방전의 경우 역시 0.125 mg (71.0%)의 투약 일 수가 가장 많았으며 0.0625 mg(24.7%)과 0.25 mg(4.2%)가 그 뒤를 이었다. 병동 처방전의 총 투약 일 수 중 94.3%, 외래 처방전의 총 투약 일 수의 95.8%가 정제의 분할 조제가 불가피했던 것으로 드러났다. 즉, 1년간 입원 및 외래 환자를 위한 digoxin의 총 투약 일 수 중 digoxin의 처방 용량 0.125 mg과 0.0625 mg의 투약 일 수가 95.5%를 차지했다(Table VIII). Digoxin 처방 용량 0.125 mg 및 0.0625 mg을 조제하기 위해서는 digoxin 0.25 mg 정제가 각각 이등분 및 사등분 되어 사용되었다.

## 고 찰

본 연구는 다양한 용량으로 처방되고 있는 warfarin 및 digoxin의 처방 용량과, 용량에 따른 처방 빈도 및 조제 양식, 그리고 투

**Table VIII** – The number of days' supply for digoxin prescriptions that dispensed for one year

Prescribed dose (mg)	Days' supply for inpatient (%)	Days' supply for outpatient (%)	Subtotal (%)	Pill splitting
0.5	26 (0.4)	0 (0)	26 (<0.1)	Not Necessary
0.25	341 (5.3)	2471 (4.2)	2812 (4.3)	Not necessary
0.1875	21 (0.3)	45 (<0.1)	66 (0.1)	Necessary
0.125	5363 (83.1)	41611 (71.0)	46974 (72.2)	Necessary
0.075	4 (<0.1)	0 (0)	4 (<0.1)	Necessary
0.0625	701 (10.9)	14509 (24.7)	15210 (23.4)	Necessary
<b>Total</b>	<b>6,456 (100)</b>	<b>58,636 (100)</b>	<b>65,092 (100)</b>	

약 일 수를 분석하였다. 조제 양식에 관하여는 정제의 분할을 필요로 한 처방 용량의 빈도, 정제를 분할하여 조제 및 투약한 일 수, 그리고 정제의 분할 조제로 65세 이상의 환자에게 투약한 비율을 알고자 하였다.

Warfarin의 처방 용량을 분석한 결과 무려 23가지의 다양한 용량으로 처방되고 있음에도 불구하고 국내 warfarin 정제는 warfarin 2 mg 정과 warfarin 5 mg 정 두 가지 만이 유통되고 있어 병동 처방전의 50%, 외래 처방전의 70% 정도가 처방 용량의 조제를 위해서는 정제의 분할이 불가피한 실정이다. 이는 9가지의 다양한 색깔을 가진 9가지 용량의 정제가 공급되고 있는 미국의 상황과 판이하다. 미국에서는, Coumadin®을 비롯한 모든 generic warfarin 정제가 각각의 용량에 따른 고유의 색깔(10 mg, WHITE; 7½ mg, YELLOW; 6 mg, TEAL; 5 mg, PEACH; 4 mg, BLUE; 3 mg, TAN; 2½ mg, GREEN; 2 mg, LAVENDER; 1 mg, PINK)을 준수하여 의료인들과 환자들 사이 색깔만으로 warfarin의 용량을 쉽게 식별할 수 있으며 warfarin 복용과 관련한 환자 교육이 효율적으로 이루어지고 있다. 또한 다양한 용량을 가진 정제의 공급으로 warfarin의 조제 시 정제의 분할이 불필요하다. 그러나 본 연구에서 드러났듯이 우리나라에서는 총 투약 일 수의 67% 이상에서 정제의 분할 조제가 불가피했다.

Digoxin의 경우를 보면 모두 6가지의 용량이 처방되었음에도 불구하고 digoxin 0.25 mg 정 1가지만이 유통되고 있어 병동 처방전의 90%, 외래 처방전의 96% 정도가 처방 용량의 조제를 위해서는 정제의 분할이 불가피한 실정이며 1년간의 총 투약 일 수를 분석한 결과 무려 96%에서 분할된 정제의 투약이 이루어진 것으로 드러났다. 이러한 정제의 분할 조제는 정확한 용량의 조제와 투약에 큰 걸림돌이다.

Tahaineh와 Gharaibeh은 최근 warfarin 5 mg, digoxin 0.25 mg, phenobarbital 30 mg, 그리고 prednisolone 5 mg 정제를 갈을 사용하여 이분 하는 경우 분할 된 각각의 무게가 균등한가를 연구한 결과를 발표했다.<sup>17)</sup> 이들의 연구 결과에 의하면 warfarin 정제의 경우는 정제의 경도와 깊게 패인 절개선의 덕분에 무게가 균등하게 이등분 되었으나, digoxin, phenobarbital, 그리고 prednisolone의 경우는 반으로 분할 시 매우 다양한 무게로 절단되었다. 또한 Rosenberg 등<sup>18)</sup>의 연구에서도 분할된 정제의 5.4%에서 15% 이상의 무게의 손실이 관찰되었고, McDevitt 등은 25 mg hydrochlorothiazide 정제를 분할 시 41.3%에서 10% 이상의, 12.4%에서 20% 이상의 무게 손실이 관찰되었다고 밝혔다.<sup>19)</sup> Zhan 등이 warfarin과 관련한 error를 조사한 결과에서 조제와 관련한 error가 39%로 가장 높았으며 그 중 용량 실수가 가장 빈번한 원인으로 드러났고, Fiumara와 Goldhaber는 정제의 분할 조제가 약사와 환자에게 약물의 식별을 어렵게 만들어 뜻하지 않은 투여 용량의 실수를 유발하고, 주의 깊은 복약지도에도 불구하고 환자의 복약 순응도를 향상시키지 못했다고 주장했다.<sup>20,21)</sup>

본 연구가 분석한 바에 의하면 우리나라에서는 warfarin 및 digoxin 정제의 조제는 이분뿐 아니라 사분이 불가피한 경우가 매우 빈번하였다. 이러한 분할 조제는 환자들에게 약물경제학적으로 이득을 주지 못할 뿐만 아니라 분할된 정제는 복용과 보관에 있어 더욱 신중한 주의를 요구하고 있다. 실제 McDevitt 등의 연구에서, 정제의 분할로 무게 손실을 경험한 환자의 77.2%가 더 적은 용량의 정제 구입에 따르는 비용을 지불할 의사가 있음을 밝혔다.<sup>19)</sup>

Warfarin과 digoxin을 복용하는 환자는 대부분이 고령의 환자였던 것으로 나타나 미국에서의 warfarin 복용 환자의 대부분이 고령인 것과 유사한 양상을 보였다.<sup>4)</sup> 정제의 분할을 필요로 했던 처방전 중 65세 이상의 노인 환자를 위한 처방전의 비율을 보면 warfarin의 경우 병동처방전의 73.3%, 외래 처방전의 71.2%, digoxin의 경우는 병동처방전의 65%, 외래 처방전의 64%를 차지하여 노인 환자가 분할된 정제를 복용하고 있는 비율이 높음을 알 수 있었다. Warfarin과 digoxin의 좁은 치료역뿐 아니라 노인에게서 관찰되는 약물동태학적, 약물동력학적 특징을 고려할 때 정제의 분할 조제는 노인 환자에게 결코 바람직하지 않음이 명백하다.

제형을 고려한 정제의 부적절한 분할조제에 대한 경각심을 높여려는 연구는 전 세계적으로 활발하나 대부분 의약품의 제형을 위주로 한 연구이다.<sup>23)</sup> 정제 분할 조제에 대한 주의를 단지의 약품의 제형에만 국한되어서는 안되며 warfarin과 digoxin처럼 치료역이 좁은 약물의 조제에서도 매우 신중히 고려되어야 한다.

본 연구의 결과에 의하면 warfarin 처방 용량 3 mg, 2.5 mg, 1.25 mg, 그리고 1 mg의 투약 일 수가 총 투약 일 수의 55%, digoxin의 처방 용량 0.125 mg과 0.0625 mg의 투약 일 수는 95%를 차지했다. 즉, warfarin 및 digoxin 정제가 분할되어 조제되는 양은 비분할 조제 량 보다 훨씬 더 많은 실정이다.

Warfarin 정제의 경우 미국에서는 9가지의 다양한 용량의 정제가 공급되고 있고, digoxin 정제의 경우는 미국에서는 0.25 mg과 0.125 mg의 정제가, 캐나다에서는 0.0625 mg의 정제까지 더하여 3가지 용량으로 공급되고 있다. 우리나라에서도 이들 의약품의 다양한 용량의 정제가 공급된다면 정제의 분할 조제의 감소를 통한 정확한 용량 조제와 투약이 용이해질 것으로 기대된다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 조제 시 정제의 분할로 발생하는 무게의 손실을 증명하지 못했고, 둘째, 그것으로 인한 임상적인 결과를 관찰하지 못하였으며 셋째, 정제의 분할 조제에 대한 환자의 만족도 및 복약 순응도를 조사하지 못하였다. 또한 본 연구는 대학병원 1곳에서 이루어진 소규모 연구였다. 이상과 같은 한계점에도 불구하고, 본 연구는 치료역이 좁은 약물의 조제 양식을 분석하고 정제 분할 조제의 실태를 증명한 최초의 연구이다. 본 연구의 결과를 토대로 정제 분할 조제 실태를 치료역이 좁은 타 약물로 더욱 확대하여 파악함으로써 이들

의약품의 정제 분할 조제에 대한 경각심을 높이고 더 나아가 치료역이 좁은 약물의 다양한 용량의 제품 공급을 독려하기 위한 기초자료를 제시하는 것에 그 중요한 의미가 있다고 하겠다.

## 결 론

매우 다양한 용량이 처방되고 있음에도 불구하고 현재 시중에 유통되고 있는 warfarin 및 digoxin 정제의 용량은 극히 제한적이다. 따라서 처방된 다양한 용량의 조제를 위해서는 정제의 분할이 불가피한 실정이며 더구나 정제의 분할이 요구되는 용량의 대부분이 노인 환자들에게 처방되고 있다. Warfarin과 digoxin의 좁은 치료역과 노인 환자에게서 관찰되는 약물 동태학적 및 약물동력학적 특징을 고려할 때 두 약물의 정제 분할 조제는 정확한 용량의 조제를 어렵게 만들 뿐만 아니라 나아가 환자의 안전에도 위협을 가하고 있다. 따라서 본 연구의 결과는 환자 개별화된 다양한 처방 용량의 정확한 조제와 이들 약물을 복용하는 환자의 안전을 위해 더욱 다양한 용량의 warfarin과 digoxin 정제의 공급이 매우 시급함을 강조한다.

## 참고문헌

- Choonara, I. A., Malia, R. G., Haynes, B. P., Hay, C. R., Cholerton, S., Breckenridge, A. M., Preston, F. E. and Park, B. K. : The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **25**, 1 (1988).
- Nelsestuen, G. L. : Role of gamma-carboxyglutamic acid: an unusual transition required for calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J. Biol. Chem.* **251**, 5648 (1976).
- Malhotra, O. P., Nesheim, M. E. and Mann, K. G. : The kinetics of activation of normal and gamma carboxy glutamic acid deficient prothrombins. *J. Biol. Chem.* **260**, 279 (1985).
- Kirley, K., Qato, D. M., Kornfield, R., Stafford, R. S. and Alexander, G. C. : National Trends in Oral Anticoagulant Use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* **5**, 615 (2012).
- National Health Insurance Service. Website <http://stat.kosis.kr/> Accessed on October 20 (2013).
- Levy, G. : What are narrow therapeutic index drugs? *Clin. Pharmacol. Ther.* **63**, 501 (1998).
- Benet, L. Z. and Goyan, J. E. : Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy* **15**, 433 (1995).
- Wittkowsky, A. K. : Generic warfarin: Implications for patient care. *Pharmacotherapy* **17**, 640 (1997).
- Budnitz, D. S., Shehab, N., Kegler, S. R. and Richards, C. L. : Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann. Intern. Med.* **147**, 755 (2007).
- Blix, H. S., Viktil, K. K., Moger, T. A. and Reikvam, A. : Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharmacy Practice (Internet)* **8**, 50 (2010).
- Doan, J., Zakrzewski-Jakubiak, H., Roy, J. and Turgeon, J. : Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Tannenbaum CAnn Pharmacother.* **47**, 324 (2013).
- Hines, L. E. and Murphy, J. E. : Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **9**, 364 (2011).
- Clinical pharmacology. <http://www.clinicalpharmacology>. Accessed on October 20 (2013).
- Hylek, E. M. : Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* **17**, 1 (2001).
- Miura, T., Kojima, R., Sugiura, Y., Mizutani, M., Takatsu, F. and Suzuki, Y. : Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann. Pharmacother.* **34**, 427 (2000).
- Vooren, L. V., Spiegeleer, B. D., Thonissen, T., Joye, P., Durme, J. V. and Slegers, G. : Statistical analysis of tablet breakability methods. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **5**, 190 (2002).
- Tahaineh, L. M. and Gharaibeh, S. F. : Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *J. Pharm. Pract.* **25**, 471 (2012).
- Rosenberg, J. M., Nathan, J. P. and Plakogiannis, F. : Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets. *J. Am. Pharm. Assoc.* **42**, 200 (2002).
- McDevitt, J. T., Gurst, A. H. and Chen, Y. : Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy* **18**, 193 (1998).
- Zhan, C., Smith, S. R., Keyes, M. A., Hicks, R. W., Cousins, D. D. and Clancy, C. M. : How useful are voluntary medication error reports? The case of warfarin-related medication errors. *Jt. Comm. J. Qual. Patient. Saf.* **34**, 36 (2008).
- Fiumara, K. and Goldhaber, S. Z. : A patient's guide to taking coumadin/warfarin. *Circulation* **119**, e220 (2009).
- BIT Druginfo <http://www.druginfo.co.kr/>. Accessed on October 27 (2013).
- Chou, C. Y., Hsu, C. C., Chiang, S. C., Ho, C. C., Chou, C. L., Wu, M. S., Chang, Y. L., Tsai, H. Y., Chen, T. J. and Chou, Y. C. : Association between physician specialty and risk of prescribing inappropriate pill splitting. *PLoS One.* **29**, e70113 (2013).