



제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴과 메트포민 고정 복합제 투여와 단일제 병용간의 복약 순응도, 효과 및 약가에 대한 비교 연구

박지혜^{2,3} · 이병구^{1,3} · 김재연² · 곽혜선^{1,3}

¹이화여자대학교 약학대학, ²서울아산병원 약제팀, ³이화여자대학교 임상보건과학대학원

(2014년 7월 22일 접수 · 2014년 9월 11일 수정 · 2014년 9월 12일 승인)

Comparisons of Adherence, Efficacy and Price between Sitagliptin/Metformin Fixed-dose Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Ji Hye Park^{2,3}, Byung Koo Lee^{1,3}, Jae Youn Kim², and Hye Sun Gwak^{1,3}

¹College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

²Division of Pharmaceutical Services, Asan Medical Center, Seoul 138-736, South Korea

³Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

(Received July 22, 2014 · Revised September 11, 2014 · Accepted September 12, 2014)

Objective: This study was conducted to compare the adherence, clinical and economical utility of fixed-dose combination tablets of sitagliptin/metformin with concomitant administration of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** Adherence was measured as the medication possession ratio (MPR) of $\geq 80\%$, and MPR was calculated as the number of total prescription days divided by the total treatment period. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) differences between baseline and predetermined periods were analyzed. Proportions of patients who achieved HbA_{1c} less than 6.5% for three or more consecutive times were compared. To evaluate cost-effectiveness, prices of sitagliptin, metformin and sitagliptin/metformin tablets were investigated. **Results:** More than 90% of patients showed adherence in both groups (92.0% in fixed-dose combination group vs 95.9% in concomitant administration group), and there was no statistically significant difference ($P = 0.113$). Proportion of patients with HbA_{1c} less than 6.5% for three or more consecutive times tended to be somewhat higher in fixed dose combination group than in concomitant administration group without a statistically significant difference (32.6% vs. 28.0%, $P = 0.344$). Total price of metformin and sitagliptin was cheaper up to 222 KRW in the case of fixed-dose combination tablets compared to the case of concomitant administration. **Conclusion:** The sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablet had a similar patient adherence and was not significantly different in efficacy to the concomitant administration of each component. In terms of drug prices, fixed-dose combination tablets were cheaper than concomitant administration of each tablet.

□ Key words - sitagliptin, metformin, fixed-dose combination, concomitant administration, adherence, efficacy, price

제2형 당뇨병은 전세계적으로 유병률이 증가하고 있는 만성 대사성 질환으로 합병증을 예방하기 위해 철저한 혈당 조절이 요구된다.¹⁻⁵⁾ 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA)에서는 HbA_{1c}(hemoglobin A_{1c}) 수치를 근거 기반 목표인 7% 미만으로 하고 있고 우리나라의 경우에는 6.5%로 설정하여, 심각한 저혈당이나 다른 부작용 없이 가능한 정상 수치에 가깝게 도달하도록 개별적으로 조절할 것을 권장하고 있다.^{6,7)}

제 2형 당뇨병에서 사용되는 혈당조절 약물 중 metformin은 1차 치료 약제로서 단독 요법으로 사용되었을 경우 sulfonylureas, meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, insulin

Correspondence to : Hye Sun Gwak

College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 120-750, South Korea
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

Co-correspondence to : Jae Youn Kim

Division of Pharmaceutical Services, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-5208, Fax: +82-2-3010-7379
E-mail: skfehs@amc.seoul.kr

등 다른 기전의 약물에 비해 비만을 동반한 제2형 당뇨병 환자에서 효과를 나타내었으며, 장기 사용에도 체중이 유지되며 저혈당 위험을 증가시키지 않고 가장 비용-효과적인 약으로 현재까지도 널리 사용되고 있다.^{8,9)} 하지만 조절이 어려운 경우나 필요 여부에 따라서 2, 3차 약제를 병용할 것이 제시되고 있고, HbA_{1c} 값이 9.0% 이상인 환자에서는 초기 치료 시부터 경구용 혈당 강하제 복합제 복용이 권고되고 있다.⁸⁾

Sitagliptin은 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 효소를 억제하여 incretin 호르몬인 glucagon-like peptide (GLP-1)를 지속시키는 작용으로 제 2형 당뇨병에 단독 투여 또는 다른 기전의 약물과 병용 투여하는 용법으로 미국에서는 2006년, 국내에서는 2007년부터 승인 및 허가 받아 사용되고 있다.¹⁰⁾ 특히 sitagliptin과 metformin과의 복합제제는 널리 사용되어지고 있으며 식품의약품안전처 허가사항에 의하면 sitagliptin/metformin 고정 복합제는 일반정의 경우 1일 2회, 서방정의 경우 1일 1회 복용한다.

여러 종류의 경구용 혈당 강하제를 투약하게 되는 경우가 발생하면서 환자의 순응도가 중요한 문제로 대두되고 있다. 한 연구에 따르면 경구용 혈당 강하제를 각각 따로 복용한 군에 비해 고정 복합제를 복용한 경우의 복약 순응도가 높았는데,¹¹⁾ 이는 여러 종류의 경구용 혈당 강하제를 복용해야 하는 경우 단일성분 제제의 병용 투여보다 고정 복합제의 투여가 치료에 더 도움이 될 수 있다는 것을 입증한다.

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)의 정의에 따르면 복약 순응도는 처방에 따라 용량, 용법에 맞게 환자가 약을 복용하는 정도를 의미한다.¹²⁾ 이는 환자 치료에 있어 가장 중요한 요소로 여겨지고 있으며, 특히 당뇨와 같은 만성 질환 관리에 있어 중요한 이슈가 되고 있다.¹³⁾

혈소판 응집 억제제, 콜레스테롤 저하제, 혈압 강하제에 대한 고정 복합제 투여와 단일제 병용 투여를 비교한 연구에서는 고정 복합제 투여군에서 복약 순응도가 유의하게 높은 것으로 나타났다.¹⁴⁾ 또 다른 연구에서는 혈압 강하제에 대하여 비교하였는데 이 연구에서도 고정 복합제 투여군에서 복약 순응도가 유의하게 높았으며, 이는 약물 이상 반응과 약물 중단을 감소시키는 것에도 연관이 있었다.¹⁵⁾ 이처럼 당뇨병뿐 아니라 다른 여러 만성 질환에 사용되는 약물들의 고정 복합제가 계속해서 연구되는 것은 동일한 생체이용률을 바탕으로 환자의 복용 편의성을 증대시키고자 하는 목적으로 생각된다.

최근 metformin을 기반으로 하는 많은 복합제 약물들이 연구되어 사용되고 있으며, 건강한 사람을 대상으로 실시한 여러 연구들에서 혈당 강하제 고정 복합제와 각각의 단일제를 병용 투여 시 혈중 농도 profile이 유사하게 나타났다.¹⁶⁻¹⁸⁾

본 연구가 진행된 의료기관에서는 metformin 기반 복합제 중 sitagliptin/metformin 복합제를 가장 오랜 기간동안 사용해 왔기 때문에 이 두 약물을 대상으로 고정복합제와 단일

제 병용간의 복약 순응도, 혈당 강하 효과 및 경제성을 비교 연구하고자 하였다.

연구 방법

대상환자 및 자료수집

서울 A병원의 제2형 당뇨병 진단을 받은 19세 이상 성인 환자 중에서 2011년 6월부터 2012년 5월 사이에 sitagliptin/metformin 고정 복합제를 처방 받은 환자와 동일 성분의 단일제를 병용 투여한 환자를 대상으로 첫 처방 후 27개월까지 추적 조사하였다. 포함 기준으로는 19세 이상 성인으로 약물복용 시작 시의 혈액검사 초기 값을 알 수 있어야 하고, 복용 시작 시점으로부터 3개월 이상의 간격으로 2회 이상 내원하여 1년 이상 연속해서 동일 약제를 복용한 환자이며, 최초 혈액검사 값이 연구약물 복용 시작 시점에서 전후 30일 이내에 측정된 환자로 이전의 sitagliptin 또는 metformin 투여한 경우도 포함하였다. 입원/수술 등 불안정한 상태인 환자, 다른 경구용 혈당강하제나 insulin 치료를 병행하는 환자, metformin 서방정을 투여한 환자 및 1년 미만 약물을 복용한 환자는 제외하였다. 성별, 연령, 키, 체중, BMI, 약물복용 시작 날짜, 최종 처방 날짜, 약물의 총 처방 일수, 혈액검사수치(HbA_{1c}, glucose, cholesterol, AST, ALT, creatinine)를 전자의무기록을 이용하여 수집하였다.

자료분석

1차 목표로 두 군의 복약 순응도를 비교하기 위해 병원 내 전산시스템을 이용하여 투약력(처방일자, 처방부서, 처방코드/약품명, 1회량, 용법/투여 횟수, 처방일수, 처방코멘트)을 조사하였다. 투여 시작일로부터 투여 종료일까지 각 처방 일자의 처방 일수의 합으로 각 환자의 총 처방 일수를 산출하였다. 복약 순응도는 MPR (medication possession ratio)로 도출하였는데, 총 처방일수를 처방기간(최초 처방 일자-최종 처방 일자 사이의 기간)으로 나누어 계산하였다. 복약 순응도 80%를 기준으로 80% 이상인 경우 '복약 순응(adherent)'으로, 80% 미만인 경우 '복약 불이행(non-adherent)'으로 분류하였다.¹⁹⁾ 복약불이행 환자의 경우 전자의무기록 검토를 통해 복약 불이행의 이유를 찾아 정리하였다.

2차 목표로 두 군의 혈당강하 효과를 비교하였다. 먼저 sitagliptin/metformin 고정 복합제 투여군과 단일제 병용 투여군의 HbA_{1c} 값을 초기값과의 비교를 통해 분석하였다. 두 군의 복용기간별 효과를 비교하기 위해 초기값, 기간 1(12~16주), 기간 2(16주~6개월), 기간 3(6~9개월), 기간 4(9~12개월), 기간 5(12~15개월), 기간 6(15~18개월), 기간 7(18~21개월), 기간 8(21~24개월), 기간 9(24~27개월)에서의 검사 값의 변화를 두 군의 각 기간별 HbA_{1c} %변화량으로 아래 식에 따라 비교하였다.

$$\text{HbA}_{1c} \text{ 변화량}(\%) = \frac{\text{각 기간에서의 HbA}_{1c} - \text{HbA}_{1c} \text{ 기본값}}{\text{HbA}_{1c} \text{ 기본값}}$$

또 대한당뇨병학회에서 정한 혈당 조절 목표인 HbA_{1c} 6.5% 미만에 도달한 환자 비율을 기간별로 비교하였고, HbA_{1c} 값이 6.5% 미만으로 3회 이상 유지된 환자의 비율을 비교하였다.

초기 값이 2회 이상인 경우는 시작일에 가장 가까운 날, 복용시작 이전 30일 이내의 날, 복용시작 이후 30일 이내의 날로 우선 순위를 두어 1회를 선택하였고, 각 기간에 2회 이상 방문한 경우에는 검사 값의 평균을 사용하였다.

두 군에서 복용한 약품의 가격을 비교하기 위해 건강보험 심사평가원에서 제공하는 홈페이지(www.hira.or.kr)를 활용하였다. 시판되는 sitagliptin/metformin 고정 복합제와 단일제를 비교하였으며, 동일 성분/함량인 약품이 여러 제약회사에서 출시되어 그 가격이 다르게 책정된 경우 본 의료기관에서 사용하는 약품을 기준으로 하였다.

통계분석

연속형 변수는 *t*-test, 범주형 변수는 Pearson *chi*-square test를 이용하였다. P<0.05일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였으며, 통계처리는 SPSS™ Software ver. 21을 사용하였다.

연구 결과

대상환자의 특성

2011년 6월부터 2012년 5월까지 A 병원 외래 진료과에서 sitagliptin/metformin 고정 복합제를 처방 받은 환자는 총 771명, 단일제를 병용 투여한 환자는 총 2146명이었다. 이 중 선정기준을 만족한 환자수는 고정 복합제군 142명, 단일제 병용 투여군 239명이었다. 제외된 환자들 중 높은 비율을 차지한 이유는 고정 복합제 투여군에서는 1년 미만으로 복용한 경우(n=391)였으며, 단일제 병용 투여군에서는 metformin 서방정을 복용한 경우(n=947)였다(Fig. 1).

각 연구 대상 군에서 성별, 나이, 키, 체중, cholesterol, AST, ALT 및 creatinine 수치는 초기 값 평균에 유의한 차이가 없었으나 BMI, HbA_{1c}, glucose 수치는 고정 복합제 투여군에서 유의하게 높았다. 초기에 복용한 metformin과 sitagliptin의 용량에도 유의한 차이가 있었다(Table 1).

복약 순응도

복약 순응도를 비교하기 위해 MPR을 계산한 결과, 고정 복합제 투여군에서는 126명(92.0%), 단일제 병용 투여군에서는 212명(95.9%)이 복약순응을 나타내어 MPR 80% 이상인 환자의 비율은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(p=0.113). 두 군의 MPR 평균값을 비교한 결과에서도 고정 복합제 투

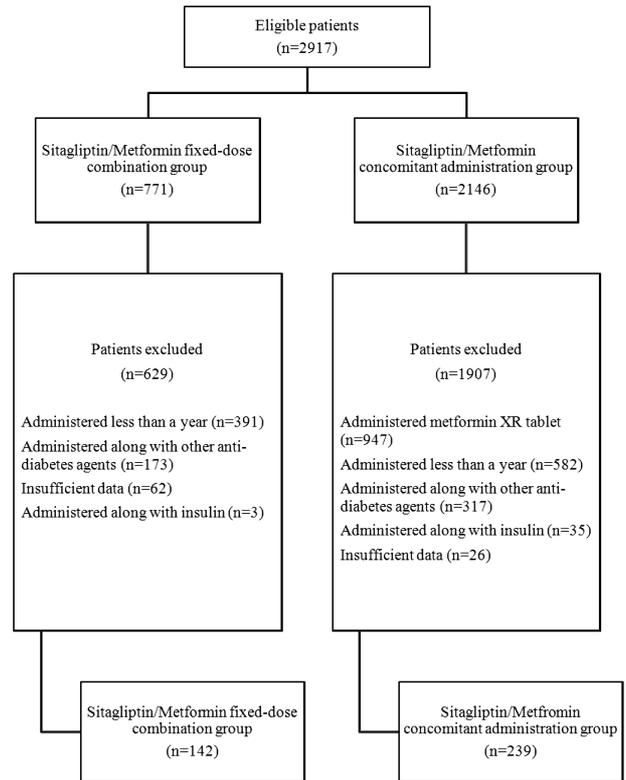


Fig. 1. Patient flow chart.

여군에서는 평균 94.2%, 단일제 병용 투여군에서는 평균 95.3%로 두 군에서 유의한 차이가 없었다(p=0.271)(Table 2).

복약 순응도가 낮은(MPR<80%) 경우 그 원인을 비교하였을 때, 실제로 환자가 약을 잘 복용하지 않은 경우가 고정 복합제 투여군에서 불이행 환자 11명 중 6명(54.6%), 단일제 병용 투여군에서 불이행 환자 9명 중 7명(77.8%)이었으며, 다른 원인으로는 고정 복합제 투여군에서 부작용으로 오심이 나타난 경우 1명(9.1%) 등이 있었다. 고정 복합제 투여군에서 5명, 단일제 병용 투여군에서 18명은 의사 지시에 의해 처방 기간에 비해 적은 일수를 처방 받은 경우로, 통계 분석에서 제외하였다.

혈중 HbA_{1c} 수치 비교

두 군에서 HbA_{1c} 값의 감소 정도를 확인하기 위해 각 기간에서의 HbA_{1c} 값과 초기값의 %변화량을 비교한 결과 모든 기간에서 고정복합제 투여군의 값이 유의하게 큰 것으로 나타났다(Fig. 2).

두 군에서 각 기간별로 HbA_{1c} 값이 6.5% 미만인 환자 비율을 비교한 결과 초기값, 기간 2, 기간 5에서 유의한 차이가 있었다(Fig. 3).

두 군에서 연속해서 3회 이상 HbA_{1c} 수치가 6.5% 미만으로 떨어져 유지된 환자 수(비율)는 고정 복합제 투여군에서 46명(32.6%), 단일제 병용 투여군에서 67명(28.0%)으로 고정

Table 1. Patient baseline characteristics.

	Fixed-dose combination group		Concomitant administration group		p-value
	n	Mean±SD	n	Mean±SD	
Sex (%)	142		239		0.845
Male	87	61.3	144	60.3	
Female	55	38.7	95	39.8	
Age (year)	142	57.9±10.1	239	58.2±9.1	0.749
Height (cm)	89	164.5±9.2	198	162.8±9.2	0.171
Weight (kg)	142	69.5±12.6	214	67.1±10.9	0.057
BMI (kg/m ²)	89	26.0±3.7	192	25.1±3.1	0.024
HbA _{1c} (%)	142	7.48±1.01	239	6.79±0.60	<0.001
Glucose (mg/dL)	126	142.8±37.9	229	125.5±22.5	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	137	164.7±34.8	234	158.8±28.9	0.099
AST (IU/L)	131	28.7±15.8	232	27.0±14.4	0.321
ALT (IU/L)	131	28.7±21.5	232	26.0±16.0	0.199
Creatinine (mg/dL)	127	0.9±0.2	229	0.9±0.2	0.110
Follow-up period (day)	142	785.6±146.4	239	853.7±138.2	<0.001
Sitagliptin dose/day (mg)	142	87.0±22.0	239	100.0±0.0	<0.001
Metformin dose/day (mg)	142	1106.3±148.0	239	859.0±588.4	<0.001

BMI (body mass index); AST (aspartate transaminase); ALT (alanine transaminase)

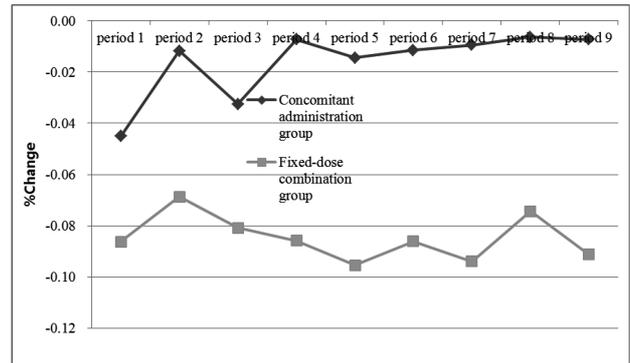
Table 2. Comparisons of adherence between fixed-dose combination group and concomitant administration group.

	Fixed-dose combination group (n=137)	Concomitant administration group (n=221)	p-value
MPR≥80%	n=126 (92.0%)	n=212 (95.9%)	0.113
Mean±SD (%)	94.2±0.1	95.3±0.1	0.271
Minimum~Maximum value (%)	53.1~110.8	52.5~106.8	

복합제 투여군에서 다소 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다(p=0.344).

약가 비교

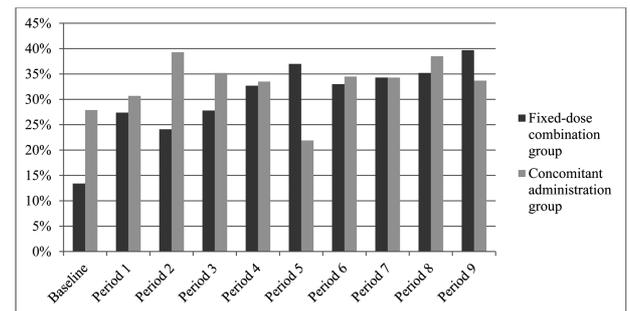
Sitagliptin/metformin 고정 복합제와 단일제 병용 시의 보험 상한가를 비교한 결과 모든 용량과 제형에서 고정 복합제를 투여하는 것이 단일제를 병용 투여하는 것보다 저렴하



Concomitant Administration Group	
n	87 190 107 188 113 173 107 160 88
Fixed-dose Combination Group	
n	113 108 108 104 108 100 102 88 63
p-value	0.001 <0.001 0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001

Fig. 2. %Changes of HbA_{1c} from baseline.

Period 1 (12~16 week), Period 2 (16 week~6 month), Period 3 (6~9 month), Period 4 (9~12 month), Period 5 (12~15 month), Period 6 (15~18 month), Period 7 (18~21 month), Period 8 (21~24 month), Period 9 (24~27 month)



Fixed-dose combination group	
N	142 113 108 108 104 108 100 102 88 63
Concomitant Administration Group	
N	240 88 191 108 188 114 174 108 161 89
P value	0.001 0.676 0.011 0.285 0.98 0.01 0.778 0.914 0.711 0.368

Fig. 3. Proportion of patients with HbA_{1c} less than 6.5%.

Period 1 (12~16 week), Period 2 (16 week~6 month), Period 3 (6~9 month), Period 4 (9~12 month), Period 5 (12~15 month), Period 6 (15~18 month), Period 7 (18~21 month), Period 8 (21~24 month), Period 9 (24~27 month)

였으며, 그 차이의 최소값은 116원, 최대값은 222원이었다 (Table 3).

고찰 및 결론

본 연구에서는 경구용 혈당강하제 고정 복합제를 투여했을 때와 각각의 단일성분 제제를 병용 투여했을 때의 복약 순응도, 혈당강하 효과 및 약가를 비교하였다.

1차 목표인 두 군의 복약 순응도를 비교하기 위해 각 환자가 약을 처방 받은 일수를 외래 진료를 받은 총 기간으로

Table 3. Price differences between sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablet and concomitant administration of sitagliptin and metformin tablets.

Sitagliptin/ Metformin	Fixed-dose combination (KRW)	Concomitant administration (KRW)	Difference (KRW)
50/500 mg Tab.	525	683	158
50/850 mg Tab.	550	714	164
50/1000 mg Tab.	558	725	167
50/500 mg XR Tab.	616	732	116
50/1000 mg XR Tab.	616	835	219
100/1000 mg XR Tab.	924	1146	222

KRW (Korean Won)

나누어 MPR을 도출하였는데 MPR 80% 이상인 환자의 비율과 두 군의 MPR 평균에서 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 고정 복합제를 복용하는 경우가 단일제를 병용 투여하는 경우보다 복약 순응도가 높을 것으로 예상했으나 결과는 두 군에서 유의한 차이가 없었다.

이처럼 두 군간에 유의한 차이를 나타내지 않는 이유 중 하나는 우리나라에서는 동일한 시간에 복용하는 약물들을 함께 포장하여 제공하기 때문에 단일제들을 한꺼번에 투약하므로 결국 단일제 병용과 고정 복합제 투여 간에 복약 순응도의 차이가 나타나지 않는 것으로 사료된다. 또, sitagliptin과 metformin 일반정 단일제를 병용 투여하는 경우 1일 2회 복용하고, sitagliptin/metformin 고정 복합제를 투여하는 경우도 1일 2회 복용하여야 한다는 점도 두 군의 복약 순응도가 비슷하게 나타난 원인이 된 것으로 생각된다.

혈당 강하제의 단일제 투여, 단일제 병용 투여, 고정 복합제 투여의 복약 순응도를 비교한 한 연구에서 MPR 값을 사용하는 방법과 처방 일수의 합을 지정된 180일로 나눈 순응률의 두 가지 방법을 사용하여 검토한 결과, 단일제 병용 투여군을 고정 복합제 투여로 변환한 후 복약 순응도가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.¹¹⁾ 본 연구와의 차이점으로 MPR 값이 1을 초과하는 경우 1로 보았다는 점, 이전에 경구용 당뇨병 치료제를 복용한 환자와 복용하지 않은 환자를 나누어 분석한 점을 들 수 있다.

2차 목표인 두 군의 혈당강하 효과를 비교하기 위해 HbA_{1c} 값을 분석하였다. 두 군에서 각 기간별 HbA_{1c} 값과 초기값과의 %변화량을 비교한 결과 모든 기간에서 고정 복합제 투여군이 큰 값을 나타내며 유의한 차이를 보여, 고정 복합제 투여군에서 HbA_{1c} 값을 더 낮춘 것으로 볼 수 있었다.

각 기간에서 HbA_{1c} 값이 6.5% 미만인 환자 수는 약물 복용이 15개월 이상 지속되는 기간 6 이후에는 두 군에서 유의한 차이가 없었으며, 3회 이상 연속해서 6.5% 미만에 도달한 환자 수를 분석한 결과 두 군에서 유의한 차이가 없는

것으로 나타나 두 군의 혈당 강하 효과는 비슷한 것으로 분석되었다.

Sitagliptin/metformin 고정 복합제 투여와 단일제 병용투여 시의 약가를 비교한 결과 국내에 출시된 모든 고정 복합제는 단일제를 병용 투여했을 때보다 저렴하였다. 따라서 장기적으로 약물투여를 필요로 하는 만성질환에서 고정 복합제 투여는 환자의 경제적 부담을 덜어줄 수 있을 것으로 예상된다.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)를 포함한 여러 연구에서 적극적인 혈당조절의 중요성에 대하여 연구된 바 있으며, 이후 10년 모니터링 연구에서 혈당을 적극적으로 조절한 경우 혈관 합병증이 지속적으로 감소한 결과는 적극적인 혈당조절의 필요성을 뒷받침한다.³⁾ 또한 당뇨병은 혈당조절 이상의 다인성 위험을 감소시키기 위해 지속적인 약물치료가 필요한 복잡한 만성질환이다.²⁰⁾ 이러한 연구결과는 앞서 언급한 ADA의 경구용 혈당강하제 병용 요법⁸⁾과 그 의미를 같이 하며, 당뇨병 치료에 있어서 고정 복합제 투여가 필요함을 뜻한다.

물론, 고정 복합제는 두 성분의 용량 조합이 500 mg/500 mg, 850 mg/500 mg, 1000 mg/500 mg으로 한정적이므로 고정 복합제에 없는 조합의 용량을 투여하고자 하는 경우는 환자에 따라 적절한 단일제 용량을 선택하여 병용 투여하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 두 군의 복약 순응도에 유의한 차이가 없었지만 더 많은 환자를 대상으로 한 다른 연구들에서 고정 복합제의 복약 순응도가 높았던 결과를 볼 때 이 결과가 장기적으로 지속된다면 환자들의 임상 결과나 합병증 발생 등에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 보인다.

최근에는 sitagliptin/metformin 고정 복합제의 서방 제제가 시판되면서 1일 1회 용법으로 환자들의 복용 편의성이 더욱 높아지고 metformin 서방 제제의 장점인 위장관 부작용 감소 효과도 나타낼 수 있을 것으로 예상된다.

본 연구는 후향적 연구로써 동일한 간격으로 동일한 검사를 실시할 수 없어서 결측값이 발생하였고, 그로 인하여 모든 환자에서 모든 검사수치를 얻을 수 없었다는 한계가 있었다. 또 복약 순응도에서도 환자가 복용하고 남은 약의 수를 세는 방법을 사용하지 못하고 처방한 일수와 처방 간격만으로 검토하였던 제한도 있었다. 많은 환자들이 복용횟수를 감소시키고 소화기계 부작용을 경감시키고자 metformin 서방정을 복용하고 있었는데 연구 기관에서 metformin 서방정을 포함하는 고정 복합제를 사용하지 않아서 제형에 따른 효과를 비교할 수 없었던 한계도 있었다.

하지만 건강한 사람을 대상으로 한 생체이용률 비교연구가 아닌 실제 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 경구용 혈당강하제 고정 복합제 투여와 단일제 병용 투여에 대하여 효과의 동등성을 연구하였다는 데 의의가 있다.

향후 경구용 혈당강하제 고정 복합제 투여와 단일제 병용 투여에 있어 잘 조절된 유효성 평가와 고정 복합제 중 서방정에 대한 연구 및 고정 복합제의 장기간 사용 시의 부작용

및 당뇨 합병증에 미치는 영향에 대한 전향적, 다기관 연구가 필요한 바이다.

참고문헌

- Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(8):543-51.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
- Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010;375(9712):408-18.
- American Diabetes Association. American Diabetes Association (ADA) guidelines: clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl. 1):S1-S85.
- Oh JY. Treatment guideline for diabetes. *Korean J Intern Med.* 2008;75(3):249-56.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD002966.
- Miller, Shannon A., and Erin L. St Onge. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1336-43.
- Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002;24(3):460-7.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
- Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD003638.
- Selak V, Elley CR, Bullen C, *et al.* Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014;348:g3318.
- Bramlage P, Ketelhut R, Fronk EM, *et al.* Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. *Clin Drug Investig* 2014;34(6):403-11.
- Gu N, Kim BH, Rhim H, *et al.* Comparison of the bioavailability and tolerability of fixed-dose combination glimepiride/metformin 2/500-mg tablets versus separate tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy Korean volunteers. *Clin Ther* 2010;32(7):1408-18.
- Migoya EM, Miller JL, Gutierrez M, *et al.* Bioequivalence of sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and concomitant administration of sitagliptin and metformin in healthy adult subjects. *Clin Drug Investig* 2010;30(12):855-66.
- He YL, Paladini S, Sabia H, *et al.* Bioequivalence of vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and a free combination of vildagliptin and metformin in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(5):259-67.
- Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(9):2149-53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(suppl 1):S14-80.