



## 내과계 중환자실 약료 서비스 도입과 약물상호작용 모니터링

최재희<sup>1,2</sup> · 최경숙<sup>3,4</sup> · 이광섭<sup>2</sup> · 이정연<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>이화여자대학교 임상보건과학대학원, <sup>2</sup>건국대학교병원 약제부, <sup>3</sup>분당서울대학교병원 약제부, <sup>4</sup>이화여자대학교 약학대학  
(2015년 6월 1일 접수 · 2015년 8월 9일 수정 · 2015년 8월 11일 승인)

### Initiation of Pharmaceutical Care Service in Medical Intensive Care Unit with Drug Interaction Monitoring Program

Jae Hee Choi<sup>1,2</sup>, Kyung Sook Choi<sup>3,4</sup>, Kwang Seup Lee<sup>2</sup>, and Sandy Jeong Rhie<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Clinical Health Sciences and <sup>4</sup>College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Konkuk University Medical Center, Seoul 143-729, South Korea

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Kyunggi-do 463-707, South Korea

(Received June 1, 2015 · Revised August 9, 2015 · Accepted August 11, 2015)

#### ABSTRACT

**Objective:** It is to evaluate the drug interaction monitoring program as a pilot project to develop a pharmaceutical care model in a medical intensive care unit and to analyze the influencing factors of drug interactions. **Method:** Electronic medical records were retrospectively investigated for 116 patients who had been hospitalized in a medical intensive care unit from October to December in 2014. The prevalence of adverse reaction with risk rating higher than 'D' was investigated by Lexi-Comp<sup>®</sup> Online database. The factors related with potential drug interaction and with treatment outcomes were analyzed. **Results:** The number of patients with a potential interaction of drug combination was 92 (79.3%). Average ages, the length of stay in the intensive care unit and the numbers of prescription drugs showed significant differences between drug interaction group and non-drug interaction group. Opioids (14.4%), antibiotics (7.2%), and diuretics (7.2%) were most responsible drug classes for drug interactions and the individual medications included furosemide (6.4%), tramadol (4.9%), and remifentanyl (4.5%). There were 950 cases with a risk rating of 'C' (84.6%), 142 cases with a risk rating of 'D' (12.6%), and 31 cases with a risk rating of 'X' (avoid combination) (2.8%). The factors affecting drug interactions were the number of drugs prescribed ( $p < 0.0001$ ) and the length of stay at intensive care unit ( $p < 0.01$ ). The patients in intensive care unit showed a high incidence of adverse reactions related to potential drug interaction. Therefore, drug interaction monitoring program as a one of pharmaceutical care services was successfully piloted and it showed to prevent adverse reaction and to improve therapeutic outcomes. **Conclusion:** Active participation of a pharmacist in the drug management at the intensive care unit should be considered.

**KEY WORDS:** drug interaction, intensive care unit, pharmacist, pharmaceutical care

만성질환 환자수의 증가는 처방조제와 복약상담이 중점이었던 약사의 업무에서 효과적인 약물 치료관리를 위한 통합적인 약료서비스 제공으로의 업무변화를 요구하고 있다. 이런 흐름에 맞추어 의료기관 약사의 업무도 다양하게 변화하고 있으며, 특히 '팀 의료' 분야에 약사의 참여요구가 점차적으로 증가하고 있다.

팀의료 활동 중, 중환자실 약료는 2014년 건강보험심사평가원에서 '중환자실 적정성 평가' 실시가 결정되면서 중환자실

다학제 간 회진에 약사의 참여는 필수요건이 되었다. 중환자실 환자는 질환의 중증도가 심각하고, 복합적인 질병을 앓고 있는 경우가 많기 때문에 다양한 약제가 치료에 사용된다. 반면, 중환자는 일반 환자보다 장기부전 등으로 인한 약물이상 반응의 발생위험이 높고, 다약제 사용으로 인한 잠재적 약물 상호작용 위험에 노출되어 있어 세심한 관리가 필요하다.

중환자의 약물상호작용 현황을 관찰한 선행연구에 따르면 75.9%의 환자 처방에서 환자 상태를 악화시킬 수 있는 수준의

\*Correspondence to: Sandy Jeong Rhie, College of Pharmacy and Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, South Korea  
Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2851  
E-mail: [sandy.rhie@ewha.ac.kr](mailto:sandy.rhie@ewha.ac.kr)

잠재적 약물상호작용이 존재하는 것으로 나타났다.<sup>1,2)</sup> 2008년 시행된 한 조사결과 국제적으로 총 74.4%의 중환자 전담약사가 팀의료 회진에 참여하여 중환자 약료서비스를 제공하는 것으로 나타났다.<sup>3)</sup> 그러나, 2014년 발표된 조사결과에 따르면, 우리나라에 중환자 전문약사는 14명, 중환자 담당 실무약사가 약 30여명 활동하고 있는 것으로 나타나 중환자실 환자를 대상으로 한 국내 약사의 활동은 극히 제한적인 수준이다.<sup>4)</sup> 또한 약사 인력 부족, 약료서비스 기반 등의 부채를 이유로 일부 상급종합병원을 중심으로 시행하는 수준에 그치고 있다. 본 병원에서는 내과계 중환자 대상 약료서비스 개발과정에서 첫 단계로 약물상호작용 모니터링 프로그램을 개발하고자 시도하였다. 처방 내 약물 상호작용 현황과 문제점을 파악하고, 심각한 약물상호작용 발생의 위험인자를 규명하고자 하였으며, 이를 토대로 중환자실 약료서비스 활동에서 약물 상호작용 관련 업무의 기초 자료를 제시하고자 한다.

## 연구 방법

### 연구대상 및 자료수집

2014년 10월부터 12월까지 900명상 규모의 상급종합병원 내과계 중환자실에 입원한 19세 이상 환자 중 처방약제가 한 가지 이상인 환자를 대상으로 하였다. 심장혈관내과 환자는 대부분 시술 후 24시간 내 중환자실에 입원한 경우로 제외하

였고, 처방된 약제 중 수액도 약물상호작용 검색 항목에서 제외하였다. 인구학적 자료로 환자의 나이, 성별, 진료과, 주상병명, 부상병명을 조사하고, 중환자실 재원기간, 중환자실 퇴원 후 30일 내 사망여부를 조사하였다. 각 환자의 전자의무기록 (electronic medical record, EMR)조회를 하여, 처방내역과 투약기록을 수집하였다. 본 연구는 건국대학교병원 생명윤리심의위원회의 승인(과제 번호 KUH1280068)하에 진행되었다.

### 연구도구 및 분석방법

잠재적 약물상호작용의 위험도는 중환자실 입원기간 동안 투여된 약물의 성분명을 기준으로 Lexi-Comp® Online database<sup>5)</sup>에 의하여 분석하였다. 본 연구에서 사용한 위험도는 A, B, C, D 그리고 X의 5단계로 구별되어 있으며, A는 no known interactions, B는 no action needed, C는 monitor therapy, D는 consider therapy modification 그리고 X는 avoid therapy 이다.<sup>5)</sup> 검색된 잠재적 약물상호작용 조합 중 위험도 ‘C’ 이상의 병용투여가 확인된 약물상호작용 조합을 약물 성분으로 기록하였다. 그리고 조사한 상호작용 조합 중 위험도 ‘D’ 이상의 약물상호작용 조합이 병용투여된 경우 실제 이상반응 발생 여부를 확인하고 검사수치 변화 등을 검토한 후 기록하였으며 common terminology criteria for adverse events v4.0<sup>6)</sup>에 따라 중증도를 평가하였다.

잠재적 약물상호작용 조합 존재군과 비 존재군의 유의성을

**Table 1.** The basic characteristics of study patients.

Description		Drug-Drug Interaction group, N (%)	Non -Drug-Drug Interaction group, N (%)	Total, N (%)	P-value
Age, Mean ± SD		63.8 ± 15.4	57.3 ± 13.8	62.5 ± 15.3	< 0.05* <sup>1)</sup>
Sex, n (%)	Male	59 (64.1)	14 (58.3)	73 (62.9)	0.60 <sup>2)</sup>
	Female	33 (35.9)	10 (41.7)	43 (37.1)	
	Total	92 (79.3)	24 (20.7)	116 (100.0)	
Primary Department, n(%)	Gastroenterology	32 (34.8)	18 (75.0)	50 (43.1)	< 0.05* <sup>3)</sup>
	Nephrology	23 (25.0)	3 (12.5)	26 (22.4)	
	Pulmonary	16 (17.4)	3 (12.5)	19 (16.4)	
	Hematology	10 (10.9)	0 (0.0)	10 (8.6)	
	Endocrinology	6 (6.5)	0 (0.0)	6 (5.2)	
	Infection	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (2.6)	
	Rheumatology	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.7)	
	Total	92 (79.3)	24 (20.7)	116 (100.0)	
Number of prescription drug per patients, Mean ± SD		21.0 ± 12.9	8.4 ± 3.9	18.4 ± 12.7	< 0.0001* <sup>1)</sup>
ICU length of stay, Days ± SD		7.0 ± 8.9	2.5 ± 1.1	6.0 ± 8.1	< 0.001* <sup>1)</sup>
Mortality within 30days of ICU discharge, n(%)	Yes	23 (25.0)	0 (0.0)	23 (19.8)	< 0.01* <sup>3)</sup>
	No	69 (75.0)	24 (100.0)	93 (80.2)	
	Total	92 (79.3)	24 (20.7)	116 (100.0)	

Statistical analysis was used with <sup>1)</sup> Wilcoxon rank-sum test, <sup>2)</sup> Chi-square test and <sup>3)</sup> Fisher's exact test

**Table 2.** Most potential drug-drug interactions of category D.<sup>4)</sup>

Drug class 1	Drug class 2	Interacting drug pair	Frequency (%)	Mechanism of action
Opioids	Analgesics	Fentanyl-Tramadol	11 (15.1)	Fentanyl may enhance the adverse/toxic effect of tramadol (serotonin syndrome)
	Analgesics	Pethidine-Tramadol	10 (13.7)	Pethidine may enhance the adverse/toxic effect of tramadol (serotonin syndrome)
	Opioids	Fentanyl-Pethidine	6 (8.2)	Fentanyl may enhance the adverse/toxic effect of pethidine(serotonin syndrome)
	Antipsychotic agents	Fentanyl-Haloperidol	3 (4.1)	Haloperidol may increase the serum concentration of fentanyl
Antibiotics	Antibiotics	Colistimethate-Vancomycin	4 (5.5)	Potential for additive nephrotoxicity between colistimethate and vancomycin
	Local anesthetics	Ciprofloxacin-Lidocaine	4 (5.5)	Ciprofloxacin may decrease the metabolism of lidocaine
	Anti-epileptic agents	Meropenem-Valproic acid	3 (4.1)	Meropenem may decrease the serum concentration of valproic acid
	Vasopressors	Linezolid-Norepinephrine	2 (2.7)	Linezolid may enhance the hypertensive effect of norepinephrine
	Analgesics	Linezolid-Tramadol	2 (2.7)	Tramadol may enhance the neuroexcitatory and/or seizure-potentiating effect of linezolid
Vasopressors	Antibiotics	Dopamine-Linezolid	4 (5.5)	Linezolid may enhance the hypertensive effect of dopamine
	Beta-blockers	Epinephrine-Esmolol	3 (4.1)	Esmolol may enhance the vasopressor effect of epinephrine
	Beta-blockers	Norepinephrine-Esmolol	2 (2.7)	Esmolol may enhance the vasopressor effect of norepinephrine
Corticosteroids	Neuromuscular blocking agents	Hydrocortisone-Vecuronium	4 (5.5)	Vecuronium may enhance the adverse neuromuscular effect of hydrocortisone
	Neuromuscular blocking agents	Methylprednisolone-Vecuronium	6 (8.2)	Vecuronium may enhance the adverse neuromuscular effect of methylprednisolone
Potassium sparing diuretics	Potassium salts	Spironolactone-Potassium chloride	3 (4.1)	Potassium salts may enhance the hyperkalemic effect of spironolactone
Antiplatelets	Proton pump inhibitors	Clopidogrel-Pantoprazole	2 (2.7)	Pantoprazole may decrease serum concentrations of the active metabolites of clopidogrel
Calcium salts	Thyroid products	Calcium gluconate-Levothyroxine	4 (5.5)	Calcium salts may diminish the therapeutic effect of thyroid products

검정하기 위해 wilcoxon rank-sum test, chi-square test 및 fisher's exact test를 시행하였다. 또한, 잠재적 약물상호작용 조합 존재 유무와 중환자실 재원일수, 사망여부와 관련된 요인을 구하기 위해 univariate logistic regression analysis를 실시하여 odds ratio를 구하고, 분석 결과 통계적으로 의미 있는 요인에 대해 multivariate logistic regression analysis를 실시하였다. IBM SPSS statistics version 17.0을 이용하여 분석하였으며 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 설정하였다.

## 연구 결과

### 대상환자군의 특성

대상환자는 총 116명으로 이 중 잠재적 약물상호작용 조합 존재군은 92명(79.3%), 비 존재군은 24명(20.7%)으로 나타났

다. 두 군의 성별의 유의한 차이는 없었으나, 연령, 진료과별로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 사망환자 23명은 잠재적 약물상호작용 조합이 존재하는 군에 속했으며 두 군간의 사망 여부는 통계적으로 유의하였다.

중환자실 재원일수는 상호작용 조합 존재군은 평균 7.0일, 비 존재군은 평균 2.5일로 두 군간에 유의한 차이를 보였다. 처방약제수는 상호작용 조합 존재군은 평균 21.0개, 비 존재군은 평균 8.4개로 유의한 차이를 보였다(Table 1).

### 잠재적 약물상호작용의 위험도별 현황

전체 건수에서 위험도 'C'에 해당되는 잠재적 약물상호작용 조합은 총 950건(84.6%), 위험도 'D'와 'X'에 해당되는 건수는 각각 142건(12.6%)과 31건(2.8%)이었다. 위험도 'D'는 총 85종류의 약물 조합으로 구성되어 있었다. 위험도 'D'의 약물 조합

**Table 3.** Potential drug-drug interactions of category X.<sup>4)</sup>

Drug class 1	Drug class 2	Interacting drug pair	Frequency (%)	Mechanism of action
Antibiotics	Opioids	Linezolid-Fentanyl	2 (6.5)	Fentanyl may enhance the serotonergic effect of linezolid (serotonin syndrome)
	Opioids	Linezolid-Morphine	3 (9.7)	Linezolid may enhance the adverse/toxic effect of morphine.
	Opioids	Linezolid-Pethidine	3 (9.7)	Linezolid may enhance the serotonergic effect of pethidine (serotonin syndrome)
	Opioids	Linezolid-Remifentanyl	2 (6.5)	Remifentanyl may enhance the serotonergic effect of linezolid (serotonin syndrome)
Antipsychotic agents	Respiratory relaxants	Haloperidol-Ipratropium	3 (9.7)	Ipratropium (oral inhalation) may enhance the anticholinergic effect of haloperidol
	Prokinetics	Haloperidol-Metoclopramide	2 (6.5)	Metoclopramide may enhance the adverse/toxic effect of haloperidol
	Prokinetics	Quetiapine-Domperidone	1 (3.2)	Quetiapine may enhance the QTc-prolonging effect of domperidone
	Potassium salts	Quetiapine-Potassium chloride	1 (3.2)	Quetiapine may enhance the ulcerogenic effect of potassium chloride
	Potassium salts	Haloperidol-Potassium chloride	1 (3.2)	Haloperidol may enhance the ulcerogenic effect of potassium chloride
Antiarrhythmic agents	Antibiotics	Amiodarone-Ciprofloxacin	2 (6.5)	Ciprofloxacin may enhance the QTc-prolonging effect of amiodarone
	Antibiotics	Amiodarone-Pentamidine	1 (3.2)	Pentamidine may enhance the QTc-prolonging effect of amiodarone
Antihistamines	Potassium salts	Chlorpheniramine-Potassium Chloride	1 (3.2)	Chlorpheniramine may enhance the ulcerogenic effect of potassium chloride
Antihistamines	Respiratory relaxants	Chlorpheniramine-Ipratropium	1 (3.2)	Ipratropium (oral inhalation) may enhance the anticholinergic effect of chlorpheniramine
Antidepressants	Antidepressants	Escitalopram-Trazodone	1 (3.2)	Trazodone may enhance the QTc-prolonging effect of escitalopram
Antiviral agents	Antibiotics	Ganciclovir-Imipenem/Cilastatin	1 (3.2)	Ganciclovir may enhance the adverse effect of imipenem. May increase risk of seizures
Antiplatelets	Proton pump inhibitors	Clopidogrel-Esomeprazole	1 (3.2)	Esomeprazole may decrease serum concentrations of the active metabolites of clopidogrel
Antitubercular agents	Proton pump inhibitors	Rifampin-Esomeprazole	2 (6.5)	Rifampin may decrease the serum concentration of esomeprazole
Antiinflammatory enzymes	Vasopressors	Hyaluronidase-Phenylephrine	1 (3.2)	Hyaluronidase may enhance the vasoconstricting effect of phenylephrine
Potassium salts	Respiratory relaxants	Potassium chloride-Ipratropium	2 (6.5)	Ipratropium may enhance the ulcerogenic effect of potassium chloride

중 다빈도 조합은 fentanyl-tramadol 11건(15.1%), pethidine-tramadol 10건(13.7%)순 이었다. 이들 조합은 문헌에 서로의 부작용을 증가시키는 경향이 있고, 부작용 악화 시 환자의 정신상태 변화와 근대강직, 과다한 반사반응, 심한 오한, 진전, 흥분 등을 일으키는 ‘세로토닌 증후군’이 나타날 수 있다고 알려져 있다<sup>5)</sup>(Table 2). 위험도 ‘X’는 총 19종류의 약물 조합으로 구성되어 있었다. 이 중 linezolid와 마약류인 fentanyl, morphine, remifentanyl, pethidine의 조합이 총 10건으로 전체의 32.3%를 차지하였다. 이러한 조합은 마약류와 linezolid가

서로의 세로토닌 효과를 증강시켜, 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있는 가능성이 있어 병용투여를 피해야 한다고 알려져 있다<sup>5)</sup>(Table 3).

#### 잠재적 약물상호작용의 영향인자

각 요인들에 대한 단변량 로지스틱 회귀분석에서 연령, 성별, 진료과, 처방약제수, 중환자실 재원일수, 사망여부에 대한 분석을 실시한 결과, 중환자실 재원일수( $p < 0.01$ )와 처방약제수( $p < 0.0001$ )가 통계학적으로 유의한 결과를 보였으며(자료요

**Table 4.** Multivariate logistic regression on the impact of study variables on the potential drug-drug interaction.

Variables	Estimate	Standard error	Wald Chi-Square	p-value	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Number of prescription drug per patients	0.3258	0.0774	17.7049	<0.0001*	1.4	1.190	1.612
Intercept	-2.6431	0.8458	9.7665	0.0018			

  

Variables	Estimate	Standard error	Wald Chi-Square	p-value	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
ICU length of stay	0.4985	0.1860	7.1847	<0.01*	1.6	1.143	2.370
Intercept	-0.3583	0.5548	0.4172	0.5183			

\*Univariate regression 10% selection followed by backward elimination ; Age, ICU length of stay

**Table 5.** Multivariate regression on the impact of study variables on the ICU length of stay.

Variables	Estimate	Standard Error	p-value	95% CI	
				Lower	Upper
Number of prescription drug per patients	0.6768	0.0635	<0.0001*	0.5510	0.8026
Number of potential drug interaction pairs	-0.1658	0.0571	<0.01*	-0.2789	-0.0526
Intercept	-4.8235	0.8708	<0.0001	-6.5488	-3.0983

\*Univariate regression 10% selection 후 backward elimination; Number of prescription drug per patients, Number of potential drug interaction pairs

**Table 6.** Multivariate logistic regression on the impact of study variables on the mortality within 30days of ICU discharge.

Variables	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	p-value	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Number of prescription drug per patients	0.0350	0.0168	4.3275	<0.05*	1.036	1.002	1.070
Intercept	-2.0952	0.4290	23.8485	<0.0001			

\*Univariate regression 10% selection followed by backward elimination

청시 제공), 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 처방약제수가 증가할수록 잠재적 약물상호작용 조합이 일어날 가능성은 1.4배(95% CI: 1.190-1.612), 중환자실 재원일수가 증가할수록 잠재적 약물상호작용 조합이 일어날 가능성은 1.6배(95% CI: 1.143-2.370) 높았다(Table 4).

**치료성과와 잠재적 약물상호작용의 관련성**

잠재적 약물상호작용과 중환자실 재원일수와 사망여부에 대해 관련성을 단변량 회귀분석을 실시한 결과 처방약제수(p < 0.0001), 잠재적 약물상호작용 조합의 존재(p = 0.02)와 조합 수(p < 0.0001)가 통계적으로 유의한 결과를 보였다(자료요청시 제공). 이 중 처방약제수(p < 0.0001)와 약물상호작용 조합 수(p < 0.01)가 재원일수의 증가에 영향을 주는 것으로 다변량 회귀분석에서 나타났다(Table 5). 그리고, 환자의 사망여부는 단변량(자료요청시 제공)과 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 유일하게 처방약제수와 유의적인 관련성(각각 p < 0.05)을 보였다(Table 6).

**잠재적 약물상호작용 중 이상반응 발현의 예와 중등도 분석**

처방약제 중 위험도 ‘D’ 이상의 잠재적 약물상호조합 173개(위험도 ‘D’ 조합 142개, 위험도 ‘X’조합 31개)의 병용투여 후 총 8명의 환자에게서 10건의 이상반응이 관찰되었다. 세 명의 환자에서 meropenem에 의한 valproic acid의 혈중약물농도 감소가 의심되었으며, 이 중 한 명의 환자는 경련반응이 관찰되어 valproic acid 투여를 중단하였다. Rifampin에 의한 valproic acid와 meropenem의 혈중농도의 저하도 관찰되었다. 반대로 강력한 약물대사효소 저해제인 fluconazole과 amiodarone은 각각 warfarin 투여 후 INR의 갑작스런 증가(CTCAE 중증도 Grade 2)를 보였고 cyclosporine의 용량감량이 요구되기도 하였다. 또한 spironolactone과 potassium chloride 병용에 의한 potassium수치의 증가가 관찰되었고(CTCAE 중증도 Grade 3), fentanyl과 pethidine 병용 시 세로토닌 증후군으로 lorazepam의 투여가 요구된 경우도 관찰되었다. Aminophylline은 midazolam과 병용 시 진정효과의 감소로 midazolam의 증량이 요구되었다. 병용투여 금기에 해당하는 haloperidol과 metoclopramide의 병용에 의한 심방세동이 확인되었으며

adenosine이 투여되었다(CTCAE 중증도 Grade 3).

## 고찰 및 결론

본 연구는 약사의 중환자실 관련 업무가 미비한 상황에서 관련 약료서비스의 도입과정으로 약물상호작용 관리 서비스를 시범과제로 시도하였으며, 프로그램 확대에 필요한 기본자료를 얻었다는 점에서 의미를 가진다.

중환자실 전담약사의 업무가 발달한 미국이나 유럽의 경우 검색된 약물상호작용 위험도에 따라 중환자실 의료진이 약사의 견해를 반영하여 진료상황에 적용하는 연구사례도 있다.<sup>7)</sup> 국내에서도 국가적으로 약물상호작용이 우려되는 경우 병용금지 약제조합 등을 정하고 이를 반영한 DUR (drug utilization review)을 운영하고 있다. 그러나 해당 품목수가 한정되어 있고 병용금지 지정된 약제 조합들도 실제 중환자실에서 처방되는 약제의 종류와는 많은 차이가 있어 여러 질병이나 장기부전 등의 상황이 동반된 중환자에게 병용금지 체계를 그대로 적용하기에는 많은 무리가 따른다. 또한 해외에서 임상적 의사결정지원시스템 CDSS (clinical decision supporting system)에 관한 의료진들의 반응을 연구한 결과에 따르면, 의료진이 오히려 이 시스템을 불필요한 것으로 생각하는 경우 또한 많이 발견되고 있다.<sup>8)</sup> CDSS의 운영과 발전을 통해 처방 단계에서 발생할 수 있는 문제를 예방할 수 있다는 장점은 있으나, 각 환자에게 일괄 적용 시 한계가 존재하기 때문에, 세심한 관리가 필요한 중환자 약물 치료 분야에서 약사의 전문적 역할은 여전히 중요하다고 사료된다.

본 연구에서 데이터베이스를 통해 검색한 결과를 실제 환자의 의무기록에서 적용시켜 환자의 이상반응 발생양상을 관찰하려고 하였으나, 10건의 이상반응만 관찰하는 수준에 그친 것 또한 중환자 약물 치료가 가지는 여러 특성과 관련이 있다고 사료된다. 이상반응의 양상이 측정 가능한 혈중약물농도의 증가나 감소, 혹은 혈액검사 상의 문제와 같이 의무기록 상으로 조화가 가능하지 않고, '분노나 불안 양상의 증가', '무력감이나 통증의 증가' 등과 같이 환자의 증상이나 호소 등을 의료진이 주관적으로 판단해야 하는 경우도 많았으며 특히, 이런 경우 의무기록에 기록되어 있지 않거나 환자의 의식상태가 명료하지 않아 이상반응 발생을 판단할 수 없는 사례도 있었다.

약물상호작용 조합 중 pantoprazole과 clopidogrel의 병용투여 시 pantoprazole이 clopidogrel의 활성 대사체의 혈중농도를 감소시켜 약효가 감소하여 혈관 이상반응이 나타나는 것<sup>5,9)</sup>으로 알려져 있다. 그러나, clopidogrel의 경우 장기간 투여가 필요함에도 불구하고 본 연구는 3개월 동안 연구를 진행하였기 때문에 스텐트 협착 등과 같은 이상증상 발생 여부를 파악하는 것은 불가능했다. 이 외에 위험도 'D'로 나타난 약물상호작용 조합 중 기계적 호흡 장치 유지에 사용되는 신경근 차단제인

vecuronium과 스테로이드 주사인 hydrocortisone의 병용투여 시 vecuronium의 근무력 효과가 지속되면서 근육 및 신경통증을 유발할 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>5,10)</sup> 그러나, 두 가지 약물을 병용투여 받은 환자는 대부분이 진정상태를 유지하고 있어 환자의 통증 정도를 평가한 기록을 의무기록에서 찾을 수 없는 경우, 환자의 통증 변화 정도를 파악하는 것은 불가능 하였다. 중환자의 특성상 대체 약물이 없는 경우 잠재적 약물상호작용 위험도가 높지만 감수하고 사용할 수 밖에 없는 사례도 관찰할 수 있었다. 이런 경우 대부분, 대체 약제가 제한되고, 중환자에서 통증약의 사용이 빈번한 경우가 많으므로 환자의 모니터링에 주의하여야 한다.

국내 중환자 관련 연구가 활발하지 않은데, 이는 현재까지 중환자의 약료 서비스에 약사의 진출이 아직 미진함을 나타낸다. 의료기관 입장에서는 인력과 재정적인 부족, 정책적인 지원 부족과 소수의 치료 대상환자, 그리고 많은 이익이 창출되지 못했던 점 등으로 관련 연구와 업무 확대에 소극적일 수밖에 없었다. 그러나, 중증도가 높고 치료가 복잡한 중환자의 성공적인 치료를 위해서는 다양한 분야의 전문가들이 협력하여 환자의 치료성적을 향상시키기 위한 노력을 기울여야 하고 개별 환자의 상황을 고려한 맞춤형 치료를 지향해야 할 필요가 있다.

단일 기관에서 3개월이라는 단기간 동안 행한 후향적 연구로, 단일 데이터베이스만 검색 도구로 사용하였다는 한계를 가지고 있다. 하지만, 데이터베이스를 통한 검색에만 그치지 않고, 의무기록 검토를 통해 실제 환자의 이상반응을 관찰하였으며, 특히 본원 중환자실에서 사용하는 제제 중 약물상호작용을 일으키는 주요약제를 확인할 수 있었다는 강점을 가지고 있다.

본 연구 결과, 약물상호작용 모니터링과 위험요소를 관리하는 중환자 약료 서비스 프로그램 개발의 중요한 자료를 마련할 수 있었다. 의료기관의 지속적인 관심과 약사의 적극적인 활동으로 중환자 전담약사 인력이 확보되어 진료현장에서 활동의 토대로 활용되리라 사료된다.

## 참고문헌

1. Hasan SS, Lim KN, Anwar M, *et al.* Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J* 2012;53(8):526-31.
2. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract* 2012;20(6):402-8.
3. LeBlanc JM, Seoane-Vazquez EC, Arbo TC, *et al.* International critical care hospital pharmacist activities. *Intensive Care Med* 2008;34(3):538-42.
4. Kim HA. A Study on the Improvement of Drug Safety for Pharmaceutical Care Disparities in Korea. In: Fall Symposium of Korean Academy of Social & Managed Care Pharmacy, Seoul, Republic of Korea, Nov 6, 2014.

5. Lexi-Interact™ Online. <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frame-set.jsp> (accessed February 1, 2015).
6. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v4.0 (CTCAE). [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (accessed February 1, 2015).
7. Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *J Crit Care* 2011; 26(1):104.e1-6.
8. Cash JJ. Alert fatigue. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66(23):2098-101.
9. Kreuz RP, Stanek EJ, Aubert R, *et al.* Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: The Clopidogrel Medco Outcomes Study. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):787-96.
10. Fischer JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. *Ann Pharmacother* 1996;30(12):1437-45.