

병용금지, 연령금지 경고 등급화 방안과 DUR 처방변경을 분석

이수옥[†] · 제남경[†] · 김동숙^{*#} · 친방옥^{*} · 황인옥^{*}

부산대학교 약학대학, *건강보험심사평가원 연구조정실

(Received September 6, 2015; Revised October 28, 2015; Accepted November 11, 2015)

Tiering ‘Drug Combinations to Avoid’ and ‘Drug-age Precaution’ DUR Alerts by Severity Level and its Application

Soo Ok Lee[†], Nam Kyung Je[†], Dong-Sook Kim^{*#}, In Ok Hwang^{*} and Bang Ok Cheun^{*}

College of Pharmacy, Pusan National University

*Research Team, Health Insurance Review & Assessment Service,

Abstract — The computerized prospective Drug Utilization Review (DUR) program supported by the Korean government has provided alerts to physicians and pharmacists since December 2010. This study aims to propose and apply the tiering system in “drug combinations to avoid (DCA)” and “age-precaution” alerts based on severity to improve the compliance of users. To propose the severity and clinical importance of 647 DCA alerts and 140 age precautions, a Delphi evaluation survey was conducted. An expert panel comprising 5 clinical pharmacists and 5 physicians were participated in mail surveys. Based on the results of Delphi survey, DCA pairs were classified into 3 groups; group 1 (70.6%), 2 (26.9%), and 3 (2.8%). Drug-age precaution ingredients were also classified into three groups; group 1 (53.6%), group 2 (40.7%), and group 3 (5.7%). When this grouping was applied to claim data from 2011 to 2013, the majority of alerts had occurred in the groups of high severity. Presenting DUR alerts with severity level is expected to improve the compliance of clinicians. The implementation of tiering system in DUR criteria should be considered.

Keywords □ drug utilization review (DUR), drug combinations to avoid (DCA), drug-age precaution, tiering

건강보험심사평가원은 2008년 4월, 동일 요양기관 내 “의약품 처방 · 조제 지원서비스(Drug Utilization Review, DUR)”를 시작으로, 2009년 5월 고양시, 11월 제주도 시범사업을 실시하였고, 2010년 12월부터 요양기관 및 진료과목 간, 처방전 간으로 확대한 DUR을 전국적으로 실시하였다. 현재 국내 시행 중인 DUR은 병용금지, 연령금지, 성분중복 및 동일성분 중복 등을 포함한다. DUR은 병 · 의원의 경우, 처방 단계에서, 약국에서는 조제 시 인터넷 웹서버를 통해 심평원과 실시간으로 송 · 수신하여 처방을 점검하며, 병용금지, 중복성분 등이 발생 시 해당 약품명,

중복 일자를 요양기관의 PC 모니터 상에 제공하는 방식이다.¹⁾ DUR 경고가 발생하면, 의사, 약사는 처방 · 조제를 변경해야 하고, 변경하지 않는 경우에는 그 사유를 반드시 기재해야 한다.

DUR 점검은 발생건의 99%가 1초 이내에 완료되어 의사, 약사, 환자 만족도가 높지만, DUR 경고가 발생하더라도 처방 · 조제를 변경하지 않는 경우가 있는 등 시행과정에 어려움이 존재한다. 또한 새로운 금기의약품 기준이 제공되면 단기적으로는 경고발생시 처방변경 효과가 나타나지만, 시일이 어느 정도 지나면 경고에 대한 주의가 감소하게 되어, 이미 알고 있는 경고가 발생할 경우 처방변경률이 감소하는 것으로 보고되고 있다.²⁾

Fulda 등은 사소하거나 위양성(false positive) 경고를 포함한 수많은 DUR 메시지로 인하여 의료진의 노동 강도가 높아지고, 이는 ‘경고 피로(alert fatigue)’를 유발하여 의사 및 약사가 경고를 무시하도록 해 결국에는 임상적으로 유의미한 경고도 놓치는 결과를 초래할 수 있다고 지적하고 있다.³⁾ DUR 시스템을 구축하였더라도 보건의료인들이 그 경고를 제대로 인식하지 못하거나,

#Corresponding Author

Dong-Sook Kim

Research and Development Center, Health Insurance Review & Assessment Service, 267 Hyoryeongno, Seocho-gu, Seoul 137-706, Korea

Tel.: 02-2182-2565 Fax.: 02-6710-5836

E-mail: sttone@hiramail.net

[†]공동 1저자임.

경고를 가치있게 받아들이지 않으면 목적을 달성할 수 없게 된다. 즉, 어떤 정책이 시행되더라도 자동적으로 그것이 목표했던 결과로 이어지는 것은 아니며, 집행기관의 효율적인 운영과 정책 대상 집단의 순응(compliance)이 있어야 의도했던 효과가 나타날 수 있다.⁴⁾ 따라서, DUR 사업의 효과를 극대화하기 위하여 요양기관의 순응도를 높이기 위한 여러 방안을 모색할 필요가 있다.

이러한 측면에서, 의사와 약사의 순응도를 높이기 위한 방안으로 임상적 중요성에 따라 DUR 경고를 등급화하여 제공하는 방안이 제안되고 있다. Paterno 등은 2004년 1월 2일부터 1년 동안 병원 두 곳에 입원한 환자들의 경고발생 로그데이터를 후향적으로 분석하였다. 두 병원 모두 동일한 전산처방입력시스템(Computerized Physician Order Entry System, CPOE)에서 약물상호작용을 확인하는 서비스를 이용하였는데 실험군에게는 상호작용의 심각도에 따라 경고 메시지를 다르게 보여주었고 대조군에게는 심각도가 달라도 동일한 방식으로 경고 메시지를 보여주었다. 이 두 그룹의 약물상호작용 경고에 따른 순응도를 비교한 결과, 실험군(심각도 분류 병원)의 경고 순응도가 대조군(심각도 미분류 병원)보다 유의미하게 높은 것으로 보고하였다.⁵⁾ 이러한 결과에 기반해, Paterno 등은 상호작용의 경고 정보를 차등화하는 방안을 제안하였다.⁵⁾ 미국의 약제급여기구(Pharmacy Benefit Manager, PBM)에서 시행하는 DUR 기준 및 표준에서 약물상호작용 심각도 등급은 3단계로 나뉘어지는데, 심각도가 가장 높은 1단계의 경우 약국에서 청구할 경우 아예 청구 자체가 이뤄지지 않는 지불거절(Hard Edit)로 분류하고 있다.⁶⁾ Issac 등은 2006년 1월에서 9월사이, 매사추세츠, 뉴저지, 펜실베이니아주 2,872명 의사가 처방 시 발생한 233,537건의 경고를 분석한 결과, 경고의 심각도가 높을수록 처방의가 경고를 잘 수용하는 것으로 나타났다고 보고하였다. 다변량 분석결과, 의사의 전문과목간의 경고 수용률은 차이가 없었고, 의사가 이전에 같은 경고를 받은 경우 경고를 덜 수용하는 것으로 나타났다.⁷⁾ Weingart 등은 전산처방입력시스템을 사용하고 있는 5개의 일차의료기관 3,481개에서 발생한 상호작용 경고 중 심각도와 근거수준이 모두 높은 경우 기각률은 89.4%, 심각도는 중간 정도이고 근거수준이 높은 경우 기각률은 96.3%, 심각도가 높고 근거수준이 중간 정도인 경우는 기각률이 85.4%라고 보고하였다.⁸⁾

따라서 본 연구는 병용금지, 연령금지 의약품의 경고 수용성을 높이기 위한 방안으로서, 금기약품(병용금지, 연령금지) 기준을 등급화하여, 선택과 집중 방식을 활용하여 상대적으로 심각한 부작용을 초래할 수 있는 금기 조합에서의 처방변경률을 높이기 위한 방안을 도출하는 것을 목적으로 하였다.

연구방법

외국 의약품 정보 데이터베이스 Lexicomp, Micromedex 검색

과^{9,10)} 전문가 의견 조사를 수행하여 병용금기와 연령금기에 대해 심각도를 조사, 등급화하는 방안을 제안하였고, 이 결과 파악된 심각도 등급을 2011년부터 2013년까지 의료기관 및 약국에서 외래 처방·조제시 건강보험심사평가원에 DUR 점검을 위해 전송한 처방조제점검자료에 적용하여 심각도 등급에 따른 처방 변경률을 조사하였다.

병용금지 및 연령금지 대상 성분(조합) 목록

우리나라 병용금지 고시는 21차에 걸쳐 이뤄졌고, 의약품 처방·조제 지원서비스가 전국적으로 2010년 12월부터 시행되었으므로, 2010년 12월까지 고시된 12차 기준을 포함하여, 1~12차 병용금지 조합을 분석대상 약제로 사용하였다. 병용금지 647개 성분조합, 연령금지 140개 성분을 대상으로 하되, 병용금지의 경우 부작용의 발생 유형이나 기전 등을 고려, 81개 그룹으로 묶어 조사하였다.

1단계: 병용금지·연령금지 심각도 등급선정

선정한 성분(조합)의 병용금지 심각도 등급을 의약품정보 데이터베이스(Lexicomp과 Micromedex)와 전문가 설문조사를 통해 조사하였다.^{9,10)} 의약품정보 데이터베이스 중 Lexicomp는 Wolters Kluwer에서 제공하는 의약품 정보 데이터베이스로 약물상호작용의 등급을 X(contraindicated), D(consider therapy modification), C(monitoring therapy), B(no action needed), A(no known interaction)의 5단계로 나누어 제시하고, Micromedex는 Truven Health Analytics에서 제공하는 의약품정보 데이터베이스로 약물상호작용의 등급을 contraindicated, major, moderate, minor, unknown의 5단계로 나누어 제시한다.

설문조사를 위한 전문가 패널은 건강보험심사평가원 임상 의사 심사위원 5인, 건강보험심사평가원 임상약사 심사위원 1인, 임상약학 전문가 4인, 총 10인으로 구성하였다. 임상 의사는 내과(3인), 소아과(1인), 가정의학과(1인) 전문과목으로 구성되었고, 임상약학 전문가는 임상약학 전공의 약학대학 교수와 임상약학 전문가로 구성하였다. 조사표에는 문헌에 제시된 문헌별 상호작용 위험수준과 부작용 내용을 조사하여 기재하였다.

의견수렴 방법은 전문가 우편조사로 진행하였다. 전체 81개 병용금지 그룹과 전체 140개 연령금지 성분으로 구성된 조사표를 전문가 패널에게 보내어, 1) 병용금지·연령금지의 임상적 심각도, 2) 모니터링 지속 여부 필요성에 대해 1~5점 척도로 답을 제출하게 하였다. 임상적 심각도 1점은 병용 또는 사용시 별다른 조치가 요구되지 않는 미약한 임상적 결과가 예상되는 경우이고 5점은 매우 위험이 큰 사례로 병용 또는 사용을 절대 피해야 하는 경우로 5점에 가까울수록 그 심각도가 크다고 할 수 있다. 조사는 2014년 11월 24일부터 12월 12일까지 진행되었다. 수령된 10인의 전문가 응답을 토대로 항목별 평균 점수를 구하

Table I – Severity level of ‘drug combinations to avoid’ and ‘age precaution’ alerts by expert opinions

DUR category	Risk level ¹⁾	Requiring consistent monitoring	Severity level ²⁾
Drug combinations to avoid	≥4	≥4	1
	≥3 and <4	≥3 and <4	2
	<3	<3	3
Age precaution	≥3.5	≥3.5	1
	≥2.5 and <3.5	≥2.5 and <3.5	2
	<2.5	<2.5	3

¹⁾Risk level is the average risk score based on the expert survey results.

²⁾Severity level determined by risk level and ranges from 1 to 3.

고 기준을 설정하여 3개의 등급으로 분류하였다(Table I).

2단계: 금기의약품 경고발생 건수 및 처방 변경률

2011년~2013년 의료기관 및 약국에서 외래 처방·조제시 건강보험심사평가원에 DUR 점검을 위해 전송한 처방조제점검 자료를 활용, 병용금지, 연령금지 의약품 경고발생 건수와 처방변경률을 산출하였다. 경고 발생은 정보 제공 건으로 보았으며 월별 정보제공 건 중 처방 변경 비율을 변경률로 보았다. 1단계에서 외국 의약품정보 데이터베이스에서 조사한 병용금지·연령금지 심각도 등급과 전문가 설문조사 결과로 얻어진 심각도 등급에 따른 처방변경률을 조사하였다.

연구결과

1단계: 병용금지·연령금지 심각도 등급선정

병용금지와 연령금지의 임상적 심각도와 모니터링 지속여부의 등급별 평균 점수 기준은 Table I과 같이 조사되었다. 응답자 전체 평균점수의 측면에서 살펴보면, 병용금지의 경우 임상적 중요성의 전체 평균점수는 4.11점, 모니터링 지속 여부의 전체 평균점수는 4.10점으로 나타났다.

연령금지의 경우 임상적 중요성의 전체평균점수는 3.43점, 모니터링 지속 여부의 전체평균점수는 3.41점이다. 병용금지에 비해 연령금지의 상대적 등급 결정기준을 0.5점 낮게 설정한 이유 또한 이러한 전체 평균점수의 차이에 있으며, 이는 부작용의 임상적 중요성과 모니터링 지속 여부가 연령금지의 경우 병용금지보다 덜 엄격한 것으로 전문가들이 응답하고 있음을 시사한다(Table I).

병용금지 647개의 성분 조합 중 국내 전문가 조사 결과 1군(상호작용의 임상적 중요성 평균 4점 이상)이 70.6%, 2군(3점 이상 4점 미만)이 26.9%, 3군(3점 미만)이 2.8%로 나타났다.

1군에 해당하는 대표적인 약물로는 부정맥 약인 amiodarone과 dronedarone, pimozide, sotalol, toremifene과의 조합인 QTc prolonging agents(High)/QTc prolonging agents(High) 조합이었고, 이는 심실부정맥(Torsade de pointes) 위험을 증가시킬 수 있는 심각한 부작용 위험이 있어, 10명의 응답자 전원이 5점으

로 응답하였다. Ergotamine과 CYP3A4 대사억제제로 작용할 수 있는 항진균제, 항생제, 항바이러스제의 조합, ergotamine과 triptan계 편두통약물 조합, 고혈압, 고열, 근경련 등의 세로토닌 증후군을 발생시킬 수 있는 monoamine oxidase inhibitor(MAOI)인 selegiline 또는 moclobemide와 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA) 조합이 평균 4.9점 정도의 점수로 조사되었다. 이러한 조합은 모니터링 지속여부에 대한 평균값도 5점으로 나타났고, Lexicomp와 Micromedex에서도 최고등급인 X 단계, ‘contraindicated’로 각각 조사되었다. 한편 3군에 해당하는 약물조합으로 평균 점수 2.44인 octreotide/bromocriptine은 Lexicomp에서는 최저등급인 B, Micromedex는 moderate로 분류되었고, 더불어 QTc prolonging agents(Low)인 mizolastine/amantadine도 2.67점으로 나타났다.

조사 결과 병용금지의 경우 임상적 중요성 점수기준 최고점수인 5점과 최저점수인 2.44점은 약 두 배 가량 차이가 있었으며, 전반적으로, Lexicomp와 Micromedex의 등급과 비교해보았을 때 부작용의 임상적 중요성 점수와 모니터링 지속여부 점수가 대체로 비례하였다. 또한 병용금지와 연령금지 조합별 임상적 중요성에 대한 점수가 높을수록 모니터링 필요성도 높게 조사되었다.

연령금지 항목은 140개 연령금지 성분 중 1군(사용 시 발생 가능한 부작용의 임상적 중요성 평균 3.5점 이상)이 53.6%, 2군(평균 2.5점 이상 3.5점 미만)이 40.7%, 3군(평균 2.5점 미만)이 5.7%로 나타났다.

1군의 대표적인 연령금지 성분은 doxycycline과 isopropylantipyrene 함유 제제가 공동으로 4.33점의 값이 산출되었다. 모니터링 지속 여부의 최고값은 4.25의 값을 갖는 benzotropine으로 조사되었다. 한편 3군에 해당하는 연령금지 성분은 cyproheptadine로 평균이 2점이었었다. Micromedex와 국내 DUR에서 정한 병용금지 연령기준을 함께 비교해 보면, 점수가 높았던 doxycycline의 경우 국내 DUR에서는 12세를 연령기준으로 정하고 있고, Micromedex의 경우에 8세 이하 영유아에게 투약 금지로 명시되어 있다. Isopropylantipyrene 함유 제제는 국내 DUR의 연령기준은 15세이고, Micromedex에서는 7세 이하에게 투약을 권하지 않고 있다. 부작용의 임상적 중요성과 모니터링 지속여부 모두 최저치를 가졌던 cyproheptadine 연령기준은 2세로

Table II – Number of drug groups, drugs and ingredient codes of drug combinations to avoid and age precaution alerts

DUR category	Source	Severity	Number of drug groups		Number of drugs		Number of Ingredient codes	
Drug combinations to avoid	Expert opinion	Group 1	45	(55.6)	457	(70.6)	6,212	(67.4)
		Group 2	34	(42.0)	174	(26.9)	2,916	(31.7)
		Group 3	6	(7.4)	18	(2.8)	85	(0.9)
		Total	81	(100.0)	647	(100.0)	9,210	(100.0)
	Lexicomp	X	38	(46.9)	352	(54.4)	4,917	(53.4)
		D	25	(30.9)	194	(30.0)	3,188	(34.6)
		C	10	(12.3)	59	(9.1)	707	(7.7)
		B	1	(1.2)	1	(0.2)	4	(0.0)
		None	1	(1.2)	1	(0.2)	8	(0.1)
		N/A	25	(30.9)	115	(17.8)	1,444	(15.7)
	Micromedex	Contraindicated	31	(38.3)	377	(58.3)	4,893	(53.1)
		Major	22	(27.2)	121	(18.7)	2,626	(28.5)
		Moderate	18	(22.2)	67	(10.4)	753	(8.2)
		Minor	2	(2.5)	2	(0.3)	11	(0.1)
		N/A	31	(38.3)	162	(25.0)	2,022	(22.0)
Age precaution	Expert opinion	Group 1			75	(53.6)	261	(54.9)
		Group 2			57	(40.7)	195	(41.1)
		Group 3			8	(5.7)	19	(4.0)
		Total			140	(100.0)	475	(100.0)

Micromedex의 경우 구체적인 나이제한 없이 영아부터 사용 가능한 것으로 고시하고 있다. 한편 Micromedex와 국내기준에서 가장 높은 금기연령(25세)으로 나타났던 levodopa와 benserazide의 경우 부작용의 임상적 중요성과 모니터링 지속여부가 각각 4점, 3.67점으로 1등급에 속하며, 10명 중 7명이 임상적 심각도가 4점 이상이라고 응답하였다.

연령금기 또한 부작용의 임상적 중요성 점수기준이 최고점수 4.33점과 최저점수인 2점으로 나타나 차이가 분명했다. 다만 병용금기에 비해 연령금기의 평균점수가 대략 0.7점씩 낮았다. 연령금기 조사의 경우, 10명의 전문가 중 10명 모두 4점 이상을 응

답한 경우는 단 한 건도 없었고 8명이 4점 이상을 응답한 경우가 최대였다. 이러한 결과로 미루어볼 때, 전문가 집단은 연령금기 부작용의 임상적 심각도가 병용금기에 비해 상대적으로 낮다고 판단하는 것으로 추정된다.

2단계: 금기의약품 경고발생 건수 및 등급별 처방 변경률

병용금기 – Lexicomp 기준으로, 경고등급 X로 인한 병용금기 발생건이 전체 병용금기 경고발생건의 57.5~63.8%였고 경고등급 D의 경우는 25.7~27.3%였다. 처방변경률의 경우 X등급에서 29.9~37.7%였다.

Table III – Number of drug combinations to avoid alerts and acceptance rate by alert severity level (unit: case (%), %)

		Number of alerts						Acceptance rate		
		2011		2012		2013		2011	2012	2013
Lexicomp	X	227,917	(63.8)	400,381	(57.5)	452,982	(59.0)	37.7	32.2	29.9
	D	91,862	(25.7)	189,699	(27.3)	202,895	(26.4)	9.8	6.8	5.7
	C	22,673	(6.4)	82,437	(11.8)	87,276	(11.4)	30	14.3	14.8
	B	2	(0.0)	40	(0.0)	48	(0.0)	0	7.5	10.4
	n/a	14,583	(4.1)	23,309	(3.3)	24,067	(3.1)	41	38.6	36.4
Micromedex	Contraindicated	228,429	(64.0)	438,138	(63.0)	483,344	(63.0)	37.7	29.7	28.2
	Major	103,029	(28.9)	208,232	(29.9)	227,623	(29.7)	13.2	8.9	8.1
	Moderate	3,066	(0.9)	8,365	(1.2)	8,853	(1.2)	39.8	35.1	31.5
	Minor	11	(0.0)	7	(0.0)	4	(0.0)	54.5	57.1	0
	n/a	22,502	(6.3)	41,124	(5.9)	47,444	(6.2)	30.7	26.8	24.2
Expert opinion	Group 1	267,829	(75.0)	513,900	(73.9)	574,031	(74.8)	36.3	28.7	27.1
	Group 2	88,814	(24.9)	181,402	(26.1)	192,692	(25.1)	11.6	8.1	6.9
	Group 3	394	(0.1)	564	(0.1)	545	(0.1)	44.4	45	43.7
Total		357,037	(100.0)	695,866	(100.0)	767,268	(100.0)	30.2	23.4	22

n/a: not available.

Table IV – Number of age precaution alerts and acceptance rate by alert severity level (unit: case (%), %)

Severity group	Number of alerts			Acceptance rate		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013
1	66,862 (43.2)	104,889 (50.4)	108,592 (51.5)	79.3	66.2	69
2	31,742 (20.5)	40,555 (19.5)	46,282 (21.9)	38.5	36.2	43.5
3	56,218 (36.3)	62,540 (30.1)	56,160 (26.6)	72.4	78.6	77
Total	154,822 (100.0)	207,984 (100.0)	211,034 (100.0)	68.5	64.1	65.5

Micromedex 기준에 근거해 평가했을 때, 경고등급 ‘contraindicated’로 인한 병용금지 발생건이 전체 병용금지 경고 발생건의 63~64%, 경고등급 ‘major’는 28.9~29.9%였으며, ‘contraindicated’에서 처방변경률은 28.2~37.7%였다.

국내 전문가 조사 결과에 따라, 1군으로 인한 병용금지 발생건이 경고 발생건의 73.9~75% 수준이고, 2군은 전체 발생 경고건 중 24.9~26.1%로 나타났으며, 처방변경률의 경우 1군에서 27.1~36.3%였다(Table III).

연령금지 – 연령금지 등급별 경고 건수를 살펴보면 1군에서의 경고의 비중이 전체 43.2~51.5%로 연도별로 비중이 증가하고 있고, 2군은 19.5~21.9%였다. 처방변경률은 1군에서는 66.2%~79.3%, 2군에서는 36.2%~43.5%였다(Table IV).

고찰 및 결론

경고 등급화 필요성

본 연구는 처방변경률이 지속적으로 감소하고 있는 문제점에 착안하여, 금기의약품(병용금지, 연령금지) 기준을 등급화하고, 선택과 집중 방식을 활용하여 상대적으로 심각한 부작용을 일으키는 금기 조합에서의 처방변경률을 높이기 위한 방안을 도출하는 것을 목적으로 하였다. DUR 시스템에서 심각한 부작용을 일으키는 조합에 대한 팝업(경고)이 발생시 처방·조제를 취소하도록 행태를 변경하기 위해서는 위양성(false positive) 경고가 많이 포함되는 현재의 방식에서 임상적으로 중요한 병용금지·연령금지 조합에 대한 경고에 민감하게 반응하도록 현재의 시스템을 변경하는 시도를 피하는 것이 필요하다.

연구결과에 대한 고찰

각 금기 조합별 부작용의 임상적 심각도와 모니터링의 필요성 항목에 대해 5점 척도로 조사한 결과, 병용금지의 경우 647개의 성분명 병용조합 중 70.6%가 1군, 26.9%가 2군이었고, 연령금지의 경우 140개의 성분 중 53.6%가 1군, 40.7%가 2군인 것으로 나타났다.

외국 의약품정보 데이터베이스인 Lexicomp 및 Micromedex와 국내 전문가 설문조사 결과에 근거하여, 각각의 기준에서 사용시 심각도가 가장 높은 것으로 판단되는 등급에서의 경고건수

비중과 처방변경률을 살펴본 결과, Lexicomp 및 Micromedex와 국내 전문가 조사 기준 모두에서 가장 심각한 등급의 의약품은 경고건수 기준으로 병용금지와 연령금지의 대부분을 차지했다. 병용금지의 처방변경률은 연도별로 지속적으로 떨어지고 있었고, 병용금지 1군에서의 처방변경률도 계속 감소하고 있었으며, 연령금지의 처방변경률 또한 지속적으로 감소하는 양상을 보이고 있었다.

그러나, 국내의 병용금지 목록은 허가사항에 근거하여 만들어졌기 때문에, 외국의 주요 상호작용 약물의 처방변경률과 직접적으로 비교하는 것은 어려움이 있다. 병용금지, 연령금지 모두에서 전체 금기 조합의 처방변경률에 비교할 때 1군 금기 조합의 처방변경률이 높게 나타났다. 그러나, 국내에서 심각도가 높은 상호작용이 포함되는 1군에서 처방변경률이 3군의 처방변경률에 비해 낮게 나타난 점은 예상했던 점과 다른 부분이며, Weingart 등의 결과와도 차이를 보였다.⁸⁾

경고 등급 활용 시범사업 필요성

본 연구에서는 경고에 대한 수용도를 높이기 위한 방안으로서 경고를 등급화해 특이도를 높이는 방향을 제안하고 있으나, DUR 경고 발생시 처방변경 없이 무시되는 경고에 대한 원인은 다양하게 해석되고 있다. 첫째, 처방변경률이 낮은 원인은 기준의 특이도나 부작용의 위해 수준이 떨어지는 DUR 기준에 대한 기술적 문제점과 이러한 의사, 약사의 임상적 판단에 기인할 수 있다.^{11,12)} Fulda 등은 DUR 기준을 뒷받침하는 과학적 근거를 마련하는 것이 유의미하다고 제시하고 있다.³⁾

둘째, 사용자가 시스템에서 한 번 키를 누르는 것으로 경고를 쉽게 무시할 수 있어 기각률(overridden rate)이 높게 나타나는 경우가 있으므로 시스템 요소도 중요하다.³⁾ 즉, 경고를 등급화해 특이도를 높이는 것 뿐만 아니라, 이를 시스템에서도 활용하는 방식으로 접근이 병행되어야 효과를 발휘할 수 있을 것으로 예상된다. 미국의 약제급여기구(Pharmacy Benefit Manager, PBM)에서 시행하는 DUR 기준 및 표준에서 약물상호작용은 3단계로 나누는데, 심각도가 가장 높은 1단계의 경우 약국에서 청구할 경우 아예 청구 자체가 이뤄지지 않는 지불거절(Hart Edit)로 분류되어 있는데, 이러한 방식을 국내에서도 활용하는 것이 필요하겠다. Paterno 등은 전산처방입력시스템에서 약물상호작용을 심

각도에 따라 차별화 하는 전략이 제시하고 있는데, 1등급 경고는 가장 심각한 수준으로, 의사는 작성하고 있는 현재의 처방을 취소하거나, 기존 의약품 처방을 중단("hard stop")할 것을 요구한다.⁵⁾ 예를 들어, 1등급의 해당하는 Sildenafil이 이전에 이 환자에게 쓰인 적이 있다는 정보가 뜨면서, 이를 중단하거나 isosorbid dinitrate에 대한 처방을 취소하도록 하고 있다. 2등급의 경고는 덜 심각하지만, 여전히 의사에게 행동을 요구한다. 의사는 처방을 중단하거나 중단하지 않는다면, 경고를 기각하는 사유를 선택해야 한다.

결론적으로 심각도가 높은 DUR에 대해서는 의사, 약사가 무시하지 않도록 제도를 개선하기 위해, 등급별로 경고 제공방식을 다르게 하는 시범사업을 시행하는 것도 고려해볼 수 있다. 이미 임부금기의 경우 등급을 구분하여 점검하고 있고, 이를 활용해 등급별 경고 제공 방식의 차등화 가능한 방안을 제안한다면, 1) 1등급의 경우 사용 자체가 불가능한 매우 심각한 경우, 2) 2등급, 3등급의 경우 예외사항을 기재하는 것으로 의무화, 3) 정보만 제공하는 등급(금기의약품으로 고시하지 않더라도 정보를 제공하는 것이 필요)의 경우는 다른 요구사항 없이 상호작용의 발생가능성과 예상되는 임상결과에 대해 안내하는 정도의 정보를 제공하는 수준으로 제안할 수 있다.

제언 및 한계

사소하거나 위양성(false positive) 경고에서 일어나는 수많은 DUR 메시지로 인한 '경고 피로(alert fatigue)'가 종종 발생한다. 보건의료인들이 경고를 무시하지 않도록 하고, DUR 사업에 대한 요양기관의 순응도를 높여 제도의 효과를 극대화시키기 위한 방안 모색이 필요한 시점이다. 국내에서도 종종 부작용을 발생시키는 DUR 기준의 순응도를 높이기 위해 부작용 심각도에 따라 DUR 기준을 탄력적으로 운영하는 방안의 필요성이 제기되고 있다.

DUR 제도의 필요성은 누구나 인식하고 있지만 제도 시행 이후 4년이 지난 지금 제도 도입 시기에 비해 DUR 경고에 대한 경각심이 점점 낮아지고 있는 실정이다. 금기의약품(병용금지, 연령금지) 기준을 등급화하고, 선택과 집중 방식을 활용하여 상대적으로 심각한 부작용을 일으킬 가능성이 있는 DUR 경고의 경우 심각도 등급을 제시하여 사용자의 순응도를 높이는 것이 요구된다. 이로 인해 예방가능한 약물 관련 유병률 및 사망률(preventable drug-related morbidity and mortality, PDRMM)을 낮추고, 결과적으로 국민 건강을 향상시키는 궁극적 효과를

달성할 수 있을 것으로 기대된다.

그럼에도, 경고가 발생했다라도, 의사, 약사가 환자를 관찰하며, 해당 의약품의 편익과 위해수준을 평가하면서(risk-benefit 평가 등) 사용할 수 있다는 가능성을 열어두는 것도 필요하겠다.

References

- 1) 건강보험심사평가원 : 의약품 처방조제지원서비스(DUR) 매뉴얼. (2013.12).
- 2) 김동숙, 강현아, 전하림, 박주희, 박찬미, 이나미, 제남경 : DUR 효과측정 및 활용방안에 대한 연구, 건강보험심사평가원 (2014).
- 3) 이하영, 권용진 : 의약품 리베이트의 원인과 처방에 관한 신제도 론적 해석. 보건행정학회지 **21**, 132 (2011).
- 4) Fulda, T. R., Lyles, A., Pugh, M. C. and Christensen, D. B. : Current status of prospective drug utilization review. *J Manag. Care Pharm.* **10**, 433 (2004).
- 5) Paterno, M. D., Maviglia, S. M., Gorman, P. N., Seger, D. L., Yoshida, E., Seger, A. C., Bates, D. W. and Gandhi, T. K. : Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **16**, 40 (2009).
- 6) 김동숙, 장수현, 배승진, 이병란, 최혜린 : 약제심사제도 선진화 방안 연구 - DUR 제도 발전방안을 중심으로, 건강보험심사평가원 (2010).
- 7) Isaac, T., Weissman, J. S., Davis, R. B., Massagli, M., Cyrulik, A., Sands, D. Z. and Weingart, S. N. : Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch. Intern. Med.* **169**, 305 (2009).
- 8) Weingart, S. N., Toth, M., Sands, D. Z., Aronson, M. D., Davis, R. B. and Phillips, R. S. : Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch. Intern. Med.* **163**, 2625 (2003).
- 9) Lexi-Comp Online™, Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc. Updated periodically. Accessed June 01 (2015).
- 10) Micomedex® Healthcare Services. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, Inc. Updated periodically. Accessed June 01 (2015).
- 11) Armstrong, E. P. and Denemark, C. R. : How pharmacists respond to on-line, real-time dur alerts. *J. Am. Pharm. Assoc.* **38**, 149 (1998).
- 12) van der Sijs, H., Mulder, A., van Gelder, T., Aarts, J., Berg, M. and Vulto, A. : Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **18**, 941(2009).