한국임상약학회지 제28권 제3호
Korean J Clin Pharm, Vol. 28, No. 3, 2018

Original Article

Korean Journal of Clinical Pharmacy
Official Journal of
Korean College of Clinical Pharmacy
pISSN 1226-6051 eISSN 2508-786X
https://doi.org/10.24304/kjcp.2018.28.3.188
Korean journal of clinical pharmacy (Online)
URL: http://www.ekjcp.org

# 고령자에서 Sulfonylureas와 항균제의 병용투여 현황

이세라[#]·옥미영[#]·김현아*

숙명여자대학교 약학대학

(2018년 7월 5일 접수 · 2018년 9월 10일 수정 · 2018년 9월 10일 승인)

# Concurrent Use of Sulfonylureas and Antimicrobials of the Elderly in Korea: A Potential Risk of Hypoglycemia

Sera Lee[#], Miyoung Ock[#], and Hyunah Kim*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 04310, Republic of Korea

(Received July 5, 2018 · Revised September 10, 2018 · Accepted September 10, 2018)

## ABSTRACT

**Background:** Previous studies have noted that the simultaneous use of sulfonylureas and antimicrobials, which is common, could increase the risk of hypoglycemia. In particular, an age of 65 years or older is a known risk factor for sulfonylurea–related hypoglycemia in hospitalized patients. Therefore, we performed this study to determine the potential risk of hypoglycemia from the concurrent use of antimicrobials and sulfonylureas. **Methods:** We performed a cross–sectional study on the National Health Insurance Service–National Sample Cohort from 2013. The eligibility criteria included patients of 65 years of age or older taking a sulfonylurea with 25 different antimicrobials. Different risk ratings of severity in drug–drug interactions (potential DDIs), level X, D, or C in Lexi–Interact™ online, and contraindicated, major, or moderate severity level in Micromedex® were included. SAS version 9.4 was used for data analysis. **Results:** A total of 6,006 elderly patients with 25,613 prescriptions were included. The largest age group was 70 to 74 (32.7%), and 39.7% of patients were men. The mean number of prescriptions was 4.3 per patient. The most frequently used antimicrobials were levofloxacin (6,583, 25.7%), ofloxacin (6,549, 25.6%), fluconazole (4,678, 18.0%), and ciprofloxacin (2,551, 9.8%). Among sulfonylureas, glimepiride was prescribed most frequently, followed by gliclazide, glibenclamide, and glipizide. **Conclusion:** Of the antimicrobials with a high potential of hypoglycemia, levofloxacin, ofloxacin, fluconazole, and ciprofloxacin were used frequently. Thus, the monitoring of clinically relevant interactions is required for patients concurrently administered sulfonylureas and antimicrobials.

**KEY WORDS:** Sulfonylurea compounds, anti–infective agents, hypoglycemia, drug interactions

제2형 당뇨병은 전세계적으로 증가하고 있으며 비만율의 증가는 이를 더욱 가속화하고 있다.[1] 우리나라에서도 식단의 서구화, 고령인구의 증가 등으로 당뇨병의 유병률이 증가하고 있다.[2] 당뇨병 환자들은 심혈관계질환, 망막병증, 신경병증, 신장병증 등의 합병증이 발생할 위험이 높고 이는 이환율과 사망률이 증가하는 주요한 원인이기도 하다.[2]

당뇨병 환자는 비당뇨인보다 감염질환이 빈번하게 발생한다.[3] 특히 비대뇌성 모균증(rhinocerebral mucormycosis)과 같은 특정 감염질환은 대부분 당뇨병 환자에서 발생한다고 알려져 있다.[4] 미국의 한 코호트 연구에 따르면 당뇨병 환자에서 발생하는 감염질환의 빈도는 약 10%였으며, 응급실 내원의 흔한 원인으로 보고하였다.[3] 당뇨병 환자에서 감염질환이 발생하는 주요 기전은 고혈당으로 인한 T세포와 호중구의 기능 저하, 체액면역의 장애, 신경합병증으로 인한 족부감염과 요저류에 따른 요로감염 등 이다.[5-7]

약물상호작용이란, 두 가지 이상의 약물을 동시에 복용 시 발생하는 약물의 효능 또는 독성의 변화를 의미한다.[8] 일반적으로 당뇨병 환자들은 혈당을 조절하기 위하여 한 가지 이상

*Correspondence to: Hyunah Kim, College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Cheongpa-ro 47-gil 100, Yongsan-gu, Seoul 04310, Republic of Korea
Tel: +82-2-2077-7961, Fax: +82-2-2077-7629
E-mail: hyunah@sookmyung.ac.kr
[#]Sera Lee and Miyoung Ock are co–first authors, with each contributing equally to this manuscript.

의 혈당강하제를 복용한다.[9] 또한 합병증과 동반질환을 치료하기 위하여 추가적인 약물요법이 필요한 경우가 많고, 이는 잠재적 약물상호작용 및 약물유해반응의 위험을 증가시킬 수 있다.[10,11]

당뇨병 환자에서 경구용 혈당강하제, 특히 저혈당이 빈번하게 발생하는 것으로 알려진 sulfonylurea (SU) 계열의 약물상호작용 현황을 조사한 연구는 매우 제한적이다. 본 연구는 우리나라 환자군을 대표할 수 있는 국민건강보험공단(이하 공단) 자료를 활용하여 SU와 상호작용으로 저혈당이 발생할 위험이 있는 항균제의 사용 현황을 분석하고자 한다. 이를 통해, 실제 임상현장에서 자주 사용되는 약물을 파악하고 향후 약물상호작용으로 인한 저혈당 발생을 예방하기 위한 자료로 활용하고자 한다.

## 연구 방법

### 연구자료

본 연구는 국민건강보험공단 표본코호트(National Health Insurance Service-National Sample Cohort: NHIS-NSC) 데이터베이스를 활용하였다. 2013년 NHIS-NSC 는 총 1,025,340명의 진료내역 자료를 포함하고 있으며 전 국민의 2%인 약 100만명을 표본 추출하여 얻어졌다.[12]

NHIS-NSC 데이터베이스는 크게 자격 DB, 진료 DB, 건강검진 DB, 요양기관 DB로 구성되어있다. 자격 DB는 대상자의 성별, 연령대, 지역, 가입자 구분, 소득분위 등과 같은 사회경제적 자료를 포함하고 있다. 진료 DB는 의료기관, 보건기관, 치과 및 한방 의료기관, 약국자료에 대한 DB로 구성되어 있다. 의료기관과 치과 및 한방 의료기관 각각에 대한 명세서(20t), 진료내역(30t), 상병내역(40t), 처방전교부상세내역(60t)과 약국의 명세서(20t), 진료내역(30t)의 총 10개 세부 DB로 구성되어있다. 명세서(20t)에서는 개인일련번호, 청구일련번호, 요양기관식별대체번호를 추출하고, 진료내역(40t)에서 진료과목코드와 상병코드를 처방전교부상세내역(60t)에서 약물의 일반명코드, 요양개시일자, 총 투여일수 등에 대한 정보를 추출하였다. 의약품 일반명코드를 활용하여 약물 투여경로에 대한 분석에 활용하였다(A: 내용, B: 주사, C: 외용, D: 기타- 검사용 시험지, 키트 등).

### 연구대상

2013년 전체 NHIS-NSC 데이터 중 SUs와 상호작용으로 저혈당이 발생할 위험이 있는 항균제를 병용투여한 65세 이상의 고령자를 분석에 포함하였다. 식품의약품안전처 예규 제68호(2015. 5. 15) '의약품 등 분류번호에 관한 규정'에 따라 제시되어 있는 분류번호 '396 당뇨병용제'에 해당하는 SUs 중 glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide를 본 연구의 분석대상 혈당강하제로 정의하였다. 환자가 두 가지 이상의 SU 약물을 복용하거나, 다른 SU로 전환하여 사용한 경우는 다른 처방 건으로 가정하고 분석을 진행하였다.

본 연구는 숙명여자대학교의 생명윤리위원회의 승인을 받아 진행 되었다(SMWU-1704-HR-006).

### 병용투여

본 연구에서는 SUs와 상호작용으로 저혈당이 발생할 것으로 예상되는 25개 항균제를 포함하였다. 약물의 잠재적 상호작용 평가를 위하여 Lexi-Interact™ online 상호작용 정보에서 risk rating C 이상인 경우와 Micromedex® 상호작용 정보에서 risk rating moderate 이상인 경우를 본 연구에 포함하였다.[13,14] 이러한 기준에 따라 22개 항균제(balofloxacin, besifloxacin, chloramphenicol, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, enoxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, isoniazid, levofloxacin, linezolid, lomefloxacin, minocycline, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, oxytetracycline, sulfadiazine, sulfamethoxazole-trimethoprim, tetracycline, tosufloxacin)와 3개 항진균제(fluconazole, prothionamide, voriconazole)가 포함되었다. 이 중 잠재적 저혈당 상호작용이 Lexi-Interact™ online risk rating D 이상이거나 Micromedex® major 이상인 약물은 balofloxacin, besifloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, fluconazole, gatifloxacin, gemifloxacin, isoniazid, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, tosufloxacin이었다. 혈당강하제와 항균제가 최소 1일 이상 함께 투여되는 경우를 병용투여로 정의하였다.

병용투여는 요양기관식별대체번호와 청구일련번호를 이용하여 다음과 같이 세 가지로 구분하였다. 동일한 요양기관식별대체번호와 청구일련번호를 가지는 경우는 요양기관 내의 동일 처방전에서 발생한 병용투여로 정의하였으며, 동일한 요양기관식별대체번호를 가지나 다른 청구일련번호를 가지는 경우는 동일한 요양기관 내에서 발생하였으나 다른 처방전 상에서 발생한 경우로 정의하였다. 두 번호가 모두 다른 경우는 요양기관과 처방전이 모두 다른 병용투여로 정의하여 본 연구에 포함하였다.

### 통계분석

분석을 위한 데이터 처리와 통계적 처리는 SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 활용하여 수행하였다. 본 연구의 결과를 얻기 위하여 기술적 통계가 사용되었으며 데이터는 숫자와 백분율(%)로 나타내었다.

## 연구 결과

### 연구대상자의 특성

2013년 65세 이상 환자 128,392명에게 총 134,592건의 SUs가 처방되었다. 이 중 SU와 상호작용으로 저혈당이 발생할 위

험이 있는 항균제를 사용한 25,613건, 6,006명의 환자를 본 분석에 포함하였다. 남자 2,385명(39.7%), 여자 3,621명(60.3.%)이었으며, 가장 빈번한 연령군은 70-74세 군으로 1,961명(32.7%)이었다. 진료과는 내과 5,924건(98.6%), 정형외과 4,660건(77.6%), 안과 4,515건(75.2%) 순으로 빈번하게 나타났다. 건강보험 가입자 구분은 직장가입자가 3,742명(62.3%)으로 가장 많았고 이어서 지역가입자가 1,716명(28.6%), 의료급여수급권자가 548명(9.1%)이었다(Table 1).

## 65세 이상 환자에서의 약물 사용 현황

약물 사용 현황을 분석한 결과, SUs는 총 134,592건, 항균제는 총 185,741건이 사용되었다. 연구에 포함된 네 가지의 SUs 중 glimepiride 117,519건(87.3%), gliclazide 11,114건(8.3%) glibenclamide 5,727건(4.3%), glipizide 232건(0.2%) 순으로 사용되었다. 항균제의 경우 oxytetracycline 51,454건(27.7%), levofloxacin 49,176건(26.5%), fluconazole 24,640건(13.3%), ciprofloxacin 17,901건(9.6%), clarithromycin 14,290건(7.7%) 순으로 사용되었다(Table 2).

**Table 1.** Baseline characteristics

| Baseline characteristics | n (%) |
|---|---|
| Total | 6,006 |
| Gender | 6,006 |
| Male | 2,385 (39.7%) |
| Female | 3,621 (60.3%) |
| Age group | 6,006 |
| 65-69 | 1,674 (27.9%) |
| 70-74 | 1,961 (32.7%) |
| 75-79 | 1,411 (23.5%) |
| 80-84 | 692 (11.5%) |
| ≥85 | 268 (4.5%) |
| Insurance type | 6,006 |
| Self-employed insured | 1,716 (28.6%) |
| Employed insured | 3,742 (62.3%) |
| Medical aid | 548 (9.1%) |
| Hospital department | 30,003 |
| Internal medicine | 5,924 (98.6%) |
| Orthopedic surgery | 4,660 (77.6%) |
| Ophthalmology | 4,515 (75.2%) |
| Dermatology | 2,793 (46.5%) |
| Otorhinolaryngology | 2,652 (44.2%) |
| Urology | 2,158 (35.9%) |
| Neurology | 2,133 (35.5%) |
| Surgery | 1,958 (32.6%) |
| Psychiatry | 1,554 (25.9%) |
| Family medicine | 1,216 (20.2%) |
| Neurosurgery | 1,151 (19.2%) |
| Others | 3,346 (55.7%) |

**Table 2.** Commonly used sulfonylureas and antimicrobials

| Drugs | n (%) |
|---|---|
| Sulfonylureas | 134,592 (100%) |
| Glimepiride | 117,519 (87.3%) |
| Gliclazide | 11,114 (8.3%) |
| Glibenclamide | 5,727 (4.3%) |
| Glipizide | 232 (0.2%) |
| Antimicrobials | 185,741 (100%) |
| Oxytetracycline | 51,454 (27.7%) |
| Levofloxacin | 49,176 (26.5%) |
| Fluconazole | 24,640 (13.3%) |
| Ciprofloxacin | 17,901 (9.6%) |
| Clarithromycin | 14,290 (7.7%) |
| Norfloxacin | 8,087 (4.4%) |
| Sulfadiazine | 4,044 (2.2%) |
| Doxycycline | 3,883 (2.1%) |
| Tosufloxacin | 3,155 (1.7%) |
| Gatifloxacin | 1,969 (1.1%) |
| Isoniazid | 1,528 (0.8%) |
| Linezolid | 1,228 (0.7%) |
| Moxifloxacin | 858 (0.5%) |
| Ofloxacin | 841 (0.5%) |
| Minocycline | 712 (0.4%) |
| Balofloxacin | 489 (0.3%) |
| Voriconazole | 389 (0.2%) |
| Gemifloxacin | 386 (0.2%) |
| Chloramphenicol | 275 (0.2%) |
| Tetracycline | 239 (0.1%) |
| Besifloxacin | 105 (0.1%) |
| Sulfamethoxazole-trimethoprim | 56 (0%) |
| Enoxacin | 28 (0%) |
| Prothionamide | 5 (0%) |
| Lomefloxacin | 3 (0%) |

## 잠재적 약물상호작용 발생현황

65세 이상의 고령자 집단에서 잠재적 저혈당 약물상호작용 건수는 총 25,613건 이었다. 모두 6,006명의 환자가 SUs와 항균제를 적어도 하루 이상 병용한 것으로 나타났으며 환자당 평균 약물상호작용 건수는 4.3건 이었다. 이 중 요양기관과 처방전이 동일한 경우는 총 2,487건(9.7%)이었고 동일한 요양기관 내의 다른 처방전에서 발생한 경우는 4,746건(18.5%)이었다. 요양기관과 처방전이 모두 다른 경우는 18,380건(71.8%)이었다(Table 3). SUs와 항균제의 병용투여기간은 1-3일인 경우가 가장 빈번하였으며(13,930건, 54.4%), 4-6일(8,548건, 33.4%), 7일 이상(3,135건, 12.2%) 순이었다.

연구에 포함된 항균제 중 SU와 빈번하게 병용된 약물은

**Table 3.** The frequency of co-medication among co-prescription, same and different medical institution

| Co-medication | n (%) |
|---|---|
| Total concurrent use | 25,613 |
| Same prescription | 2,487 (9.7%) |
| Same medical institution | 4,746 (18.5%) |
| Different medical institutions | 18,380 (71.8%) |

levofloxacin (6,583 건, 25.7%) 이었고 이어서 ofloxacin (6,549건, 25.6%), fluconazole (4,678건, 18.0%), ciprofloxacin (2,551건, 9.8%), clarithromycin (1,615건, 5.7%) 순이었다. 이 중 잠재적 저혈당 상호작용의 risk rating이 Lexi-Interact™ online에서 D 이상이거나 Micromedex®에서 major 이상인 항균제는 levofloxacin, ofloxacin, fluconazole, ciprofloxacin 이었다. 외용제를 제외한 경우에는 fluconazole, levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin순이었다(Table 4).

항균제와 잠재적 상호작용이 빈번하게 발생한 SU는 glimepiride (22,461건, 87.7%), gliclazide (2,128건, 8.3%), glibenclamide (982건, 3.8%), glipizide (42건, 0.2%) 순으로 나타났다. 빈번하게 병용투여된 약물조합은 glimepiride와 levofloxacin (5,676건, 22.2%), glimepiride와 ofloxacin (5,638건, 22.0%), glimepiride와 fluconazole (4,234건, 16.5%)이었다. Glibenclamide, gliclazide, glipizide와 상호작용으로 잠재적 저혈당이 발생할 수 있는 항균제들은 1% 미만의 빈도를 나타냈다.

## 고 찰

본 연구는 대표성을 가진 NHIS-NSC 데이터베이스를 이용하여 SUs와 항균제를 사용한 환자의 잠재적 약물상호작용 현황을 분석하였다. 연구 결과 2013년 1년간 65세 이상의 환자 총 6,006명에서 25,613건의 잠재적 약물상호작용이 발생하였으며, 환자당 평균적으로 발생한 잠재적 약물상호작용은 4.3건이었다.

본 연구에서는 병용투여를 혈당강하제와 항균제가 최소 1일 이상 함께 투여되는 경우로 정의하였다. 당뇨병 환자들은 SUs를 장기간 복용하지만, 항균제는 비교적 단기간 사용되는 경우가 많다.[15,16] 약물에 의한 저혈당은 대부분 복용 후 8시간

**Table 4.** The frequency of potential drug interactions

| | Potential DDI pairs (n=25,613) | n (%) |
|---|---|---|
| | **Lexi-Interact™ online risk rating D or Micromedex® risk rating major** | |
| Glimepiride (n=19,672) | Fluconazole PO/INJ[c] | 4,207 (16.4%) |
| | Ofloxacin Topical/Others[c] | 3,258 (12.7%) |
| | Levofloxacin PO/INJ[b,c] | 2,920 (11.4%) |
| | Levofloxacin Topical/Others[b,c] | 2,756 (10.8%) |
| | Ofloxacin PO/INJ[a] | 2,380 (9.3%) |
| | Ciprofloxacin PO/INJ[a] | 1,992 (7.8%) |
| | Moxifloxacin Topical/Others[c] | 908 (3.5%) |
| | Isoniazid PO/INJ[b,c] | 311 (1.2%) |
| | Others | 940 (3.6%) |
| Gliclazide (n=2,081) | Ofloxacin Topical/Others[c] | 357 (1.4%) |
| | Levofloxacin PO/INJ[c] | 342 (1.3%) |
| | Levofloxacin Topical/Others[b,c] | 309 (1.2%) |
| | Fluconazole PO/INJ[b,c] | 302 (1.2%) |
| | Ofloxacin PO/INJ[c] | 278 (1.1%) |
| | Others | 493 (1.8%) |
| | Total | 22,680 (88.5%) |
| | **Lexi-Interact™ online risk rating C or Micromedex® risk rating moderate** | |
| Glimepiride (n=2,789) | Clarithromycin PO/INJ[b,d] | 1,386 (5.4%) |
| | Oxytetracycline Topical/Others[b,d] | 443 (1.7%) |
| | Sulfamethoxazole-trimethoprim PO/INJ[d] | 389 (1.5%) |
| | Doxycycline PO/INJ[d] | 365 (1.4%) |
| | Others | 206 (0.8%) |
| | Total | 2,933 (11.5%) |

DDI: drug drug interactions, PO/INJ: orally/injection, Others: test strip, inspection kit, etc.
a: Lexi-Interact™ online drug interaction risk rating D, b: Lexi-Interact™ online drug interaction risk rating C, c: Micromedex® drug interaction risk rating major, d: Micromedex® drug interaction risk rating moderate.

내 발생하고, fluoroquinolones (FQs) 계열의 약물 사용으로 인한 저혈당은 사용 후 3일 이내에 발생하는 것으로 알려져 있다.[17-21] 선행연구에서도 SUs와 sulfamethoxazole-trimethoprim 병용투여시 발생한 저혈당 중 약 12% 정도가 1-4일 동안 동시투여된 경우였다.[15] 이와 같이 약물에 의한 저혈당은 투여 후 단기간 내에 발생할 수 있기 때문에, 약물 사용이 하루만 겹쳐도 분석에 포함하였다.

SUs의 주요 유해반응 중 하나는 저혈당이다.[22] 연구에 의하면 SUs를 복용하는 환자 중 발생하는 저혈당은 약 10%의 환자에게 치명적이었다.[23-25] 잠재적 상호작용이 가장 빈번하게 나타난 SU는 glimepiride (87.7%)이었는데, 이는 전체 SUs 중 glimepiride의 사용이 가장 빈번했기(87.3%) 때문일 것으로 사료된다.

FQs의 사용은 임상적으로 의미있는 dysglycemia 발생과 관련있다고 보고되었다.[26] 최근 식품의약품안전처는 FQs으로 인한 저혈당 발생 관련한 안전성 서한을 배포하였고, 저혈당으로 인한 혼수 증상을 허가사항에 반영할 계획이다.[27] 본 연구 결과에서도 levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin 등이 SU계열 약물과 빈번하게 잠재적 약물상호작용을 보였다. SU와 가장 빈번하게 병용투여된 항균제는 levofloxacin (25.7%)이었다. 본 분석에 포함된 항균제 중 levofloxacin이 가장 흔히 사용되었다는 점이 빈번한 상호작용의 결과로 나타났다. 선행연구에 따르면 levofloxacin은 permeability glycoprotein을 억제하고 이는 당뇨병 환자에서 심각한 저혈당과 연관이 있다고 보고되었다.[28] Levofloxacin에 이어서 SUs와 빈번하게 병용된 항균제는 ofloxacin (25.6%)이었다.

일반적으로 외용제는 경구제나 주사제에 비해 흡수율이 낮으므로 약물상호작용이 발생할 가능성이 비교적 적다고 알려져있다.[29] 그러나 levofloxacin 점안제 사용 후 *Clostridium difficile* 장염과 같은 약물유해반응이 보고되는 등 외용제에 의한 유해반응의 발생도 주의할 필요가 있다.[30] Levofloxacin 또는 ofloxacin 점안제를 사용 후 비루관을 눌러 약물의 체내 이동을 방지하는 등의 환자 교육과 발생 가능한 유해반응에 대한 주의 깊은 모니터링은 매우 중요하다.[31,32]

Fluconazole도 잠재적 상호작용이 빈번하게 발생할 수 있는 항균제로 나타났다. CYP2C9의 기질인 SUs와 CYP2C9 저해제인 fluconazole을 병용투여 하는 경우 SUs의 혈중농도 증가 및 저혈당의 위험이 증가할 수 있다.[28] 따라서 두 약물의 병용투여 시 주의깊은 혈당 모니터링이 필요하다.

본 연구에서 SUs와 항균제의 병용투여는 환자가 다른 요양기관을 이용하여 처방을 받는 경우가 가장 빈번하게 나타났다. 본 연구에 포함된 SUs와 항균제 병용투여는 식품의약품안전처에서 지정하는 병용금기 성분에 해당하지 않으므로, 우리나라에서 시행 중인 의약품 처방조제 지원 시스템에 의해 동일 처방전내에서 모니터링 될 수 없다는 문제점이 발생할 수 있다.

혈당강하제를 복용하는 당뇨병 환자에서 저혈당의 발생은 심각한 임상적, 사회적, 경제적 문제를 일으킬 수 있다. 약물에 의한 저혈당은 입원 및 의료비용을 증가시키는 것으로 보고되었다.[33,34] 특히, 연령이 증가하면서 혈중 알부민이 감소하게 되고 알부민과의 높은 결합력을 특징으로 하는 SUs의 사용으로 저혈당의 위험이 증대될 수 있다. 또한 고령자의 경우 자율신경계 기능 이상으로, 증상이 없거나 잠재적인 저혈당(occult hypoglycemias)이 발생할 가능성이 크다.[35,36] 따라서 고령자에게 신중한 약물 사용이 필요하며 당뇨병 치료 시 저혈당 발생을 유발할 수 있는 잠재적 약물상호작용을 고려해야 한다.[37]

본 연구는 국가 단위의 NHIS-NSC 데이터베이스를 분석하였고, 이는 우리나라 전 국민을 대표할 수 있다는 장점이 있다. 그동안 공단 자료는 진단명의 정확성과 타당도 문제가 단점 중 하나로 지적되어왔다. 하지만 본 연구는 당뇨병 상병명 유무와 상관없이 혈당강하제 약제의 병용투여 현황을 본 연구이다. 공단 자료가 청구를 목적으로 구축되었으므로 약물사용 관련 정보는 정확도가 높다는 점을 고려할 때 실제 임상을 타당하게 반영해 국내현황과 추세를 잘 반영할 수 있다는 장점을 가진다.

본 연구에서는 SUs와 항균제를 병용투여 시 잠재적으로 저혈당이 발생할 수 있는 약물상호작용을 분석하였으며 실제 병용투여로 저혈당이 발생했는지 여부를 분석하지는 않았다. 추후 병용약물을 투여받는 환자들을 추적조사하여 실제 저혈당의 발생여부를 분석할 필요가 있으며 저혈당에 영향을 주는 여러 위험인자, 특히 약물의 용량과 사용기간에 따른 저혈당 발생의 연관성에 관하여도 분석할 필요가 있을 것이다.

본 연구는 국내에서 SUs와 병용투여 했을 때 저혈당이 발생할 가능성이 있는 항균제를 제시하고, 병용투여 현황을 보여준 첫 연구이다. 국내에서는 지속적으로 의약품 처방조제 지원 시스템에 대한 추가 보완 정책을 가지고 있고 이에 대한 근거자료가 필요하다. 따라서 본 연구 결과는 잠재적 상호작용에 대한 국내 현황을 보여줄 뿐 아니라 의약품 처방조제 지원 시스템의 효율성을 높이기 위한 보완에 도움이 될 수 있을 것이다.

## 결 론

본 연구는 2013년도 NHIS-NSC 데이터베이스를 사용하여 SUs와 항균제의 병용현황을 파악하여 잠재적 약물상호작용을 분석하였다. 가장 빈번하게 사용된 SUs는 glimepiride였고 SUs와 상호작용으로 저혈당이 발생할 위험이 있는 항균제는 levofloxacin, ofloxacin, fluconazole, ciprofloxacin 순이었다.

## Acknowledgement

This work was supported by the National Research

Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2017R1A2B1001913).

이 연구는 국민건강보험공단의 자료(NHIS-2017-2-394)를 활용한 것으로, 연구의 결과는 국민건강보험공단과 관련이 없음을 밝힙니다.

## 참고문헌

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al*. Management of hyperglycaemia 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). Diabetologia 2012;55:1577-96.
2. Statistics Korea: 2016 statistical results about cause of death. Available at http://www.index.go.kr. Accessed July 03, 2018.
3. Korbel L, Spencer JD. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States. Journal of diabetes and its complications 2015;29:192-5.
4. Peleg AY *et al*. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes/metabolism research and reviews 2007;23:3-13.
5. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). Pathogens and Disease 1999;26:256-65.
6. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, *et al*. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis 2005;41:281-8.
7. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab 2012; 16(Suppl1):S27-36.
8. Lee YS, Lee JS, Lee SH. Analysis of drug interaction information. Korean J Clin Pharm 2009;19:1-17.
9. Samardzic I, Bacic-Vrca V. Incidence of potential drug-drug interactions with antidiabetic drugs. Pharmazie 2015;70:410-5.
10. Triplitt C. Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. Diabetes Spectrum 2006;19:202-11.
11. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. Age Ageing 1992;21:294-300.
12. Lee J, Lee JS, Park SH, *et al*. Cohort Profile: The national health insurance service-national sample cohort (NHIS-NSC), South Korea. Int J Epidemiol 2017;46:e15.
13. Lexicomp. Drugs interactions. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Pennsylvania, USA., 2018. Available from http://www.lexi.com/online. Accessed July 03, 2018.
14. MicroMedex Truven Health Analytics. Micromedex 2.0: Drug interactions (electronic version). Greenwood Village, Colorado, USA, 2018. Available from http://www.micromedexsolutions.com. Accessed July 03, 2018.
15. Tan A, Holmes HM, Kuo YF, *et al*. Coadministration of co-trimoxazole with sulfonylureas: hypoglycemia events and pattern of use. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015;70(2):247-54.
16. Parekh TM, Raji M, Lin YL, *et al*. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. JAMA Intern Med 2014;174(10):1605-12.
17. Carr R, Zed PJ. Octreotide for sulfonylurea-induced hypoglycemia following overdose. Ann Pharmacother 2002;36(11):1727-32.
18. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of gatifloxacin. Clin Infect Dis 2005;41(9):1269-76.
19. Gajjar DA *et al*. Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise. Pharmacotherapy 2000;20(6 Pt 2):76S-86S.
20. Park-Wyllie LY *et al*. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med 2006;354(13):1352-61.
21. Product Information: TEQUIN® (gatifloxacin) Tablets, Injection (2004), Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08543 USA , Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21061s023,024,21062s026,037lbl.pdf. Accessed August 13, 2018.
22. Hong EG. Drug Therapy of Elderly Diabetic Patients. Korean J Med 2011;80:635-42.
23. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. J Clin Epidemiol 1997;50:735-41.
24. Holstein A, Plaschke A, Hammer C, *et al*. Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:91-7.
25. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;111:405-14.
26. El Ghandour S, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. Prim Care Diabetes 2015;9:168-71.
27. Dear Healthcare Professional/Pharmacist Letter. Ministry of Food and Drug Safety, Seoul, Korea. Available from http://www.mfds.go.kr/brd/m_545/view.do?seq=279&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1. Accessed August 14, 2018.
28. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, *et al*. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. Clin Pharmacol Ther 2010;88:214-22.
29. Andre F, Peter F, Martin C. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. Clin Ophthalmol 2016;10:2433-41.
30. Lee JW, Woo SY, Park SJ, *et al*. Clostridium difficile Colitis after Topical Ophthalmic Use of Levofloxacin. Ewha Med J 2013;36(Suppl):S5-S8.
31. Actavis. Package leaflet: Information for the patient; Levofloxacin 5mg/ml Eye Drops Solution. Actavis, Barnstaple, EX32 8NS, UK, 2018. Available at https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.7357.pdf. Accessed July 03, 2018.
32. Allergan Pharmaceuticals Ireland. PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER Exocin: ofloxacin 0.3% w/v eye drops, solution. Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Co. Mayo, Ireland, 2018. Available from http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/2132153.PA0148_049_001.ec052f90-b0e7-414f-8476-61ea0b4f5da7.000001Product%20Leaflet%20Approved.131121.pdf. Accessed July 05, 2018.
33. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, *et al*. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. J Am Med Inform Assoc 2006;13:372-7.
34. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. Diabetes Care 2002;25:2109-10.
35. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care 2003;26:1902-12.
36. Daniele S. Sulfonylureas and their use in clinical practice. Arch Med Sci 2015;11:840-8.
37. Vestal RE. Drug use in the elderly: a review of problems and special considerations. Drugs 1978;16:358.