

약물관련 이슈

약물 위해관리의 필요성

저자 최혁재
경희의료원 예제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

약물 위해관리(Risk Management)는 약물의 투여되기까지의 전 과정에서 발생하는 위해와 이익을 평가하여 위해를 최소화하는 과정을 포괄한다. 특히 그 중에서 위해중재와 위해정보교류의 실질적 시행은 약물유해반응의 감소 및 약업경제적 향상의 측면에서 매우 중요하다. 몇몇 외국의 사례에서 볼 수 있듯이 위해관리의 적극적 가동이 부적절한 약물사용을 줄일 수도 있고, 미온적인 대응으로 인해 국민건강이나 의료보험 재정 등에 큰 악영향을 줄 수도 있는 것이다. 환자와의 접점에 있는 약사들이 이 약물 위해관리의 성공적 시행을 위해서 가장 중요한 역할을 담당할 수 있다.

키워드

약물 위해관리, 약물유해반응 감소, 의료보험재정 안정화

1. 약물 위해관리(Risk Management)의 필요성

(1) 약물 위해관리의 개념

약물 위해관리(Risk Management)란 약물이 개발, 시판 및 소비되는 전 과정에서 발생하는 위해와 이익을 평가하여 위해를 최소화하는 총괄적이고 지속적인 과정이다. 즉, 위해관리는 위해 사실이 무엇인지 규명하는 것이 첫 번째이며, 그 다음으로 이렇게 밝혀진 위해 사례를 어떻게 줄일 수 있을 것인지, 그리고 그러한 활동이 제대로 효과를 나타내었는지 다시 확인하는 일련의 과정이다. 위해관리의 각 단계는 아래 그림과 같이 세부적으로 5단계로 나누어진다.



Fig.1. 약물 위해관리의 5단계(from 약물역학(대한약물역학위해관리학회))

약물 위해관리의 각 단계의 기능을 약술하면

- ① Risk Assessment(위해측정) : 약물의 위해사례를 수집하고 확인하여 위해의 정도를 평가
- ② Risk Confrontation(위해수준 결정) : 의학적 손익과 사회적인 측면에서의 수용 가능한 수준을 결정
- ③ Risk Intervention(위해중재) : 위해를 통제하며 최소화하는 조치를 취함
- ④ Risk Communication(위해정보교류) : 위해관련 정보와 조치 사항을 상호교환
- ⑤ Risk Management Evaluation(위해관리평가) : 각 단계의 수행 활동의 효과를 재평가하는 작업을 통하여 개선 혹은 보완

위와 같은 약물 위해관리 활동은 개발신약에 대한 안전성 평가뿐만 아니라 기존 약물의 올바른 사용까지 포괄하는 것을 말한다. 약물 사용에 따른 위해는 인지하지 못하는 요인들에 의해서도 발생하지만, 의약전문가와 환자 본인의 실수 및 고의에 의한 과오에 의해서도 생길 수 있기 때문이다. 따라서 효과적인 관리를 위해서 체계적이며 다각적인 방지대책이 필요하므로 학계, 정부, 제약사 및 시민단체까지의 총체적인 참여가 필요한 실정이다.

(2) 위해 중재, 위해정보교류의 역할에 대한 조망

약물 위해관리단계 중의 3, 4번째 단계인 위해 중재 및 위해정보교류의 역할은 특히 바로 앞에서도 언급한 투약 과정에서의 인간에 의한 과오로 발생하는 약물 이상반응이나 기타 안전사고의 교정이라는 면에서 특히 중요한 의미를 가진다.

위해중재의 방법에는

- ① 의료인이나 환자에게 교육이나 교류를 증가시키는 방법(Targeted education and outreach)
- ② 위험을 줄이는 처방이나 약물사용을 활성화시키는 재확인 체계, 과정 혹은 형식(Reminder system)
- ③ 약물의 적응군과 금기군에 대하여 처방, 조제 및 복용을 지도하는 실행연관 접근법(Performance-linked access system) 등을 포함한다.

그 실제적인 시행 대책으로는 허가의 취소 혹은 일부 변경, 회수 또는 폐기의 지시, 라벨링 정보의 조정, 약물의 판매촉진과 광고 규제 등의 방법도 있으며, 의약품의 사용처를 극히 제한하는 등의 여러 가지 방법이 있다. 즉, 위해중재의 역할은 현상에 대한 직접적 통제의 단계라고 할 수 있다.

위해정보교류의 목적은 위해의 위험성 증가를 차단하고 보다 효과적이고 안전한 사용을 계도하는 것이다. 또한, 새로운 위해정보 발생의 전파, 환자용 라벨링의 효과적 사용을 포함하며, 필요 시, 매스미디어를 통하여 위해정보가 소비자에게 직접 전달되도록 하기도 한다. 즉, 위해정보교류는 의약전문가 간에, 전문가와 소비자 간에, 소비자에게 직접 정보를 전달하는 것을 포괄하며, 위해의 발생을 자발적으로 인식하고 통제하며, 협조할 수 있도록 돕는 역할을 가진다고 할 수 있다.

2. 효과적인 약물 위해관리의 사례

위와 같은 약물 위해관리를 효과적으로 시행하여 기존 약물관리의 문제점을 파악하여 부각시키고, 그에 대하여 직접적인 해결을 도출하거나 관행처럼 잘못 시행되어 오던 약물의 잘못된 사용을 밝혀낸 성

공 사례 및 관리가 제대로 이루어지지 않아 위해관리에 실패했던 국외 사례 들을 통해 약물 위해관리의 필요성과 특히 앞서서도 별도로 그 역할을 언급했던 위해중재 및 위해정보교류 단계의 필요성을 강조함으로써, 약물 위해관리의 필수성을 인식하기 시작했고, 빠른 속도로 그 시행을 넓혀가고 있는 우리나라에서도 참고할 만한 사례로 삼고자 한다.

(1) 약물 과소이용과 과대이용의 폐해

약물치료를 순응하지 않는 환자는 처방에 따라 잘 복용하지 않고 약물을 많이 남기는 과소이용자와, 약물에 대한 선호도가 높은 이유 등으로 진료과를 불문하고 많은 약물을 처방받아 약을 과다하게 축적하는 과대이용자로 분류할 수 있다. 두 가지 모두 개인의 성향에 의해 좌우되는 경우가 많으나 과대이용자의 경우에는 우리나라의 의료수급자와 같이 본인부담금이 거의 부과되지 않는 경우에 특히 많기 마련이다.

스웨덴 지역 16개 지역약국에서 2002년 1년 동안 총 3,636건의 리필 처방전을 수집하여 분석한 연구에 따르면, 리필순응도가 80% 이하인 환자에서 평균 90~100일에 달하는 치료기간 당 중간 값은 53일로 측정되었다. 이 기간 동안 과소이용자로 분류되는 환자들은 처방받은 약의 반도 복용하지 않는 것으로 나타났다. 반면에 리필순응도가 120% 이상인 과대이용자의 경우에는 치료기간의 중간 값인 53일 중 무려 40일간 약물을 남용하는 것으로 나타났다. 이들 중 본인부담금을 면제받는 환자의 경우, 면제받지 않는 환자보다 1인당 추가비용이 4,300달러가 더 발생하는 것으로 나타났다. 연간 비용으로 추계하면 스웨덴만 총 1억 9천만 달러의 거액이 약물남용으로 지출되는 것으로 나타났다.

따라서 이들 내용을 종합하면 과소이용자의 약물복용정도는 질병치료를 실패할 수준이었고, 과대이용의 경향은 약물유해반응이 발생하기에 충분했으며, 불필요한 경제적 비용도 예상보다 훨씬 더 발생시킨다는 것을 검증한 것이다. 이와 같은 경우에는 적극적인 위해 중재를 실시함으로써 과대이용으로 인한 약물남용을 줄이는 것이 급선무이고, 못지않게 소비자에 대한 직접적인 위해정보교류를 실시하여 복약순응도를 향상시킬 필요가 있는 경우라고 할 수 있다. 물론 이 사례는 세계에서 가장 약물 복용량이 많은 우리나라에서 보다 적극적으로 평가되어야 할 분야일 것이다.

(2) 벤플루렉스의 장기 유통 사례

펜플루라민(Fenfluramine)은 악명 높은 다이어트 약물로 유명세를 떨쳤다. 중추신경계의 세로토닌 신경계를 저해하는 약물로서 식욕억제제의 기능을 가진 펜플루라민은 원발성 폐동맥 고혈압, 심장판막 병변 등의 심각한 부작용을 일으켜 1997년 퇴출되었다. 특히 아직도 식욕억제제로 널리 사용되고 있는 펜터민과 병용하였을 때 체중감량효과가 더 크다는 임상연구결과가 발표되고 나서 사용량이 한때 급격한 증가를 보이기도 했다. 중국에서는 이보다 한참 더 늦은 2009년이 되어서야 국가식품약품감독관리국에서 판매를 중지시켰다. 매년 비만환자의 상승폭이 큰 중국에서도 펜플루라민의 부작용을 감당하기는 어려웠던 것이다.

그런데, 프랑스에서 시행된 연구결과에 의하면, 이와 유사하면서도 위험했던 일이 최근까지도 벌어진 것으로 나타났다. 1976년부터 2009년까지 프랑스에서 시판되었던 펜플루라민의 유도체인 다이어트 약물 벤플루렉스(Benfluorex)에 의한 심장판막부전증 사망률을 후향적으로 추정한 결과 약 30년 동안 3,100건의 심장판막부전증 입원발생 및 이로 인한 1,300건의 사망발생과 연관되었을 것으로 파악이 된

것이다. 더군다나 이 연구에서는 벤플루렉스가 원인이 된 원발성 폐고혈압증은 대상에서 제외하였기 때문에 오히려 위험도가 과소 추정되었을 가능성도 내포하고 있는 것이다. 이 연구는 프랑스 메디코 대규모 보험자료를 이용한 후향적 코호트연구¹⁾에서 밝혀졌고, 프랑스 의약품안전청에서 제공한 1976년 ~ 2009년까지의 벤플루렉스 사용량 자료를 이용하여 약물의 노출 수준을 파악하였기 때문에 정확한 결과라고 할 수 있다. 결론적으로 유사한 약물인 펜플루라민이 이미 퇴출된 다음에도 12년 동안 수많은 유해반응을 일으키면서도 그 유도체가 '메디에이터(Mediator)'라는 이름으로 판매되었고, 이로 인해 수많은 비난을 의약품안전청이 감수해야 했던 것을 볼 때, 프랑스 의약품 안전관리체계의 전반적인 개혁이 필요하다는 논리의 근거가 되었던 사건이 된 것이다. 이 경우에는 앞서 퇴출된 펜플루라민에 대한 위해 정보교류가 전문가 간에, 소비자 간에 제대로 전파되지 않은 것으로 보이며, 이로 인해 펜플루라민의 소비자층이 벤플루렉스로 이동했을 가능성도 농후한 것으로 추정된다. 물론 즉시 퇴출이라는 위해중재는 내려졌지만, 그 시기가 문제가 된 것이다.

(3) 시스템을 통한 마약성 진통제의 사용감소 사례

마약성 진통제(Prescription opioid analgesic, POA)의 오남용은 비합법적으로 구입한 약물에 의한 사망사례의 90% 이상의 원인이 된다. 즉, 진통의 목적이 아닌 환각 등의 목적으로 불법 오남용이 지속되면 내성의 발생으로 인한 과다투여로 인해 직접적인 사망이 발생할 가능성이 농후하다는 것이다. 특히 미국과 캐나다 지역에서 이 마약성 진통제의 오남용은 공중보건상의 중대한 위협이 되고 있다. 캐나다 BC주와 온타리오주에서 사망검시자료(Provincial coroner's data)를 이용하여 4가지의 마약성 진통제, 펜타닐(Fentanyl), 하이드로몰폰(Hydromorphone), 모르핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone)으로 인해 발생한 표준화 사망률²⁾을 조사한 결과, 그 통계적 관련성이 강하게 나타났다. 약국판매데이터를 이용하여 2005년에서 2009년까지 5년 동안 위 4개 약물의 인구 1,000명당 일일 평균 상용량(Defined Daily Dose per 1000 population/day)을 산출한 결과, 온타리오주에서는 이 중 3개 약물로 인한 사망률이, BC주에서는 2개 약물로 인한 사망률이 실제로 증가한 것으로 나타났다.

그러나, 캐나다에서 이 마약성 진통제의 오남용을 방지하기 위한 시스템의 가동이 양호한 결과를 나타냈다는 연구결과도 있다. 캐나다에서는 국가의료보장제도를 채택하고 있으며, 파마넷(Pharmanet)이라는 시스템을 통해 진료의는 환자의 약물 복용력 전체를 열람하는 것이 가능하고, 캐나다 보건당국도 중복 처방으로 인한 보험재정 낭비를 막는 효과를 거두고 있다. 즉, 한국의 DUR과 유사한 중앙관리시스템을 운영하고 있는 것이다. 그런데, 이 파마넷이 마약성 진통제 및 또 다른 오남용을 유발하기 쉬운 약물인 벤조디아제핀(Benzodiazepine)계 약물의 약물쇼핑 등을 억제하는 효과가 있다는 연구결과가 나온 것이다.

1993년부터 1997년까지의 처방조제데이터를 사용하여 파마넷 시행 전후로 의료급여환자와 65세 이상 노인환자를 대상으로 마약성 진통제와 벤조디아제핀계 약물의 부적절한 처방이 얼마나 감소되었는지를 확인한 결과, 두 그룹의 환자 모두 부적절한 처방의 감소가 확인된 것이다. 제도 시행 이후, 마약성

1) 전향적 코호트 연구는 약물노출과 유해사례발생과의 관련성이 연구시작시점 이후가 되나, 그 시점 훨씬 이전으로 거슬러 올라가 관련성을 추적확인하는 연구모델이 후향적 코호트연구이다. 객관적이고 신뢰할만한 과거기록이 있는 경우에만 가능하며, 관찰을 시작하는 과거의 시점에서 해당 질병의 발병이 없었다고 확인할 수 있는 사람들만 구성원이 될 자격을 지닌다. 전향적 코호트 연구에 비하여 추적관찰에 소요되는 긴 시간을 효율적으로 단축할 수 있는 장점이 있으며, 건강보험청구자료 등 대규모 데이터베이스를 이용하여 연구를 수행할 때 활발한 연구가 진행된다. 심실부정맥 유발 가능성이 제기 됨에 따라 2000년 자진 철회된 시사프라이드의 경우가 후향적 코호트 연구의 대표적인 예라고 할 수 있겠다.

2) 정정사망률(Age adjusted death rate, standardized mortality rate)이라고도 한다. 사망률을 비교하기 위하여 분모가 되는 인구의 연령구성을 보정하여 표현한 것이다. 조사사망률(粗死亡率)은 노년인구가 많은 지역에서 당연히 높게 되기 때문이다.

진통제의 부적절한 처방률은 32.8% 감소하였고, 벤조디아제핀의 부적절한 처방률은 48.6% 감소한 것이다. 즉, DUR 같은 중앙시스템의 활용을 통해 약물 복용력 전체를 조망하면서 처방의 적절성을 검토하는 것이 그만큼 부적절한 처방감소를 통해 약물유해반응과 이로 인한 피해를 줄이는데 실제적인 도움을 줄 수 있다는 결과로서 적극적인 위해중재와 전문가 간 위해정보교류의 병행이 긍정적인 결과를 낳은 대표적인 사례라고 할 수 있다.

3. 결어

위에서의 사례들처럼 약물 위해관리를 통해 얻을 수 있는 것은 크게 약물유해반응의 감소와 약물효과의 최대 발현을 통해 얻을 수 있는 질병치료의 성공과, 불필요한 약물과다투여 비용의 감소를 통한 경제적 효과라고 할 수 있겠다. 이 약업경제적인 효과는 전체 보험재정의 누수방지라는 효과와 직결되면서 전체적인 의료보험급여의 안정화라는 선순환을 낳기 때문에 적극적인 약물 위해관리는 꼭 병행되어야 할 정책인 것이다. 더군다나 약물 위해관리는 위해정보교류의 면에서도 보듯이 의약전문가만을 대상으로 시행되기 보다는 소비자인 환자들에게 효과적으로 시행될 때, 자발적인 효과를 기대할 수 있는 것이다. 약물 부작용보고의 보고건수가 이미 선진국 수준으로 진행되고 있고, DUR의 도입과 보급도 타국에 비해서 상당히 빠른 경과를 보이고 있는 우리나라의 경우를 볼 때, 이 약물 위해관리의 성패여부는 환자와의 접점에서 직접 약물 복용력을 관리할 수 있는 약사의 관심과 참여도가 무엇보다 중요하다는 것을 알 수 있다.



약사 Point

1. 효과적이면서 안전한 약물요법을 위해서는 적극적인 약물 위해관리가 필수적이다.
2. 약물 위해관리의 성공적 시행을 위해서는 환자의 약물복용력을 관리해줄 수 있는 약사의 역할 수행이 필수적이며, 성패여부를 가름할 수 있다.

■ 참고문헌 ■

- 1) 약물역학, 대한약물역학위해관리학회 공저, 서울대학교 출판문화원, 2011
- 2) Kristin Krigsman, et al., Refill non-adherence to repeat prescriptions leads to treatment gaps or to high extra costs, *Pharam World Sci*, 2007, 29:19-24
- 3) Alain Weill, et al., Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2010, 19:1256-1262
- 4) Benedikt Fischer, et al., High correlations between levels of consumption and mortality related to strong prescription opioid analgesics in British Columbia and Ontario, 2005-2009, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2013, DOI:10 1002/pds, 3404
- 5) Colin R. Dormuth, et al., Effect of a centralized prescription network on inappropriate prescriptions for opioid analgesics and benzodiazepine, *CMAJ*, 2012, DOI:10 1503/cmaj, 120465
- 6) 다음카페, <http://cafe.naver.com/beautyskinbody/9336>
- 7) 연합뉴스, <http://news.naver.com/main/read.nhn?mode=LSD&mid=sec&sid1=102&oid=001&aid=0002446638>