

## 건강보험청구자료와 의약품정보데이터베이스를 이용한 중환자실 약물상호작용 분석<sup>†</sup>

이현주<sup>1</sup> · 윤단비<sup>2</sup> · 박소현<sup>3</sup> · 정선영<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 서울대학교병원 서울대학교 흉부외과 교실 · <sup>2</sup> 성균관대학교 통계학과 · <sup>3,4</sup> 중앙대학교 약학대학  
접수 2018년 10월 2일, 수정 2018년 11월 14일, 게재 확정 2018년 11월 14일

### 요약

약물상호작용은 두 개 이상의 약제를 함께 사용하면서 서로 영향을 미치는 것으로, 임상적으로 약효의 변화와 함께 약물이상반응을 초래할 가능성이 있다. 본 연구는 건강보험청구자료를 이용하여 중환자실에서 노인환자를 대상으로 마약성 진통제와 중환자실 다빈도사용 약제의 병용처방 현황 및 잠재적 약물상호작용을 파악하고자 하였다. 2016년 고령환자데이터셋과 의약품정보데이터베이스인 Micromedex를 분석에 사용하였다. 전체 대상자 1,327,455명 중 중환자실에서 마약성 진통제를 처방한 환자는 20,050명으로 평균 나이는 76.4세였고 중환자실 재원일수는 중앙값 3일이었다. 전체 환자 중 91.1%에서 병용처방이 이루어졌고, 환자당 병용처방 약물개수는 중앙값 3개 (범위, 0-25)이었다. 마약성 진통제와 약물상호작용이 있는 약물은 54.3%에서 처방되었다. 다변수 로지스틱 회귀모형으로 잠재적 약물상호작용 관련요인을 파악한 결과, 관련요인은 수술, 병용약물수, 연령, 응급실을 통한 입원이었다.

주요용어: 노인, 로지스틱 회귀모형, 마약성 진통제, 약물상호반응, 중환자실.

### 1. 머리말

약물상호작용은 두 개 이상의 약제를 함께 사용하면서 서로 영향을 미쳐 발생하는 것으로, 상호 작용의 결과로 약의 본래 효력을 강화 또는 약화시킬 경우 임상적으로 약물이상반응 (adverse drug reaction)을 일으킬 가능성을 동반한다 (Spoelhof 등, 2017). 이와 같은 잠재적 약물상호작용 (potential drug-drug interaction; pDDI)은 여러 가지 약제를 함께 사용해야 하는 환경, 즉 노인이나 중환자실에서 발생할 가능성이 크다.

노인환자는 체내 수분량이 감소하고 지방의 축적은 증가하며, 신장기능이나 간 기능의 저하로 약물 대사 속도가 느려지는 등 약동학적 및 약력학적 변화와 함께 혈증 약물농도 변화와 약물이상반응이 발생할

<sup>†</sup> 이 논문은 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(grant no. NRF-2017R1D1A1B03032231)에 의하여, 건강보험심사평가원 고령환자데이터셋 (HIRA-APS-2016-0064)을 이용하여 수행하였습니다.

<sup>1</sup> (03080) 서울특별시 종로구 대학로 101 (연진동 28), 서울대학교병원 서울대학교 흉부외과 교실, 임상부교수.

<sup>2</sup> (03063) 서울특별시 종로구 성균관로 25-2, 성균관대학교 통계학과, 석사과정.

<sup>3</sup> (06974) 서울특별시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 약학대학, 학사과정.

<sup>4</sup> 교신저자: (06974) 서울특별시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 약학대학, 조교수.

E-mail: jsyoung@cau.ac.kr

가능성이 높다 (Kim 등, 2018). 최근 수명의 연장과 함께 노인환자에서 여러 가지 만성 질환의 동반으로 인한 다제약제 (polypharmacy) 사용 비도가 증가하고 있다 (Park 등, 2018). 국내 건강보험청구자료 분석 결과, 65세 이상 환자에서 5개 이상의 약물 병용처방률을 86.4% (Kim 등, 2014), 6개 이상 약물 병용처방률을 65.2% (Nam 등, 2016)로 각각 보고하였다. 그러나 이 연구들은 외래 환자를 대상으로 한 것으로 현재까지 국내 중환자에 입원한 노인 환자를 대상으로 보고된 연구는 적다.

Han 등 (2017)에 따르면 국내에서 중환자실 입원 환자 중 70세 이상의 노인환자의 비율은 2015년 49.5%를 차지하였으며 이 비율은 2011년부터 꾸준하게 증가하고 있다. 중환자실에서는 임상적으로 중증도가 높은 환자들을 대상으로 투약되는 약물의 종류가 다양하고, 환자의 상태 변화에 따라 많은 약물을 동시에 사용하게 된다. Zheng 등 (2018)은 2000년부터 2016년까지 영문으로 출판된 논문들의 체계적 문헌고찰 결과, 중환자실 입원하는 환자들의 67%에서 pDDI를 경험하는 것으로 보고하였다. 그러나 이 연구에 포함된 논문들은 소규모의 단일 병원 연구결과가 대부분이었다.

우리나라는 전국민 건강보험제도를 운영하고 있어 전체 인구에 대한 의료이용양상을 파악 가능하여, 최근 건강보험청구자료를 이용한 분석에 관심이 증가하고 있다. 의약품정보데이터베이스는 전자저널 등 1차 문헌의 자료들을 포괄적으로 평가하여 제공하는 웹데이터베이스 형태의 3차 자료원을 의미하며, 임상 현장에서는 약물의 효능효과, 약물상호작용, 독성 정보를 조회하는 용도로 Micromedex, Lexicomp, UpToDate 등의 다양한 데이터베이스가 활용되고 있다. 최근에는 각 나라마다 사용가능한 약물의 종류 등에 따라 다양한 pDDI의 유병률을 보고하고 있으며 (Rodrgues, 2017; Vanham, 2017), 주요 데이터베이스에 따른 유병률의 차이도 보고된 바 있다 (Fung 등, 2017; Jankovic 등, 2018). 각각의 의약품정보데이터베이스는 서로 보완적인 역할을 하는 것으로 파악되고 있으며, 이와 더불어 각 나라에서 사용가능한 약물의 종류가 다르기 때문에 국내 데이터를 분석하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 건강보험청구자료를 활용하여, 중환자실 입실 노인환자를 대상으로 의약품정보데이터베이스 상 금기 또는 주의 사용하도록 권고하고 있는 pDDI의 사용현황과 관련 요인을 파악하고자 하였다.

한편 2018년 새롭게 발표된 성인 중환자실에서의 통증, 진정, 섬망 조절 가이드라인 (Devlin 등, 2018)에 따르면 진정에 앞서 적절한 진통이 중요함을 강조하였다. 마약성 진통제는 중환자실에서 가장 우선적으로 추천되는 진통제이다. 그러나 마약성 진통제는 진정, 섬망, 호흡 억제, 장운동 저하 등 부작용을 일으킬 수 있어 사용시 주의가 필요하다. 본 연구에서는 건강보험청구자료를 이용하여 중환자실에서 마약성 진통제를 사용하고 있는 노인환자들을 대상으로 중환자실에서 다빈도로 사용되고 있는 약제들과의 병용사용 현황과 마약성 진통제와의 pDDI 유병률을 분석하고자 하였다.

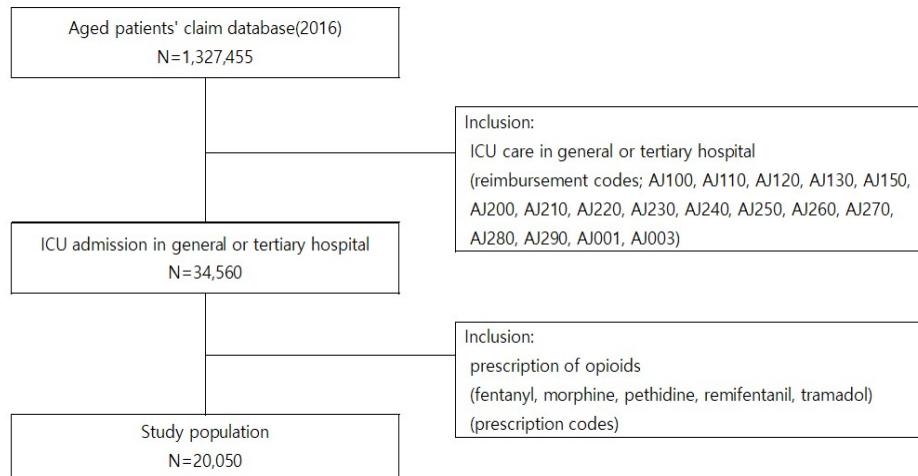
## 2. 연구 방법

### 2.1. 연구자료 및 연구대상자

건강보험심사평가원에서 제공하는 고령환자데이터셋 (APS; the aged patients' sample)를 이용하여 후향적 분석을 시행하였다. 고령환자데이터셋은 매년 청구자료를 나이와 성별로 충화하여 추출한 표본자료로 국내 65세 이상 노인환자의 약 20%에 해당한다.

고령환자데이터셋을 사용하여 2016년 1월부터 12월까지 중환자실 입원 환자 중 마약성 진통제를 1회 이상 청구한 환자를 연구대상으로 하였다. 중환자실 입원 여부는 중환자실 입원 산정 코드 (AJ100, AJ200, AJ110, AJ120, AJ130, AJ150, AJ210, AJ220, AJ230, AJ240, AJ250, AJ260, AJ270, AJ280, AJ290, AJ001, AJ003)를 사용하여 파악하였고, 요양기관 중 상급종합병원과 종합병원을 대상으로 하였다. 중환자실에 1회 이상 입원한 청구기록이 있는 경우 첫 번째 입원만을 분석에 포함하였다. 분석에 포함된 마약성 진통제는 중환자실 처방 상위 5가지인 fentanyl, morphine, pethidine, remifentanil,

tramadol로 주사용, 경구용, 외용 제재를 모두 포함하였다. 본 연구는 서울대학교 의학연구윤리심의위원회에 의해 심의면제를 승인받고 진행하였다 (IRB 1809-096-974).



**Figure 2.1** Flow diagram of patient selection. We selected elderly patients using opioids in ICU using reimbursement codes and prescription codes. Patients who admitted in the general hospital or tertiary hospital included.

## 2.2. 잠재적 상호작용약물 정의

중환자실에서 다빈도로 처방되는 약물들을 약효군별 항생제 (antibiotics), 항진균제 (anti-fungal agents), 진정제 (sedatives), 비마약성 진통제 (non-opioid analgesics), 신경근차단제 (neuromuscular blocking agents), 혈관수축제 (vasopressor), 항간질제 (anti-epileptic drugs)로 분류하여 각 약효군에서 대표적인 약물들을 분석에 포함하였다. 모두 84개의 약물이 포함되었고 이중 carbamazepine과 gabapentin은 비마약성 진통제와 항간질제에 모두 포함되었다 (Table 2.1).

pDDI를 파악하기 위해서 Micromedex Drugdex (TM) (Thomson, Greenwood, CO, USA, version 2011; Micromedex)를 사용하였다. Micromedex는 pDDI 연구에 가장 빈번하게 사용하는 의약품정보데이터베이스로 (Zheng 등, 2018; Fung 등, 2017), 약물 개별 성분명의 조합으로 검색을 하여 pDDI의 정보를 심각도 (contraindicated, major, moderate, minor)와 문헌보고도 (excellent, good, fair and unknown)에 따라 분류하여 정의하였다 (Table A.1). 마약성 진통제와 다른 병용 약물간의 pDDI를 우선적으로 분석하였고, 이와 별도로 마약성 진통제군 내에서 마약성 진통제 약품 사이에 발생하는 pDDI를 분석하여 제시하였다.

## 2.3. 연구대상자 특성 및 잠재적 상호작용 약물 사용률 분석

중환자실 입실하여 마약성 진통제를 처방받은 노인 환자들의 성별, 연령군, 병용약제수 등 특성을 파악하였다. 동반 질환의 영향을 고려하기 위하여 Charlson comorbidity score를 산출하였는데, 이를 위

**Table 2.1** List of medications included in analysis

Drug class	Drug names
Antibiotics	amoxicillin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, nafcillin, piperacillin/tazobactam, cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, ertapenem, imipenem/cilastatin, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, tigecycline, azithromycin, gentamicin, tobramycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, metronidazole, colistin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, isoniazid, pyrazinamide, rifampin, ethambutol
Anti-fungal agents	voriconazole, fluconazole, caspofungin, micafungin, anidulafungin, amphotericin B, ambisome, nystatin
Sedatives	midazolam, lorazepam, alprazolam, propofol, dexmedetomidine, haloperidol(intravenous), olanzapine, risperidone, quetiapine, chloral hydrate
Non-opioid analgesics	ketamine(intravenous), acetaminophen, ketorolac(intravenous/intramuscular), ibuprofen, gabapentin, carbamazepine
Neuromuscular blocking agents	vecuronium, rocuronium bromide, cisatracurium, atracurium
Vasopressors	dobutamine, dopamine, epinephrine, norepinephrine, isoproterenol, phenylephrine, milrinone, vasopressin, labetalol
Anti-epileptic drugs	carbamazepine, clobazam, divalproex sodium, fosphenytoin, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pentobarbital, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, topiramate, valproic acid, zonisamide

해 중환자실 입실 이전 주요 질환 동반상태를 ICD-10 코드를 사용하여 정의였다. 청구코드를 사용하여 중환자실 재원 중 인공호흡기 적용, 중환자실 재원 기간, 사망 여부를 파악하였다.

중환자실에서 마약성 진통제 (fentanyl, morphine, pethidine, remifentanil, tramadol)과 함께 84개의 대상 약물들의 병용 처방을 분석하였고, DDI가 보고된 약물들의 사용을 따로 분석하였다.

연속형 변수 중 나이는 평균값과 표준편차를 사용하였고, 이외의 경우에는 중앙값과 변수 구간(range)으로 표기하였다. 범주형 변수는 빈도수와 비율 (%)로 표기하였다. 나이는 65세 이상~75세 미만, 75세 이상~85세 미만, 85세 이상으로 분류하였다. 분석에 포함된 약물의 처방 현황은 1개 이상 청구가 있는 경우 포함하였고, 환자별로 동일 약물에 대해 여러 번의 처방이 있는 경우 한 번으로 처리하였다. pDDI와 관련된 환자 처방 건수는 최소 1개 이상의 pDDI가 있는 경우로 포함시켰다. 모든 분석은 마약성 진통제군과 병용 약물 간의 pDDI를 기준으로 제시하였고, 마약성 진통제군 내의 pDDI는 이와 별도로 필요시 결과를 제시하였다.

#### 2.4. 잠재적 상호작용 관련요인 규명을 위한 모델구축 및 평가

마약성 진통제와 관련된 pDDI에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석을 사용하여 관련요인을 분석하였다. 먼저 교차분석을 통하여 통계적으로 유의한 차이를 보이는 변수들과 함께 임상적으로 중요성이 있는 성별과 CCI를 독립변수로 고려하였다. 잠재적 상호작용 관련 요인의 주요 변수로 성별, 연령군, 병용약제수 (마약성 진통제 제외), 입원경로 (응급실), Charlson comorbidity index, 수술, 중환자실 재원기간을 고려하였다. 개별 요인들에 대한 단변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였고, 다변수 로지스틱 회귀모형에 각 요인 추가에 따른 모델 기여도를 평가하였다. 또한 각 요인의 주효과 이외에 주효과 간 상호작용 항을 로지스틱 회귀모형에 포함하여, 상호작용항의 모델 기여도를 평

가하였다. Hosmer and Lemeshow goodness-of-Fit Test 결과와 c-statistics 값을 통하여 모형 적합도를 확인하였다 (Hosmer 등, 1997). p-value는 유의수준 0.05 이하를 의미 있는 것으로 정의하였다. 분석은 SAS statistical package version 9.4를 이용하여 실시하였다.

### 3. 연구결과

2016년 고령환자데이터셋 대상 환자 1,327,455명 중 34,560명 (2.6%)가 상급종합병원 또는 종합병원 중환자실에 입원하였다. 이들 중 중환자실 입원 기간 동안 1회 이상 마약성 진통제 (fentanyl, morphine, pethidine, remifentanil, tramadol)을 처방받은 환자는 20,050명이었다 (Figure 3.1).

대상 환자의 평균 연령은 76.4세였고 남성과 여성의 비율은 비슷하였다. 중환자실에는 3일 (중앙값) 입원하였고, 전신 마취 하에 수술적 치료를 받은 환자는 56.2%였다. 연구대상 환자에서 마약성 진통제의 청구 현황은 Table 3.1에 제시되었다. 처방 빈도는 tramadol, pethidine, fentanyl, remifentanil, morphine의 순서로 많이 청구되었다. 다빈도 처방 84종 약물들의 병용 처방 현황을 분석하였다. 전체 환자의 91.1%에서 다빈도 약물이 병용 처방되었고, 환자당 마약성 진통제를 포함하지 않은 병용 처방 약물의 개수는 중앙값 3개 (범위 0-25)이었다. 병용 처방은 연령군별로 85세 이상에서 감소하는 추세를 보였다.

**Table 3.1** Characteristics of critically ill elderly patients using opioids in ICU

Variables	Total (N=20,050)	
	N	(%) or (range)
Age (years, mean, SD)	76.4	(6.9)
65 ≤ age < 75	8,629	(43.1)
75 ≤ age < 85	8,769	(43.7)
85 ≤ age	2,652	(13.2)
Sex		
Male	10,074	(50.2)
Admission route (emergency)	11,242	(56.1)
Charlson comorbidity index	2	(1-4)
Surgery	11,261	(56.2)
Mechanical ventilator apply	5,549	(27.7)
ICU length of stay (days, median, range)	3	(1-365)
Hospital mortality	2,247	(11.2)
Prescription of opioid analgesics		
Fentanyl	6,964	(34.7)
Morphine	3,593	(17.9)
Pethidine	7,202	(35.9)
Remifentanil	6,630	(33.1)
Tramadol	13,967	(69.7)
Number of co-prescribed drugs (median, range)*	3	(0-25)
< 3	9,015	(45.0)
3-5	7,608	(37.9)
> 5	3,427	(17.1)
Number of pDDIs per patient (median, range)	1	(0-25)

\* Number of prescribed drug ingredients excluding opioid analgesics

중환자실 다빈도사용 84종의 약물 중 Micromedex에 의해 마약성 진통제와 pDDI가 보고된 약물조합은 108가지였고, 마약성 진통제 군 내에서 일어나는 pDDI 약물조합은 10가지였다. 마약성 진통제 군을 포함한 pDDI의 유병률은 68.0%였고, 마약성 진통제 군을 제외한 pDDI의 유병률은 54.3%였다. 한 환자당 pDDI는 중앙값 1건으로 최대로 발생한 pDDI는 25건이었다. 약효군 별로 많이 처방된 pDDI

약물조합과 Micromedex에서 제공하는 심각도와 문헌보고도를 정리하였다 (Table 3.2). 마약성 진통제와 pDDI가 가장 많은 약효군은 진정제로 48.8%에서 관찰되었다. 가장 많이 처방된 pDDI 약물조합은 propofol-remifentanil로 전체 환자의 22.3%에서 처방되었고 이어 propofol-fentanyl, midazolam-fentanyl의 순서였다.

**Table 3.2** Prevalence and most frequent drug pairs of potential drug-drug interaction with opioid analgesics

Drug classes / Most frequent drug-drug pairs	Prescriptions of pDDI		Evidence of pDDI	
	N	(%)	Severity	Documentation
<b>Total</b>				
Including opioid analgesics	13,642	(68.0)		
Excluding opioid analgesics	10,888	(54.3)		
Antibiotics	1,178	(5.9)		
Ciprofloxacin - Tramadol	432	(2.2)	Major	Fair
Clarithromycin - Tramadol	223	(1.1)	Major	Fair
Ciprofloxacin - Pethidine	189	(0.9)	Major	Fair
Anti-fungal agents	565	(2.8)		
Fluconazole - Tramadol	442	(2.2)	Major	Fair
Fluconazole - Pethidine	250	(1.2)	Major	Fair
Fluconazole - Fentanyl	243	(1.2)	Major	Excellent
Sedatives	9,776	(48.8)		
Propofol - Remifentanil	4,468	(22.3)	Major	Fair
Propofol - Fentanyl	3,413	(17.0)	Major	Fair
Midazolam - Fentanyl	3,071	(15.3)	Major	Fair
Propofol - Pethidine	2,793	(13.9)	Major	Fair
Midazolam - Morphine	1,453	(7.2)	Major	Fair
Non-opioids analgesics	532	(2.7)		
Ketamine - Tramadol	210	(1.0)	Major	Fair
Ketamine - Fentanyl	197	(1.0)	Major	Fair
Ketamine - Remifentanil	167	(0.8)	Major	Fair
Anti-epileptic drugs	339	(1.7)		
Phenytoin - Tramadol	88	(0.4)	Major	Fair
Topiramate - Tramadol	88	(0.4)	Major	Fair
Topiramate - Pethidine	45	(0.2)	Major	Fair
Opioid analgesics	10,826	(54.0)		
Pethidine - Tramadol	4,658	(23.2)	Major	Fair
Fentanyl - Tramadol	4,505	(22.5)	Major	Fair
Remifentanil - Tramadol	4,034	(20.1)	Major	Fair

분석된 pDDI를 다시 Micromedex에서 제공하는 심각도와 보고 문헌의 근거 수준에 따라 분류하였을 때에 대부분의 pDDI가 임상적으로 심각하고 처치가 필요한 군 (contraindicated or major)에 속하였지만, 실제 보고 문헌의 근거 수준이 낮아 (fair), 중증도도 높고 문헌보고도도 높은 pDDI (contraindicated/major + excellent/good)는 전체 처방의 2.9%이었다 (Table 3.3).

pDDI와 관련 있는 요인을 분석하기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 최종 모형 선정을 위하여, 먼저 성별, 연령, 병용약제수, 입원경로, 인공호흡기 사용, Charlson comorbidity score, 수술, 중환자실 재원기간에 따른 pDDI 처방에 대한 교차분석과 단변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 이 때 연속형 변수는 연속형과 구간 변수 모두를 이용하고, Charlson comorbidity score의 경우 개별 질병 동반여부를 포함하는 등 다양한 조합의 모형을 구축하고 요인 추가에 따른 모델 기여도를 평가하였다. Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test 결과와 c-statistics 값을 통하여 모형 적합도 및 기여도를 확인하였다. 수술 여부와 유의한 상관관계를 가지면서 모델 기여도는 낮은 인공호흡기 사용은 제외하고, 또한 Charlson comorbidity score의 개별 질환변수 역시 제외하였으며, 한편 임상적으로 중요

**Table 3.3** Prevalence of potential drug-drug interaction according to severity and level of documentation based on Micromedex

Drug-drug interaction by Micromedex	Prevalence of pDDI (N=20,050)	
	N	(%)
<b>Severity</b>		
Contraindicated	36	(0.2)
Major	10,669	(53.2)
Moderate	183	(0.9)
Minor	NA	
<b>Level of documentation</b>		
Excellent	744	(3.7)
Good	12	(0.1)
Fair	10,132	(50.5)
Unknown	NA	
<b>Severity and level of documentation</b>		
Contraindicated/major + Excellent/good	573	(2.9)
Contraindicated/major + Fair	10,132	(50.5)

한 변수인 성별과 동반질환점수는 최종 모형에 포함하였다. 임상적으로 상호작용의 가능성이 있을 것으로 고려되는 ‘병용약제수’와 ‘Charlson comorbidity score’, 그리고 ‘병용약제수’와 ‘중환자실 입실기간’ 간 상호작용항을 고려하였으나, 유의확률이 각각 0.105와 0.865이었고 다른 변수들의 결과값에 큰 영향을 주지 않아 모델 기여도가 크지 않은 것으로 판단하였다. 따라서 성별, 연령군, 병용약제수, 입원경로, Charlson comorbidity score, 수술, 중환자실 재원기간을 포함한 다변량 로지스틱 회귀모형을 수립하였으며 최종 모형은 아래와 같으며 이 때 c-statistics는 0.873 이었다.

$$\log it(p) = -2.90 - 0.15 (\text{agegroup1}) - 0.20 (\text{age group2}) + 0.01 (\text{sex}) + 0.54 (\text{number of drugs}) \\ - 0.01 (\text{Charlson score}) + 1.42 (\text{surgery}) - 0.02 (\text{icu days}) - 0.49 (\text{emergency}).$$

마약성 진통제와 다른 약효군의 병용약물 사이 pDDI의 처방은 전신 마취 하 수술을 받은 경우 (OR=4.15, 95% CI: 3.85-4.47), 마약성 진통제 이외의 병용약물의 수가 증가할수록 (OR=1.72, 95% CI: 1.69-1.75) 관련성이 증가하였다. 반면 연령군별로 보면  $65 \leq \text{age} < 75$  환자군에 비해  $75 \leq \text{age} < 85$  세의 환자군 (OR=0.86, 95% CI: 0.79-0.93)과 85세 이상의 환자군 (OR=0.82, 95% CI: 0.73-0.92)은 pDDI의 처방율이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 또한 입원경로가 응급실을 통한 경우 pDDI 처방을 적게 받았다 (OR=0.61, 95% CI: 0.57-0.66) (Table 3.4).

**Table 3.4** Result of logistic regression: risk factors for potential drug-drug interaction (c-statistics=0.873)

Variables	Beta	s.e.	Odds ratio	(95% CI)	p-value
Age: $75 \leq < 85$ (vs. $65 \leq < 75$ )	-0.153	0.041	0.86	(0.79-0.93)	<0.001
Age: 85 years or more (vs. $65 \leq < 75$ )	-0.199	0.059	0.82	(0.73-0.92)	<0.001
Sex (male)	0.008	0.038	1.01	(0.94-1.09)	0.835
Number of prescribed drugs	0.543	0.0097	1.72	(1.69-1.75)	<0.001
Surgery	1.423	0.038	4.15	(3.85-4.47)	<0.001
Charlson comorbidity score	-0.008	0.008	0.99	(0.98-1.01)	0.333
Length of ICU stay	-0.025	0.002	0.98	(0.97-0.98)	<0.001
Admission (emergency)	-0.489	0.039	0.61	(0.57-0.66)	<0.001

#### 4. 결론 및 제언

본 연구에서는 고령환자데이터셋을 이용하여 국내 중환자실에서 65세 이상의 환자를 대상으로 마약성 진통제 처방 현황과 중환자실에서 다빈도로 사용되는 다른 약제와의 병용 처방 현황 및 pDDI 유병률을 분석하였다. 마약성 진통제를 제외한 약물의 병용 처방 수는 환자당 중앙값 3개 (range, 0-25)이었고, 전체의 54.3% 환자가 마약성 진통제와 pDDI가 있는 약물을 처방받았으며 약효군별로 진정제가 마약성 진통제와 가장 많은 pDDI를 일으켰다. pDDI의 중증도는 major 이상이 전체 pDDI의 98%였지만 문헌근거도에서 93.1%가 낮음 (fair)을 확인하였다. 다변수 로지스틱 회귀모형을 이용하여 pDDI를 일으키는 마약성 진통제와 다른 병용약물 조합에 대한 관련요인을 파악할 수 있었다. 종합해보면, 노인 인구 중에서는 전신마취 하 수술여부, 병용사용한 약물의 수, 낮은 연령대, 응급실 이외의 경로를 통한 중환자실 입원은 pDDI 처방과 유의한 관련성이 있었고, 성별과 동반질환의 개수는 유의미한 변인이 아니었다. 이전 연구들에서 신경계 질환이나 치매 동반 시 pDDI의 유병률이 감소한다는 보고가 있었으나, 본 자료에서 이를 개별질환에 대한 분석 시 유의한 관련성을 보이지는 않았다. 이는 청구자료 상 각 환자들의 인지기능 상태 등이 모두 청구되지는 않아, 비차별적 오분류 (non-differential misclassification)로 인해 그 관련성이 없는 방향으로 (toward null) 나타났을 가능성이 있다. 또한 본 분석은 마약성 진통제 사용자 중 연구대상 약효군의 약물을 사용한 사람을 대상으로 하였기 때문에, 본 분석에서의 pDDI 유병률과 관련 요인들은 중환자실 입실 환자 전체에 대한 pDDI 유병률 및 관련요인과는 차이가 있을 수 있으므로 해석 시 유의해야 할 것이다.

pDDI에 대한 연구들은 대상 환자와 대상 약제, 의약품정보데이터베이스에 따라서 유병률에 차이를 보이고 나라마다 사용 가능한 약물의 종류가 다르므로, 국내 중환자실 노인환자를 대상으로 pDDI를 분석하였다는 점에서 본 연구의 의의가 있다. 단, 모든 pDDI와 약물이상반응으로 이어지는 것이 아니므로 pDDI와 실제 약물이상반응의 발생 간의 연관성에 대한 추가 연구가 필요하다. 또한, 청구자료를 이용하여 다수의 환자를 대상으로 연구할 수 있다는 장점이 있었지만, 실제 청구된 약제가 투약되었는지와 투약의 시간적 선후 관계를 파악하기 어렵다는 제한점이 있다 (Park 등, 2017; Hwang 등, 2017). 본 연구를 통해 중환자실에서 진정, 진통, 섬망 조절 가이드라인 (Barr 등, 2013; Devlin 등, 2018)에 포함된 대표적인 약물인 마약성 진통제를 중심으로 다빈도 약제들과의 pDDI 파악이 가능함을 확인하였고, 이를 보다 오랜 기간 전체 약물로 확대하면 중환자실 노인환자들에게 발생 가능한 약물이상반응을 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 임상적으로는 환자마다 다른 과나 다른 병원에서 처방된 약물들이 있 는지 확인하여 가능한 pDDI를 미리 파악하고, 약물 사용에 따른 이익과 위험을 분석하여 약물이상반응을 최소화하기 위해 노력하는 것이 필요하겠다.

#### References

- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., Gelinas, C., Dasta, J. F., Davidson, J. E., Devlin, J. W., Kress, J. P., Joffe, A. M., Coursin, D. B., Herr, D. L., Tung, A., Robinson, B. R. H., Fontaine, D. K., Ramsay, M. A., Riker, R. R., Sessler, C. N., Pun, B., Skrobik, Y. and Jaeschke, R. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, **41**, 263-306.
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gelinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., Weinhouse, G. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Balas, M. C., Boogaard, M., Bosma, K. J., Brummel, N. E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G. L., Harris, J. E., Joffe, A. M., Kho, M. E., Kress, J. P., Lanphere, J. A., McKinley, S., Neufeld, K. J., Pisani, M. A., Payer, J. F., Pun, B. T., Puntillo, K. A., Riker, R. R., Robinson, B. R. H., Shehabi, Y., Szumita, P. M., Winkelmann C., Centofanti, J. E., Price, C., Nikayin, S., Misak, C. J., Flood, P. D., Kiedrowski, K. and Alhazzani, W. (2018). Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation,

- delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, **46**, e825-e873.
- Fung, K. W., Kapusnik-Uner, J., Cunningham, J., Higby-Baker, S. and Bodenreider, O. (2017). Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug-drug interactions in clinical decision support. *Journal of American Medical Informatics Association*, **24**, 806-812.
- Han, C. H., Kim, Y. S., Park, E. C., Lee, S. W., Hong, J. H. and Kim, D. W. (2017). Patterns of critical care and factors associated with survivor and prognosis in critical care in Korea using national health insurance service (NHIS) database, NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance and Clinical Research, Ilsan.
- Hosmer, D. W., Hosmer, T., Le Cessie, S. and Lemeshow, S. (1997). A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Statistics in Medicine*, **16**, 965-980.
- Hwang, J., Pi, S., Choi, W. and Kim, J. (2017). The effect for exercise intensity on hypertension using propensity score. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **28**, 109-117.
- IBM Micromedex Drug Interaction Checking (Electronic Version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA, Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/>
- Jankovic, S. M., Pejcic, A. V., Milosavljevic, M. N., Opancina, V. D., Pesic, N. V., Nedeljkovic, T. T. and Babic, G. M. (2018). Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*, **43**, 1-6.
- Kim, G. J., Lee, K. H. and Kim, J. H. (2018). South Korean geriatrics on Beers Criteria medications at risk of adverse drug events. *PLoS One*, **13**, e0191376.
- Kim, H. A., Shin, J. Y., Kim, M. H. and Park, B. J. (2014). Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One*, **9**, e98043.
- Nam, Y. S., Han, J. S., Kim, J. Y., Bae, W. K. and Lee, K. (2016). Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 beers criteria: A cross-sectional population based study. *BMC Geriatrics*, **16**, 118.
- Park, H. S., Uhm, T. W. and Kim, N. K. (2017). A study on the facial palsy patients' use of Western-Korean collaborative treatment: Using health insurance review & assessment service-national patients sample. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **28**, 75-86.
- Park, H. Y., Sohn, H. S. and Kwon, J. W. (2018). Reviews on the current status and appropriate management of polypharmacy in South Korea. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*, **28**, 1-9.
- Rodrigues, A. T., Stahlschmidt, R., Granja, S., Pilger, D., Falcao, A. L. E. and Mazzola, P. G. (2017). Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **53**, e16109.
- Spoelhof, B., Farrokhi, S. and Rivera-Lara, L. (2017). Drug interactions in neurocritical care. *Neurocritical Care*, **27**, 287-296.
- Vannah, D., Spinewine, A., Hantson, P., Wittebole, X., Wouters, D. and Sneyers, B. (2017). Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *Journal of Critical Care*, **38**, 97-103.
- Zheng, W. Y., Richardson, L. C., Li, L., Day, R. O., Westbrook, J. I. and Baysari, M. T. (2018). Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **74**, 15-27.

## Appendix

**Table A.1** Definition of severity and level of documentation of drug-drug interactions based on Micromedex

	Definition
<b>Grade of severity</b>	
Contraindicated	the drugs are contraindicated for concurrent use
Major	the interaction may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effect
Moderate	the interaction may result in an exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy
Minor	the interaction would have limited clinical effects. Manifestations may include an increase in the frequency or severity of side effects but generally would not require a major alteration in therapy
<b>Level of documentation</b>	
Excellent	controlled studies have clearly established the existence of the interaction
Good	documentation strongly suggests the interaction exists, but well-controlled studies are lacking
Fair	available documentation is poor, but pharmacologic considerations lead clinicians to suspect the interaction exists; or, documentation is good for a pharmacologically similar drug
Unknown	unknown

## Analysis of potential drug-drug interactions in the intensive care unit using healthcare claims database and drug information database<sup>†</sup>

Jisu Lee<sup>1</sup> · Jisu Lee<sup>2</sup> · Ilsang Ohn<sup>3</sup> · Yongdai Kim<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital and Seoul National University College of Medicine

<sup>2</sup>Department of statistics, Sungkyunkwan University

<sup>3,4</sup>College of Pharmacy, Chung-Ang University

Received 2 October 2018, revised 14 November 2018, accepted 14 November 2018

### Abstract

A drug-drug interaction occurs when two or more drugs interact with each other; this can clinically result in adverse drug events with changes in drug effects. This study aimed to analyze prevalence of polypharmacy and potential drug-drug interactions (pDDI) with opioid analgesics in geriatric patients in the intensive care unit using claims data. We used the aged patients' sample for 2016 and Micromedex as the drug information database in this analysis. Among 1,327,455 patients, we selected 20,050 patients who were prescribed opioids in the intensive care unit. Mean age was 76.4 years and median ICU stay was 3 days. Among the 20,050 patients, prevalence of co-prescription was 91.1%; median number of drugs prescribed per patient was 3 (range, 0-25). The prevalence of pDDI between opioids and other drugs was 54.3%. Multiple logistic regression showed that pDDI was related to surgery, number of drugs prescribed, age, and admission through emergency room.

**Keywords:** Aged, drug-drug interactions, intensive care unit, logistic regression model, opioid analgesics.

<sup>†</sup> This research was partially supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (grant no. NRF-2017R1D1A1B03032231).

<sup>1</sup> Clinical Associate Professor, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital and Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongro-gu, Seoul 03080, Korea.

<sup>2</sup> Graduate student, Department of Statistics, Sungkyunkwan University, 25-2, Sungkyunkwan-Ro, Jongno-gu, Seoul, 03063, Korea.

<sup>3</sup> Undergraduate student, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea.

<sup>4</sup> Corresponding author: Assistant professor, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Korea. E-mail: jsyoung@cau.ac.kr