

병용금기와 의약품 사용평가

박 지 영¹ · 박 건 우² | 고려대학교 안암병원 ¹임상약리학과, ²신경과

The contraindication of comedication drugs and drug utilization review

Ji-Young Park, MD¹ · Kun-Woo Park, MD^{2*}

Departments of ¹Clinical Pharmacology & Toxicology and ²Neurology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

*Corresponding author: Kun-Woo Park, E-mail: kunu@korea.ac.kr

Received March 31, 2012 · Accepted April 13, 2012

A drug interaction can be defined as an interaction between a drug and other drugs that prevent the drug from performing as expected. These processes may include alterations in the pharmacokinetics of the drug, such as modulations in the absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) of a drug. Alternatively, drug interactions may be the result of the pharmacodynamic characteristics of the drug: the concomitant medication of a receptor antagonist and an agonist for the same receptor. The following interaction may increase or decrease the effectiveness of the drugs or the adverse drug reactions of the drugs. The possibilities of drug interactions should increase as the number of drugs being taken increases in patients. Therefore, patients taking several drugs simultaneously are at the greatest risk for interactions. Drug interactions can contribute to the increasing cost of healthcare because of the costs of medical care that are required to treat problems caused by changes in effectiveness or adverse drug reactions. The drug utilization review (DUR) system has been defined as a structured, ongoing initiative that interprets patterns of drug usage in relation to predetermined criteria and attempts to prevent or minimize inappropriate prescribing. The primary objectives of DUR are to improve the quality of health care for healthcare members and to assist in containing health care costs. In order to achieve these goals, prescription claims must be reviewed both prospectively and retrospectively. The DUR system supplies information to prohibit co-dispensing of contraindicated drugs which increases the risk of drug interactions properly to all the healthcare professionals participating in the care of the patients. In this article, we suggest the importance of DUR in relation to the contraindication of co-medication drugs.

Keywords: Drug interactions; Contraindication of comedication drugs; Drug utilization review

서 론

뇌 경색 이차예방을 위해 외래 치료를 하고 있었던 67세 여성이 양쪽 허벅지의 통증과 팔, 다리에 힘이 없다고 하

였다. 간기능 검사에서 aspartate aminotransferase (1,100 IU/L), alanine aminotransferase (810 IU/L)가 상승되어 있었고, 또한 creatine kinase (CK, 315,090 IU/L)와 myoglobin (150 ng/mL)으로 상승되어 있었다. 소변은 갈색을

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

보였으나 현미경 검사상에는 적혈구나 백혈구는 정상이었다. 횡문근융해증(rhabdomyolysis)으로 진단하고 처방된 약 중 statin제제를 복용금지 시켰다. 또한 최근 피부과를 다니면서 투약이 되었던 ketoconazole도 복용금지 시켰다. 이후 간수치와 CK가 정상으로 돌아왔다. 환자는 자신에게 왜 이런 현상이 일어났는지 묻고 있었다. 이런 경우 참 답변이 궁색해 진다. 원래 statin을 1년 이상 먹고 있던 상황에서 의사도 당혹스럽기 마찬가지이기 때문이다. 대수롭지 않은 흔한 상황이라고 합리화할 수 있다. 아니면 병용하면 이런 이상반응을 촉발시키는 약(ketoconazole) 때문이라고 책임 전가를 할 수 있다. 그러나 미리 약에 대해 설명을 잘 해주고 병용하지 말아야 할 약도 알려주어야 되지 않느냐는 환자의 지적은 우리에게 시사하는 바가 크다.

약물상호작용(drug interaction)이란 한 약물의 효능 혹은 독성이 다른 약물이나 음식, 또는 다른 물질들에 의하여 변화될 때 나타나는 현상을 말한다. 예를 들어 두 가지 이상의 약물을 함께 복용할 경우 인체에서 약물의 작용에 있어 변화가 발생할 수 있다. 이러한 결과를 통해 통상적으로 안전하게 사용할 수 있는 약물이 약물의 효과가 반감되어 효과가 상실되거나 반대로 부작용 등의 독작용을 유발할 수도 있다[1].

약물부작용의 경우 미국의 경우 매년 약 10만 명 이상의 사망을 초래하며 유럽의 경우 모든 입원환자의 약 7% 정도가 이를 경험한다고 알려져 있다[2,3]. 동시에 약물부작용의 가장 큰 원인 중의 하나가 약물상호작용이다. 하지만 전반적인 약물상호작용의 발생의 빈도나 임상적 중요성에 대해서는 오로지 추측만 되고 있는 실정이다. 하지만 신약의 사용증가와 작용기전의 밝혀짐에 따라 약물상호작용의 빈도뿐만 아니라 임상적 중요성이 강조되고 있다[4].

많은 약제를 복용하고 있는 환자에서 각 약제의 약물부작용, 약물상호작용 또는 질환 자체에 의해 발생하는 증상의 경우 구별이 매우 힘든 경우가 있다. 이에 더하여 임상적으로 중요한 약물상호작용의 경우 약물자체의 원인(Table 1) 뿐만 아니라 환자의 기질적 원인(Table 2)에서 기인하기 때문에 이를 정량화하는 것은 매우 힘들다[5]. 대부분 약물상호작용은 작용기전에 따라 약동학적(pharmacokinetic) 또는 약력학적(pharmacodynamic) 상호작용으로 분류한다.

약동학적 상호작용

시간에 따른 체내 약물농도의 변화에 기인한다. 약동학적 상호작용의 경우 약동학적 관점 즉, 약물의 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism) 및 배설(elimination)에서 기인하게 된다. 상호작용의 영향으로 치료 약물 또는 활성대사체의 혈중농도 및 조직 내 분포 농도의 변화를 통해 혈중약물농도의 상승 및/또는 약물효과의 차이를 유발하는 상호작용을 나타내게 된다.

첫째, 약물의 흡수와 관련된 상호작용으로는 약물의 흡수는 위장관 산도(pH), 위장관의 움직임 등에 영향을 받는다. Cimetidine과 같은 H₂ 차단제와 제산제들은 병용하는 약물의 용해도와 흡수에 영향을 주게 되며, 삼환계 항우울제와 같은 항콜린성 약물 등은 위장관 움직임을 저하시킴에 따라 상호작용을 유발하게 된다.

둘째, 약물의 분포와 관련된 상호작용은 혈중 단백질결합과 관련된 상호작용이다. 혈중 단백질과의 결합력이 낮은 약물일수록 혈중 단백질과의 결합이 높은 병용약물의 투약에 의하여 혈중단백과의 결합이 높은 약물에 의해 치환된다. 이럴 경우 약물의 직접적인 효과를 나타내는 자유형(free form) 약물의 분획은 상대적으로 높아져 독작용이 나타날 수 있다. Valproate와 같은 약물이 단백질치환반응에 의한 약물상호작용을 많이 유발하는 약물이다.

셋째, 약물대사(biotransformation)와 관련된 상호작용은 약동학적 상호작용에서 가장 중요한 역할을 하는 부분이다. 대부분의 약물이 체내 흡수를 통해 작용기관으로 가기 위해서는 지방용해도가 높은 성향을 띠나 대사과정을 통해 지방용해도가 낮고 수용성이 커지는 대사체로 대사됨에 따라 배설이 촉진된다. 일부 다른 조직에서 대사되는 약물들이 있으나 대부분의 약물들은 간세포 소포체(endoplasmic reticulum)막에 존재하는 효소에 의해 대사된다. 대부분의 약물은 산화에 의해 대사가 되는데, 이때 cytochrome P450 효소계가 약물대사 효소계에 중요한 역할을 한다. 병용하는 약물에 의하여 경쟁적 대사관계에 있게 되어 효소에 대한 부착력(affinity)이 강한 약물이 부착함에 따라 부착력이 약한 병용약물의 경우 대사가 지연되거나 낮아지게 되어

Table 1. Factors causing drug interactions related to drugs

Factors to cause drug interactions
Narrow therapeutic range
Low bioavailability
Drug formulation
Stereochemical and physiochemical properties
Drug potency
Steep dose-response curve
Treatment duration (acute or chronic administration)
Dosage (higher dosage increases the chance of drug interaction)
Treatment timing and method (concurrent or staggered administration)
Administration routes
Baseline blood levels of drugs and its therapeutic range
Extent of drug disposition and rate of drug metabolism
Protein binding
Volume of distribution

혈중약물농도가 상대적으로 높아지게 되고 상호작용을 유발하게 된다. 현재까지 잘 알려진 강력한 간의 약물대사효소 유도제 및 억제제들 중 대표적인 약물들은 Table 3과 같다.

넷째는 약물배설과 관련된 상호작용이다. 대부분의 약물들은 담즙이나 소변을 통해 배설된다. 소변의 산도, 신장의 약물수송통로, 신혈류량, 장내세균의 활성도 등에 변화를 초래하는 약물들이 배설과 관련된 약물상호작용을 일으킬 수 있다. 간대사를 통하지 않고 직접 신장으로 배설되는 lithium과 gabapentin 등의 몇 가지 새로운 항경련제들이 이러한 약물상호작용의 대상이 될 수 있다.

약력학적 상호작용

약물의 활성 정도가 시간에 따른 혈중농도의 변화(약동학적 관점)와 무관하게 변화하게 되는 것을 일컫는 것으로 주로 두 약물의 병용에 따라 동일한 수용체에 대하여 경쟁적 binding에 의해 유발되게 된다. 약물들은 주로 상가작용(addition), 상승작용(synergism), 또는 길항작용(antagonism)으로 작용을 나타내게 된다. 상가작용 또는 상승작용의 경우 작용경로가 같은 두 약물을 사용할 때 일어나게 되며 알코올과 진정제의 병용이 대표적인 예로서 심한 졸음이 유발되게 된다. 한 약물의 치료적 작용과 다른 약물의 부

Table 2. Factors causing drug interactions related to patients

Factors to cause drug interactions
Body weight and body mass index
Amount and activity of specific drug metabolizing enzyme in organs (due to genetic polymorphism)
Interindividual and intraindividual variability of pharmacokinetics and pharmacological responses of drug
Gender
Age
Ethnicity
Alcohol (acute or chronic)
Diet
Underlying disease states and their severity
Dysfunction or diseases of drug metabolizing organs (e.g. kidney, liver)
Polypharmacy

작용이 병합된 상호작용이 나타날 수도 있다. Phenothiazine계열 항정신병약물과 항콜린성 항파킨슨약물을 병용할 때 심한 항콜린성 부작용이 유발될 수 있다.

약물상호작용으로 인하여 치료효과가 감소하거나 독작용이 유발된다면 치료효과를 유지하고 부작용을 피하기 위해서는 약물투여용량의 조절이 필요하다. 따라서 약물상호작용은 경증(임상적 관련성이 적거나 기존치료가 유지됨), 중등증(약물용량의 조절이 필요하고 빈번한 치료약물농도의 측정, 치료효과 및 독작용 모니터링이 필요한 경우, 하지만 병용약물을 변경할 필요는 없는 경우), 중증(약물병용을 중단해야 하는 경우)으로 분류할 수 있다.

병용금기

치료용역이 넓은 약물의 경우 상호작용이 일어나더라도 임상적 의미가 매우 미미할 수 있으나 치료영역이 매우 좁은 약물이나 농도에 따른 부작용의 발생빈도 등이 높은 약물의 경우 약물을 병용 투여함에 따른 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 국가적으로 식약청에서는 약물상호작용 등에 대한 의약품 정보를 평가하여 심각한 부작용 유발로 인해 처방 또는 조제되어서는 안 되는 병용금기약물을 공고하고 있다. 병용금기의약품의 정의는 두 가지 이상의 의약품을 함께 사용할 때 한 의약품의 작용으로 다른 의약품이 영향을

Table 3. Representative substrates, inhibitors and inducers of cytochrome P450 drug metabolizing enzyme isoforms

	Substrates	Inhibitor	Inducers
CYP1A2	Alosetron, caffeine, duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidine	Ciprofloxacin, enoxacin fluvoxamine	Smoking
CYP2B6	Bupropion, efavirenz	Clopidogrel, ticlopidine, prasugrel	Rifampin
CYP2C8	Repaglinide, rosiglitazone	Gemfibrozil	Rifampin
CYP2C9	Warfarin, tolbutamide, celecoxib	Fluconazole, amiodarone	Rifampin
CYP2C19	Omeprazole, esoprazole, lansoprazole, pantoprazole, clopidogrel, ticlopidine, S-mephenytoin	Omeprazole, esomeprazole, fluoxetine, fluvoxamine, moclobemide, fluconazole, voriconazole	Rifampin
CYP2D6	Atomoxetine, desipramine, dextromethorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazine, tolterodine, venlafaxine	Paroxetine, quinidine, fluoxetine	-
CYP2E1	Chlorzoxazone	Disulfurum	Ethanol
CYP3A4/ CYP3A5	Alfentanil, aprepitant, budesonide, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, indinavir, fluticasone, lopinavir, lovastatin, lurasidone, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tolvaptan, tipranavir, triazolam, vardenafil	Atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin	Rifampin, carbamazepine, St. John's wort

From U.S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2011 [6].

받아 매우 심각한 부작용의 위험이나 약효의 감소로 인한 치료 실패가 우려되어 같은 환자에게 동시에 처방 혹은 조제되어서는 안되는 의약품의 조합을 말한다[7].

이를 예로 든 진통제인 ketotrolac과 다른 비스테로이드성 해열진통제인 naproxen을 병용투여할 경우 중증의 위장관계 이상반응이 발생할 수 있어 원칙적으로 처방 또는 조제를 하여서는 안되며, 발기부전 치료제인 sildenafil의 경우 phosphodiesterase 5 억제제로 nitric oxide 생성을 촉진하게 되고 결과적으로 혈관평활근의 이완을 유발하게 된다. 이때 isosorbide dinitrate를 병용투여하게 될 경우 이 약물도 외인성으로 nitric oxide를 생성하게 되고 혈하강하효과 등

이 악화되어 나타날 수가 있다[8]. 또한 cholesterol lowering agent인 statin을 antifungal agent인 ketoconazole이나 itraconazole과 병용투여하는 경우 statin의 약물농도가 현저히 상승할 수 있으며 농도 상승에 따른 횡문근 용해증(rhabdomyolysis)이 발생할 수 있다[9, 10].

이상과 같이 많은 약물들을 병용투여함에 따라 상호작용을 유발하게 하고 환자와 의사는 원치 않는 부작용을 경험하게 되며 이를 병용금기라는 규제화를 통해 정부에서는 약물부작용에 따른 약화사고를 줄이고자 하고 있다. 우리나라는 2003년 국회 국정감사에서 약물사용 평가제도 도입의 시급성이 지적되자 보건복지부에서 2003년 12월에 약물사용 평가의 방법과 기준 등을 심의하기 위한 의약품사용평가위원회를 구성했다. 이후 건강보험심사평가원(심평원)은 2004년 1월 병용금기 및 연령금기 처방을 고시하여 심사기준으로 적용하기 시작하였다. 그러나 의사의 판단에 의한 피치 못할 처방을 심평원에서 삭감을 하는 수단으로 사용한다는 오해를 불러 일으

키게 되었다. 약으로부터의 안전을 담보하기 위한 제도가 필요했다. 규제 일변도가 아닌 적극적 사전 점검 시스템 혹은 의약품 사용평가(drug utilization review, DUR)가 요구되었다.

병용금기의 필요성

위에 언급하였듯이 병용금기의약품이란 두 가지 이상의 의약품을 함께 사용할 때 한 의약품의 작용으로 다른 의약품이 영향을 받아 매우 심각한 부작용의 위험이나 약효의 감소로 인한 치료 실패가 우려되어 같은 환자에게 동시에 처방 혹은 조제되어서는 안되는 의약품의 조합을 말한다[7]. 의약품을

Table 4. Issues commonly addressed by drug utilization review

Screening standards before dispensing prescriptions
Therapeutic duplication
Drug-disease contraindication
Drug-drug interaction
Incorrect drug dosage
Incorrect duration
Drug-allergy interaction
Clinical abuse/misuse

From Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990 (OBRA 90), Pub. L. 101-508, 104 Stat. 1388 (November 5, 1990) [11].

안전하게 사용하고 약물상호작용 등에 의한 심각한 부작용의 유발 또는 효과의 변화에 대처하고 예방적인 차원에서 이를 권고하는 것은 필요하다고 판단된다. 하지만 이를 금기라고 해서 환자나 의사에게 법적으로 무조건적으로 이를 금기한다는 것은 환자의 질병치료에 대한 선택의 폭을 좁힐 우려가 있다. 상호작용으로 인해 단순히 혈중 약물농도의 상승 및 저하가 무조건적으로 치료에 영향을 주고 위험하다는 인식은 제고되어야 한다고 생각된다. 상호작용의 위험성이 증가한다는 것은 부작용이나 혈중농도 변화의 가능성이 증가할 가능성을 내포하고 있는 것이지 무조건적으로 병용한다고 모든 사람에게서 그런 증상을 나타낸다는 것은 아니다. 뿐만 아니라 오히려 비정상적인 혈중농도의 저하 또는 상승을 상호작용을 유발함에 따라 치료에 응용할 수도 있다. 예를 protease 억제제인 ritonavir의 경우 다른 protease 억제제인 saquinavir, indinavir, 또는 lopinavir 등과 병용투여함에 따라 ritonavir가 병용투여하는 다른 protease 억제제의 청소율의 감소와 함께 혈중 약물농도를 지속적으로 상승시켜 강력하고 지속적인 임상적 효과를 유도할 수도 있다[12,13]. 병용투여에 따른 위험가능성에 대하여 무조건적인 금기를 강요하기 보다는 이에 위험성을 환자나 의사에게 주지시키고 좀 더 환자의 질환 치료의 관점에서 사용상의 주의를 권고하는 것이 보다 바람직할 것으로 생각된다.

의약품 사용평가

DUR은 의약품의 처방이 적절하고 의학적으로 필요하며

부정적인 의학적 결과를 낳지 않을 것을 보장하기 위한 제도 또는 시스템을 말한다[14,15]. 궁극적으로 적절한 약물요법을 통하여 환자진료의 수준을 향상시키고자 하는 것이다 (Table 4). DUR은 그 적용시점에 따라 전향적(prospective) DUR, 후향적(retrospective) DUR, 동시적(concurrent) DUR로 분류하고 있다[16]. 전향적 DUR의 경우는 의사가 환자에게 약물을 처방하였을 때 약사가 처방된 약물을 조제하기 이전에 환자의 질병과 과거력 및 현재 복용 중인 다른 약물과의 상호작용으로 인한 약물유해반응의 발생 가능성을 포함하여 치료중복, 약물용량과 사용기간, 약물 알레르기 상호작용 및 임상적 오남용 등을 검토하여 문제가 있을 것으로 판단되는 경우에 해당 주치의와 상의하여 처방 내용을 변경함으로써 문제를 해결하는 방법을 말한다. 주로 조제투약 직전에 약사에 의해 시행되며 전산시스템 등을 통한 약물의 사용평가가 이루어지는 것을 말한다. 후향적 DUR의 경우 특정 환자집단을 대상으로 이미 약물처방이 일어난 후에 그 처방 내용을 평가하는 것으로 약물처방 및 조제내용의 적절성을 평가하여 문제점이 파악되면 해당 의사와 약사에게 되먹이기를 시행하여 시정하도록 조치함으로써 향후 약물처방을 개선하고자 하는 것을 말한다.

국내에서는 2007년에 심평원으로 청구된 자료를 이용해 노인, 소아, 임신부, 간질환자, 신질환자, 치료역이 짧은 의약품에 대한 후향적 DUR를 실시하였다. 2007년 초부터 보건복지부에서는 처방 및 조제 단계에서 동시적 DUR과 전향적 DUR을 적용하는 ‘의약품처방조제지원시스템’을 단계적으로 구축하기 시작하였다. 의약품처방조제지원시스템은 의약품의 안전하고 적절한 사용을 유도하기 위하여 함께 복용하거나 특정 연령대에 사용이 금지된 의약품을 의사나 약사에게 처방·조제 단계에 미리 정보를 제공함으로써 사전에 점검할 수 있도록 지원하는 제도이다[17]. 2008년 4월부터 보건복지부에서 의약품처방조제지원시스템을 가동하여 심평원이 제공하는 병용금기, 연령금기 및 임부금기 점검소프트웨어를 통하여 동일 처방전 내의 의약품에 대하여 요양기관이 자체적으로 금기의약품의 처방여부를 점검하는 것을 의무화하였다. 2010년 11월 현재 약사법과 의료법에 관련 조항 신설을 위한 일부 개정법률안이 제안된 상태이다[18].

국내 의약품 부작용 정보 및 해외 안전정보에 대해 식약청 자체 수집과 평가를 할 수 있는 의약품 안전관리시스템 구축을 위해서, 식약청 산하 독립기관으로 2012년 4월 한국의약품안전관리원이 설립된다. 의약품안전관리원은 약화사고 등 의약품 부작용의 인과관계 조사·규명, 부작용보고사이트 개설·운영, 의약품안전정보 수집·분석·평가 및 제공, 의약품 DUR 정보생산·가공·제공 등 주요 기능을 담당하게 된다.

병용금기에 대한 의약품 사용평가의 기능 및 기대효과

DUR의 기능 및 기대효과로는 첫째, 약물상호작용 검토가 가능하다. 투여된 약물간의 상호작용이 어떠한지, 또는 약물과 음식물간의 상호작용이 어떠한지 알려주어 적합한 약물들을 사용하고 있는지 아니면 같이 사용하게 됐을 때, 문제를 일으킬 수 있는 약물을 사용하고 있는지 알려준다. 둘째, 용량적정성 검토기능이다. 이는 최소, 최대용량(성인, 소아, 노인별)을 알려주고, 용량범위까지 제공해준다. 셋째, 약물에 대한 사용적정성 검토기능이다. 환자의 과거력을 살펴보고 현재 사용하려고 하는 약물이 환자에게 적합한지를 알려 줄 수 있는 기능이다. 넷째, 중복약물의 투여 등을 검토할 수 있다. 동일하거나 유사한 효능을 지닌 약물들을 확인하여 환자에 있어서 약물의 중복사용을 검토할 수 있다. 마지막으로 복약지도사항 검토기능이다. 이는 경고라벨과 복약지시서, 복약상세정보, 음식물의 영향 등을 표시해 준다. 이를 통해 환자의 약물처방으로 인한 부작용과 오류를 줄일 수 있다. 이와 같이 DUR 프로그램은 기존에 이루어지고 있는 진료시스템에 대한 이해, 해석 및 처방, 투약 및 약물사용에 대한 개선에 도움을 줄 수 있는 중요한 역할을 하고 있다.

결 론

DUR의 가장 큰 목적은 어떻게 하면 환자에게 저렴하게 효과를 극대화하면서 안전한 약을 조제할 수 있는 가이다. 우리나라에서 DUR을 효과적으로 수행할 수 있는 시스템을 구축함으로써 환자들에게 표준화되고 안전한 약물요법을

시행할 수 있게 되어 국민보건 향상에 크게 이바지할 수 있을 것이다. 수많은 새로운 의약품과 이에 비례하여 늘어나는 복제의약품 등 빠르게 변화하고 있는 의료환경 하에서 DUR시스템의 도입은 우리나라 의료의 선진화를 이루어 환자들에게 도움을 주고자 하는 측면에서 불가피할 것으로 생각된다. 또한 한국의약품안전관리원이 환자와 의사를 위한 의약품 정보제공과 약물사용평가에 제 기능을 다하기를 기대해 본다.

핵심용어: 약물상호작용; 병용금기; 약물사용평가

REFERENCES

1. D'Arcy PF. Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part 1. Adverse reactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1991;10:189-208.
2. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186-200.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
4. Marroum PJ, Uppoor RS, Parmelee T, Ajayi F, Burnett A, Yuan R, Svadjian R, Lesko LJ, Balian JD. In vivo drug-drug interaction studies: a survey of all new molecular entities approved from 1987 to 1997. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:280-285.
5. Gallicano K, Drusano G. Introduction to drug interactions. In: Piscitelli SC, Rodvold K, editors. *Drug interactions in infectious diseases*. 2nd ed. Totowa: Humana Press Inc; 2005. p. 1-12.
6. U.S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2011 [cited 2012 Apr 17]. Available from: <http://www.Fda.Gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.Htm#4>.
7. Notification for co-dispensing of contraindicated drugs [Internet]. Cheongwon: Korea Food and Drug Administration; 2010 [cited 2012 Apr 30]. Available from: <http://kfda.go.kr/index.kfda?mid=70&cd=213>.
8. Oliver JJ, Dear JW, Webb DJ. Clinical potential of combined organic nitrate and phosphodiesterase type 5 inhibitor in treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2010;56:62-67.
9. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-581.

10. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000;22:441-457.
11. Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990 (OBRA 90), Pub. L. 101-508, 104 Stat. 1388 (November 5, 1990).
12. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:275-291.
13. Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* 2010;70:1885-1915.
14. World Health Organization Expert Committee on the Selection of Essential Drugs. The selection of essential drugs. Report series no. 615. Geneva: World Health Organization; 1977.
15. Soumerai SB, Lipton HL. Computer-based drug-utilization review-risk, benefit, or boondoggle? *N Engl J Med* 1995;332:1641-1645.
16. Park BJ. Drug utilization review. *J Pharmacoepidemiol Risk Manage* 2008;1:13-19.
17. Park JY. DUR progress in the implementation and ways to expand nationwide. *HIRA PolicyTrend* 2010;4:23-28.
18. Choi NK, Park BJ. Strategy for establishing an effective Korean drug utilization review system. *J Korean Med Assoc* 2010;53:1130-1138.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 한국의약품안전관리원 설립에 때 맞추어, 현재까지 의약품 사용평가(Drug utilization review, DUR)제도의 시행과정, 문제점 및 임상적 필요성 등을 잘 조명하였다. 실제 임상에서 경험한 병용금기 약물에 의한 부작용 발생사례를 보고하고, 병용금기 약물의 정의와 약동학적, 약력학적 상호작용 원리, 임상적으로 불필요한 경우, 필요한 경우를 구체적 예시와 함께 제시하여 주고 있다. 뿐만 아니라 임상 의사의 관점에서 향후 DUR제도가 나아가야 할 방향을 제시함으로써, 무조건적인 금기보다는 이에 대한 위험성을 환자와 의사에게 주시시키고, 적절한 정보를 제공하는 방향으로 나아가야 한다는 방향을 함께 제시하고 있다. 향후 DUR기준의 개발과 추진, 약물사용적절성 모니터링 등에 각 분과별 임상전문가들의 적극적인 참여를 통하여 우리나라 DUR제도가 성공적으로 정착될 수 있을 것이다.

[정리: 편집위원회]