

회원학술보고

## 신이식 환자에서 Cyclosporine의 Rosuvastatin 혹은 Pravastatin과의 상호작용 발현 결과 비교

안은미, 안혜림<sup>a</sup>, 한옥연, 나현오<sup>ab†</sup>  
가톨릭대학교 서울성모병원 약제부<sup>a</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실<sup>b</sup>

### Comparison of Drug Interactions between Cyclosporine and Rosuvastatin or Pravastatin in Renal Transplant Recipients

Eun Mi Ahn<sup>a</sup>, Hye Lim Ahn<sup>a</sup>, Ok Yeon Han<sup>a</sup>, Hyen-Oh La<sup>ab†</sup>

*Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea<sup>a</sup>*

*Department of Pharmacology, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>b</sup>*

*#505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 137-701, Korea*

**Abstract :** Co-administration of cyclosporine(CsA) with HMG-CoA reductase inhibitors(statins) may result in an increase in the plasma concentration of statins and induce toxicity of myopathy and hepatotoxicity. Furthermore, it is referred in the label of rosuvastatin that the maximum concentrations(C<sub>max</sub>) and the area under the concentration-time curve(AUC) of rosuvastatin are an approximate of 2-folds for Asians as compared with Caucasians. Therefore, the Clinical Decision Support System notifies the contraindication of rosuvastatin and CsA by alerts such as pop-ups and recommends that the dosage of rosuvastatin should be limited to 5 mg daily for patients receiving CsA in Seoul St. Mary's Hospital. This study is therefore designed to compare the drug-interactions of CsA with rosuvastatin and with pravastatin which is not significantly metabolized by the CYP system.

---

투고일자 2013.11.14; 심사완료일자 2013.11.29; 게재확정일자 2013.12.2

† 교신저자 나현오 Tel: 02-2258-2520 E-mail:hola@catholic.ac.kr

Renal transplant recipients who received CsA between March and July 2010 in the Catholic University of Seoul St.Mary's Hospital are categorized into 2 groups: Rosu group(n=106) which prescribed rosuvastatin despite of CDSS alerts and Prava group(n=65) which prescribed pravastatin. We reviewed the symptoms of myopathy, the serum level of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT), and creatine phosphokinase(CPK), and the dose modification through the electronic medical record charts. As a result, the symptoms of myopathy occurred in about 6.6% of the patients from the Rosu group, 1.5% of the patients in Prava group(p=0.128). Elevation of AST/ALT occurred in 9.4%, 3.1% of the patients in each group(p=0.114), however we couldn't compare CPK level because of a few data. In the Rosu group, 22 patients decreased their daily rosuvastatin dosage from 10 mg to 5 mg after the CDSS alert, and 7 patients either decreased or stopped rosuvastatin because of adverse events or abnormal results from the laboratory test, but 7 patients increased the daily dosage from 5 mg to 10 mg to improve effects. Prava group didn't modify the dosage except in the case of stopping due to abnormal laboratory results.

As a result of the sub-group analysis, symptoms of myopathy occurred in 9.6% of the Rosu with 10 mg and above group and in 1.6% of Prava with 40 mg group(p=0.036), but, the Rosu 5 mg group didn't occur. Elevation of AST/ALT occurred in 9.1%, 9.6% of Rosu 5 mg, 10 mg group, which happened to 3.3% of Prava 40 mg group. In conclusion, the muscular adverse drug events increased for renal transplant recipients receiving CsA as prescribed with rosuvastatin 10 mg and above, and some cases increased rosuvastatin doses from 5 mg to 10 mg in order to enhance therapeutic effects. Therefore, we could deduce the differences between the medical reference and clinical case. Consequently, we can judge the pravastatin as having reduced side effects than rosuvastatin when recommending to patients receiving CsA.

**[Key words]** Cyclosporine, Rosuvastatin, Pravastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, Statins, Drug-drug interactions

## 연구 배경 및 목적

이상지질혈증은 신장이식을 포함한 장기이식 환자에게 흔하게 발생하는 합병증으로서, 이식 1년 후 총콜레스테롤 기준 80~90%, LDL 콜레스테롤 기준 90~97%의 환자에서 이상지질혈증이 동반되는 것으로 보고되어 있다.<sup>1,2)</sup> 특히, cyclosporine, sirolimus, corticosteroids 등의 면역억제제 및 이노제,  $\beta$ -차단제 등이 혈청 지질에 유해한 영향을 줄 수 있고,<sup>3)</sup> 이식

후 동맥경화 합병증의 빈도도 높기 때문에 신장이식 환자는 만성 신질환 환자와 마찬가지로 심혈관계 질환의 최고 위험군에 속한다.<sup>2)</sup> 따라서, 신장이식 환자의 이상지질혈증 치료가 매우 중요하며, The National Kidney Foundation(NKF) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI) 가이드라인에서는 LDL 콜레스테롤이 높은 환자는 반드시 HMG-CoA reductase inhibitors(statins) 복용을 시작하도록 권고하고 있다.<sup>4,5)</sup> 그러나, cyclosporine은

Table 1. 서울성모병원 CDSS 상호작용 등급과 대처방안

| 등급                 | 대처방안                           |
|--------------------|--------------------------------|
| 1등급: 병용투여 권장하지 않음. | 일반적으로 같이 투약하지 말 것              |
| 2등급: 심한 상호작용       | 상호작용의 위험을 줄이는 방안 강구            |
| 3등급: 중간 정도의 상호작용   | 상호작용이 일어날 수 있는 위험도 평가하여 필요시 조치 |
| 기타등급: 심각도 측정불가     | 위험도를 측정하여 필요시 조치               |

cytochrome P450(CYP) 3A4에 대한 억제제이면서 동시에 P-glycoprotein 및 organic anion transporting polypeptide 1B1(OATP1B1)를 비롯한 일부 hepatic uptake transporter를 억제하는 작용도 있기 때문에 statins 계열 약제와 증대한 약물상호작용을 나타낸다.<sup>6,7)</sup> 즉, cyclosporine과 statins을 병용할 경우 cyclosporine의 약동학에는 임상적으로 유의한 변화가 없는 반면,<sup>5)</sup> statins의 혈중농도 및 독성이 증가하여 근육 부작용 발현과 간효소 수치 증가 가능성이 증가하게 된다. 따라서, 두 약제 병용 시 근육 증상과 creatine phosphokinase(CPK), aspartate aminotransferase(AST) 및 alanine aminotransferase(ALT) 수치를 정기적으로 모니터링 하도록 권고하고 있다.<sup>2)</sup>

Statin 계열 약제 중 atorvastatin, lovastatin, simvastatin 등은 CYP3A4에 의해 대사되는 약물로 cyclosporine과 병용 시 statin의 대사가 저해되어 혈중농도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 이와는 달리 rosuvastatin은 CYP2C9에 의해 대사되는 약물로 cyclosporine이 rosuvastatin의 OATP(organic anion transporting polypeptide)-C uptake를 저해하여 혈중농도를 증가시키며,<sup>7)</sup> 서양인에 비해 특히 아시아인에서 rosuvastatin의 area under the concentration-time curve (AUC), maximum concentration(Cmax)가 2배 정도 상승한다는 보고가 있다.<sup>8)</sup> 이에 본원의 CDSS(Clinical Decision Support System)에서는 cyclosporine과 다른 statin류는 상호작용 2등급으로 '병용주의' 인 것에 반해 rosuvastatin

과는 상호작용 1등급으로 분류하여 부득이한 경우 사유를 입력해야 처방할 수 있도록 되어있고, 이 내용은 제품 허가사항에도 반영되어 rosuvastatin의 사용상 주의사항에 cyclosporine과 병용을 피하도록 권장하고 있다. 또한, 일부 연구에서는 두 약제를 병용할 경우 rosuvastatin의 일일 용량을 5 mg 이하로 제한하도록 권고한 경우도 있다.<sup>9)</sup>

Table 1은 본원의 CDSS 상호작용 등급을 설명한 표이다.

그러나, 실제 한국인을 대상으로 rosuvastatin과 cyclosporine의 상호작용 발현 정도를 확인한 연구는 부족한 실정으로, 본 연구에서는 statins 중 CYP 시스템에 의해 대사되지 않아 비교적 상호작용이 적은 pravastatin을 대조약으로 설정하여<sup>10)</sup> 두 약제와 cyclosporine과의 상호작용 발현 결과를 비교하고, 용량 및 병용 기간에 따른 상호작용 발현율을 분석해 보고자 하였다.

## 연구 방법

### 1. 연구 대상 및 기간

2010년 3월 1일부터 7월 31일까지 가톨릭대학교 서울성모병원에서 cyclosporine을 복용중인 신장이식 환자 중 rosuvastatin 혹은 pravastatin을 병용한 환자를 대상으로 하였으며, 18세 미만이거나 1회 처방 이후 진료기록이 없는 경우, 그리고 신장이식이 주진단명이 아닌 환자는 제외하였다.

대상 환자를 두 군으로 나누어 CDSS alert에도 불구하고 사유를 입력하고 rosuvastatin과 cyclosporine을 병용 처방한 환자를 편의상 Rosu군, pravastatin과 cyclosporine을 병용 처방한 환자를 Prava군으로 명명하였다.

### 2. 조사 및 평가 항목

대상 환자들의 Electronic Medical Record(EMR) 기록을 통해 성별, 나이, serum creatinine(Scr), AST, ALT, CPK 수치와 환자의 근육 관련 증상을 후향적으로 조사하였고, 병용 전과 후 환자의 laborato-

ry test 결과를 비교하였다. 참고로, 병용 전은 CDSS alert가 발생된 당일의 검사수치를, 병용 후는 다음 외래 진료시의 검사수치를 기준으로 하였다.

평가 지표로는 크게 세가지로 나누어 첫째, 두 군에서의 상호작용 발현 정도를 비교하였다. 구체적으로는, 근육 관련 증상 발현율, CPK, AST 또는 ALT 수치가 상승된 환자 비율, 그리고 약제 용량 조절 여부를 조사하였다. 둘째로는, Rosu군과 Prava군을 각각 투여용량에 따라 하위 그룹으로 나누어 후 위와 동일한 항목에 대해 비교하였다. 세 번째로는 근육 관련 증상 및 간기능 수치 상승환자 비율과 병용기간과의 관계를 분석하여 병용기간에 따른 상호작용 발현율을 평가하였다.

상호작용 발현 평가 기준으로 근육 관련 증상은 myalgia(근육통), myopathy(근육병증), 또는 rhabdomyolysis(횡문근용해증)의 증상으로 보았고, 해당 증상 발현의 다른 원인이 기재된 경우는 증상 발현으로 간주하지 않았으며, WHO 기준 인과관계 평가 'possible' 이상인 경우만 포함하였다. CPK level은 병용 후 200 U/L를 초과한 경우, AST 또는 ALT 증가는 병용 전 40 또는 45 U/L 이하였으나 병용 후 그 수치를 초과한 경우 증가한 것으로 보았으며, 간독성은 AST 또는 ALT가 상한선의 3배 이상 증가한 경우 독성이 발현한 것으로 간주하였다.<sup>10)</sup> 인과관계 평가기준은 근육 관련 증상과 동일하였다. 또한, 해당 약물 이외에 근육 독성이나 간독성을 유발할 수 있는 약제(Table 2)를 병용한 환자는 독성 발현 환자에서 제외하였다. 통계학적 처리 방법은 SAS version 9.1을 이용하였으며 95% 신뢰구간에서  $p < 0.05$  일 때를 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심의

위원회(KCMC IRB)를 통과하여 KGCP 및 ICH-GCP 규정과 생명윤리 및 안전에 관한 법률 등 관련 법규를 준수하였다(과제번호: KC10RCS10615).

## 연구 결과

### 1. 연구 대상의 특성

연구대상 환자는 총 171명(남자 102명, 여자 69명)이었으며, Rosu 군이 106명, Prava 군은 65명이었다. 또한, 두 군은 연령, 기저 Scr, AST, ALT, CPK 수치에 유의한 차이가 없었고, 성별은 Rosu군에서 남성의 비율이 높았다. Baseline에서의 total cholesterol 수치는 Prava군에서 높았고, LDL cholesterol 수치도 Prava군에서 높았지만 유의한 차이는 아니었다(Table 3).

통계 분석 시, 환자의 Scr, AST, ALT는 비정규 분포를 보여 Wilcoxon rank sum test를 이용하여 분석하였으며, CPK 결과는 Rosu군 중 10명, Prava군 중 3명만이 기록되어 있었다.

### 2. 상호작용 발현 결과 비교

전체 환자의 상호작용 발현 결과를 비교한 결과, 병용 후 근육 관련 증상이 발현된 환자는 Rosu군 중 7명(6.6%), Prava군 중 1명(1.5%)으로 Rosu군에서 발현율이 높았으나 유의한 결과는 아니었다( $p=0.1579$ ). 또한 CPK 수치가 병용 후 200 U/L를 초과한 경우는 Rosu군에서 1명 있었으며 병용 전 수치가 129 U/L이었다가 병용 후 270 U/L로 상승한 경우였다. 하지만 두 군 모두 CPK 측정 사례가 적어 직접적인 비교 평가

Table 2. 근육 또는 간독성 유발 약제 목록

| Myopathy 유발 약제   | Hepatotoxicity 유발 약제                              |
|--|---|
| 1) Antimalarial drugs : chloroquine, hydroxychloroquine                                  | 1) Anticancer drugs : all of the cytotoxic agents |
| 2) Antipsychotic drugs : typical and atypical agents                                     | 2) Amiodarone                                     |
| 3) Colchicine  | 3) Azathioprine                                   |
| 4) Antiretroviral drugs(NRTIs) : zidovudine, abacavir, lamivudine, didanosine, tenofovir | 4) Sulfonamides                                   |
| 5) Interferon alfa   | 5) Oral contraceptive pills : progestogens        |
| 6) Penicillamine   | 6) Antituberculosis drugs : isoniazid             |

Table 3. 대상환자의 기본 특성

| No. Patients (n)          | Rosu군              | Prava군             | P-value  |
|---------------------------|--------------------|--------------------|----------|
|                           | 106                | 65                 |          |
| Gender (Male/Female)      | 70 / 36            | 32 / 33            | 0.03*    |
| Age (yr)                  | 50.82 ± 10.1       | 49.83 ± 10.38      | 0.5388 † |
| Scr (mg/dL)               | 1.34(0.51-3.83)    | 1.21(0.7-6.05)     | 0.7307 ‡ |
| AST (U/L)                 | 20(11-56)          | 20(6-88)           | 0.5072 ‡ |
| ALT (U/L)                 | 20(9-91)           | 19(5-217)          | 0.8038 ‡ |
| CPK (U/L)                 | 79.6 ± 43.21(n=10) | 40.33 ± 22.19(n=3) | 0.2049 † |
| Total cholesterol (mg/dL) | 177.21 ± 36.97     | 198.09 ± 49.46     | 0.0040 † |
| LDL cholesterol (mg/dL)   | 91.59 ± 31.72      | 103.46 ± 40.68     | 0.0593 † |

1) Scr; Serum creatinine, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CPK; Creatine phosphokinase

2) Scr, AST, ALT data are presented as median (min - max).

3) Age, CPK, Total cholesterol, LDL-cholesterol data are presented as mean (± standard deviation).

4) \*Chi-square test, † t-test, ‡ Wilcoxon rank sum test

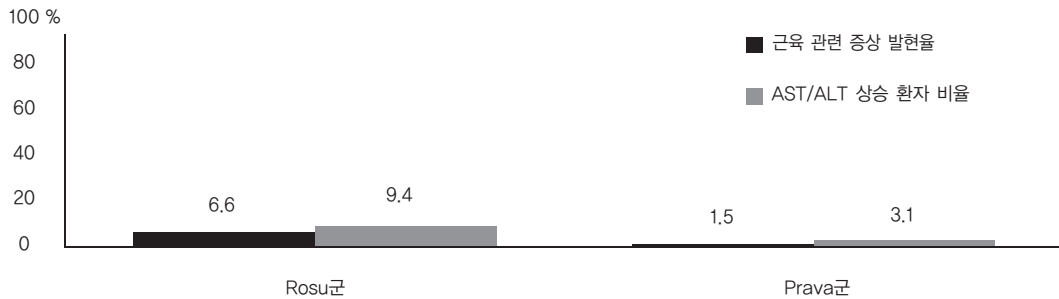


Fig. 1 Rosu군과 Prava군의 상호작용 발현 결과

는 불가능하였다.

간 관련 상호작용으로, 병용 후 AST 또는 ALT가 상승한 환자는 Rosu군에서 10명(9.4%), Prava군에서 2명(3.1%)이 있었고(p=0.1352), 병용 후 AST나 ALT가 상한선의 3배 이상으로 증가한 환자는 두 군 모두에서 발견되지 않았다(Fig. 1).

간효소 수치가 상승한 환자의 경우, AST는 병용 전 평균 26.4 mg/dL에서 병용 후 평균 50.6 mg/dL로 상승하였고, ALT는 병용 전 평균 23.0 mg/dL에서 병용 후 평균 58.0 mg/dL로 상승한 결과를 보였다.

CDSS alert 후 해당 약물의 용량조절 현황을 조사한 결과, Rosu군 중 27명(25.5%)이 용량을 감량하거나 중단하였고, 7명(6.6%)은 오히려 증량하였다. 감량 또는 중단한 27명 중 cyclosporine 병용 시 일일 권장용량인 5 mg으로의 감량이 22명, 투여를 중단한 경우가 5명이었다. Prava군에서는 AST와 ALT, 그리고 Scr이 비정상적으로 높은 1명이 투여를 중단한 경우를 제외하고는 병용 후 용량 조절은 이루어지지 않았다.(Table 4).

Table 4. Rosu군과 Prava군의 용량조절 여부

|                       | Rosu군(명)   | Prava군(명) | P value |
|-----------------------|------------|-----------|---------|
| Number of Patients(n) | 106        | 65        | -       |
| 감량 또는 중단              | 27 (25.5%) | 1 (1.5%)  | <0.001  |
| 증량                    | 7 (6.6%)   | 0 (0.0%)  | 0.045   |

Table 5. 하위그룹 환자 기본 특성

| No. Patients (n)     | Rosu 5 mg군      | Rosu 10 mg 이상군   | Prava 40 mg군    | P-value  |
|----------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------|
|                      | 33              | 73               | 61              |          |
| Gender (Male/Female) | 23 / 10         | 47 / 26          | 30 / 31         | 0.0886   |
| Age (yr)             | 50.7(±9.77)     | 50.88(±10.31)    | 50.23(±10.44)   | 0.9344*  |
| Scr (mg/dl)          | 1.37(0.88-1.8)  | 1.28(0.51-3.83)  | 1.21(0.7-4.85)  | 0.1127 † |
| AST (U/L)            | 21(13-31)       | 19(11-56)        | 20(13-88)       | 0.6737 † |
| ALT (U/L)            | 20(10-45)       | 20(9-91)         | 19(8-217)       | 0.9435 † |
| CPK (U/L)            | 38(26-52) (n=3) | 98(36-143) (n=7) | 64(64-64) (n=1) | 0.1148 † |

1) Scr: Serum creatinine, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase

CPK: Creatine phosphokinase

2) Age data are presented as mean (±standard deviation).

3) Scr, AST, ALT, CPK data are presented as median (min - max).

4) \*ANOVA test, †Kruskall wallis test

### 3. 용량별 하위그룹 분석

환자별 일일 투여용량에 따라 Rosu 5 mg군(n=33), Rosu 10 mg 이상군(n=73) 및 Prava 40 mg군(n=61)의 세 하위그룹으로 구분한 후 상호작용과 용량 조절 여부를 비교하였다. 하위그룹 간 환자 기본 특성의 차이는 없었다(Table 5).

근육 관련 상호작용으로, 병용 후 근육 관련 증상이 발생한 환자가 Rosu 5 mg군에서는 없었고 Rosu 10 mg 이상군에서 7명(9.6%), Prava 40 mg군에서 1명(1.6%) 발생하여 통계적으로도 유의한 차이가 있었다( $p=0.0489$ ).

또한, 간 관련 상호작용으로는, 병용 후 AST 또는 ALT가 상승한 환자가 Rosu 5 mg군 중 3명(9.1%), Rosu 10 mg 이상군에서 7명(9.6%), 그리고 Prava 40 mg군에서 2명(3.3%)이 발생하였으나 통계적 유의성

은 보이지 않았다( $p=0.3566$ )(Fig. 2).

Rosu군의 용량 조절 여부와 사유 분석 시, 우선 Rosu 5 mg 투여군 중 24명(72.7%)이 CDSS alert 후에도 용량을 유지하였고 치료 효과 부족으로 오히려 10 mg으로 증량한 환자가 7명(21.2%)이었으며, 병용 후 AST/ALT 증가로 중단한 환자가 2명(6.1%)이었다. Rosu 10 mg 이상 투여군에서는 48명(65.8%)이 용량을 그대로 유지하였고, 용량을 감량한 환자는 22명(30.1%)이었다. 이 중, 20명은 CDSS alert 후 상호작용 예방을 위해 권장용량인 5 mg으로 감량한 환자였으며, 2명은 AST/ALT 증가로 인해 감량한 환자였다. 또한, Rosu 10 mg이상 복용군 중 3명(4.1%)은 투여를 중단하였는데, 이 중 2명은 AST/ALT 증가, 나머지 1명은 근육 부작용 호소가 투여중단의 원인이었다(Fig. 3).

본원의 경우, CDSS alert를 수락하지 않는 경우 반드시 처방사유를 입력하도록 되어 있는데, 권장용량을

안은미 : 신이식 환자에서 Cyclosporine의 Rosuvastain 혹은 Pravastain과의 상호작용 발현 결과 비교

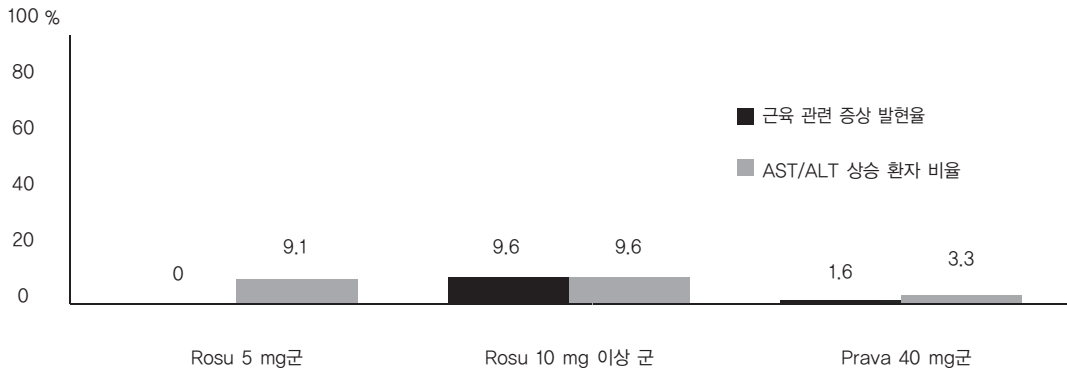


Fig. 2 하위 그룹의 상호작용 발현 결과

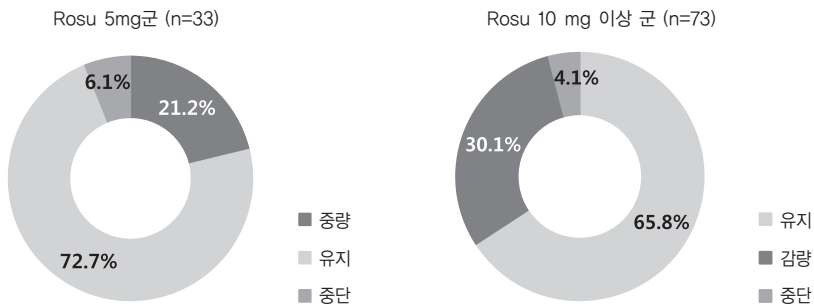


Fig. 3 Rosu 5 mg군과 Rosu 10 mg 이상군의 용량 조절 여부

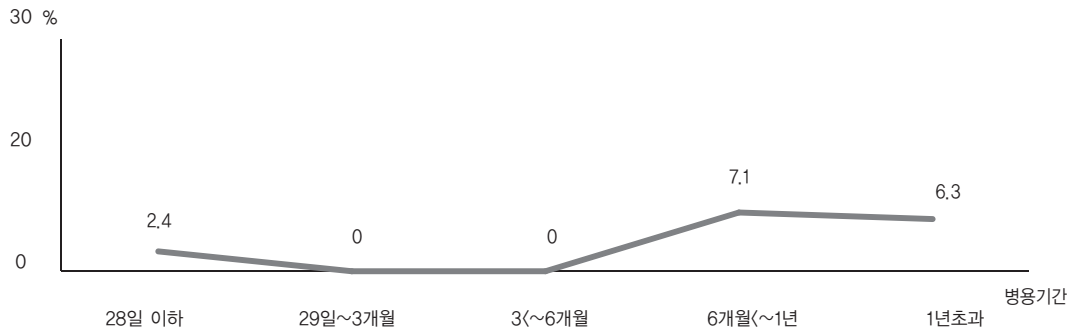


Fig. 4 병용 기간에 따른 근육 증상 발현 환자 비율

초과하는 10 mg/day 이상의 용량을 계속 유지하거나 (48명), 5 mg/day에서 10 mg/day로 증량한 경우(7명)의 처방사유를 조사한 결과 '해당 약품의 약물상호작용을 주의깊게 모니터링하여 투여하겠음'이 87.5%를 차지하였다.

**병용 기간과 독성 발현율**

총 병용기간 현황은, Rosu군에서는 1년을 초과하여 장기간 처방받은 환자가 64명(60.4%)으로 가장 높은 비율을 차지하였고, Prava군은 28일 이하인 환자가 36명(55.4%), 1년 초과 환자가 16명(24.6%)이었다 (Table 6).

병용기간에 따른 상호작용 발현 비율을 조사한 결과, 근육 관련 증상은 병용 기간 28일 이하인 환자 중 1명(2.4%), 29일에서 3개월, 3개월에서 6개월 사이의 환

자는 없었으며, 병용기간 6개월에서 1년 사이 환자 중 2명(7.1%), 1년 초과 환자 중 5명(6.3%)에게 발생하였다(Fig. 4). 또한, AST나 ALT가 상승한 환자는 병용기간 28일 이하인 환자 중 1명(2.4%), 29일에서 3개월 사이에는 발생하지 않았고, 3개월에서 6개월 사이의 환자 중 3명(21.4%), 6개월에서 1년 사이에는 2명(7.1%), 그리고 1년 초과 환자 중 6명(7.5%)에서 발생하였다(Fig. 5).

근육 증상과 간수치 상승이 둘 다 발현된 환자는 3명이었고, 5명은 근육 증상만, 9명은 간수치 상승만 발생하여 근육 증상과 간수치 상승 간 연관성을 확인할 수는 없었다.

**고찰 및 결론**

부적절한 약물사용으로 인해 발생하는 약물유해반응

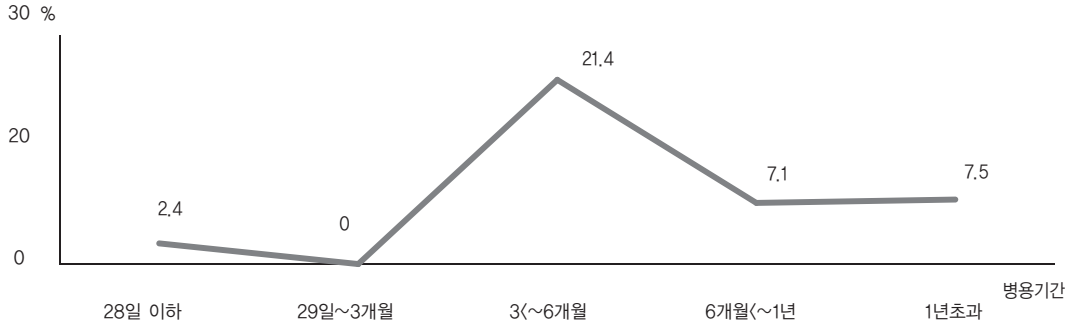


Fig. 5 병용 기간에 따른 AST/ALT 상승 환자 비율

Table 6. 각 군의 cyclosporine과의 병용 기간

| 병용 기간    | Rosu군 (n=106) | Prava군 (n=65) |
|----------|---------------|---------------|
| 28일 이하   | 6(5.7%)       | 36(55.4%)     |
| 29일~3개월  | 6(5.7%)       | 1(1.5%)       |
| 3개월<~6개월 | 12(11.3%)     | 2(3.1%)       |
| 6개월<~1년  | 18(17.0%)     | 10(15.4%)     |
| 1년 초과    | 64(60.4%)     | 16(24.6%)     |



(adverse drug reactions)은 환자의 안전을 위협할 뿐 아니라 사회적, 경제적 손실을 야기한다.<sup>12)</sup> 그리하여 의약품 사용과정에서의 안전을 위한 시스템 도입이 확산되고 있는데, 임상 의사결정 지원 시스템(Clinical Decision Support System, CDSS)과 연동되는 전산 처방입력시스템(Computerized Physician Order Entry System, CPOE system), 의약품사용의 적정성 평가를 위한 의약품사용평가(Drug Utilization Review, DUR) 시스템 등이 이에 해당한다.<sup>13)</sup>

본원은 2009년 2월부터 CDSS 시스템을 도입하여 처방 입력 단계에서부터 건강보험심사평가원 동일성분 중복, 병용금지 및 연령금기를 포함하여, 약물상호작용, 최대용량 초과, 질병금지, 약물알레르기 등에 대해 alert를 적용함으로써 처방의 의사 결정을 지원하고 있다.

한편, 이상지질혈증의 치료는 심혈관 질환이 없는 환자에 대한 일차적 예방으로 동맥경화, 특히 허혈성 심질환 발생 빈도를 낮추는데 그 목적이 있으며,<sup>14)</sup> 그 중 특히 statin 계열 약제는 적은 용량으로도 효과적으로 콜레스테롤을 감소시키고 심각한 부작용 발현이 적은 것으로 보고되어 있다.<sup>15)</sup> 그러나, statins 중 많은 약제의 대사에 CYP450 또는 OATP1B1이 중요한 역할을 하기 때문에, cyclosporine를 포함하여 CYP450, OATP1B1 억제제 또는 유도제와 병용 시 증대한 상호작용이 발생할 수 있는 위험성이 있다.<sup>16)</sup> Statins 중에서 cyclosporine과의 상호작용이 가장 적은 것으로 알려진 약제는 fluvastatin과 pitavastatin이나,<sup>17),18)</sup> 실제 임상에서는 LDL 콜레스테롤 감소 효과 등을 이유로 rosuvastatin과 pravastatin을 가장 많이 사용하고 있다. 그러나, rosuvastatin이 특히 아시아인에서 상호작용에 의한 혈중농도 증가 정도가 크다는 기존 연구결과를 토대로, 실제 임상에서 상호작용 발현율이 높게 나타나는지 확인하기 위해 pravastatin을 대조약으로 설정하여 상호작용 발현 결과를 비교, 분석하였다.

그 결과, 상호작용 증상으로서의 근육 부작용은 rosuvastatin 복용 환자에서 6.6%, pravastatin 복용 환자에서 1.5% 빈도로 발생하여 rosuvastatin을 복용한 환자에서 더 높았으나 유의한 결과는 아니었다( $p=0.1579$ ). 그러나, rosuvastatin을 용량에 따라 구분하여 비교한 결과로는, cyclosporine과 병용시 rosuvastatin의 최대 권장용량인 5 mg/day를 초과하

여 복용한 환자에서 통계적으로 유의미하게 높은 발현율(9.6%)을 나타내었다(vs pravastatin 40 mg/day,  $p=0.0489$ ). 또한, AST 또는 ALT 증가 환자도 rosuvastatin 복용 환자에서 9.4%, pravastatin 복용 환자에서 3.1%로 rosuvastatin 복용 환자에서 많았으나, 유의한 차이는 아니었다( $p=0.1352$ ). 병용 후 용량 조절 여부를 분석하였을 때 상호작용 발현으로 중단 또는 감량한 환자가 있었던 반면, 오히려 치료효과 부족으로 용량을 증량하여 상호작용 발현을 주의깊게 모니터링 해야 할 환자들도 있었다. 병용기간에 따른 상호작용 발현에 있어서는, 병용기간 전체에 걸쳐 발현되는 것으로 나타남으로써 병용하는 내내 지속적인 모니터링이 필요함을 확인할 수 있었다.

본 연구의 한계점으로는, 첫째, 대상 환자수 부족으로 인해 일부 결과에서 큰 차이를 보임에도 불구하고 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못한 점과, 둘째로는, 근육독성 평가의 객관적 지표인 CPK level을 정기적으로 측정하지 않은 경우가 많아 환자의 주관적인 증상 기록에 의존하여 평가해야 했던 점을 들 수 있다. 대상 약제와 증상의 인과관계를 배제할 수 없는 경우만 증상 발현으로 평가함으로써 최대한 객관성을 확보하고자 하였으나, 후향적 기록을 근거로 평가하였기 때문에 기록 미비나 누락, 오류의 가능성까지 완전히 배제할 수는 없었다. 전향적 연구를 통해 cyclosporine과 여러 statins의 상호작용 발현 정도를 비교한다면 더욱 확실한 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로, 본 연구를 통해 rosuvastatin과 cyclosporine 병용 후 근육 관련 증상, 간수치 상승 등 상호작용이 발현됨을 확인할 수 있었고, 특히, 근육 관련 증상은 rosuvastatin을 5 mg/day를 초과하여 복용하는 경우 발현율이 높았다. 또한, pravastatin은 rosuvastatin에 비해 상대적으로 상호작용 발현율이 낮아 이상지질혈증을 동반한 cyclosporine 복용 환자에게 추천 가능한 약제로 판단되며, cyclosporine과 statins 병용 시 최대권장용량 및 반드시 모니터링 해야 할 지표를 alert 시스템으로 알리는 등 안전한 약물 치료를 위한 시스템 보완도 필요하겠다.

#### 참고문헌

- 1) A. Scott Mathis, Nisha Dave, Gregory T. Knipp and Gary S. Friedman : Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health-Syst Pharm*, 61, 565-587 (2004)
- 2) 가톨릭의대 내과학교실 신장내과 : 신장이식 진료 지침서, 대한의학 (2013)
- 3) 한국임상약학회 : 약물치료학, 2nd ed, 신일북스, 529-530 (2009)
- 4) Kasiske B.L., K/DOQI Dyslipidemia Work Group : Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant*, 5(6), 1576 (2005)
- 5) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 41(S3), S1-S91 (2003)
- 6) Pertti J. Neuvonen, Mikko Niemi and Janne T. Backman : Drug interactions with lipid-lowering drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 80(6), 565-581 (2006)
- 7) Holtzman C.W., Wiggins B.S. and Spinler S.A. : Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy*, 26(11), 1601-1607 (2006)
- 8) Anders Asberg : Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs implications for organ transplant recipients. *Drugs*, 63(4), 367-378 (2003)
- 9) Vincent Launay-Vacher : Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *International Journal of Cardiology*, 101, 9-17 (2005)
- 10) Kostapanos M.S. : Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*, 10(1), 11-28 (2010)
- 11) Rodolfo Paoletti : Pharmacological interactions of statins. *Atherosclerosis S3*, 35-40 (2002)
- 12) Eli M., Roth : Efficacy and Safety of Rosuvastatin and Fenofibric acid Combination Therapy versus Simvastatin Monotherapy in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiovasc Drugs*, 10(3), 175-186 (2010)
- 13) Yeom, J. H., Park, J.S., Oh, O.H. Shin, H. T. and Oh, J. M. : Identification of Inappropriate Drug Prescribing by Computerized Retrospective DUR screening in Korea. *Ann. Pharmacother.*, 39, 1918 (2005)
- 14) 황혜숙, 민경아, 김정미, 손기호, 최경업, 서옥경 : 삼성서울병원에서 HMG-CoA reductase inhibitors의 약물 사용 평가. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm*, 18(1), 97~113 (2001)
- 15) Tannock L.R., Reynolds L.R. : Management of dyslipidemia in patients after solid organ transplantation. *Postgrad Med.*, 120(1), 43-9 (2008)
- 16) David Williams and John Feely : Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.*, 41(5), 343-370 (2002)
- 17) L. V. Riella, S. Gabardi, A. Chandraker : Dyslipidemia and Its Therapeutic Challenges in Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 12, 1975-1982 (2012)
- 18) Holdaas H., Hagen E., Asberg A., Lund K., Hartman A., Vaidyanathan S., Prasad P., He Y.L., Yeh C.M., Bigler H., Rouilly M., Denouel J. : Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 44(4), 163-71 (2006)