PHARMALOGUE
MEDICATION REVIEW
파마로그 메디케이션 리뷰
INTELLIGENT MEDICATION ANALYSIS SYSTEM

파마로그 메디케이션 리뷰
Pharmalogue.co.kr | 파마로그.com

Pharmalogue Ep. 70 | Triple Whammy, 실제 데이터에서도 나타날까?

FAERS 9,477,518건으로 본 로사르탄·푸로세미드·진통제 구조와 급성 신손상 신호

Triple Whammy란 무엇인가?

구성

ARB/ACE 억제제 + 이뇨제 + NSAID

겹칠 때 신장에 부담이 커질 수 있는 복약 구조

핵심 문제

세 약물이 함께 작용하면 신장의 혈류 유지 기전이 흔들릴 수 있음

결과

급성 신손상(AKI) 위험이 높아질 수 있는 대표적 복약 구조

이 현상이 실제 데이터에서도 그대로 나타날까?

분석 대상	FAERS 보고자료에서 단계적 AKI 신호가 관찰되는지 확인
핵심 질문	약물이 하나씩 추가될수록 급성 신손상 보고 연관성이 강화되는가?
분석 성격	ADR 보고 신호 탐지와 해석

LOSARTAN → LOSARTAN + FUROSEMIDE → LOSARTAN + FUROSEMIDE + IBUPROFEN

전체 분석 설계

1. 순차 분석

LOSARTAN → LOSARTAN + FUROSEMIDE → LOSARTAN + FUROSEMIDE + IBUPROFEN

2. 대체 복약 구조 비교

공통 배경: LOSARTAN + FUROSEMIDE	
Reference	LOSARTAN + FUROSEMIDE + ACETAMINOPHEN
Alternatives	IBUPROFEN, MELOXICAM, NAPROXEN, DICLOFENAC
Target ADR	ACUTE KIDNEY INJURY

단계별 EBGM

보고 불균형 신호가 2.58 → 7.59 → 25.73으로 상승

복약 구조	EBGM	EB05–EB95	특이 보고율	Nco
LOSARTAN	2.58	2.47–2.69	3.2%	1,488
LOSARTAN + FUROSEMIDE	7.59	6.99–8.21	10.0%	413
LOSARTAN + FUROSEMIDE + IBUPROFEN	25.73	20.79–31.11	33.2%	66

EBGM이 2.58 → 7.59 → 25.73으로 단계적 상승: AKI 보고 불균형 신호 강화

순차 직접비교 aOR

직전 복약 구조 대비 AKI 보고 연관성 변화

		aOR	95% CI	p-value	해석
1	LOSARTAN → + FUROSEMIDE	2.64	2.32–3.02	<0.0001	↑ 직전 대비 유의 증가
2	LOSARTAN + FUROSEMIDE → + IBUPROFEN	1.62	1.07–2.44	0.0221	↑ 직전 대비 유의 증가

핵심 : 두 번의 약물 추가가 각각 직전 구조 대비 유의한 방향으로 나타남

3제 구조에서 나타난 완전분리

오즈비를 계산할 수 없을 만큼 사건이 한쪽에 집중

3제 구조 (complete-case 노출군)	AKI 사건	AKI 비사건	일반 로지스틱 회귀
LOSARTAN + FUROSEMIDE + IBUPROFEN	66건	0건	aOR 추정 불가



complete-case 노출군



해석: 이번 분석 표본에서 3제 구조와 AKI 사건이 매우 강하게 함께 포착됨

핵심: complete-case 노출군에서 사건이 한쪽에 집중되어 완전분리가 나타남

단계별 Structure TTO

신호 확인 후 시간축을 붙이는 보조 분석

단계	기준일	TTO 중앙값	n	β	해석
1 LOSARTAN	LOSARTAN start	189.0일	149	0.56	✓ 초기 발생형
2 LOSARTAN + FUROSEMIDE	structure completion	37.5일	50	0.50	✓ 초기 발생형
3 LOSARTAN + FUROSEMIDE + IBUPROFEN	structure completion	215.0일	1	NA	⚠ 분포 해석 불가



Step 1과 Step 2는 초기 발생형, Step 3은 표본 부족으로 분포 해석 불가

순차 분석 결론

Triple Whammy는 FAERS에서도 단계적 구조 신호로 관찰됨

1 **EBGM** (보고 불균형 신호) | 2.58 → 7.59 → 25.73으로 단계적 상승

로사르탄 단독 → 로사르탄 + 푸로세미드 → 로사르탄 + 푸로세미드 + 이부프로펜

2 **순차 직접비교 aOR** (직전 구조 대비)

- +FUROSEMIDE 추가: aOR 2.64
- +IBUPROFEN 추가: aOR 1.62

} 모두 유의한 증가

3 **TTO** (발현 시간)

- Step 1 (로사르탄): 중앙값 189일 (초기 발생형)
- Step 2 (로사르탄 + 푸로세미드): 중앙값 37.5일 (초기 발생형)
- Step 3 (3제 구조): 유효 사례 1건 → 해석 어려움

4 **3제 구조** complete-case | 66건 모두 AKI 사건군 → 완전분리 발생

핵심: Triple Whammy는 FAERS에서도 단계적 구조 신호로 재현됨

진통제 대체 복약 구조 분석

같은 배경, 다른 세 번째 약물

공통 배경	LOSARTAN + FUROSEMIDE
Reference	+ ACETAMINOPHEN
Alternatives	+ IBUPROFEN / MELOXICAM / NAPROXEN / DICLOFENAC
질문	어떤 진통제 구조에서 AKI 보고 신호가 더 강하게 나타나는가?
비교 축	EBGM 탐색 신호 + reference 기반 보정 aOR

핵심: 같은 배경에서 세 번째 진통제에 따라 AKI 보고 신호를 비교

대체 복약 구조 EBGM 비교

탐색 신호: NAPROXEN이 가장 높음

3제 구조	EBGM	EB05–EB95	특이 보고율	Nco
+ NAPROXEN	28.37	22.11–35.28	45.8%	49
+ IBUPROFEN	25.73	20.79–31.11	33.2%	66
+ MELOXICAM	23.89	18.85–29.42	35.1%	54
+ DICLOFENAC	20.44	15.65–25.76	33.3%	43
+ ACETAMINOPHEN	12.52	10.49–14.69	17.5%	95

탐색 결과: NSAID 구조들이 reference보다 더 높은 보고 불균형 신호

Reference 기반 보정 aOR

보정 후 직접비교: DICLOFENAC이 가장 두드러짐

비교군	코호트 N	AKI 사건	보고율	aOR	95% CI	p-value
ACETAMINOPHEN	408	43	10.54%	1.00	Reference	-
IBUPROFEN	86	10	11.63%	0.73	0.28–1.92	0.5217
MELOXICAM	87	16	18.39%	2.03	1.02–4.04	0.0451
NAPROXEN	45	9	20.00%	2.77	1.23–6.23	0.0142
DICLOFENAC	65	21	32.31%	5.03	2.66–9.51	<0.0001

해석: 보정 직접비교에서는 DICLOFENAC > NAPROXEN > MELOXICAM; IBUPROFEN은 차이 미확인

대체 진통제 구조 모델의 완전분리

비사건 사례가 거의 잡히지 않은 구조

구조	AKI 사건 a	비사건 b	상태
+ ACETAMINOPHEN	95	0	완전분리
+ IBUPROFEN	66	1	거의 완전분리
+ MELOXICAM	54	0	완전분리
+ NAPROXEN	49	0	완전분리
+ DICLOFENAC	43	0	완전분리

표현: ‘이 분석 표본에서는 AKI 사건이 압도적으로 집중됐다’

결 론

Triple Whammy는 실제 FAERS 데이터에서도 구조적 신호로 관찰됨



약물이 단계적으로 추가될수록 AKI 보고 신호 강화



3제 구조에서는 AKI 사건 집중과 완전분리 관찰



진통제별 비교에서 EBGM과 보정 aOR은 서로 다른 정보 제공



인과 확정이 아니라, 연관 가능성을 시사하는 ADR 보고 신호

마무리

약 하나가 아니라 복약 구조를 봐야 한다



1. Triple Whammy는 약리학적으로도,
보고자료에서도 주의할 구조



2. 동일한 로사르탄·푸로세미드 배경에서도 추가 진통제에 따라
급성 신손상 보고 불균형 신호와 보정 비교 결과가 달라짐



3. FAERS 분석은 인과 판정이 아니라 신호 탐지



4. 하지만 강한 신호는 임상적 점검이 필요한 구조임을 알려준다



PHARMALOGUE

MEDICATION REVIEW

파마로그 메디케이션 리뷰

INTELLIGENT MEDICATION ANALYSIS SYSTEM

Pharmalogue.co.kr | 파마로그.com