항고지혈증제에 의한 약인성 간손상 발생 치험 1례

오서혜¹, 권기현¹, 박은수¹, 김원영², 김동영³

¹동서한방병원 한방내과, ²동서한방병원 사상체질의학과, ³동서한방병원 침구과

A Case Report on Drug-induced Liver Injury Induced by Antilipidemic Agents

Seo-hye Oh¹, Gi-hyeon Gwon¹, Eun-su Park¹, Won-young Kim², Dong-young Kim³

¹Dept. of Oriental Internal Medicine, Dong-Seo Oriental Medicine Hospital

²Dept. of Sasang Constitutional Medicine, Dong-Seo Oriental Medicine Hospital

³Dept. of Acupuncture and Moxibustion Medicine, Dong-Seo Oriental Medicine Hospital

ABSTRACT

Objective: This case report describes a patient who suffered a drug-induced liver injury and was treated with *Saengganggeonbi-tang*.

Methods: A patient was treated with Korean herbal medicine, and the treatment effect was evaluated using liver function tests (LFT) to determine total cholesterol and triglyceride levels.

Results: The patient's LFT levels were normal on 27 July 2021 but became abnormal by 12 August 2021 after taking Western drugs. After 15 days of treatment with *Saengganggeonbi-tang*, the LFT levels had improved.

Conclusion: This study shows that *Saengganggeonbi-tang* may be an effective treatment for drug-induced liver injury.

Key words: drug-induced liver injury (DILI), liver function tests (LFT), *Saengganggeonbi-tang*, antilipidemic agents

1. 서론

간은 외부로부터 유입되는 약물을 대사하는 역할을 하는 장기이기 때문에 모든 외인성 화학물질에 의해서 간기능 장애가 유발될 수 있다. 약물은 대부분 간손상을 일으키지 않고 대사되어 소변이나 담즙으로 배설되지만 약인성 간손상(Drug induced liver injury, DILI)의 경우 여러가지 형태의 급성

및 만성 간질환을 일으킬 수도 있다¹. 현재까지 1,000여 종류 이상의 약물과 보조식품들이 간독성이 있는 것으로 알려져 있으며 약인성 간손상의 연간 발생률은 10,000-100,000인당 한 명 정도로 드물게 발생하는 것으로 보고되었다².

2008년 우리나라에서 보고된 자료에 따르면 한약은 약인성 간손상을 유발할 수 있는 주요 원인 중 하나로 지목되고 있으며 이외에도 상용약, 건강기능 식품, 민간요법 등이 DILI의 원인으로 확인되었다³. 한약 또한 체내로 경구 투여되는 물질이므로 한의사의 판단 하에 신중히 투여하지 않는다면, 경우에 따라 간 기능 장애를 일으킬 위험성이 존재한다. 그러나 한방치료를 받던 중 약인성 간손상이 발생하는 경우는 굉장히 드물고^{4,5} 한약 복용

· 투고일: 2021.08.24, 심사일: 2021.10.22, 게재확정일: 2021.10.22
· Corresponding author: Seo-hye Oh Dept. of Oriental Internal Medicine, Dong-Seo Oriental Medicine Hospital, 365-14, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul, Korea
TEL: 02-320-7815 FAX: 02-320-7917
E-mail: zeckey20@naver.com

후 발생한 간손상을 생간탕⁶, 생간건비탕^{7,8} 등으로 치료한 증례가 보고됐다.

본 증례의 환자는 두통과 어지럼증으로 인해 모든 양약을 중단했다 재투여한 이후 두통, 전신 소력감, 발열 등의 증상이 발생하였으며 지속적으로 간기능 검사 수치가 상승했다. 원인으로 의심되는 항고지혈증제의 복용을 중단한 이후 일주일 뒤 호소 증상 완화 및 간기능 검사 수치 하락을 확인하고 간 기능 개선에 도움을 주기 위하여 生肝健脾湯을 투여하였고 간기능 검사 수치의 유의미한 감소가 관찰되었다. 본 증례는 급성 악인성 간손상 시에 生肝健脾湯투여 이후 간기능 수치 변화를 분석하여 보고하는 바이다.

II. 증 례

1. 성 명 : 최○○

2. 성별/나이 : 여/66세

3. 주소증

1) Rt.hemiparesis(Gr.4/4, help w.)

2) Headache

3) Dizziness

4) Dysarthria

5) Derilium

4. 발병일 : 2020년 06월 14일

5. 과거력

1) Diabetes mellitus : 2015년 병원에서 진단 받은 후 약물치료, 인슐린 치료 중

6. 가족력 : 별무

7. 현병력

상기 환자는 건강한 체격의 66세 여자환자로, 2020년 06월 14일 심한 두통, 구음장애, 우측 다리 힘 빠짐을 호소하여 ○○병원 응급실로 내원했으며 급성 뇌경색 진단받아 항혈소판제제(아스피린, 클로피도그렐), 항고지혈증제, 항당뇨병제, NSAIDs, 퇴행성질환 치료제등을 복용하기 시작하였다. 지속적인 두통 호소하여 2020년 07월 27일 ○○병원 ER에서 진료받고 모든 양약 복용을 중단한 뒤 적극적인 재활 치료 및 증상 관리 위해 본원에서 입원치료 시작하였다. 2020년 08월 12일 갑자기 심한 두통, 전신 소력감, 발열 등을 호소하였다.

8. 한방초진소견

1) 舌 診 : 淡紅, 薄白

2) 脈 診 : 浮數

3) 消化, 食慾 : 消化, 食慾別無

4) 大 便 : 1-2회/일 정상변

5) 小 便 : 7-8회/일, 야뇨 2-3회/일

6) 睡 眠 : 熟眠, 6시간

7) 寒 熱 : 惡熱, 喜冷飲, 口渴(+)

8) 汗 出 : 多, 自汗

9. 검사소견

1) Lab finding(Table 1)

2) Liver Function Tests(Table 2, Fig. 1)

10. 복용 중이던 약물 : 2020년 08월 06일 이후 투약을 시작하여, 6일 동안 복용한 약물 목록이다 (Table 3).

Table 1. Lab. Finding

	8/12	8/14	8/17	8/24	9/7
RBC (10 ⁶ /μl)	8.23	7.63	4.39	9.36	7.42
WBC (10 ³ /μl)	4.92	4.82	8.09	4.6	4.73
ESR (mm/hr)	22	25	16	11	9
Protein, Total (g/dl)	7.04	6.87	6.43	6.91	6.63
Albumin (mg/dl)	4.15	3.96	3.77	4.03	3.84
HDL-cholesterol (mg/dl)	39.2	33.3	28	37.2	30.2

Table 2. The Change of Liver Function Tests

	7/28	8/12	8/14	8/17	8/24	9/7
Total bilirubin	0.8	0.9	0.8	0.7	0.8	0.6
AST (IU/L)	27	116	147	66	33	18
ALT (IU/L)	31	149	262	161	75	27
ALP (IU/L)	218	255	385	413	324	238
GGT (IU/L)	101	158	298	423	265	102
Total cholesterol	185	157	136	152	217	225
Triglyceride	246	232	202	246	213	283

Fig. 1. Change of liver function test level.

Table 3. Prescription of Western Drugs

Active ingredient	Dose per day	BIT
Aspirin 100 mg	1T #1po	Antithrombotics, Antiplatelet agents
Clopidogrel bisulfate 97.875 mg (75 mg as clopidogrel)	1T #1po	Antithrombotics, Antiplatelet agents
Linagliptin 5 mg	1T #1po	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors
Rosuvastatin calcium 10.4 mg (10 mg as rosuvastatin)	1T #1po	Antilipidemic agents
Omega-3-acids ethyl esters 90 1000 mg (460 mg as EPA ethylester)	1T #1po	Miscellaneous Cardiovascular System drugs
Donepezil hydrochloride hydrate 10.43 mg (10 mg as donepezil HCl)	1T #1 (HS) po	Nootropics, Neurotonics

11. 生肝健脾湯 가미방 약물치료

1) 투여 기간 : 2020년 08월 24일-2020년 09월 07일

2) 투여 방법 : 2침 3팩, 100 cc, 하루 3회 매 식후 시행함.

- 3) 처방 구성(Table 4)
12. IRB승인 : 본 증례보고는 공용기관생명윤리위원회에서 IRB 승인을 받았으며 승인번호는 P01-202104-21-007이다.

Table 4. Herb Composition of *Saengganggeonbi-tang*

Herb	Scientific name	Amounts (g)
茵陳蒿	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>	15
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	9
山楂	<i>Crataegi Fructus</i>	6
麥芽	<i>Hordei Fructus Germinatus</i>	6
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i>	5
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	4
豬苓	<i>Polyporus</i>	4
赤茯苓	<i>Hoelen</i>	4
萊菔子	<i>Raphani Semen</i>	4
陳皮	<i>Citri Unshius Pericarpium</i>	4
蒼朮	<i>Atractylodes japonica</i>	4
厚朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	4
神麴	<i>Massa Medicata Fermentata</i>	2.8
砂仁	<i>Amomi Fructus</i>	2.8
青皮	<i>Citri Unshius Pericarpium Immaturus</i>	2.8
龍膽草	<i>Gentianae scabrae Radix</i>	2.8
藿香	<i>Agastachis Herba</i>	2
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	2
三棱	<i>Sparganii Rhizoma</i>	2
莪朮	<i>Ponciri Fructus Immaturus</i>	2

III. 고찰

간 손상이란 조직학적 소견 없이, 생화학적 이상만으로 진단하는 경우를 말하며 급성 간손상은 경과기간이 3개월 이내일 때로 정의한다. 급성 간손상은 ALT, ALP, ALT/ALP ratio에 기초하여 세균으로 분류하는데 이는 임상 경과와 함께 예후를 예측하는 데 도움을 준다. 약인성 간손상 중 가장 흔한 형태인 급성 간세포 손상은 ALT가 정상상한

의 2배 이상 혹은 ALT/ALP ratio가 5이상일 때로 정의한다. 급성 담즙정체성 간손상은 ALP가 정상상한치의 2배 이상으로 상승하거나 ALT/ALP ratio가 2 이하인 경우이며, ALT와 ALP가 모두 2배 이상이면 ALT/ALP ratio가 2~5배 사이인 경우는 혼합성 간손상으로 분류한다⁹.

약인성 간손상은 임상양상이 폭넓게 나타나는데, 그 중 무증상이 가장 흔하며 우측 상복부 동통, 황달 등이 동반될 수 있다. 약인성 간손상의 원인 산정 방법으로는 RUCAM 진단 척도, Maria & Victorino 진단 척도, DDW-J 진단 척도 등이 있으나¹⁰ 진단할 수 있는 표준화된 방법은 아직 없다. 자세한 문진, 혈청학적 소견, 조직소견 등을 종합하여 진단을 내린다. 간손상의 원인 약물을 단정할 수 있는 가장 좋은 진단 방법은 재투여이지만 윤리적으로 임상에서 적용하기 어려운 실정이다¹¹.

한의학적으로 약인성 간손상은 中毒 등의 범주에 속한다. 한의학에서 간손상이란 명칭을 직접적으로 사용한 바는 없지만 《素問·刺熱篇》에서 “肝熱病者 小便先黃 腹痛 多臥 身熱”이라고 하여 간손상의 증상과 유사함을 미루어 볼 때, 肝熱, 勞倦傷, 黃疸, 脇痛, 積聚, 鼓脹, 酒傷 등이 간손상에 속한다고 볼 수 있다¹². 간질환의 한의학적 병인은 濕熱, 飮食不節, 勞逸失常, 情志素因 등이 있다. 간질환은 주로 濕毒, 熱毒 등으로 변증하여 清熱利濕解毒의 治法을 많이 활용하며, 대표적인 처방이 生肝健脾湯이다¹³.

상기 환자는 내원 당시 혈청학적 검사상 r-GTP 101 U/L로 소폭 상승한 상태였으며 두통으로 인해 2020년 07월 26일부터 모든 양약 투여를 중지한 상태였다. 08월 06일부터 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 관련 약물과 항혈소판제제 복용 시작하였으며 08월 12일부터 두통, 전신 소력감, 발열 등을 호소하였다. 08월 12일 혈액 검사 상 AST/ALT/r-GTP 116/149/158로 수치가 정상보다 2배 이상 증가된 상태로 문진상 음주력, 흡연력, 저혈압과 관련된 증상은 없었다. 따라서 08월 06일부터 복용한 약물

들이 상기 증상 및 AST/ALT/r-GTP 상승의 주요 원인일 것으로 추정하였다.

환자가 2020년 08월 06일부터 복용한 약물들의 (Table 3 참고) 간 장애 관련 부작용을 살펴보면 다음과 같다. Aspirin의 경우 저용량으로 만성적으로 복용한 환자에게서 드물게 ALT상승이 나타나며 간 질환을 가지고 있을 시 상승이 더 심할 수 있기에 모니터링이 필요하다고 한다¹⁴. Clopidogrel, Linagliptin과 Donepezil hydrochloride hydrate 에서는 간 장애 관련된 부작용이 드물게 나타난다고 한다¹⁵⁻¹⁷. Rosuvastatin calcium는 흔하게 두통, 어지럼증, 근육통의 이상반응이 나타나며 소수의 환자에서 트랜스 아미나제치가 용량 의존적으로 증가되었다고 보고되었다¹⁸. Omega-3-acids ethyl esters90은 부작용으로 부종, 고혈당증, ALT 및 AST증가가 관찰되었다¹⁹. 따라서 Rosuvastatin calcium과 Omega-3-acids ethyl esters90의 두 가지 약물이 상기 환자에게 발생한 간손상의 원인 약물인 것으로 추정할 수 있다.

2020년 08월 14일 AST/ALT/r-GTP 147/262/298로, 이전 검사 결과 대비 뚜렷한 상승치가 확인되었고 두통, 전신 소력감, 발열 등의 증상이 지속되어 08월 14일부터 원인 약물로 의심되는 항고지혈증제(Rosuvastatin calcium 10.4 mg, Omega-3-acids ethyl esters90 1000 mg) 투약 중지하였다. 추가적인 처치 없이 시행한 08월 17일 검사상 AST, ALT의 감소 및 r-GTP의 지속적인 상승 확인하였으며 두통, 전신 소력감, 발열 등의 증상은 완화되었다. 08월 24일 시행한 검사 상 2020년 08월 17일 검사 결과와 비교해 AST/ALT/r-GTP 모두 수치가 감소했으나 ALT와 r-GTP는 여전히 정상 상한의 2배 가까이 상승한 상태였다. 濕熱의 제거 및 利尿 작용을 통해 간세포를 보호하고 간 기능을 회복시키기 위해 生肝健脾湯을 2020년 08월 24일부터 09월 07일까지 약 2주간 투여했다. 09월 07일 시행한 검사 상 AST/ALT/r-GTP 모두 정상범위 내 또는 정상범위에 근접한 수치로 추적 검사 상 뚜렷한

호전을 보였다. 반면에 항고지혈증제를 중단한 08월 14일과 10일 뒤 추적검사한 2020년 08월 24일의 Total cholesterol, Triglyceride 수치를 비교하면 Total cholesterol 136에서 217로 상승하였고 Triglyceride는 202에서 213으로 상승하였다. 이는 HMG-CoA 환원효소를 차단하여 콜레스테롤 합성을 저해하는 항고지혈증제의 복용을 중단하였기 때문인 것으로 사료된다. 生肝健脾湯을 복용하기 시작한 08월 24일과 복용 2주 뒤인 09월 07일의 Total cholesterol, Triglyceride 수치를 비교하면 Total cholesterol은 217에서 225로, Triglyceride는 213에서 283으로 증가한 것을 확인할 수 있었다.

본 증례에서 사용된 生肝健脾湯은 茵陳五苓散과 加減胃苓湯의 합방으로 脾胃의 濕熱을 내리면서 利水, 健脾, 安胃시키는 효능을 가져 간의 원활한 활동을 도우며, 利水 작용을 통한 노폐물 배출의 효과가 있어 간 질환 치료에 폭넓게 사용되고 있다²⁰. Levetiracetam, Acetaminophen, Atorvastatin 등의 양약 투약 후 발생한 간 기능 장애에 대해 生肝健脾湯과 生肝湯을 투여해 약인성 간손상을 개선시킨 증례도 보고된 바 있다²¹⁻²³. 또한 홍²⁴은 生肝健脾湯이 간 지방독성 모델에서 세포 보호효과와, TG 축적 감소, ROS 생성억제 효과가 있다는 연구 결과를 보고하였다.

상기 환자의 경우 08월 06일 새로 추가된 약물 이외에 간 수치에 영향을 줄 만한 요소는 없었다. 2020년 08월 12일 혈액 검사 상 ALT 수치가 정상 상한의 2배 이상 상승하였고 ALP가 정상이므로 간세포형 간손상이 발생한 것으로 추정하였다. RUCAM 척도¹⁰에서 최초 투약일로부터 5~90일 사이의 시기에 증상 발현, 약물투여 종료 후 30일 이내에 ALT최고치와 ULN과의 차이가 50%감소, 환자 나이 55세 이상의 위험인자, 다른 간손상 유력 약물과 같이 복용, 약물 이외의 간손상 원인 배제, 제품에 간독성에 대한 경고가 표시되어 있는 것, 재투여 미실시로 상기 환자에 대한 평가 점수는 총 6점으로 '가능성 높음'의 범주에 속한다. 즉 본 환자는

항고지혈증제에 의한 약인성 간손상의 가능성이 높다고 할 수 있다.

본 증례에서는 새로운 약물을 6일간 복용한 뒤, 환자에게 전신 증상이 발생했으며 AST, ALT, r-GTP 수치가 지속적으로 상승하는 것을 확인했기 때문에 간 손상의 원인으로 의심되는 항고지혈증제를 중단하였다. 의심되는 약물 투여를 중단한 후 8월 24일 ALT와 r-GTP는 여전히 정상 상한의 2배 가까이 상승한 상태였기 때문에 간 기능 개선과 간 보호를 위해 生肝健脾湯을 투여했다. 09월 07일 시행한 추적 검사 상 뚜렷한 호전을 보였으며 r-GTP 수치는 비록 정상범위는 아니지만 입원 당시와 비슷한 수치로 호전이 관찰되었다. 약인성 간손상의 경우 경한 간손상 상태에서 심각한 간손상으로의 이행을 차단하기 위해 의심되는 약제의 투약을 중단하고 보존적인 치료를 시행하는 것이 첫번째 치료 원칙이다. 본 증례에서 生肝健脾湯이 단독으로 간손상을 개선시켰다고 말하기는 어려우나, 간손상 상태에서 의심 약제를 제외한 기존 복용 약물과 生肝健脾湯을 병용해도 간수치가 개선되었으며 환자 상태 회복에 있어 긍정적인 영향을 미친다는 것을 확인할 수 있었다.

다만 상기 내용에서 밝힌 수치 상의 뚜렷한 호전에도 불구하고, 본 증례의 한계 또한 존재한다. 의심 약물을 투약 중지한 이후에 生肝健脾湯을 투여하였다. 따라서 의심 약물을 투약 중지한 처치와 生肝健脾湯을 투여한 처치를 비교하여 간 기능 수치 정상화에 기여한 정도를 알기 어렵다. 또한 항고지혈증제의 투여 중단 이후 Total cholesterol, Triglyceride의 수치가 상승하였다. 뇌졸중 환자에게서 고지혈증의 관리는 필수적이므로 향후 生肝健脾湯 이외의 다른 한방적 처치나 항고지혈증제의 재투약이 필요할 것으로 사료된다. 그리고 본 증례는 1명의 환자만을 대상으로 하여 보다 신뢰성 높은 결과를 위해서는 다수의 증례확보가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

항고지혈증제로 인한 약인성 간손상으로 추정되는 환자 1명에게 生肝健脾湯을 투여하여 혈액검사 수치 상의 뚜렷한 호전을 통해 상기 처방의 간기능 개선과 간 보호 효과에 대해 확인할 수 있었다. 하지만 간손상의 원인 약물을 투여 중단한 것과 생간건비탕 투여한 것의 간수치 개선 효과를 비교할 수 없다는 점에서 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver dis* 2003;23(3):217-26.
2. Grant LM, Rockey DC. Drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(3):198-202.
3. Kim DJ. The assessment of toxic liver injury. *Korean J Gastroenterol* 2009;53(1):5-14.
4. Ha DJ, Je YR, Kim KL, Park SE. The Effect of Herbal Medicine on Liver Function: A Systematic Review of the Korean Literature. *J Int Korean Med* 2020;41(6):933-46.
5. Kim GY, Jung NR, Choi YJ, Shin SM, Kim KT, Ko H. A Study on the Change of Liver Function Level in Patients Admitted to Korean Medicine Hospital: A Case of One Drug-induced Liver Injury. *J Int Korean Med* 2020;41(3):531-41.
6. Park JK, Kwon SY, Jang EaG, Woo HJ, Lee JH, Kim YC. A Case of GamiPalmul-tang Induced Hepatitis. *J Int Korean Med* 2012;spr:163-8.
7. Shin WJ, Kim TY, Park YJ, Moon JH, Ko H, Kim GT, et al. One Case of Drug-Induced Liver Injury after Taking Gamiyukgunja-tang. *J Int Korean Med* 2011;32(3):444-50.

8. Choi HS, Jeong TY. One Case of Drug-Induced Liver Injury Treated with Saenggangeonbi-tang. *J Int Korean Med* 2004;25(4):207-11.
9. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11(2):272-6.
10. Min HJ. Causality Assessment Methods in Drug-Induced Liver Injury. *KASL* 2012;2012(1):19-226.
11. Suh JI, Kim SW. A clinical Study of Drug-induced Liver Injury. *Dongguk Journal of Med* 2006;13(1):37-44.
12. Lee SJ, An JJ, Jo HK, Yoo HR, Seol IC, Kim YS. A case of acute Liver injury caused by folk remedy. *Journal of Haehwa Medicine* 2009;18(1):83-8.
13. Baik JW, Hsia YC, Park JH, Jun CY, Choi YK. A Case of Drug-Induced Liver Injury Treated with Saenggangeonbi-tang in the Treatment of Western Medicine for Cerebral Infarction. *Journal of Kyungwon University* 2009;13(1):21-32.
14. Lee OS, Jung SH, Ko MS, Lee CH, Kim SG, et al. Assessment of Potential Hepatotoxicity of Low Dose Aspirin in Chronic Use. *The Pharmaceutical Society of Korea* 2013;57(5):337-47.
15. Abnormal reaction of PILGREL TAB. <https://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=187555>
16. Abnormal reaction of TRAJENTA TAB. <https://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=203492>
17. Abnormal reaction of DONEPIL TAB. 10mg <https://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=185470>
18. Abnormal reaction of Monorova Tab. 10mg <https://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=207962>
19. Abnormal reaction of CICOR SOFT CAP. <https://www.druginfo.co.kr/detail/product.aspx?pid=203871>
20. 全國韓醫科大學 肝系內科學教室. 肝系內科學. 서울: 財團法人 東洋醫學研究院; 2001, p. 13-5, 19-29, 36-9.
21. Yi SR, Noh HI, Lee DY, Lee IH, Ryu JH. A Case Report of Korean Medicine Treatment for Drug-induced Liver Injury by Antiepileptics. *J Int Korean Med* 2013;fal:285-9.
22. An SY, Joo SH, Hur SY, Jang EG, Lee JH, Kim YC. A Case Report of Efficacy of Saenggan-tang on a Patient with Drug Induced Liver Injury. *J Int Korean Med* 2019;40(2):201-7.
23. Kwon JY, Kim YJ, Park JK, Kong KH, Go HY. A Case Report of Suggested Liver Dysfunction by Atorvastatin Treated with Saenggangeonbi-tang. *J Int Korean Med* 2017;38(5):548-54.
24. Hong SI. The Effects of Saengkankunbi-tang and Its Composition on Free Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in HepG2 Cell. *J Int Korean Med* 2013;34(1):14-30.