



국내 노인 심부전 환자에서의 잠재적으로 부적절한 약물사용 현황에 대한 연구

배민경¹ · 이인향² · 윤정현^{1*}

¹부산대학교 약학대학, ²영남대학교 약학대학

(2014년 3월 25일 접수 · 2014년 5월 8일 수정 · 2014년 5월 12일 승인)

Assessment of Potentially Inappropriate Medication Use in Korean Elderly Patients with Chronic Heart Failure

Min Kyung Bae¹, Iyn-Hyang Lee², and Jeong-Hyun Yoon^{1*}

¹College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

²College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea

(Received March 25, 2014 · Revised May 8, 2014 · Accepted May 12, 2014)

Purpose: The purpose of the present study was to assess the incidence of the potentially inappropriate medication (PIM) use in Korean elderly patients with heart failure, and to evaluate factors that influence PIM use. **Method:** Korean National Health Insurance claims database between January 2009 and December 2009 was used. Using 2012 updated Beers criteria, PIM use in heart failure patients aged 65 years or older was examined. **Result:** The incidence of PIM use in elderly heart failure patients was higher than in overall elderly patients. Among the 12,759 elderly patients with heart failure, 46.2% of study subjects were prescribed PIM(s) at least once. The number of PIM per 10 medications that patients received per patient was 1.53. The most commonly used PIMs in elderly heart failure patients were benzodiazepines (30.9%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including COX-2 inhibitors (16.3%), digoxin (9.9%), and spironolactone (9.0%). Women (odds ratio, 1.20; 95% CI, 1.17-1.24), medical aid (odds ratio, 1.11; 95% CI, 1.08-1.13), and long-term facilities (odds ratio, 2.69; 95% CI, 2.44-2.96) were revealed to be important factors associated with PIM use. In addition, patient's age also seems to influence PIM use. **Conclusion:** Elderly heart failure patients are at a greater risk for adverse drug events attributed by inappropriate medication use. Efforts to increase awareness of PIM use in elderly heart failure patients are needed. In addition, various comprehensive strategies and policies to identify and prevent PIM use should be established nationwide.

□ Key words - Elderly patients, Beers criteria, PIM, Inappropriate Medication Use, CHF

사회가 발달함에 따라 생활환경이 개선되고 안전하고 효과적인 약물의 개발과 의료기술의 향상으로 사망률이 감소하면서 노인 인구가 현저하게 증가하게 되었다. 우리나라의 경우 1970년 전체 인구의 3.1%를 차지하던 노인 인구의 비율이 이후 지속적으로 증가하여 2000년에 이미 고령화 사회로 진입하였으며, 2012년에는 65세 이상 노인이 차지하는 비중이 11.8%로 조사되었다. 이는 향후에도 계속적으로 증가하여 2026년에 초고령사회로 접어들게 되고 그 수치가 2030년에는 24.3%, 2050년에는 37.4%에 이를 것으로 예측되고 있다.¹⁾

노인에서는 다양한 만성질환의 유병률이 높고 여러 질환을 복합적으로 가지고 있는 경우가 많다. 이러한 높은 만성질환

유병률은 노인들의 의료이용도를 높이고 전체 의료비에서 65세 이상 노인이 차지하고 있는 의료비 비중을 높이고 있다. 2011년의 경우 65세 이상 노인에게 지출된 의료비는 전체 의료비의 32.2%를 차지하였는데 이는 매년 증가하는 추세로 나타나고 있다.¹⁾

노인의 경우 노화가 진행됨에 따라 신체 구성성분의 변화를 비롯한 다양한 생리적 변화가 일어나게 되고 주요한 신체 기능들이 저하되게 된다. 이로 인해 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설 등의 약동학적 특성이 변하고 약물의 작용 및 효과 등의 약력학적 특성이 젊은 성인과 다르게 나타난다. 따라서 이러한 노인의 생리학적 특성을 고려하지 않고 약물을 투여할 경우 약물에 의한 이상반응 발생 등 심각한 문제를 야기시킬 수 있다.²⁻³⁾

노인에서 약물이상반응을 일으키는 가장 주요한 원인 중의 하나는 '다중약물처방(polypharmacy)'으로 알려져 있다.⁴⁾ 다중약물처방이란 다수의 의약품을 동시에 복용하는 것을 말한다.

Correspondence to : Jeong-Hyun Yoon
College of Pharmacy, Pusan National University
63 Beon-gil 2, Busandaehag-ro, Geumjeong-gu,
Busan 609-735, Korea
Tel: +82-51-510-2804, Fax: +82-51-513-6754
E-mail: jyoona@pusan.ac.kr

노인의 경우에는 여러 만성질환을 동시에 가지고 있는 경우가 많다. 따라서 각 질환을 적절하게 치료하기 위해서는 많은 수의 약물들이 필수불가결하게 요구될 수도 있기 때문에 단순히 약물의 특정 개수를 지정하여 다중약물처방이라고 하는 것에 대해서는 논란이 되고 있다. 하지만 다중약물처방이라는 개념에는 임상적으로 필요 이상의 약물을 복용하는 경우, 즉 불필요한 약물을 사용하는 경우를 비롯하여 부적절한 약물의 처방과 사용이라는 의미도 함께 내포되어 있다.

잠재적으로 부적절한 약물처방(Potentially inappropriate medication, PIM)이란 처방된 약물보다 안전하게 사용할 수 있는 다른 대체약물이 있거나, 또는 약물을 사용했을 때 위험성이 유의성을 상회하는 경우를 일컫는다.⁵⁾ 국외에서 시행된 몇몇 연구에 의하면 노인에게 처방된 약물의 25%~30%는 부적절하게 처방되어 사용되고 있다고 보고하고 있다.⁶⁾ 이러한 부적절한 약물사용은 치료효과를 감소시키고 약물이 상반응 및 유해사례를 증가시킬 뿐 아니라 이로 인한 의료이용도 증가, 입원율 증가 등 불필요한 의료비의 지출로 이어지게 된다.⁷⁾ 국외의 경우 노인환자에 있어서 부적절한 약물 처방과 사용을 줄이기 위하여 각 나라의 실정에 맞는 기준과 지침을 마련하고자 오래 전부터 노력해 왔다. 미국의 Beers criteria⁸⁾와 Zhan's classification⁹⁾을 비롯하여 캐나다의 Canadian criteria¹⁰⁾, 아일랜드의 STOPP/START criteria¹¹⁾, 독일의 PRISCUS list¹²⁾, 노르웨이의 NORGEP¹³⁾ 등이 그 예이다. 국내에서도 최근 10 여년 전부터 노인환자에서 약물사용 현황분석 등의 연구가 수행되고 있으며 식품의약품안전처에서는 '노인에 대한 의약품 적정사용 정보집'을 제공하는 등 노인환자에서의 부적절한 약물사용을 줄이기 위한 방안들을 모색하고 있다.¹⁴⁾

Beers Criteria는 노인환자에서의 PIM 사용에 관한 기준으로 가장 보편적으로 사용되는 지침이다. 지난 2012년에 개정된 가장 최신의 Beers Criteria는 PIM 대상약물 및 약물군의 범위와 수를 더욱 확대하였을 뿐만 아니라 근거중심의 문헌평가를 통하여 근거수준(quality of evidence) 및 권장수준(strength of recommendation)을 제시하였다. 또한 2003년 개정에서 제시한 '환자의 진단이나 질환에 상관없이 일반적으로 사용을 피해야 할 약물목록(independent of diagnoses or conditions, ID)'과 '특정 임상상황에서 사용을 피해야 할 약물목록(considering diagnoses or conditions, CD)'에 노인환자에게 주의해서 사용해야 하는 약물 범주를 추가하여 총 세 가지 범주의 포괄적인 약물목록을 제시하였다. 이러한 Beers Criteria는 노인환자에서 PIM에 대한 기초지침을 제공하여 국내 · 외 여러 연구에서 널리 활용되고 있다.^{9, 15-19)}

심부전은 노인성 질환이라고 불릴 만큼 노인에서의 유병률이 매우 높다. 미국 심장학회의 조사에 따르면 심부전은 노인 1,000명당 10명의 비율로 발생하고 연령이 증가함에 따라 유병률이 더욱 증가하는데, 75세 이상에서는 급격히 증가하게 된다고 알려져 있다.²⁰⁾ 심부전 환자의 50%는 일반적으

로 5년 이내 사망하는 것으로 알려져 있는데, 노인환자의 경우에는 평균 생존기간이 2.5년으로 일반성인에 비해 짧고 1년 이내 사망률은 25%로 노인환자에게 더욱 위험한 질환이라고 할 수 있다.²¹⁾ 국내의 경우 심부전 발생률과 사망률에 대한 정확한 통계자료는 나와 있지 않다. 하지만 노인 인구가 급속도로 증가하고 있을 뿐 아니라 의학의 발달로 이전에는 사망의 위험이 높았던 심근경색 등의 심장질환으로부터 환자가 생존하는 경우가 증가하면서 이차적으로 심부전이 발생할 수 있는 가능성이 높아지고 있다. 또한 심부전으로 인한 사망률을 감소시키는 다양한 치료법과 의료기술이 발달함에 따라 심부전 진단 이후 환자의 생존기간이 연장됨으로써 향후 노인 심부전 환자는 계속적으로 증가할 것으로 예측되고 있다.

심부전의 주 치료법은 약물요법이다. 적절한 약물치료는 심부전 환자의 증상을 완화시키고 심부전 악화로 인한 입원율의 감소와 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 하지만 약물을 부적절하게 사용할 경우 심부전의 증상악화 및 사망률의 증가 등도 유발할 수 있어 약물사용 시 세심한 주의가 필요하게 된다.

Rothberg 등은 493,971명의 노인 입원환자를 대상으로 PIM 처방과 이에 영향을 미치는 인자들 간의 상관성에 관한 연구를 수행하였는데, 심부전 환자의 경우 절반 정도(52%)의 환자에서 부적절한 약물처방을 받고 있는 것으로 나타났다.²²⁾ 특히 심부전 환자에서는 PIM 사용에 대한 교차비(odds ratio, OR)가 1.14로 통계학적으로 유의성 있게 나타나 다른 질환에 비해 PIM 사용의 위험이 높다고 보고하였다.²²⁾ 또한 Akazawa 등이 시행한 PIM 처방과 질환과의 상관관계를 조사한 연구에서도 노인 심부전 환자의 경우 다른 질환과 비교하여 PIM 처방을 받는 경우가 높다(OR, 1.46; 95% CI, 1.17-1.81)고 보고되었다.²³⁾

따라서 본 연구에서는 질환의 유병률이 점점 증가하는 추세에 있으며, PIM이 처방되어 사용되는 경우가 타 질환에 비해 높아 이로 인한 불필요한 의료비의 지출증대가 예상되는 심부전 환자를 대상으로 2012년 새로 개정된 Beers Criteria를 적용하여 국내 심부전 노인환자에서의 PIM 사용 현황을 고찰하였다. 또한 이를 토대로 PIM 사용에 영향을 미치는 여러 인자들을 찾아내고 분석하고자 하였다.

연구 방법

연구자료

건강보험심사평가원(이하 심평원)이 제공하는 '건강보험심사평가원 환자표본자료 HIRA-NPS-2009: National Patients Sample (serial number: HIRA-NPS-2009-0121)'를 활용하였다. 환자표본자료는 각 요양기관별 2009년 1월부터 2009년 12월까지의 입원환자 약 70만 명(13%), 외래환자 약 40만 명(1%)의 건강보험 청구자료이다.

환자표본자료는 표본추출환자의 일반정보(성별, 연령, 외래

또는 입원 구분, 진료과목, 보험자 코드 등), 진료내역, 진단명(주상병, 부상병), 외래처방내역(약물 주성분코드, 용량, 투여횟수, 투여기간, 약가), 요양기관정보내역(요양기관 종별, 병상수준, 소재지 등) 등으로 분류하여 정보를 제공하고 있다. 이 정보들은 각 청구명세서에 부여되는 고유번호인 일련번호로 서로 연결되어 있다. 환자표본자료에서는 환자를 식별할 수 있는 개인정보가 삭제되어 있는 대신 환자별로 대체키를 무작위로 배정하여 개별환자를 구분할 수 있도록 하고 있다. 약물의 상품명 및 제형 정보는 제공되지 않으며, 또한 보험급여약물에 대한 정보만 제공되고 비급여 약물처방에 대한 정보는 제공되지 않는다.

본 연구에서는 일련번호가 동일한 청구명세서를 연계하여 환자의 일반정보내역과 외래처방내역, 요양기관정보내역을 병합하여 새로운 데이터베이스를 구축하였다.

연구대상

본 연구에서는 노인을 65세 이상인 자로 정의하고 심부전 환자는 국제질병분류 10개정(International Classification of Diseases, ICD-10)에 기초한 한국 표준질병·사인 분류(6차 개정)²⁴⁾에 따라 주상병 또는 부상병이 심부전에 해당하는 데이터, 'I50, I50.0, I50.1, I50.9, I11, I11.0, I13, I13.0, I13.2'를 추출하였다. 분석대상 노인 심부전 환자는 연구기간 동안 최소한 1건의 처방정보가 있는 외래환자로만 제한하였다.

연구 대상약물

심부전 환자에서의 PIM 사용현황 분석을 위해 2012년 개정된 Beers Criteria를 사용하였는데, Beers Criteria에서 제시하는 '노인 환자에서 일반적으로 사용을 피해야 할 약물군'과 '심부전 환자에서 사용을 피해야 할 약물군' 이들 두 가지 약물군을 모두 분석대상으로 포함하였다. 이것을 근거로 개별약물들을 조사하여 Beers Criteria를 재구성한 결과 총 160개의 약물이 포함되었다(상세자료 생략). 이 중 국내에서 시판되지 않거나 보험 비급여 약물 및 시럽제, 복합성분의 약물 60개를 제외하고 나머지 100개의 약물을 최종 분석대상으로 하였다.

NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)의 경우에는 노인 심부전 환자에서 특히 장기간 처방되는 정도를 분석하고자 하였다. 하지만 Beers Criteria에서는 NSAIDs의 사용기간에 대한 기준을 제공하고 있지 않으며 문헌고찰을 통해서도 NSAIDs의 장기간 사용에 대한 명확한 정의나 충분한 자료를 찾을 수 없었다. 따라서 본 연구에서는 5일 이상 처방 시 이를 PIM으로 분류하였다.

알파 수용체 차단제는 고혈압 또는 양성 전립선비대증 치료에 사용되는 약물이다. 고혈압 치료의 목적으로 알파 수용체 차단제를 사용하게 되는 경우 노인환자에서 기립성 저혈압을 유발할 위험이 높기 때문에 Beers Criteria에서는 PIM으로 분류하고 있다. 본 연구자료에서는 알파 수용체 차단제

의 사용목적을 구분하기가 어려웠기 때문에 전립선비대증이 남성질환임을 감안하여 분석적용대상을 여자 노인환자로만 제한하였다.

Diltiazem과 verapamil은 수축성 심부전에만 사용이 제한되는데, 본 연구에서는 데이터의 상병명으로부터 수축성 심부전과 확장기 심부전의 구분이 어려워 분석대상 약물에서 제외하였다.

Dronedarone은 일반적으로 모든 노인환자에서뿐만 아니라 특히 심부전 환자에서도 PIM으로 제시되어 있다. 하지만 분석 당시 국내에서 시판되고 있지 않았기 때문에 분석대상 약물에서 제외하였다.

변수의 정의

노인 심부전 환자에서의 PIM 발생률과 이에 영향을 주는 인자들에 대해 분석하였다. 1차 결과변수(primary outcome)로서 1) PIM 발생률(PIM incidence), 2) 환자가 받은 PIM 개수(PIM items), 3) PIM 사용량(PIM use)을 분석하였다. PIM 발생률은 전체 환자 중 Beers Criteria에서 제시하고 있는 약물을 1회 이상 처방 받은 환자의 비율로 계산하였다. PIM 사용량은 개별환자가 사용하고 있는 전체 약물 중에서 PIM 약물이 차지하고 있는 비율을 나타내는 것으로, 각 약물의 1회 투여개수, 1일 투여횟수, 처방일수를 각각 곱하여 계산하였으며, 이를 환자가 복용하고 있는 약물 10개당 PIM 약물 개수로 환산하여 표현하였다.

$$\text{PIM 발생률} = \frac{\text{PIM을 처방받은 환자수}}{\text{전체 환자수}} \times 100$$

$$\text{PIM 사용량} = \frac{\text{환자당 사용하고 있는 PIM}}{\text{환자당 사용하고 있는 전체 약물}}$$

$$= \frac{\text{환자당(각 PIM의 1회 투여개수*1일투여횟수*처방일수)의 총합}}{\text{환자당(각약물의 1회 투여개수*1일투여횟수*처방일수)의 총합}}$$

$$\text{PIM 사용량} \times 10 = \text{전체약물 10개당 PIM 약물개수}$$

그리고 2차 결과변수(secondary outcome)로서 PIM 발생과 여러 독립변수들간의 교차비(odds ratio)를 구하였다. 독립변수로는 1) 환자의 성별 및 연령, 2) 환자의 보험급여 형태, 3) 의료기관의 형태로 하였다. 의료기관의 형태는 의원급, 병원급, 종합병원, 종합전문병원 및 요양병원으로 분류하였다.

통계분석

자료분석은 통계프로그램 SAS software (version 9.2)를 이용하여 노인 심부전 환자의 현황 및 심부전 환자에서의 PIM 사용현황을 분석하였다. 또한 PIM 사용에 영향을 미치는 인자 및 이들의 상관성 분석을 위해 PIM이 포함되어 있는 데이터를 '1'로, 포함되어 있지 않은 데이터를 '0'으로 코

당하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 통계적 유의수준은 5% 미만으로 판단하였다.

연구 결과

연구대상의 특징

심부전으로 외래진료를 받은 65세 이상의 노인환자는 총 12,759명이었는데 이 중 남성이 3,871명(30.3%), 여성이 8,888명(69.7%)을 차지하여 여성환자의 비율이 더 높았다. 연령별로는 70세~74세의 연령군에 환자분포가 가장 많았으며(25.6%), 다음으로 75세~79세(24.5%), 65세~69세(20.9%), 80~84세(17.4%), 85세 이상(11.6%)의 순으로 나타났다. 노인 심부전 환자의 대부분은 건강보험환자(82.7%)였으며, 그 외는 의료급여환자(17.3%)로 나타났다. 의료기관의 형태별로는

의원급을 방문한 환자가 42.5%로 가장 많았고, 다음으로 종합병원(30.9%), 병원급(13.6%), 종합전문병원(11.7%)의 순으로 나타났으며 요양병원도 1.3%를 차지하였다(Table 1).

Beers Criteria에 의한 PIM 사용현황 분석

PIM 발생률

2012 Beers Criteria를 사용하여 노인 심부전 환자에서의 PIM 사용현황을 분석한 결과, 연구기간 동안 외래를 방문한 노인 심부전 환자 중 1회 이상 PIM을 처방받은 환자는 전체 환자의 46.2%로 나타났다. 이 중 여성환자(48.5%)가 남성환자(40.9%)에 비해 PIM 발생률이 더 높았다. 연령별로는 80세~84세에 속하는 환자가 48.6%로 PIM 발생률이 가장 높았고, 다음으로 70세~74세(47.2%), 75세~79세(46.9%), 85세 이상(45.9%), 65세~69세(42.4%)의 순으로 나타났다(Table 1).

Table 1. Demographic characteristics and outcome variables of elderly patients with heart failure.

Characteristics		Outcome variables			
		Number of patients (%)	PIM incidence n (%)	PIM items/patient (mean±SE)	PIM use/10 medications/patient (mean±SE)
Patient characteristics					
Overall		12,759 (100.0)	5,896 (46.2)	1.5±0.01	1.53±0.02
Sex	Men	3,871 (30.3)	1,583 (40.9)	1.4±0.02	1.60±0.04
	Women	8,888 (69.7)	4,313 (48.5)	1.6±0.01	1.51±0.02
Age (years)	65-69	2,665 (20.9)	1,131 (42.4)	1.5±0.03	1.57±0.04
	70-74	3,272 (25.6)	1,543 (47.2)	1.5±0.02	1.54±0.03
	75-79	3,130 (24.5)	1,467 (46.9)	1.5±0.02	1.54±0.03
	80-84	2,214 (17.4)	1,076 (48.6)	1.5±0.03	1.46±0.04
	≥ 85	1,478 (11.6)	679 (45.9)	1.5±0.03	1.56±0.05
Insurance coverage					
Payer	National healthcare insurance	10,658 (82.7)	4,756 (44.6)	1.5±0.01	1.56±0.02
	Medical aid	2,222 (17.3)	1,197 (53.9)	1.6±0.03	1.44±0.04
Health organization characteristics					
Type	Tertiary hospital	1,584 (11.7)	465 (29.4)	1.2±0.02	1.77±0.07
	General hospital	4,196 (30.9)	1,749 (41.7)	1.4±0.02	1.51±0.03
	Hospital	1,848 (13.6)	2,668 (50.3)	1.6±0.03	1.53±0.04
	Clinics	5,780 (42.5)	2,821 (48.8)	1.6±0.02	1.61±0.03
	Long-term facilities	177 (1.3)	103 (58.2)	1.7±0.10	1.88±1.06

Total number is larger than the sum of individual number for healthcare insurance coverage and types of organizations because payer of insurance could be switched for a patient and a given patient visit one or more organizations.

PIM, potentially inappropriate medication

$$\text{PIM incidence} = \frac{\text{number of patients who were prescribed PIM}}{\text{number of overall subjects}} \times 100$$

PIM items means unique number of PIM per patient during study period.

$$\text{PIM use} = \frac{\text{total number of PIM dose per patient}(\text{unit dose} \times \text{frequency per day} \times \text{prescription days})}{\text{total number of all medications per patient}(\text{unit dose} \times \text{frequency per day} \times \text{prescription days})}$$

$$\text{PIM use/10 medications/patient} = \text{PIM use} \times 10$$

보험급여 형태별로는 의료급여환자(53.9%)에서 건강보험환자(44.6%)에 비해 PIM 발생률이 더 높았다. 의료기관 형태별로는 요양병원을 방문한 환자에서 PIM 발생률이 가장 높게 나타났고(58.2%), 다음으로 병원급(50.3%), 의원급(48.8%), 종합병원(41.7%)의 순이었으며, 종합전문병원(29.4%)은 타 의료기관에 비해 상대적으로 낮게 나타났다(Table 1).

환자당 처방된 PIM 개수 및 PIM 사용량

연구기간 동안 한 환자당 처방된 PIM 개수는 평균 1.5개였는데 여성의 경우 평균 1.6개로 남성의 1.4개보다 더 많았다. 하지만 PIM 사용량에 있어서는 남성에서 처방약물 10개당 1.6개로 여성보다 약간 더 많게 나타났다. 연령군별로 분석한 PIM 개수는 1.5개로 거의 동일한 수준을 보였다. 그러나 PIM 사용량에 있어서는 80세~84세에 속하는 환자가 처방약물 10개 중 1.46개로 가장 적게 나타났으며, 타 연령군은 뚜렷한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

보험급여 형태별로는 의료급여환자에 처방된 PIM 개수가 건강보험환자에서보다 많은 것으로 나타났다(1.6개 대 1.5개). 그러나 PIM 사용량은 건강보험환자에서 처방약물 10개당 1.5개의 비율로 의료급여환자의 10개당 1.4개의 비율보다 약간 더 높게 나타났다(Table 1).

의료기관 형태별로는 요양병원을 방문한 환자에 처방된 PIM 개수는 1.7개였으며 환자당 PIM 사용량 또한 처방약물

10개당 1.9개로 나타나 PIM 개수 및 PIM 사용량 모두 가장 높은 수치를 보여주었다. 종합전문병원의 경우 처방된 PIM 개수는 1.2개로 가장 적었지만 환자당 PIM 사용량은 처방약물 10개당 1.8개로 요양병원 다음으로 많았다(Table 1).

PIM 발생에 영향을 미치는 인자 분석

PIM 발생에 영향을 미치는 인자 분석에서는 먼저 성별에 따른 교차비가 1.20[95% Confidence Interval (CI), 1.17-1.24]으로, 여성에서의 PIM 발생이 남성에 비해 1.2배 정도 더 높게 나타나는 것으로 분석되었다. 연령별로는 65세~69세군과 비교하여 나이가 많을수록 PIM 발생이 높게 나타나는 것으로 분석되었으나, PIM 발생이 가장 높은 것으로 나타난 70세~74세군(OR, 1.16; 95% CI, 1.12-1.20)을 제외하고는 연령군간의 뚜렷한 차이는 없었다(Table 2).

보험급여 형태별로는 의료급여환자가 건강보험환자에 비해 PIM 발생률이 약간 더 높은 것으로 분석되었다(OR, 1.11; 95% CI, 1.08-1.13) (Table 2).

의료기관 형태에 따른 PIM 발생률의 차이는 보다 뚜렷하게 나타났다. 요양병원의 경우 종합전문병원에 비해서 PIM 사용이 2.7배 정도 높게 나타났다(OR, 2.69; 95% CI, 2.44-2.96). 의원급과 병원급에서는 교차비가 각각 1.75(95% CI, 1.66-1.85) 와 1.68(95% CI, 1.58-1.78)로 종합전문병원에 비해 1.7 배 가량 높은 PIM 발생률을 보였으며, 종합병원은 종합전문

Table 2. Independent risk factors for PIM use among elderly patients with heart failure.

Characteristics		Adj OR	95% Wald Confidence Limits	p-value
Patient characteristics				
Sex	Men	1 (reference)	-	-
	Women	1.20	1.17-1.24	< 0.001
Age (years)	65-69 years	1 (reference)	-	-
	70-74 years	1.16	1.12-1.20	< 0.001
	75-79 years	1.05	1.02-1.09	0.003
	80-84 years	1.05	1.01-1.08	0.016
	≥ 85 years	1.06	1.02-1.11	0.005
Payer	National healthcare insurance	1 (reference)	-	-
	Medical aid	1.11	1.08-1.13	< 0.001
Visit characteristics				
Types of health organizations	Tertiary hospital	1 (reference)	-	-
	General hospital	1.38	1.30-1.46	< 0.001
	Hospital	1.68	1.58-1.78	< 0.001
	Clinics	1.75	1.66-1.85	< 0.001
	Long-term facilities	2.69	2.44-2.96	< 0.001
c-statistics			0.56	
p value of Hosmer and Lemeshow test			0.09	

Adj OR, adjusted odds ratio; PIM, potentially inappropriate medication.

병원보다 1.4배 정도 높은 PIM 발생률을 보여주었다(Table 2).

약물별 처방빈도

Beers Criteria에서 노인 심부전 환자에게 PIM으로 제시된 약물 또는 약물군 중에서 약물별 처방빈도를 분석한 결과, 국내 노인 심부전 환자에서는 분석대상 약물 100개 중 총 66개의 약물이 처방되어 사용된 것으로 나타났다. 이 중 벤조디아제핀 계열의 약물이 30.9%로 가장 많이 처방되었는데 단시간 작용형 벤조디아제핀인 alprazolam과 장시간 작용형 벤조디아제핀인 diazepam이 각각 12.2%로 높은 빈도로 처방된 것으로 나타났다. NSAIDs 또는 COX-2 저해제, digoxin, spironolactone은 각각 16.3%, 9.9%, 9.0%로 그 뒤를 이었다. 또한 cilostazol과 thiazolidinedione 계열의 당뇨병 치료 약물인 pioglitazone과 rosiglitazone도 각각 5.7%, 2.0%, 0.6%의 빈도로 처방된 것으로 조사되었다(Table 3).

이러한 PIM의 처방빈도 순위는 성별이나 연령군별로 큰 차이없이 비슷한 경향을 보였다(Table 3). 의료기관의 형태별로는 종합전문병원의 경우 digoxin, amiodarone, spironolactone 등의 심혈관계 약물이 높은 빈도로 처방되는 반면 chlorpheniramine의 경우 하위 의료기관으로 갈수록 사용빈도가 증가하는 경향을 보였다(상세자료 생략).

고찰

건강보험 환자표본자료를 이용하여 2009년 1월부터 2009년 12월까지 12개월 동안 노인 심부전 환자의 현황 및 외래 처방약물을 분석한 결과, 약물치료를 받고 있는 노인 심부전 환자는 70세~79세 연령군에 가장 많이 분포하고 있었는데, 이는 국외의 연구결과와 크게 다르지 않다. 하지만 본 연구 결과에서 주목할만한 것은, 심부전 환자의 분포가 국외와는 다르게 65세~69세의 비교적 낮은 연령군에서도 21%를 차지하고 있는 것으로 나타났다는 점이다.²⁰⁾ 이러한 결과는 국내의 경우 심부전이 비교적 젊은 연령에서도 흔하게 발병하고 이로 인해 환자의 유병기간이 길다는 점을 보여준다고 할 수 있다. 따라서 이들 심부전 환자를 적절하게 치료하지 못하거나 PIM을 사용할 경우, 심부전을 악화시키고 이로 인한 이환율 및 사망률이 증가할 뿐 아니라 불필요한 의료비용의 지출증가를 초래할 수 있다. 그러므로 본 연구결과는 국내 심부전 환자에 대한 전체인구 역학조사를 비롯하여 적절한 질병관리현황에 대한 심도 깊은 연구가 필요함을 시사해주고 있다고 할 수 있다.

본 연구에서 연구기간 동안 PIM을 한 번이라도 사용한 환자는 전체 노인 심부전 환자의 46.2%에 달하는 것으로 나

Table 3. Distribution of frequently used PIM based on sex and age group.

Beers Criteria Recommendation		Number of patients (%)									
		ALL	Men	Women	65-69 years	70-74 years	75-79 years	80-84 years	85 years		
QE: High, SR: Strong	Benzodiazepine (BZD)	Total	2,795 (30.9)	585 (25.7)	2,210 (32.6)	507 (29.5)	758 (31.7)	718 (31.6)	520 (31.2)	292 (28.9)	
	Short-acting BZD	Alprazolam	1,108 (12.2)	213 (9.4)	895 (13.2)	213 (12.4)	311 (13.0)	277 (12.2)	199 (11.9)	108 (10.7)	
		Lorazepam	213 (2.4)	54 (2.4)	159 (2.3)	39 (2.3)	54 (2.3)	47 (2.1)	43 (2.6)	30 (3.0)	
		Triazolam	268 (3.0)	64 (2.8)	204 (3.0)	24 (1.4)	70 (2.9)	80 (3.5)	57 (3.4)	37 (3.7)	
	Long-acting BZD	Diazepam	1,104 (12.2)	232 (10.2)	872 (12.9)	219 (12.8)	297 (12.4)	281 (12.4)	199 (11.9)	108 (10.7)	
		Others	102 (1.1)	22 (1.0)	80 (1.2)	12 (0.7)	26 (1.1)	33 (1.5)	22 (1.3)	9 (0.9)	
	Antithrombotic	Cilostazol	513 (5.7)	184 (8.1)	329 (4.9)	117 (6.8)	137 (5.7)	142 (6.3)	73 (4.4)	44 (4.4)	
		Tertiary TCAs	Amitriptyline	384 (4.2)	92 (4.0)	292 (4.3)	70 (4.1)	90 (3.8)	103 (4.5)	72 (4.3)	49 (4.9)
		Thiazolidinedione	Pioglitazone	183 (2.0)	57 (2.5)	126 (1.9)	51 (3.0)	58 (2.4)	33 (1.5)	34 (2.0)	7 (0.7)
	Rosiglitazone		52 (0.6)	15 (0.7)	37 (0.5)	15 (0.9)	19 (0.8)	9 (0.4)	7 (0.4)	2 (0.2)	
QE: Moderate, SR: Strong	NSAIDs, oral	Total	1,478 (16.3)	271 (11.9)	1,207 (17.8)	240 (14.0)	346 (14.5)	370 (16.3)	327 (19.6)	201 (19.9)	
		Aceclofenac	385 (4.3)	77 (3.4)	308 (4.5)	67 (3.9)	83 (3.5)	96 (4.2)	86 (5.2)	53 (5.3)	
		Celebrex	187 (2.1)	27 (1.2)	160 (2.4)	26 (1.5)	43 (1.8)	50 (2.2)	41 (2.5)	27 (2.7)	
		Meloxicam	379 (4.2)	48 (2.1)	331 (4.9)	57 (3.3)	104 (4.4)	90 (4.0)	76 (4.6)	52 (5.2)	
		Loxoprofen	137 (1.5)	29 (1.3)	108 (1.6)	20 (1.2)	36 (1.5)	30 (1.3)	32 (1.9)	19 (1.9)	
	Others	390 (4.3)	90 (4.0)	300 (4.4)	70 (4.1)	80 (3.3)	104 (4.6)	92 (5.4)	50 (4.9)		
		Cardiovascular	Digoxin	900 (9.9)	322 (14.1)	578 (8.5)	208 (12.1)	250 (10.5)	195 (8.6)	144 (8.6)	103 (10.2)
	Spironolactone		815 (9.0)	234 (10.3)	581 (8.6)	133 (7.8)	205 (8.6)	211 (9.3)	157 (9.4)	109 (10.8)	
	First-generation antihistamines*		Total	641 (7.1)	178 (7.8)	463 (6.8)	147 (8.6)	180 (7.5)	156 (6.9)	100 (6.0)	58 (5.7)

2012 Beer criteria identify PIM using evidence-based approach and present with quality of evidence (QE) and strength of recommendation (SR).

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PIM, potentially inappropriate medication; QE, quality of evidence; SR, strength of recommendation; TCA, tricyclic antidepressants

*First-generation antihistamines include chlorpheniramine, hydroxyzine and clemastine. Quality of evidence of hydroxyzine is high among them.

타났다. 이는 국내 선행연구에서 오 등에 의해 27.8%, 남 등에 의해 11.7%로 보고된 연구결과와 비교해 볼 때 높은 수치를 나타내고 있다.^{15,17)} 또한 국외 선행연구에서도 노인환자에서 PIM 처방 빈도가 25%~30%로 보고된 결과와 비교해 볼 때 높은 수치를 나타내고 있다고 할 수 있다.⁶⁾ 이렇듯 연구결과에 많은 차이를 보이는 것은 노인환자에서의 PIM 기준과 대상약물의 범위에 따른 분석결과의 차이 때문인 것으로 생각해 볼 수 있다. 특히 본 연구에서는 2012년 최신 Beers Criteria를 적용하였기 때문에 대상약물 또는 약물군의 범위가 확대된 것이 연구결과에 영향을 미쳤음을 배제할 수는 없을 것이다. 그러나 몇몇 국외 선행연구에서 노인 심부전 환자에서의 PIM 처방과 사용이 타 질환에 비해 높다고 보고한 바 있음을 고려해 볼 때, 본 연구결과는 노인 심부전 환자에서 PIM 사용이 매우 높음을 뒷받침해 주는 결과라고 해석할 수 있다.²²⁻²³⁾

성별에 따른 PIM 사용에 있어서는 여성환자에서 PIM 발생률 및 처방된 PIM 개수도 많은 것으로 나타났는데, 이는 일반적으로 여성이 남성에 비해 증상에 대한 민감도가 높아 의료이용도가 높기 때문에 결과적으로 PIM 발생이 많아지게 된 것이 아닌가 추측해 볼 수 있다.

나이에 따라서는 일반적으로 연령이 높을수록 PIM 발생이 높았으며, 특히 70세~74세의 연령군에서 PIM 발생이 가장 높았다. 이는 나이가 많을수록 동반질환이 많고 질병의 중증도가 심해져 의료이용도가 높고 다수의 약물들을 사용하기 때문인 것으로 생각해 볼 수 있다. 그러나 75세 이상의 연령군에서는 70세~74세군에 비해 PIM 발생이 약간 감소하는 경향을 보였다. 이같은 현상은 매우 고령의 환자에서는 남은 수명기간을 고려하여 적극적인 질병의 치료 및 관리가 다소 소홀해짐으로써 치료약물의 사용이 줄어들고 이로 인해 PIM의 발생도 함께 감소하기 때문인 것으로 추측된다. 하지만 환자당 PIM 사용량에 있어서는 모든 연령에서 거의 비슷하게 나타나 연령에 상관없이 PIM 사용에 주의가 필요함을 보여주고 있다.

보험급여 형태별로는 의료급여환자의 과반수 이상에서 PIM을 1회 이상 사용한 것으로 나타났으며, 다변량 로지스틱 회귀분석의 결과 의료급여환자에서 건강보험환자보다 PIM 발생률과 처방된 PIM 개수가 많은 것으로 분석되어 보험급여의 형태에 따라 PIM 사용에 차이가 있는 것으로 나타났다. 이러한 현상은 보험급여형태의 근본적인 차이가 PIM 사용여부에 직접적으로 영향을 미쳤다고 보기는 어렵다. 환자의 특성이나 환자들의 의료이용 행태에 따른 현상인 것으로 추정된다. 의료급여환자는 열악한 생활환경과 경제적 어려움 등으로 인해 건강관리가 어렵고 질병조절이 잘 되지 않아 의료이용도가 높기 때문에 결과적으로 PIM의 사용증가를 초래할 수 있다. 또한 의료급여환자는 질병의 중증도가 심한 경우를 제외하고는 전문성이 높은 의료기관보다는 의원이나 병원을 주로 이용할 가능성이 많아 앞에서 언급한 의료기관

의 형태에 따른 PIM의 사용이 간접적으로 반영된 결과라고도 생각해 볼 수 있을 것이다. 하지만 건강보험환자에서도 PIM 발생률이 44.6%나 될 뿐만 아니라, 환자당 PIM 사용량은 의료급여환자에 비해 오히려 높게 나타나 PIM 사용에 대한 주의가 필요함을 알 수 있다.

PIM 발생에 영향을 주는 여러 인자와의 상관성을 분석한 다변량 로지스틱 회귀분석 결과에서는 의료기관의 형태에 따른 PIM 사용의 차이가 가장 두드러지게 나타났다. 특히 요양병원은 종합전문병원에 비해 PIM 발생이 2.7배나 높게 나타났다. 뿐만 아니라 요양병원 환자는 PIM 사용량도 타 의료기관에 비해 높은 것으로 분석되었다. 이러한 결과는 의료기관에 근무하는 의료진의 특성을 포함하여 의료서비스의 질적 수준 및 환경적 요인과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각해 볼 수 있을 것이다. 반면, 종합전문병원에서는 의료진들의 전문성 수준이 높고 약물처방 및 사용에 대한 감시체계가 어느 정도 구축되어 있기 때문에 PIM 발생률이 타 의료기관에 비해 상대적으로 낮게 나타나는 것으로 보여진다. 그럼에도 불구하고 종합전문병원에서도 30%의 PIM 발생률을 보이고 있을 뿐만 아니라, PIM 사용량은 환자당 복용약물 10개 중 약 1.8개로 요양병원 다음으로 높은 수준을 나타내었다. 이는 종합전문병원을 방문한 환자의 특성이 중증질환을 가지고 있거나 여러 복합적인 동반질환이 있는 환자들이 내원하는 경우가 더 많아 환자의 임상증상이나 상태를 호전시키기 위해서 다수의 약물들을 사용하기 때문인 것으로도 해석될 수 있다. 따라서 전 의료기관을 대상으로 노인 심부전 환자에서의 PIM 사용에 대한 전반적인 의료진의 인식확대와 교육을 비롯하여 부적절한 약물사용을 예방하고 감시할 수 있는 체계적인 시스템의 구축 등이 시급하게 필요하다고 할 수 있다.

본 연구에서 노인 심부전 환자에게 PIM으로 가장 높은 빈도를 보인 약물은 벤조디아제핀 계열의 약물로 분석되었는데, 이는 오 등에 의해 수행된 국내 선행연구 결과와도 유사한 결과를 보여주고 있다.¹⁵⁾ 벤조디아제핀 계열의 약물은 인지력 장애, 졸음, 진정작용, 기억력 장애 등 중추신경계에 대한 다양한 약물이상반응을 일으킬 수 있으며, 이는 노인에서 낙상으로 이어져 치명적인 위해를 가할 수 있다. 특히 노인 환자에서는 벤조디아제핀의 약동학적 특성을 비롯하여 약력학적 특성의 변화로 약물이상반응이 일반 성인에 비해 더 높은 빈도로 발생하게 된다. 실제 국내의 한 연구에서 약물 이상반응으로 응급의료센터를 방문한 노인환자들에서 벤조디아제핀이 원인약물인 경우가 5.9%로 aspirin (10.4%), glimepiride (9.6%), hydrochlorothiazide (6.7%) 다음으로 높은 비율을 차지한 것으로 보고된 바 있다.²⁹⁾ 국내의 경우는 국외와 비교해서 훨씬 높은 빈도로 벤조디아제핀을 사용하고 있는데, 외래 노인환자의 과반수가 벤조디아제핀 계열의 약물을 처방받고 있는 것으로 조사되었다.²⁶⁾ 그러므로 국내 노인 환자에서의 벤조디아제핀의 사용은 임상적으로 꼭 필요한 경

우를 제외하고는 처방 및 사용을 자제하여야 할 것이며, 만일 노인환자에게 벤조디아제핀을 사용해야 할 경우에는 세심한 주의를 필요로 한다.

벤조디아제핀 계열 약물 다음으로 많이 사용된 PIM은 NSAIDs와 COX-2 저해제로 분석되었다. NSAIDs와 COX-2 저해제는 체내 나트륨 및 수분을 저류시킴으로써 심부전의 증상을 악화시키고 이로 인한 사망률을 증가시킬 수 있다. 미국심장학회는 심장질환자에게 NSAIDs를 사용할 경우 최소한의 용량으로 최단기간 동안만 투여할 것을 권고한다.²⁷⁾ 본 연구에서는 5일 이상의 장기간 NSAIDs 또는 COX-2 저해제를 처방받은 경우를 분석하였는데, NSAIDs 또는 COX-2 저해제의 처방이 PIM을 받은 전체 환자의 16.3%를 차지하는 것으로 나타났다. 하지만 처방기간이 연속 5일 이상인 경우만을 분석에 포함하였고 환자가 NSAIDs를 단기간 여러 번에 걸쳐 처방을 받아 장기간 복용한 경우는 분석대상에서 제외되었기 때문에, 실제로 노인 심부전 환자에서의 장기간 NSAIDs 또는 COX-2 저해제 사용빈도가 훨씬 더 높을 가능성도 배제할 수 없다. 약물별로는 aceclofenac과 meloxicam이 각각 4.3%와 4.2%를 차지하여 가장 많이 사용되고 있었는데, 이들 약물들은 타 NSAIDs에 비해서 위장관계 부작용이 적어 노인환자에서 선호해서 사용하기 때문인 것으로 추측된다.

NSAIDs 또는 COX-2 저해제는 장기간 사용시 노인환자에서 소화성궤양 및 이로 인한 위장관계 출혈을 야기할 뿐만 아니라, 특히 노인 심부전 환자에서는 심부전 증상을 악화시켜 환자의 사망률을 증가시킬 수 있으므로 노인 심부전 환자에서의 이들 약물의 사용을 최대한 피하여야 할 것이다.

Digoxin은 심부전 환자의 치료에서 환자의 증상을 완화시키고 증상악화로 인한 입원율을 30% 정도 낮추는 중요한 약물이다.²⁸⁾ 그러나 digoxin은 치료역이 좁은 약물로 digoxin의 혈중농도가 0.5~1.0 ng/mL로 유지될 때에는 심부전 환자에서 유의한 효과를 나타내지만, 혈중 약물농도가 치료유효농도를 상회할 경우에는 오히려 약물이상반응이 빈번하게 나타나고 이로 인해 오히려 환자의 사망률이 증가될 수 있다.²⁹⁾ 따라서 국내 · 외 심부전 치료지침에 의하면 일반적으로 일일 용량 0.125~0.25 mg을 투여하도록 권장하고 있다. 특히 노인환자에서는 노화에 의한 신장기능의 감소 및 digoxin의 약동학적 특징의 변화 등을 고려하여 일반 성인보다 적은 용량인 0.125 mg 1일 1회 또는 격일 사용이 권장되고 있다. 따라서 Beers Criteria에서도 노인 심부전 환자에서 digoxin을 일일 용량 0.125 mg을 초과해서 사용하는 경우를 PIM으로 제시하고 있다.³⁰⁻³¹⁾ 본 연구에서는 이러한 기준을 벗어나 digoxin을 처방받은 환자가 9.9%로 나타났는데, 대부분(94%)의 환자에서 일일 용량 0.25 mg을 사용하고 있었으며 이는 모든 연령군에서 유사한 양상을 보이고 있었다. 따라서 노인 심부전 환자에서 digoxin의 적정 사용량에 대한 제고 및 고용량 사용으로 인한 약물이상반응 발생률과 이로 인한 이환

율 및 사망률에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

Spirolactone은 알도스테론 길항제로서 심부전 환자의 사망률 및 심부전 악화에 의한 입원율을 감소시키는 효과가 과학적으로 입증되어 현재 심부전 치료에 있어서 매우 중요한 위치를 차지하는 약물이다.³²⁾ Spirolactone은 여성형유방, 발기부전, 고칼륨혈증 등의 약물이상반응을 일으킬 수 있는데 특히 중증의 고칼륨혈증은 환자의 입원율과 사망률을 증가시킬 수 있는 치명적인 약물이상반응이라고 할 수 있다. 국외에서 실시된 한 연구에 의하면 심부전 환자에서의 spironolactone의 사용이 증가함에 따라 고칼륨혈증에 의한 환자의 입원율과 사망률이 증가하였다는 연구결과가 나와 있다.³³⁾ 따라서 spironolactone을 사용할 경우에는 신장기능과 혈청 칼륨 농도를 세심하게 관찰해야 하는데, 일반적으로 약물복용 시작 후 5~7일 이내에 혈청 칼륨 농도의 변화를 관찰해야 하며, 이후에는 1개월 단위로 혈청 칼륨 농도를 추적 관찰하도록 권장되고 있다. 또한 spironolactone의 사용량에 있어서도 심부전에서의 치료유익효과가 입증된 일일 용량 25 mg을 표준용량으로 추천하고 있으며, 최대 50 mg을 초과해서는 사용하지 말도록 하고 있다. Beers Criteria에서는 노인 심부전 환자에서 spironolactone을 사용할 경우 일일 용량 25 mg을 초과해서 사용하는 경우를 PIM으로 제시하고 있다. 이러한 기준은 노인에서는 신장기능이 감소되어 있을 뿐 아니라 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 다른 약물(예, 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 저해제, NSAIDs 등)들을 복용하고 있는 경우가 많기 때문에 이러한 기준은 적절하다고 해석할 수 있다. 본 연구에서는 PIM 처방 중 8.9%가 spironolactone을 일일 25 mg을 초과해서 처방한 것으로 나타났으며, 이 중 80% 이상이 일일 용량 50 mg을 처방한 것으로 분석되었다(상세자료 생략). Spirolactone의 평균 처방일수는 23.6일로 처방의 90%가 30일 미만의 처방이었다. 이는 환자가 1개월마다 의뢰기관을 방문할 가능성을 시사하고는 있지만, 혈청 칼륨농도를 실제 정기적으로 추적관찰하는지에 대해서는 본 연구자료를 통해 확인할 수 없었는데, 고용량의 spironolactone이 처방된 경우의 약 3%는 처방일수가 60일 이상으로 나타나 혈청 칼륨농도의 정기적인 추적관찰 여부가 의심되는 경우도 있었다.

Amitriptyline을 포함한 삼환계 항우울제는 우울증뿐만 아니라 신경병증성 통증, 편두통 예방 등 다양한 질환 및 임상 증상에 사용하는 약물이다. 삼환계 항우울제는 부교감신경을 억제하는 작용이 강하여 환각, 요저류, 구갈, 변비 등을 일으키거나 심전도 장애를 발생시킬 수 있으며, 특히 노인에게서 기립성 저혈압을 유발하여 낙상 및 골절의 위험을 증가시킬 수 있다.³⁴⁾ 뿐만 아니라, 부교감신경 억제작용이 있는 약물들은 노인에서 인지기능 장애를 유발하거나 치매를 일으킬 위험이 크다고 보고되고 있다.³⁵⁻³⁶⁾ 본 연구에서는 선행연구에서와 마찬가지로 amitriptyline이 노인환자에서 다빈도로 처방되는 약물로 나타났으며^{15,17)}, PIM을 받은 환자의 4.2%를

차지하였다. 따라서 노인 심부전 환자에서 amitriptyline을 비롯한 삼환계 항우울제 사용에 대한 보다 신중한 주의가 필요할 것으로 사료된다.

1세대 항히스타민제 또한 부교감신경 억제작용 때문에 노인에서의 사용이 부적절한 약물로 분류되어 있다. 본 연구에서는 노인 심부전 환자의 7.1%가 1세대 항히스타민제를 처방받은 것으로 나타났는데 이는 선행연구와 비슷한 결과이다.²⁵⁾ 그러나 1세대 항히스타민제가 포함되어 있는 복합제를 제외하고 분석하였기 때문에 이러한 결과는 다소 과소평가되었을 가능성도 생각해 볼 수 있다. 특히 1세대 항히스타민제는 일반감기약에 대부분 포함되어 있고 약국에서 처방없이 구입가능하기 때문에 노인환자에서 이들 약물들이 부적절하게 사용될 가능성과 이로 인한 약물이상반응의 위험이 매우 높다고 할 수 있다.

Beers Criteria에서는 특정 질환을 가지고 있는 노인환자에서의 PIM의 기준(CD)을 제시하고 있는데, 심부전의 경우 앞에서 언급한 NSAIDs와 COX-2 저해제를 비롯하여 pioglitazone, rosiglitazone, cilostazol, dronedarone이 포함되어 있으며, diltiazem과 verapamil은 수축성 심부전에서의 PIM으로 제시하고 있다.

Cilostazol은 혈소판 응집을 억제하고 혈관확장작용을 나타내는 약물로 간혈과행을 포함한 말초혈관질환에 사용이 허가된 약물이다. 이 외에도 허가의 사용으로 심장 스텐트 삽입 후 혈전생성을 억제하기 위해 aspirin, clopidogrel과 함께 사용되기도 하며, 국내에서는 만성동맥폐색증 및 뇌경색 후 재발 억제 목적으로도 사용되고 있다. 하지만 임상연구에서 cilostazol과 유사한 작용을 가진 약물들이 위약과 비교하여 심부전 환자의 사망률을 높이는 것이 관찰되어³⁷⁾ cilostazol은 모든 심부전 환자에서의 사용이 절대적인 금기로 되어 있는 약물이다. 본 연구에서는 노인 심부전 환자에서의 cilostazol 처방이 PIM 환자 중 6.6%를 차지하여 spironolactone 다음으로 높은 빈도로 분석되었다. 이러한 결과는 노인 심부전 환자에서 보다 안전한 약물사용을 위해서 보다 세심한 주의가 필요함을 시사해주고 있다.

Rosiglitazone 및 pioglitazone은 thiazolidinedione 계열의 당뇨병 치료약물이다. 이들은 체액저류를 유발하여 심부전의 증상을 악화시킬 수 있으므로 중등도~중증(NYHA class III-IV)의 심부전 환자에게 사용금기로 되어 있으며, 캐나다에서처럼 모든 심부전 환자에게 사용금기로 되어 있는 경우도 있다.³⁸⁾ 본 연구에서는 thiazolidinedione 계열의 약물이 PIM을 처방받은 환자의 2.6%를 차지하였는데 pioglitazone이 2.0%, rosiglitazone이 0.6%의 비율로 사용되었다. 특히 rosiglitazone은 최근 10여 년 전부터 심장발작 및 뇌졸중을 포함한 심혈관계 질환의 유병률과 사망률을 높이는 것이 관찰되어 안전성에 대해 계속적으로 논란이 되어왔다.³⁹⁾ 그러다가 마침내 2010년 10월 유럽의약품기구(European Medicines Agency)에

서는 시판중단을 권고하였으며, 미국과 국내의 경우에는 2010년 11월을 기점으로 rosiglitazone을 특정환자에게만 매우 제한적으로 사용하도록 함으로써 이 약물의 처방과 조제를 원칙적으로 금지시켰다. 하지만 본 연구에서는 2010년 rosiglitazone의 안전성에 대한 문제가 확립되기 이전인 2009년 자료를 대상으로 분석하였기 때문에 연구결과를 현재 현황으로까지 외삽하여 추정하는데는 약간의 한계가 있을 수 있다. 또한 연구자료에서는 노인 심부전 환자의 중증도 정도를 파악할 수 없었던 제한점도 가지고 있다. 따라서 경미한 증상의 심부전 환자에게 thiazolidinedione이 적절하게 사용되었을 경우도 함께 분석되어 결과가 과대평가되었을 가능성도 배제할 수는 없을 것이다.

본 연구는 심평원의 환자표본자료를 근거로 분석한 것으로 다음과 같은 한계점을 가진다. 첫째, 본 연구에서는 개별 처방전이 아니라 심평원에 제출된 청구명세서를 근거로 분석하였기 때문에 PIM 처방빈도가 실제 현황과 차이가 있을 수 있다. 개별 처방전을 근거로 PIM 사용현황을 분석할 경우 본 연구결과에서 제시된 것보다 높은 수치가 나올 것으로 예상된다. 둘째, Beers Criteria는 노인환자에서 PIM 처방을 고려하는 데 있어서 하나의 지침이 될 수는 있지만 약물처방의 적절성 평가에 절대적인 기준이 될 수는 없다. 본 연구에서 사용한 자료에서는 연구대상 환자의 임상상태 및 개별 특성, 환자경과의 추적관찰 등에 관한 정보를 확인 또는 평가할 수 없었기 때문에 단순히 Beers Criteria에서 제시된 약물이 포함되어 있다고 해서 이를 부적절한 처방이라고 단정 짓기가 힘든 경우도 있을 수 있다. 또한 인종별로 개별 약물의 약력학적 또는 약동학적 특성에 있어서 차이가 있을 수 있는데 국외에서 제시된 Beers Criteria를 그대로 국내환자에 적용하는 것에도 어느 정도 제한이 있을 수 있다. 셋째, 본 연구자료에서는 보험 비급여약물에 대한 정보를 확인할 수 없었고 복합성분의 약물은 분석대상에서 제외되었기 때문에 분석결과가 과소평가되었을 가능성을 배제할 수는 없다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 다음과 같은 점에서 의의를 가진다. 첫 번째로, 본 연구는 사회가 고령화되어 감에 따라 질환의 유병률이 점차적으로 증가하고 있으며, PIM 사용의 빈도가 높다고 보고된 노인 심부전 환자를 대상으로 분석을 시행하였다. 이는 기존 대부분의 선행연구가 전체 노인환자들을 대상으로 PIM의 현황을 분석한 것과는 달리 특정질환을 가진 노인환자를 대상으로 연구를 시행하였다는 점에서 차별성을 가진다고 할 수 있다. 두 번째로 본 연구에서는 PIM을 평가하는 데 있어서 가장 보편적으로 많이 사용되고 있는 Beers Criteria를 사용하였으며, 근거중심에 입각한 2012년 기준에 근거하여 평가를 하였다. 마지막으로 본 연구는 심평원의 환자표본자료를 근거로 분석을 시행하였으므로 연구대상인 환자가 국내 전체 노인 심부전 환자에 대한 대표성을 나타낸다고 할 수 있으며, 따라서 본 연구결과

를 일반화해서 적용할 수 있는 강점을 가진다고 할 수 있다.

결 론

본 연구에서는 국내 노인 심부전 환자에서 PIM 발생률이 전체 노인환자들에서보다 높게 나타나는 것으로 분석되었다. 흔하게 사용되는 PIM으로는 벤조디아제핀 계열의 약물을 비롯해서 NSAIDs 또는 COX-2 저해제, cilostazol, thiazolidinedione 계열의 약물 등 심부전 환자에서 특히 사용을 피해야 할 약물들이 다수 포함되어 있었다. 또한 digoxin, spironolactone 등 노인 심부전 환자에서 용량조절이 필요한 경우도 조사되었다. 의료기관 형태별로는 요양병원을 내원한 환자에서 PIM 발생률이 가장 높은 것으로 나타났으며, 종합 전문병원에서도 높은 PIM 발생률을 보여주고 있어 이에 대한 체계적이고 종합적인 대책 마련이 필요함을 보여주었다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Statistics Korea. Elderly statistics 2012. Available at <http://kostat.go.kr>. (Accessed on Dec 18, 2012).
2. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38(8): 843-53.
3. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(2): 113-21.
4. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5(4): 345-51.
5. Hamilton HJ, Gallgher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009; 9(5).
6. Opondo D, Eslami S, Visscher S, *et al.* Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: A systematic review. *PLoS One* 2012; 7(8): e43617.
7. Stockl KM, Le L, Zhang S, *et al.* Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care* 2010; 16(1): e1-10.
8. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4): 616-31.
9. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, *et al.* Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JAMA* 2001; 286(22): 2823-9.
10. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, *et al.* Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156(3): 385-91.
11. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, *et al.* STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment). consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46(2): 72-83.
12. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-51.
13. Rognstad S, Brekke M, Fetveit AI, *et al.* The Norwegian general practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27(3): 153-9.
14. Ministry of Food and Drug Safety. Handbook of appropriate medication use for elderly 2009.
15. Oh JM. Drug use pattern and evaluation for appropriateness in geriatric patients. Ministry of food and drug safety 2004.
16. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, *et al.* AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293(11): 1348-58.
17. Nam JS, Shin WG, Oh JM. Pattern of medications usage and potentially inappropriate medication usage among Korean ambulatory elderly patients based on an explicit criterion. *Kor J Clin Phar* 2005; 15(2): 149-59.
18. Yoo BW. Pattern of medication usage and study of Potentially Inappropriate medication usage among elderly patients based on beer's criteria. D.R. Thesis for medical science Soonchunhyang University. 2007.
19. O'Sullivan DP, O'Mahony D, Parsons C, *et al.* A prevalence study of potentially inappropriate prescribing in irish long-term care residents. *Drugs Aging* 2013; 30(1): 39-49.
20. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke Statistics?2013 update: A report from the american heart association. *Circulation* 2013; 127(1): e6-e245.
21. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, *et al.* HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010; 16(6): e1-194.
22. Rothberg MB, Pekow PS, Liu F, *et al.* Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders *J Hosp Med* 2008; 3(2): 91-102.

23. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, *et al.* Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(2): 146-60.
24. Statistics Korea. The Korean standard classification of diseases and causes of death 2012. Available at <http://kostat.go.kr/kssc/main/MainAction.do?method=sub&catgrp=kssc&catid1=kssc03>. (Accessed on Jan 1, 2013).
25. Chun YS, Suh YW, Lee ES, *et al.* Medications causing emergency department visits due to adverse drug reactions in Korean geriatric patients. *J Kor Soc Health-Syst Pharm* 2012; 29(3): 271-80.
26. Kim Y, Jung S. Benzodiazepine prescription patterns for the elderly patients at ambulatory care in Korea. *JPERM* 2008; 1: 60-7.
27. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, *et al.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An Update for Clinicians: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2007; 115: 1634-42.
28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 525-33.
29. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, *et al.* Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289(7): 871-8.
30. The Korean Society of cardiology. The manual of heart failure. 2007. Available at <http://www.khfs.or.kr/pdf/ebook.pdf>. (Accessed on May 13, 2013).
31. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, *et al.* 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation* 2009; 119(14): 1977-2016.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709-17.
33. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543-51.
34. Wiese BS. Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. *BCMJ* 2011; 53(7): 341-7.
35. Ancelin ML, Artero S, Portet F, *et al.* Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332: 455-9.
36. Doraiswamy PM, Husalin MM. Anticholinergic drugs and elderly people: a no brainer? *Lancet Neurology* 2006; 5(5): 379-80.
37. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, *et al.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE study research group. *N Engl J Med* 1991; 325(21).
38. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, *et al.* Drug information handbook, 19th Ed. Ohio: Lexi-Comp, 2010; 1235-1237, 1388-1390.
39. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457-71.