

고령자의 약물 이상 반응 및 예방 방안

Adverse Drug Reactions in Older Adults and Preventive Measures

김 정 선*

허 미 현**

건양대학교 응급구조학과

동강대학교 응급구조과

Jung Sun Kim

Mihyun Heo

Department of Paramedicine Department of Paramedicine

Konyang University

Donggang University

(초록)

기대수명의 연장으로 늘어난 고령인구의 상당수는 질환을 치료하기 위해 여러 가지 약물을 복용하게 된다. 복용하는 약물의 수가 늘어날수록 약물 이상 반응 발생 위험이 증가하는데, 이는 대부분 약물 간의 상호작용으로 인한 부작용이다. 게다가 고령자의 약물 이상 반응은 젊은 시절에 비해 더 취약한 편인데, 그 이유는 노화로 인한 다양한 생리적 변화와 동반된 다양한 만성질환 때문이다. 고령의 환자에서 발생하는 약물 이상 반응은 예상치 못한 응급실 방문을 초래하거나 입원 기간을 연장하는데, 극단적으로는 사망으로 이어지기도 한다. 또 개인의 건강 관련 삶의 질이 저하되고 의료비용을 증가시켜 사회적 비용 부담 역시 증가시킨다. 그러나 대부분의 약물 이상 반응은 예측이나 예방이 가능하다. 이에 본고는 전반부에서 노년기 약물 복용 관련 이상 반응의 특성을 살폈으며, 후반부에서는 예방 방안으로 약물의 위험성 관리, 약물 처방의 공유, 그리고 지역사회 약사와 소비자 역할 차원의 예방을 논하였다.

주제어 : 노인 환자, 약물 이상 반응, 처방 중단, 약물 검토, 약물 문해력

* (우) 35365 대전광역시 서구 관저동로 158 건양대학교 응급구조학과 부교수 김정선 (Jung Sun Kim, MPH, MD) (e-mail: jsluxkim@konyang.ac.kr)

** Correspondence to: (우) 61971 광주광역시 서구 월드컵4강로 226번길 5, 201-1602 동강대학교 응급구조과 조교수 허미현 (Mihyun Heo, 보건학 박사과정 수료) (e-mail: mihyun2017@dkc.ac.kr)

(Abstract)

A significant portion of the older population, which has increased due to the extension of life expectancy, takes various medications to treat diseases. As the number of drugs taken increases, the risk of adverse drug reactions increases, which are mostly caused by interactions between drugs. In addition, older people are more vulnerable to adverse drug reactions compared to younger people, due to various physiological changes due to aging and multiple co-morbidities. Adverse drug reactions that occur in geriatric patients can result in unexpected emergency room visits, prolong hospitalization, and in extreme cases, lead to death. In addition, individual's health-related quality of life decreases and medical costs increase, which also increases the social cost burden. However, most adverse drug reactions can be predicted or prevented. Accordingly, the first half of this study looked at the characteristics of adverse drug reactions in the older adults, and the second half discussed preventive measures such as risk management of medications, sharing of prescription information, and role of community pharmacists and consumers.

Key words : Geriatric patients, Adverse drug reactions, Deprescribing, Medication review, Medication literacy

I. 노년기 약물 복용

의학과 과학기술의 발달, 위생과 영양, 보건교육과 보건 의료시스템 정비, 생활 습관의 변화와 사회경제적 생활 수준의 향상 등으로 20세기 후반기부터 우리나라를 비롯한 대다수의 문화권에서 기대수명(life expectancy)이 연장되고 있다(Gu, Andreev, & Dupre, 2021; Miladinov, 2020; Roffia, Buccioli, & Hashlamoun, 2023). 출생 시 기대수명은 범세계적으로 2020년도에 73세였는데, 이는 1950년도에 비해 거의 30년이 증가한 것이다(Gu et al, 2021). 한국인의 기대수명도 1990년 72.1세에서 2019년 82.9세까지 증가했다(Lyu, Chen, & Marios, 2023). 기대수명의 증가는 고령자 인구 비율의 상승을 초래하였는데, 전 세계적으로 65세 이상 인구 비율은 1950년 5.1%에서 2020년 9.3%로 증가했고 또 2050년에는 15.9%로 증가할 것으로 예상된다(Gu et al, 2021). 우리나라도 65세 이상 인구 비율이

1960년 2.9%, 1970년 3.1%, 1980년 3.8%, 1990년 5.1%, 2000년 7.2%, 2010년 11.0%, 2018년 14.3% 그리고, 2024년 18.9%로 증가하였고, 2050년에는 38.2% 정도일 것으로 예측되었다(National Archives of Korea, 2024).

기대수명의 증가로 노인인구 비율이 늘어나고 있지만, 질환이나 장애 및 노쇠로 인해 건강하지 못한 상태로 살아가는 고령자도 늘어가고 있다. 그러나 의학의 발달로 인해 건강하지 못한 상태에서 생존하는 기간이 과거에 비해 증가하였다(Martinez, Morsch, Soliz, Hommes, Ordunez, & Vega, 2021). 이와 같이 지내는 기간 동안 노인들은 돌봄에 대한 의존도가 높아지고 사회적 참여도 제한되면서 삶의 질 저하를 겪게 된다(Beard, Officer, de Carvalho, Sadana, Pot, Michel et al., 2016). 이에 세계보건기구(WHO)는 일상생활을 독립적으로 영위할 수 있는 건강 상태의 중요성을 강조하면서 단순한 기대수명보다 건강한 상태에서의 기대수명인 건강수명(HALE: health-

adjusted life expectancy)이라는 개념을 강조했다. 건강수명이 기대수명에 비해 짧다는 의미는 기대수명에서 건강수명을 제외한 기간 질병이나 장애로 인해 건강하지 못한 상태로 살아감을 의미한다(Martinez et al., 2021). 예를 들면, 기대수명이 85년일 때 건강수명이 68년이라면 적어도 17년 정도 질병이나 장애 상태로 지내게 된다.

범세계적으로 60세 이상 고령자 중 한 가지 이상 질환을 지닌 비율은 51.0%로 나타났다(Chowdhury, Das, Sunna, Beyene, & Hossain, 2023). 이를 고소득 국가의 65세 이상 인구를 기준으로 국한할 때 두 가지 이상의 질환을 동시에 가지고 있는 다발성 질환(multimorbidity)의 유병률은 66.1%였다(Ofori-Asenso, Chin, Curtis, Zomer, Zoungas, & Liew, 2019). 질환 유병률, 특히 다발성 질환 유병률도 나이가 증가함에 따라 높아지는 경향을 보인다. 우리나라의 50세 이상 성인 대상 조사에 의하면, 두 가지 이상 질환을 지닌 비율은 26.8%였지만, 65세 이상으로 유병률을 살펴보았을 때 37.9%로 높아졌다(B. Park, Ock, Lee, Lee, Han, Jo, & Park, 2018). 스코틀랜드의 연구에서도 두 가지 이상의 질환을 지닌 환자의 비율은 45-64세 30.4% 그리고 65-84세 64.9%였지만, 85세 이상에서는 무려 81.5%로 높아졌다(Barnett, Mercer, Norbury, Watt, Wyke, & Guthrie, 2012).

건강에 좋지 않은 생활 습관의 누적이나 유전, 노화 등으로 발병하는 각종 질환의 가능성은 생의 후반기에 접어들어 나이가 들수록 더 높아진다. 예를 들면, 고소득 국가에서 2007년부터 2017년 사이에 진행된 52개의

연구 결과를 종합한 바에 의하면, 65세 이상 고령자가 겪는 다발성 질환에서 가장 흔했던 질환은 고혈압(60.6%), 이상지질혈증(51.2%), 통증장애(34%), 당뇨병(25.2%), 심부전(14%), 우울증(12%), 암(8.6%), 치매(8.4%) 등의 순으로 나타났다(Ofori-Asenso et al., 2019). 국내의 조사에서도 이와 유사하게 고혈압이나 골관절염, 당뇨병, 이상지질혈증, 그리고 우울증이 65세 이상에서 가장 대표적인 만성질환이었다(B. Park et al., 2018).

어떠한 질환이 발생하든지 대부분 약물치료가 수반되며, 다발성 질환의 경우 그로 인해 처방되는 약물의 수는 증가한다. 일반적으로 다약제(polypharmacy)란 다섯 가지 이상의 의약품을 동시에 사용하는 것으로 정의되며, 복용하는 약물 종류가 많을수록 약물 피해의 위험성은 높아진다(Davies & O'Mahony, 2015). 다약제 복용률도 나이 증가에 따라 높아지는 데, 예를 들면, 동서양 및 아프리카 지역 환자 대상 여러 조사에 대한 메타분석 결과는 19세 이상 성인의 다약제 복용률이 37% 정도일 때 65세 이상에서는 46% 정도였다(Delara, Murray, Jafari, Bahji, Goodarzi, Kirkham et al., 2022). 또 다른 예로 1999년부터 2014년까지 네덜란드 성인의 다약제 복용률은 20~39세의 경우 0.12%에서 0.30% 그리고 40-64세 1.97%에서 4.94%로 증가하였던 반면 65세 이상의 경우 12.87%에서 26.67%로 증가하였다(Oktora, Denig, Bos, Schuiling-Veninga, & Hak, 2019). 또 유럽의 17개 국가 및 이스라엘의 2013년도 인구 기준으로 65세 이상 고령자의 다약제 복용률은 26.3~39.9% 사이로 나타났다(Midão, Giardini, Menditto, Kardas, & Costa, 2018).

한편 2010년과 2019년 자료를 비교한 국내의 한 조사에 의하면, 5개 이상 약제를 90일 이상 복용한 65세 이상 환자의 비율은 2010년 42.5% 그리고 2019년 41.8%였는데, 그 비율은 여성보다 남성 그리고 70세 이상에서 더 높게 나타났다(D. Kim, Yoon, Jo, Chae, Lee, & Jeon, 2022). 우리나라 다약제 복용률은 다른 문화권에 비해 상당히 높은 편인데, 예를 들면, 1차 진료에서 75세 이상 인구의 다약제 복용률이 2019년 OECD 주요 7개국 평균 47.7%일 때 68.1%였다(OECD, 2019).

일반적으로 노인인구에서 복용하는 약물의 수가 늘어나면 ‘약물 관련 문제(DRP, drug related problem)’ 발생 위험이 증가하는데, 그와 같은 위험은 고령일수록 더 큰 편이다(Garin, Sole, Lucas, Matas, Moras, Rodrigo-Troyano et al., 2021; D. Kim et al., 2022). DRP는 적절한 용량의 약물을 투여했더라도 고령의 환자일 경우 노화로 인한 생리적 변화 때문에 발생하는 ‘약물의 이상 반응(ADR; adverse drug reaction)’일 수 있지만, 절대다수의 사례는 약물 간의 상호작용에 의한 부작용을 이룬다. 한편 DRP는 그 개념이 약간씩 다르긴 하지만, ADR이나 ‘약물 관련 위해(MRH, medication related harm)’나 ‘약물 이상 사례(ADE; adverse drug event)’ 등의 용어와 혼용 또는 호환이 가능하다(Falconer, Barras, Martin, & Cottrell, 2019; D. Kim et al., 2022; Zazzara, Palmer, Vetrano, Carfi, & Onder, 2021).

다약제 복용은 우선 의료비용이 증가한다는 문제점도 있지만, 복용하는 약물이 많아질수록 약물 간의 상호작용으로 인한 부작용 가능성이 커지는 문제를 안고 있다(Garin et al.,

2021; Maher, Halon, & Hajjar, 2014; Seo, Yang, Park, Park, Kim, Song et al., 2023). 결국 그로 인해 건강에 부정적인 결과를 초래하는데, 예를 들면, 섬망과 같은 인지 기능 장애를 비롯하여 출혈, 저혈압으로 인한 쇼크, 낙상 및 그로 인한 골절, 신장 장애, 요실금이나 배변 장애 등 심신의 기능에 다양한 영향을 미치게 된다. 약물 복용 시 그와 같은 상황이 전개될 시 약물 복용자나 주변인의 삶의 질이 저하됨은 물론이고 위급한 상황이 전개되기도 한다(Garin et al., 2021; Krustev, Milushewa, & Tachkov, 2022; Maher et al., 2014; Ruiz-Ramos & GRUPO REDFASTER-SEFH, 2023).

다시 말하면, 약물의 부작용으로 인해 응급상황이 전개될 수도 있는데, 그로 인해 입원하는 사례도 흔하지 않게 발생한다. 또 입원 중인 환자가 다약제 복용으로 인한 문제가 발생하면 입원 기간이 연장되면서 의료비용도 늘어나게 된다. 그뿐만이 아니라 부작용으로 중대한 상해나 장애가 발생하면서 후유증에 시달리거나 심지어 사망에 이르기도 한다(D. Kim et al., 2022; Seo et al., 2023). 예를 들면, 런던 북부에 거주하던 75세 이상 고령자 중 다섯 가지 이상의 약물을 복용한 자의 45%가 응급실을 방문할 정도로 부작용을 경험했다(Banerjee, Mbamalu, Ebrahimi, Khan, & Chan, 2011). 우리나라 고령자 대상 조사에 의하면, 다약제를 복용한 고령자가 부작용으로 입원이나 응급실을 방문할 가능성은 그렇지 않은 집단보다 1.2-1.8배 정도 그리고 사망할 가능성은 1.6-2.8배 정도 더 높게 나타났다(D. Kim et al., 2022). 국민건강보험 청구 자료를 분석한 바에 의하면, 2016년부터 2018년 사이에

다약제를 복용한 65세 이상 85세 미만의 환자 644만여 명 중에서 입원한 비율이 20.3%, 응급실을 방문한 비율이 10.8% 그리고 사망한 비율이 10%로 나타났다. 또 5개 이상 다약제를 복용한 노인은 그렇지 않은 자보다 입원이나 응급실을 방문할 가능성이 1.36-1.41배 그리고 사망할 가능성은 1.49-1.61배 더 높게 나타났다. 분석자료를 10가지 이상의 약제를 복용한 환자로 제한했을 경우 입원하거나 응급실을 방문할 확률은 2.04-2.12배 그리고 사망할 확률은 2.23-2.52배 더 높게 나타났다(Chae, Cho, Yoon, & Kim, 2024).

II. 노화로 인한 약물 이상 반응

1. 고령자의 약물 이상 반응

고령자에게서 발생하는 약물 이상 반응(ADR)은 그 형태가 다양하며, 사례의 대부분은 복용 용량에 관련된 것이라서 그 경우 부작용의 예측이나 예방이 가능하다(Davies & O'Mahony, 2015). 그러나 대다수 ADR은 예견할 수 있는 경우보다 그렇지 못한 상황에서 더 자주 발생하는데, 이는 외래진료나 입원, 또는 자가 치료 등을 가리지 않고 발생하고 있다.

우선 1차 진료(primary care)에서 처방받은 약물 복용에 의한 ADR 비율은 연구마다 또는 환자의 나이에 따라 차이를 보인다. 입원을 제외한 1차 진료에서의 ADR 관련 논문으로 2003년부터 2018년 사이에 발표된 19편을 검토한 바에 의하면, ADR의 발생 비율은

최저 6%에서 최대 80%에 이르렀다(Khalil & Huang, 2020). 환자의 나이에 따른 ADR 발생 비율을 비교해 보면, 고령일수록 그 비율이 더 높은 편이다. 스웨덴 남부지역 거주자로 1차 진료를 받은 대상자 4,970명의 자료를 분석한 연구에서 ADR 발생률은 18세 이상 44세까지는 5.9%였지만, 45세 이상 64세까지는 13.1% 그리고 65세 이상에서는 22.2%로 나이가 증가할수록 ADR 발생률도 증가하는 양상을 보여 주었다(Hakkarainen, Gyllensten, Jönsson, Sundell, Petzold, & Hägg, 2014).

한편 상급종합병원의 진료 기록에서도 고령 환자의 상당수가 ADR을 겪었음을 알 수 있다. 한 예로 2005년 3월 1개월 동안 대만의 3차 병원에서 진료한 기록 분석에 따르면, 만성질환을 앓더라도 거동이 가능한 65세 이상 환자의 ADR 발생률은 25.1%에 해당했다(Lin, Liao, Cheng, Wang, & Hsueh, 2008). 우리나라도 3차 병원에서도 ADR 사례가 드물지 않게 발생한다. 한국의약품안전관리원에 보고된 자료에 의하면, 2011년부터 2018년까지 3차 병원에서 발생한 18,842건의 ADR 중에서 65세 이상 고령층(평균 연령 74.6세)에서 발생한 건수가 4,152건의 전체의 22%를 차지하였다(Woo, Yoon, Doo, Park, Lee, Lee et al., 2020).

ADR은 입원 중인 노인 환자에게서도 발생한다. 전 세계적으로 입원한 고령 환자를 대상으로 한 체계적 문헌 고찰에 따르면, 약물 이상 반응을 겪은 비율이 18편의 연구 결과를 종합한 연구에서는 22% 그리고 29편의 연구 결과를 종합한 다른 연구에서는 16%(16%~22%)로 보고되었다(Jennings, Murphy, Gallagher, & O'Mahony, 2020; Yadesa, Kitutu,

Deyno, Ogwang, Tamukong, & Alele, 2021). 입원환자 중 ADR을 겪은 비율도 고령일수록 더 높은 편이다. 우리나라의 종합병원 3곳에 2016년 10월부터 2017년 10월까지 입원했던 환자 5천 명의 자료를 무작위로 선택한 후 1년 동안의 추이를 분석해 보니 환자의 10.2%에서 ADR이 발생했는데, 연령대 비율은 18세 미만 2.2%, 18-44세 25.4%, 45-64세 47.4%, 그리고 65세 이상 24.6%로 나타났다(Seo et al., 2023). 고령의 입원환자 사례 연구 문헌을 체계적으로 고찰한 연구에서 나타난 주요 ADR은 체액/전해질 이상(17.3%)을 비롯해 위장관 운동/배변 장애(13.3%), 신장질환(8.2%), 저혈압/혈압 조절 장애/쇼크(5.5%), 섬망(4.1%) 등이 전체 ADR의 48.3%를 차지하였고, ADR 관련 약물로는 이뇨제(19.8%), 항생제(14.8%), 항혈전제(12.2%), 진통제(10.9%) 등이 전체의 약 57.8%를 차지하였다(Jennings et al., 2020).

2. 생리적 노화에 따른 약물 이상 반응

고령자는 나이가 들수록 젊은 시절에 비해 약물 이상 반응에 더 취약한데, 그 주된 이유는 노화로 인한 다양한 생리적 변화(age-related changes) 또는 질환 발생 때문이다(Davies & O'Mahony, 2015; Zazzara et al., 2021). 노화나 질환으로 인해 약물이 젊은 시절과 다르게 작용하거나 여러 가지 약물을 복용하면서 약물끼리 서로 작용하는 결과가 바로 ADR 발생으로 이어진다고 할 수 있다. 이에 본 절에서는 그 내용을 세 가지로 구분하고자 한다.

1) 노화에 따른 약물 작용

고령의 상태에서는 대다수가 만성질환이나 영양실조 및 식이 변화 등으로 단백질 수치가 감소하게 되면서 단백질에 결합하지 않은 자유 약물이 증가하게 된다. 그로 인하여 질환 치료를 위한 약물 복용 시 활성화된 약물 농도가 증가하게 되므로 ADR의 가능성이 높아진다(Lavan & Galagher, 2016). 노화로 인한 생리학적 변화는 간이나 신장 등 전체 장기의 항상성 감소에 의한 기능 저하를 비롯하여 체성분의 변화에 의한 근력이나 지구력 감소, 그리고 그로 인한 심신의 쇠약 등을 초래하는데(Davies & O'Mahony, 2015; Drenth-van Maanen, Wilting, & Jansen, 2019), 그 구체적인 변화를 다음과 같이 살펴본다.

우선 장기 및 기관 시스템은 모두 노화로 인해 항상성이 감소하는데, 이는 ADR의 근본 원인이라고 할 수 있다. 예를 들면, 혈관의 노화로 압력수용기(baroreceptor) 반응이 갑자기 약해지면서 고령자에게 혈관확장제를 투여할 시 기립성 저혈압의 위험이 더 커지게 된다. 또 노화로 인해 간 크기가 25~35% 그리고 간 혈류량도 40% 이상 감소하면서 약물이 전신 순환에 도달하기 전 약물의 농도가 간이나 장벽의 흡수 과정에서 크게 줄어드는 초회 통과 효과(first pass effect or metabolism)가 약해지게 된다. 이에 따라 부정맥 등 심혈관계 질환의 치료에 사용하는 리도카인(lidocaine)이나 프로프라놀롤(propranolol)처럼 간에서 초회 통과 효과가 발생하는 약물은 노화의 진행으로 혈중 농도가 점점 더 높아지게 되는데, 결과적으로 리도카인의 경우 초조함, 발작 등 중추신경계 증상 그리고 프로프라놀롤의 경우

발작, 서맥, 저혈압 등이 나타난다(Davies & O'Mahony, 2015; Drenth-van Maanen et al., 2019).

나이가 들어감에 따라 신장 크기, 네프론 수 및 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)도 감소한다. 이는 신장의 약물 배출 능력이 감소함을 의미하는데, 그로 인해 약물이 체내에 머무르는 시간, 즉 약물의 효과가 오래 지속되면서 부작용의 위험성이 높아진다. 나이가 들수록 체수분이 감소하고 체지방이 증가하는데, 그로 인해 약물 복용 시 영향을 미친다. 체수분이 감소한 고령자의 요로감염 치료를 위해 수용성 약물의 일종인 겐타마이신(gentamicin)을 투여할 때 약물의 분포량(volumes of distribution)이 감소하면서 혈중 약물 농도가 높아져 신장 독성(nephrotoxicity)이나 청력손실 등의 귀독성(ototoxicity) 위험성이 증가하게 되며, 심부전(heart failure) 치료에 사용되는 디곡신(digoxin)과 같은 치료지수(therapeutic index or ratio)가 좁은 약물은 소량이라도 구토나 설사 등 소화기계 장애나 빈맥이나 서맥 등 순환기계 부작용 등이 몇 시간에서 며칠까지 지속될 수 있다. 또 체지방이 증가하게 된 고령자가 진정제로 사용되는 지용성 약물을 복용할 시 약물의 성분이 체지방에 축적되어 반감기가 연장된다. 예를 들면, 노인의 불안장애에 처방되는 디아제팜(diazepam) 같은 지용성 약물이 축적되면 졸음이나 어지러움, 피로, 운동실조를 초래하여 낙상의 위험이 커질 수 있다(Davies & O'Mahony, 2015; Drenth-van Maanen et al., 2019; Lavan & Gallagher, 2016). 그 외에도 고령일수록 시력이나 인지 기능, 건강이해력의

저하로 약물의 복용 수칙을 준수하지 않거나 손과 눈의 협응력 저하로 약봉지나 알약 포장재를 벗길 때 어려움을 겪는 등 약물 복용 과정에서 실질적인 문제를 일으켜 ADR을 일으킨다(Notenboom, Beers, van Riet-Nales, Egberts, Leufkens, Jansen et al., 2014; van Riet-Nales, Hussain, Sundberg, Eggenschwyler, Ferris, Robert, & Cerreta, 2016).

2) 노인성 질환에 따른 약물 작용

생의 후반기에서는 누구나 생리적 노화 과정을 겪으면서 약물 복용 시 약물의 효과가 기대와 다르게 나타나는 현상이 나타날 수 있다. 또 고령일수록 만성질환 및 동반 질환으로 인해 처방받는 약물의 수가 늘어나게 되면서 약물끼리의 상호작용으로 부작용을 겪을 수 있다(Davies & O'Mahony, 2015; Lavan & Gallagher, 2016). 이에 본 절에서는 노인성 질환으로 인한 약물 작용 사례들을 그리고 다음 절에서는 약물끼리의 상호작용 문제점을 다루고자 한다.

먼저 심장에서 신체로 혈액을 내보내는 펌프 기능이 저하된 울혈심부전 환자가 부정맥 치료를 위해 칼슘통로차단제인 베라파밀(verapamil)을 복용하게 되면 심장 수축력 저하로 심부전을 악화시킨다. 만성 폐쇄 폐질환(COPD: chronic obstructive pulmonary disease)으로 기도가 좁아진 환자가 빈맥 치료를 위해 베타차단제[예, 프로프라놀롤(propranolol)]을 복용할 시 이는 기관지수축을 초래하여 호흡 곤란을 악화시킬 수 있다. 또 당뇨병환자가 빈맥으로 치료제인 베타차단제[예, 인데놀(Indenol)]을 복용할 시 이는 저혈당으로 인한

빈맥이나 발한 등의 교감신경계 반응을 둔화시켜 환자가 저혈당 증상을 감지하지 못하기도 하는데, 그로 인해 당 보충을 하지 않게 되어 의식 저하나 실신, 혼수 상태에 빠지는 위험에 처할 수 있다(Lindblad, Artz, Pieper, Sloane, Hajjar, Ruby et al, 2005).

소화성 궤양의 병력이 있었던 환자가 무릎 통증 치료를 위해 디클로페낙(diclofenac)과 같은 비스테로이드소염제(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)를 복용할 때 소화성 궤양이 재발할 수 있다(Hanlon, Perera, Newman, Thorpe, Donohue, Simonsick et al., 2017). 또 전립선 비대증 환자가 상기도 감염으로 항콜린성 항히스타민제를 복용할 때 요정체(ischuria)가 발생할 수 있고, 만성 신부전 환자가 NSAID를 복용할 때 급성 신장 손상(acute kidney injury)이 올 수 있다(Lindblad et al, 2005). 파킨슨병(Parkinson's disease) 환자가 구토 등 위 운동장애가 있을 때 메토클로프라미드(metoclopramide)를 복용하게 되면 도파민 수용체 차단으로 인해 파킨슨병이 악화된다(Mallet, Spinewine, & Huang, 2007).

3) 약물 간의 상호작용

복용하는 약물의 종류가 많을수록 ADR 가능성이 더 높아지는데, 두 가지 약물 복용 시 ADR 발생 가능성이 13%에서 5가지 이상 복용 시 58% 그리고 7가지 이상 복용 시는 82%로 증가한다(Davis & O'Mahony, 2015). 한편 만성질환을 앓고 있는 고령의 환자가 두 가지 이상 약물을 복용하면서 경험할 수 있는 이상 반응의 예는 다음과 같다. 먼저 울혈심부전 환자가 부종이나 고혈압 치료를 위해

이뇨제와 항고혈압 약제를 함께 사용할 경우가 생긴다. 이때 칼륨을 보존하는 이뇨제인 스피로놀락톤(spironolactone)과 항고혈압제인 페린도프릴(perindopril)을 동시에 투여할 시 혈장 속의 칼륨 농도가 정상치보다 높아지면서 부정맥이나 심장 수축력 저하를 초래한다(Očovská, Maříková, & Vlček, 2023). 또 대사나 배설 능력이 떨어진 고령의 환자가 울혈심부전과 부정맥이 발생하여 강심제인 디곡신(digoxin)과 부정맥 치료제인 아미오다론(amiodarone)을 병용투여할 시 아미오다론에 의해 디곡신 약물 제거가 감소함으로써 디곡신 독성위험이 증가한다. 이러한 이상 반응은 디곡신같이 좁은 치료 범위(narrow therapeutic index)를 가진 약제일 경우 치명적일 수 있다(Bories, Bouzillé, Cuggia, & Le Corre, 2021). 심방세동이 있는 환자가 항응고제인 와파린(warfarin)과 항혈소판제제인 아스피린(aspirin)을 병용투여하면 상승작용으로 인해 항응고효과가 증가해 출혈을 일으킬 수 있다. 아스피린을 투여받고 있는 뇌졸중 환자가 무릎 통증으로 디클로페낙(Diclofenac) 등의 비스테로이드항염증제를 병용해서 복용할 때도 출혈 위험이 증가한다(Očovská et al., 2023).

ADR 사례는 처방받은 약물에만 국한되지는 않는다. 수많은 사람이 의사로부터 처방받은 약물만을 복용하지는 않는데, 소위 본인에게 나타나는 증상의 완화를 위해서 자가 처방으로 약물을 복용할 수 있다. 특히 고령의 상태에서 합부로 일반의약품(OTC, over-the-counter medicine)을 사용하다 보면 ADR을 겪을 수 있다(Mhatre & Sansgiry, 2014). 이러한 맥락에서의 ADR로 처방받아서 복용한 약물

과 처방전이 없는 약물의 상호작용에 의한 위험이거나 자가 치료를 위해 복용한 두 가지 이상의 약물들의 상호작용에 의한 위험을 들 수 있다. 여기에서 자가 치료(self medication)란 OTC 사용, 의료전문가 감독 없이 이전 처방 약물의 재사용, 생약이나 합성 약물 등 처방전이 필요 없는 약물을 사용하는 것이라고 정의할 수 있다. 이는 질환이나 나이에 상관없이 행해지고 있는데, 동반 질환이 많을수록 더 빈번하게 행해지고 있다(Ghodkhande, Choudhari, & Gaidhane, 2023; Rafati, Baniasadi, Dastyar, Zoghi, Ahmadidarrehshima, Salari et al., 2023). 고령자와 자가 치료라는 두 검색어로 2016년부터 2021년 사이에 영어로 발표된 논문 38편의 연구 결과를 메타 분석한 바에 의하면, 질병을 치료하기 위해 처방하지 않은 약물을 사용했던 고령자의 비율은 평균 36% 정도로 최저 0.3%에서 최고 82%에 이르렀다(Rafati et al., 2023).

상당수의 고령자는 복통이나 두통, 기침, 관절통, 발열 등이 나타나면 자가 치료 목적으로 대부분 처방전 없이 OTC에서 진통제나 비스테로이드소염제, 비타민, 당뇨병 및 고지혈증 치료제를 구매했는데(Rafati et al., 2023), 상기도나 요로감염 치료를 위해 심지어 항생제를 구매해 사용하기도 하였다(Ghodkhande et al., 2023). 자가 치료와 관련된 ADR의 사례를 보면, 뇌졸중으로 아스피린을 복용 중인 환자가 진통이나 소염 목적으로 처방받거나 일반의약품으로 구매한 비스테로이드소염제를 병용해서 복용하게 되면 혈소판 응집감소로 인해 위장관출혈의 위험이 높아진다(Moore, Pollack, & Butkerait, 2015). 또 다른 예로 고혈

압 치료를 위해 처방받은 안지오텐신전환효소억제제(ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor)인 라미프릴(ramipril)이나 안지오텐신수용체차단제(ARB, angiotensin receptor blocker)인 텔미살탄(telmisartan)을 복용할 시 진통을 목적으로 OTC에서 구매한 비스테로이드소염제가 함께 사용되는 경우 신부전을 악화시킨다(Moore et al., 2015; Vacher, Lagarce, Ghamrawi, Laugier-Castellan, Vial, Bagheri et al., 2020).

3. 약물 이상 반응의 영향

약물 이상 반응(ADR)이 환자의 생활에 미치는 영향은 다양하다. 먼저 ADR은 예상치 못한 응급실 방문을 초래한다. 독일의 주요 도시 Bonn 등 네 지역에 소재하는 대형 종합병원 한 곳을 선정하여 응급실을 방문한 모든 환자를 1개월 정도 관찰한 바에 따르면, ADR이 의심되는 사례는 6.5%에 해당했다. 또 ADR 의심 사례의 89%는 입원으로 이어지기도 했는데, 그 비율은 응급실 방문 환자의 입원 비율(43.7%)보다 월등히 높은 편이었다(Schurig, Böhme, Just, Scholl, Dormann, Plank-Kiegel, et al., 2018). 미국과 그 주변 지역을 대표하는 60개 응급실의 자료에 따르면, 2017년부터 2019년까지 약물 피해로 인한 응급실 방문은 연간 1,000명당 6.1건 발생했는데, 이를 65세 이상으로 국한할 때 12.1건이었다. 또 응급실 방문 사례 중 입원으로 이어진 비율은 38.6%였는데, 이는 65-75세의 경우 42.4% 그리고 75세 이상에서는 48.9%였다(Budnitz, Shehab, Lovegrove, Geller, Lind, &

Pollock, 2021).

ADR은 입원만이 아니라 입원 기간도 늘어나게 한다. 우리나라의 한국의약품안전관리원에 2011년부터 2018년 사이에 보고된 ADR 사례를 분석한 바에 따르면, ADR로 입원하게 되거나 기존 입원환자의 입원 연장이 된 비율은 65세 이상 환자가 6.4%로 65세 미만의 환자(4.9%)보다 더 높은 편이었다(Woo et al., 2020). 입원환자를 2016년부터 2017년까지 1년 동안 추적 관찰했던 한 전향적 연구에 의하면, 입원 도중에 ADR을 보인 환자는 그렇지 않은 환자보다 입원 기간이 평균 5일 정도 더 연장되었던 것으로 나타났다(Seo et al., 2023).

역시 ADR로 인해 환자의 복약순응도 (medication adherence)가 낮아질 수 있다. 다시 말하면, 약물 복용으로 인한 피해를 경험한 환자는 처방받은 대로 약물 복용의 시간이나 용량, 방법 등을 제대로 준수하지 못할 수 있어서 치료에 부정적인 결과를 초래하게 된다. 이때 약물을 처방한 의료인은 환자의 약물 복용 불이행을 충분히 감지하지 못하면서 환자의 임상 양상을 잘못 평가하여 부적절한 약물을 다시 처방하는 등 악순환으로 이어진다는 것이다(Leporini, De Sarro, & Russo, 2014).

ADR이 발생할 시 극단적으로는 사망으로 이어지거나 사망 위험성이 높아지게 된다. WHO의 약물 감시 데이터베이스 VigiBase의 자료를 분석한 바에 의하면, 2010년부터 2019년까지 ADR로 인한 사망률은 18세 이상의 환자를 기준으로 약 1.3%였다. 그러나 ADR로 사망할 위험성이 높은 집단은 남성 환자 또는 65세 이상의 환자였으며, 사망자의 대부분

은 75세 이상 고령자가 차지했다(Montastruc, Lafaurie, de Canecaude, Durrieu, Sommet, Montastruc et al., 2021). WHO에 보고된 54개국의 사망률 자료를 분석한 바에 의하면, 2001년부터 2019년까지 약물 이상 반응으로 사망한 사례는 인구 100,000명당 2001년 2.05명에서 2019년 6.86명으로 3.3배 정도 증가했는데, 특히 75세 이상 고령자의 경우 더 두드러졌다(Koyama, Iinuma, Yamamoto, Niimura, Osaki, Nishimura et al., 2023).

마지막으로 ADR이 발생할 시 환자 개인의 건강 관련 삶의 질이 저하됨을 물론 보호자를 비롯하여 돌봄 역할에 관여한 주변인들의 삶의 질 저하도 초래한다. 그뿐만이 아니라 환자의 의료비용을 평균 20% 정도 증가시키는 등 추가적인 의료자원을 소비하는데, 이는 결국 사회적 비용 부담의 증가에 해당한다(Jennings et al., 2020; Mhatre & Sansgiry, 2014; Seo et al., 2023).

III. 약물 이상 반응의 대처 방안

성인의 ADR 관련 연구로 2010년 이전에 발표된 22편의 논문을 메타 분석한 바에 따르면, 거의 절반에 가까운 ADR 사례가 예방할 수 있었다고 분석되었다. 외래환자의 ADR을 다룬 논문 16편을 종합한 결과, 예방할 수 있었던 ADR은 2% 그리고 입원이나 응급실 방문 시점에 나타난 ADR은 52%가 예방할 수 있었던 것이었다. 그리고 입원환자의 ADR 관련 논문을 종합할 때 발생률은 1.6%였는데, 그 경우의 45%도 예방할 수 있었던 것으로

분석되었다(Hakkarainen, Hedna, Petzold, & Hägg, 2012). 인도의 한 교육병원에 따르면, 2016년 11월부터 2018년 11월까지 2년 동안 보고된 288건의 ADR 사례 중에서 92.1%는 상태가 심각하지 않았던 것으로 드러났다. 또 전체 사례의 26%는 예방할 수 있었던 사례 그리고 27.78%는 약물 복용 시 이상이 발생할 수 있다고 예견되었던 사례로 드러났다(Keche, Gaikwad, & Dhaneria, 2021).

ADR의 발생은 이에 연루된 자들의 삶의 질 저하와 함께 개인적 비용은 물론 사회적 비용을 증가시키므로 여러 문화권에서 제도적으로 이를 예방하고자 노력한다. 이미 WHO는 2002년 ADR의 조기 발견과 보고에 대한 가이드라인을 제시하면서 ADR의 보고가 보건의료인들의 도덕적이고 직업적인 책무임을 강조하였다(WHO, 2002). ADR의 예방을 위해서는 고위험 약물 목록 등 의약품 자체에 대한 대책, 의약품의 처방이나 조제에 관한 의료 실무 및 보건 의료시스템에 대한 전략, 그리고 의료 소비자에 대한 전략이 필요하다(O'Mahony, Cherubini, Guiteras, Denkinger, Beuscart, Onder, et al., 2023; Zazzarra et al., 2021). ADR의 발생을 예방하는 방안은 다양하지만, 본고는 이를 세 가지 차원에서 정리하였다. 첫째는 약물의 위험성 관리 차원의 예방이고, 둘째는 약물 처방의 정보를 공유하는 차원의 예방이며, 그리고 셋째는 지역사회 약사와 소비자의 역할 차원의 예방이다.

1. 약물의 위험성 관리

1) ADR 보고

우리나라의 한국의약품안전관리원(Korea Institute Drug Safety & Risk Management, KIDS)은 약품이 시판된 이후 ADR 등 약물에 관련된 이상 사례를 수집 평가하여 안전대책을 수시로 마련하고 있는 식품의약품안전처 산하 공공기관이다. 의사를 비롯하여 치과의사, 한의사, 간호사, 약사, 한약사 등의 의약전문가는 물론이고, 의약품을 복용한 일반인, 즉 소비자(환자), 제조·수입업체 등이 KIDS에 온라인 또는 지역의약품안전센터에 오프라인으로 약물 복용 후 부작용이 의심되는 제반 사례들을 보고할 수 있도록 하고 있다. KIDS는 보고된 사례들의 평가와 검토를 토대로 중대한 이상 및 ADR 발생 사례를 WHO에 보고하며, 이는 Vigibase에 축적되어 국제적으로 공유된다(Chung, Jung, Shin, & Park, 2012).

우리나라에서 보고된 ADR 발생 사례는 1989년 13건으로 시작하여 2012년 KIDS의 설립으로 보고시스템이 구축되면서 2013년 183,260건에서 2018년 257,438건으로 증가하였다. 그러나 이러한 ADR 보고 사례의 양적 증가에 따른 안전조치가 실제 ADR 발생 감소로 이어지는지에 대한 영향 평가가 제대로 이루어지지 못했으며, 보고시스템에 의해서는 의약품과 ADR 간의 인과관계를 파악하기가 쉽지 않았다. 또 사례의 보고 건수도 제약회사에 비해 의료전문가나 환자/소비자는 상대적으로 낮은 편이었다. 이에 수동적 감시체계와 같은 ADR 보고시스템이 적극적이고 능동적인 감시가 가능한 시스템으로 발전하거나 이를 병행할 필요가 있다는 주장이 제기되기도 했다(Kang, Ahn, Kang, & Cho, 2017).

ADR의 능동적 감시 체제의 대표적 예의 하나가 미국 FDA의 국가 전자 시스템인 Sentinel Initiative이다. 이는 의약품이나 백신, 생물학적 제제 및 의료기기를 포함한 FDA 규제 의료 제품에 대한 데이터를 실시간으로 수집하고, 역학을 비롯하여 임상의학, 약학, 통계, 건강 정보학, 데이터 과학(특히 인공지능) 등 빅데이터를 활용하여 시판된 제품의 안전성 분석을 신속하게 지원하며, 리콜이나 철회, 라벨 변경, 안전성 등의 FDA 규제 의사결정 및 기관조치를 지원하고 있다(Huang, Moon, & Segal, 2014). 우리나라를 위시하여 일본, 대만, 호주 등으로 구성된 AsPEN(Asian Pharmacoeepidemiology Network)은 약물 안전성 연구를 포함한 약물 역학 연구를 수행하기 위해 공통 데이터와 분석시스템을 갖춘 네트워크모델(distributed network model)을 개발했는데, 이는 고품질 약물 역학 연구를 통해 약물의 안전하고 효과적인 사용을 촉진한다는 궁극적 목표를 위해 아시아를 중심으로 학계, 정부, 산업 및 소비자들 사이의 의사소통을 증진하고 약물 역학자에게는 교육과 훈련의 기회를 제공함과 동시에 환자의 건강을 보호하는 감시 체제의 역할도 하고 있다(Andersen, Bergman, Choi, Gerhard, Huang, Jalbert et al., 2013; Huang et al., 2014).

2) 의약품 적정 사용과 모니터링

노인 환자는 다발성 질환으로 인해 여러 가지 약물을 처방받고 있는데, 복용하는 약물이 늘어날수록 ADR 등 약물 관련 문제 발생 위험이 더 증가한다(Garin et al., 2021). 이에 처방이나 조제 단계에서부터 약물 관련

오류 및 부작용을 줄이면서 효과적이고 적절한 약물 사용을 검토하는 시스템의 필요성이 대두하여 의약품 적정 사용(Drug Utilization Review, DUR) 프로그램이 도입되었다(Alshehri & Alanazi, 2023). 잠재적으로 부적절한 약물(potentially inappropriate medication, PIM)이란 일반적으로 고령자에게 이익보다 잠재적 위험이 큰 약물을 의미한다(Roux, Sirois, Simard, Gagnon, & Laroche, 2020). 이를 역으로 표현하면, 의료인이 PIM 대신에 잠재적으로 편익이 크고 필요한 약물을 적절하게 처방해야 고령 환자의 ADR 이환율을 줄이는 등 약물 처방의 질을 높일 수 있음을 의미한다.

PIM을 스크리닝하는 도구로는 미국 Beers Criteria®와 아일랜드의 STOPP/START 기준이 대표적이다. Beers Criteria®는 잠재적으로 부적절한 약물 노출 감소와 보건의료 전문가나 환자의 교육을 위해 2011년 미국노인병학회(American Geriatrics Society, AGS)에서 개발하여 주기적으로 업데이트되고 있는데, 이는 호스피스 및 임종 치료 환경을 제외한 외래, 급성 및 시설화된 치료 환경에서 65세 이상 성인에게 적용되도록 고안된 도구이다. STOPP/START은 노인 환자에서 잠재적으로 부적절한 약물의 처방을 줄이고(STOPP: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) 잠재적으로 편익이 큰 약물의 처방 누락(START: Screening Tool to Alert to Right Treatment)을 평가하기 위해 2008년에 마련된 기준으로 2023년도에 이르러 133개의 STOPP 기준과 57개의 START 기준이 제시되어 있다(O'Mahony et al., 2023).

우리나라도 DUR을 2010년 12월부터 도입

한 후 노인 주의 의약품 목록을 명시하고 있는데, 이는 Beers Criteria®나 STOPP/START 목록을 참고한 것이다(S. Kim, Jang, Kim, Kim, & Sohn, 2015; Malakouti, Javan-Noughabi, Yousefzadeh, Rezapour, Mortazavi, Jahangiri, & Moghi, 2021). 우리나라의 노인 주의 의약품 목록은 2009년 7월 ‘노인에 대한 의약품 적정 사용 정보집’에 수록된 109개 성분을 시작으로 2015년에는 211개 성분으로 확대되었다. 그 수록된 성분 중 2015년 10월에는 20개 성분(벤조디아제핀 13개, 삼환계 항우울제 7개)을 노인 주의 의약품 DUR 점검 대상으로 지정했는데, 그 대상이 2021년 7월에는 102개 성분까지 늘어나는 등 점검 대상의 범주가 계속 확대되고 있다(D. Kim et al., 2022; J. Kim, Hong, Son, & Shin, 2022; Lee, Choi, & Ji, 2019).

그러나 우리나라에서는 고령자 대상 PIM 처방이 지속되고 있어서 약물 안전성 차원에서 이를 감소시킬 수 있는 대책 마련이 필요한 실정이다. 다섯 가지 이상 다약제를 복용하는 65세 이상 환자에 대한 PIM 처방률을 조사한 연구에 의하면, 2014년에 비해 2018년 PIM 약물 처방률은 감소 추세였더라도 그 기간 PIM 처방률은 5.24~11.52%였으며, 특히 85세 이상에서는 PIM인 알프라졸람 처방률은 11.79%-12.37% 사이를 유지했었다(Shin, Go, & Kim, 2024). 또 DUR 점검에서 드러난 동일 성분 중복비율도 2019년 무려 48.8% 정도였다(Y. Kim, Lee, & Dong, 2021). 역시 성분중복이나 병용금기, 연령 금기 등 DUR 정보 제공에도 불구하고 의사가 처방을 변경하는 비율은 2012년 18.9%에서 2016년 11.9%로 오히

려 더 낮아졌으며, 특히 노인 주의 의약품 항목의 처방을 변경하는 비율도 2017년 2.6%로 매우 낮은 실정이었다(Wang, Sa, Park, Woo, Ahn, Kwon et al., 2021).

물론 DUR 시행으로 고령자의 PIM 처방이 낮아지기는 했지만, 통계적으로 의미가 없는 등 그 시행 효과가 나타나고 있다고 단언하기 어렵다(Jang, Jeong, Kang, & Jang, 2020; M. Park, Kim, Shin, & Chung, 2018). 그 구체적인 예를 들면, DUR 점검 대상이 아닌 다른 벤조디아제핀 성분의 PIM 처방이 증가했고(Jang et al., 2020), 또 75세 이상 고령층에서는 오히려 PIM 처방이 증가했던 점이다(Cho & Kim, 2019). DUR 평가 관련 국내 문헌 31편을 살펴본 한 연구도 DUR 제도의 실효성에 의문을 제기했는데, DUR 제도 사용의 편이성과 결과 사용의 환류성이 모두 부정적으로 나타났다기 때문이다. 여기에서 편이성은 사용자인 의사와 약사의 DUR 시스템 이용 시 용이성(처리 과정의 편이성) 및 소요 시간 분석 그리고 환류성은 DUR 점검 항목의 분석과 모니터링 및 사후 관리로 측정되었다. 이에 연구자들은 DUR 제도의 효과성 제고를 위해 임상 심각도에 따른 DUR 알람 등급화, 점검 항목 질 개선, 환류성 기능 추가, DUR이 환자 건강에 미치는 영향 평가 등의 필요성을 제기했다(J. Kim et al., 2022).

이에 따라 우리나라 건강심사평가원에서는 항생제나 주사제, 약 품목 수에 관한 평가 및 모니터링지표를 이용한 약제 급여 적정성 및 영양기관별 처방 경향 등을 파악한 후 그 결과를 환류함으로써 약제의 적정 사용을 도모하고 있다(D. Kim et al., 2022). PIM 목록에

있는 약물 처방을 잠재적인 부적절 처방 (potentially inappropriate prescribing, PIP)이라 하는데, 75세 이상 환자 대상의 PIP 관련 연구는 노인의학 의사와 임상 약사의 재평가 후에도 상당 부분(78%)의 PIP가 유지된다는 실상을 보고했다. 이는 모니터링지표만으로는 PIP를 줄일 수 없음을 시사한다. 따라서 75세 이상의 고위험환자 대상 처방의 경우에는 노인 주의 의약품 처방률을 모니터링지표만이 아니라 약제 급여 적정성 평가 항목으로 추가한다면, PIP 처방의 분석 결과를 환류할 수 있기에 고령인구 PIM 처방률이 감소할 것으로 사료된다(Pandraud-Riguet, Bonnet-Zamponi, Bourcier, Buyse, Laribe-Caget, Frémont, et al., 2017). 그러나 우리나라의 노인 주의 의약품 모니터링 시범사업 결과를 분석한 바에 의하면, 연구자는 이미 시범사업 이전부터 의료인 대다수가 PIM을 조심해야 할 약물로 잘 인식하고 있어서인지 시범사업의 효과가 별로 없었다고 기술하였다(Bea, Jeon, Yoon, Choi, Lee, & Shin, 2021).

3) 처방 중단

ADR 예방 차원의 다약제 관리 방안 중 가장 기본적인 것은 불필요하거나 잠재적으로 해로운 약물의 처방을 중단(deprescribing)하는 것이다(Zazzara et al., 2021). 약물 처방 중단을 위한 첫 번째 단계는 약물 검토(medication review)인데, 이는 고령 환자의 ADR 최소화 및 약물 효과의 최적화를 위해 필히 환자의 임상 상태와 기능, 기대수명 및 건강 우선순위에 따른 치료 목표와 임상 진단을 검토하며, 처방약품과 처방약품 외 환자가 복용하는

모든 약물을 세심하게 조사하는 과정이다. 그렇지 않고 고령 환자의 임상 상황과 복용 약물을 제대로 파악하지 못해 환자에게서 ADR이 발생했을 경우 이를 새로운 의학적 상태라고 잘못 판단하고 추가 약물을 처방하는 연쇄 처방(prescribing cascade)이 발생할 수도 있다. 두 번째는 체계적인 약물 검토가 끝나더라도 환자에게 발생할 수 있는 ADR의 전반적인 위험을 고려하는 단계이다. 또 세 번째는 각 약물이 환자에게 나타나는 편익과 위험성의 비율을 평가하는 단계이며, 네 번째는 편익이 가장 낮으면서 위험성이 높은 약물을 중단하는 단계이다. 마지막의 다섯 번째는 약물을 중단한 후 금단증상 등의 이상 반응이나 환자 건강 등 성과개선 여부를 살피는 모니터링을 시행하는 단계이다(Davis & O'Mahony, 2015; Scott, Hilmer, Reeve, Potter, Le Couteur, Rigby et al., 2015; Zazzara et al., 2021).

효과적인 약물 검토와 처방 중단을 위해 의료공급자인 의사와 약사에 대한 전문교육이 필요하다. 우선 처방의 주체인 의사들의 처방 행태를 변화시키기 위한 지속적인 교육이 필요하며, 약사의 원활한 약물 검토 역량 강화를 위한 전문과정의 개발과 함께 자격을 갖춘 약사의 약물 검토에 대한 적절한 비용 지급도 고려해야 한다(Anderson, 2024; D. Kim et al., 2022; Poots, Jubraj, & Barnett, 2017). 해외에서는 특정 대상에 대한 약물 검토를 위한 다양한 프로그램을 운영하고 있는데, 75세 이상 환자의 경우 연 1회 이상 약물 복용을 포함한 치료계획을 검토하도록 권장하고 있다(Davies & O'Mahony, 2015; Zazzara et al., 2021). 예를 들면, 최근 독일에서는 5개 이상의 약물을 동

시에 복용하면서 3개 이상의 다발성 질환자는 연 1회 이상 약물 검토를 받아야 한다는 가이드라인을 발표했다(Lappe, Dinh, Harder, Brueckle, Fessler, Marschall et al. 2022). 우리나라에서는 아직 약물 검토가 체계적으로 시행되지 않고 있지만, 모든 환자에게 약물 검토 시행이 어렵더라도 외국의 사례를 참고하여 기준(예, 75세 이상, 다약제 및 다발성 질환자, 요양시설 입소자 등)을 마련하여 약물 검토를 시행한다면 ADR 예방의 효율성을 높여줄 것이다(D. Kim et al., 2022).

4) 신약 개발

신약 개발 시 약물 효능을 평가하는 임상시험에서 나이가 많고 허약한 자를 배제하는 경우가 대부분이다. 그 이유는 신약 개발의 임상시험이 의약품의 효과성만이 아니라 안전성을 확인하는 단계이기 때문이다. 그럼에도 다발성 질환 상태의 허약한 노인의 ADR 예방을 위해서는 임상시험에서 그들을 무조건 배제해 버리는 방법은 적절하지 않을 수 있다(Davis & O'Mahony, 2015; Zazzara et al., 2021). 그 대신 신약 개발의 임상시험 단계에서도 허약한 고령자를 포함하는 방법도 부분적으로 검토할 필요가 있다. 예를 들면, 특정한 질환을 앓으면서 특정한 약물을 복용하는 고령 환자만을 대상으로 임상시험을 한다면, 개발 중인 신약이 그 질환에 효능이 있는지를 판단하기가 더 수월할 수 있으며, 그 특정 질환과 신약의 상호작용 및 이미 복용 중인 약물과 신약의 상호작용을 미리 파악하여 ADR 발생 위험성을 파악할 수 있을 것이다.

2. 약물 처방 정보의 공유

1) 약물 정보시스템

우리나라 건강보험심사평가원에서는 “내가 먹는 약! 한눈에”라는 서비스를 국민 대상으로 그리고 병원이나 약국 대상으로 제공하고 있는데, 이는 ADR 예방을 위한 일종의 약물 검토라고 할 수 있다. 그 서비스의 구체적인 내용은 병원이나 약국에 방문하여 처방 후 조제 받은 환자의 최근 1년간의 투약 이력을 비롯하여 알러지 및 부작용, 한약 등의 의약품 정보이다(D. Kim et al., 2022). 의료인도 ADR 발생 예방을 위해 처방이나 조제를 하기 전 그 서비스를 적극적으로 활용하는 것이 바람직하다. 그러나 현실적으로는 의료인이 그 서비스 활용을 위해서 환자의 동의 절차를 거쳐야 한다. 게다가 서비스를 활용한다고 하더라도 전반적인 약물 검토가 어려운 실정인데, 그 이유는 처방받지 않은 약물이나 기타 건강보조제 등의 정보 및 처방 후 조제되었으나 실제 복용 여부 관련 정보가 서비스에 포함되지 않기 때문이다. 이에 ADR 예방의 효율성을 높이기 위해서는 그 서비스가 전통 의학이나 대체의약품, 건강보조제 등을 포함할 뿐만 아니라 약물의 복용 여부 정보까지 포괄적으로 담고 있는 약물 관련 정보시스템을 구축해야 한다는 주장이 제기되기도 했다(Kang et al., 2017). 그러나 그와 같은 시스템으로 발전하기 위해서는 모든 국민이 복용하는 약물이나 건강보조제 등을 전부 보고해야 하거나 복용하는 각종 약물의 이력과 같은 개인정보 유출 등의 불편한 문제가 생길 수 있다.

2) 의료서비스 공급자 간의 소통

안전하고 효율적인 약물 처방과 복용을 위해서는 의사나 약사 등 의료서비스 공급자 간의 효과적인 의사소통이 필요하다. 이러한 의사소통의 단절은 환자에게 약물 이상 반응을 포함하여 좋지 않은 결과를 초래할 뿐만 아니라 의료비 지출이나 부담을 증가시킬 수 있다(Coomber, Clavarino, Ballard, & Luetsch, 2018). 그 반면에 약사와 의사 간의 적절한 의사소통은 약물 관련 문제를 예방할 수 있다. 한 연구에 따르면, 간호사가 환자를 상대로 수집한 정보를 토대로 의사가 진료 후 처방한 집단의 DRP 비율(15.6%)보다 임상 약사가 환자를 대상으로 약물 관련 제반 정보를 찾아내서 의사에게 제공하여 상의한 후 처방한 집단에서의 DRP 비율(0.07%)이 훨씬 더 낮았다. 그 결과는 DRP 발생이 주로 의사의 약물이나 약학 관련 지식의 불충분함에 기인하므로 의사가 적절한 처방전을 발행하기 위해서는 임상 약사와 약물 처방에 관한 의사소통의 필요성을 지적인 것이다(Zheng, Wang, & Zhang, 2022).

의료서비스 공급자 간 의사소통은 직접 만나거나 전화를 이용한 방식(verbal communication), 메모나 서류에 기재하여 전달하는 방식(written communication), 그리고 ICT 기술을 이용한 방식(digital communication) 등이 있다. 병원 환경에서 의사와 약사의 의사소통 방식을 연구한 호주의 한 연구에 따르면, 직접 만나거나 전화로 통화하는 등 구두 의사소통 방식을 선호하는 비율이 95% 정도였다. 의사와 약사는 서로 존중하면서 라포가 형성된 관계일 때 구두 의사소통 방식이 편리

성과 정확성을 갖추고 있어서 효율적이라고 지각하고 있었다(Coomber et al., 2018).

우리나라의 DUR 서비스는 2019년 기준 병의원이나 약국 등 요양기관의 96%가 참여하고 있어 의료서비스 공급자인 의사와 약사 간의 디지털 의사소통이 쉽게 이루어질 수 있는 환경이었다. 이에 따라 의사와 약사 간 디지털 의사소통 시스템이 DUR 고도화 시범사업의 일환으로 2019년 8월부터 12월까지 도입되기도 했다. 그러나 의사의 경우 실제로는 바쁜 진료 상황 중에 시스템을 활용하기가 쉽지 않아 실효성이 높지 않았던 것으로 보고되었다(Bea et al., 2021). 만약 DUR을 통한 의사와 약사 간의 의사소통이 시간이나 지원 인력, 시스템 등의 제약으로 원활하게 이루어지기 어렵다면, 전자 처방(electronic prescription)이 그 대안이 될 수 있다.

디지털 의사소통 방식 중 하나인 전자 처방은 의사가 컴퓨터에서 작성한 처방전을 약국에 전송해서 약사가 곧바로 약을 조제하는 방식인데, 이는 의료서비스 제공자끼리 약물이나 약물 이력과 같은 정보공유 등 상호작용이 가능하므로 약물 이상 반응을 예방하고 최선의 처방을 할 수 있는 방안이다(Vejdani, Varmaghani, Meraji, Jamali, Hooshmand, & Vafaee-Najar, 2022). 그러나 전자 처방 및 약물 투여 시스템은 의사나 약사, 간호사 등 의료진들 간의 의사소통을 원활하게 하지 못한다는 연구도 있었다. 그 연구에 따르면, 의사와 약사는 전자 처방 방식이 오히려 의료진과 환자 사이의 의사소통이 감소하게 될 것임을 우려하고 있었다(Mohsin-Shaikh, Blandford, & Franklin, 2023). 이는 환자의 약물 이상 반응

예방을 위한 의료진 간의 효과적이고 완전한 의사소통 방식이 다양해야 함을 시사한다. 예를 들면, 의료진 간에는 구두(대면, 전화) 방식으로 신뢰 관계가 구축되어야 함을 전제로 컴퓨터 기반 시스템으로 현재 약물이나 약물 이력에 관한 정보를 공유하면서 양방향 상호 작용을 해야 한다는 것이다. 이러한 맥락에서 전술했던 전자 처방은 최적의 약물 공유 시스템이지만 의료진 간의 정교한 소프트웨어 개발이 지원되어야 DUR 서비스의 효율적인 대안이 될 것이다.

3. 지역사회 약사와 소비자의 역할

1) 지역사회 약사의 역할

의료 기관이 아닌 일반 지역사회에서 고령자 대상 약물 검토가 시행되고 있는 문화권이 있다. 예를 들면, 호주에서는 지역사회에 거주하는 약사가 고령자의 자택이나 요양원 등의 보호시설을 직접 방문하여 환자가 복용하는 약물을 검토하는 프로그램을 진행하고 있다(Chen, 2016). 캐나다에서도 약사가 만성 질환으로 3개 이상의 처방 약물을 복용하는 환자를 대상으로 처방대로 약물을 복용하고 있는지를 확인하면서 약물에 대한 이해도를 높이고 있으며, 이와 별도로 약사는 1년에 한 차례 처방 및 비처방약의 포괄적인 목록을 제공하고 있다(Dolovich, Consiglio, MacKeigan, Abrahamyan, Pechlivanoglou, Rac et al., 2016). 미국에서도 약사가 환자가 복용하는 약물을 종합적으로 검토하는 서비스(MTM: medication therapy management)를 시행하고 있는데, 약물 치료 효과의 최적화를 위해 환자의 능동적

인 참여가 요구되는 서비스이다(Viswanathan, Kahwati, Golin, Blalock, Coker-Schwimmer, Posey et al, 2015).

약사가 지역사회에서 약물 검토를 한 결과는 비용이나 약물 효과 측면에서 효율성이 높은 편으로 드러났다. MTM 서비스 10만여 건을 분석한 연구에 따르면, 7년 동안 약사들이 제공한 MTM 서비스 비용은 평균 8.44달러였던 반면에 그에 따라 절감된 비용은 평균 93.78달러로 전체 의료비용이 대폭 감소했다(Barnett, Frank, Wehring, Newland, VonMuenster, Kumbera, et al., 2009). 또한 MTM 서비스를 받은 환자군과 받지 않은 대조군을 비교한 연구에 따르면, MTM 서비스로 인해 입원이나 응급실 방문 등 의료서비스 이용률이 낮아졌을 뿐만 아니라 복약 순응도가 높아진 것이었다(Ferries, Dye, Hall, Ndehi, Schwab, & Vaccaro, 2019). 이와 같이 고령 환자의 ADR 예방을 위한 지역사회 약사 중심의 약물 검토는 이미 다른 문화권에서 시행되고 있는데, 비용 절감 효과만이 아니라 복약 순응도 면에서 그 효과까지 나타나고 있다.

우리나라에서도 근래 만성질환자이면서 복용하는 약물이 10개 이상이거나 약국이나 의원, 또는 통합 돌봄에서 추천된 자, 특히 소외 계층 고령자들 대상으로 가정방문 또는 약국 상담을 통한 약물 검토 서비스가 시범적으로 운영되고 있다(Shin, Kim, Kim, & Song, 2024). 이와 같은 시범적인 사업이 정식 약물 검토 서비스로 정착하기 위해서는 약물 검토가 가능한 인적 자원의 선정 기준 등이 분명해야 하며, 그 전에 의료비용이나 의료서비스 이용

를 혹은 복약 순응도, 약물 이상 반응 등을 토대로 한 성과 분석이 이루어져야 할 것이다.

2) 소비자의 역할

약물 이상 반응 문제의 예방은 의료 기관이나 의료인의 노력으로만 되는 것이 아니다. 의료서비스의 수혜자인 환자와 대중이 문제 해결의 적극성을 보여야 한다. 환자를 포함한 일반 대중이 약물을 단순히 복용하는 수동적 수혜자에서 약물로 인한 제반 문제를 예방하고 해결하려는 적극적인 참여자가 되기 위해서는 우선 약물 문해력(medication literacy) 수준을 높여야 한다. WHO는 약물 복용 문제의 예방을 위해 환자 스스로 자기가 복용하는 약물의 용량과 복용 시간의 준수만이 아니라 그 약물의 속성을 어느 정도 알아야 하는 약물 문해력 향상을 강조했으며, 약물 관련 제반 궁금한 사항은 의료공급자에게 질문하는 캠페인(Know, Check, Ask Campaign)을 전개하고 있다(WHO, 2023).

전술했지만, 우리나라의 경우 보고된 ADR 사례 중 환자나 소비자에 의해 보고된 사례는 거의 없는 실정이다, 홍보가 부족한 탓도 있겠지만, 약물 문해력이 낮아서 적극성을 보여주기 어려운 것이다(Du, Yang, Zhou, Ma, Getu, Chen, & Wang, 2022; Valinciute-Jankauskiene & Kubiliene, 2021). 전술했던 우리나라의 ‘내가 먹는 약! 한눈에’라는 서비스에서도 자신이 복용하는 약물에 대한 정보만 쉽게 제공하는 것에 그치지 않고 약물 문해력을 높여줄 수 있는 서비스를 더 강조할 필요가 있다. 아울러 약물 문해력 수준과 상관없이

이 고령의 환자가 자신이 복용하고 있는 약물에 관한 목록을 가지고 다니면서 의료인과 소통하도록 하는 방법은 소극적인 방법이라고 하더라도 ADR 예방에 어느 정도 효율적이라고 할 수 있다(Garfield, Furniss, Husson, Etkind, Williams, Norton, et al., 2019).

IV. 맺음말

우리나라를 비롯한 대다수의 문화권에서 기대수명의 연장으로 노인인구는 증가하였다. 그러나 늘어난 기대수명에 비해 질병이 없는 상태인 건강수명이 짧아 상당수의 고령인구는 다수의 질환을 가지고 지내게 되며, 나이가 들수록 각종 질환의 가능성은 더 높아진다. 질환의 발생은 대부분 약물치료가 필요하며, 고령일수록 다발성 질환으로 말미암아 다수의 약제를 복용하게 된다. 약물 수가 증가할수록 약물 이상 반응의 위험도 증가하는데, 이는 주로 약물 간의 상호작용으로 인한 부작용이다. 고령자의 약물 이상 반응은 젊은 시절에 비해 더 취약한 편인데, 그 이유는 노화로 인한 다양한 생리적 변화와 노인이 가진 질환 때문이다. 약물 이상 반응은 예상치 못한 응급실 방문, 입원 기간의 연장, 사망 등을 초래하여 개인의 건강 관련 삶의 질이 저하될 뿐만 아니라 개인적, 사회적 의료비용을 증가시키는 중대한 문제이다. 이에 본 고의 후반부에서는 약물 이상 반응에 대한 예방 방안과 다루었는데, 이들은 약물의 위험성 관리 차원과 약물 처방 정보를 공유하는 차원 및 지역사회 약사와 소비자의 역할 차원의 방안이었

다. 대부분의 약물 이상 반응은 고령 환자에게서 예방이 가능하다고 하지만, 한 가지 방법만으로는 그 예방이 쉽지 않을 것이다. 의약품 적정 사용의 모니터링을 비롯하여 처방 조제 과정에서 의료공급자인 의사와 약사의 의사소통 강화, 의료 소비자의 약물 문해력 증진, 보건 의료시스템의 정비 등 다각도의 접근이 필요하다.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Alshehri, N., & Alanazi, A. (2023). Pharmacists' perceptions on safety alerts of the Drug Utilization Review (DUR) in electronic health records in a tertiary healthcare hospital. *Pharmacy*, 11 (4) [doi: 10.3390/pharmacy11040119].
- Andersen, M., Bergman, U., Choi, N., Gerhard, T., Huang, C., Jalbert, J., et al., (2013). The Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN): Promoting multi-national collaboration for pharmacoepidemiologic research in Asia. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22, 700-704.
- Anderson, T. (2024). Educational Brochures for Deprescribing. *JAMA Internal Medicine*, 184 (11) [doi: 10.1001/jamainternmed.2024.4755].
- Banerjee, A., Mbamalu, D., Ebrahimi, S., Khan, A., & Chan, T. (2011). The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department - A problem with a need for an effective solution. *International Journal of Emergency Medicine*, 4 (22) [doi: 10.1186/1865-1380-4-22].
- Barnett, K., Mercer, S., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*, 380 (9836), 37-43.
- Barnett, M., Frank, J., Wehring, H., Newland, B., VonMuenster, S., Kumbera, P., et al. (2009). Analysis of pharmacist-provided medication therapy management (MTM) services in community pharmacies over 7 years. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 15 (1), 18-31.
- Bea, S., Jeon, H., Yoon, D., Choi, A., Lee, H., & Shin, J. (2021). Exploring the perception on Drug Utilization Review System and DUR Modernization pilot project: A qualitative study using focus group interviews. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*, 31 (2), 104-114.
- Beard, J., Officer, A., de Carvalho, I., Sadana, R., Pot, A., Michel, J., et al. (2016). The world report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet*, 387 (10033), 2145-2154.
- Bories, M., Bouzillé, G., Cuggia, M., & Le

- Corre, P. (2021). Drug-drug interactions in elderly patients with potentially inappropriate medications in primary care, nursing home and hospital settings: A systematic review and a preliminary study. *Pharmaceutics*, 13 (2) [doi: 10.3390/pharmaceutics13020266].
- Budnitz, D., Shehab, N., Lovegrove, M., Geller, A., Lind, J., & Pollock, D. (2021). US emergency department visits attributed to medication harms, 2017-2019. *The Journal of the American Medical Association*, 326 (13), 1299-1309.
- Chae, J., Cho, H., Yoon, S., & Kim, D. (2024). The association between continuous polypharmacy and hospitalization, emergency department visits, death in older adults: A nationwide large cohort study. *Frontiers in Pharmacology*, 15 [doi: 10.3389/fphar.2024.1382990].
- Chen, T. (2016). Pharmacist-led home medicines review and residential medication management review: The Australian model. *Drugs & Aging*, 33 (3), 199-204.
- Cho, Y., & Kim, K. (2019). The evaluation of drug utilization review on potentially inappropriate medications for elderly patients in a tertiary hospital. *Korean Journal of Clinical Pharmacology*, 29 (1), 25-32.
- Chowdhury, S., Das, D., Sunna, T., Beyene, J., & Hossain, A. (2023). Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 57 [doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101860].
- Chung, S., Jung, S., Shin, J., & Park, B. (2012). The role of the KIDS for enhancing drug safety and risk management in Korea. *Journal of Korean Medical Association*, 55 (9), 861-868.
- Coomber, P., Clavarino, A., Ballard, E., & Luetsch, K. (2018). Doctor-pharmacist communication in hospitals: strategies, perceptions, limitations and opportunities. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40 (2), 464-473.
- Davies, E., & O'Mahony, M. (2015). Adverse drug reactions in special populations - The elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80 (4), 796-807.
- Delara, M., Murray, L., Jafari, B., Bahji, A., Goodarzi, Z., Kirkham, J., et al. (2022). Prevalence and factors associated with polypharmacy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 22 (601) [doi: 10.1186/s12877-022-03279-x].
- Dolovich, L., Consiglio, G., MacKeigan, L., Abrahamyan, L., Pechlivanoglou, P., Rac, V., et al. (2016). Uptake of the MedsCheck annual medication review service in Ontario community pharmacies between 2007 and 2013. *Canadian Pharmacists Journal*, 149 (5), 293-302.
- Drenth-van Maanen, A., Wilting, I., & Jansen, P. (2019). Prescribing medicines to older people - How to consider the impact of

- ageing on human organ and body functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86 (10), 1921-1930.
- Du, R., Yang, H., Zhou, H., Ma, L., Getu, M., Chen, C., & Wang, T. (2022). The relationship between medication literacy and skin adverse reactions in non-small-cell lung cancer patients undergoing targeted EGFR-TKI therapy. *BMC Cancer*, 22 (491) [doi.org/10.1186/s12885-022-09599-w].
- Falconer, N., Barras, M., Martin, J., & Cottrell, N. (2019). Defining and classifying terminology for medication harm: A call for consensus. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75 (2), 137-145.
- Ferries, E., Dye, J., Hall, B., Ndehi, L., Schwab, P., & Vaccaro, J. (2019). Comparison of medication therapy management services and their effects on health care utilization and medication adherence. *Journal of Managed Care Specialty Pharmacy*, 25 (6), 688-695.
- Garfield, S., Furniss, D., Husson, F., Etkind, M., Williams, M., Norton, J., et al. (2019). How can patient-held lists of medication enhance patient safety?: A mixed-methods study with a focus on user experience. *BMJ Quality & Safety*, 29 (9), 764-773.
- Garin, N., Sole, N., Lucas, B., Matas, L., Moras, D., Rodrigo-Troyano, A., et al. (2021). Drug related problems in clinical practice: A cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Scientific Reports*, 11 [doi: 10.1038/s41598-020-80560-2].
- Ghodkhande, K., Choudhari, S., & Gaidhane, A. (2023). Self-medication practices among the geriatric population: A systematic literature review. *Cureus*, 15 (7) [doi: 10.7759/cureus.42282].
- Gu, D., Andreev, K., & Dupre, M. (2021). Major trends in population growth around the world. *China CDC Weekly*, 3 (28), 604-613.
- Hakkarainen, K., Gyllenstein, H., Jönsson, A., Sundell, K., Petzold, M., & Hägg, S. (2014). Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events - A population-based medical record study of 4970 adults. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78 (1), 170-83.
- Hakkarainen, K., Hedna, K., Petzold, M., & Hägg, S. (2012). Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions - A meta-analysis. *PLoS One*, 7 (3) [doi: 10.1371/journal.pone.0033236].
- Hanlon, J., Perera, S., Newman, A., Thorpe, J., Donohue, J., Simonsick, E., et al. (2017). Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42 (2), 228-233.
- Huang, Y., Moon, J., & Segal, J. (2014). A

- comparison of active adverse event surveillance systems worldwide. *Drug Safety*, 37 (8), 581-596.
- Jang, S., Jeong, S., Kang, E., & Jang, S. (2021). Impact of a nationwide prospective drug utilization review program to improve prescribing safety of potentially inappropriate medications in older adults: An interrupted time series with segmented regression analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 30, 17-27.
- Jennings, E., Murphy, K., Gallagher, P., & O'Mahony, D. (2020). In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs - A systematic review and meta-analysis. *Age & Ageing*, 49 (6), 948-958.
- Kang, D., Ahn, K., Kang, H., & Cho, S. (2017). Past, present, and future of pharmacovigilance in Korea. *Asia Pacific Allergy*, 7 (3), 173-178.
- Keche, Y., Gaikwad, N., & Dhaneria, S. (2021). Preventability, predictability, severity and causality assessment of adverse drug reactions reported from a teaching hospital in Chhattisgarh: A retrospective analysis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10 (7), 2541-2545.
- Khalil, H., & Huang, C. (2010). Adverse drug reactions in primary care: A scoping review. *BMC Health Service Research*, 20 [doi: 10.1186/s12913-019-4651-7].
- Kim, D., Yoon, S., Jo, H., Chae, J., Lee, J., & Jeon, G. (2022). *Intervention Strategies to improve the polypharmacy for older people*. (김동숙 외 5인, 노인의 다약제 사용 관리 방안). HIRA Book publication number: G000F8Q-2022-007. Wonju, Korea: Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA: 건강보험심사평가원).
- Kim, J., Hong, J., Son, H., & Shin, Y. (2022). Systematic review on the evaluation research of drug utilization review (DUR). *Health and Social Welfare Review*, 42 (2), 158-178.
- Kim, S., Jang, S., Kim, C., Kim, Y., & Sohn, H. (2015). Consensus validated list of potentially inappropriate medication for the elderly and their prevalence in South Korea. *International Journal of Gerontology*, 9 (3), 136-141.
- Kim, Y., Lee, T., Dong, J. (2021). *Development of medication safety indicators for pharmaceutical care quality assessment*. (김유정, 이태훈, 동재용, 환자 안전 중심 약제 평가지표 개발 연구). HIRA Book publication number: G000F8Q-2021-15. Wonju, Korea: Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA: 건강보험심사평가원).
- Koyama, T., Inuma, S., Yamamoto, M., Niimura, T., Osaki, Y., Nishimura, S., et al. (2023). International trends in adverse drug event-related mortality from 2001 to 2019: An analysis of the World Health Organization mortality database from 54

- Countries. *Drug Safety*, 47 (3), 237-249.
- Krustev, T., Milushewa, P., & Tachkov, K. (2022). Impact of polypharmacy, drug-related problems, and potentially inappropriate medications in geriatric patients and its implications for Bulgaria - Narrative review and meta-anaylsis. *Front Public Health*, 10 [doi: 10.3389/fpubh.2022.743138].
- Lappe, V., Dinh, T., Harder, S., Brueckle, M., Fessler, J., Marschall, U., et al. (2022). Multimедication guidelines: Assessment of the size of the target group for medication review and description of the frequency of their potential drug safety problems with routine data. *Pharmacoepidemiology*, 1 (1), 12-25.
- Lavan, A., & Gallagher, P. (2016). Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 7 (1), 11-22.
- Lee, H., Choi, H., & Ji, E. (2019). The effects after implementing a drug utilization review system on contraindicated drug use: A systematic review. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*, 29, 9-17.
- Leporini, C., De Sarro, G., & Russo, E. (2014). Adherence to therapy and adverse drug reactions: Is there a link? *Expert Opinion on Drug Safety*, 13 (Suppl.), 41-55.
- Lin, H., Liao, C., Cheng, S., Wang, P., & Hsueh, Y. (2008). Association of potentially inappropriate medication use with adverse outcomes in ambulatory elderly patients with chronic diseases: Experience in a Taiwanese medical setting. *Drugs & Aging*, 25 (1), 49-59.
- Lindblad, C., Artz, M., Pieper, C., Sloane, R., Hajjar, E., Ruby, C. et al. (2005). Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Geriatrics*, 39 (3), 412-417.
- Lyu, S., Chen, C., & Marois, G. (2023). Contributions by age and cause to life expectancy gap between China and South Korea, 1990-2019: A decomposition analysis. *China Population and Development Studies*, 7 (2), 160-180.
- Maher, R., Hanlon, J., & Hajjar, E. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13 (1), 57-65.
- Malakouti, S., Javan-Noughabi, J., Yousefzadeh, N., Rezapour, A., Mortazavi, S., Jahangiri, R., & Moghri, J. (2021). A systematic review of potentially inappropriate medications use and related costs among the elderly. *Value in Health Regional Issues*, 25, 172-179.
- Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*, 370 (9582), 185-191.
- Martinez, R., Morsch, P., Soliz, P., Hommes, C., Ordunez, P., & Vega, E. (2021). Life expectancy, healthy life expectancy, and burden of disease in older people in the

- Americas, 1990-2019: A population-based study. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45 [doi: 10.26633/RPSP.2021.114].
- Mhatre S., & Sangsiry, S. (2014). Impact of over-the counter medication use on patient's health-related quality of life: Development and psychometric validation of Over-the-counter Medication Impact Scale. *Clinical Drug Investigation*, 34, 277-286.
- Midão, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P., & Costa, E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 78, 213-220.
- Miladinov, G. (2020). Socioeconomic development and life expectancy relationship: Evidence from the EU accession candidate countries. *Genus*, 76 [doi: 10.1186/s41118-019-0071-0].
- Mohsin-Shaikh, S., Blandford, A., Franklin, B. (2023). Hospital pharmacists', doctors' and nurses' perceptions of intra- and inter-professional communication in the context of electronic prescribing and medication administration systems: A qualitative study. *PLoS One*, 18 (11) [doi: 10.1371/journal.pone.0294714].
- Montastruc, J., Lafaurie, M., de Canecaude, C., Durrieu, G., Sommet, A., Montastruc, F., et al., (2021). Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87 (11), 4334-4340.
- Moore, N., Pollack, C., & Butkerait, P. (2015). Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1061-1075.
- National Archives of Korea (국가기록원). (2024). *Population policy (Yesterday and today: Population by age group*. [인구정책 (어제와 오늘: 연령 계층별 인구)] https://theme.archives.go.kr/next/populationPolicy/statisticsPopup_09.do
- Notenboom, K., Beers, E., van Riet-Nales, D., Egberts, T., Leufkens, H., Jansen, P., et al., (2014). Practical problems with medication use that older people experience: A qualitative study. *Journal of the American Geriatric Society*, 62 (12), 2339-2344.
- Očovská, Z., Maříková, M., & Vlček, J. (2023). Potentially clinically significant drug-drug interactions in older patients admitted to the hospital: A cross-sectional study. *Frontiers in Pharmacology*, 14 [doi: 10.3389/fphar.2023.108890].
- OECD. (2019). *Health at a glance 2019: OECD indicators*. Paris: OECD Publishing.
- Ofori-Asenso, R., Chin, K., Curtis, A., Zomer, E., Zoungas, S., & Liew, D. (2019). Recent patterns of multimorbidity among older adults in high-income countries. *Population Health Management*, 22 (2), 127-137.
- Oktora, M., Denig, P., Bos, J., Schuiling-Veninga, C., & Hak, E. (2019). Trends in

- polypharmacy and dispensed drugs among adults in the Netherlands as compared to the United States. *PloS One*, 14 (3) [doi: 10.1371/journal.pone.0214240].
- O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A., Denking, M., Beuscart, J., Onder, G., et al. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 3. *European Geriatric Medicine*, 14 (4), 625-632.
- Pandraud-Riguet, I., Bonnet-Zamponi, D., Bourcier, E., Buyse, M., Laribe-Caget, S., Frémont, F., et al. (2017). Monitoring of potentially inappropriate prescriptions in older inpatients: A French multicenter study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65, 2713-2719.
- Park, B., Ock, M., Lee, H., Lee, S., Han, H., Jo, M., & Park, H. (2018). Multimorbidity and health-related quality of life in Koreans aged 50 or older using KNHANES 2013-2014. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15 [doi: 10.1186/s12955-018-1016-6].
- Park, M., Kim, M., Shin, S., & Chung, S. (2018). Effect of providing drug utilization review information on tricyclic antidepressant prescription in the elderly. *Journal of Medical Systems*, 42 [doi: 10.1007/s10916-018-1061-z].
- Poots, A., Jubraj, B., & Barnett, N. (2017). Education around deprescribing: 'Spread and embed' the story so far. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 24 (1), 7-9.
- Rafati, S., Baniyadi, T., Dastyar, N., Zoghi, G., Ahmadidarrehshima, S., Salari, N., et al. (2023). Prevalence of self-medication among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Educational Health Promotion*, 12 [doi: 10.4103/jehp.jehp_630_22].
- Roffia, P., Bucciol, A., & Hashlamoun, S. (2023). Determinants of life expectancy at birth: A longitudinal study on OECD countries. *International Journal of Health Economics and Management*, 23 (2), 189-212.
- Roux, B., Sirois, C., Simard, M., Gagnon, M., & Laroche, M. (2020). Potentially inappropriate medications in older adults: A population-based cohort study. *Family Practice*, 37 (2), 173-179.
- Ruiz-Ramos, J., & GRUPO REDFASTER-SEFH. (2023). Drug-related problems as reason for emergency department visit: 3 years of the FARM-URG registry. *International Journal of Pharmacy Practice*, 31 (4), 417-422.
- Schurig, A., Böhme, M., Just, K., Scholl, C., Dormann, H., Plank-Kiegele, B. et al. (2018). Adverse drug reactions (ADR) and emergencies. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115 (15), 251-258.
- Scott, I., Hilmer, S., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., et al. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Internal Medicine*, 175 (5), 827-34.

- Seo, B., Yang, M., Park, S., Park, B., Kim, J., Song, W., et al. (2023). Incidence and economic burden of adverse drug reactions in hospitalization: A prospective study in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 38 (8), 1-14.
- Shin, W., Go, T., & Kim, J. (2024). Trends in commonly used and potentially inappropriate medications in older Korean patients with polypharmacy. *BMC Geriatrics*, 24 (1) [doi: 10.1186/s12877-024-05141-8].
- Shin, W., Kim, S., Kim, J., & Song, J. (2024). Awareness of and experience in a polypharmacy management program for older inpatients: A qualitative study of patients caregivers, physicians, and pharmacist. *Korean Journal of Geriatrics and Gerontology*, 25 (1), 22-38.
- Vacher, R., Lagarce, L., Ghamrawi, S., Laugier-Castellan, D., Vial, T., Bagheri, H., et al. (2020). Drug interactions related to self-medication: A French pharmacovigilance database study. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 34, 623-631.
- Valinciute-Jankauskiene, A., & Kubiliene, L. (2021). Adverse drug reaction reporting by patients in 12 European countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (4) [doi: 10.3390/ijerph18041507].
- van Riet-Nales, D., Hussain, N., Sundberg, K., Eggenschwyler, D., Ferris, C., Robert, J., & Cerreta, F. (2016). Regulatory incentives to ensure better medicines for older people: From ICH E7 to the EMA reflection paper on quality aspects. *International Journal of Pharmaceutics*, 512 (2), 343-351.
- Vejdani, M., Varmaghani, M., Meraji, M., Jamali, J., Hooshmand, E., & Vafae-Najar, A. (2022). Electronic prescription system requirements: A scoping review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 22 (1) [doi: 10.1186/s12911-022-01948-w].
- Viswanathan, M., Kahwati, L., Golin, C., Blalock, S., Coker-Schwimmer, E., Posey, R., et al. (2015). Medication therapy management interventions in outpatient setting: A systemic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 175 (1), 76-87.
- Wang, Y., Sa, Y., Park, Y., Woo, J., Ahn, H., Kwon, E., et al.. (2021). Suggestions for pharmacists' intervention according to analysis of prescription practices of contraindicated drug-drug interaction. *Journal of Korean Society of Health-system Pharmacists*, 38 (3), 291-305.
- WHO (World Health Organization). (2002). *Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions: Why health professionals need to take action*. Geneva, Switzerland: The Author.
- WHO (World Health Organization). (2023). *Medication without harm: Policy brief*. Geneva, Switzerland: The Author.
- Woo, S., Yoon, J., Doo, G., Park, Y., Lee, Y.,

- Lee, S., et al. (2020). Common causes and characteristics of adverse drug reactions in older adults: A retrospective study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21 [doi.org/10.1186/s40360-020-00464-9].
- Yadesa, T., Kitutu, F., Deyno, S., Ogowang, P., Tamukong, R., & Alele, P. (2021). Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*, 9 [doi: 10.1177/20503121211039099].
- Zazzara, M., Palmer, K., Vetrano, D., Carfi, A., & Onder, G. (2021). Adverse drug reactions in older adults: A narrative review of the literature. *European Geriatric Medicine*, 12 (3), 463-473.
- Zheng, F., Wang, D., & Zhang, X. (2022). The impact of clinical pharmacist-physician communication on reducing drug-related problems: A mixed study design in a tertiary teaching hospital in Xinjiang, China. *BMC Health Service Research*, 22 (1) [doi: 10.1186/s12913-022-08505-1].
- Received: October 31, 2024
Revised (first form): November 25, 2024
Revised (final form): November 27, 2024
Accepted: November 29, 2024