

노인 입원환자에서 발생한 약물유해반응의 특성

아주대학교병원 ¹약물감시센터, ²약제팀, 아주대학교 의과대학 ³알레르기-류마티스내과학교실, ⁴호흡기내과학교실

김정은^{1,3} · 견진옥^{1,2} · 진선민^{1,2} · 이영희^{1,2} · 김주희^{1,3} · 이현영³ · 박해심³ · 최영화^{1,4} · 예영민^{1,3}

Adverse Drug Reactions in Elderly Inpatients: Comparison with Younger Patients

Jeong-Eun Kim^{1,3}, Jin-Ok Kyun^{1,2}, Sun-Min Jin^{1,2}, Young-Hee Lee^{1,2}, Joo-Hee Kim^{1,3}, Hyun-Young Lee³, Hae-Sim Park³, Young-Wha Choi^{1,4} and Young-Min Ye^{1,3}

¹Ajou Regional Pharmacovigilance Center, ²Department of Pharmacy, Ajou University Hospital, Departments of ³Allergy and Rheumatology, ⁴Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: There have been few reports on the characteristics of adverse drug reactions (ADRs) in elderly patients among the Korean population.

Objective: To investigate the characteristics of ADRs in elderly patients compared with those in younger ones.

Method: ADRs were collected from a spontaneous reporting system at our university hospital in 2008. Characteristics including underlying diseases, duration of hospitalization, clinical manifestations, culprit drugs and number of concomitant medications were compared between the young (< 65 years) and elderly (≥ 65 years) groups.

Result: A total of 528 ADRs occurred in 513 patients, and 120 ADRs (22.7%) occurred in 116 elderly patients. Their mean age was 71.6 years. Antibiotics (45.8%) were the most common culprit drugs. The prevalence of ADRs due

to cardiovascular drugs was significantly higher in the elderly group (9.2%) than in the young group (2.9%, $P=0.003$). The most prevalent clinical types were skin manifestations (40.5%), gastrointestinal abnormalities (28.4%) and systemic reactions (23.5%) in both groups. Renal function abnormalities were significantly more prevalent in the elderly group (4.2%) than in the young group (0.5%, $P=0.008$). The mean number of concomitant medications was significantly higher in the elderly group (6.5 ± 4.6) than in the young group (1.9 ± 3.9).

Conclusion: For the early detection of ADRs in elderly patients, close monitoring of cardiovascular drug use and renal function are recommended. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:216-221)

Key words: Adverse drug reaction reporting systems, Aged, Cardiovascular agents

서 론

최근 우리나라는 보건의료 및 생활 수준의 향상으로 노인 인구가 급격히 증가하고 있다. 2004년 국내의 한 연구에 의하면 노인의 만성질환 유병률은 전체 노인의 90.9%로 나타났다¹⁾며, 건강보험심사평가원의 보고에서는 2008년 노인 진료비가 총 진료비의 30%를 차지하였다. 또한 오 등¹⁾은 국내 한 종합병원에 입원 또는 외래방문 한 25,000여명의 노인환

자 중 처방 받은 평균 약제의 개수가 입원환자는 18개, 외래 환자는 6개에 달하는 것으로 보고하여 의약품의 투여현황도 노인인구에서 현저히 높았다.

약물유해반응(Adverse Drug Reaction, ADR)이란 의약품 등을 정상적으로 투여, 사용하여 발생한 유해하고 의도하지 아니한 반응을 말한다.²⁾ 노인의 경우 노화에 따른 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등의 약동학적 지표의 변화와 심질환, 신부전, 당뇨병, 암 등 만성 질환의 유병률이 높아지므로 약물의 장기치료 및 병용요법, 약물-질환 상호작용 등으로 인해 약물유해반응의 위험성이 젊은 환자보다 높다.³⁾ 국외 연구에서 노인 환자가 입원하는 원인 중 약물유해반응은 약 3.4~7.8%로 보고되고 있고,⁴⁻⁶⁾ 병용약제의 수, 신기능 저하, 불량한 영양상태 등이 약물유해반응의 위험인자로 알려져 있다.⁵⁻⁷⁾ 국내 연구로는 한 노인의료센터에서 1년 6개월간 입원치료를 받았던 252명 중 51명(20.2%)에서 1건 이상의 약물유해반응이 보고되었으며, 진단명의 개수가 약물유해반응에 영향을

본 연구는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(약물감시연구사업단 09812약물감847)에 의해 수행되었음.

책임저자 : 예영민, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지

아주대학교 의과대학 내과학교실, 우: 442-721

Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154

E-mail: ye9007@ajou.ac.kr

투고일: 2010년 3월 23일, 심사일: 2010년 8월 10일

게재확정일: 2010년 8월 27일

미치는 요인으로 보고되었다.⁸⁾ 그러나, 이 연구는 노인 환자들 중 약물유해반응이 있는 환자와 없는 환자를 비교한 것이며, 아직 젊은 환자와 노인 환자들 사이 약물유해반응의 특성을 비교한 연구는 없다. 이에 저자들은 노인 환자에서 약물유해반응의 특성을 젊은 환자와 비교 분석하고자 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2008년 1월부터 12월까지 한 대학 병원에서 입원 당시 또는 입원치료 중 약물유해반응이 의심되어 약물감시센터로 보고된 성인 환자들을 연령에 따라 65세 미만의 비노인환자군과 65세 이상의 노인환자군으로 구분하였다.

2. 연구 방법

약물감시센터에 자발적으로 보고된 약물유해반응 건에 대해 의무기록을 바탕으로 기저질환, 원인으로 의심되는 약물, 임상양상, 재원기간 및 병용약제의 수 등을 후향적으로 분석하였다.

원인의심약물과 약물유해반응 사이의 인과관계는 세계보건기구(World Health Organization-Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC)의 평가기준을 이용하여 확실함(certain), 상당히 확실함(probable), 가능함(possible) 및 가능성 적음(unlikely)으로 구분하였고,⁹⁾ 가능성 적음을 제외한 확실함과 상당히 확실함, 가능성 있음에 해당하는 경우만 분석에 사용하였다. 중대한 약물유해반응(Serious ADR)은 약물유해반응 중 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우 및 기타 의학적으로 중요한 상황 등을 포함하였다.²⁾ 또한 동일한 환자에서 서로 다른 시기에 두 건 이상의 약물유해반응이 발생한 경우나 한 시기에 여러 가지 원인의심약제가 있는 경우 별도의 약물유해반응으로 분석하였다.

기저질환에 대한 분석은 중앙질환, 심혈관계 질환, 근육골격계 질환, 내분비계 질환, 호흡기계 질환, 소화기계 질환, 뇌혈관계 질환, 만성 신부전, 신경학적 또는 정신과적 질환 및 기타 질환으로 총 10가지의 질환군으로 분류하였고, 기저질환의 개수는 각 분류에 해당하는 질환이 적어도 하나 존재할 경우를 하나의 기저질환으로 계산하였다.

약물유해반응의 원인으로 의심되는 약물은 복지부의 약제분류코드를 기준으로 하여 항생제, 진통소염제, 혈당강하제, 중추신경계에 작용하는 약물, 심혈관계에 작용하는 약물, 항암제 및 기타 등으로 구분하였다. 심혈관계에 작용하는 약물

에는 혈압강하제, 지질강하제, 항응고제 등을 포함하였다. 조영제에 대한 유해반응은 보고되지 않아 분석에서 제외하였다.

약물유해반응의 임상양상은 침범 장기에 따라서 진신반응, 피부반응, 소화기계, 혈액계, 신경학적 또는 정신과적 이상, 신기능 이상, 내분비계 이상 등으로 구분하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였고, 두 환자군 사이 연속변수들의 평균 비교는 독립 t-검정으로, 명목변수들의 비교는 χ^2 검사와 Fisher's exact test로 분석하였다. 원인의심약물의 비교는 기저질환들을 공변이로 한 로지스틱 회귀분석 방법을 사용하였다.

결 과

1. 자발적으로 보고한 약물유해반응의 빈도

2008년 1월부터 12월까지 총 532명의 환자에서 547건의 약물유해반응이 보고되었고, 그 중 65세 이상의 노인 환자는 120명에서 모두 124건(22.7%)의 약물유해반응이 보고되었으며, 65세 미만에서는 412명에서 총 423건(77.3%)이 보고되었다. WHO-UMC에 의한 약물유해반응의 인과성 분류에 따라

Table 1. Number of patients and cases of adverse drug reaction (ADR) according to causality of the younger and elderly groups

	< 65 years number (%)	≥ 65 years number (%)	Total number (%)
Patients with ADR according to causality*			
Certain	21 (5.1)	2 (1.7)	23 (4.3)
Probable	188 (45.6)	51 (42.5)	239 (44.9)
Possible	188 (45.6)	63 (52.5)	251 (47.2)
Unlikely	15 (3.6)	4 (3.3)	19 (3.6)
Total	412 (100)	120 (100)	532 (100)
Patients with ADR except 'unlikely'			
	397 (77.4) [†]	116 (22.6) [†]	513 (100)
ADR cases according to causality*			
Certain	22 (5.2)	2 (1.6)	24 (4.4)
Probable	190 (44.9)	52 (41.9)	242 (44.2)
Possible	196 (46.3)	66 (53.2)	262 (47.9)
Unlikely	15 (3.5)	4 (3.2)	19 (3.5)
Total	423 (100)	124 (100)	547 (100)
ADR cases except 'unlikely'			
	408 (77.3) [†]	120 (22.7) [†]	528 (100)

Values are number of patients or cases with percentages in each age group in parentheses. *The causality was assessed using WHO-UMC criteria; [†]Percentages in parentheses are fractions of the both age groups.

평가한 결과 노인환자군에서는 확실함(certain) 2건(1.7%), 상당히 확실함(probable) 51건(42.5%), 가능함(possible) 63건(52.5%), 가능성 적음(unlikely) 4건(3.3%)였으며, 비노인환자군에서는 각각 5.1% (21건), 45.6% (188건), 45.6% (188건), 3.6% (15건)로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 본 연구에서는 두 연령군 간의 약물유해반응의 특성 비교를 위해 가능성 적음(unlikely)으로 평가된 19건을 제외한 528건(513명)의 약물유해반응을 대상으로 하여 분석하였다.

2. 연령군에 따른 약물유해반응의 특성 비교

환자들의 평균연령은 비노인환자군의 경우 43.7세(18세~64세)였고, 노인환자군의 경우 71.6세(65세~90세)였다. 성별 분포는 비노인환자군과 노인환자군에서 남성이 각각 48.9%와 48.3%로 비슷한 분포를 보였다(Table 1).

기저질환 중 중앙질환, 심혈관계 질환, 내분비계 질환, 호흡기계 질환, 뇌혈관계 질환의 빈도가 노인환자군에서 유의하게 높았고, 환자 1인당 평균 기저질환의 개수도 비노인환자군(1.5±1.5개)보다 노인환자군(2.3±1.8개)에서 유의하게 높았다. 평균 재원기간은 비노인환자군이 41.4±58.8일, 노인환자군은 38.3±44.2일로 유의한 차이는 없었으나, 병용약제의 수는 비노인환자군보다(1.9±3.9개) 노인환자군이(6.5±4.6개)

유의하게 많았다($P < 0.001$, Table 2).

약물유해반응의 원인으로 의심된 약물은 흔한 순서대로 비노인환자군에서는 항생제(51.5%), 진통소염제(24.0%), 경구혈당강하제(3.3%), 순환기계 약물(2.9%), 중추신경계 약물(2.9%), 항암제(1.0%)의 순이었으며, 노인환자군의 경우 항생제(45.8%), 진통소염제(21.7%), 순환기계 약물(9.2%), 중추신경계 약물(5.8%), 항암제(3.3%), 혈당강하제(2.5%) 순이었다. 항생제와 진통소염제는 두 군 모두에서 가장 흔한 원인의심약물이었던 반면, 순환기계 및 중추신경계 약물과 항암제는 노인환자군에서 비교적 높은 빈도로 관찰되었다. 특히 노인환자군에서 순환기계 약물의 빈도는 비노인환자군보다 유의하게 높았으며(9.2% vs. 2.9%, $P = 0.003$, Fig. 1), 순환기계의 기저질환을 공변량으로 하여 회귀분석을 시행한 후에도 유의성이 관찰되었다($P = 0.03$). 원인의심약물 중 가장 흔한 약물인 항생제를 종류 별로 분석한 결과 두 연령군 모두에서 세팔로스포린 및 페니실린계 항생제가 가장 흔한 항생제였고(비노인환자군, 49%; 노인환자군, 57%), 다음으로 흔한 항생제는 비노인환자군의 경우 퀴놀론계 항생제(24%), 반코마이신(20%) 순서였던 반면, 노인환자군은 반코마이신(23%), 퀴놀론계 항생제(11%) 순서로 서로 달랐으나 통계적 유의성은 없었다.

노인환자군에서 약물유해반응의 가장 흔한 임상 양상은 피부이상(33.3%)이었고, 다음은 소화기계 이상(26.7%), 전신반응(22.5%), 혈액학적 이상(8.3%), 신경학적 또는 정신과적 이상(7.5%) 그리고 신기능 이상(4.2%)의 순서였다. 비노인환자군에서 흔한 임상양상은 피부 이상(42.6%), 소화기계 이상

Table 2. Demographic characteristics of the study subjects (N=513)

	<65 years n=397 (%)	≥65 years n=116 (%)	P†
Age* (years)	43.7±13.7	71.6±5.6	<0.001†
Gender (M : F)	194 : 203	56 : 60	NS
Underlying diseases			
Neoplasms	86 (21.7)	42 (36.2)	0.001
Cardiovascular diseases	56 (14.1)	39 (33.6)	<0.001
Musculoskeletal diseases	82 (20.7)	33 (28.4)	NS
Endocrinologic diseases	72 (18.1)	34 (29.3)	0.009
Respiratory diseases	59 (14.9)	31 (26.7)	0.003
GI/hepatic diseases	136 (34.3)	31 (26.7)	NS
Cerebrovascular diseases	27 (6.8)	17 (14.7)	0.008
Chronic renal failure	26 (6.5)	9 (7.8)	NS
Neuropsychiatric diseases	23 (6.5)	7 (6.0)	NS
Number of underlying diseases*	1.5±1.5	2.3±1.8	<0.001†
Duration of hospitalization (days)	41.4±58.8	38.3±44.2	NS†
Number of concomitant medications*	1.9±3.9	6.5±4.6	<0.001†

Values are number of patients with percentage in parentheses. *Values are mean±standard deviation; †P values are obtained by χ^2 -square test; ‡P values are obtained by independent t-test. GI = gastrointestinal.

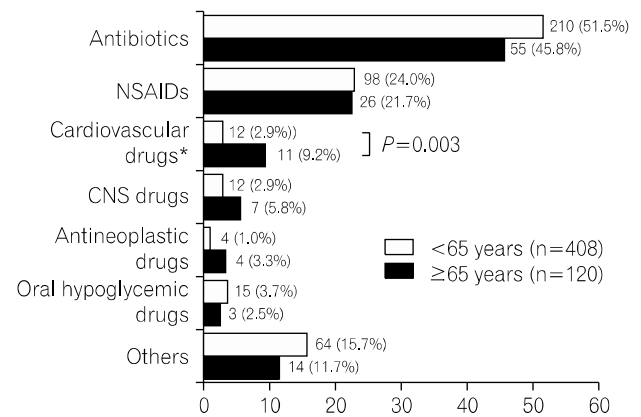


Fig. 1. Comparison of culprit drugs in patients between younger (<65 years) and elderly (≥65 years) groups. Antibiotics were the most common culprit drugs. Prevalences of adverse drug reactions due to cardiovascular drugs in elderly group were significantly higher than in younger group. Data expressed as number of cases and percentage given in parentheses. NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; CNS = central nervous system. * $P = 0.003$ by χ^2 -square test.

(28.9%), 전신반응(23.8%), 혈액학적 이상(10.8%), 신경학적 또는 정신과적 이상(5.9%), 신기능 이상(0.5%)으로 두 군 모두에서 흔한 임상양상은 비슷한 분포를 보였다. 신기능 이상의 경우 유해반응의 빈도가 두 군 모두에서 낮았지만 노인환자군에서 비노인환자군보다 유의하게 높은 빈도로 보고되었으며(4.2% vs. 0.5%, $P=0.008$, Table 3), 만성신부전의 기왕력을 공변량으로 하여 회귀분석을 시행한 후에도 통계적 유의성이 관찰되었다($P<0.001$). 약물유해반응으로 보고된 피부이상반응 중 피부발진, 두드러기 및 혈관부종이 90%로 가장 많았고, 스티븐스-존슨 증후군, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군 등 중증 피부이상반응의 경우 비노인환자군에서 2건이 보고된 반면, 노인환자군에서는 보고되지 않았다. 전신반응에는 발열, 어지러움, 호흡곤란 등이 가장 많았고, 심계항진이나 저체온증 등의 임상양상도 있었다. 소화기계 이상에는 오심, 구토가 대부분이었고, 간효소치 증가 등이 다음으로 많았으나 두 연령간의 차이는 없었다. 혈액계통의 이상에는 백혈구 감소증이 가장 많았고, 다음은 혈소판 감소증, 호산구 증가증, 프로트롬빈 시간 증가 등의 순이었다. 신경학적 또는 정신과적 이상에는 졸음이나 불면 등의 수면장애, 저린감, 손떨림, 불안, 두통, 경련, 의식장애 등이 있었다. 내분비 이상에는 여성형 유방, 유즙분비, 갑상선 기능 이상 등이 있었다. 기타 임상양상에는 주사부위 통증, 근육통, 청력감소 등이 있었다. 그 중 노인환자군에서 유의하게 높은 빈도로 보고된 원인 의심 약물인 순환기계 약물에 의한 약물유해반응의 임상양상은 피부발진, 기침, 전해질 이상, 횡문근융해증, 오심, 구토, 설사 등으로 보고되었다.

Table 3. Clinical manifestations of adverse drug reactions according to age groups

	<65 years n=408 (%)	≥65 years n=120 (%)	Total N=528 (%)
Clinical manifestation			
Skin manifestations	174 (42.6)	40 (33.3)	214 (40.5)
GI/hepatic abnormalities	118 (28.9)	32 (26.7)	150 (28.4)
Systemic reactions	97 (23.8)	27 (22.5)	124 (23.5)
Hematologic abnormalities	44 (10.8)	10 (8.3)	54 (10.2)
Neuropsychiatric abnormalities	24 (5.9)	9 (7.5)	33 (6.3)
Renal function abnormalities*	2 (0.5)	5 (4.2)	7 (1.3)
Endocrinologic abnormalities	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
Others	4 (1.0)	2 (1.7)	6 (1.1)
Serious adverse drug reactions	51 (12.6)	14 (12.1)	65 (12.5)

Values are number of cases with percentage in parentheses. * $P=0.008$ by χ^2 -square test. GI = gastrointestinal.

중대한 유해반응은 노인환자군과 비노인환자군에서 각각 14건(12.6%)와 51건(12.1%)으로 유의한 차이가 없었다(Table 3). 노인환자에서 중대한 유해반응의 임상양상은 피부 이상반응과(8건) 전신 이상반응이(3건) 총 10건으로 전체의 71.4%를 차지하였고, 원인의심약제는 소염진통제와(4건) 항생제가(3건) 전체의 50%를 차지하였다.

고 찰

본 연구를 통해 한 대학병원에서 2008년도 한 해 동안 의료진에 의해 자발적으로 보고된 528건의 약물유해반응 중 120건(22.7%)은 노인환자군에서 발생하였으며, 비노인환자군보다 신기능 이상의 빈도 및 순환기계 약물에 의한 약물유해반응의 빈도가 유의하게 높음을 확인하였다.

약물유해반응의 경우 연구마다 발생률과 흔한 의심 약물 및 임상 양상 등이 달라질 수 있다. 본 연구를 통해 자발적으로 보고된 유해반응에 근거하여 약물유해반응의 발생률을 추정해볼 때 연구 기간 동안 해당 병원의 전체 입원환자수는 총 43,734명이었고, 그 중 65세 미만인 비노인환자군 34,681명(79.3%), 65세 이상 노인환자군 9,053명(20.7%)이었으므로 전체 입원환자에서 약물유해반응으로 보고된 빈도는 1.21%, 비노인환자군에서의 입원환자 대비 약물유해반응의 보고 빈도는 1.18%, 노인환자군에서는 1.33%로 추정하였다. 이는 기존의 국내연구 결과에서 보고한 20.2%에 비해 매우 낮은 비율로 본 연구가 연구기간 동안 의료진의 자발적인 보고를 바탕으로 한 후향적 연구이므로 약물유해반응의 발생률을 구하는 것은 한계가 있음을 알 수 있다. 김 등⁸⁾의 연구는 2006년 3월부터 2007년 6월까지 한 노인의료센터에 입원한 전체 환자를 대상으로 입원기간 중 관찰되는 신기능, 간기능, 전해질, 혈액학적 이상 등 신체기능의 변화를 야기한 약물유해반응 사례를 적극적으로 찾아내는 방법으로 진행한 연구였다. 반면, 본 연구에서는 환자가 호소하는 증상, 의료진에 의해 관찰된 약물유해반응을 의사, 간호사 및 약사 등 의료진이 자발적으로 약물감시센터에 보고하여 평가가 완료된 환자만을 대상으로 분석하였다. 이탈리아에서 노인 입원환자를 대상으로 시행한 대규모 연구(Italian Group of Pharmacoe-pidemiology in the Elderly; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano; GIFA)에 의하면 65세 이상 노인 입원환자에서 약물유해반응의 발생률은 3.4%였고, 중대한 약물유해반응의 비율은 0.66%였다.⁶⁾ Lampela 등¹⁰⁾은 75세 이상 노인 404명을 대상으로 한 연구에서 환자가 보고하는 약물유해반응의 발생률(11.4%)과 의사의 진찰을 통해 확인된 유해반응의 발생률(24.2%) 간에도 큰 차이를 보임을 확인하였다. 따라서, 각 연구에 따른 약물유해반응 발생률의 차이는 지역 또는 병원

간의 차이에 따른 약제처방의 차이, 연구기간 및 시기 등에 따라 상이한 결과를 보일 수 있으며, 약물유해반응 자료를 수집하는 방법의 차이가 주요한 요인으로 생각한다.

원인약제와 약물유해반응 간의 인과관계 분석에서는 대부분 WHO-UMC 기준에 의해 상당히 확실함(probable)과 가능함(possible)에 속하는 약물유해반응은 비노인환자군의 경우 91.2%, 노인환자군의 경우 95.1%로 두 군 모두에서 대부분을 차지하였고, 확실함(certain)으로 평가된 약물유해반응 보고는 5% 이내로 매우 낮았다. 본 연구와 달리 전체 입원환자를 대상으로 다양한 신체기능의 변화를 능동적으로 모니터링하여 자료를 수집한 후 Naranjo scale을 이용하여 인과성 평가를 수행한 김 등⁸⁾의 연구에서는 62.5%가 확실함(certain), 32.5%가 상당히 확실함(probable)으로 확실함의 비율이 높아 인과성 평가도구 및 약물유해반응 자료수집의 차이에 따라 약물유해반응의 특성이 크게 달라질 수 있으므로 약물유해반응의 보고 및 평가의 표준화를 위한 노력이 필요함을 알 수 있다.

약물유해반응 환자들의 기저질환으로 비노인환자군의 경우 소화기계 질환이 가장 흔하였고, 노인환자군에서는 중앙질환이 가장 흔히 관찰되었다. 그 외에 고혈압, 협심증 등의 심혈관계 질환, 당뇨 등의 내분비계질환, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 등의 호흡기계 질환, 뇌혈관계 질환 등도 비노인환자군에 비해 노인환자군에서 그 빈도가 유의하게 높았으며, 관절염 등 근육골격계 질환은 노인환자군에서 상대적으로 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 따라서, 두 연령군 모두에서 기저질환과 무관하게 높은 빈도로 보고된 항생제 및 진통소염제 등의 의심 약물을 사용하는 경우 약물유해반응의 발생에 대해 모니터링 할 필요가 있겠다. 특히 노인환자의 경우 흔히 동반된 기저질환의 치료제에 해당하는 순환기계 약제 및 항암제 등이 의심약제로 보고되므로 노인환자의 약물유해반응 모니터링을 위해서는 환자의 기저질환 및 병용약제에 대한 포괄적인 이해가 필요할 것으로 생각한다. 본 연구에서는 모집단을 연구의 대상으로 하지 않았으므로 위 기저질환들이 약물유해반응의 위험인자인지에 대한 분석은 시행할 수 없었다. 그러나, 과거 연구들에서 허혈성 심질환, 심부전, 우울증이 65세 이상 노인 입원환자 중 약물유해반응을 예측하는 인자로 평가되었고,⁴⁾ 또 다른 연구에서는 신부전이 수용성 약물에 의한 약물유해반응의 위험인자임을 시사하였다.⁷⁾

최근 약물유해반응이 발생한 노인환자들에서 일반 노인환자들보다 재원기간이 더 길다는 국내 보고가 있었으나⁸⁾ 본 연구에서는 약물유해반응이 발생한 환자들만을 분석하였으므로 일반 환자와 비교할 수는 없었으며, 비노인환자군(41.4±58.8일)과 노인환자군(38.3±44.2일) 간에 비교하였을 때

재원기간은 유의한 차이가 없었다.

본 연구에서는 65세 이상 환자들에서 약물유해반응의 원인으로 의심되는 약물은 항생제와 진통소염제가 각각 45.8%, 21.7%로 대부분을 차지하였으며, 순환기계 약물의 경우 9.6%로 높지는 않지만 65세 미만 환자들에 비해 유의하게 높은 빈도로 관찰되었고, 순환기계 기저질환을 공변량으로 한 회귀분석 결과에서 볼 수 있듯이 두 군이 순환기계 기저질환이 동일한 빈도로 존재한다고 가정할 때에도 노인환자군에서 순환기계 약물의 빈도는 비노인환자군보다 유의하게 높았다. 특히, 노인환자에서 발생한 약물유해반응의 임상양상은 피부발진, 기침, 전해질 이상, 횡문근융해증, 오심, 구토, 설사 등의 빈도가 많았으므로 노인환자에서 순환기계 약물을 사용할 경우 이들에 대한 주의깊은 관찰이 필요할 것으로 생각한다. 그리고 동시 투여되는 다른 약제들 및 다른 기저질환들 또한 동시에 고려되어야 할 것이다. 한편 이러한 결과들은 항생제, 항혈전제, 항고혈압제, 혈당강하제, 진통소염제, 항암제가 입원 노인환자의 전체 약물유해반응 중 70%를 차지하였다는 기존의 연구결과들과 다르지 않았다.¹¹⁾ 이와 비슷한 결과를 보인 연구로 이탈리아에서 노인 입원환자를 대상으로 시행한 대규모 연구(GIFA)에 의하면 NSAID 이외에 가장 흔한 의심 약물로는 이노제, 칼슘이온통로 억제제 및 디곡신 등이 있었고 모두 순환기계 약물이었으며,⁶⁾ 최근에 보고된 한 연구에서는 항혈전약물도 위험인자로 분석되었다.¹²⁾

65세 이상 노인환자에서 약물유해반응의 가장 흔한 임상양상은 피부 반응과 소화기계 이상 및 호흡곤란, 저혈압, 발열 등의 전신반응이 대부분을 차지하였다. 신기능 이상의 경우 노인환자군에서 비노인환자군보다 약물유해반응의 보고율이 유의하게 높았다. 그러나 528건의 전체 약물유해반응 중 신기능 이상은 총 7건(1.3%)에 불과하였으나, 조영제에 의한 약물유해반응이 본 연구에서 제외되었음을 고려할 때 조영제에 의한 신기능 저하 사례들을 포함한다면 전체 임상양상 중 신기능 이상의 비율은 더 높아질 것으로 생각된다. 신기능 이상 7건 중 5건은 반코마이신이 의심약물이었으나 통계적 유의성을 강조하기에는 한계가 있었다. 한편, 이러한 결과는 노인환자를 대상으로 주치의에 의해 보고된 타 연구의 약물유해반응 분석결과에서도 비슷하게 나타났다.^{13,14)}

본 연구에서 분석한 중대한 약물유해반응은 보고한 의료진에 의해 평가된 입원기간의 연장 또는 생명을 위협하는 치명적인 유해반응으로 두 연령 군 모두 약 12%의 빈도로 나타났다. 본 연구에서 보고된 중대한 약물유해반응 65건은 두 연령 군 모두 대부분 피부 이상반응이 많았으며, 주로 소염진통제와 항생제에 의한 것으로 일반 약물유해반응에서의 임상양상이나 원인의심약제와 비슷한 양상을 보였다. 노인

환자에서 중대한 약물유해반응으로 인한 입원기간의 연장에 대한 분석을 시행한 연구는 없으나, 입원을 요하는 약물유해반응의 발생률 및 특성에 대한 다수의 연구결과가 보고된 바가 있으며, 대부분 허혈성 심질환, 우울증, 심부전 등의 심각한 임상양상을 보인 것은 유사하지만 그 빈도는 3.5~24.8%로 매우 다양하였다.^{4,15)} 중대한 약물유해반응이 발생한 환자들의 경우 평균 재원기간(25.6±32.2일)이 일반 약물유해반응 환자들(42.0±57.3일)보다 짧아 중대한 약물유해반응이 발생할수록 재원기간이 길 것이라는 예상과 다른 결과를 나타냈다. 이 결과는 중대한 약물유해반응에 의한 입원기간 연장보다는 장기 입원을 필요로 하는 질환 유무가 재원기간에 좌우되기 때문으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 단일 대학병원에서 1년간 자발적 보고를 통해 수집된 전체 약물유해반응의 22.7%가 노인환자에서 발생한 것임을 확인하였으며, 특히, 순환기계 약물에 의한 약물유해반응의 빈도가 높은 것을 알 수 있었다. 따라서, 항생제와 진통제 등 연령과 무관하게 높은 빈도로 보고되고 있는 의심 약물 외에도 노인환자의 경우 순환기계 약물도 주요 감시 대상 약물로 선정할 필요가 있으며, 신기능 이상에 대한 주의관찰 또한 노인 환자에서 약물유해반응을 조기 발견하는데 도움이 될 것으로 생각한다. 그리고 환자 및 의료진의 자발적 보고를 활성화하기 위한 노력이 필요하며, 특히 인지 기능이 저하되고, 병용약제 간의 상호작용 및 기저 질환과 약제 간의 상호작용 등으로 인해 약물유해반응의 위험에 취약한 노인 환자에 대해서는 환자의 다양한 신체기능의 변화를 능동적으로 탐색하는 추가적인 노력이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Oh J. Drug use pattern and evaluation for appropriateness in geriatric patients. Research report of Korean Food & Drug Administration 2004;04142기본사858-2:16-83
- 2) Korea Food and Drug Administration (KFDA). Provision of Safety Information Management Regulation of Drugs. KFDA

Public Notification No. 2009-115

- 3) Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77
- 4) Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Kahayova K, Strateny K, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:186-90
- 5) Caamano F, Pedone C, Zuccala G, Carbonin P. Socio-demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:45-52
- 6) Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962-8
- 7) Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005;165:790-5
- 8) Kim H, Suh Y, Lee J, Lee E, Lee B, Shin W, et al. Adverse drug reactions in Acute Elderly Care Unit. *J Korean Soc Health-Syst Pharm* 2008;25:312-21
- 9) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9
- 10) Lampela P, Hartikainen S, Sulkava R, Huupponen R. Adverse drug effects in elderly people - a disparity between clinical examination and adverse effects self-reported by the patient. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:509-15
- 11) Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Brit J Clin Pharmacol* 2004;57:121-6
- 12) Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging* 2009;26:475-82
- 13) Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:533-6
- 14) Pit SW, Byles JE, Cockburn J. Medication review: patient selection and general practitioner's report of drug-related problems and actions taken in elderly Australians. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:927-34
- 15) Cresswell KM, Fernando B, McKinstry B, Sheikh A. Adverse drug events in the elderly. *Br Med Bull* 2007;83:259-74