

약물관련 이슈

노인 약물요법에서의 리스크 관리(1)

저자 최혁재
경희의료원 예제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

노인의 신체적 노화에 따른 질병유발과 그로 인한 약물복용의 증가는 전 세계적으로 공통된 현상이다. 특히 노인은 노화의 진행과 함께 생리적 변화도 진행되면서 약동학적, 약역학적 변화가 일어남에 따라 약물의 효능에 변화가 오거나 예측하지 않았던 부작용이 발생하면서 복약순응도 저하까지 유발할 수 있다. 또한 노인에게서 피해야 할 약물을 기준으로 개발된 적정약물사용기준 등에 의해 국내 및 타국에서 진행된 연구결과에 의하면 다중약물요법이 발생하기 쉬운 노인층에서 부적절한 약물의 사용이 분명히 관찰되었고, 이는 증상의 악화 및 사망률의 상승을 가져올 수 있으므로 적절한 약물 사용의 필요성이 분명해진다고 할 수 있다.

키워드

노인 약물요법, 약동학적 변화, 약역학적 변화, 다중약물요법, 부적절한 약물사용

1. 노인 약물요법의 일반적 고려사항

(1) 노인 약물 소비의 증가와 생리적 변화의 시작

고령화사회로의 진입에 따라 노인층의 의료기관 이용률이 급증하게 되고, 이에 상응하여 노인 일인당 진료비도 급속히 증가하고 있는 현상은 우리나라 뿐만 아니라 대부분의 나라에서 당연한 문제가 되고 있다. 미국의 경우에만 해도 노인층은 인구의 12%에 지나지 않지만, 전문의약품의 1/3과 일반의약품의 1/2을 소비하고 있는 것으로 알려져 있다. 어느 나라에서나 의약품 공급이 확보된 나라에서는 노인의 80% 정도가 매일 적어도 한 가지 이상의 의약품을 복용하고 있기 때문이다. 특히 우리나라처럼 약물의 과다복용이 문제가 되는 나라에서는 더욱 그렇지만, 불필요한 약물을 지나치게 복용하는 것 못지않게 반드시 복용해야 할 약물을 복용하고 있지 않을 가능성에 대해서도 고려가 필요하다.

또한, 노화과정이 진행됨에 따라 신체의 생리적 변화에 대해서도 별다른 고려가 필요한 시점을 맞게 된다. 약물의 수용능력과 관계된 약동학적 변화, 그리고 약물의 효능과 관계된 약역학적 변화로 인해 원하는 약물의 효능을 예측하거나 평가하기 어려운 상황이 될 수 있고, 전혀 기대하지 않았던 심각한 부작용에 맞닥뜨릴 수도 있기 때문이다. 더욱이 여러 가지 질병으로 인해 다양한 약물을 복용하면서 이전과는 차원이 다른 약물간의 상호작용을 고려하지 않을 수 없게 되고, 임의로 복용하는 일반의약품의 영향도 중대한 변수가 될 수 있다. 또, 단기간내에 위와 같은 변수들로 인해 원하는 효능이 나타나지 않으면 복약순응도가 저하될 수밖에 없게 되어 치료의 완결도도 같이 저하되는 딜레마를 겪게 된다.

(2) 약동학적 변화(Pharmacokinetic change)

노화에 따른 신체의 생리적 변화는 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설의 전 과정에 고루 영향을 줄 수 있는데, 워낙 다양하고 예측하기 힘들다. 약물과 직접 관계되는 다수 신체 기관의 생리적 기능이 저하되는 정도에 차이가 있고, 개인차가 예상보다 클 수 있기 때문이다. 따라서 일부 노인들에서 기대하지 않았던 심각한 약물 부작용이 초래되는 직접적 원인이 되기도 한다. 게다가 신약개발과정에서 노인들을 상대로 임상시험을 진행한다고 해도 비교적 건강하고 상대적으로 연령이 낮은 65~75세의 연령층을 대상으로 진행되기 때문에, 약물투여층이 80세 이상일 경우에 나타날 수 있는 변화의 가능성은 파악하기 어려운 원천적 한계를 지니기 마련이다. 각 과정에서의 변화 요인을 요약하면 다음과 같다.

① 흡수(Absorption)

약물의 흡수과정은 수동확산(passive diffusion)에 의해서 진행되기 때문에 비교적 연령 증가에 따른 변화는 적은 편이며, 실제로는 병용되는 약물에 의한 상대적 영향이 훨씬 클 수 있다. 또, 음식에 의해서도 위장관 흡수와 생체 이용률의 저하가 가능하다. 그러나 흡수과정의 영향은 크지 않은 편이다.

② 분포(Distribution)

체내 지방함유량의 증가와 체질량 감소에 따라서 약물 분포는 충분히 영향을 받을 수 있다. 아무래도 이런 지방의 양적 변화에 의해서는 수용성 약물보다 지용성 약물의 분포가 더 넓어지게 된다. 이것은 지용성 약물의 배출이 지연되는 효과와 직결되면서 약물의 작용시간을 더 지속하게 만든다. 디아제팜(Diazepam)의 경우에는 장년층에서 반감기가 24시간 정도이나, 노인층에서는 무려 3배가 넘는 90시간 까지 연장될 수 있다. 산성약물의 경우에는 알부민 같은 혈장단백과의 결합 비율이 매우 높은 편인데, 질병으로 인하여 알부민의 양이 감소할 수 있고, 이럴 경우 약효를 바로 나타낼 수 있는, 단백질과 결합하지 않은 약물의 농도가 증가하게 되어 부작용의 발생 우려가 높아질 수 있다. 특히 디곡신(Digoxin), 와파린(Warfarin)의 경우에는 주의해야 한다.

③ 대사(Metabolism)

간 혈류량이 현저하게 감소할 수 있다. 만 25세 성인의 것이 비하여 만 90세 노인의 경우에는 25~47% 밖에 되지 않을 정도이다. 간 혈류량의 감소는 간대사가 완료된 약물의 배출과 직접 연관되기 때문에, 간대사를 빠르게 거치는 약물일수록 약물의 혈중농도가 예상보다 높아진다. 약물대사에 직접적으로 관계되는 Cytochrome P-450의 3A4는 대사시키는 약물의 종류가 가장 많은데, 노인에게서는 이 3A4의 기능 저하로 인해 간대사의 속도가 느려지게 됨에 따라 물의 반감기가 증가하게 되고, 따라서 약물의 효과시간이 연장된다. 아세트아미노펜(Acetaminophen), 디아제팜(Diazepam), 이부프로펜(Ibuprofen), 리도카인(Lidocaine), 페니토인(Phenytoin), 프로프라놀롤(Propranolol), 와파린(Warfarin) 등이 그 대표적인 약물이다.

④ 배설(Elimination)

가장 주요한 변화로는 신장을 통한 약물의 배설이 느려진다는 점이다. 사구체 여과율과 세뇨관 기능이 연령증가에 따라 저하되는 까닭이다. 만 85세가 되면 Creatinine clearance가 만 25세 때에 비하여 50% 정도로 감소하게 된다. 여기에 울혈성 심부전이나 당뇨병성 신장질환은 사구체 여과율의 감소를 더 증폭시킨다. 따라서 치료대역이 좁은 약물의 경우 노인환자에게서 감량이 된 채로 처방되지 않는다면, 심각한 부작용을 유발할 가능성이 높게 된다. 디곡신, 리튬(Lithium), 이노제 및 삼환계 항우울제(Tricyclic Antidepressants, TCA)가 대표적이다.

(3) 약역학적 변화(Pharmacodynamic change)

약역학은 약물의 표적기관과의 직접 관계를 다루는 분야이므로 약물의 효과 발현과 관련 있으나 아직 노화가 약물의 민감도나 약물의 수용체 결합에 미치는 연구가 일관된 결과를 보이지 않은 편이다. 즉, 노화가 진행되면서 호르몬 수용체 숫자나 친화력이 저하될 것으로 예측은 하고 있지만, 명백한 증거가 원칙이 될만한 수준까지 이르지 못한 것이다. 그러나 다음의 사실은 고려하는 것이 맞다고 본다. 즉, 노인에게 처방되는 약물의 가짓수는 최대한 줄이는 것이 안전하고, 환자의 간이나 신장에 장애가 있는지, 영양상태는 양호한지 등등을 최대한 검토하는 것이 중요하다.

(4) 노인약물요법의 안전성 연구의 필요성

복용 약물의 가짓수가 증가하면 할수록 복약순응도는 연령과 관계없이 저하되기 마련이다. 따라서 노인에게서는 이 비순응의 정도가 높을 것으로 당연히 예상할 수 있다. 대체로 처방 약물의 1/5 정도는 복용하지 않는 것으로 알려져 있고, 전체 환자의 1/3 ~ 2/3 정도는 지시된 용법과 다르게 자신만의 복용방법을 유지하고 있는 것으로 알려져 있다. 또, 취침시간이 이른 편이라 저녁에 복용해야 하는 약들의 복용누락이 상대적으로 높은 편이다. 또, 인지기능에 장애가 있는 경우가 흔하기 때문에 처방약물에 대해서 일정 수준 이상의 자세한 설명과 재확인 과정이 없을 경우, 용법을 지키기가 어렵다. 이런 비순응의 정도가 높아지게 되면, 아무래도 약물의 효과가 만족스럽지 않은 것으로 판단하기 쉽기 때문에 약물을 증량하거나 더 강력한 약물로 변경하여 처방하는 경우도 적지 않다. 더 큰 문제는 이런 환자가 병원이나 요양기관에 입원하거나, 거동이 불편해지면서 가족이 직접 투약을 관리하게 되어 복용법을 잘 준수하게 될 경우, 실제 필요한 용량의 몇배를 복용하게 될 수 있으므로 심각한 부작용의 위험 앞에 놓이게 된다는 모순이 생긴다는 것이다. 즉, 복용약물의 가짓수를 최대한 줄이는 것과, 정확한 복용이 습관화될 수 있도록 초기 정착과정에서 의사와 약사, 환자 모두가 노력해야 할 당위성이 충분하다.

약물부작용 발현에 대해서도 특별한 주의가 필요하다. 임상시험의 자료가 아무래도 젊은 노인군에 편중된 결과이므로 고령층일수록 낮은 초회용량에서 시작하여 천천히 증량해가는 것이 권고되고 있음에도 불구하고 부작용 발생 빈도가 장년층에 비하여 두배나 높다는 것은 간과할 수 없는 수치이다. 병존하고 있는 질환에 대한 고려가 부족한 탓도 분명히 있는 것이다. 약물부작용이 입원환자를 놓고 비교해보면,

40 ~ 50대에서는 발생률이 10% 정도이지만, 80대 이상에서는 25%라는 높은 수치를 기록하게 된다. 또한 약물부작용의 증상 자체가 기존 질환들과 유사한 증상을 나타낼 경우가 많아짐으로써 약물 부작용을 치료하기 위한 약물의 처방이 이어지면서 다중약물요법(polypharmacy)이 되는 악순환이 발생하는 것이다.

(5) 타국의 노인 약물요법의 부적절성 관찰

위와 같은 노인 약물요법 상의 여러 특별한 요인을 고려할 때, 가장 중요한 판단 기준은 부적절한 약물의 사용을 차단하는 것이다. 이 부적절한 약물의 위해관리를 위해 지난 수십년 간 미국 내 장기요양 기관에서는 노인에게서 발생할 수 있는 부적절한 약물사용(Potentially Inappropriate Medication, PIM)에 대한 기준이 개발되어 적용되어 오고 있다. 이 기준은 처방된 약물보다 안전하게 사용할 수 있는 다른 대체약물이 있거나, 해당 약물을 사용했을 때의 위험성이 유익성을 웃도는 경우를 말하는 것이다. 약물의 처방 가짓수가 많아지면 부적절한 처방률도 동반 상승한다고 보았을 때, 우리나라보다 약물을 훨씬 적게 먹는 것으로 알려진 유럽에서는 과연 이 부적절한 처방률이 얼마나 되었는지에 대한 기존 연구를 보면, 노인 적정사용약물기준(Beers criteria)¹⁾ 등을 사용하여 1995년부터 2005년까지 프랑스 동부의 노인들을 대상으로 수행한 연구 결과가 있다. 프랑스 동부의 예방의학센터에서 65세 이상 노인의 기수집된 데이터를 사용하여 분석한 것인데, PIM rate의 시간적 변화를 추적하는데 활용되었다. 평균 나이 70.1±4.3세의 30,683명의 참여자를 대상으로 10년간의 처방자료를 관찰한 결과, 부적절 약물사용에 영향을 미치는 요인으로 연령, 처방약물 개수, 의사방문빈도와 비례하는 것으로 나타났고, 대상이 여성이거나 혼자 사는 노인, 교육수준이 낮을 경우 부적절한 약물사용의 확률이 증가하는 것으로 나타났다. 다행인 것은 PIM의 확률이 부적절한 약물사용을 최소화하기 위한 정부와 전문가들의 노력에 의해서 1995년 14.9%에서 2004년 9.0%로 10% 이상 감소하였다는 것이다. 인접국가인 독일에서는 부적절한 약물의 처방양상이 어떠했는지에 대한 연구 결과도 있다. 독일의 장기요양간호시설에서 65세 이상의 노인들에게 사용된 처방데이터를 활용하고, 부적절한 약물 사용의 기준은 프랑스의 노인 DUR 기준인 French consensus list를 이용하여 보고된 것을 활용하여 시행한 결과, 평균나이 83.6±7.3세의 환자들 중 여성 7,271명(83.7%), 남성 1,414명(16.3%)가 기준이 되었으며, 전체 처방건수 중에서 약 4.3%에서 하나 이상의 부적절한 처방이 이루어진 것으로 파악되었다. 여기에 성별이나 장기요양기관의 간호수준은 관련성이 없었으며, 오히려 95세 이상의 초고령층의 환자에게서는 부적절한 약물의 처방빈도가 감소하는 것으로 나타났다. 유럽의 다른 나라들을 대상으로 진행된 다국가간 연구 결과도 있다. 체코, 덴마크 핀란드, 아이슬란드, 이탈리아, 네덜란드, 노르웨이, 영국의 연구자들이 공동으로 참여한 연구로서 2001년 9월부터 2002년 1월까지의 비교적 짧은 기간 동안 홈케어 서비스를 받는 평균 연령 82.2세의 노인 2,707명을 대상으로 수행된 단면연구²⁾에서는 전술했던 Beers criteria가 활용되었고, 로직스틱 회귀모델³⁾이 적용되어 부적절한 약물사용에 미치는 요인은 무엇이 있는지 확인하였다. 그 결과, 적어도 1

1) 1991년 미국의 Beers 박사가 노인에게 사용할 때 부작용 발생이 빈번하고 그 정도가 심각한 약물들을 체계적으로 조사하여 발표한 약물 리스트. 노인 환자에서 부적절한 약물 처방을 판별하기 위한 가장 유용한 도구로서, 일반적으로 노인에서 피해야 할 약물 및 특정 질환을 가진 노인 환자에서 피해야 할 약물의 목록과 이유가 제시되어 있다.
 2) 환자의 유해사례 발병상태나 약물노출을 동시에 파악하는 연구설계로서 일정 시점에서의 환자로부터 확보한 자료를 이용하여 분석하는 방법으로 주로 실태조사 및 생태학적 분석을 위한 자료수집에 활용된다. 단면연구는 환자의 약물노출과 임상적 결과 사이의 시간적 선후관계를 명확히 파악할 수 없다는 단점이 있지만, 일정 시점에서 특정 유해사례의 유병률을 조사하거나 시간대별 자료를 확보할 수 있는 경우에는 시간경과에 따른 추세를 확인할 수 있다.

회 이상 부적절한 약물을 처방받은 노인은 19.8%에 달하는 것으로 나타났으며, 그 중에서도 동유럽 지역이 41.1%로 상당히 높은 사용률을 보인 것에 비하여 서유럽 지역에서의 발생률은 15.8% 수준으로 현격한 차이를 보였다. 특히 PIM의 발생률은 낮은 경제수준, 다중약물요법, 항불안 약물 사용 및 우울증의 발생과 관련이 높은 것으로 나타났다. 특이한 것은 프랑스에서의 연구결과와는 달리 혼자 생활하는 노인은 부적절한 약물사용과 관련성이 없는 것으로 나타났다. 이렇게 유럽내에서도 국가별로 부적절한 약물사용의 수준과 양상이 차이가 나는 것은 국가별로 서로 다른 규제정책, 처방행태 및 사회경제적 상태 등과 관련이 있을 것으로 추정되는 결과이며, 처방의 질을 높이기 위해서는 이러한 다양한 면들을 포괄하는 정책이 어느 나라에나 필요하다는 잠정적인 결론을 얻을 수 있다. 미국에서 수행된 연구 결과는 차후 전개중에 다시 논하기로 한다.

(6) 국내의 노인 약물요법의 부적절성 관찰

국내에서의 노인 약물의 부적절한 처방은 어떤 양상을 띠고 있을 것인가에 관해 부산대 약대 교수팀이 2014년 한국임상약학회지에 투고한 논문에 따르면, 2009년 한해, 각 요양기관의 건강보험 청구자료 중에서 심부전 증세로 외래진료를 받은 65세 이상 노인환자 12,759명을 대상으로 조사한 결과, 1회 이상 부적절한 약물처방을 받은 비율이 전체 환자의 46.2%로 나타났다. 기준은 미국 노인병학회(American Geriatrics Society, AGS)가 2012년도에 개정한 ‘노인 환자가 일반적으로 사용을 피해야 할 약물’과 ‘심부전 환자가 피해야 할 의약품’ 등 두 가지였다. 특히 심부전 환자의 50%는 일반적으로 5년 이내 사망하는 것으로 알려져 있는데, 노인 환자는 그보다 평균 생존기간이 절반밖에 되지 않는 2.5년 이었다. 주 치료법은 약물요법으로 적절한 치료를 통하면 증상완화는 물론이고 입원을 감소와 삶의 질 향상 등의 긍정적인 효과를 기대할 수 있지만, 부적절한 약물 사용은 오히려 증상을 악화시키고 사망률을 증가시킬 수 있으므로 타질환에 비하여 더욱 세심한 주의가 필요하다고 할 수 있다. 부적절한 약물처방은 환자당 평균 1.5개에 이를 정도였고, 특히 요양병원이 전문종합병원의 2.7배나 될 정도로 높았다. 개별 약물로 보면 가장 빈도가 높았던 것은 수면제로 많이 사용되는 벤조디아제핀 계열의 약물이었다고, 부작용이 나타날 경우, 인지력 장애를 비롯한 중추신경계에 다양한 이상반응 뿐만 아니라 낙상으로 이어질 수 있다. 국내에서 약물이상반응으로 응급의료센터를 방문한 노인환자 중 벤조디아제핀이 원인인 경우가 5.9%라는 보고가 있을 정도이다. 그 외에도 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)와 사이클로옥시게나제-2(COX-2)가 다음으로 많이 부적절하게 처방된 약물이었다. 이들도 역시 심부전의 증상을 악화시킬 수 있는 가능성이 높다.

3) 약물복용과 유해사례 발생간의 관련성을 입증하기 위해서는 영향을 줄 수 있는 여러 요인을 고려할 필요가 있다. 특히 노인을 대상으로 한 연구같은 경우, 연령의 효과가 고려되지 않으면 교란변수로 작용할 가능성이 충분히 있으며, 이럴 경우 연령이 효과변경인자(effect modifier)로 작용하게 된다. 이러한 교란변수 및 효과변경인자는 약물역학연구에서 흔히 관찰되며, 이를 보정하려면 로지스틱회귀분석 같은 다변량분석기법(multivariate analysis)이 필요하다. 로지스틱회귀분석은 연구에서 측정된 값인 유해사례의 발생여부를 직접 분석하기 보다는 그 확률을 이용하여 분석한다.

약사 Point

1. 노인의 노화에 따른 생리적 변화에 의해 약효의 변화와 예기치 않은 부작용의 발현이 있음을 양지해야 한다.
2. 노인에게서 약물 부작용에 의한 복약순응도의 저하여부를 관찰할 필요가 있다.

■ 참고문헌 ■

- 1) 노인병 약물요법, 서국희 외 3인 공저, 중앙문화사, 2006
- 2) Daniela Fiavola, et al., Potentially Inappropriate Medication , *JAMA*, 2005, 293(11):1348-1358
- 3) Bienvenu Bongue, Florence Naudin, et al., Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2009, 20:12-19
- 4) 노인환자의 약물요법(1), 남궁형욱, 약학정보원 팜리뷰
- 5) Marita Kolzsch, Kirsten Kopke, et al., Prescribing of inappropriate medication in nursing home resident in Germany according to a French consensus list: a cross-sectional cohort study, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2011, 20:12-19
- 6) 약물역학, 대한약물역학위해관리학회 공저, 서울대학교 출판문화원, 2011
- 7) 연합뉴스,
<http://news.naver.com/main/read.nhn?mode=LSD&mid=sec&sid1=101&oid=001&aid=0007037399>