

Beers Criteria 및 STOPP 근거에 의거한 한국 노인 환자의 항콜린성제 약물요법의 적절성 평가

천영주 · 임성실[#]

가톨릭대학교 약학대학

(Received August 7, 2014; Revised September 11, 2014; Accepted September 17, 2014)

Drug Use Evaluation of Anticholinergic Drugs Prescribed to Elderly Patients in the Ambulatory Setting Based on Beers and STOPP Criteria

Young Ju Cheon and Sung Cil Lim[#]

The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Lab. of Clinical Pharmacy, Bucheon 420-743, Korea

Abstract — Anticholinergic drugs are included in the efficacy group of various antidepressants, antihistamines, antispasmodics like skeletal muscle relaxants. Elderly patients are often taking anticholinergic drugs due to various diseases such as sleep disorders and dysuria. But the use of anticholinergic drugs is restricted in guidelines such as Beers Criteria or STOPP due to the anticholinergic adverse effects including dry mouth, constipation, difficult urination, delirium, hallucinations and especially cognitive impairment. In this study, we investigated the usage of anticholinergic drugs in out-of-hospital prescription of 4,442 elderly patients. Results of the study were obtained that 32% (n=1,421) of overall patients were prescribed with 1~6 products (average 1.37) of anticholinergic drugs. 70.9% of the 1,421 patients (n=1,007) were prescribed with one drug, 22.7% (n=323) were two drugs and 4.9% (n=70) were three drugs. 27.1% of the 1,421 patients (n=430) were 70~74 years old patients who were the most commonly prescribed with anticholinergic drugs. Amitriptyline, chlorpheniramine, dimenhydrinate and quetiapine were most frequent component of ACB Score 3 drugs and amantadine, baclofen, carbamazepine, cyproheptadine and oxcarbazepine were most frequent of ACB Score 2 drugs. Anticholinergic Drug Scale (ADS) of individual patients presented one point (48.5%, n=689), 2 points (15.4%, n=219), more than 3 points (36.1%, n=513), and up to maximum 12 point (n=1). More than 2 points were more than half (51.5%, n=732). Therefore, additional prospective study in the use and adverse effects of anticholinergic drugs for elderly patients will be required. And national management such as DUR program will be required for elderly drug administration from now on.

Keywords □ Anticholinergic, ACB, elderly, Beers Criteria, STOPP, DUR

의약학분야에서 '노인'이라 함은 통상적으로 65세 이상 성인을 의미하는데 우리나라는 2005년에 고령화사회(Aging Society)로 진입, 2018년에는 노인이 전체 인구의 14%를 넘을 것으로 보아 고령사회(Aged Society)로, 2026년은 전체 인구의 20.8%까지 차지하는 초고령사회(Post-Aged Society)로 진입할 예정으로 세계에 유례 없는 빠른 노령화가 진행되고 있다.¹⁾ 국내 노인 환자의 만성질환 유병율은 90.9%로, 73%가 2개 이상의 질환을 가지고

있으며,²⁾ 여러 만성질환을 앓고 있어 다수의 약물을 동시 투여 하는 다중약물요법(polypharmacy)이 빈번하게 적용된다. 노인 환자는 약물요법에 대한 순응도가 낮고, 약물로 인한 불편감을 잘 표현하지 않으며, 노화로 인한 간, 신장 등 여러 생리 기능의 변화와 이로 인한 약동학, 약리학적 변화로 말미암아 약물유해반응(Adverse-drug-reaction)이 발생할 소지가 크다.^{1,3)}

따라서 노인에게 주의해서 사용해야 하는 약품을 부적절약물(Potentially Inappropriate Medications 이하 PIM)이라고 분류, 현재 Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions(STOPP) Criteria에서 65가지, Beers Criteria에서 116가지 이상의 PIM을 지정, 사용 제한을 제시하고 있다.^{4,5)} 이들 기준에 따른 국내 PIM 사용 현황에 대한 연구를 살펴보면 남진선 등(2005)은 amitriptyline, diazepam, triazolam,

[#]Corresponding Author

Sung Cil Lim

The Catholic University of Korea, College of Pharmacy, Lab. of Clinical Pharmacy, Bucheon 420-743, Korea

Tel.: 02-440-6982 Fax.: 02-440-8078

E-mail: anti1000@hanmail.net

hydroxyzine이 가장 많이 사용된다고 하였고,⁶⁾ 이준석 등(2008)은 NSAIDs, aspirin, amitriptyline, benzodiazepines, anticholinergic, antihistamine이라고 하였고,⁷⁾ 홍유리 등(2010)은 bisacodyl, diazepam, hydroxyzine 등이라고 보고하였다.⁸⁾ 즉 국내 연구에서 공통적으로 사용되는 노인 환자 PIM은 amitriptyline, antihistamine, benzodiazepine 계열이라는 것을 알 수 있다.

노인 환자에게 현재 다빈도로 사용 중인 앞서 언급한 amitriptyline, antihistamine과 benzodiazepine 계열의 일부 약물의 공통점은 노인에게 항콜린성 부작용을 유발한다는 것이다. 항콜린성 부작용은 노인 환자에게 주로 나타나는 약물유해반응 중 가장 흔하게 발생하는 것으로 구갈, 변비, 배뇨곤란, 땀이 감소하면서 피부건조, 불안정한 보행, 이로 인한 명백한 이유 없는 넘어짐, 동공 확장, 시야 흐림, 피로감, 불안, 빈맥, 부정맥, 가벼운 건망증에서 심하면 환각이나 섬망 등의 증상이 나타날 수 있다.⁹⁾

노인 환자에서의 항콜린성 약물(Anticholinergic Drug, 이하 ACD) 사용에 대한 선행 연구를 살펴보면, 2006년 372명을 대상으로 한 연구에서는 약 10%에서 인지능이 악화되었다고 하였고,¹⁰⁾ 2010년 1,652명의 70세 이상 노인을 대상으로 한 연구에서도 인지 기능의 저하가 나타나며 항콜린성 약물을 2가지 복용하는 경우 그 위험도 2배가 늘어난다고 하였다.¹¹⁾ 또 Fox 등(2011)은 2가지 이상의 항콜린제를 복용하는 노인의 경우 조기 사망 확률이 3배나 증가한다고 하였다.¹²⁾

그렇다면 항콜린성 약물의 부적절한 사용을 실제 임상에서는 어떻게 제한하고 있는가를 살펴보면 노인의 PIM을 관리하는 대표적인 기준인 미국의 Beers Criteria와 영국의 STOPP, 독일의 PRISCUS List 등이 있는데 이 중 가장 널리 사용되는 Beers Criteria와 STOPP에서는 항콜린성 약물을 아래와 같이 제한하고 있다.

Beers Criteria의 항콜린성 약물 사용 기준

미국노인병학회(The American Geriatric Society) 및 약물치료학 전문가들은 노인 환자에게 부적절한 약물 목록과 질환이나 질병과 무관하게 노인에게 피해야 할 약물, 특정 질환이나 질병을 가진 노인에게 사용 시 잠재적으로 부적절할 것으로 예상되는 약물, 주의해야 하는 약물 116개로 구성된 Beers Criteria를 2012년 개정 발표하였다.¹³⁾ Beers Criteria 중 'Drugs with Strong Anticholinergic Properties'는 ACD의 특성을 다음과 같이 명시하고 사용 근거를 제시하고 있다.⁴⁾

가장 먼저 제시된 강한 항콜린성 작용을 나타내는 약물은 1세대 항히스타민제이다. 이들 약물은 노인 환자의 경우 신장 클리어런스가 감소되며, 또한 수면 유도용으로 사용 시 내성을 유발하여 과량 복용의 우려가 있다. 또한 그 외에 정신 착란, 구강, 건조, 변비 및 기타 항콜린 효과와 부작용이 증가하게 되므로 노인 환자에게는 사용을 피해야 한다. 다만 중증의 알러지 반응에

대한 급성치료에는 이러한 위험성에도 불구하고 1세대 항히스타민제인 diphenhydramine의 사용을 고려해 볼 수 있다.

노인에게 많이 발명되는 항과킨슨 질환의 치료제에는 가능한 ACD인 benztropine, trihexyphenidyl의 사용을 피해야 하는데 그 이유는 추체외로 증상의 위험 때문이며, 해당 증상 치료에 대체 약물 사용이 권장된다. 진경제로 사용 중인 belladonna, scopolamine 등도 노인 환자에게는 효과가 불명확하며 오히려 강한 항콜린 작용을 나타내므로 구강 분비물 감소를 위한 단기 간 치료를 제외하고는 가능한 사용을 피해야 한다.

항부정맥 약물 중 disopyramide은 심근 수축력을 감소시켜 노인에서 심부전이 발생할 가능성이 있으며, 또한 강한 항콜린 작용을 나타내므로 대체 약물 사용이 권장되며 노인 환자에게는 사용 금기이다.

삼환계 항우울제(TCA) 중 3급 아민류인 amitriptyline, imipramine 등도 강한 항콜린 작용이 있으며, 진정작용이나 저혈압 등의 발생 가능성이 있으므로 노인 환자에게 부적절하다. 항정신병약물 중 thioridazine, mesoridazine 역시 항콜린 작용이 강하고 QT 간격 연장 위험이 있어 사용이 금기된다. 또 노인 환자에게 상용되는 methocarbamol, orphenadrine 등의 골격근 이완제도 마찬가지로 효과가 불충분하고, 항콜린성 부작용 및 진정 작용과, 골절 위험이 있어 사용을 피해야 하는 것으로 제시된다.

STOPP의 항콜린성 약물 사용 기준

2008년 Ireland 연구팀과 전문가 집단은 STOPP라는 노인 환자에게 주의해야 할 65가지 약물을 제시하였다. 이 기준은 ACD를 별도로 분류하지는 않았으나 약물의 항콜린성 효능의 크기를 ACB(anticholinergic burden, 이하 ACB) score로 나타내고 있다.¹⁴⁾ ACB score란 Boustani와 Campbell 등이 약품의 항콜린성 효과를 점수화한 것으로 1점은 possible anticholinergic effects를 뜻하며, 임상적으로 연관되는 인지 기능에 대한 negative 효과는 없지만 serum anticholinergic activity가 있거나 *in vitro*에서 무스카린 수용체에 대한 친화성을 나타낸 약품을 의미한다. ACB score 2~3점은 인지 기능과 임상적으로 연관되는 것으로 간주하며 definite anticholinergic effect로 정의하고,^{15,16)} 목록에 없는 약은 0점으로 간주하였다.

항콜린성 부작용은 위에서 논한 바와 같이 변비에서부터 착란(confusion)에 이르기까지 증상의 정도가 매우 다양하므로 그 정도를 ACB score라는 동일한 기준으로 세기를 구분함으로써 병용하는 약물의 ACB score가 낮도록 유지할 수 있다. 이는 곧 노인 환자에게 유발될 수 있는 인식장애나 낙상 등의 위험을 예방하고 사망률을 저하시키는데 도움이 될 것이다.¹⁴⁾

한국의 항콜린성 약물 사용 기준

현재 국내에서도 식품의약품안전청에서 노인에 대한 의약품

적정사용 정보집(2009)¹⁾을 발간하여, 노인 환자에게 가급적 항콜린성 부작용을 유발하는 약제 사용을 최소화하도록 권장하고 있으나, 노인 환자의 항콜린성 약물 사용에 대한 체계적인 국내 논문은 아직 미비한 실정이다.

이에 본 연구에서는 서울 소재 2차 병원에서 2014년 2월 한 달 간 발행된 원외처방전을 분석하여 노인 환자에게 사용되는 ACD의 사용 현황을 연구, 평가함으로써, 이를 근거로 추후 노인 환자에게 부적절하게 사용되는 ACD 처방을 변경하거나 지양할 수 있는 기초 연구를 제시하고자 하며, 안전한 노인 환자의 약물 치료가 시행되는데 보탬이 되고자 한다. 즉 1차 연구 목적은 원내 65세 이상 노인 환자 대상 ACD의 사용 현황을 분석하여 다빈도 항콜린성 약물의 종류 및 환자별 ACB score를 조사하는 것이고, 2차 연구 목적은 이 결과를 토대로 부적절한 병용이나 ACD의 다중요법을 사전에 예방할 수 있도록 국내 DUR(Drug Utilization Review) 기준에 항콜린성 병용 기준이 포함될 수 있는 토대를 마련하는 것이다.

연구방법

연구 대상 및 조사 방법

이 연구는 2014년 2월 1일부터 2월 28일까지의 기간 동안 서울 소재 2차 종합병원에서 진료 받은 65세 이상 노인 중 외래 환자를 연구 대상으로 전자의무기록을 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 강동경희대학교병원 연구윤리위원회로부터 승인 받았다(승인번호: KHNMC-2014-08-004).

자료 수집 및 제외 기준

해당 환자의 원외처방전을 기준으로 (1) 환자별 전체 다중약물요법(polypharmacy) 현황을 분석하고, Anticholinergic Burden Score of A Practice Guide by NHS에 제시된 약품 중 외용을 제외한 약품별, 진료과별, 환자별 ACD의 처방 빈도를 조사하였다. 다만 본 연구에서 평가된 ACD는 원내 사용 중인 약품(*) 총 66품목에 제한하였다(Table I).

Table I – Anticholinergic burden score of a practice guide by NHS Cumbria

ACB Score 1	ACB Score 2	ACB Score 3
Alimemazine	Amantadine*	Amitriptyline* (B1, K)
Alprazolam* (B1, K)	Baclofen*	Atropine (B2)
Alverine	Belladonna Alkaloids (B1)	Brompheniramine (B1)
Atenolol*	Carbamazepine* (B2)	Chlorpheniramine* (B1)
Bupropion*	Cetirizine	Chlorpromazine*
Captopril*	Cyproheptadine* (B1)	Clemastine (B1)
Chlorthalidone*	Loratadine (B2)	Clomipramine* (B1, K)
Cimetidine*	Methotromepazine	Clozapine* (B2)
Codeine	Oxcarbazepine*	Darifenacin (B2)
Colchicine*	Pimozide (B2)	Dicyclomine (B1)
Dextropropoxyphene	Prochlorperazine (B2)	Dimenhydrinate* (B2)
Diazepam* (B1, K)		Diphenhydramine (B1)
Digoxin*(B1)		Doxepin (B1, K)
Dipyridamole (B1)		Flavoxate*
Disopyramide		Hydroxyzine* (B1, K)
Fluvoxamine*		Hyoscine
Furosemide*		Imipramine* (B1, K)
Haloperidol*		Nortriptylin* (B2)
Hydralazine*		Olanzapine (B2)
Hydrocortisone*		Orphenadrine (B2)
Isosorbide*		Oxybutynin* (B2)
Loperamide*		Paroxetine* (B2)
Metoprolol*		Perphenazine (B2)
Nifedipine* (B1, K)		Procyclidine*
Prednisolone*		Promazine
Ranitidine*		Promethazine (B1, K)
Risperidone*		Propantheline (B1)
Theophylline*		Propantheline
Timolol		Quetiapine*
Trazodone*		Tolterodine (B2)
Triamterene		Trifluoperazine (B2)
Warfarin*		Trihexyphenidyl* (B1)
		Trimipramine (B1)

*: Using drugs in hospital.

B1: 'Avoid' category in Beers Criteria.

B2: 'Caution use' category in Beers Criteria.

K: Guideline for the Appropriate Use of Drugs in Elderly patients of Korea, 2009.

또한 (2) 각 환자별 ADS(Anticholinergic Drug Scale, 이하 ADS)을 산출하였다. ADS란 환자가 복용하는 항콜린성 약물마다 그 약물의 ACB score를 모두 합한 값이다. 본 연구에서 사용하는 ACB score는 NHS에서 발간한 2013년 clinical medication Review: A Practice Guide를 근거로 하였으며, 총 66 품목 중, ACB score 1점은 24품목, 2점은 5품목, 3점은 15품목을 채택하여 환자별 ADS를 산출하였다.

통계방법

분석 도구로는 Microsoft Excel 2007, SPSS(PASW Statistics 18, 2009) 프로그램으로 빈도분석을 시행하였다.

연구결과

2014년 2월 1일부터 2월 28일까지 외래 진료 후 원외처방전을 발급받은 65세 이상 총 환자수는 4,442명으로 전체 환자 수 44,849명 중 9.9%를 차지한다. 위의 연구 대상 노인 환자는 65~69세 환자가 1,407명(31.7%)으로 가장 많았고, 70~74세 환자가 1,299명(29.2%), 90세 이상은 70명(1.7%)으로 과반수 이상이 65~74세에 분포하였다. 성별 비율은 남자 1,904명, 여자 2,538명으로 여성이 33% 더 많았다(Table II).

다중약물요법 현황

노인 환자에서의 다중약물요법(polypharmacy) 현황을 살펴보면, 1인 당 5품목 미만으로 처방 받은 노인 환자는 2,453명(55.2%)이고 5품목 이상 9품목을 처방 받은 환자도 1,671명(37.6%)이었고 10~14품목을 처방 받은 환자는 277명(6.2%)이었으며 15품목 이상을 처방 받은 환자도 41명(0.9%)을 차지하였다. 다중약물요법(polypharmacy)을 5품목 이상으로 정의¹⁷⁾할 때 해당되는 환자는 1,989명(44.8%)으로 나타났다. 그 중 1인당 품목수가 19품목, 20품목, 22품목인 경우도 각각 1명씩이었고, 심혈관내과, 신장내과, 신경과, 안과, 이비인후과의 5개 진료과에서 처방 받은 75세 남자 환자의 경우 1인 당 26품목으로 가장 많은 품목 수를 처방 받은 것으로 나타났다.

연구 기간 동안 처방 건수가 가장 많은 진료과는 신경과(Neurology)로 전체 20,544건 중 3,727건으로 18.1%를 차지하였고 다음으로 심혈관내과(Cardiovascular)가 3,667건(17.8%), 내분비내과(Endocrinology)가 1,829건(8.9%), 호흡기내과(Respiratory)가 1,321(6.4%) 순으로 나타났다.

노인 환자에게 가장 많이 처방된 다빈도 약품은 순환기 질환 발생 예방 목적을 위한 aspirin과 artemisia herb 95% extract, ranitidine 150mg, lafutidine, eperisone 순으로 위장관 약물이 2~4 순위를 차지하였다. 이는 모든 진료과에서 위장관에 자극을 주는 약물의 처방이 있을 경우, 그 처방약물과 함께 위장관 질환 예방 목적으로 일상적으로 첨부되는 약물로써 모두 치료보다는 예방 목적의 약물이 대부분이었다.

항콜린성 약물 처방 현황

본 연구에 선정된 ACD는 총 66품목이었으며, 이 중 1개 이상이 원외처방전에 포함된 환자는 모두 1,421명으로 전체 4,442명 중 32.0%를 차지하였다. 성별로 구분하면 ACD를 처방 받은 남자 환자는 584명으로 전체 남자 환자의 30.7%, 여자는 837명으로 전체 여자 환자의 33.0%로 ACD를 사용하는 데 있어 여자 환자가 다소 많이 사용하는 것으로 나타났다. 연령대로 살펴보면, ACD를 가장 많이 처방 받은 연령대는 70~74세로 430명(30.3%)였고 두 번째는 60~65세로 385명(27.1%), 다음으로 75~79세 327명(23.0%)였고, 80대 이상은 279명으로 19.6%를 차지하였다. ACD를 3품목 이상 처방 받은 연령대는 70대로 60대나 80대보다 높게 나타났다(Table III).

환자별 ACD의 품목 수를 살펴보면, 모든 환자가 ACD를 1품목부터 최대 6품목까지 처방 받았는데, 1가지 품목을 처방 받은 환자는 1,007명(70.9%)으로 가장 많았고, 2품목을 처방 받은 환자는 323명(22.7%)이었다. 3품목을 처방 받은 환자는 70명(4.9%), 4품목은 17명(1.2%), 5품목 3명, 6품목도 1명 나타났다. 즉 연구에 포함된 환자의 대다수인 93.6%가 2품목 이하의 ACD를 처방 받았다. 이 중 최다 6품목을 처방 받은 환자는 progressive systemic sclerosis 진단을 받고 류마티스내과에서 진료 받는 74세 남자 환자로 전체 처방 16품목 중 ACD는 6품목으로 colchicine(ACB score 1), amitriptyline(ACB score 3),

Table II - Characteristics of elderly patients

Age	Number of patients (n, %)	Number of prescribed all drugs per patients (average, range)	Number of patients taking ACD* (n, %)	Number of prescribed ACDs per patients (average, range)
65~69	1,407 (31.7%)	4.20 (1~19)	385 (27.3%)	1.35 (1~5)
70~74	1,299 (29.2%)	4.65 (1~22)	430 (30.3%)	1.35 (1~6)
75~79	968 (21.8%)	4.84 (1~26)	327 (22.8%)	1.39 (1~5)
80~84	470 (10.6%)	5.02 (1~18)	157 (10.9%)	1.38 (1~4)
85~	298 (6.7%)	5.19 (1~17)	122 (8.7%)	1.49 (1~4)
Total	4,442 (100%)	4.62 (1~26)	1,421 (100%)	1.37 (1~6)

*ACD: Anticholinergic Drug.

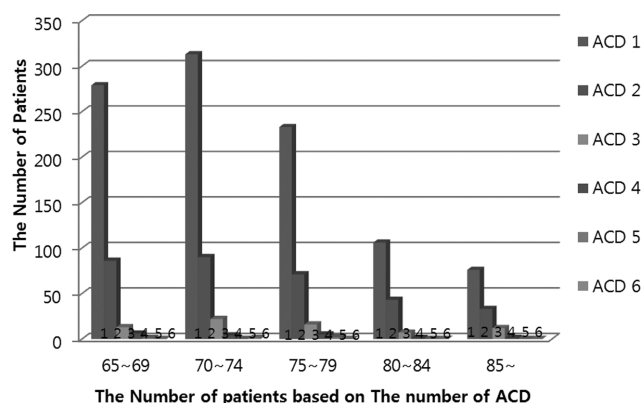
Table III – The number of patients per age based on the number of ACD

Number of ACD	65~69 yo (n)	70~74 yo (n)	75~79 yo (n)	80 more yo (n)	Total (n, %)
1	279	313	233	182	1,007 (70.9%)
2	86	90	71	76	323 (22.7%)
3	13	22	16	19	70 (4.9%)
4	6	4	5	2	17 (1.2%)
5	1	0	2	0	3 (0.2%)
6	0	1	0	0	1 (0.1%)
Total	385 (27.1%)	430 (30.3%)	327 (23.0%)	279 (19.6%)	1,421 (100%)

Table IV – Frequent trade name per ACB score

Rank	ACB score=1		ACB score=2		ACB score=3	
	Trade name	Number of prescription	Trade name	Number of prescription	Trade name	Number of prescription
1	Ranitidine	279	Baclofen	35	Chlorpheniramine*	119
2	Prednisolone	214	Cyproheptadine*	26	Amitriptyline	59
3	Alprazolam	129	Oxcarbazepine	18	Quetiapine	58
4	Warfarin	103	Carbamazepine	8	Chlorpherniramine*	53
5	Furosemide	88	Amantadine	6	Dimenhydrinate	51

*Complex type.

**Fig. 1** – The number of patients per age based on the number of ACD.

furosemide(ACB score 1), prednisolone(ACB score 1), cyproheptadine(ACB score 2), diazepam(ACB score 1)이며 이 환자의 ADS는 9점이었다.

또 연령대별로 살펴보면 (Fig. 1)과 같이 전 연령대가 비슷한 사용 양상을 보이고 있다. 연령대가 증가할수록 ACD의 사용이 감소하지만, 3품목을 처방 받는 경우는 85세 이상의 고령 환자군에서 오히려 그 사용이 증가하는 것으로 나타났다(Table III)(Fig. 1).

ACB score별로 다빈도 품목을 살펴보면, ACB score 1점인 경우 ranitidine, prednisolone, alprazolam, warfarin 순이었고, ACB score 2점인 경우 baclofen, cyproheptadine, oxcarbazepine 순으로 나타났다. ACB score 3점인 경우 chlorpheniramine, amitriptyline, Quetiapine, dimenhydrinate로 매우 흔하게 처방 되는 복합성분의 진해제가 수위를 차지하였다(Table IV).

연구 대상자의 ADS(Anticholinergic Drug Scale)

마지막으로 환자별 ADS를 근거로 평가하였다. 즉 환자 개인이 처방 받은 ACD의 ACB score를 모두 합산하여 환자별 ADS를 산출하였다. 결과는 1점부터 12점까지 다양하게 나타났는데, 1점인 환자가 689명으로 전체의 48.5%로 가장 많았으며, ADS 2점은 219명(15.4%), 3점은 309명(21.7%)로 1~2점까지가 908명(63.9%)로 과반수 이상을 차지하였고, 항콜린 증상이 유의하게 나타나게 되는 3점 이상도 513명(36.1%)으로 나타났다. 더구나 4점이 126명(8.9%), 5점이 39명(2.7%), 6점 이상도 37명(2.6%) 나타났으며, 무려 12점인 환자도 1명 있었다. ADS 12점인 환자는 파킨슨병 진단을 받은 66세 남자 환자로 그 처방 내역을 살펴보면 alprazolam(ACB score 1), bntropine(ACB score 3), clonazepam(ACB score 0), oxcarbazepine(ACB score 2), quetiapine(ACB score 3), ropinirole(ACB score 0), trihexyphenidyl(ACB score 3), coridalis tuber 50% EtOH Extract(ACB score 0)으로 ACB score 3점인 품목이 3품목이나 포함되어 있었다.

또 연령대별 ADS 평균값을 살펴보면, 가장 높은 연령대가 85세 이상으로 2.68점으로 가장 높았고 그 다음이 2.22점으로 70~74세가 두 번째로 높게 나타났다. 본 연구에 참여한 65세 이상 노인 환자의 전체 평균 ADS는 2.12점이었다(Table V).

고 찰

1970년의 한국의 기대 수명은 58.8세였지만 40여 년이 지난 2010년 한국의 기대수명은 80세로, 2013년에는 80.5세로 큰 폭

Table V – The number of ADS-specific patients compared to age

ADS	Age (yrs)					Total (n, %)
	65~69	70~74	75~79	80~84	85~	
1	198	224	152	78	37	689 (48.5%)
2	69	67	47	23	13	219 (15.4%)
3	72	91	76	28	42	309 (21.7%)
4	33	27	28	19	20	127 (8.9%)
5	7	9	12	6	5	39 (2.7%)
6	4	5	8	1	2	20 (1.4%)
7	1	6	1	1	3	12 (0.8%)
8	0	0	2	1	0	3 (0.2%)
9	0	1	1	0	0	2 (0.1%)
12	1	0	0	0	0	1 (0.1%)
Average	1.98	2.01	2.22	2.13	2.68	2.12
Median	1	1	2	2	3	2
Max.	12	9	9	8	7	12

으로 증가하였다. 이와 더불어 OECD 평균보다 낮은 출산율로 인해 한국은 전세계 유래를 찾아볼 수 없는 빠른 고령화 속도를 보이고 있는 상황이다. 이러한 인구 고령화로 인해 대표적인 노인성 질환인 치매를 비롯, 고혈압, 당뇨 등 만성질환의 급격한 증가도 동반되어 국내 전체 노인의 90.9%가 각종 만성 질환에 시달리고 있으며 77.7%가 최소한 한 가지 이상의 약품을 복용하고 있는 상황이다.^{2,18)}

노인 환자와 다중약물요법

미국의 국민건강영양검진조사에 따르면, 65세 이상 74세 이하 노인의 50% 이상이 2개 이상의 약을 복용하고, 12%는 5개 이상, 75세 이상의 노인의 16%가 5개 이상의 약을 복용한다고 하였다.¹⁹⁾

다중약물요법(polypharmacy)을 5품목 이상으로 정의¹⁷⁾할 때 남진선 등(2005)은 10.7%라고 하였으나 본 연구에서는 44.8% (1,989명)가 5품목 이상을 처방 받았다. 두 연구의 차이는 남진선 등(2005)은 한 진료과당 처방 약품 수를 산정하였으나 본 연구에서는 환자별 모든 진료과의 처방약을 산출하였기 때문인 것으로 추측된다. 연령별로 살펴보면 연구에 포함된 65세 이상 노인 환자 4,442명 중 65~79세까지는 1인당 처방 약품수의 평균값이 4.20~4.84 범위로 5품목 미만을 나타내었지만 80세 이상 고령환자 768명의 1인당 처방 약품수의 평균값은 5.02~5.19로 오히려 증가하였다(Table II). 80세 이상 환자 중 5~9품목을 처방 받은 환자는 324명, 10품목 이상은 71명, 그 중 18품목을 받은 환자도 2명이었다.

따라서 앞서 실례로 든 5개 진료과에서 26품목을 처방 받은 환자와 같이, 노인 환자에게 있어 다중약물요법을 평가하기 위해서는 한 진료과로부터 받은 약품 수보다 실제 환자가 동 기간에 복용하게 되는 약품 수를 파악하는 것이 중요하다. 또 동 기간 내 6개 진료과에서 17품목을 처방 받은 90세 남자 환자의 경

우를 살펴보면 심혈관내과 1품목, 심혈관외과 2품목, 신경과 1품목, 호흡기내과 5품목, 비뇨기과 4품목, 신장내과 4품목으로 진단명은 atrial fibrillation, atherosclerosis, hird[oculomotor] nerve palsy, chronic obstructive pulmonary disease, bladder cancer, hyperkalemia로 초고령 노인이라 할지라도 다중약물요법이 적용되고 있음을 알 수 있다. 이는 고령일수록 만성적인 이환 상태가 증가하기 때문에 복용량의 개수도 증가하는 것으로 파악되지만, 취약한 고령환자가 다중약물요법으로 인한 부작용에 노출될 확률 또한 높아짐을 의미하는 것이다.

이런 이유로 노인에게 대한 적정사용 정보집(2009)에서는 노인 환자의 다중약물요법으로 인한 부작용을 예방하기 위해 치료유익성이 확실하지 않은 의약품은 투여를 중단하고, 임상적 적응증에 해당되지 않는 의약품은 투여를 중단하거나, 가급적 독성이 적은 의약품으로 대체해야 하고, 약물 처방의 악순환(약물 부작용 증상을 다른 약물로 치료하려는 것)의 위험성에 대해 항상 주의할 것을 기울여야 하며, 가급적 "한 가지 질환에 한 가지 약물을 하루 한 번 복용"하게 되도록 노력해야 한다고 권고하고 있다.¹⁾

노인 환자와 항콜린성 약물(ACD)

본 연구 대상 중 연령별로 ACD의 처방 현황을 살펴보면 65~74세에는 1인당 ACD의 평균 품목수가 1.35로 동일하고 75~79세는 1.39, 85세 이상에서는 1.49로 연령이 높아질수록 ACD 개수도 증가하였다. 80세 이상 환자에게 가장 많이 처방된 ACD는 ranitidine, furosemide, quetiapine, warfarin, chlorpheniramine(복합제), prednisolone, alprazolam, diazepam, amitriptyline, dimenhydrinate 등으로 나타났다. 고령일수록 ACD의 평균 품목수가 증가하는 것은 고령환자에서 ACD에의 노출이 더 많다는 것이며 이로 인한 인지 기능 손상, 골절, 낙상 등의 부작용에의 노출 또한 증가할 수 있다는 것을 의미한다.

노인 환자에게 있어 과도한 항콜린성 효능이 인지 기능의 저해와 치매에 부정적 영향을 미친다는 사실이 계속 문제제기 되어왔으며 여기에 대한 과학적 근거가 2011년 Fox 등에 의해 발표되었다.¹²⁾ Fox 등은 ACD의 장기간 영향을 체계적으로 살핀 최초의 연구로 노인 환자에게 흔히 많이 처방되는 항히스타민제, 항우울제 등을 포함 OTC 제품까지 포함하여 성분마다 ACB score를 매기고 2년 후 대상 환자의 인지 기능과 사망률을 평가하였다. 2년 후 ACB 1점인 환자의 사망률이 7%인 반면 ACB 4점은 무려 20%가 사망함으로써 ACB 점수가 높아질수록 사망 위험이 26%나 증가하는 결과를 발표하였다. 또 ACB 5점 이상인 환자는 ACD를 복용하지 않는 환자에 비해 MMSE(Mini-Mental Sate Examination) 점수가 4% 낮게 나타나 ACD가 인지 기능에 부정적인 영향을 끼치고, 이런 위험성은 ACD의 개수와 강도에 따라 축적된다고 하였다.¹²⁾

뿐만 아니라 정신과 입원 환자를 대상으로 ACB score와 넘어

짐(fall) 간의 상관관계에 대한 연구에서도 시험군과 대조군 간 ACB score의 차이는 중앙값 3.7 vs. 2.1($p < 0.05$)로 유의한 차이를 보여 ACB 점수가 높을수록 넘어짐(fall)이 증가함을 확인하였고 ACB score가 fall의 위험 요소가 될 수 있다고 하였다.²⁰ 또 혈청 항콜린성 효능(Serum Anticholinergic Activity, SAA)과 운동성에 대한 연구에서도 SAA가 높을수록 양쪽 걸음걸이 속도와 단순 반응 시간이 유의하게 느려진다고 하였다.²¹ 또 Dispennette 등(2014)은 ARS(Anticholinergic Risk Scale) 점수가 높은 환자에서 재입원 위험이 크다고 하였고,²² Rudolph 등(2008)은 ARS 점수가 높은 환자군에서 항콜린성 부작용 발현율도 40%까지 높게 발생한다고 하였다.²³ 즉 노인 환자의 경우 항콜린성 효능이 증가할수록 위약감, 피로감, 인지 장애, 정신운동 기능 저하, 넘어짐 등의 위험이 높아진다고 할 수 있겠다.

이와 같이 노인에게 잠재적으로 부적절한 ACD의 효능을 정량하고 정의하기 위해 상기 논문들은 모두 ACB score를 사용하고 있다. 현재까지 알려진 바에 의하면 ACB score와 ADS가 항콜린성 효능을 정의하기에 가장 유효한 도구이다. ADS를 구하기 위해서는 먼저 ACD의 혈청 항콜린성 효능의 세기(potency)를 정량화해야 하므로, 해당 약물의 SAA를 측정하여 $SAA > 15 \text{ pmol/m}^3$ 이면 high, $SAA 5 \sim 15 \text{ pmol/min}$ 이면 moderate, $SAA 0.5 \sim 5 \text{ pmol/min}$ 은 mild로 1~3점으로 구분하고 이를 ACB score 1~3으로 나타낸다.²⁴ ACB score가 정해지면 환자별 ADS를 구할 수 있다. 따라서 ADS란 환자가 복용하는 약품별 ACB score를 모두 합한 값이 된다.²⁵

본 연구에서는 ACD마다 ACB score를 부여하고 환자별 ADS를 산출하였다(Table V). 그 중 ADS 1점, 즉 ACB score가 1점인 ACD 1품목을 처방 받은 환자는 689명으로 전체 환자의 15.5%로 Fox 등이 발표한 47%보다 훨씬 적게 나타났다. 그러나 Fox 등은 ACB score 2점 이상을 복용한 환자가 4%인 반면, 본 연구에서는 732명, 전체 환자의 16.5%로 무려 4배나 많은 것으로 나타나 국내 노인 환자가 ACD에 보다 많이 노출되고 있음을 확인하였다. 더구나 본 연구는 원외처방에 제한하였기 때문에 정신건강의학과 진료를 받는 노인 환자 같은 의약분업 예외환자나 자가 구매하는 일반의약품, 건강식품 등은 포함하지 않았으므로 실제 ACD를 처방 받는 노인 환자는 더 많을 것으로 예상된다.

현재까지는 노인 환자에게 사용되는 모든 약의 ACB score를 아직 정의하지 못하였고, ADS 점수가 높아질수록 인지 기능 손상이나 부작용의 발생이 증가한다는 사실은 입증되었으나 항콜린성 부작용과의 직접적인 상관관계는 증명되지 못하였으며, 노인 환자에게 안전한 ADS 점수가 몇 점인지에 대한 자료는 없는 것 같다.

따라서 노인 환자일수록 알츠하이머나 치매 발병율이 급격히 증가하기 때문에 인지 기능에 대한 주의는 반드시 필요하다. 약인성 인지 장애는 해당 약물을 중단하는 경우 1년 이내에 정상

으로 회복된다는 보고도 있으므로 ACD를 지속적으로 사용하는 것에 신중해야 하며 가능한 ACB score가 낮거나 비약물요법을 우선 적용하는 것도 한 가지 방법이다.

노인 환자에게 ACD를 처방할 경우에는 그 약물이 필수적이라 하더라도 환자별 ADS를 계산하여 항콜린성 효능이 지나치게 높아지거나 다수의 ACD가 일시에 처방되는 것을 경계하여 가능한 ACD가 3종 이상, 90일 이상 복용하지 않도록 하기 위한 전문가의 관심이 필요하다.²⁶

국내 노인 주의 의약품 현황

노인 환자에게 ACD 사용을 제한하기 위한 지침으로 잘 알려진 Beers Criteria나 STOPP 등이 있지만 국내의 경우는 65세 이상 '연령금지' 약품은 2014년 7월 기준으로 ritodrine 1 품목에 불과한 실정이다.²⁷ 그러나 국내에서는 의약품 처방·조제 시 병용금지 등 의약품 안전성 관련 정보를 실시간으로 제공하여 부적절한 약물사용을 사전에 점검할 수 있는 시스템인 의약품안심서비스(Drug Utilization Review, 이하 DUR)를 2010년 12월부터 전국적으로 시행 중이며, 최근 2014년 5월에 건강보험심사평가원에서는 '주의 근거가 명확한 노인 주의 의약품' 59개 성분을 DUR에 포함시킨다고 발표하였다.²⁸ 이는 2009년에 노인에 대한 의약품 적정사용 정보집¹⁾이 발간된 이후 실로 5년만의 성과이다. 하지만 '노인 주의 의약품' 59개 품목이 Beers Criteria를 근거로 하고 있으나 ACD에 대한 별도의 지침은 없으며, 59품목 중 본 연구에 포함된 성분과 일치하는 것은 hydroxyzine, promethazine, amitriptyline, chlomipramine, doxepin, imipramine, perphenazine, nifedipine, alprazolam, diazepam의 총 10품목에 불과하였다(Table I).

Beers Criteria에서는 6계열 52품목의 ACD를 제시하는데, 본 연구에서는 이 중 노인환자에게 사용을 금하고 있는 것을 'B1' 주의 사용 품목을 'B2'로 표기하였다(Table I). 52품목 중 ACB score 1은 5품목, ACB score 2는 6품목, ACB score 3은 26품목으로 다수가 3점에 포함되었다. 그러나 ACB score 3점이지만 Beers Criteria는 '주의사용(B2)'로 권고하는 약품이 12품목으로 '담기(B1)' 14품목과 비슷하였으므로 Beers Criteria를 참고한다 하더라도 여전히 강한 ACD가 사용될 수 있음을 알 수 있다. 반대로 ACB score가 1점인 약물 중 'B1'에 해당되는 약품은 항콜린 성질 때문이 아니라 다른 이유로 금기로 분류되었다. 예를 들면 diazepam은 벤조디아제핀 계열이기 때문이고 dipyridamole은 기립성 저혈압 발생 때문에 금기하는 약물로 분류되었다.

즉 Beers Criteria는 노인 부적절약물로 '담기'하는 약물과 별도의 ACD를 '주의 사용'으로 제시하고 있지만 환자별 ADS를 알 수 없기 때문에 ACB score의 보완이 필요하다고 판단된다.

ACB score 2~3점 중 복합제를 제외한 다빈도 처방 약물 8가지에 대한 노인 관련 국내 허가사항을 살펴보면 8품목 중 노인

Table VI – Usual dosage of frequent anticholinergic drugs in Korea

Drug	ACB	Usual Dosage	Renal or hepatic impairment
Amantadine	2	Adults: 100 mg bid (Max. 400 mg/d) Elderly: 100 mg/d (Max. 100 mg/d)	Renal: GFR 30~50 ml/min: 100 mg/d, GFR 15~29 ml/min: 100 mg q.o.d, GFR<15 ml/min: 100 mg q 7 days HD: 100 mg q 7 days PD: No supplement dose.
Amitriptyline	3	Adults: 30~75 mg/d #2~3 times→150 mg/d (Max. 300 mg/d) Elderly: Depression: 10~25 mg/d→25~150 mg/d	Renal: Non dialyzable (HD) Hepatic: use with caution
Baclofen	2	Adults: 5 mg tid→30~80 mg/d (Max. 100~120 mg/d) Elderly: Initial 5 mg 2~3 times/d increasing gradually as needed.	Renal: use with caution, reduction Hepatic: No adjustment
Carbamazepine	2	Adults: 200~400 mg/d→600 mg/d (Max. 1200 mg/d) Elderly: No data	Renal: GFR<10 ml/min: 75% of dose HD, PD: 70% of dose CRRT: no adjustment Hepatic: Use with caution
Dimenhydrinate	3	Adults: 50~100 mg q4~6 hr→≤200 mg/d (Max. 400 mg/d) Elderly: No data	Renal: No data Hepatic: No data
Oxycarbazepine	2	Adults: 600 mg (8~10 mg/kg)/d #2→600~2400 mg/d (Max. 2400 mg/d) Elderly: No data	Renal: GFR<30 ml/min: start at 50% of dose Hepatic: Use with caution
Procyclidine	3	Adults: 2.5 mg tid 10~20 mg/d Elderly: Initiate at the lower end of the dosage range	
Quetiapine	3	Adults: 50 mg/d→300~400 mg/d (Max. 800 mg/d) Elderly: Initiate at 25 mg/d, increase in increments of 25~50 mg/d	Renal: No adjustment Hepatic: Initiate at 25 mg/d

용량이 별도로 제시되어 있는 성분은 amantadine, amitriptyline, baclofen, quetiapine 4품목이고 carbamazepine, diphenhydrinate, oxycarbazepine은 노인 용량에 대한 정보가 별도로 없었으며, procyclidine은 성인 용량의 최저 용량에서 시작하라고 권고하고 있다^{29,30}(Table VI).

그러나 9품목 외 다빈도 품목인 cyproheptadine(복합제)의 경우 허가 사항 내에 고령자 별도 항목이 없고 금기사항 내에만 '고령자'로 표기되어 있고, chlorpheniramine(복합제)처럼 ACB score가 3점이지만 허가 사항 내에 고령자 관련 '주의'나 '금기' 사항 등이 없는 경우도 있다. oxybutynin도 '금기' 항목에 '고령자'로 표기되어 있지만 cyproheptadine(복합제)와 같이 실제 '연령금기'에 해당되지 않기 때문에 노인 환자에게 처방되고 있는 실정이다.³⁰

결 론

국내 노인 환자 부적절약물 사용 제한은 2014년 개시된 국내 65세 이상 노인 환자를 위한 주의 약물 사용 제한으로 향후 많은 성과가 나타날 것으로 기대하지만, 별도의 'ACD에 대한 주의'가 국내 지침에는 없다. 본 연구 결과에 의하면 노인 환자의 ADS 점수가 3점 이상인 환자가 309명, 4점 이상인 환자는 127명, 최고 12점까지로 3점 이상 환자가 모두 513명, 전체 환자의 11.5%가 ACD로 인한 고도 위험에 노출되고 있음을 알 수 있으므로 국내에서도 국내 유통되는 성분을 중심으로 노인 환자의 ACD

사용에 대한 과학적인 근거 제시와 처방 제한이 필요하다고 판단된다.

본 연구는 단일기관에서 이루어진 후향적인 연구이고, 원외처방에 국한되었기 때문에 ACD가 주로 처방되는 정신건강의학과 노인 환자나 입원 환자가 포함되지 않았다는 점과 한 달이라는 단기간 조사로 인해 ACD의 장기간 사용 실태나 부작용 발생 등을 파악하지 못한 제한점이 있다. 따라서 향후 노인 환자를 대상으로 한 안전한 ACD의 사용을 위해서는 국내 유통되는 성분에 대한 ACB score를 결정하기 위한 기초 연구가 선행되어야 하고, 이를 바탕으로 환자별 ADS를 기준으로 하는 DUR이 제공될 수 있는 환경을 조성하는 것도 필요하다. 더불어 ACD로 인한 항콜린성 약물유해반응 발생에 대한 전향적인 연구의 병행도 필요하리라 사료된다.

References

- 1) 노인에 대한 의약품 적정사용 정보집, KFDA (2009).
- 2) Chung, H., Suh, Y. W., Chon, S. J., Lee, E. S., Lee, B. K. and Kim, K. G. : Analysis of inappropriate medication use in hospitalized geriatric patients. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm.* **24**, 115 (2007).
- 3) 김성옥, 장선미, 손현순, 김유리, 이주향, 한은정 : 요양시설 노인 대상 부적절 약물 사용 현황 및 관리 방안 개발. 국민건강보험공단 건강보험정책연구원 (2013).
- 4) 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.* **60**, 616 (2007).
- 5) NHS Cumbria. STOPP START Toolkit Supporting Medication Review-NHS Cumbria. www.cumbria.nhs.uk/.../Guidelines/StopstartToolkit2011.pdf.
 - 6) Nam, J. S., Shin, W. G. and Oh, J. M. : Pattern of medications usage and potentially inappropriate medication usage among Korean ambulatory elderly patients based on an explicit criterion. *Kor. J. Clin. Pharm.* **15**, 149 (2005).
 - 7) Lee, J. S., Lee, J. E., Jung, K. Y., Ma, S. H., Kim, M. Y., Yoo, S. H. and Yoon, J. R. : Polypharmacy and inappropriate drug prescription in community elderly. *Korean J. Fam. Med.* **29**, 925 (2008).
 - 8) Hong, Y. R. and Lee, S. H. : Assessment of inappropriate medication use and dosage in elderly patients. *Yakhak Hoeji* **54**, 205 (2010).
 - 9) Mintzer, J. and Burns, A. : Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine* **93**, 457 (2000).
 - 10) Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A. M., Touchon, J. and Ritchie, K. : Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *British Medical Journal* **332**, 455 (2006).
 - 11) Campbell, N. L., Boustani, M., Lane, K. A., Gao, S., Hendrie, H., Khan, B. A., Murrell, J. R., Unverzagt, F. W., Hake, A. and Hall, K. : Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* **75**, 152 (2010).
 - 12) Fox, C., Richardson, K., Maidment, I. D., Sawa, G. M., Mathews, F. E., Smithard, D., Coulton, S., Katona, C., Boustani, M. and Brayne, C. : Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: The medical research council cognitive function and ageing study. *Journal of American Geriatrics Society* **59**, 1477 (2011).
 - 13) 남궁형욱, 노인환자의 약물요법(1)(2). 약학정보원, 2013. www.health.kr.
 - 14) Team Cumbria Medicines Management NHS. Clinical Medication Review. NHS, 16~24 (2013).
 - 15) Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I. and Fox, C. : Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Ageing Health* **4**, 311 (2008).
 - 16) Campbell, N., Boustani, M., Limbil, T. and Ott, C. : The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin. Interv. Aging.* **4**, 225 (2009).
 - 17) Michocki, R. J. : Polypharmacy and principles of drug therapy In: Daly MP, Weiss BD, Adelman AM, Twenty Common problems in geriatrics, New York, McGraw-Hill McGraw-Hill Professional Publishing, 69~81 (2001).
 - 18) 이동현 : 인구 고령화가 보건의료비 지출에 미치는 영향. 국민건강보험공단 (2013).
 - 19) Hong, C. H. and Oh, B. H. : Inappropriate prescribing in the elderly patients. *J. Korean Med. Assoc.* **52**, 91 (2009).
 - 20) Aizenberg, D., Sigler, M., Weizman, A. and Barak, Y. : Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case - control study. *Int. Psychogeriatr.* **14**, 307 (2002).
 - 21) Nebes, R. D., Pollock, B. G., Halligan, E. M., Kirshner, M. A. and Houck, P. R. : Serum anticholinergic activity and motor performance in elderly persons. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **62**, 83 (2007).
 - 22) Dispennette, R., Elliott, D., Nguyen, L. and Richmond, R. : Drug Burden Index Score and Anticholinergic Risk Scale as predictors of readmission to the hospital. *Consult Pharm.* **29**, 158 (2014).
 - 23) Rudolph, J. L., Salow, M. J., Angelini, M. C., McGlinchey, R. E. : The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *JAMA Internal Medicine* **168**, 508 (2008).
 - 24) Chew, M. L., Pollock, B. G., Lehman, M. E., Greenspan, A., Mahmoud, R. A., Kirshner, M. A., Sorisio, D. A., Bies, R. R. and Gharabawi, G. : Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of American Geriatric Society* **56**, 1333 (2008).
 - 25) Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Pollock, B. G. and Culp, K. R. : The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* **46**, 1481 (2006).
 - 26) 최선 : 인지능력에 대한 항콜린 제제의 영향, 약학정보원, 2012. www.health.kr.
 - 27) Korea Pharmaceutical Information Service Center, www.kpis.or.kr.
 - 28) 건강보험심사평가원 보도자료 2014. 5. 13(화) 조간, www.hira.or.kr.
 - 29) Drug Information Handbook. 23rd Edit. Lexicomp. www.lexi.com.
 - 30) Korean Index of Medical Specialties, KIMS Ver2.5. www.kimsonline.co.kr.