



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2023년 8월
박사학위 논문

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list
및 항콜린성 척도를 이용한 국내
요양병원 환자의 처방약물 적절성
비교분석과 의약품부작용
보고원시자료를 활용한 노인
처방약물의 안전성 평가

조선대학교 대학원

약 학 과

박 기 현

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM
list 및 항콜린성 척도를 이용한
국내 요양병원 환자의 처방약물
적절성 비교분석과 의약품부작용
보고원시자료를 활용한 노인
처방약물의 안전성 평가

Comparative analysis of appropriateness of prescription
medications for patients in a long-term care facility using
Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, anticholinergic scales
and safety evaluation of drugs prescribed to elderly based
on KIDS-KD

2023년 8월 25일

조선대학교 대학원

약 학 과

박 기 현

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 및
항콜린성 척도를 이용한 국내 요양병원 환자의
처방약물 적절성 비교분석과 의약품부작용보고
원시자료를 활용한 노인 처방약물의 안전성 평가

지도교수 최 은 주

이 논문을 약학 박사학위신청 논문으로 제출함

2023년 4월

조선대학교 대학원

약 학 과

박 기 현

박기현의 박사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 유진철 (인)

위 원 조선대학교 교수 홍준희 (인)

위 원 단국대학교 교수 이윤정 (인)

위 원 조선대학교 교수 양영모 (인)

위 원 조선대학교 교수 최은주 (인)

2023년 06월

조선대학교 대학원

목 차

List of Tables	iv
List of Figures	vii
Abbreviations	viii
Abstract	x

Part I. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 및 항콜린성 척도를 이용한 국내 요양병원 환자의 처방약물 적절성 비교분석

제 1장 서론	2
제 1절 연구 배경 및 연구 목적	2
1. 연구 배경	2
2. 연구 목적	5
제 2장 연구 방법	6
제 1절 연구 대상	6
제 2절 연구 설계	6
1. 자료 수집	6
2. 동반질환지수 평가도구 및 평가방법	7

3. 처방약물 적절성 평가도구 및 평가방법	13
4. 포함 기준	23
4.1. 연구 대상	23
4.2. 연구 대상 약물	23
5. 제외 기준	24
5.1. 연구 제외 대상	24
5.2. 연구 제외 약물	24
6. 통계 방법	25
제 3장 연구결과	26
제 1절 연구대상자의 기본특성과 PIMs 복용 빈도	27
1. 연구대상자의 기본특성	27
2. 연구대상자의 PIMs 복용 빈도	30
3. 연구대상자의 성별에 따른 기본특성	33
4. 연구대상자의 성별에 따른 PIMs 복용 빈도	35
5. 연구대상자의 나이에 따른 기본특성	37
6. 연구대상자의 나이에 따른 PIMs 복용 빈도	40
제 2절 처방약물의 적절성 평가	42
1. 처방약물 적절성 평가도구별 PIMs와 Non-PIMs의 차이 비교분석	42
1.1. Beers Criteria 2019	42
1.2. EU(7)-PIM list	42
1.3. 항콜린성 척도	43
1.3.1. ACB	43
1.3.2. ARS	43

1.3.3. ADS	43
2. 처방약물 적절성 평가도구별 Top 10 PIMs	48
3. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs 의 빈도 분석	50
3.1. Beers Criteria 2019	50
3.1.1. 대부분의 노인에게 부적절한 약물	50
3.1.2. 특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물	50
3.2. EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석	56
3.3. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 목록	58
4. 항콜린성 척도로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석	59
4.1. ACB	59
4.2. ARS	59
4.3. ADS	59
4.4. 항콜린성 척도로 평가할 수 있는 PIMs의 목록	63
5. 처방약물 적절성 평가도구별 PIMs에 대한 노출 양상	64
제 3절 처방약물의 적절성 평가도구간의 일치도 검정	66
1. 처방약물의 적절성 평가도구간의 일치도 검정	66
1.1. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list간의 일치도	66
1.2. 항콜린성 척도(ACB, ARS, ADS)간의 일치도	66
1.3. 처방약물 적절성 평가도구간의 일치도	68
제 4절 PIMs 복용과 관련된 인자의 분석	71
1. PIMs 복용과 관련된 인자의 다변량 회귀분석	71

1.1. Beers Criteria 2019	71
1.2. EU(7)-PIM list	71
1.3. 항콜린성 척도	71
1.3.1. ACB	71
1.3.2. ARS	72
1.3.3. ADS	72
제 4장 고찰	79

Part II. 의약품부작용보고원시자료를 활용한 노인 처방약물의 안전성 평가

제 1장 서론	89
제 1절 연구 배경 및 연구 목적	89
1. 연구 배경	89
2. 연구 목적	92
제 2장 연구 방법	93
제 1절 연구 대상	93
제 2절 연구 설계	93
1. 자료 수집	93
2. 용어 설명	95
3. 포함 기준	98

4. 제외 기준	102
5. 통계 분석	102
제 3장 연구 결과	103
제 1절 2018-2020 KIDS-KD 연구대상자의 기본특성	107
제 2절 약물별 이상사례의 종류 및 빈도 분석	111
1. 약물별 이상사례의 종류 및 빈도	111
1.1. Mosapride	111
1.2. Rebamipide	113
1.3. Propionic acid derivatives	115
1.4. Acetylsalicylic acid	117
1.5. Gabapentin	119
1.6. Other antihistamines for systemic use	121
1.7. Rosuvastatin	123
1.8. Cetirizine	125
1.9. Eperisone	127
1.10. Tramadol and Paracetamol	129
1.11. Lansoprazole	131
1.12. Chlorpheniramine	133
1.13. Clopidogrel	135
1.14. Cilostazol	137
1.15. Pregabalin	139
1.16. Ibuprofen	141
2. SOC code에 따른 약물별 이상사례 현황	143

3. 성별과 나이에 따른 약물별 이상사례의 차이	147
4. 2018-2020 KIDS-KD에 따른 약물별 SAE와 Non-SAE의 빈도 분석	149
5. 2018-2020 KIDS-KD 신청 약물을 복용 중인 요양병원 환자 분석	151
제 4장 고찰	153
총괄 연구 결론	161
참고문헌	162

List of Tables

Table 1. ICD-10 based disease codes and weights according to comorbidity indices·····	9
Table 2. Formulary of the long-term care facility (LTCF) conducted this study ·····	14
Table 3. List of PIMs by Beers Criteria 2019 based on the LTCF formulary (2019-2021) · ·····	17
Table 4. List of PIMs by EU(7)-PIM list based on the LTCF formulary (2019-2021)····	20
Table 5. List of PIMs (anticholinergics) by anticholinergic scales based on the LTCF formulary (2019-2021) ·····	22
Table 6. Baseline characteristics of study population in the LTCF (2019-2021)·····	28
Table 7. Frequency of PIMs use to the study population in the LTCF (2019-2021)·····	31
Table 8. Baseline characteristics by gender of study population in the LTCF (2019-2021)	33
Table 9. Frequency of PIMs use by gender in the LTCF (2019-2021)·····	36
Table 10. Baseline characteristics by age of study population in the LTCF (2019-2021) ·	38
Table 11. Frequency of PIMs use by age in the LTCF (2019-2021)·····	41
Table 12. Characteristics between PIMs and Non-PIMs by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales in the LTCF (2019-2021)·····	44
Table 13. The most frequent 10 PIMs by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales based on prescribed medications from the LTCF (2019-2021)·····	49
Table 14. Frequency of PIMs by Beers Criteria 2019 based on the LTCF formulary (2019-2021)·····	52
Table 15. Frequency of PIMs by EU(7)-PIM list based on the LTCF formulary (2019-2021) ·····	57
Table 16. Frequency of PIMs (anticholinergics) by anticholinergic scales based on the LTCF formulary (2019-2021)·····	60
Table 17. Exposure patterns to PIMs per Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales based on the LTCF formulary (2019-2021) ·····	65

Table 18-1. Concordance between Beers Criteria 2019 and EU(7)-PIM list based on the LTCF (2019-2021).....	67
Table 18-2. Concordance of anticholinergic scales (ACB, ARS and ADS) based on the LTCF (2019-2021).....	67
Table 19-1. Concordance between PIMs/Non-PIMs by anticholinergic scales and PIMs/Non-PIMs by Beers Criteria 2019 based on the LTCF formulary (2019-2021).....	69
Table 19-2. Concordance between PIMs/Non-PIMs by anticholinergic scales and PIMs/Non-PIMs by EU(7)-PIM list based on the LTCF formulary (2019-2021).....	70
Table 20-1. Multivariate logistic regression analysis of factors associated with PIMs use by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales.....	73
Table 20-2. Multivariate logistic regression analysis of comorbidity index associated with PIMs use by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales.....	75
Table 21. Composition of table on KIDS-KD.....	94
Table 22. Seirous adverse events (SAEs) / adverse drug reaction (ADR)	96
Table 23. WHO-UMC causality assessment.....	97
Table 24. Generic name according to ATCLevel4 code in LTCF formulary (2019-2021).....	98
Table 25. Quantity of medications prescribed to patients in the LTCF (2019-2021).....	99
Table 26. List of medications according to ATC code from KIDS-KD (2018-2020).....	101
Table 27. Baseline characteristics by adverse events of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020).....	108
Table 28. Frequency of SAE and Non-SAE of mosapride from KIDS-KD (2018-2020).....	111
Table 29. Frequency of SAE and Non-SAE of rebamipide from KIDS-KD (2018-2020).....	113
Table 30. Frequency of SAE and Non-SAE of propionic acid drivatives from KIDS-KD (2018-2020).....	115
Table 31. Frequency of SAE and Non-SAE of acetylsalicylic acid from KIDS-KD (2018-2020).....	117
Table 32. Frequency of SAE and Non-SAE of gabapentin from KIDS-KD (2018-2020).....	119
Table 33. Frequency of SAE and Non-SAE of other antihistamines for systemic use from	

KIDS-KD (2018-2020).....	121
Table 34. Frequency of SAE and Non-SAE of rosuvastatin from KIDS-KD (2018-2020).....	123
Table 35. Frequency of SAE and Non-SAE of cetirizine from KIDS-KD (2018-2020).....	125
Table 36. Frequency of SAE and Non-SAE of eperisone from KIDS-KD (2018-2020).....	127
Table 37. Frequency of SAE and Non-SAE of tramadol and paracetamol from KIDS-KD (2018-2020).....	129
Table 38. Frequency of SAE and Non-SAE of lansoprazole from KIDS-KD (2018-2020).....	131
Table 39. Frequency of SAE and Non-SAE of chlorpheniramine from KIDS-KD (2018-2020).....	133
Table 40. Frequency of SAE and Non-SAE of clopidogrel from KIDS-KD (2018-2020).....	135
Table 41. Frequency of SAE and Non-SAE of cilostazol from KIDS-KD (2018-2020).....	137
Table 42. Frequency of SAE and Non-SAE of pregabalin from KIDS-KD (2018-2020).....	139
Table 43. Frequency of SAE and Non-SAE of ibuprofen from KIDS-KD (2018-2020).....	141
Table 44. Type of AEs for 16 medications according to system organ class (SOC) code from KIDS-KD (2018-2020).....	144
Table 45. Differences of frequency in AEs by gender and age from KIDS-KD (2018-2020).....	148
Table 46. Frequency of SAE and Non-SAE by 16 medications per years 2018-2020.....	150
Table 47. Analysis by gender and age of patients on 16 medications in the LTCF (2019-2021).....	152

List of Figures

Figure 1. Flow chart of study population in the LTCF (2019-2021).....	26
Figure 2. List of PIMs by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list in the LTCF formulary (2019-2021).....	58
Figure 3. List of PIMs by anticholinergic scales in the LTCF formulary (2019-2021).....	63
Figure 4. Flow chart for AEs of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020).....	103
Figure 5. Total number of AEs of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020).....	104
Figure 6. Number of AEs by seriousness of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)	105
Figure 7. Proportion of AEs by seriousness of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)·	106

Abbreviations

Part I

ACB	anticholinergic cognitive burden
ADS	anticholinergic drug scale
ARS	anticholinergic risk scale
CCI	Charlson comorbidity index
CHF	congestive heart failure
CKD	chronic kidney disease
CPD	chronic pulmonary disease
CVD	cerebrovascular disease
DM	diabetes mellitus
HTN	hypertension
LTCF	long-term care facility
MI	myocardial infarction
PD	parkinson's disease
uCCI	updated Charlson comorbidity index
ECI	Elixhauser comorbidity index
vW ECI	van Walraven Elixhauser comorbidity index
PIMs	potentially inappropriate medications

Abbreviations (*continued*)

Part II

AE	adverse event
ADR	adverse drug reaction
ASA	acetylsalicylic acid
ANT	other antihistamines for systemic use
CIL	cilostazol
CLO	clopidogrel
CLP	chlorpheniramine
CTR	cetirizine
EPR	eperisone
GAB	gabapentin
IBP	ibuprofen
KAERS	Korea Adverse Event Reporting System
KIDS	Korea Institute of Drug Safety and Risk Management
KIDS-KD	KIDS KAERS database
LSP	lansoprazole
MSP	mosapride
PRG	pregabalin
PRP	propionic acid derivatives
RBM	rebamipide
RST	rosuvastatin
SAE	serious adverse event
SOC	System-Organ Class
TRM/PCM	tramadol and paracetamol

ABSTRACT

Comparative analysis of appropriateness of prescription medications for patients in a long-term care facility using Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, anticholinergic scales and safety evaluation of drugs prescribed to elderly based on KIDS-KD

Ki Hyun Park

Advisor : Eun Joo Choi, Pharm.D., Ph.D., MBA

Department of Pharmacy,

The Graduate School of Chosun University

The elderly are more easily exposed to drug-related problems such as adverse drug reactions (ADRs), drug-drug interactions, and drug-disease interactions when taking multiple medications due to the age-related decline of physiological functions, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes. For these reasons, several tools such as the Beers Criteria and the EU(7)-PIM list have been developed to evaluate the appropriateness of prescribed medications for the elderly and to prevent negative outcomes associated with potentially inappropriate medications (PIMs). Anticholinergics can cause ADRs such as dry mouth, constipation, blurred vision, tachycardia, urinary retention, dizziness, sedation, confusion, delirium, and cognitive impairment, which can increase mortality rate in the elderly. According to the various studies, ADRs can prolong the patient's hospitalization days, increase both hospitalization and healthcare costs, and even lead to death. In the Part I of this study, the objective was to compare and analyze the appropriateness of medications prescribed for elderly patients aged 65 years or older hospitalized in a long-term care facility (LTCF) using Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, and anticholinergic scales. The Part I study was conducted by retrospectively analyzing the electronic medical records (EMRs) of elderly patients at the LTCF in Korea from 2019 to 2021. Also, in the Part II of this study, the objective was to evaluate the safety of medications prescribed for elderly

patients by analyzing Korea Institute of Drug Safety and Risk Management-Korea Adverse Event Reporting System database (KIDS-KD) from 2018 to 2020, which consists of big data. Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales were used to evaluate PIMs for elderly patients aged 65 years or older. Cohen's kappa coefficient was used to test the concordance between each prescription medication appropriateness assessment tool (PMAAT), and multivariate regression analysis was performed to evaluate the factors related to PIMs use. In addition, through comparing the LTCF formulary by referring to drugs reported frequently in the elderly from the 2020 ADR report status (II) of the Regional Drug Safety Center was extracted common ingredients of drugs based on total quantities of medications prescribed at the LTCF from 2019 to 2021. After selecting 16 ingredients such as mosapride, rebamipide, loxoprofen, aspirin, gabapentin, bepotastine, rosuvastatin, cetirizine, eperisone, tramadol-acetaminophen combination, lansoprazole, chlorpheniramine, clopidogrel, cilostazol, pregabalin, and ibuprofen, adverse events (AEs), which occur in elderly patients aged 65 years or older, were analyzed in 2018-2020 KIDS-KD. Among a total of 281 patients at the LTCF, a number of patients taking PIMs were 193 (68.68%) by Beers Criteria 2019, 204 (72.60%) by EU(7)-PIM list, 209 (74.38%) by ACB, 190 (67.62%) by ARS and 192 (68.33%) by ADS according to each PMAAT. The most frequently identified 5 PIMs were quetiapine, Ginkgo biloba, ranitidine, alprazolam, and trazodone in order. As the result of analyzing the concordance between the PMAAT, the Cohen's kappa coefficient between the EU(7)-PIM list and ARS was the lowest at 0.103, and the Cohen's kappa coefficient between Beers Criteria 2019 and ACB was the highest at 0.460. Factors associated with the PIMs use were age, number of medications, and hospitalization days. According to 2018-2020 KIDS-KD, Tramadol and paracetamol (TRM/PCM) had the highest number of AEs reported at 10,759 cases. Serious adverse events (SAEs) of TRM/PCM included nausea, vomiting, dizziness, dyspnea, and death, etc. Acetylsalicylic acid (ASA) was the medication with the highest proportion of SAEs (12%) to the total number of AE reports. In this study, the PMAATs were used to evaluate the appropriateness of prescribed medications for elderly patients, and the safety evaluation was performed through the AEs analysis of the 2018-2020 KIDS-KD. The results of this study

provide a basic data to optimize medication treatments for elderly patients. Further related studies are needed to confirm this study.

Keywords : potentially inappropriate medications (PIMs), Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, anticholinergic scales, anticholinergic cognitive burden (ACB), anticholinergic risk scale (ARS), anticholinergic drug scale (ADS), KAERS, KIDS-KD, adverse event (AE), adverse drug reaction (ADR), elderly, long-term care facility (LTCF)

**Part I. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 및
항콜린성 척도를 이용한 국내 요양병원 환자의 처방약
물 적절성 비교분석**

제 1장 서론

제 1절 연구 배경 및 연구 목적

1. 연구 배경

2022년 65세 이상 고령인구는 우리나라 인구의 17.5%인 901만 8천명이다.¹ 이 숫자는 향후에도 빠르게 증가하여 2024년에 1,000만명을 넘어, 2025년에는 20.6%에 이르러 초고령사회로 진입할 것으로 전망된다.^{1,2} 더 나아가 2035년과 2050년에는 고령인구의 비율이 각각 30%와 40%를 초과할 것으로 예측된다.² 고령이 될수록 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 골관절염 또는 류머티즘 관절염, 요통 및 좌골신경통 등 만성질환의 유병률이 증가할 수 있는데, 국내 노인의 84%가 1개 이상의 만성질환이 있고, 3개 이상의 만성질환이 있는 노인은 27.8%로 나타났다.³ 이러한 만성질환의 관리 및 치료를 위한 여러 가지 약물을 복용하게 되는데, 2020년 노인실태조사에 따르면 의사처방약 1-2종류를 복용하는 노인은 56.4%, 3-4종류를 복용하고 있는 노인은 21.4%, 5종류 이상을 복용하고 있는 노인은 4.3%로 나타났다.³ 노인은 노화로 인한 생리적인 기능의 저하와 흡수, 분포, 대사, 배설과 관련된 약동학적 변화 및 수용체의 친화력과 민감도와 관련된 약력학적 변화를 겪는다.⁴ 이로 인해 만성질환에 따른 여러 가지 약물을 복용할 경우 약물이상반응, 약물-약물 상호작용, 약물-질병 상호작용과 같은 약물관련 문제에 노출되기 쉽다.⁵ 노인에게 사용시 주의해야 할 약물이 있는데, 이는 노인에게 잠재적으로 부적절한 약물(potentially inappropriate medications, PIMs)이라는 용어로 불리우며, 동일한 질환에 대해 더 안전하거나 효과적인 대체 요법이 있다는 근거가 있는 경우에는 약물유해반응이 임상적인 이익보다 크기 때문에 이때 노인에게 처방되어서는 안되는 약물을 지칭한다.^{5,6} 노인에게 사용되는 PIMs는 약물이상반응 증가, 입원기간 연장, 재입원을 증가, 불필요한 의료비 증가와 같은 여러 가지 문제를 야기할 수 있다.^{5,7} 이러한 이유로 노인에게 처방된 약물의 적절성을 평가하고 PIMs와 관련된 부정적인 결과를 예방하기 위한 여러 도구들이 개발되었다.⁴ 이 도구들은 첫째, 전문가의 판단을 기

반으로 하여 개별 환자 데이터를 통해 환자 개인별로 적용하는 암묵적 기준이 있다.^{6,8} 둘째, 임상적인 상황이나 판단과 크게 상관없이 적용할 수 있지만, 환자 개인간의 차이를 따로 두지 않는 약물 목록 또는 기준을 제시한 명시적 기준이 있다.^{6,8} 마지막으로 두 개의 기준이 혼합된 혼합적 기준으로 나눌 수 있다.^{6,8} 암묵적 기준의 대표적인 도구로는 Medication Appropriateness Index (MAI)가 있고,⁹ 명시적인 기준은 Beers criteria,¹⁰ STOPP/START (Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment) criteria,¹¹ PRISCUS list,¹² EURO-FORTA (Fit fOR The Aged),¹³ EU(7)-PIM list⁶ 등이 있다. 이러한 명시적인 기준 중 가장 대표적인 도구가 Beers Criteria로 1991년에 노인병 전문의인 Mark Beers가 요양원에 거주하는 노인환자들에게 사용되는 PIMs를 평가하기 위하여 고안한 기준이다.^{5,10,14} 1991년에 처음으로 개발되어 1997년, 2003년, 2012년, 2015년에 업데이트를 거쳐 노인전문가 13명의 체계적인 문헌 고찰과 등급화를 기반으로 한 델파이기법이 적용된 가장 최신의 Beers Criteria 2019가 출시되었다.^{4,10,14} Beers Criteria 2019에는 1) 대부분의 노인에게 부적절한 약물 2) 특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물 3) 노인에게 주의를 가지고 사용해야 하는 약물 4) 노인에게 피해야 할 임상적으로 중요한 약물-약물 상호작용 5) 노인에게 신기능에 따라 용량을 감소해야 하거나 피해야 할 약물로 총 다섯 가지의 카테고리로 이루어져 있고, 별도의 카테고리로 강한 항콜린성 속성을 가진 약물 목록을 PIMs로 제시하고 있다.¹⁰ EU(7)-PIM list는 유럽 7개국(에스토니아, 핀란드, 프랑스, 독일, 네덜란드, 스페인, 스웨덴)의 의약품 시장을 포괄하는 PIMs에 대한 전문가들의 합의 목록으로 2015년도에 출시되었다.⁶ EU(7)-PIM list는 34개 치료그룹의 282개의 PIMs를 제시하였으며, 용량조절과 약물 사용상의 특별한 고려사항 및 대체 가능한 약물 과/또는 치료를 함께 제시하였다.⁶ 항콜린성 약물은 노인환자에게 빈번하게 처방되는 약물로 입마름, 안구 건조, 변비, 시야 흐림, 변비, 심박수 증가, 소변 저류, 위장관 운동성 저하와 같은 말초 유해반응과 현기증, 진정, 착란, 섬망, 인지기능 손상, 낙상과 같은 중추 유해반응이 있다.¹⁵ 항콜린성 약물은 이러한 유해반응들을 통해 노인의 사망률을 높일 수 있으므로,^{15,16} Beers Criteria에서는 PIMs로 분류된다.^{10,14} 항콜린성 부담이란 “하나 이상의 항콜린성 약물에 의해 더 많은 노출이 누적되고, 그에 따른 유해반응의 위험이 증가하는 것”으로 정의할 수 있다.¹⁵ 이러한 항콜린성 약물의 부담과 항콜린성 약물의 유해반응 발생 가능성을 측정할 수 있는 목록을 만들려는

시도가 여러 차례 이루어졌고,¹⁶ 그 결과 Anticholinergic Cognitive Burden (ACB),¹⁷ Anticholinergic Risk Scale (ARS),¹⁸ Anticholinergic Drug Scale (ADS),¹⁹ Anticholinergic Activity Scale (AAS),²⁰ Anticholinergic Burden Classification (ABC),²¹ Clinician-Rated Anticholinergic Scale (CrAS),²² Drug Burden Index (DBI)²³ 등과 같은 여러 종류의 항콜린성 척도가 개발되었다. 2015년도에 발표된 *Mohammed Saji Salahudeen et al.*의 연구에 따르면 항콜린성 척도 중에서 인용 분석 결과 가장 빈도 높게 검증된 척도는 ACB이고 그 뒤를 이어 ARS, ADS순으로 나타났다.²⁴

현재까지 Beers Criteria와 EU(7)-PIM list에 의한 PIMs와 다양한 항콜린성 척도에 따른 항콜린성 약물의 부담을 평가한 여러 연구들이 수행되었다. 국외에서는 Beers Criteria 2015와 EU(7)-PIM list의 비교분석²⁵ 및 Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list와 STOPP criteria version 2 세 종류 도구의 비교분석을 통해 PIMs를 평가한 연구들이 있었고,²⁶ Chinese criteria 2017, Beers Criteria 2019와 STOPP criteria간의 비교분석 및 일치도 검정을 통해 PIMs를 평가한 연구도 있었다.²⁷ 또한 항콜린성 척도간의 비교분석과 일치도 검정을 통해 차이점을 비교한 연구도 있었고,²⁸⁻³⁰ Beers Criteria 2015의 항콜린성 약물 목록과 세 종류의 항콜린성 척도들을 이용하여 항콜린성 약물을 비교분석한 연구도 있었다.³¹ 국내에는 가장 최근 개정된 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 및 항콜린성 척도를 이용한 연구는 부족한 상황이다. 또한, 실제 국내 요양병원에서 시행된 처방약물 적절성 관련한 연구들도 미비한 상황이다. 국내에서 노인환자 처방 약물의 적절성을 평가하는 도구로서 Korean PIM list³² 및 Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS)³³과 같은 한국형 도구들이 개발되어 일부 사용되고 있지만, 이 한국형 도구들과 기타 국내외 처방약물 적절성 평가도구간의 비교분석 및 일치도 분석에 따른 검증(validation)을 확보한 연구들은 부족한 상황이다.

2. 연구 목적

본 연구는 국내 지역사회에 단일 요양병원에 입원한 65세 이상의 노인환자를 대상으로 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 및 항콜린성 척도를 이용하여 노인환자에게 처방된 처방약물의 적절성을 비교 분석하고자 한다.

제 2장 연구 방법

제 1절 연구 대상

2019년 01월 01일부터 2021년 12월 31일까지 3년 동안 지역사회의 단일 요양병원에 입원한 만 65세 이상의 노인환자를 연구 대상으로 하였다.

제 2절 연구 설계

1. 자료 수집

광주광역시에 있는 226병상(63입원실)의 요양병원 약제실에서 2019년 01월 01일부터 2021년 12월 31일까지 3년간의 전자의무기록을 참고하여 증례기록지를 작성한 후 후향적으로 분석한 연구이다. 증례기록지 작성 시 환자 개개인에 코딩번호를 부여한 뒤 익명화하여 작성함으로써 환자의 개인정보가 식별되지 않도록 하고, 외부로 유출되더라도 개별 환자를 특정할 수 없도록 하였다. 수집한 항목은 성별, 나이, 주상병과 동반 질환의 종류 및 개수, 질병코드, 입원일수, 처방받은 약물의 종류, 용량, 용법 및 개수이다. 본 연구는 조선대학교 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB No. 2-1041055-AB-N-01-2022-17).

2. 동반질환지수 평가도구 및 평가방법

동반질환(comorbidity)이라는 용어는 라틴어에서 유래되었으며, “함께”를 의미하는 “co”와 “질병”을 의미하는 “morbus”라는 두 단어의 조합으로 이루어져있다.³⁴ 동반질환을 정의하는 데는 여러 가지 방식이 있고, 보편적으로 통용되는 정의는 없으므로,³⁴ 본 연구에서는 입원 시점으로부터 180일째 되는 날 복용하고 있는 처방약물을 조사할 때 해당 처방전에 기입된 주상병명과 주상병 외의 모든 질환을 동반질환으로 정의하였다. 동반질환은 Charlson comorbidity index (CCI), updated Charlson comorbidity index (uCCI), Elixhauser comorbidity index (ECI), van Walraven Elixhauser comorbidity index (vW ECI) 네 종류의 도구를 이용하여 동반질환지수를 평가하였다.

Charlson comorbidity index (CCI)는 1984년 한 달 동안 뉴욕 병원에 입원한 604명 환자의 코호트 연구를 토대로 하여, 동반질환을 가진 환자의 1년 내 사망률을 예측하기 위한 지수로서 1987년도에 처음 개발되었다.^{34,35} 이 지수에는 19개의 질환이 포함되어 있고 질환별로 가중치를 두어 가중치의 합 1) 0점 12% 2) 1-2점 26% 3) 3-4점 52% 4) 5점 이상 85%의 사망률을 나타내며, 점수가 높을수록 사망 위험이 클 뿐만 아니라 동반 질환이 더 심각함을 나타낸다.^{34,36} CCI는 의무기록자료를 토대로 개발이 되었기 때문에 국제질병분류(international classification of diseases, ICD) 형태의 ICD-9 또는 ICD-10 질병코드에 적용을 하기 위한 CCI의 여러 가지 다른 버전들이 개발되었다.³⁶ 여러 전환 알고리즘을 비교한 연구들이 보고되었고, 그 중 하나가 Quan’s comorbidity index (updated CCI, uCCI)로 17개의 질환을 제시하면서 기존의 CCI에서 부여한 가중치를 갱신하여 업데이트된 지수가 개발되었다.^{34,37} Elixhauser comorbidity index (ECI)는 1992년 캘리포니아의 438개 급성기 병원에 입원한 환자를 대상으로 재원기간, 진료비, 병원내 사망률과 같은 청구자료를 통해 30개의 질환을 선정하여 개발되었다.^{34,36,38} ECI는 정신 장애, 약물남용, 알코올 남용, 비만, 응고병증, 체중 감소, 체액 및 전해질 장애와 같이 결과를 예측할 수 있는 중요한 지표지만 일반적으로 잘 측정되지 않는 질환이 포함되어 있다.^{34,36,38} ECI의 경우 다른 동반질환지수와는 다르게 질환별로 별도의 가중치가 부여되지 않았는데, 2005년에 발표된 *Dominick, K. L. et al.*의 연구를 참조하여 ECI의 30개 질환에 각각 1점을 부여한 후 합산하는 방법을 통해 ECI를 나타내었다.^{36,39} van Walraven Elixhauser comorbidity index (vW ECI)은 오타와에 입원한 환자 228,565명

을 대상으로 기존 ECI에 제시된 질환 30개 중 21개 질환에 -7에서 12까지의 새로운 가중치를 부여하여 병원내 사망률을 예측함으로써 기존 ECI의 단점을 보완한 새로운 지수를 개발하였다.^{34,40}

동반질환지수 평가도구에 따라 동일한 질환이어도 질병코드가 다른 경우에는 질병 코드에 맞춰서 조사하였고, 각 질환마다 부여된 가중치를 통해 점수의 합으로 동반 질환지수를 평가하였다. 단, 네 종류의 동반질환지수 평가도구에서 제시한 질병코드는 ICD분류이고, 전자의무기록을 보고 증례기록지에 작성한 동반질환은 국내 기준인 한국 표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Diseases, KCD)가 사용되었으므로 ICD분류의 질병코드와 KCD분류의 질병코드를 동일한 것으로 가정하였다. KCD분류로 작성된 요양병원 전자의무기록상의 질병코드를 네 종류 동반질환지수에서 제시한 ICD 분류에 맞춰서 조사하였다. 각 동반질환지수 평가도구별 질병코드와 가중치는 <Table 1>에 나타내었다.^{36,41,42}

Table 1. ICD-10 based disease codes and weights according to comorbidity indices^{36,41,42}

No	Comoridity	International Classification of Disease 10	CCI	uCCI	ECI	vW ECI
1	Myocardial infarction	I21.x, I22.x, I25.2	1	0		
2	Congestive heart failure	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0	1	2	1	7
3	Peripheral vascular disease	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1	0	1	2
4	Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x	1	0		
5	Dementia	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1	2		
6	Chronic pulmonary disease	I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1	1	1	3
7	Rheumatologic disease (Connective tissue disease)	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1	1		
8	Peptic ulcer disease	K25.x-K28.x	1	0		
9	Mild liver disease	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	1	2		
10	Diabetes without chronic complications	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9	1	0		
11	Diabetes with chronic complications	E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7	2	1		
12	Hemiplegia or paraplegia	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9	2	2	1	7

Table 1. (continued)

No	Comoridity	International Classification of Disease 10	CCI	uCCI	ECI	vW ECI
13	Renal disease	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2	2	1		
14	Any malignancy		2	2 ⁺		
15	Leukemia	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x	2			
16	Lymphoma		2			
17	Moderate or severe liver disease	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7	3	4		
18	Metastatic solid tumor	C77.x-C80.x	6	6	1	12
19	AIDS/HIV	B20.x-B22.x, B24.x	6	4	1	0
20	Cardiac arrhythmias	I44.1-I44.3, I45.6, I45.9, I47.x-I49.x, R00.0, R00.1, R00.8, T82.1, Z45.0, Z95.0			1	5
21	Valvular disease	A52.0, I05.x-I08.x, I09.1, I09.8, I34.x-I39.x, Q23.0-Q23.3, Z95.2, Z95.4			1	-1
22	Pulmonary circulation disorders	I26.x, I27.x, I28.0, I28.8, I28.9			1	4
23	Hypertension	I10.x, I11.x-I13.x, I15.x			1	0
24	Other neurological disorders	G10.x-G13.x, G20.x-G22.x, G25.4, G25.5, G31.2, G31.8, G31.9, G32.x, G35.x-G37.x, G40.x, G41.x, G93.1, G93.4, R47.0, R56.x			1	6

⁺any malignancy, including leukemia and lymphoma.

Table 1. (continued)

No	Comoridity	International Classification of Disease 10	CCI	uCCI	ECI	vW ECI
25	Diabetes without complications	E10.0, E10.1, E10.9, E11.0, E11.1, E11.9, E12.0, E12.1, E12.9, E13.0, E13.1, E13.9, E14.0, E14.1, E14.9			1	0
26	Diabetes with complications	E10.2–E10.8, E11.2–E11.8, E12.2–E12.8, E13.2–E13.8, E14.2–E14.8			1	0
27	Hypothyroidism	E00.x–E03.x, E89.0			1	0
28	Liver disease	B18.x, I85.x, I86.4, I98.2, K70.x, K71.1, K71.3–K71.5, K71.7, K72.x–K74.x, K76.0, K76.2–K76.9, Z94.4			1	11
29	Renal failure	I12.0, I13.1, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2			1	5
30	Peptic ulcer disease excluding bleeding	K25.7, K25.9, K26.7, K26.9, K27.7, K27.9, K28.7, K28.9			1	0
31	Lymphoma	C81.x–C85.x, C88.x, C90.0, C90.2, C96.x			1	9
32	Solid tumor without metastasis	C00.x–C26.x, C30.x–C34.x, C37.x–C41.x, C43.x, C45.x–C58.x, C60.x–C76.x, C97.x			1	4
33	Rheumatoid arthritis/collagen vascular disease	L94.0, L94.1, L94.3, M05.x, M06.x, M08.x, M12.0, M12.3, M30.x, M31.0–M31.3, M32.x–M35.x, M45.x, M46.1, M46.8, M46.9			1	0

Table 1. (continued)

No	Comoridity	International Classification of Disease 10	CCI	uCCI	ECI	vW ECI
34	Coagulopathy	D65–D68.x, D69.1, D69.3–D69.6			1	3
35	Obesity	E66.x			1	-4
36	Weight loss	E40.x–E46.x, R63.4, R64			1	6
37	Fluid and electrolyte disorders	E22.2, E86.x, E87.x			1	5
38	Blood loss anemia	D50.0			1	-2
39	Deficiency anemia	D50.8, D50.9, D51.x–D53.x			1	-2
40	Alcohol abuse	F10, E52, G62.1, I42.6, K29.2, K70.0, K70.3, K70.9, T51.x, Z50.2, Z71.4, Z72.1			1	0
41	Drug abuse	F11.x–F16.x, F18.x, F19.x, Z71.5, Z72.2			1	-7
42	Psychoses	F20.x, F22.x–F25.x, F28.x, F29.x, F30.2, F31.2, F31.5			1	0
43	Depression	F20.4, F31.3–F31.5, F32.x, F33.x, F34.1, F41.2, F43.2			1	-3

CCI, Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index; ECI, Elixhauser comorbidity index; vW ECI, van Walraven Elixhauser comorbidity index.

This table was adapted and modified from reference 36, 41, 42.

3. 처방약물 적절성 평가도구 및 평가방법

처방약물 적절성 평가도구로 Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, 항콜린성 척도 중 ACB, ARS, ADS를 활용하였다. 요양병원 의약품목록과 각 평가도구에 명시된 약물의 목록을 각각 대조한 뒤, 서로 공통된 약물들만 추출하여 처방약물 적절성 평가도구의 새로운 목록을 작성하였다. 본 연구에서는 이 새로운 목록에 나열된 모든 약물을 PIMs로 정의하였다.

요양병원 의약품목록집은 <Table 2>에 나타내었다.⁴³

Table 2. Formulary of the long-term care facility (LTCF) conducted this study⁴³

Category ⁺	Medications
A	acetaminophen, acetylcysteine, acyclovir, allopurinol, almagate, amantadine, ambroxol, amlodipine, amiodarone, amitriptyline, amoxicillin, aspirin
B	bepotastine, beraprost, bethanechol, bisoprolol
C	carbamazepine, carvedilol, cefixime, chlorpheniramine, choline alfoscerate, cilostazol, cimetidine, ciprofloxacin, clopidogrel, colchicine
D	digoxin, diltiazem, dimenhydrinate, dioctahedral smectite, duloxetine, donepezil, doxofylline
E	eperisone
F	famciclovir, ferrous sulfate, finasteride, fluconazole, folic acid, formoterol, furosemide
G	Ginkgo biloba, glimepiride
H	haloperidol, hydrochlorothiazide, hydroxychloroquine, hydroxyzine
I	ibuprofen, isosorbide dinitrate
J	-
K	-
L	lansoprazole, lactulose, levetiracetam, levocetirizine, levofloxacin, levothyroxine, limaprost α -cyclodextrin, loperamide, loxoprofen
M	magnesium hydroxide, mecobalamin, megestrol, memantine, methylprednisolone, metformin, metronidazole, milk thistle ext., mosapride, montelukast
N	nebivolol, nicorandil, nitroglycerin
O	oxybutynin
P	polystyrene sulfonate calcium, potassium chloride, pramipexole, procyclidine, propranolol, pseudoephedrine, prednisolone, pregabalin, pyridoxine
Q	quetiapine
R	ranitidine ⁺⁺ , rebamipide, risperidone, rivaroxaban, rosuvastatin

Table 2. (continued)

Category ⁺	Medications
S	sertraline, solifenacin, spironolactone
T	tamsulosin, telmisartan, thiamine, thioctic acid, tiropramide, torsemide, tranexamic acid, trazodone, trimetazidine
U	ursodeoxycholic acid
V	valproic acid, vancomycin, valsartan, vildagliptin, Vitis vinifera ext.
W	warfarin
X	-
Y	-
Z	-
Combinations	amoxicillin/potassium clavulante, Bacillus subtilis/Enterococcus faecium culture, calcium/cholecalciferol, cyproheptadine/cyanocobalamin/DL-carnitine/L-lysine, dextrose/sodium chloride, levodopa/benserazide, levodopa/carbidopa, lipaseAP6/biodiastase500/cellulaseAP3, dihydrocodeine/DL-methylephedrine/chlorpheniramine/caffeine anhydrous, dihydrocodeine/DL-methylephedrine/chlorpheniramine/ammonium chloride, sulfamethoxazole/trimethoprim, streptodornase/streptokinase, tramadol/acetaminophen,
Insulin	human insulin, insulin degludec, insulin glulisine, insulin glargine

⁺alphabetical order; ⁺⁺on Apr 1, 2020, market withdrawal of all ranitidine products contaminated with NDMA, a probable human carcinogen (Group 2B), during manufacturing. This table was adapted and modified from reference 43.

Beers Criteria 2019에서는 ‘대부분의 노인에게 부적절한 약물’과 ‘특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물’에 해당하는 두 가지 카테고리를 이용하였다. 두 가지 카테고리 중 하나라도 해당되면 PIMs를 복용하는걸로 분석하였고, EU(7)-PIM list에서는 명시해놓은 목록에 따라 PIMs를 복용하는 것으로 분석하였다.

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에 해당하는 약물 목록은 <Table 3>과 <Table 4>에 나타내었다.^{6,10}

Table 3. List of PIMs by Beers Criteria 2019 based on the LTCF formulary (2019-2021)¹⁰

Medications that are potentially inappropriate in most older adults	
Organ system, Therapeutic Category	Medication(s)
Anticholinergics	chlorpheniramine, dimenhydrinate,
First-generation antihistamines	cyproheptadine, hydroxyzine
Cardiovascular	
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension	doxazosin
Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	digoxin
Amiodarone	amiodarone
Central nervous system	
Antidepressants, alone or in combination	amitriptyline
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypicl) generation	quetiapine, risperidone, haloperidol
Benzodiazepines	
Short and intermediate acting	alprazolam, lorazepam
Benzodiazepines	
Long acting	clonazepam, diazepam
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics	zolpidem
Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	insulin
Megestrol	megestrol
Sulfonylureas, long acting	glimepiride
Proton-pump inhibitors (Avoid scheduled use for >8 weeks)	lansoprazole
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral:	ibuprofen

Table 3. (continued)

Medications that are potentially inappropriate in older adults with certain conditions	
Organ system, Therapeutic Category	Medication(s)
Cardiovascular Heart failure	cilostazol, diltiazem, ibuprofen, loxoprofen
Cardiovascular Syncope (AChEIs, Nonselective peripheral alpha-1 blockers, Tertiary TCAs, Antipsychotics)	donepezil, doxazosin, amitriptyline
Central nervous system Delirium (Anticholinergics, Antipsychotics, Benzodiazepines, Corticosteroids, H2-receptor antagonists, Meperidine, Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics)	amitriptyline, oxybutynin, solifenacin, tolterodine, chlorpheniramine, cyproheptadine, dimenhydrinate, hydroxyzine, quetiapine, risperidone, haloperidol, alprazolam, lorazepam, clonazepam, diazepam, prednisolone, methylprednisolone, cimetidine, famotidine, ranitidine, zolpidem
Dementia or cognitive impairment (Anticholinergics, Benzodiazepines, Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics, Antipsychotics, chronic and as-needed use)	amitriptyline, oxybutynin, solifenacin, tolterodine, chlorpheniramine, cyproheptadine, dimenhydrinate, hydroxyzine, quetiapine, risperidone, haloperidol, alprazolam, lorazepam, clonazepam, diazepam, zolpidem
History of falls or fractures (Antiepileptics, Antipsychotics, Benzodiazepines, Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics, Antidepressants TCAs, SSRIs, SNRIs, Opioids)	valproic acid, carbamazepine, levetiracetam, quetiapine, risperidone, haloperidol, alprazolam, lorazepam, clonazepam, diazepam, zolpidem, amitriptyline, duloxetine, sertraline, oxycodone, codeine

Table 3. (continued)

Medications that are potentially inappropriate in older adults with certain conditions	
Organ system, Therapeutic Category	Medication(s)
Parkinson disease (Antiemetics Metoclopramide, Prochlorperazine, Promethazine, All Psychotics except quetiapine, clozapine, pimavanserin)	risperidone, haloperidol
Gastrointestinal History of gastric or duodenal ulcers (Aspirin >325mg/day, Non-COX-2-selective NSAIDs)	ibuprofen, loxoprofen
Kidney/urinary tract Chronic kidney disease stage 4 or higher (CrCl <30mL/min) (NSAIDs non-COX and COX selective)	ibuprofen, loxoprofen
Urinary incontinence in women (Estrogen oral and transdermal, Peripheral α -1 blockers, Doxazosin, Prazosin, Terazosin)	doxazosin
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia (Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence)	amitriptyline, chlorpheniramine, cyproheptadine, dimenhydrinate, hydroxyzine

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; AchEIs, acetylcholinesterase inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; COX, cyclooxygenase; CrCl, creatinine clearance.

This table was adapted and modified from reference 10.

Table 4. List of PIMs by EU(7)-PIM list based on the LTCF formulary (2019-2021)⁶

PIM	
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux	ranitidine, lansoprazole (>8 weeks)
Antipropulsives	loperamide (>2 days)
Insulins and analogues	insulin, sliding scale
Blood glucose lowering drugs, excluding insulins	glimepiride
Iron preparations	ferrous sulfate (>325 mg/d)
Cardiac glycosides	digoxin
Antiarrhythmics, classes I and III	amiodarone
Other cardiac preparations	trimetazidine
Antiadrenergic agents, peripherally acting	doxazosin
Potassium-sparing agent	spironolactone (>25 mg/d)
Beta blocking agents	propranolol
Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects	diltiazem
Other urologicals, including antispasmodics	oxybutynin, tolterodine, solifenacin
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroid (NSAID)	ibuprofen (>3×400 mg/d or for a period longer than one week)
Opioids – tramadol (SR or non-SR)	tramadol
Antiepileptics	clonazepam, carbamazepine
Dopaminergic agents	pramipexole, ropinirole
Antipsychotics	haloperidol (>2 mg single dose; >5 mg/d), risperidone (>6 weeks)
Anxiolytics	diazepam, lorazepam (>1 mg/d), alprazolam
Hypnotics and sedatives	zolpidem (>5 mg/d)
Antidepressants	amitriptyline
Anti-dementia drugs	Ginkgo biloba
Antihistamines for systemic use	hydroxyzine

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; SR, sustained-release.

This table was adapted and modified from reference 6.

항콜린성 활성을 측정하는 방법에는 1) Serum radioreceptor anticholinergic activity assay (SAA) 2) In vitro measurement of drug affinity to muscarinic receptors 3) Expert-based list of medications with anticholinergic activity로 크게 3가지가 있다.¹⁷ 각 항콜린성 척도는 단일 혹은 두 개 이상의 측정 방법을 이용하여 각 척도마다 항콜린성 활성에 따른 약물별 점수를 매겨놓았고, 각 점수의 총합을 통해 항콜린성 약물에 얼마나 노출되어 있는지를 평가할 수 있다. ACB는 2008년 미국에서 개발된 항콜린성 척도로서 약물들의 항콜린성 활성과 노인환자에서 섬망, 경도 인지장애, 치매 또는 인지기능 저하와의 연관성을 측정한 연구들에 대한 광범위한 문헌 검토를 통하여 SAA, in vitro, 전문가의 의견을 모두 반영한 총 99개 약물의 항콜린성 활성을 0-3점으로 나타내고 있다.^{17,44} 항콜린성 활성이 없는 약물은 0점, SAA를 통해 증명이 되거나 in vitro에서 무스카리닉 수용체에 친화성이 있지만 임상적으로 관련된 부정적인 인지 효과가 없는 경우에는 1점으로 표기를 한다.¹⁷ 임상적으로 인지기능에 영향을 미치는 항콜린성 약물은 BBB를 통과하는지, 섬망 발생과 관련이 있는지의 여부에 따라 2점 혹은 3점으로 표기를 하였다.¹⁷ ARS는 2008년 미국에서 개발된 항콜린성 척도로서 문헌 검토와 전문가의 의견에 기초하여 총 49개 약물의 항콜린성 활성을 0-3점으로 나타내고 있다.^{18,44} 항콜린성 속성이 없거나 제한된 경우에는 0점, 중간 정도의 경우에는 1점, 강한 경우에는 2점, 매우 강한 경우에는 3점으로 표기를 하였다.¹⁸ ADS는 2006년 미국에서 개발된 항콜린성 척도로서 SAA를 이용하여 총 117개 약물을 0-3점으로 분류하여 항콜린성 활성을 4단계로 나타냈다.^{19,44} 활성이 없는 경우는 0점, 잠재적으로 항콜린성 활성이 있는 경우는 1점, 대개 과도한 용량에서 항콜린성 유해반응을 나타내는 경우는 2점, 두드러지게 항콜린성 활성을 나타내는 경우에는 3점으로 표기하였다.¹⁹

항콜린성 척도별로 점수에 따른 약물 목록은 <Table 5>에 나타내었다.¹⁷⁻¹⁹

Table 5. List of PIMs (anticholinergics) by anticholinergic scales based on the LTCF formulary (2019-2021)¹⁷⁻¹⁹

Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)	
Score 3	amitriptyline, chlorpheniramine, dimenhydrinate, hydroxyzine, oxybutynin, procyclidine, quetiapine, tolterodine
Score 2	amantadine, carbamazepine, cyproheptadine
Score 1	alprazolam, cimetidine, ranitidine, codeine, colchicine, diazepam, digoxin, furosemide, haloperidol, isosorbide, loperamide, risperidone, trazodone
Anticholinergic Risk Scale (ARS)	
Score 3	amitriptyline, chlorpheniramine, cyproheptadine, hydroxyzine, oxybutynin
Score 2	amantadine, cetirizine, cimetidine, loperamide, tolterodine
Score 1	carbidopa-levodopa, haloperidol, pramipexole, quetiapine, ranitidine, risperidone, trazodone
Anticholinergic Drug scale (ADS)	
Score 3	amitriptyline, chlorpheniramine, dimenhydrinate, hydroxyzine oxybutynin, procyclidine, tolterodine
Score 2	carbamazepine, cimetidine, cyproheptadine, ranitidine
Score 1	alprazolam, amantadine, ampicillin, clonazepam, codeine, diazepam, digoxin, diltiazem, famotidine, furosemide, isosorbide dinitrate, loperamide, lorazepam, methylprednisolone, oxycodone, prednisolone, sertraline, tramadol, valproic acid, vancomycin, warfarin

This table was adapted and modified from reference 17-19.

4. 포함 기준

4.1. 연구 대상

2019년 01월 01일부터 2021년 12월 31일까지의 연구 기간 내 가장 처음 입원했을 당시 만 65세 이상인 환자를 대상으로 하였다. OECD에서 입원진료라 함은 공식적인 치료를 위해 병원에서 최소 하룻밤을 머문 경우를 의미한다.⁴⁵ 2019년, 2020년, 2021년 기준 의료서비스 이용현황에 따르면 의료기관 종별 병원 평균 재원일수가 요양병원의 경우 166.6일, 180.9일, 184.7일로 나타났다.⁴⁵⁻⁴⁷ 이를 참조하여 만성질환자가 대부분인 요양병원이라는 특수성을 감안하여 180일 이상 입원하면서 치료를 받은 환자 즉, 연구 기간 내 재원일수가 180일 이상인 환자를 연구 대상으로 하였다. 연구 기간 전부터 입원해있던 환자는 연구 시작일인 2019년 01월 01일을 입원 시점으로 설정하였고, 연구 기간 이후로도 계속 입원해있는 환자는 연구 기간의 끝인 2021년 12월 31일까지 입원한 것으로 처리하여 재원일수를 산정하였다. 연구 기간 내 입원횟수가 2회 이상인 경우(재입원)는 가장 첫 번째 입원기록을 기준으로 조사하였다.

4.2. 연구 대상 약물

모든 경구제를 연구 대상 약물로 선정하였고, 주사제 중에서는 인슐린만을 연구 대상 약물로 선정하였다. 동일성분의 약물이 용량 조절, 함량 상이, 용법상의 이유 및 기타 이유로 두 가지 이상인 경우 1) 동일성분 동일함량의 약이 용법이 다른 경우에는 성분과 약물의 개수는 한 개로 분석하였고, 2) 동일성분이나 함량이 상이한 경우에는 성분은 하나로 약물의 개수는 함량의 종류에 맞춰서 분석하였다. 복합제의 경우 약물의 개수는 한 개로 복합된 성분은 개개의 성분으로 간주하여 분석하였다. 입원 시점부터 180일째 되는 날의 정규오더 처방 약물의 종류, 용법, 용량 및 개수와 주상병, 동반질환의 종류와 질병코드를 조사하였다. 본 연구에서 정규오더라 함은 14일마다 한 번씩 정기적으로 내는 처방을 말한다. 이 연구는 후향적인 단면 조사연구로 추적관

찰의 개념이 없는 어느 특정 시점에 약물 조사를 진행하였기 때문에 Beers Criteria 2019나 EU(7)-PIM list에서 처방 기간에 따라서 PIMs로 분류되는 약물(e.g. PPI는 8주를 초과하여 사용하는 경우에 PIM으로 분류함^{6,10})의 경우에는 만성질환자들이 정기적으로 복용하는 처방약물만을 연구 자료로 국한했고, 약물 조사가 입원시점에서 180일째 이루어지는 점을 감안하여 계속 복용해왔던걸로 가정하고 PIMs로 분류하였다.

5. 제외 기준

5.1. 연구 제외 대상

2019년 01월 01일부터 2021년 12월 31일까지의 연구 기간 내 가장 처음 입원했을 당시 만 65세 미만 환자와 연구 기간 내 재원일수가 180일 미만인 환자는 제외하였다. 연구 기간내에 재입원을 한 환자의 경우 첫 번째 입원기록을 제외한 나머지 입원기록은 제외하였다. 요양병원은 만성질환자를 위한 입원치료시설이므로 급성질환이나 응급성질환이 발생했을 때는 급성기병원으로 외진을 가게 되는 상황이 있다. 그 결과 외부에서 약을 처방받아오는 환자들의 경우에는 본 연구가 진행된 요양병원의 원내약으로 바로 전환되지 않고 외부에서 타온 약을 먼저 복용하게 되는 상황을 고려하여 약물 조사시점(입원 시점에서 180일째 되는 날)에 원내약을 복용하지 않는 환자는 제외하였다<Figure 1>.

5.2 연구 제외 약물

정규오더를 제외한 모든 추가오더약물, 응급성, 일회성 및 단기적으로 복용하는 약물과 흡입제, 외용제, 주사제(인슐린 제외), 수액제는 조사 약물에서 제외하였다. Beers Criteria 2019의 ‘대부분의 노인에게 부적절한 약물’ 카테고리에서 ‘Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension’의 경우에 Doxazosin은 PIM으로 분류된다.¹⁰ 후향적 연구의 특성상 해당 환자의 전자의무기록 중 처방전만으로는 고혈압관련 코드의

유무, 처방 내역에 다른 고혈압 약제의 유무와 상관없이 treatment of hypertension의 목적으로 doxazosin을 사용했는지 연구자인 약사의 단독 판단이 불가능하다. 그러므로 Beers Criteria 2019로 평가할 수 있는 PIM에서 제외하였다. EU(7)-PIM list에서 codeine은 cough suppressants로서 2주를 초과하여 사용하는 경우 PIM으로 분류되고,⁶ 요양병원의 의약품목록 중 acetaminophen/ibuprofen/codeine 복합제는 통증 조절 목적으로 쓰이는 마약성 진통제로 기침억제제와 진통제는 용도가 다른 경우이므로 codeine은 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIM에서 제외하였다.

6. 통계 방법

통계 프로그램 SAS 9.4을 사용하여 자료를 분석하였다. 분석에 사용된 모든 변수는 정규성을 따른다고 가정하고 모수 검정을 진행하였다. 연구 대상의 성별, 나이, 재원일수, 동반질환지수, 동반질환의 수, 복용하는 약물의 개수, PIMs의 개수 등 자료가 범주형 변수에 속해 있을 경우 비교분석은 chi-square 또는 fisher exact test를 이용하여 빈도(N)와 백분율(%)로 나타내었다. 그리고 연속형 변수는 평균 비교를 위해 t-test 또는 ANOVA를 이용하여 평균 \pm 표준편차로 나타내었다. 처방약물 적절성 평가도구인 Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, anticholinergic scales간의 일치도 검정은 Cohen's kappa 계수를 이용하여 분석하였다. kappa계수는 값에 따라 0-0.20 (약간의 일치도, slight), 0.21-0.40 (어느 정도 일치도, fair), 0.41-0.60 (적당한 일치도, moderate), 0.61-0.80 (상당한 일치도, substantial), 0.81-1.00 (완벽한 일치도, almost perfect)로 해석된다. 처방약물 적절성 평가도구로 평가할 수 있는 PIMs가 어떤 변수와 연관이 되어있는지 알아보기 위하여 다변량 회귀분석을 적용하였다. 성별, 나이, 입원일수, 동반질환의 수, 동반질환지수, 복용하는 약물의 개수가 변수로 사용되었다. 모든 통계 분석은 $P < 0.05$ 일 때, 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

제 3장 연구 결과

2019년부터 2021년의 연구 기간 동안 본 연구가 수행된 요양병원에 입원한 환자 중 나이, 재원일수, 재입원 유무, 원내약 복용유무에 따른 인원을 제외한 총 281명이 분석 대상 인원에 포함되었다. 이 인원들은 65세 이상 노인환자로 세 그룹으로 나누어 세분화하였다. <Figure 1>⁴³

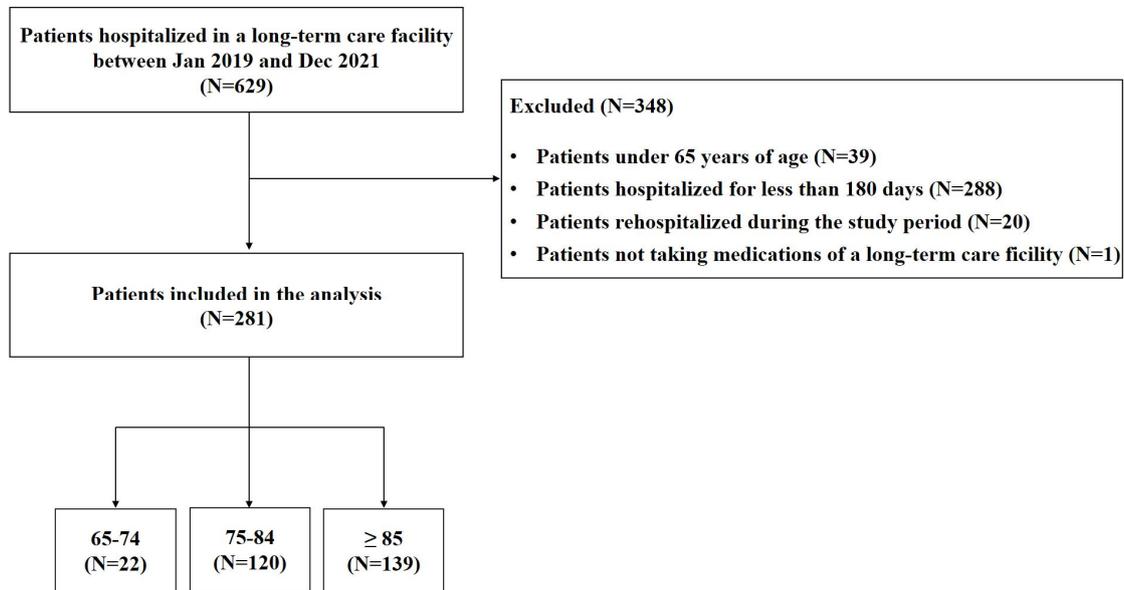


Figure 1. Flow chart of study population in the LTCF (2019-2021)⁴³

This figure was adapted and modified from reference 43.

제 1절 연구대상자의 기본특성과 PIMs 복용 빈도

1. 연구대상자의 기본특성

전체 281명의 환자 중 남성이 66명(23.49%), 여성은 215명(76.51%)으로 약 1 : 3.3의 비율로 여성이 남성보다 더 많은 빈도를 차지했다. 연구대상자의 평균 나이는 83.75세로 85세 이상에서 139명(49.47%)으로 가장 많은 빈도를 나타냈고, 75-84세가 120명(42.70%), 65-74세는 22명(7.83%) 순으로 65-74세가 가장 적은 빈도를 나타냈다. 평균 재원일수는 620.76일로 730일 이상 입원 환자가 106명(37.72%)으로 가장 많은 빈도를 나타냈다. 가장 많은 빈도를 나타낸 동반질환은 치매 238명(84.70%)으로 고혈압 181명(64.41%), 당뇨 91명(32.38%), 뇌혈관질환 64명(22.78%), 골절 60명(21.35%)순으로 많은 빈도를 나타냈다. 빈도는 낮지만 암 9명(3.20%), 만성신장병 6명(2.14%), 심근경색 5명(1.78%)과 같은 질환을 앓고 있는 환자도 확인할 수 있었다. 평균 동반질환의 수는 5.8개로 5-7개의 동반질환을 가지고 있는 환자는 138명(49.11%)으로 가장 많은 빈도를 나타냈고, 5개 이상의 동반질환을 가진 환자는 195명(69.39%)이었다. 동반질환지수의 가중치 총합에 대한 평균을 살펴보면 CCI 2.08점, uCCI 2.39점, ECI 1.77점, vW ECI 3.08점으로 동반질환지수 중 vW ECI를 이용했을 때 평균적으로 가장 높은 점수를 확인할 수 있었다. 복용하는 약물의 개수는 평균적으로 8.57개로 나타났으며, 5-9개를 복용하는 환자는 166명(59.07%), 10개 이상의 약물을 복용하는 환자는 98명(34.88%)으로 나타났다.

연구대상자의 기본특성은 <Table 6>에 나타내었다.

Table 6. Baseline characteristics of study population in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	All patients, N(%)
Total, N(%)	281 (100.00)
Gender, N(%)	
Male	66 (23.49)
Female	215 (76.51)
Age, Mean(SD)	83.75 (6.22)
65-74, N(%)	22 (7.83)
75-84, N(%)	120 (42.70)
≥ 85, N(%)	139 (49.47)
Hospitalization days, Mean(SD)	620.76 (321.54)
180-364, N(%)	85 (30.25)
365-729, N(%)	90 (32.03)
≥ 730, N(%)	106 (37.72)
Comorbidity, N(%)	
Anemia	26 (9.25)
Arthritis	39 (13.88)
Cancer	9 (3.20)
Cerebrovascular disease	64 (22.78)
Chronic kidney disease	6 (2.14)
Chronic pulmonary disease	47 (16.73)
Congestive heart failure	20 (7.12)
Dementia	238 (84.70)
Diabetes mellitus	91 (32.38)
Fracture	60 (21.35)
Hypertension	181 (64.41)
Myocardial infarction	5 (1.78)
Osteoporosis	12 (4.27)
Parkinson's disease	27 (9.61)
Paralysis	33 (11.74)
No. of comorbidity, Mean(SD)	5.80 (2.41)
1-2, N(%)	14 (4.98)
3-4, N(%)	72 (25.62)
5-7, N(%)	138 (49.11)
8-9, N(%)	36 (12.81)
≥ 10, N(%)	21 (7.47)

Table 6. (continued)

Characteristics	All patients, N(%)
Comorbidity Index	
CCI, Mean(SD)	2.08 (1.24)
0, N(%)	9 (3.20)
1, N(%)	100 (35.59)
2, N(%)	84 (29.89)
3, N(%)	54 (19.22)
4, N(%)	18 (6.41)
≥ 5, N(%)	16 (5.69)
uCCI, Mean(SD)	2.39 (1.04)
0, N(%)	13 (4.63)
1, N(%)	11 (3.91)
2, N(%)	165 (58.72)
3, N(%)	46 (16.37)
4, N(%)	39 (13.88)
≥ 5, N(%)	7 (2.49)
ECI, Mean(SD)	1.77 (1.11)
0, N(%)	32 (11.39)
1, N(%)	89 (31.67)
2, N(%)	93 (33.10)
3, N(%)	49 (17.44)
4, N(%)	15 (5.34)
≥ 5, N(%)	3 (1.07)
vW ECI, Mean(SD)	3.08 (4.25)
<0, N(%)	15 (5.34)
0, N(%)	129 (45.91)
1-5, N(%)	56 (19.93)
6-10, N(%)	62 (22.06)
≥ 11, N(%)	19 (6.76)
No. of Medications, Mean(SD)	8.57 (3.04)
1-4, N(%)	17 (6.05)
5-9, N(%)	166 (59.07)
≥ 10, N(%)	98 (34.88)

CCI, Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index; ECI, Elixhauser comorbidity index; vW ECI, van Walraven Elixhauser comorbidity index.

2. 연구대상자의 PIMs 복용 빈도

처방약물 적절성 평가도구인 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 개수는 평균 2.10개, 1.17개로 Beers Criteria 2019로 평가할 수 있는 평균 PIMs의 개수가 더 높았다. ACB, ARS, ADS로 평가할 수 있는 PIMs(항콜린성 약물)의 평균 개수는 순서대로 1.22개, 1.04개, 1.08개로 ACB로 평가할 수 있는 평균 PIMs의 개수가 가장 높은 것으로 나타났으며, 평균점수는 2.35점, 1.62점, 1.84점으로 ACB의 점수가 가장 높음을 알 수 있다. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 최소 1개 이상의 PIMs를 복용하는 환자의 빈도는 193명(68.68%), 204명(72.60%)로 EU(7)-PIM list에서 더 높은 빈도를 확인할 수 있었다. 5개 이상의 PIMs를 복용하는 환자는 Beers Criteria 2019에서 34명(12.10%)이었고, EU(7)-PIM list에서 0명(0.0%)으로 두 종류의 PIMs 평가도구에서 유의미한 차이가 나타났다. ACB에서 PIMs를 1개를 복용하는 환자가 113명(40.21%)로 가장 높았고, 점수 구간에서 3점 이상의 점수에 해당하는 환자가 134명(47.69%)으로 가장 높은 빈도를 나타내었다. ARS에서 PIMs를 1개 복용하는 환자가 106명(37.72%)로 가장 높았고, 점수 구간에서 1-2점에 해당하는 환자가 121명(43.06%)로 가장 높았다. ADS에서 PIMs를 1개 복용하는 환자가 109명(38.79%)로 가장 높았고, 점수 구간에서 1-2점에 해당하는 환자가 103명(36.65%)으로 가장 높음을 확인할 수 있었다.

연구대상자의 PIMs 복용 빈도는 <Table 7>에 나타내었다.

Table 7. Frequency of PIMs use to study population in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	All patients, N(%)
PIMs	
Beers Criteria 2019	
No. of PIMs, Mean(SD)	2.10 (2.19)
0, N(%)	88 (31.32)
1, N(%)	37 (13.17)
2, N(%)	65 (23.13)
3, N(%)	28 (9.96)
4, N(%)	29 (10.32)
≥ 5, N(%)	34 (12.10)
At least one (≥ 1), N(%)	193 (68.68)
EU(7)-PIM list, Mean(SD)	
No. of PIMs, Mean(SD)	1.17 (0.99)
0, N(%)	77 (27.40)
1, N(%)	112 (39.86)
2, N(%)	66 (23.49)
3, N(%)	19 (6.76)
4, N(%)	7 (2.49)
≥ 5, N(%)	0 (0.00)
At least one (≥ 1), N(%)	204 (72.60)
ACB	
No. of anticholinergic medications, Mean(SD)	1.22 (0.99)
0, N(%)	72 (25.62)
1, N(%)	113 (40.21)
2, N(%)	62 (22.06)
3, N(%)	30 (10.68)
4, N(%)	4 (1.42)
≥ 5, N(%)	0 (0.00)
At least one (≥ 1), N(%)	209 (74.38)
Score of anticholinergic medications, Mean(SD)	2.35 (2.11)
0, N(%)	72 (25.62)
1-2, N(%)	75 (26.69)
≥ 3, N(%)	134 (47.69)
At least one (≥ 1), N(%)	209 (74.38)

Table 7. (continued)

Characteristics	All patients, N(%)
ARS	
No. of anticholinergic medications, Mean(SD)	1.04 (0.92)
0, N(%)	91 (32.38)
1, N(%)	106 (37.72)
2, N(%)	67 (23.84)
3, N(%)	15 (5.34)
4, N(%)	2 (0.71)
≥ 5, N(%)	0 (0.00)
At least one (≥ 1), N(%)	190 (67.62)
Score of anticholinergic medications, Mean(SD)	1.62 (1.70)
0, N(%)	91 (32.38)
1-2, N(%)	121 (43.06)
≥ 3, N(%)	69 (24.56)
At least one (≥ 1), N(%)	190 (67.62)
ADS	
No. of anticholinergic medications, Mean(SD)	1.08 (0.99)
0, N(%)	89 (31.67)
1, N(%)	109 (38.79)
2, N(%)	62 (22.06)
3, N(%)	14 (4.98)
4, N(%)	6 (2.14)
≥ 5, N(%)	1 (0.36)
At least one (≥ 1), N(%)	192 (68.33)
Score of anticholinergic medications, Mean(SD)	1.84 (1.83)
0, N(%)	89 (31.67)
1-2, N(%)	103 (36.65)
≥ 3, N(%)	89 (31.67)
At least one (≥ 1), N(%)	192 (68.33)

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale.

3. 연구대상자의 성별에 따른 기본특성

나이는 남성에 비해서 여성이 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.050$). 65-74세, 75-84세, 85세 이상에서 남성과 여성의 비율이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.050$). 입원일수는 남성에 비해 여성에서 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.050$). 처방받은 약물이 5개 미만, 5-9개, 10개 이상에서 남성과 여성의 비율이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.050$). 동반질환 중에서 관절염, 치매, 비율은 남성에 비해 여성에서 통계적으로 유의하게 높았고($p<0.050$), 뇌혈관질환, 만성폐질환의 비율은 여성에 비해 남성에서 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.050$). 동반질환의 수는 남성에 비해 여성에서 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.050$). 동반질환지수에서 CCI, vW ECI는 여성에 비해 남성에서 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.050$).

연구대상의 성별에 따른 기본특성에 관한 결과는 <Table 8>에 나타내었다.

Table 8. Baseline characteristics by gender of study population in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	Total	Male	Female	p-value
Total, N(%)	281 (100.00)	66 (23.49)	215 (76.51)	
Age, Mean(SD)	83.75 (6.22)	81.03 (6.69)	84.58 (5.84)	<0.001 [#]
65-74, N(%)	22 (7.83)	13 (19.70)	9 (4.19)	
75-84, N(%)	120 (42.70)	31 (46.97)	89 (41.40)	<0.001 [*]
≥85, N(%)	139 (49.47)	22 (33.33)	117 (54.52)	
Hospitalization days, Mean(SD)	620.76 (321.54)	525.11 (298.96)	650.12 (323.17)	0.006 [#]
180-364, N(%)	85 (30.25)	24 (36.36)	61 (28.37)	
365-729, N(%)	90 (32.03)	27 (40.91)	63 (29.30)	0.016 [*]
≥730, N(%)	106 (37.72)	15 (22.73)	91 (42.33)	

Table 8. (continued)

Characteristics	Total	Male	Female	p-value
Comorbidity, N(%)				
Anemia	26 (9.25)	3 (4.55)	23 (10.70)	0.131*
Arthritis	39 (13.88)	2 (3.03)	37 (17.21)	0.004*
Cancer	9 (3.20)	4 (6.06)	5 (2.33)	0.222*
CVD	64 (22.78)	26 (39.39)	38 (17.67)	0.001*
CKD	6 (2.14)	2 (3.03)	4 (1.86)	0.628**
CPD	47 (16.73)	19 (28.79)	28 (13.02)	0.003*
CHF	20 (7.12)	3 (4.55)	17 (7.91)	0.426**
Dementia	238 (84.70)	48 (72.73)	190 (88.37)	0.002*
DM	91 (32.38)	22 (33.33)	69 (32.09)	0.851*
Fracture	60 (21.35)	4 (6.06)	56 (26.05)	0.001*
HTN	181 (64.41)	37 (56.06)	144 (66.98)	0.105*
MI	5 (1.78)	2 (3.03)	3 (1.40)	0.335**
Osteoporosis	12 (4.27)	1 (1.52)	11 (5.12)	0.306**
PD	27 (9.61)	4 (6.06)	23 (10.70)	0.264*
Paralysis	33 (11.74)	12 (18.18)	21 (9.77)	0.063*
No. of comorbidity, Mean(SD)	5.80 (2.41)	5.35 (1.92)	5.94 (2.53)	0.045 [#]
1-2, N(%)	14 (4.98)	4 (6.06)	10 (4.65)	
3-4, N(%)	72 (25.62)	19 (28.79)	53 (24.65)	
5-7, N(%)	138 (49.11)	36 (54.55)	102 (47.44)	0.269*
8-9, N(%)	36 (12.81)	5 (7.58)	31 (14.42)	
≥10, N(%)	21 (7.47)	2 (3.03)	19 (8.84)	
Comorbidity Index, Mean(SD)				
CCI	2.08 (1.24)	2.50 (1.49)	1.95 (1.13)	0.007 [#]
uCCI	2.39 (1.04)	2.44 (1.23)	2.38 (0.97)	0.706 [#]
ECI	1.77 (1.11)	1.85 (1.14)	1.75 (1.10)	0.525 [#]
vW ECI	3.08 (4.25)	4.05 (4.25)	2.79 (4.21)	0.035 [#]
No. of Medications, Mean(SD)	8.57 (3.04)	9.02 (3.12)	8.43 (3.01)	0.174 [#]
<5, N(%)	17 (6.05)	2 (3.03)	15 (6.98)	
5-9, N(%)	166 (59.07)	35 (53.03)	131 (60.93)	0.145*
≥10, N(%)	98 (34.88)	29 (43.94)	69 (32.09)	

CVD, cerebrovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CPD, chronic pulmonary disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; PD, parkinson's disease; CCI, Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index; ECI, Elixhauser comorbidity index; vW ECI, van Walraven Elixhauser comorbidity index.

*Chi-square test; [#]Two-sample t-test.

4. 연구대상자의 성별에 따른 PIMs 복용 빈도

연구대상자의 성별에 따른 PIMs 복용 빈도에 대한 결과를 <Table 9>에 나타냈다. Beers Criteria 2019와 ARS로 평가할 수 있는 PIMs는 각각 여성 2.21개, 1.07개로 남성 1.74개, 0.95개보다 더 많은 것으로 나타났고, EU(7)-PIM list, ACB, ADS로 평가할 수 있는 PIMs는 각각 남성 1.35개, 0.95개, 1.09개로 여성 1.12개, 1.22개, 1.08개보다 더 많은 것으로 나타났다. 성별에 따른 항콜린성 척도별 점수를 살펴보면, ACB는 남성 2.27점, 여성 2.37점으로 여성이 더 높은 점수를 나타내었고, 그 중 0점과 1-2점에서는 남성이 17명(25.76%)과 21명(31.82%)으로 여성 55명(25.58%), 54명(25.12%)에 비해 더 많은 빈도(비율)를 나타내었다. ARS는 남성 1.58점, 여성 1.64점으로 여성이 더 높은 점수를 나타내었고, 그 중 1-2점에서 93명(43.26%), 3점 이상에서 55명(25.58%)으로 남성 28명(42.42%), 14명(21.21%)에 비해 더 많은 빈도(비율)를 나타내었다. ADS는 남성 1.85점, 여성 1.84점으로 거의 비슷한 점수를 나타낸 것으로 확인하였다. 0점, 1-2점, 3점 이상에서 성별에 따라 큰 차이를 보이지 않았다. 전체적으로 성별에 따른 PIMs 복용 빈도는 통계적으로 유의미한 결과를 나타내지 않았다.

Table 9. Frequency of PIMs use by gender in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	Total	Male	Female	p-value
No. of PIMs, Mean(SD)				
Beers Criteria 2019	2.10 (2.19)	1.74 (2.11)	2.21 (2.20)	0.126 [#]
EU(7)-PIM list	1.17 (0.99)	1.35 (1.12)	1.12 (0.94)	0.095 [#]
ACB	1.22 (0.99)	1.23 (1.02)	1.22 (0.99)	0.951 [#]
ARS	1.04 (0.92)	0.95 (0.90)	1.07 (0.92)	0.373 [#]
ADS	1.08 (0.99)	1.09 (1.02)	1.08 (0.99)	0.933 [#]
Anticholinergic score				
ACB, Mean(SD)	2.35 (2.11)	2.27 (2.16)	2.37 (2.09)	0.750 [#]
0, N(%)	72 (25.62)	17 (25.76)	55 (25.58)	
1-2, N(%)	75 (26.69)	21 (31.82)	54 (25.12)	0.509 [*]
≥ 3, N(%)	134 (47.69)	28 (42.42)	106 (49.30)	
ARS, Mean(SD)	1.62 (1.70)	1.58 (1.87)	1.64 (1.65)	0.798 [#]
0, N(%)	91 (32.38)	24 (36.36)	67 (31.16)	
1-2, N(%)	121 (43.06)	28 (42.42)	93 (43.26)	0.663 [*]
≥ 3, N(%)	69 (24.56)	14 (21.21)	55 (25.58)	
ADS, Mean(SD)	1.84 (1.83)	1.85 (2.00)	1.84 (1.78)	0.980 [#]
0, N(%)	89 (31.67)	21 (31.82)	68 (31.63)	
1-2, N(%)	103 (36.65)	25 (37.88)	78 (36.28)	0.958 [*]
≥ 3, N(%)	89 (31.67)	20 (30.30)	69 (32.09)	

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale.

*Chi-square test; [#]Two-sample t-test.

5. 연구대상자의 나이에 따른 기본특성

65-74세, 75-84세, 85세 이상에서 남성과 여성의 비율이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). 동반질환 중 뇌혈관질환, 당뇨, 마비의 비율은 65-74세에서 다른 나이 그룹에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). CCI, uCCI, ECI, vW ECI는 각 나이 그룹에서 통계적으로 유의미한 차이가 있었다($p < 0.050$). 재원일수, 동반질환의 개수, 복용하는 약물의 개수, PIMs의 개수, 항콜린성 척도의 점수에서는 통계적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았다.

연구 대상의 나이에 따른 기본특성에 관한 결과는 <Table 10>에 나타내었다.

Table 10. Baseline characteristics by age of study population in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	Total	65-74	75-84	≥ 85	p-value
Total, N(%)	281 (100.00)	22 (7.83)	120 (42.70)	139 (49.47)	
Gender, N(%)					
Male	66 (23.49)	13 (59.09)	31 (25.83)	22 (15.83)	<0.001*
Female	215 (76.51)	9 (40.91)	89 (74.17)	117 (84.17)	
Hospitalization days, Mean(SD)	620.76 (321.54)	657.22 (323.26)	592.36 (321.42)	639.50 (321.73)	0.598 [#]
180-364, N(%)	85 (30.25)	5 (22.73)	41 (34.17)	39 (28.06)	0.675*
365-729, N(%)	90 (32.03)	9 (40.91)	37 (30.83)	44 (31.65)	
≥ 730, N(%)	106 (37.72)	8 (36.36)	42 (35.00)	56 (40.29)	
Comorbidity, N(%)					
Anemia	26 (9.25)	0 (0.00)	8 (6.67)	18 (12.95)	0.065*
Arthritis	39 (13.88)	1 (4.55)	20 (16.67)	18 (12.95)	0.289*
Cancer	9 (3.20)	2 (9.09)	5 (4.17)	2 (1.44)	0.087**
CVD	64 (22.78)	12 (54.55)	26 (21.67)	26 (18.71)	0.001*
CKD	6 (2.14)	1 (4.55)	2 (1.67)	3 (2.16)	0.525**
CPD	47 (16.73)	3 (13.64)	18 (15.00)	26 (18.71)	0.671*
CHF	20 (7.12)	1 (4.55)	9 (7.50)	10 (7.19)	0.883*
Dementia	238 (84.70)	17 (77.27)	101 (84.17)	120 (86.33)	0.536*
DM	91 (32.38)	10 (45.45)	46 (38.33)	35 (25.18)	0.031*
Fracture	60 (21.35)	2 (9.09)	22 (18.33)	36 (25.90)	0.115*
HTN	181 (64.41)	17 (77.27)	69 (57.50)	95 (68.35)	0.081*
MI	5 (1.78)	0 (0.00)	3 (2.50)	2 (1.44)	0.778**
Osteoporosis	12 (4.27)	0 (0.00)	3 (2.50)	9 (6.47)	0.169*
PD	27 (9.61)	2 (9.09)	16 (13.33)	9 (6.47)	0.174*
Paralysis	33 (11.74)	8 (36.36)	18 (15.00)	7 (5.04)	<0.001*

Table 10. (continued)

Characteristics	Total	65-74	75-84	≥ 85	p-value
No. of comorbidity, Mean(SD)	5.80 (2.41)	6.23 (1.85)	5.76 (2.52)	5.77(2.40)	0.593 [#]
1-2, N(%)	14 (4.98)	0 (0.00)	9 (7.50)	5(3.60)	0.434 [*]
3-4, N(%)	72 (25.62)	4 (18.18)	32 (26.67)	36(25.90)	
5-7, N(%)	138 (49.11)	15 (68.18)	52 (43.33)	71(51.08)	
8-9, N(%)	36 (12.81)	1 (4.55)	18 (15.00)	17(12.23)	
≥ 10, N(%)	21 (7.47)	2 (9.09)	9 (7.50)	10(7.19)	
Comorbidity Index, Mean(SD)					
CCI	2.08 (1.24)	3.09 (1.44)	2.22 (1.40)	1.81(0.93)	<0.001 [#]
uCCI	2.39 (1.04)	2.86 (1.04)	2.45 (1.14)	2.27(0.91)	0.011 [#]
ECI	1.77 (1.11)	2.36 (1.00)	1.87 (1.21)	1.60(1.00)	0.001 [#]
vW ECI	3.08 (4.25)	5.41 (4.63)	3.67 (4.66)	2.21(3.57)	0.001 [#]
No. of Medications, Mean(SD)	8.57 (3.04)	8.27 (2.95)	9.05 (3.15)	8.20(2.92)	0.167 [#]
<5, N(%)	17 (6.05)	0 (0.00)	5 (4.17)	12(8.63)	0.131 [*]
5-9, N(%)	166 (59.07)	17 (77.27)	67 (55.83)	82(58.99)	
≥ 10, N(%)	98 (34.88)	5 (22.73)	48 (40.00)	45(32.37)	

CVD, cerebrovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CPD, chronic pulmonary disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; PD, parkinson's disease; CCI, Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index; ECI, Elixhauser comorbidity index; vW ECI, van Walraven Elixhauser comorbidity index.

*Chi-square test; **Fisher's exact test; [#]Analysis of Variance (ANOVA)

6. 연구대상자의 나이에 따른 PIMs 복용 빈도

연구대상자의 나이에 따른 PIMs 복용 빈도에 대한 결과를 <Table 11>에 나타냈다. 항콜린성 척도별 점수에서 ARS가 통계적으로 유의미한 차이를 나타내지는 않았으나, 65-74세 1.18점, 75-84세 1.50점, 85세 이상 1.80점으로 나이가 높아질수록 항콜린성 점수가 높아지는 경향성을 확인할 수 있었다($p=0.058$). Beers Criteria 2019에서 나이 그룹별로 복용하는 평균 PIMs의 개수를 살펴보면 65-74세 1.27개, 75-84세 2.14개, 85세 이상 2.20개로 나이가 높아질수록 Beers Criteria 2019에 따른 PIMs를 복용하는 개수가 늘어나는 경향성을 보이나 통계적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았다($p=0.169$). 전체적으로 성별에 따른 PIMs 복용 빈도는 통계적으로 유의미한 결과를 나타내지 않았다.

Table 11. Frequency of PIMs use by age in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	Total	65-74	75-84	≥ 85	p-value
No. of PIMs, Mean(SD)					
Beers Criteria 2019	2.10 (2.19)	1.27 (1.67)	2.14 (2.15)	2.20 (2.28)	0.169 [#]
EU(7)-PIM list	1.17 (0.99)	1.00 (0.82)	1.32 (1.08)	1.07 (0.92)	0.342 [#]
ACB	1.22 (0.99)	0.82 (0.91)	1.23 (1.03)	1.27 (0.97)	0.124 [#]
ARS	1.04 (0.92)	0.86 (0.77)	0.98 (0.85)	1.13 (0.98)	0.100 [#]
ADS	1.08 (0.99)	0.73 (0.77)	1.22 (1.10)	1.02 (0.90)	0.956 [#]
Anticholinergic score					
ACB, Mean(SD)	2.35 (2.11)	1.41 (1.79)	2.41 (2.21)	2.44 (2.03)	0.132 [#]
0, N(%)	72 (25.62)	10 (45.45)	29 (24.17)	33 (23.74)	
1-2, N(%)	75 (26.69)	7 (31.82)	33 (27.50)	35 (25.18)	0.123 [*]
≥ 3, N(%)	134 (47.69)	5 (22.73)	58 (48.33)	71 (51.08)	
ARS, Mean(SD)	1.62 (1.70)	1.18 (1.18)	1.50 (1.65)	1.80 (1.80)	0.058 [#]
0, N(%)	91 (32.38)	8 (36.36)	40 (33.33)	43 (30.94)	
1-2, N(%)	121 (43.06)	11 (50.00)	55 (45.83)	55 (39.57)	0.378 [*]
≥ 3, N(%)	69 (24.56)	3 (13.64)	25 (20.83)	41 (29.50)	
ADS, Mean(SD)	1.84 (1.83)	1.09 (1.19)	2.03 (2.04)	1.80 (1.69)	0.596 [#]
0, N(%)	89 (31.67)	10 (45.45)	34 (28.33)	45 (32.37)	
1-2, N(%)	103 (36.65)	8 (36.36)	48 (40.00)	47 (33.81)	0.420 [*]
≥ 3, N(%)	89 (31.67)	4 (18.18)	38 (31.67)	47 (33.81)	

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale.

*Chi-square test; **Fisher's exact test; [#]Analysis of Variance (ANOVA)

제 2절 처방약물의 적절성 평가

1. 처방약물 적절성 평가도구별 PIMs와 Non-PIMs의 차이 비교 분석

1.1. Beers Criteria 2019

재원일수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.050$), 그 중 730일 이상에서 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높은 결과가 나타났다($p < 0.05$). 동반질환 중 압, 뇌혈관질환, 만성신장병의 비율은 PIMs에 비해 Non-PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). 동반질환지수 중 vW ECI는 PIMs에 비해 Non-PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.050$), 처방받은 약물의 수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). <Table 12>

1.2. EU(7)-PIM list

처방받은 약물의 수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.050$), 그 중 처방받은 약물이 5개 미만과 10개 이상에서 PIMs와 Non-PIMs에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 12>

1.3. 항콜린성 척도

1.3.1. ACB

입원일수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). 재원일수가 180-364일과 730일 이상에서 Non-PIMs와 PIMs에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). 처방받은 약물의 수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.050$), 그 중 처방받은 약물이 5개 미만, 5-9개, 10개 이상에서 Non-PIMs와 PIMs에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 12>

1.3.2. ARS

입원일수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.050$), 그 중 재원일수가 180-364일과 730일 이상에서 PIMs와 Non-PIMs에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). 동반질환 중 관절염, 고혈압의 비율은 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). 동반질환지수에서 vW ECI는 PIMs에 비해 Non-PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). 처방받은 약물이 5-9개, 10개 이상에서 PIMs와 Non-PIMs에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 12>

1.3.3 ADS

동반질환 중 치매의 비율은 PIMs에 비해 Non-PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.050$). 처방받은 약물의 수는 Non-PIMs에 비해 PIMs에서 통계적으로 유의하게 높았고($p < 0.050$), 그 중 처방받은 약물이 5개 미만, 5-9개, 10개 이상에서 PIMs와 Non-PIMs에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). <Table 12>

처방약물 적절성 평가도구별 PIMs와 Non-PIMs의 차이를 비교분석한 결과는 <Table 12>에 나타내었다.

Table 12. Characteristics between PIMs and Non-PIMs by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales in the LTCF (2019-2021)

Characteristics	Beers Criteria 2019			EU(7)-PIM list			ACB			ARS			ADS		
	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value
Total, N(%)	193 (68.68)	88 (31.32)		204 (72.60)	77 (27.40)		209 (74.38)	72 (25.62)		190 (67.62)	91 (32.38)		192 (68.33)	89 (31.67)	
Gender, N(%)															
Male	41 (21.24)	25 (28.41)	0.189*	49 (24.02)	17 (22.08)	0.732*	49 (23.44)	17(23.61)	0.205*	42 (22.11)	24 (26.37)	0.430*	45 (23.44)	21 (23.60)	0.977*
Female	152 (78.76)	63 (71.59)		155 (75.98)	60 (77.92)		160 (76.56)	55(76.39)		148 (77.89)	67 (73.63)		147 (76.56)	68 (76.40)	
Age, Mean(SD)	84.03 (5.98)	83.13 (6.71)	0.258#	83.69 (6.26)	83.91 (6.16)	0.789#	84.02 (6.07)	82.94(6.61)	0.288#	83.76 (6.33)	83.71 (6.02)	0.951#	83.88 (5.98)	83.47 (6.74)	0.614#
65-74, N(%)	11 (5.70)	11 (12.50)	0.144*	15 (7.35)	7 (9.09)	0.413*	12 (5.74)	10(13.89)	0.085*	14 (7.37)	8 (8.79)	0.843*	12 (6.25)	10 (11.24)	0.275*
75-84, N(%)	84 (43.52)	36 (40.91)		92 (45.10)	28 (36.36)		91 (43.54)	29(40.28)		80 (42.11)	40 (43.96)		86 (44.79)	34 (38.20)	
≥ 85, N(%)	98 (50.78)	41 (46.59)		97 (47.55)	42 (54.55)		106 (50.72)	33(45.83)		96 (50.53)	43 (47.25)		94 (48.96)	45 (50.56)	
Hospitalization days, Mean(SD)	658.74 (319.40)	537.47 (312.05)	0.003#	622.52 (323.78)	616.09 (317.57)	0.882#	657.99(321.49)	512.68 (298.32)	0.001#	666.05 (322.51)	526.20 (299.73)	0.001#	629.45 (323.96)	602.01 (317.25)	0.507#
180-364, N(%)	50 (25.91)	35 (39.77)	0.014*	61 (29.90)	24 (31.17)	0.679*	55 (26.32)	30 (41.67)	0.004*	49 (25.79)	36 (39.56)	0.004*	59 (30.73)	26 (29.21)	0.618*
365-729, N(%)	60 (31.09)	30 (34.09)		63 (30.88)	27 (35.06)		64 (30.62)	26 (36.11)		57 (30.00)	33 (36.26)		58 (30.21)	32 (35.96)	
≥ 730, N(%)	83 (43.01)	23 (26.14)		80 (39.22)	26 (33.77)		90 (43.06)	16 (22.22)		84 (44.21)	22 (24.18)		75 (39.06)	31 (34.83)	

Table 12. (continued)

Characteristics	Beers Criteria 2019			EU(7)-PIM list			ACB			ARS			ADS		
	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value
Comorbidity, N(%)															
Anemia	15 (7.77)	11 (12.50)	0.205*	20 (9.80)	6 (7.79)	0.604*	22 (10.53)	4 (5.56)	0.210*	21 (11.05)	5 (5.49)	0.132*	19 (9.90)	7 (7.87)	0.585*
Arthritis	31 (16.06)	8 (9.09)	0.117*	29 (14.22)	10 (12.99)	0.791*	32 (15.31)	7 (9.72)	0.237*	32 (16.84)	7 (7.69)	0.030*	28 (14.58)	11 (12.36)	0.616*
Cancer	3 (1.55)	6 (6.82)	0.029**	7 (3.43)	2 (2.60)	1.000**	7 (3.35)	2 (2.78)	1.000**	7 (3.68)	2 (2.20)	0.723**	7 (3.65)	2 (2.25)	0.724**
CVD	34 (17.62)	30 (34.09)	0.002*	46 (22.55)	18 (23.38)	0.883	42 (20.10)	22 (30.56)	0.068*	37 (19.47)	27 (29.67)	0.057*	41 (21.35)	23 (25.84)	0.404*
CKD	1 (0.52)	5 (5.68)	0.013**	4 (1.96)	2 (2.60)	0.667**	4 (1.91)	2 (2.78)	0.648**	3 (1.58)	3 (3.30)	0.393**	5 (2.60)	1 (1.12)	0.668**
CPD	31 (16.06)	16 (18.18)	0.659*	34 (16.67)	13 (16.88)	0.965*	35 (16.75)	12 (16.67)	0.988*	32 (16.84)	15 (16.48)	0.940*	32 (16.67)	15 (16.85)	0.969*
CHF	14 (7.25)	6 (6.82)	0.895*	17 (8.33)	3 (3.90)	0.197*	16 (7.66)	4 (5.56)	0.550*	11 (5.79)	9 (9.89)	0.211*	16 (8.33)	4 (4.49)	0.244*
Dementia	168 (87.05)	70 (79.55)	0.105*	171 (83.82)	67 (87.01)	0.508*	176 (84.21)	62 (86.11)	0.699*	163 (85.79)	75 (82.42)	0.463*	156 (81.25)	82 (92.13)	0.018*
DM	65 (33.68)	26 (29.55)	0.492*	66 (32.35)	25 (32.47)	0.985*	68 (32.54)	23 (31.94)	0.926*	63 (33.16)	28 (30.77)	0.689*	60 (31.25)	31 (34.83)	0.551*
Fracture	45 (23.32)	15 (17.05)	0.234*	40 (19.61)	20 (25.97)	0.245*	41 (19.62)	19 (26.39)	0.227*	38 (20.00)	22 (24.18)	0.424*	38 (19.79)	22 (24.72)	0.348*
HTN	129 (66.84)	52 (59.09)	0.208*	131 (64.22)	50 (64.94)	0.911	140 (66.99)	41 (56.94)	0.125*	130 (68.42)	51 (56.04)	0.043*	124 (64.58)	57 (64.04)	0.930*

Table 12. (continued)

Characteristics	Beers Criteria 2019			EU(7)-PIM list			ACB			ARS			ADS		
	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value
MI	4 (2.07)	1 (1.14)	1.000**	3 (1.47)	2 (2.60)	0.617**	5 (2.39)	0 (0.00)	0.333**	5 (2.63)	0 (0.00)	0.178**	5 (2.60)	0 (0.00)	0.183**
Osteoporosis	11 (5.70)	1 (1.14)	0.111**	9 (4.41)	3 (3.90)	1.000**	10 (4.78)	2 (2.78)	0.737**	9 (4.74)	3 (3.30)	0.757**	10 (5.21)	2 (2.25)	0.350**
PD	17 (8.81)	10 (11.36)	0.500*	20 (9.80)	7 (9.09)	0.857*	16 (7.66)	11 (15.28)	0.058*	14 (7.37)	13 (14.29)	0.066*	18 (9.38)	9 (10.11)	0.845*
Paralysis	19 (9.84)	88 (31.32)	0.143*	24 (11.76)	9 (11.69)	0.986	24 (11.48)	9 (12.50)	0.817*	21 (11.05)	12 (13.19)	0.603*	21 (10.94)	12 (13.48)	0.538*
No. of comorbidity, Mean(SD)	5.95 (2.52)	5.48 (2.12)	0.129#	5.85 (2.47)	5.68 (2.25)	0.593#	5.91 (2.38)	5.49 (2.48)	0.199#	5.95 (2.41)	5.48 (2.40)	0.127#	5.95 (2.40)	5.47 (2.40)	0.120#
1-2, N(%)	8 (4.15)	6 (6.82)		9 (4.41)	5 (6.49)		6 (2.87)	8 (11.11)		7 (3.68)	7 (7.69)		6 (3.13)	8 (8.99)	
3-4, N(%)	53 (27.46)	19 (21.59)		54 (26.47)	18 (23.38)		56 (26.79)	16 (22.22)		47 (24.74)	25 (27.47)		50 (26.04)	22 (24.72)	
5-7, N(%)	87 (45.08)	51 (57.95)	0.157*	98 (48.04)	40 (51.95)	0.665*	104 (49.76)	34 (47.22)	0.087*	96 (50.53)	42 (46.15)	0.599*	93 (48.44)	45 (50.56)	0.146*
8-9, N(%)	29 (15.03)	7 (7.95)		29 (14.22)	7 (9.09)		28 (13.40)	8 (11.11)		26 (13.68)	10 (10.99)		29 (15.10)	7 (7.87)	
≥ 10, N(%)	16 (8.29)	5 (5.68)		14 (6.86)	7 (9.09)		15 (7.18)	6 (8.33)		14 (7.37)	7 (7.69)		14 (7.29)	7 (7.87)	

Table 12. (continued)

Characteristics	Beers Criteria 2019			EU(7)-PIM list			ACB			ARS			ADS		
	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value	PIMs	Non-PIMs	p-value
Comorbidity															
Index, Mean(SD)															
CCI	1.97 (1.12)	2.32 (1.45)	0.051 [#]	2.06 (1.22)	2.13 (1.29)	0.691 [#]	2.07 (1.19)	2.11 (1.39)	0.817 [#]	2.05 (1.17)	2.14 (1.39)	0.569 [#]	2.05 (1.25)	2.15 (1.22)	0.556 [#]
uCCI	2.36 (0.93)	2.47 (1.24)	0.417 [#]	2.39 (1.04)	2.40 (1.04)	0.912 [#]	2.40 (1.00)	2.36 (1.15)	0.774 [#]	2.38 (0.95)	2.41 (1.21)	0.877 [#]	2.35 (1.08)	2.47 (0.94)	0.377 [#]
ECI	1.74 (1.06)	1.84 (1.21)	0.485 [#]	1.76 (1.12)	1.79 (1.08)	0.854 [#]	1.80 (1.11)	1.69 (1.12)	0.492 [#]	1.75 (1.07)	1.81 (1.20)	0.670 [#]	1.82 (1.17)	1.66 (0.96)	0.229 [#]
vW ECI	2.72 (3.92)	3.89 (4.82)	0.048 [#]	3.14 (4.42)	2.92 (3.78)	0.699 [#]	3.12 (4.36)	2.97 (3.94)	0.800 [#]	2.68 (4.11)	3.91 (4.42)	0.023 [#]	3.25 (4.55)	2.72 (3.51)	0.286 [#]
No. of Medications, Mean(SD)	8.85 (3.09)	7.94 (2.85)	0.020 [#]	8.94 (3.03)	7.58 (2.88)	0.001 [#]	8.95 (3.03)	7.47 (2.82)	0.001 [#]	8.90 (3.02)	7.88 (2.98)	0.008 [#]	9.25 (3.02)	7.10 (2.54)	<0.001 [#]
<5, N(%)	9 (4.66)	8 (9.09)		9 (4.41)	8 (10.39)		9 (4.31)	8 (11.11)		11 (5.79)	6 (6.59)		5 (2.60)	12 (13.48)	
5~9, N(%)	110 (56.99)	56 (63.64)	0.104 [*]	114 (55.88)	52 (67.53)	0.008 [*]	115 (55.02)	51 (70.83)	0.001 [*]	102 (53.68)	64 (70.33)	0.016 [*]	103 (53.65)	63 (70.79)	<0.001 [*]
≥10, N(%)	74 (38.34)	24 (27.27)		81 (39.71)	17 (22.08)		85 (40.67)	13 (18.06)		77 (40.53)	21 (23.08)		84 (43.75)	14 (15.73)	

CVD, cerebrovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CPD, chronic pulmonary disease; CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; PD, parkinson's disease; CCI, Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index; ECI, Elixhauser comorbidity index; vW ECI, van Walraven Elixhauser comorbidity index; PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale.

*Chi-square test; **Fisher's exact test; [#]Two-sample t-test.

2. 처방약물 적절성 평가도구별 Top 10 PIMs

Beers Criteria 2019, ACB, ARS에서는 quetiapine이 87명(30.96%)으로 가장 많은 빈도를 나타낸 PIM이었다. EU(7)-PIM list에서는 Ginkgo biloba가 54명(19.22%), ADS에서는 cimetidine이 42명(14.95%)로 가장 높은 빈도를 나타냈다. Beers Criteria에서는 zolpidem, alprazolam, lansoprazole이 quetiapine 다음으로 높은 빈도를 나타냈고, EU(7)-PIM list에서는 ranitidine, lansoprazole, alprazolam, clonazepam이 Ginkgo biloba 다음으로 높은 빈도를 나타냈다. ACB에서는 cimetidine, ranitidine, trazodone, alprazolam이 quetiapine 다음으로 높은 빈도를 나타냈고, ARS에서는 cimetidine, ranitidine, cetirizine, trazodone이 quetiapine 다음으로 높은 빈도를 나타냈다. ADS에서는 ranitidine, alprazolam, clonazepam, famotidine이 cimetidine 다음으로 높은 빈도를 나타냈다.

처방약물 적절성 평가도구별 Top 10 PIMs를 나타낸 결과는 <Table 13>에 나타내었다.⁵

Table 13. The most frequent 10 PIMs by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales based on prescribed medications from the LTCF (2019-2021)⁵

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		Score	ACB		Score	ARS		Score	ADS	
	Medications	N(%)	Medications	N(%)		Medications	N(%)		Medications	N(%)		Medications	N(%)
1	quetiapine	87 (30.96)	Ginkgo biloba	54 (19.22)	3	quetiapine	87 (30.96)	1	quetiapine	87 (30.96)	2	cimetidine	42 (14.95)
2	zolpidem	28 (9.96)	ranitidine	31 (11.03)	1	cimetidine	42 (14.95)	2	cimetidine	42 (14.95)	2	ranitidine	31 (11.03)
3	alprazolam	26 (9.25)	lansoprazole	26 (9.25)	1	ranitidine	31 (11.03)	1	ranitidine	31 (11.03)	1	alprazolam	26 (9.25)
4	lansoprazole	26 (9.25)	alprazolam	26 (9.25)	1	trazodone	28 (9.96)	2	cetirizine	28 (9.96)	1	clonazepam	24 (8.54)
5	clonazepam	24 (8.54)	clonazepam	24 (8.54)	1	alprazolam	26 (9.25)	1	trazodone	28 (9.96)	1	famotidine	23 (8.19)
6	dimenhydrinate	16 (5.69)	tramadol	15 (5.34)	1	furosemide	22 (7.83)	1	risperidone	15 (5.34)	1	furosemide	22 (7.83)
7	risperidone	15 (5.34)	risperidone	15 (5.34)	3	dimenhydrinate	16 (5.69)	3	amitriptyline	14 (4.98)	3	dimenhydrinate	16 (5.69)
8	amitriptyline	14 (4.98)	glimepiride	14 (4.98)	1	risperidone	15 (5.34)	3	hydroxyzine	14 (4.98)	1	sertraline	15 (5.34)
9	glimepiride	14 (4.98)	amitriptyline	14 (4.98)	3	amitriptyline	14 (4.98)	3	oxybutynin	11 (3.91)	3	amitriptyline	14 (4.98)
10	hydroxyzine	14 (4.98)	hydroxyzine	14 (4.98)	3	hydroxyzine	14 (4.98)	1	carbidopa- levodopa	11 (3.91)	3	hydroxyzine	14 (4.98)

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale. This table was adapted and modified from reference 5.

3. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석

3.1. Beers Criteria 2019

3.1.1. 대부분의 노인에게 부적절한 약물

1세대 항히스타민제에서 dimenhydrinate가 16명(5.69%)로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 그 다음으로 hydroxyzine이 14명(4.98%), chlorpheniramine은 7명(2.49%)을 나타냈다. 심방세동 또는 심부전에서 1차 치료제로서 digoxin은 4명(1.42%)을 나타냈다. 중추신경계에 작용하는 항우울제에는 amitriptyline이 14명(4.98%)을 나타냈다. 항정신병약물은 quetiapine이 87명(30.96%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, risperidone이 그 다음으로 15명(5.34%)을 나타냈다. 벤조디아제핀 중 속효성과 중간형에서 alprazolam이 26명(9.25%), lorazepam이 5명(1.78%)으로 나타났으며, 지속형의 경우 clonazepam이 24명(8.54%), diazepam이 1명(0.36%)으로 나타났다. zolpidem은 28명(9.96%)으로 나타났다. 설포닐유리아 중 지속형에 해당하는 glimepiride는 14명(4.98%)으로 나타났다. 프로톤펌프저해제는 lansoprazole로 26명(9.25%)로 나타났다. 비스테로이드성 소염진통제 중 ibuprofen은 2명(0.71%)으로 나타났다. <Table 14>

3.1.2. 특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물

심부전이 있는 환자에게 부적절할 수 있는 약물 중 loxoprofen에서 3명(1.07%)으로 나타났다. 섬망이 있는 환자에게 부적절할 수 있는 약물 중 dimenhydrinate, quetiapine, alprazolam, zolpidem에서 1명(0.36%)으로 나타났다. 치매 또는 인지기능이 손상되어 있는 환자에게 부적절할 수 있는 약물 중 quetiapine이 84명(29.89%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, zolpidem이 25명(8.90%), alprazolam과 clonazepam이 21명(7.47%), risperidone이 15명(5.34%)으로 quetiapine 다음으로 많은 빈도를 나타낸 PIMs였다. 낙상 또는 골절의 병력이 있는 환자에게 부적절할 수 있는 약물 중 quetiapine이 20명(7.12%)

으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 그 뒤로 zolpidem 11명(3.91%), clonazepam 6명(2.14%)이 quetiapine 다음으로 많은 빈도를 나타내었다. 파킨슨병을 가진 환자에게 부적절할 수 있는 약물 중 risperidone이 1명(0.36%)으로 나타났다. 하부요로증상, 양성 전립성비대증을 가진 환자에게 부적절할 수 있는 약물 중 chlorpheniramine이 4명(1.42%), amitriptyline이 2명(0.71%), dimenhydrinate과 hydroxyzine이 1명(0.36%)으로 나타났다. <Table 14>

Beers Criteria 2019로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석 결과는 <Table 14>에 나타내었다.

Table 14. Frequency of PIMs by Beers Criteria 2019 based on the LTCF formulary (2019-2021)

Medications that are potentially inappropriate in most older adults		
Organ system, Therapeutic Category	Drug(s)	N(%)
Anticholinergics First-generation antihistamines	chlorpheniramine	7 (2.49)
	cyproheptadine	0 (0.00)
	dimenhydrinate	16 (5.69)
	hydroxyzine	14 (4.98)
Cardiovascular		
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension	doxazosin	0 (0.00)
Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	digoxin	4 (1.42)
Amiodarone	amiodarone	0 (0.00)
Central nervous system		
Antidepressants, alone or in combination	amitriptyline	14 (4.98)
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	quetiapine	87 (30.96)
	risperidone	15 (5.34)
	haloperidol	0 (0.00)
Benzodiazepines	alprazolam	26 (9.25)
Short and intermediate acting	lorazepam	5 (1.78)
Benzodiazepines	clonazepam	24 (8.54)
Long acting	diazepam	1 (0.36)
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics	zolpidem	28 (9.96)
Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	insulin	0 (0.00)
Megestrol	megestrol	0 (0.00)
Sulfonylureas, long acting	glimepiride	14 (4.98)
Proton-pump inhibitors (Avoid scheduled use for >8 weeks)	lansoprazole	26 (9.25)
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral:	ibuprofen	2 (0.71)

Table 14. (continued)

Medications that are potentially inappropriate in older adults with certain conditions		
Organ system, Therapeutic Category	Drug(s)	N(%)
Cardiovascular Heart failure	cilostazol	0 (0.00)
	diltiazem	0 (0.00)
	ibuprofen	0 (0.00)
	loxoprofen	3 (1.07)
Cardiovascular Syncope (AChEIs, Nonselective peripheral alpha-1 blockers, Tertiary TCAs, Antipsychotics)	donepezil	0 (0.00)
	doxazosin	0 (0.00)
	amitriptyline	0 (0.00)
	amitriptyline	0 (0.00)
	oxybutynin	0 (0.00)
	solifenacin	0 (0.00)
	tolterodine	0 (0.00)
	chlorpheniramine	0 (0.00)
	cyproheptadine	0 (0.00)
	dimenhydrinate	1 (0.36)
	hydroxyzine	0 (0.00)
	quetiapine	1 (0.36)
	risperidone	0 (0.00)
Central nervous system Delirium (Anticholinergics, Antipsychotics, Benzodiazepines, Corticosteroids, H2-receptor antagonists, Meperidine, Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics)	haloperidol	0 (0.00)
	alprazolam	1 (0.36)
	lorazepam	0 (0.00)
	clonazepam	0 (0.00)
	diazepam	0 (0.00)
	prednisolone	0 (0.00)
	methylprednisolone	0 (0.00)
	cimetidine	0 (0.00)
	famotidine	0 (0.00)
	ranitidine	0 (0.00)
	zolpidem	1 (0.36)

Table 14. (continued)

Medications that are potentially inappropriate in older adults with certain conditions		
Organ system, Therapeutic Category	Drug(s)	N(%)
Dementia or cognitive impairment (Anticholinergics, Benzodizepines, Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics, Antipsychotics, chronic and as-needed use)	amitriptyline	11 (3.91)
	oxybutynin	10 (3.56)
	solifenacin	11 (3.91)
	tolterodine	0 (0.00)
	chlorpheniramine	6 (2.14)
	cyproheptadine	0 (0.00)
	dimenhydrinate	13 (4.63)
	hydroxyzine	11 (3.91)
	quetiapine	84 (29.89)
	risperidone	15 (5.34)
	haloperidol	0 (0.00)
	alprazolam	21 (7.47)
	lorazepam	5 (1.78)
	clonazepam	21 (7.47)
diazepam	1 (0.36)	
History of falls or fractures (Antiepileptics, Antipsychotics, Benzodizepines, Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics, Antidepressants TCAs, SSRIs, SNRIs, Opioids)	zolpidem	25 (8.90)
	valproic acid	0 (0.00)
	carbamazepine	0 (0.00)
	levetiracetam	0 (0.00)
	quetiapine	20 (7.12)
	risperidone	3 (1.07)
	haloperidol	0 (0.00)
	alprazolam	4 (1.42)
	lorazepam	2 (0.71)
	clonazepam	6 (2.14)
	diazepam	1 (0.36)
	zolpidem	11 (3.91)
	amitriptyline	4 (1.42)
	duloxetine	4 (1.42)
sertraline	3 (1.07)	
oxycodone	0 (0.00)	
codeine	0 (0.00)	

Table 14. (continued)

Medications that are potentially inappropriate in older adults with certain conditions		
Organ system, Therapeutic Category	Drug(s)	N(%)
Parkinson disease (Antiemetics Metoclopramide, Prochlorperazine, Promethazine, All Psychotics except quetiapine, clozapine, pimavanserin)	risperidone	1 (0.36)
	haloperidol	0 (0.00)
Gastrointestinal History of gastric or duodenal ulcers (aspirin>325mg/day, Non-COX-2-selective NSAIDs)	ibuprofen	0 (0.00)
	loxoprofen	0 (0.00)
Kidney/urinary tract Chronic kidney disease stage 4 or higher (CrCl<30mL/min) (NSAIDs non-COX and COX selective)	ibuprofen	0 (0.00)
	loxoprofen	0 (0.00)
Urinary incontinence in women (Estrogen oral and transdermal, Peripheral α -1 blockers, Doxazosin, Prazosin, Terazosin)	doxazosin	0 (0.00)
	amitriptyline	2 (0.71)
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia (Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence)	chlorpheniramine	4 (1.42)
	cyproheptadine	0 (0.00)
	dimenhydrinate	1 (0.36)
	hydroxyzine	1 (0.36)

3.2. EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석

소화성궤양과 위역류성 질환에 사용되는 약물 중 ranitidine이 31명(11.03%), lansoprazole이 26명(9.25%)로 나타났고, 인슐린을 제외한 혈당을 낮추는 약물 glimepiride는 14명(4.9%)으로 나타났다. 철분제제인 ferrous sulfate (>325mg/d)는 12명(4.27%)로 나타났다. 강심배당체인 digoxin은 5명(1.78%)으로 나타났고, 기타 심장에 작용하는 약물인 trimetazidine은 10명(3.56%)으로 나타났다. 말초작용을 하는 항아드레날린약물인 doxazosin은 4명(1.42%)으로 나타났다. 베타블로커인 propranolol은 12명(4.27%)으로 나타났고, 심장에 직접적으로 작용하는 칼슘채널블로커인 diltiazem은 3명(1.07%)으로 나타났다. 기타 비뇨기에 작용하는 약물인 solifenacin은 13명(4.63%), oxybutynin은 11명(3.91%)으로 나타났다. 비스테로이드성 소염진통제인 ibuprofen은 3명(1.07%)으로 나타났고, 진통제인 tramadol은 15명(5.34%)으로 나타났다. 항경련제인 clonazepam은 24명(8.54%), carbamazepine은 7명(2.49%)으로 나타났다. 도파민성약물인 pramipexole과 ropinirole은 각각 4명(1.42%), 2명(0.71%)으로 나타났다. 항정신병약물인 risperidone은 15명(5.34%)로 나타났고, 항불안제인 alprazolam은 26명(9.25%), diazepam은 1명(0.36%)으로 나타났으며, 수면제인 zolpidem (>5mg/d)은 9명(3.20%), 항우울제인 amitriptyline은 14명(4.98%)으로 나타났다. 항치매약물인 Ginkgo biloba는 54명(19.22%)로 나타났고, 전신작용을 하는 항히스타민제인 hydroxyzine은 14명(4.98%)으로 나타났다.

EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석 결과는 <Table 15>에 나타났다.

Table 15. Frequency of PIMs by EU(7)-PIM list based on the LTCF formulary (2019-2021)

	PIM	N (%)
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux	ranitidine	31 (11.03)
	lansoprazole (>8 weeks)	26 (9.25)
Antipropulsives	loperamide (>2 days)	0 (0.00)
Insulins and analogues	insulin, sliding scale	0 (0.00)
Blood glucose lowering drugs, excluding insulins	glimepiride	14 (4.98)
Iron preparations	ferrous sulfate (>325 mg/d)	12 (4.27)
Cardiac glycosides	digoxin	5 (1.78)
Antiarrhythmics, classes I and III	amiodarone	0 (0.00)
Other cardiac preparations	trimetazidine	10 (3.56)
Antiadrenergic agents, peripherally acting	doxazosin	4 (1.42)
Potassium-sparing agent	spironolactone (>25 mg/d)	0 (0.00)
Beta blocking agents	propranolol	12 (4.27)
Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects	diltiazem	3 (1.07)
	oxybutynin	11 (3.91)
Other urologicals, including antispasmodics	tolterodine	0 (0.00)
	solifenacin	13 (4.63)
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroid (NSAID)	ibuprofen (>3×400 mg/d or for a period longer than one week)	3 (1.07)
Opioids - tramadol (SR or non-SR)	tramadol	15 (5.34)
Antiepileptics	clonazepam	24 (8.54)
	carbamazepine	7 (2.49)
Dopaminergic agents	pramipexole	4 (1.42)
	ropinirole	2 (0.71)
Antipsychotics	haloperidol (>2 mg single dose; >5 mg/d)	0 (0.00)
	risperidone (>6 weeks)	15 (5.34)
	diazepam	1 (0.36)
Anxiolytics	lorazepam (>1 mg/d)	0 (0.00)
	alprazolam	26 (9.25)
Hypnotics and sedatives	zolpidem (>5 mg/d)	9 (3.20)
Antidepressants	amitriptyline	14 (4.98)
Anti-dementia drugs	Ginkgo biloba	54 (19.22)
Antihistamines for systemic use	hydroxyzine	14 (4.98)

PIM, potentially in appropriate medication; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; SR, sustained release.

3.3. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 PIMs의 목록

본 연구에서 새롭게 작성된 처방약물 적절성 평가도구 목록 중 Beers Criteria 2019에서는 총 40개의 PIMs 목록이 확인되었고, EU(7)-PIM list에서는 총 31개의 PIMs 목록이 확인되었다. 그 중에 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에서 공통으로 해당되는 PIMs는 총 22개로 나타났다. <Figure 2>^{26,48}

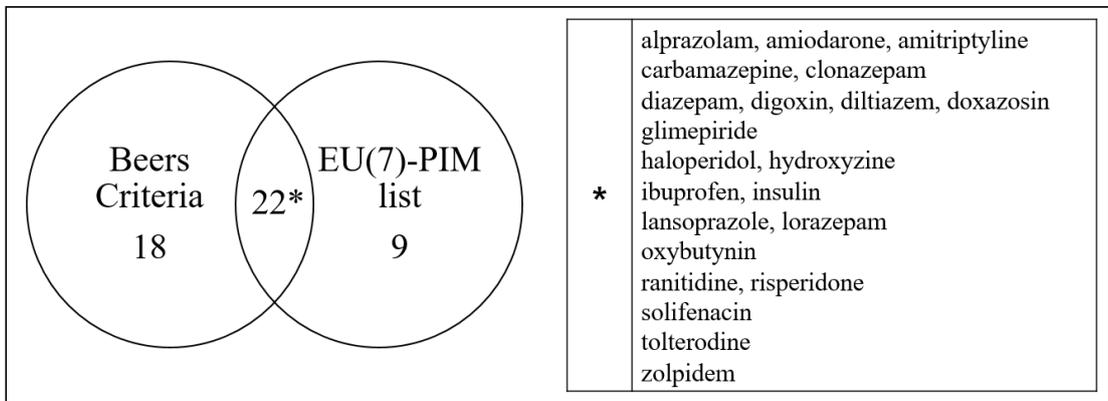


Figure 2. List of PIMs by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list in the LTCF formulary (2019-2021)^{26,48}

This figure was adapted and modified from reference 26, 48

4. 항콜린성 척도로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석

4.1. ACB

3점에서는 quetiapine이 87명(30.96%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 dimenhydrinate가 16명(5.69%), hydroxyzine, amitriptyline이 14명(4.98%), oxybutynin이 11명(3.91%) 순으로 나타났다. 2점에서는 carbamazepine이 7명(2.49%)으로 가장 많은 빈도를 나타냈다. 1점에서는 cimetidine이 42명(14.95%)으로 가장 많은 빈도를 나타냈고, 다음으로 ranitidine이 31명(11.03%), trazodone이 28명(9.96%), alprazolam이 26명(9.25%), furosemide가 22명(7.83%) 순으로 나타났다. <Table 16>

4.2. ARS

3점에서는 amitriptyline, hydroxyzine이 14명(4.98%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 oxybutynin이 11명(3.91%), chlorpheniramine이 7명(2.49%) 순으로 나타났다. 2점에서는 cimetidine이 42명(14.95%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 cetirizine이 28명(9.96%)으로 나타났다. 1점에서는 ranitidine이 87명(30.96%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 quetiapine이 31명(11.03%), trazodone이 29명(9.96%), risperidone이 15명(5.34%) 순으로 나타났다. <Table 16>

4.3. ADS

3점에서는 dimenhydrinate가 16명(5.69%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 amitriptyline, hydroxyzine이 14명(4.98%), oxybutynin이 11명(3.91%) 순으로 나타났다. 2점에서는 cimetidine이 42명(14.95%)으로 가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 ranitidine이 31명(11.03%)으로 나타났다. 1점에 해당하는 alprazolam이 26명(9.25%)으로

가장 많은 빈도를 나타내었고, 다음으로 clonazepam이 24명(8.54%), famotidine이 23명(8.19%), furosemide가 22명(7.83%) 순으로 나타났다. <Table 16>

항콜린성 척도로 평가할 수 있는 PIMs의 빈도 분석 결과는 <Table 16>에 나타났다.

Table 16. Frequency of PIMs (anticholinergics) by anticholinergic scales based on the LTCF formulary (2019-2021)

ACB		
Point	Medications	N(%)
Score 3	amitriptyline	14 (4.98)
	chlorpheniramine	7 (2.49)
	dimenhydrinate	16 (5.69)
	hydroxyzine	14 (4.98)
	oxybutynin	11 (3.91)
	procyclidine	5 (1.78)
	quetiapine	87 (30.96)
	tolterodine	0 (0.00)
Score 2	amantadine	1 (0.36)
	carbamazepine	7 (2.49)
	cyproheptadine	0 (0.00)
Score 1	alprazolam	26 (9.25)
	cimetidine	42 (14.95)
	ranitidine	31 (11.03)
	codeine	1 (0.36)
	colchicine	1 (0.36)
	diazepam	1 (0.36)
	digoxin	5 (1.78)
	furosemide	22 (7.83)
	haloperidol	0 (0.00)
	isosorbide	9 (3.20)
	loperamide	0 (0.00)
	risperidone	15 (5.34)
	trazodone	28 (9.96)

ACB, anticholinergic cognitive burden.

Table 16. (continued)

ARS		
Point	Medications	N(%)
Score 3	amitriptyline	14 (4.98)
	chlorpheniramine	7 (2.49)
	cyproheptadine	0 (0.00)
	hydroxyzine	14 (4.98)
	oxybutynin	11 (3.91)
Score 2	amantadine	1 (0.36)
	cetirizine	28 (9.96)
	cimetidine	42 (14.95)
	loperamide	0 (0.00)
	tolterodine	0 (0.00)
Score 1	carbidopa-levodopa	11 (3.91)
	haloperidol	0 (0.00)
	pramipexole	4 (1.42)
	ranitidine	87 (30.96)
	quetiapine	31 (11.03)
	risperidone	15 (5.34)
	trazodone	28 (9.96)

ARS, anticholinergic risk scale.

Table 16. (continued)

ADS		
Point	Medications	N(%)
Score 3	amitriptyline	14 (4.98)
	chlorpheniramine	7 (2.49)
	dimenhydrinate	16 (5.69)
	hydroxyzine	14 (4.98)
	oxybutynin	11 (3.91)
	procyclidine	5 (1.78)
	tolterodine	0 (0.00)
Score 2	carbamazepine	7 (2.49)
	cimetidine	42 (14.95)
	cyproheptadine	0 (0.00)
	ranitidine	31 (11.03)
Score 1	alprazolam	26 (9.25)
	amantadine	1 (0.36)
	ampicillin	0 (0.00)
	clonazepam	24 (8.54)
	codeine	1 (0.36)
	diazepam	1 (0.36)
	digoxin	5 (1.78)
	diltiazem	3 (1.07)
	famotidine	23 (8.19)
	furosemide	22 (7.83)
	isosorbide dinitrate	9 (3.20)
	loperamide	0 (0.00)
	lorazepam	5 (1.78)
	methylprednisolone	0 (0.00)
	oxycodone	1 (0.36)
	prednisolone	0 (0.00)
	sertraline	15 (5.34)
	tramadol	14 (4.98)
	valproic acid	6 (2.14)
	vancomycin	0 (0.00)
warfarin	1 (0.36)	

ADS, anticholinergic drug scale.

4.4. 항콜린성 척도로 평가할 수 있는 PIMs의 목록

본 연구에서 새롭게 작성된 처방약물 적절성 평가도구 목록 중 ACB, ARS, ADS에는 각각 24개, 17개, 32개의 PIMs목록이 확인되었다. ACB와 ARS 사이에 공통인 PIMs는 4개로 확인되었고, ACB와 ADS 사이에 공통인 PIMs는 9개로 확인되었다. 세 종류의 항콜린성 척도에서 공통으로 평가할 수 있는 PIMs의 목록은 10개로 나타났다. <Figure 3>^{26,48}

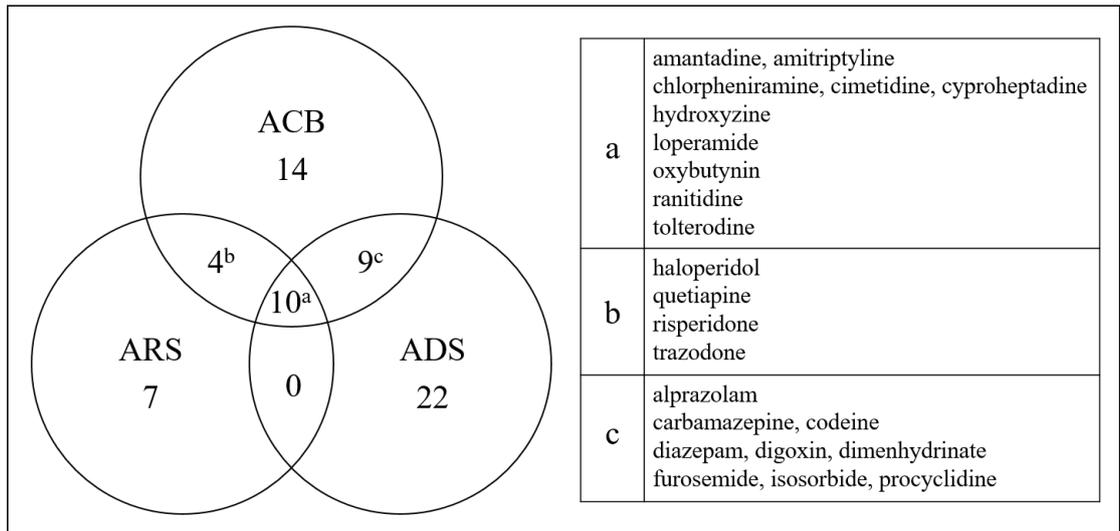


Figure 3. List of PIMs by anticholinergic scales in the LTCF formulary (2019-2021)^{26,48}

This figure was adapted and modified from reference 26, 48.

5. 처방약물 적절성 평가도구별 PIMs에 대한 노출 양상

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 두 종류의 처방약물 적절성 평가도구를 이용하여 단 한개의 PIMs도 복용하지 않는 환자는 43명(15.30%)으로 나타났고, 최소한 한 종류 이상의 평가도구를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자는 238명(84.70%), 두 종류 평가도구의 PIMs를 모두 복용한 환자는 159명(56.58%)로 나타났다. ACB, ARS, ADS 세 종류의 항콜린성 척도를 이용하여 단 한개의 PIMs도 복용하지 않는 환자는 40명(14.23%)으로 나타났고, 최소한 한 종류 이상의 항콜린성 척도를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자가 241명(85.77%), 두 종류 이상의 항콜린성 척도를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자가 213명(75.80%), 세 종류 항콜린성 척도의 PIMs를 모두 복용한 환자는 137명(48.75%)명으로 나타났다. Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, ACB, ARS, ADS 다섯 종류의 평가도구 모두를 통해 단 한개의 PIMs도 복용하지 않는 환자는 17명(6.05%)로 나타났고, 다섯 종류의 평가도구 중 최소한 한 종류 이상의 평가도구를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자가 264명(93.95%), 두 종류 이상의 평가도구를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자수가 247명(87.90%), 세 종류 이상의 평가도구를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자가 207명(73.67%), 네 종류 이상의 평가도구를 통해 PIMs를 복용한 것으로 나타난 환자가 171명(60.85%), 다섯 종류의 평가도구의 PIMs를 모두 복용한 환자는 99명(35.23%)으로 나타났다. <Table 17>

처방약물 적절성 평가도구별 PIMs에 대한 노출 양상의 빈도 분석 결과는 <Table 17>에 나타났다.⁴⁹

Table 17. Exposure patterns to PIMs per Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales based on the LTCF formulary (2019-2021)⁴⁹

Beers Criteria 2019*EU(7)-PIM list	
Exposure to PIMs	N (%)
Any exposure to criteria	238(84.70)
Exposed to more than one criteria	238(84.70)
Exposed to all criteria	159(56.58)
No exposure to criteria	43(15.30)
ACB*ARS*ADS	
Exposure to PIMs	N (%)
Any exposure to criteria	241(85.77)
Exposed to more than one criteria	241(85.77)
Exposed to more than two criteria	213(75.80)
Exposed to all criteria	137(48.75)
No exposure to criteria	40(14.23)
Beers Criteria 2019*EU(7)-PIM list*ACB*ARS*ADS	
Exposure to PIMs	N (%)
Any exposure to criteria	264(93.95)
Exposed to more than one criteria	264(93.95)
Exposed to more than two criteria	247(87.90)
Exposed to more than three criteria	207(73.67)
Exposed to more than four criteria	171(60.85)
Exposed to all criteria	99(35.23)
No exposure to criteria	17(6.05)

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale.

This table was adapted and modified from reference 49.

제 3절 처방약물 적절성 평가도구간의 일치도 검정

1. 처방약물 적절성 평가도구간의 일치도 검정

1.1. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list간의 일치도

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list간의 일치도를 나타내는 Cohen's kappa계수의 값은 0.324로 '어느 정도 일치도 (fair)'를 나타내었다. Beers Criteria 2019를 통해서는 PIMs를 복용하였지만 EU(7)-PIM list를 통해서는 PIMs를 복용하지 않은 경우 (Non-PIMs)가 34명으로 나타났고, 그 반대인 Beers Criteria 2019를 통해서는 PIMs를 복용하지 않았지만(Non-PIMs), EU(7)-PIM list을 통해서는 PIMs를 복용한 경우가 45명으로 나타났다. <Table 18-1>^{5,50}

1.2. 항콜린성 척도(ACB, ARS, ADS)간의 일치도

ACB와 ARS간의 Cohen's kappa계수는 0.631로 '상당한 일치도 (substantial)'로 나타났고, ACB와 ADS간의 Cohen's kappa계수는 0.437로 '적당한 일치도 (moderate)'로 나타났고, ARS와 ADS간의 Cohen's kappa계수는 0.183로 '약간의 일치도 (slight)'를 나타냈다. ACB를 통해서는 PIMs를 복용하였지만, ARS를 통해서는 PIMs를 복용하지 않은 경우 (Non-PIMs)가 31명으로 나타났고, 그 반대의 경우는 12명으로 나타났다. ACB를 통해서는 PIMs를 복용하였지만, ADS를 통해서는 PIMs를 복용하지 않은 경우(Non-PIMs)가 41명으로 나타났고, 그 반대의 경우는 24명으로 나타났다. ARS를 통해서는 PIMs를 복용하였지만, ADS를 통해서는 PIMs를 복용하지 않은 경우(Non-PIMs)가 49명으로 나타났고, 그 반대의 경우는 51명으로 나타났다. <Table 18-2>^{5,50}

Table 18-1. Concordance between Beers Criteria 2019 and EU(7)-PIM list based on the LTCF (2019-2021)^{5,50}

EU(7)-PIM list	Beers Criteria 2019		Total	kappa	p-value
	PIMs	Non-PIMs			
PIMs	159	45	204	0.323	<0.001*
Non-PIMs	34	43	77		
Total	193	88	281		

PIMs, potentially inappropriate medications. kappa coefficient 0-0.20 (slight), 0.21-0.40 (fair), 0.41-0.60 (moderate), 0.61-0.80 (substantial), 0.81-1.00 (almost perfect)

*Chi-square test. This table was adapted and modified from reference 5, 50.

Table 18-2. Concordance of anticholinergic scales (ACB, ARS and ADS) based on the LTCF (2019-2021)^{5,50}

ARS	ACB		Total	kappa	p-value
	PIMs	Non-PIMs			
PIMs	178	12	190	0.631	<0.001*
Non-PIMs	31	60	91		
Total	209	72	281		

ADS	ACB		Total	kappa	p-value
	PIMs	Non-PIMs			
PIMs	168	24	192	0.437	<0.001*
Non-PIMs	41	48	89		
Total	209	72	281		

ADS	ARS		Total	kappa	p-value
	PIMs	Non-PIMs			
PIMs	141	51	192	0.183	0.002*
Non-PIMs	49	40	89		
Total	190	91	281		

ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale. kappa coefficient 0-0.20 (slight), 0.21-0.40 (fair), 0.41-0.60 (moderate), 0.61-0.80 (substantial), 0.81-1.00 (almost perfect)

*Chi-square test. This table was adapted and modified from reference 5, 50.

1.3. 처방약물 적절성 평가도구간의 일치도

Beers Criteria 2019와 ACB, ARS, ADS간의 Cohen's kappa계수는 각각 순서대로 0.460 (적당한 일치도, moderate), 0.385 (어느 정도 일치도, fair), 0.134 (약간의 일치도, slight)를 나타냄으로써 Beers Criteria 2019와 항콜린성 척도간의 일치도 중 ACB와의 일치도가 가장 높았고, ADS와의 일치도가 가장 낮았다. EU(7)-PIM list와 ACB, ARS간의 Cohen's kappa계수는 각각 0.115와 0.103로 '약간의 일치도 (slight)'를 보였으며, ADS와의 Cohen's kappa계수는 0.318로 '어느 정도 일치도 (fair)'를 나타냄으로써, EU(7)-PIM list와 항콜린성 척도간의 일치도 중 ADS가 가장 높은 일치도를 나타냈다. Beers Criteria 2019를 통해서는 PIMs를 복용하였지만, ACB, ARS, ADS를 통해서는 PIMs를 복용하지 않은 경우(=0)가 각각 23명, 39명, 53명으로 나타났고, Beers Criteria 2019를 통해서는 PIMs를 복용하지 않았지만(Non-PIMs), ACB, ARS, ADS를 통해서는 PIMs를 복용한 경우(>0)가 각각 39명, 36명, 52명으로 나타났다. EU(7)-PIM list를 통해서는 PIMs를 복용하였지만, ACB, ARS, ADS를 통해서는 PIMs를 복용하지 않은 경우(=0)가 각각 46명, 60명, 46명으로 나타났고, EU(7)-PIM list를 통해서는 PIMs를 복용하지 않았지만(Non-PIMs), ACB, ARS, ADS를 통해서는 PIMs를 복용한 경우(>0)가 각각 51명, 46명, 34명으로 나타났다. <Table 19-1>, <Table 19-2>

처방약물 적절성 평가도구간의 일치도는 <Table 19-1>, <Table 19-2>에 나타냈다.⁴³

Table 19-1. Concordance between PIMs/Non-PIMs by anticholinergic scales and PIMs/Non-PIMs by Beers Criteria 2019 based on the LTCF formulary (2019-2021)⁴³

	Beers Criteria 2019		Total
	PIMs	Non-PIMs	
ACB=0	23 (8.19)	49 (17.44)	72 (25.62)
ACB>0	170 (60.50)	39 (13.88)	209 (74.38)
Total	193 (68.68)	88 (31.32)	281 (100.00)
kappa	0.460		
ARS=0	39 (13.88)	52 (18.51)	91 (32.38)
ARS>0	154 (54.80)	36 (12.81)	190 (67.62)
Total	193 (68.68)	88 (31.32)	281 (100.00)
kappa	0.385		
ADS=0	53 (18.86)	36 (12.81)	89 (31.67)
ADS>0	140 (49.82)	52 (18.51)	192 (68.33)
Total	193 (68.68)	88 (31.32)	281 (100.00)
kappa	0.134		

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale. kappa coefficient 0-0.20 (slight), 0.21-0.40 (fair), 0.41-0.60 (moderate), 0.61-0.80 (substantial), 0.81-1.00 (almost perfect)
This table was adapted and modified from reference 43.

Table 19-2. Concordance between PIMs/Non-PIMs by anticholinergic scales and PIMs/Non-PIMs by EU(7)-PIM list based on the LTCF formulary (2019-2021)⁴³

	EU(7)-PIM list		Total
	PIMs	Non-PIMs	
ACB=0	46 (16.37)	26 (9.25)	72 (25.62)
ACB>0	158 (56.23)	51 (18.15)	209 (74.38)
Total	204 (72.60)	77 (27.40)	281 (100.00)
kappa	0.115		
ARS=0	60 (21.35)	31 (11.03)	91 (32.38)
ARS>0	144 (51.25)	46 (16.37)	190 (67.62)
Total	204 (72.60)	77 (27.40)	281 (100.00)
kappa	0.103		
ADS=0	46 (16.37)	43 (15.30)	89 (31.67)
ADS>0	158 (56.23)	34 (12.10)	192 (68.33)
Total	204 (72.60)	77 (27.40)	281 (100.00)
kappa	0.318		

PIMs, potentially inappropriate medications; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale. kappa coefficient 0-0.20(slight), 0.21-0.40(fair), 0.41-0.60(moderate), 0.61-0.80(substantial), 0.81-1.00 (almost perfect)
 This table was adapted and modified from reference 43.

제 4절 PIMs 복용과 관련된 인자의 분석

1. PIMs 복용과 관련된 인자의 다변량 회귀분석

1.1. Beers Criteria 2019

재원일수가 180-364일에 비해 730일 이상에서 Beer Criteria 2019에 노출될 확률이 3.072배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 20-1>

1.2. EU(7)-PIM list

처방받은 약물의 수가 1-4개에 비해 10개 이상에서 EU(7)-PIM list에 노출될 확률이 5.295배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 20-1>

1.3. 항콜린성 척도

1.3.1. ACB

나이 그룹 중 65-74세에 비해 75-84세, 85세 이상에서 ACB에 노출될 확률이 각각 4.447배, 4.510배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). 재원일수가 180-364일에 비해 730일 이상에서 ACB에 노출될 확률이 4.295배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.050$). 동반질환의 수가 1-2개에 비해 3-4와 5-7개에서 ACB에 노출될 확률이 각각 4.673배, 4.759배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P < 0.050$). 처방받은 약물의 수가 1-4개에 비해 10개 이상에서 ACB에 노출될 확률이 7.572배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 20-1>

1.3.2. ARS

재원일수가 180-364일에 비해 730일 이상에서 ARS에 노출될 확률이 3.594배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.050$). vW ECI가 0에 비해서 1-5, 6-10 이상에서 ARS에 노출될 확률이 각각 0.333, 0.235배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 20-1>, <Table 20-2>

1.3.3. ADS

처방받은 약물의 수가 1-4개에 비해 10개 이상에서 ADS에 노출될 확률이 20.297배 높았으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.050$). <Table 20-1>

PIMs 복용과 관련된 인자의 다변량 회귀분석 결과는 <Table 20-1>, <Table 20-2>에 나타내었다.^{5,51}

Table 20-1. Multivariate logistic regression analysis of factors associated with PIMs use by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales^{5,51}

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		ACB		ARS		ADS	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
Gender										
Male (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Female	0.741 (0.35-1.54)	0.427	0.770 (0.34-1.70)	0.522	0.571 (0.23-1.34)	0.203	0.784 (0.37-1.68)	0.524	1.001 (0.43-2.26)	.
Age										
65-74 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75-84	1.951 (0.64-5.97)	0.241	1.150 (0.36-3.45)	0.807	4.447 (1.34-15.33)	0.015	1.245 (0.39-3.78)	0.703	2.031 (0.63-6.59)	0.232
≥85	1.772 (0.56-5.52)	0.325	0.767 (0.23-2.33)	0.646	4.510 (1.33-15.81)	0.02	1.106 (0.34-3.43)	0.864	1.804 (0.55-5.95)	0.327
Hospitalization days										
180-364 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
365-729	1.383 (0.69-2.78)	0.360	0.899 (0.43-1.87)	0.776	1.505 (0.71-3.21)	0.283	1.344 (0.68-2.68)	0.397	0.866 (0.41-1.83)	0.706
≥730	3.072 (1.49-6.51)	0.002	1.352 (0.65-2.84)	0.421	4.295 (1.91-10.09)	0.001	3.594 (1.75-7.62)	0.001	1.252 (0.59-2.67)	0.559

Table 20-1. (continued)

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		ACB		ARS		ADS	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
No. of comorbidity										
1-2 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-4	1.753 (0.46-6.37)	0.399	2.061 (0.50-7.99)	0.307	4.673 (1.26-18.13)	0.021	1.699 (0.47-6.20)	0.415	3.189 (0.84-12.72)	0.087
5-7	1.265 (0.33-4.69)	0.727	1.879 (0.45-7.44)	0.377	4.759 (1.22-19.26)	0.025	2.258 (0.61-8.52)	0.222	3.408 (0.87-14.09)	0.078
8-9	3.159 (0.66-15.53)	0.149	3.209 (0.62-16.70)	0.161	3.476 (0.73-17.48)	0.119	2.085 (0.46-9.57)	0.337	5.502 (1.09-30.32)	0.038
≥10	3.211 (0.58-18.80)	0.180	1.318 (0.24-7.24)	0.750	3.275 (0.59-19.57)	0.178	2.735 (0.53-14.95)	0.232	2.074 (0.36-12.56)	0.413
No. of Medications										
1-4 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-9	1.979 (0.62-6.28)	0.248	2.370 (0.75-7.51)	0.139	1.980 (0.58-6.64)	0.271	0.711 (0.20-2.30)	0.574	4.421 (1.36-16.48)	0.013
≥10	3.412 (0.97-12.00)	0.055	5.295 (1.51-18.97)	0.010	7.572 (1.94-30.51)	0.004	2.181 (0.58-7.86)	0.241	20.297 (5.44-87.59)	<0.001

PIM, potentially inappropriate medication; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

This table was adapted and modified from reference 5, 51.

Table 20-2. Multivariate logistic regression analysis of comorbidity index associated with PIMs use by Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list and anticholinergic scales^{5,51}

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		ACB		ARS		ADS	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
Comorbidity Index										
CCI										
0 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	1.015 (0.08-13.38)	0.990	2.671 (0.19-74.72)	0.476	0.432 (0.03-6.23)	0.529	0.173 (0.01-2.57)	0.209	>999.999 (0.45-.)	0.132
2	0.550 (0.04-7.94)	0.651	1.666 (0.11-50.30)	0.725	0.247 (0.01-4.03)	0.318	0.149 (0.01-2.42)	0.185	>999.999 (0.24-.)	0.222
3	0.492 (0.03-7.96)	0.609	3.648 (0.21-121.20)	0.387	0.259 (0.01-4.88)	0.361	0.128 (0.01-2.34)	0.169	>999.999 (0.23-.)	0.225
4	0.171 (0.008-3.444)	0.2434	0.981 (0.04-37.76)	0.991	0.913 (0.03-28.78)	0.958	0.205 (0.01-4.81)	0.331	>999.999 (0.67-.)	0.079
≥5	0.217 (0.009-5.096)	0.3375	0.652 (0.024-28.439)	0.8074	0.148 (0.004-4.585)	0.2732	0.092 (0.002-2.465)	0.1577	>999.999 (0.04-.)	0.478

Table 20-2. (continued)

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		ACB		ARS		ADS	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
uCCI										
0 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	0.859 (0.06-12.29)	0.908	1.396 (0.04-27.38)	0.829	3.237 (0.18-71.49)	0.427	4.547 (0.29-138.91)	0.288	<0.001 (-.4.46)	0.208
2	2.623 (0.28-24.38)	0.374	0.796 (0.04-7.45)	0.852	3.338 (0.35-31.85)	0.277	6.121 (0.62-141.94)	0.124	<0.001 (-.1.74)	0.115
3	2.970 (0.27-33.60)	0.360	0.740 (0.03-8.67)	0.820	3.280 (0.27-40.46)	0.336	8.351 (0.68-219.67)	0.098	<0.001 (-.1.26)	0.071
4	3.333 (0.26-43.44)	0.343	0.782 (0.03-11.15)	0.863	6.801 (0.45-103.81)	0.160	11.282 (0.80-321.36)	0.073	<0.001 (-.1.21)	0.065
≥5	0.827 (0.04-19.22)	0.905	1.539 (0.03-79.89)	0.818	2.290 (0.07-101.16)	0.649	4.151 (0.17-175.30)	0.391	2.904 (.-.)	.

Table 20-2. (continued)

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		ACB		ARS		ADS	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
ECI										
0 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	2.088 (0.73-5.87)	0.166	0.626 (0.19-1.87)	0.409	2.420 (0.80-7.23)	0.116	1.361 (0.47-3.79)	0.560	0.722 (0.23-2.12)	0.560
2	2.883 (0.83-9.96)	0.094	0.676 (0.17-2.46)	0.559	1.363 (0.36-5.00)	0.644	1.435 (0.41-4.93)	0.569	0.482 (0.13-1.71)	0.264
3	3.770 (0.79-18.44)	0.096	0.787 (0.15-4.05)	0.776	2.116 (0.38-12.05)	0.393	2.032 (0.43-9.69)	0.372	0.757 (0.14-3.97)	0.743
4	2.628 (0.37-19.55)	0.333	0.487 (0.06-4.00)	0.497	5.434 (0.54-72.93)	0.156	1.754 (0.26-12.41)	0.567	2.905 (0.28-41.80)	0.384
≥5	2.641 (0.10-105.42)	0.566	0.440 (0.02-14.91)	0.607	0.492 (0.02-22.39)	0.687	0.091 (0.01-1.69)	0.108	>999.999 (0.14-.)	0.298

Table 20-2. (continued)

	Beers Criteria 2019		EU(7)-PIM list		ACB		ARS		ADS	
	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value	OR(95%CI)	p-value
vW ECI										
<0	0.543 (0.13-2.55)	0.420	0.507 (0.13-2.08)	0.333	0.788 (0.18-4.10)	0.764	2.342 (0.46-20.81)	0.332	0.587 (0.15-2.51)	0.461
0 (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-5	0.477 (0.17-1.34)	0.160	0.380 (0.13-1.08)	0.068	0.834 (0.27-2.59)	0.752	0.333 (0.12-0.93)	0.036	0.973 (0.34-2.82)	0.963
6-10	0.752 (0.26-2.31)	0.611	1.062 (0.36-3.36)	0.916	0.413 (0.12-1.38)	0.150	0.235 (0.08-0.67)	0.007	0.785 (0.26-2.42)	0.670

PIM, potentially inappropriate medication; ACB, anticholinergic cognitive burden; ARS, anticholinergic risk scale; ADS, anticholinergic drug scale; OR, odds ratio; CI, confidence interval; CCI, Charlson comorbidity index; uCCI, updated Charlson comorbidity index; ECI, Elixhauser comorbidity index; vW ECI, van Walraven Elixhauser comorbidity index.

This table was adapted and modified from reference 5, 51.

제 4장 고찰

본 연구는 2019년부터 2021년까지 국내 단일 요양병원에서 노인환자에게 처방된 약물에 대해 Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, 항콜린성 척도(ACB, ARS, ADS)와 같은 처방약물 적절성 평가도구를 활용하여 처방의 적절성을 비교분석하고, PIMs를 복용하는데 영향을 미치는 요인에 대해 분석하였다. 지금까지 처방약물 적절성 평가도구간의 비교분석이나 일치도 분석과 같은 많은 비교 연구들이 수행되었지만,²⁵⁻³¹ 국내에는 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list를 직접 비교분석한 연구가 부족한 실정이다. 더 나아가 항콜린성 척도인 ACB, ARS, ADS까지 활용하여 각 처방약물 적절성 평가도구간의 비교분석을 통해 처방적절성을 평가한 연구도 매우 드물다고 볼 수 있다. 또한 많은 연구들이 처방약물 적절성 평가도구간의 비교를 통해 어떤 평가도구가 PIMs를 평가하는데 더 적합하거나 효과적인지에 초점이 맞추어져 있다면,^{25,51-53} 본 연구는 단일의 처방약물 적절성 평가도구로는 PIMs를 평가하는데 미비한 부분이 존재할 수 있기 때문에 여러 가지 처방약물 적절성 평가도구를 활용하였다. 어떤 평가도구가 PIMs를 평가하는데 더 적합하고 효과적인지 비교는 물론 일치도 분석과 PIMs 복용에 영향을 미치는 요인에 대한 분석까지 수행하여 각 평가도구에서 미비한 부분을 상호 보완할 수 있다는데 그 의의가 있다. 이 연구 결과를 토대로 노인환자의 처방 약물에 부적절하거나 불필요한 약물 병용 및 중복 처방을 사전에 예방하여 효과적이고 안전한 약물치료를 제공하고, PIMs의 노인환자 사용 기준에 대한 기초 평가 도구로서 제공될 수 있다.

본 연구에서 2019년부터 2021년까지 전체 입원환자는 남자 185명, 여자 444명으로 1 : 2.4의 비율이고, 최종적으로 연구 대상인 남녀의 비율을 보면 남자 66명, 여자 215명으로 약 1 : 3.3(성비 약 30.7)의 비율로 나타났다. 2022년 고령자 통계에 따르면 22년 65세 이상 고령인구 성별 비중은 남자가 15.3%, 여자가 19.7%로 여자가 남자보다 4.4%p가 더 높으며 비율은 약 1 : 1.3으로 여자가 남자보다 더 많다! 그럼에도 불구하고 본 연구가 진행된 요양병원의 자료로는 65세 이상 고령인구 전체 남녀 비율의 통계를 대표할 수 없기 때문에 본 연구에서 도출된 성별의 차이는 해당 요양병원만의 특수한 경우라고 사료된다. 본 연구에서는 나이를 65-74세, 75세-84세, 85세 이상의 세 그룹

으로 분류를 하였지만, 실제 연구 결과 85세 미만과 85세 이상을 비교했을 때 142명과 139명으로 거의 동일한 빈도를 나타냈다. 따라서 나이 분류를 변경(e.g. <85 vs >85)하여 적용한 후속 연구도 유의미한 결과가 나올 수 있을 것으로 기대된다.

전체 환자 중 가장 많이 앓고 있는 질환으로는 치매 238명(84.70%), 고혈압 181명(64.41%), 당뇨 91명(32.38%), 뇌혈관질환 64명(22.78%) 순으로 나타났다. 2020 요양병원 백서의 2019년도 요양병원 환자 구성의 질병별 구성비(%)를 살펴보면 치매 41.4%, 뇌졸중 및 뇌졸중후유증 26.6%, 고혈압 7.5%, 당뇨 5.8%로 구성비(%)의 차이가 있을 뿐 대부분 비슷한 질병군임을 확인할 수 있다.⁵⁴ 즉, 본 연구가 진행된 요양병원의 질병별 구성비가 전체 요양병원의 질병별 구성비와 크게 다르지 않음을 알 수 있다.⁵⁴ 본 연구가 진행된 요양병원처럼 만성질환을 앓고 있는 환자가 표본의 대다수를 차지하는 경우에는 각 동반질환지수의 개발 목적에 맞춰 3개월, 6개월, 1년뒤 사망률 혹은 병원 내 사망률을 실제로 측정할 수 있는 빅데이터 연구를 통해 어떠한 동반질환지수가 사망률을 예측하는데 더 적합하거나 유효한지에 대한 상세한 후속 연구도 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 표본의 숫자가 크지 않아 동반질환지수간의 차이와 유효성의 정도를 나타내는데 유의미한 결과가 도출되지 않았다.

다제약물복용(polypharmacy)이란 여러 종류의 약을 동시에 복용하는 것을 얘기한다. 보편적으로 명확하게 합의된 정의가 있는 건 아니지만, 보통 5개 이상의 약물을 복용하는 것으로 정의를 한다.^{55,56} 다제약물복용은 약물과 약물의 상호작용, 약물과 질병의 상호작용, 약물유해반응, PIMs 복용과 같은 약물관련 문제, 낙상, 골절, 신부전과 같은 약물이상반응, 신체기능 감소 및 인지기능 저하, 입원 등 여러 가지 다양한 부정적인 임상결과와 연관 지을 수 있다.^{55,56} 본 연구에서 복용하는 약물의 개수는 5-9개가 166명(59.07%)으로 가장 많았고, 10개의 약물을 복용하는 사람은 98명(34.88%)로 나타났다. *OECD Health Care Quality and Outcomes Indicators, Australia 2021*에 따르면 75세 이상 5개 이상의 약물을 복용하는 환자의 OECD 평균이 42.4%로 본 연구에서는 더 높은 비율을 나타냈다.⁵⁷ 또한 2022년도에 발표된 *Cho, H. J. et al.*의 2010-2019 국민건강보험공단의 65세 이상 외래진료를 받은 노인환자를 분석한 청구 자료에 따르면, 2019년 5개 이상의 약물을 90일 이상, 180일 이상 복용한 비율이 각각 41.8%, 38.1%로 나타났고, 10개 이상의 약물을 90일 이상, 180일 이상 복용한 비율이 각각 14.4%, 9.4%로 나타났는데,⁵⁸ OECD 평균인 42.4%와 비교했을 때와 마찬가지로 본 연구가 진행된 요

양병원에서 다제약물복용과 관련된 비율이 더 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 연구가 진행된 요양병원에 입원환 환자들의 동반질환 종류 및 의약품목록집(formulary)의 종류에 따라 다제약물복용의 비율이 달라질 수가 있고, 또한 담당의의 처방패턴에 따라 달라질 수 있는 결과로 추측된다.

Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list로 평가할 수 있는 최소 1개 이상의 PIMs의 빈도는 각각 193명(68.68%), 204명(72.60%)으로 본 연구에서는 EU(7)-PIM list에서 더 많은 환자가 PIMs를 복용하는 것으로 나타났는데, 2021년도에 발표된 *Perpétuo, C. et al.*의 연구에 따르면 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에서 평가할 수 있는 PIMs의 빈도는 각각 92.0%, 79.7%로 나타났고,²⁶ 2023년도에 발표된 *Paulamäki, J. et al.*의 연구에서도 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에서 각각 55.3%, 37.5%의 빈도로 Beers Criteria 2019에서 더 높은 빈도로 PIMs를 평가할 수 있음을 알 수 있다.⁵⁹ 2022년도에 발표된 *Lisowska, A. et al.*의 연구에서도 최소 1개 이상의 PIMs을 복용하는 빈도 역시 Beers Criteria 2019에서 78%, EU(7)-PIM list에서 72%로 Beers Criteria 2019에서 더 높은 빈도를 확인할 수 있다.⁶⁰ 반대로 2020년도에 발표된 *Monteiro, C. et al.*의 연구에 따르면 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에서 각각 56.6%, 64.4%로 EU(7)-PIM list에서 더 높은 빈도의 PIMs를 평가할 수 있는데,⁶¹ 이렇게 연구마다 상반된 결과를 보이는 것은 어떤 연구 환경인지에 따라 각 처방약물 적절성 평가도구로 평가할 수 있는 PIMs의 종류가 달라질 뿐만 아니라, 각 나라마다 의약품 시장에서 통용되고 있는 약물 차이 등에 따라 여러 가지 원인이 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 도출된 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에서 평가할 수 있는 상위 10개의 PIMs를 보면 Beers Criteria 2019에서는 quetiapine이 87명(30.96%)로 가장 높은 빈도를 나타냈고, zolpidem이 28명(9.96%), alprazolam과 lansoprazole이 26명(9.25%), clonazepam이 그 뒤를 이어 24명(8.54%)를 나타냈다. EU(7)-PIM list에서는 Ginkgo biloba가 54명(19.22%)으로 가장 높은 빈도를 나타내었고, 순서대로 ranitidine이 31명(11.03%), alprazolam과 lansoprazole이 26명(9.25%), clonazepam이 24명(8.54%)으로 나타났다. 전체적으로 두 종류의 처방약물 적절성 평가도구를 비교하면 PPI에 해당하는 lansoprazole과 Benzodiazepines에 해당하는 alprazolam, clonazepam이 공통으로 포함되어 있음을 알 수 있다. Quetiapine의 경우 EU(7)-PIM list에서는 PIM으로 분류하지 않았고, Ginkgo biloba의 경우 Beers Criteria 2019에서 PIM으로 분류하지 않았기 때문에 두 종

류의 처방약물 적절성 평가도구에서 서로 다른 결과가 도출되었고, zolpidem의 경우 EU(7)-PIM list에서는 하루에 5mg를 초과하는 용량에 대해서만 PIM으로 분류하는데,⁶ Beers Criteria 2019에서는 zolpidem의 용량과 관계없이 PIM으로 분류했기 때문에 zolpidem이 두 번째로 많은 빈도를 나타낸 PIM이었다. EU(7)-PIM list에서 ranitidine은 두 번째로 많은 빈도를 나타낸 PIM인데, NDMA (N-Nitrosodimethylamine) 검출과 관련된 발암성 이슈로 인해 2020년 4월 1일 FDA에서 공식적으로 시장 철수를 발표한 성분으로,⁶² 본 연구의 연구 기간인 2019-2021 동안에 사용된 시기가 있었고, 시장 철수 이후 cimetidine과 famotidine 성분의 H2-blocker로 변경되었다. 2021년도에 발표된 *Perpétuo, C. et al.*의 연구에서 나타낸 상위 5개의 PIMs를 보면 Beers Criteria 2019에서 각각 furosemide, metoclopramide, haloperidol, spironolactone, quetiapine 순서대로 나타났고, EU(7)-PIM list에서는 metoclopramide, haloperidol, bisacodyl, alprazolam, digoxin으로 본 연구 결과와는 다른 양상을 나타내었지만,²⁶ 2019년도에 발표된 Beers Criteria 2015, STOPP criteria, Chinese criteria를 비교한 *Ma, Z., Zhang et al.*의 연구에 따르면 Beers Criteria로 평가한 PIMs는 PPIs, diuretics, benzodiazepines 순으로 나타나 본 연구와 비슷한 결과가 도출됐음을 알 수 있다.⁵

Beers Criteria 2019에서 평가할 수 있는 quetiapine은 불면증에 보조요법으로도 사용되는 약물이다.⁶³ 요양병원의 특성상 노인환자가 많고 그 중에서도 특히 치매환자가 많은데, 치매환자의 경우 질병으로 인한 잦은 각성, 낮은 수면효율, 과도한 낮잠 등으로 인해 불면증을 겪게 된다.⁶⁴ 그러한 이유로 quetiapine이나 zolpidem과 같은 약물을 많이 사용되게 되고, quetiapine은 Beers Criteria 2019에서 뇌혈관 질환의 위험 증가, 치매환자에게 인지기능 저하 및 사망률 증가를 이유로 zolpidem은 섬망, 낙상, 골절 등의 이유로 PIM으로 분류된 약물이다.¹⁰ Quetiapine은 Beers Criteria 2019에서 정신분열병이나 양극성장애 외의 사용은 피하라고 되어있는만큼 치매환자에게 수면보조요법으로 quetiapine을 사용하는 것은 주의가 필요할 것으로 사료된다.¹⁰

본 연구에서 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list의 일치도는 0.3235로 어느 정도 일치도 (fair)로 나타났다. 2021년도에 발표된 *Perpétuo, C. et al.*의 연구에 따르면 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list의 일치도는 0.596으로 적당한 일치도 (moderate)로 나타났고,²⁶ 본 연구와 큰 차이를 보이지 않았다.

항콜린성 척도를 비교분석한 결과를 살펴보면, ACB, ARS, ADS로 평가된 PIMs (항

콜린성 약물)를 복용한 환자는 209명(74.38%), 190명(67.62%), 192명(68.33%)으로 ACB에서 가장 높은 빈도로 나타났으며, 각 척도마다 평균적으로 복용하는 PIMs의 개수는 1.22개, 1.04개, 1.08개로 ACB로 평가할 수 있는 PIMs의 개수가 세 종류의 항콜린성 척도 중 가장 많았다. 항콜린성 척도는 항콜린성 약물에 점수를 부여하여 합산하는 방식으로 항콜린성 부담을 측정하는데, ACB, ARS, ADS의 평균점수는 순서대로 2.35점, 1.62점, 1.84점으로 ACB에서 가장 높은 점수가 나타났다. 본 연구에서 항콜린성 약물에 노출된 빈도와 평균적으로 복용하는 항콜린성 약물의 개수, 척도별 평균점수에서 전체적으로 ACB가 가장 높은 것을 확인할 수 있다. 이는 ACB, ADS, ARS세 종류의 항콜린성 척도를 비교한 선행연구들에서 항콜린성 약물의 노출 정도를 평가하는데, ACB의 빈도가 가장 높은 연구 결과도 있고,^{65,66} 항콜린성 부담을 측정하는 점수를 비교했을 때 ACB에서 가장 높게 나타난 연구 결과도 있다.⁶⁷ 또한 항콜린성 약물의 노출 정도에 대한 빈도가 ADS, ACB, ARS순으로 나타난 선행연구도 있었다.⁶⁸ 이러한 선행연구의 결과들은 어떤 연구 환경인지에 따라 어떤 항콜린성 척도가 더 적합한지 그리고 더 효과적으로 항콜린성 부담을 측정할 수 있는지에 대해 다른 결과가 도출될 수 있을 것으로 사료된다. 하지만 본 연구가 진행된 요양병원에서 84.70%(238명)에 해당하는 노인환자들이 앓고 있는 질병은 인지기능 손상을 주 증상으로 하는 치매이다. 이것은 ACB가 항콜린성 약물과 노인환자의 인지기능 손상과의 관계에 대한 문헌적 리뷰를 통해 실제 병원 및 장기요양시설과 같은 임상현장에서 노인환자에게 사용되는 항콜린성 약물 처방의 질과 안전성을 향상시키고, 임상자에게 항콜린성 약물에 대한 실용적인 가이드를 제시하기 위함이라고 밝히고 있기 때문에¹⁷ 본 연구에서는 항콜린성 부담을 측정하는데 세 종류의 항콜린성 척도 중 ACB가 가장 적합한 도구임을 확인할 수 있다. 항콜린성 척도간의 일치도를 보면 ACB-ARS의 일치도는 0.631 (상당한 일치도, substantial), ACB-ADS의 일치도는 0.437 (적당한 일치도, moderate), ARS-ADS의 일치도는 0.183 (약간의 일치도, slight)로 나타났는데, ACB, ADS, ARS간의 일치도 분석을 진행한 여러 선행연구 중 2013년도에 발표된 *Lertxundi, U. et al.*의 연구에 따르면 ACB-ARS, ACB-ADS, ARS-ADS의 일치도가 순서대로 0.252, 0.210, 0.199로 대체적으로 낮은 일치도를 나타냈고,⁶⁷ 2022년도에 발표된 *Tristancho-Pérez, Á. et al.*의 연구에 따르면 ACB-ARS, ACB-ADS, ARS-ADS의 일치도가 각각 0.325, 0.499, 0.347로 나타난 연구 결과도 있다.⁶⁹ 동일한 항콜린성 척도를 사용했다 하더라도 나라마다 의약

품 시장에서 사용되는 항콜린성 약물의 종류가 다를 수 있고, 특정 질병을 앓고 있는 환자나 특정 연구 환경에서 어떻게 이루어진 연구인지에 따라 결과는 각기 다르게 나타날 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 Beers Criteria 2019와 항콜린성 척도간의 일치도, EU(7)-PIM list와 항콜린성 척도간의 일치도를 보면 kappa계수 값이 0.134-0.460, 0.103-0.318로 대체적으로 낮은 일치도를 확인할 수 있다. Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list를 통해서는 PIMs를 복용하고 있지 않지만(Non-PIMs), 항콜린성 척도를 통해서는 PIMs (항콜린성 약물)를 복용하고 있는 경우와 그 반대인 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list를 통해서는 PIMs를 복용하고 있지만, 항콜린성 척도를 통해서는 PIMs를 복용하지 않고 있는 경우가 이 연구에서는 중요한 의미를 지닌다. 뿐만 아니라 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list와의 일치도, 항콜린성 척도간의 일치도를 포함한 모든 일치도 분석에서 kappa 계수 값이 낮을수록 서로 겹치지 않는 PIMs의 종류가 많게 되고, 이는 하나의 평가도구만으로는 모든 종류의 PIMs를 평가하기에는 미비할 수 있음을 나타낸다. 또한 이러한 명시적인 평가도구의 한계는 대부분의 평가도구가 특정 국가별 가이드라인, 의약품 시장, 처방패턴에 맞춰서 개발되었다는 것이다. 그러므로 다른 나라에서 적용하기에는 여러 가지 제한점이 따르고, 유럽 내 데이터베이스를 분석하기 위한 유럽 여러 국가의 의약품 시장을 포괄하는 평가도구를 만들기 위한 목적이 EU(7)-PIM list이므로, 특정 국가만을 위한 평가도구로는 유럽 내에서도 폭넓게 적용할 수가 없다.⁶ 미국과 유럽의 의약품 승인 여부 및 사용되는 약물의 종류가 다르기 때문에 Beers Criteria 2019로 유럽의 국가에서 사용하기에는 미비한 부분이 있고, EU(7)-PIM list로 미국에서 사용하기에도 미비한 부분이 있을 수 있으므로 각각의 평가도구를 상호 보완하고 더 나아가 항콜린성 약물도 PIMs로 포함하여 폭넓게 적용하는 것이 노인환자의 처방약물 적절성을 평가하는데 더 효과적이라고 사료된다.

처방약물 적절성 평가도구간의 일치도 분석과 관계없이 노인환자의 PIMs와 관련된 유해반응 중 하나는 낙상과 관계된 것이다. 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에 따르면 65세 이상 성인에게 낙상은 사망의 주요 원인이라고 밝히고 있다.⁷⁰ Beers Criteria 2019의 ‘특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물’ 카테고리의 낙상 또는 골절과 관련된 약물군으로에는 항경련제, 항정신병제, 벤조디아제핀, 항우울제, 오피오이드 등을 확인할 수 있고,¹⁰ EU(7)-PIM list에서도 낙상과 관련

된 약물군으로 항경련제, 항정신병제, 항불안제, 수면제 및 진정제, 항우울제, 항치매약 등을 제시하고 있다.⁶ 또한 항콜린성 약물 및 척도와 관련된 많은 연구에서 항콜린성 약물의 유해반응으로 낙상을 확인할 수 있었다.^{16,18,24,28} 본 연구가 진행된 곳은 65세 이상의 노인환자가 대부분인 요양병원으로 위의 낙상과 관련된 약물군에 해당하는 quetiapine, zolpidem, amitriptyline, Ginkgo biloba, chlorpheniramine, dimenhydrinate 등이 많이 사용되고 있다. 본 연구에서는 PIMs와 낙상위험도와 관련된 내용을 다루지는 않았지만, 낙상은 요양병원에서 중요하게 다루어야 할 주제이므로 이와 관련된 후속 연구가 필요하다고 사료된다.

PIMs사용과 관련된 인자의 다변량 회귀분석에서 Beers Criteria 2019는 재원일수가 길수록 PIMs에 노출될 확률이 3.072배 높았는데, 이는 2019년도에 발표된 *Ma, Z., Zhang, C. et al.*의 연구를 통해서도 재원일수에 따른 PIMs에 노출될 확률이 1.070배 높다는 결과로 뒷받침 할 수 있다.⁵ EU(7)-PIM list에서는 복용하는 약물의 수가 10개 이상에서 PIMs에 노출될 확률이 5.295배 높았는데, 이는 2021년도에 발표된 *Zhang, H. et al.*의 연구에 따르면 3개 미만의 약물을 복용할 때에 비해 4-6개의 약물을 복용할 때는 4.2배, 7-9개의 약물을 복용할 때는 8.90배, 10-12개의 약물을 복용할 때는 15.82 배, 12개를 초과하는 약물을 복용할 때는 PIMs에 노출될 확률이 34.96배 높다는 결과와 유사한 것으로 나타났다.⁵¹ 항콜린성 척도인 ACB와 ADS는 모두 복용하는 약물의 수가 1-4개에 비해 10개 이상에서 PIMs에 노출될 확률이 7.572배, 20.297배 높고, ACB에서는 나이 그룹 중 65-74세에 비해 75-84세, 85세 이상에서 PIMs에 노출될 확률이 높았다. 그리고 동반질환의 숫자가 많을수록 ACB에 따른 PIMs에 노출될 확률이 높다는 것을 확인할 수 있는데, 이는 2020년도에 발표된 *Valladales-Restrepo, L. F. et al.*의 연구를 통해서도 유사한 결과를 확인할 수 있다.²⁹

본 연구가 수행되는 도중에 업데이트된 Beers Criteria 2023버전이 발표되었다. 본 연구의 요양병원과 관련 있는 항목으로는 ‘특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물’ 카테고리의 섬망이 있을 때 주의해야 할 약물 중 ranitidine이 미국의약품 시장에서 철수하여 Beers Criteria 2019버전으로부터 삭제되었고, ‘대부분의 노인에게 부적절한 약물’ 카테고리에서 warfarin이 새로운 자료 및 국가별 권고 사항과 전문가 지침의 변경으로 Beers Criteria 2019버전으로부터 추가되었다.⁷¹ ‘특정 질환이 있는 노인에게 부적절한 약물’ 카테고리에 섬망에서 opioids가 새로운 자료로 인해 추가되었고, 낙상이

나 골절의 병력이 있는 경우 항콜린성 약물이 새로운 자료와 권고 사항 전반에 걸친 일관성으로 인해 Beers Criteria 2019버전으로부터 추가되었다.⁷¹ Aspirin은 새로운 근거에 기초하여 카테고리가 변경되었고, rivaroxaban은 축적된 근거에 기초하여 aspirin과 마찬가지로 Beers Criteria 2019의 ‘노인에게 주의를 요하는 약물’ 카테고리에서 Beers Criteria 2023의 ‘대부분의 노인에게 부적절한 약물’ 카테고리로 변경이 되었다.⁷¹ 본 연구의 요양병원 환자 중 연구 기간 내 warfarin을 복용하는 환자는 1명으로 확인되었고, 항콜린성 약물을 복용하는 환자들은 항콜린성 척도에 따라 190-209명, 낙상은 노인 환자의 사망률과도 관계가 있는 만큼 새로운 버전의 Beers Criteria 2023을 활용하여 처방약물의 적절성을 분석하는 후속 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

본 연구가 갖는 몇 가지의 제한점이 있다. 첫째, 전자의무기록지를 활용하여 후향적으로 분석한 연구이므로 약물 조사 시점에 2주마다 정기적으로 내는 정규처방을 제외한 추가적으로 처방되는 약물, 필요시 복용하는 약물, 응급약물, 일회성약물 등에 대한 정보가 반영되지 않았으므로 약물 조사 시점에 따라 복용하는 약의 종류가 달라질 수 있다. 또한 주사제의 경우 특정한 임상적 상황에서 담당의의 판단에 의해 사용되므로 제외하였는데, 정규오더 외의 모든 처방 혹은 처방된 주사제에 PIMs가 포함되어있었다고 가정을 한다면 이는 Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list 그리고 항콜린성 척도에 따른 PIMs의 사용 빈도가 달라질 수 있고, 이러한 약물의 사용이 정규오더에 어떠한 영향을 미쳤는지 알 수 없으므로 PIMs에 대한 적절성 평가에 영향을 미쳤을 수 있다. 대표적인 예로 Cyproheptadine은 항히스타민제로서 cyanocobalamin, DL-carnitine, L-lysine 과의 조합으로 식욕촉진제로 사용되는데 이 약물은 대부분 필요시 처방 혹은 추가오더로만 처방이 되므로 정규오더만 조사하여 분석을 진행한 본 연구에서는 Beers Criteria 2019, ACB, ARS, ADS를 통하여 PIMs로 평가하지 못했다. 둘째, 이 연구는 처방된 약물의 종류로만 분석을 진행하였다. EU(7)-PIM list에는 용량에 따라 PIMs이 되거나 Non-PIMs이 되는 약물의 종류가 있지만, 대부분의 약물이 용량과 관계없이 약물의 종류로서만 PIMs여부를 판단한다는 점이 명시적인 평가도구의 단점이기도 하며, 실제로 노인환자에게 사용되는 PIMs의 적절성을 평가하는데 약물의 용량과 관련하여 노인 환자에게 약물이 미치는 영향은 알 수 없다. 셋째, 본 연구의 표본집단으로 선정된 단일 요양병원이 국내의 모든 요양병원을 대표할 수는 없다. 같은 65세 이상의 노인 환자라 할지라도 급성기병원과 요양병원의 차이가 있고, 환자의 기저질환에 따른 동반

질환의 상태, 만성질환자의 유병률, 임상현장에 따른 처방패턴의 변화에 따라 사용하는 의약품목록에도 차이가 있을 수 있다. 넷째, 본 연구에 사용된 처방약물 적절성 평가도구들의 출시연도가 Beers Criteria는 2019년도, EU(7)-PIM list는 2015년도, ACB와 ARS는 2008년도, ADS는 2006년도로 차이가 나는데, 출시년도 이후로 새로 나온 약물을 반영하지 못한다거나 최신 지견에 따라 PIMs의 카테고리가 변경되는 등의 변화가 적용이 되지 않을 수 있기 때문에 비교적 최근에 출시된 Beers Criteria 2019와 다른 평가도구를 비교하기에는 그 민감도가 떨어질 수 있다. 비교하고자 하는 처방약물 적절성 평가도구의 출시된 날짜가 비슷한 도구들을 활용하여 비교분석 할 수 있는 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다. 마지막으로, 새로운 버전의 업데이트된 Beers Criteria 2023이 발표되었는데, 본 연구의 연구 기간 이후인 2023년도에 발표가 되었기 때문에 본 연구에서는 Beers Criteria 2023을 활용하여 노인환자에게 처방되는 약물의 적절성 평가를 수행하지 못하였다.

Part II. 의약품부작용보고원시자료를 활용한 노인 처방약물의 안전성 평가

제 1장 서론

제 1절 연구 배경 및 연구 목적

1. 연구 배경

Part II 연구는 빅데이터 자료(2018-2020 의약품부작용보고원시자료)를 활용하여 노인 환자에게 처방된 약물의 안전성을 평가한 연구이다. Part I의 노인환자 처방적절성 평가에 대한 연구는 국내 지역사회의 단일 요양병원에서 수행된 연구로서 노인환자에게 처방된 약물에 대한 대표성을 띠지 못하기 때문에 그 한계점이 존재한다. 따라서 Part I 연구의 보완으로 Part II 연구는 보다 많은 수의 자료를 활용하여 연구 결과의 보편성을 강화하고 처방약물의 안전성 평가와 관련한 심층적인 연구를 하고자 함이다. Part II 연구를 진행하기에 앞서 관련 배경과 용어정리를 선행하여 기술하고자 한다.

WHO에 따르면 약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)이란 사람에게 일반적으로 사용되는 용량에서 발생한 유해하고 의도하지 않은 약물에 대한 반응이라고 정의를 하고 있다.⁷² ADR은 환자의 입원 기간을 연장하고, 입원비 및 의료비용을 증가시키며 사망에 이르게 하기도 한다.^{73,74} 노인환자는 전체 병원 입원의 10-30%가 ADR로 인한 것이며,⁷⁴ 65세 이상 노인은 젊은 성인에 비해 ADR로 인해 입원하는 비율이 두 배 더 높다.⁷⁵ 2004년에 발표된 *Pirmohamed, M. et al.*의 연구에 따르면 ADR로 입원한 환자의 중위연령값은 76세였으며, ADR과 관계없는 입원환자의 중위연령값은 66세로 나타났다.⁷⁶ 또한 2009년도에 발표된 *Davies, E. C. et al.*의 연구에 따르면 ADR그룹의 중위 연령값은 72세로 ADR이 없는 그룹의 61세에 비해 유의미하게 높은 것으로 나타났다.^{77,78} 노인은 노화로 인한 생리적인 기능의 저하와 약동학적 변화 및 약력학적 변화로 인해 만성질환에 따른 여러 가지 약물을 복용할 경우 약물유해반응, 약물-약물 상호작용, 약물-질병 상호작용과 같은 문제에 노출되기 쉽다.⁴⁵ 다제약물복용(polypharmacy)은 일반적으로 5가지 이상의 약물을 동시에 복용하는 경우를 얘기하는데,⁵⁶ 2022년도에 발표된 *Osanlou, R. et al.*의 연구에 따르면 전체 환자 중 ADR그룹 환자의 평균연령은 73.2세로 나타났고, 다제약물복용에 해당하는 환자는 ADR그룹과

non-ADR그룹에서 각각 91%, 73%로 나타났으며, non-ADR그룹에 비해 ADR그룹에서 더 많은 약물을 복용할 확률이 1.11배 높은 것으로 나타났다.⁷⁹ 2022년도에 발표된 *Yadesa, T. M. et al.*의 60세 이상 노인환자를 대상으로 수행한 연구에서 다제약물복용에 해당하는 환자가 그렇지 않은 환자에 비해 ADR을 겪을 확률이 9.40배 높게 나타난 연구 결과를 통해 다제약물복용이 ADR과 밀접한 관련이 있음을 알 수 있다.⁸⁰ 국내에서는 의약품 처방·조제 시 병용 금기 또는 어린이, 노인, 임부에게 투여 시 주의해야 하는 의약품 정보 등을 알리고 정해진 기준에 따라 약물사용이 적절하게 이뤄지는지 점검하고 평가하는 의약품안전사용서비스(drug utilization review, DUR) 시스템을 통해 의사 및 약사에게 의약품 안전성 관련 정보를 실시간으로 제공한다. 이 과정에서 부적절한 약물사용을 사전에 점검하여 ADR을 예방하고 환자에게 제공하는 의료서비스의 질을 향상시키며 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 하고 있다.^{81,82}

약물감시(Pharmacovigilance)란 ‘약’이라는 뜻의 그리스어 *Pharmakon*과 ‘계속 깨어 있으면서 지켜보고 경계한다’는 뜻의 라틴어에서 유래한 합성어로 의약품의 안전성정보 수집에서부터 위해 관리에 이르기까지 의약품의 전 주기를 거쳐서 이어지는 활동을 말한다.⁸³ 미국의약품안전국(Food and Drug Administration, FDA)에서는 1960년부터 의약품 자발적 보고 제도에 의한 약물부작용 모니터링 제도를 운영하고 있으며, 매년 46만건 이상의 신고가 접수되고 있다. 또한 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 1968년 국가적인 약물감시체계를 구축하였으며, 스웨덴의 읍살라 모니터링센터(Uppsala Monitoring Center, UMC)에서도 약물 감시모니터링을 통해 전 세계로부터 약물유해사례를 보고받고 있다.⁸⁴ 약물감시를 위해 국내에서는 1985년 ‘의약품 등 안전성 정보처리 규정’을 제정하였으며 1988년부터는 자발적부작용 보고제도를 위한 약물부작용모니터링기관을 지정하였으나 보고 건수가 적었다.^{85,86} 2000년 10월부터 전국 15개 대학병원과 종합병원을 대상으로 원내 부작용 모니터링 체계를 구축한 후 2001년부터 유해사례 신고 건수가 증가하기 시작하였고,⁸⁷ 2006년부터 식품의약품안전처는 3개의 병원을 지정하여 지역의약품안전센터사업을 시작한 뒤 보고 건수가 급격히 증가하였다.⁸³ 2007년 6개 병원, 2008년에는 9개 병원으로 확대되었으며, 2009년에는 식약처의 용역연구사업인 ‘약물감시연구사업단’의 출범과 함께 15개 센터가 선정된 후, 2010년에는 총 53,854건이 보고되었다.^{83,86} 2011년에는 20개소, 2013년에는 22개소, 2014년 27개소로 확대되었으며, 2020년 현재 지역센터는 권역센터

26개소, 전국약국통합센터 1개소, 한약(생약)제제센터 1개소가 운영되고 있다.⁸³ 국내 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)은 한국의약품안전관리원에서 운영하는 자발적 약물 이상사례 보고 시스템으로 시판 중인 의약품 등의 투여 후에 기존의 임상시험에서 예측하지 못한 이상사례가 발생하였을 때, 이에 대한 정보를 보고 및 관리할 수 있도록 하고 있다.⁸⁸

현재 국내외적으로 ADR 및 약물의 이상사례와 관련된 약물감시 연구가 많이 이루어지고 있다. 국외에는 각 나라의 자체 약물감시시스템 혹은 데이터베이스를 통해 노인환자에게 사용되는 비스테로이드성 소염진통제의 안전성을 평가한 연구도 있고,⁸⁹ 노인환자에게 FDA이상사례보고시스템을 활용하여 항생제와 연관된 급성신장손상에 대한 연구도 있다.⁹⁰ 또한 노인환자에서 Beers Criteria에 명시된 PIMs의 이상사례에 관한 연구도 있다.⁹¹ 하지만 국내에는 약물감시 데이터베이스를 활용하여 노인환자를 대상으로 수행한 ADR과 관련된 연구는 미비한 실정이다.

2. 연구 목적

본 연구에서는 한국의약품안전관리원(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)의 의약품이상사례보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)을 통하여 보고된 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS database, KIDS-KD)를 활용하여 노인환자에게 처방된 약물의 안전성 평가를 하고자 한다.

제 2장 연구 방법

제 1절 연구 대상

한국의약품안전관리원의 의약품이상사례보고시스템을 통하여 보고된 의약품부작용 보고원시자료에서 2018년부터 2020년 사이에 보고된 만 65세 이상의 노인환자를 연구 대상으로 하였다.

제 2절 연구 설계

1. 자료 수집

2018년부터 2020년 사이의 KIDS-KD를 통해 자료를 수집하였다. KIDS-KD에는 환자 개인을 식별할 수 있는 정보는 포함되어있지 않다. KIDS-KD에서 약물의 성분명은 ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)코드로, 부작용명은 WHO의 UMC에서 개발한 부작용 코드 체계인 WHO-ART (WHO Adverse Reaction Terminology) 092버전 코드로 통일하여 부여되었고, 의약품의 투여목적(적응증)과 환자의 병력은 6차 혹은 7차 한국 표준질병사인분류코드 (KCD-6/KCD-7)로 입력되어 제공되었다.⁸³ 본 연구는 조선대학교 기관생명윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다. (IRB No. 2-1041055-AB-N-01-2022-17)

KIDS-KD를 통해 수집할 수 있는 자료의 종류 및 정보의 내용은 <Table 21>에 나타내었다.⁸³

Table 21. Composition of table on KIDS-KD⁸³

연번	테이블명(파일명)	설명	주요내용
1	adr_report_basic.txt	기본정보	보고연도, 발생인지일, 중대사례여부, 최초추적구분, 보고유형, 환자성별, 환자발생당시연령, 연령단위, 연령군
2	drug_info_adr.txt	의약품정보	의심/병용/상호작용 약물 구분, 성분명, ATC코드, 투여목적(적응증), KCD버전, 1회투여량, 투여량단위, 투여간격, 투여간격단위, 투여시작일, 투여완료일, 부작용 후 약물에 대한 조치, 재투여시 부작용 발현 여부
3	adr_info_report.txt	부작용정보	부작용코드(PT, IT), 발현일, 종료일, 부작용경과
4	serious_adr.txt	중대사례정보	중대한 불구나 기능저하, 선천적 기형, 생명의 위협, 사망, 입원 또는 입원기간 연장, 기타 의학적으로 중요한 상황
5	reportor_adr.txt	보고자정보	원보고자정보, 보고자정보
6	assessment_adr.txt	인과성평가정보	성분명, ATC코드, 부작용코드(PT, IT), 확실함, 상당히확실함, 가능함, 가능성적음, 평가곤란, 평가불가, 해당없음
7	disease_hist_adr.txt	병력정보	병력, KCD버전
8	group.txt	그룹정보	최초추적그룹번호, 최초추적그룹일련번호, 추적보고사유

ATC, anatomical therapeutic chemical; KCD, Korean standard classification of diseases; PT, preferred term; IT, included term.

This table was adapted from reference 83.

2. 용어 설명

2.1. 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD) - KAERS로 보고된 의약품등 부작용보고 원자료에서 스크리닝을 통해 입력오류 및 논리적 오류 등이 걸러진 후 데이터클렌징을 통해 의약품정보, 부작용 정보 등에 대하여 통일화된 형태로 코드를 부여하여 분석가능한 형태로 만든 자료이다. 부작용보고 원시자료의 지속적인 품질관리 과정에서 변동사항이 발생할 수 있으며, 의약품 부작용 피해구제 신청을 통해 보고된 자료는 KIDS-KD에 포함되지 않는다.⁸³

2.2. 부작용(Side Effect) - 의약품등을 정상적인 용법에 따라 투여한 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과를 말하며, 의도되지 않은 바람직한 효과를 포함한다.⁸³

2.3. 이상사례(Adverse Event/Adverse Experience, AE) - 의약품등의 투여·사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후(sign, 예 ; 실험실적 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 당해 의약품등과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.⁸³

2.4. 약물이상반응(Adverse Drug Reaction, ADR) - 의약품등을 정상적으로 투여·사용하여 발생한 해롭고 의도하지 않은 반응으로서 해당 의약품등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말하며, 자발적으로 보고된 이상사례 중에서 의약품등과의 인과관계가 알려지지 않은 경우에는 약물이상반응으로 본다.⁸³

2.5. 중대한 이상사례/약물이상반응(Serious AE/ADR)- 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우를 의미한다. <Table 22>⁸³

Table 22. Seirous adverse events (SAEs) / adverse drug reaction (ADR)⁸³

연번	중대한 이상사례/약물이상반응
1	사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우
2	입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우
3	지속적 또는 중대한 불구나 기능저하를 초래하는 경우
4	선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우
5	위의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하여 치료가 필요한 경우

This table was adapted from reference 83.

2.6. 실마리정보(Signal) - 약물과 이상사례간의 새로운 잠재적 인과관계 또는 알려진 관계의 새로운 측면을 제시하는 정보로서 하나 또는 그 이상의 보고원으로부터 얻어지는 정보 중에서 분석할 만한 가치가 있는 정보이며, 그 관계가 유해한 것에 국한되지 않는다.⁸³

2.7. 인과관계 평가기준 - 약물 이상반응 인과관계 평가기준은 WHO-UMC의 인과성 평가 기준에 따라 다음과 같이 설명된다. <Table 23>⁸³

Table 23. WHO-UMC causality assessment⁸³

확실함 (Certain)	의약품 등의 투여·사용과의 전후관계가 타당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며, 그 의약품 등의 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응을 보이고, 필요에 따른 그 의약품 등의 재투여 시, 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
상당히 확실함 (Probable/Likely)	의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 화학물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로 보이지 아니하며, 그 의약품 등의 투여 중 당시 임상적으로 합당한 반응을 보이는 경우
가능함 (Possible)	의약품 등의 투여·사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 화학 물질 또는 수반하는 질환에 따른 것으로도 설명되며, 그 의약품 등의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우
가능성 적음 (Unlikely)	의약품 등의 투여·사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고, 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재적 질환에 따른 것으로도 타당한 설명이 되는 경우
평가 곤란 (Conditional/Unclassified)	적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가자료를 검토중인 경우
평가 불가 (Unassessable/Unclassifiable)	정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고, 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

This table was adapted from reference 83.

2.8. WHO-ART - 1969년 WHO에서 만든 코딩사전으로 신체기관분류(system organ class, SOC)를 최상위 단계로하여 상위용어(high level term, HLT), 우선순위용어(preferred term, PT), 하위포함용어(included term, IT)로 내려가는 4단계의 계층구조로 되어있고, 각 단계별 용어에 숫자 코드가 배정되어 있다.⁹²

3. 포함 기준

대한약사회 지역의약품안전센터 2020년 부작용 보고 현황 (II) 중 노인에게 다빈도로 보고된 약물을 참조하여,⁹³ 요양병원의 의약품목록집(Table 2)과 공통 성분을 지닌 약물을 추출하였다. 더 나아가 2019년에서 2021년까지 연구 기간 동안 요양병원에서의 처방 빈도(수량)순으로 mosapride, rebamipide, loxoprofen, aspirin, gabapentin, bepotastine, rosuvastatin, cetirizine, eperisone, tramadol/acetaminophen, lansoprazole, chlorpheniramine, clopidogrel, cilostazol, pregabalin, ibuprofen의 16개 성분을 선정하였다. <Table 24>,⁹³ <Table 25>

Table 24. Generic name according to ATCLevel4 code in LTCF formulary (2019-2021)⁹³

ATCLevel4 code		Generic name
1	프로피온산 유도체	loxoprofen, ibuprofen
2	위장관 운동개선제	mosapride
3	오피오이드와 비마약성 진통제의 복합제제	tramadol/acetaminophen
4	프로톤펌프 저해제	lansoprazole
5	기타 소화성 궤양 및 위식도 역류질환 치료제	rebamipide
6	HMG CoA reductase저해제	rosuvastatin
7	Platelet aggregation inhibitors (헤파린제외)	clopidogrel, aspirin, cilostazol
8	기타 항간질제	gabapentin, pregabalin, levetiracetam
9	기타 중추 작용성 제제	eperisone
10	전신용 항히스타민제	chlorpheniramine, cetirizine, levocetirizine, bepotastine, cyproheptadine

This table was adapted and modified from reference 93.

Table 25. Quantity of medications prescribed to patients in the LTCF (2019-2021)

Rank	Generic name	Quantity
1	mosapride	172,093
2	rebamipide	106,662
3	loxoprofen	59,819
4	aspirin	53,919
5	gabapentin	44,448
6	bepotastine	40,919
7	rosuvastatin	38,688
8	cetirizine	32,611
9	eperisone	32,874
10	tramadol + acetaminophen	325mg + 37.5mg - 18,872.5
		650mg + 75mg - 738
11	lansoprazole	30mg - 16,856
		15mg - 402
12	chlorpheniramine	15,912
13	clopidogrel	12,057
14	cilostazol	11,206
15	pregabalin	7,981
16	ibuprofen	7,020
17	애엽추출물	3,426
18	levetiracetam	2,501
19	cyproheptadine	992
20	levocetirizine	810
21	atorvastatin	475 (19.01.01~20.01.29)
22	celecoxib	77 (19.01.01~19.01.08)
23	aceclofenac	67 (19.01.01~19.01.14)

선정한 16개 약물에 대해 2018-2020년 KIDS-KD를 신청하였다. 신청한 약물 중 loxoprofen의 ATC코드는 M01AE이고 propionic acid derivatives 카테고리에 속하므로, loxoprofen 뿐만 아니라 propionic acid derivatives 카테고리에 속하는 모든 다른 종류 약물들의 이상사례 보고건도 같이 포함되었다. Aspirin의 경우 acetylsalicylic acid로 추출되었고, tramadol/acetaminophen은 tramadol and paracetamol로 추출되었다. Bepotastine의 ATC코드는 R06AX이고, other antihistamines for systemic use 카테고리에 속하므로, loxoprofen의 경우와 마찬가지로 bepotastine 뿐만 아니라 other antihistamine for systemic use 카테고리에 속하는 모든 다른 종류 약물들의 이상사례 보고건도 같이 포함되었다. 만 65세 이상 환자, 보고유형에서 자발보고 및 조사연구(재심사포함), 의심/병용/상호작용 약물 중 의심약물, 인과성 평가 정보에서 확실함, 상당히 확실함, 가능함만을 포함 대상으로 선정하였다.

KIDS-KD를 신청한 16개의 약물의 목록은 <Table 26>에 나타냈다.

Table 26. List of medications according to ATC code from KIDS-KD (2018-2020)

	ATC Code	Generic name / Dose
1	A03FA09 : MOSAPRIDE	mosapride 5mg
2	A02BX14 : REBAMIPIDE	rebamipide 100mg
3	M01AE : PROPIONIC ACID DERIVATIVES	loxoprofen 60mg
4	B01AC06 : ACETYLSALICYLIC ACID	aspirin 100mg
5	N03AX12 : GABAPENTIN	gabapentin 100mg
6	R06AX : OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	bepotastine 10mg
7	C10AA07 : ROSUVASTATIN	rosuvastatin 10mg
8	R06AE07 : CETIRIZINE	cetirizine 10mg
9	M03BX09 : EPERISONE	eperisone 50mg
10	N02AJ13 : TRAMADOL AND PARACETAMOL	tramadol 37.5mg + AAP 325mg tramadol 75mg + AAP 650mg
11	A02BC03 : LANSOPRAZOLE	lansoprazole 15mg, 30mg
12	R06AB04 : CHLORPHENAMINE	chlorpheniramine 2mg
13	B01AC04 : CLOPIDOGREL	clopidogrel 75mg
14	B01AC23 : CILOSTAZOL	cilostazol 50mg
15	N03AX16 : PREGABALIN	pregabalin 75mg
16	M01AE01 : IBUPROFEN	ibuprofen 400mg

AAP, acetaminophen.

4. 제외 기준

만 65세 미만 환자는 제외하였다. 해당 사례가 최초로 KAERS에 입력된 경우 최초 보고가 되며, 이후 동일 사례에 대한 추가정보를 보고하는 경우 추적보고가 되는데,⁸³ KIDS-KD는 최초/추적보고를 포함하고 있어, 데이터 전처리 과정에서 최종보고건만 식별하여 구분해야 한다. 추적보고사유에 보고무효화한 건 제외하여 최종 유효한 보고건만 남길 수 있다.⁹⁴ 이에 따라 최초추적보고에서 추적보고인 경우에는 최종보고서 외 및 보고무효화를 제외하였고, 보고유형에서 문헌/모름/기타, 의심/병용/상호작용 약물 중 병용/상호작용 약물, 인과성평가에서 가능성 적음, 평가곤란, 평가불가, 해당없음은 제외하였다. KAERS에 자발적부작용보고를 할 때는 성분과 용량을 나누어서 보고하지만, KIDS-KD가 제공될 때는 용량의 개념은 없고 성분으로만 제공되므로 용량은 따로 고려하지 않았다.

5. 통계분석

통계 프로그램 SAS 9.4을 사용하여 자료를 분석하였다. 분석에 사용된 모든 변수는 정규성을 따른다고 가정하고 모수 검정을 진행하였다. 연구 대상의 성별, 나이, 보고자 정보, 중대사례정보, 인과성평가 등 자료가 범주형 변수에 속해 있는 경우 빈도(N)와 백분율(%)을 계산하였다. WHO-ART의 PT와 IT를 기준으로 이상사례의 종류를 Non-SAE와 SAE로 나누어 빈도를 분석하였고, SOC code에 따른 약물별 이상사례 보고건수에 대해 빈도를 분석하였다. 2018년부터 2020년까지 약물별로 발생한 이상사례에 대해 Non-SAE와 SAE로 나누어 년도별 빈도를 분석하였다. 모든 통계 분석은 $P < 0.05$ 일 때, 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

제 3장 연구 결과

2018년에서 2020년까지의 기간 동안 KIDS-KD에 보고된 이상사례건은 전체 1,317,244건으로 만 65세미만 858,546건, 보고무효화 및 추적보고인 경우 최종보고서 외 219,196건, 자발보고, 조사연구(재심사포함) 외 662건, 의심약물 외 145,803건, 인과성평가 중 확실함, 상당히확실함, 가능함 외 26,428건, KIDS-KD를 신청한 16개 약물 외 기타 약물의 이상사례보고건 35,164건을 제외한 최종 31,445건을 연구 대상 이상사례로 확인할 수 있었다. 16개 신청 약물의 이상사례건수는 mosapride 2,000건, rebamipide 1,627건, propionic acid drivatives 3,403건, acetylsalicylic acid 1,089건, gabapentin 2,040건, other antihistamines for systemic use 1,105건, rosuvastatin 901건, cetirizine 70건, eperisone 2,364건, tramadol and paracetamol 10,759건, lansoprazole 248건, chlorpheniramine 766건, clopidogrel 897건, cilostazol 789건, pregabalin 2,752건, ibuprofen 635건으로 나타났다. <Figure 4>

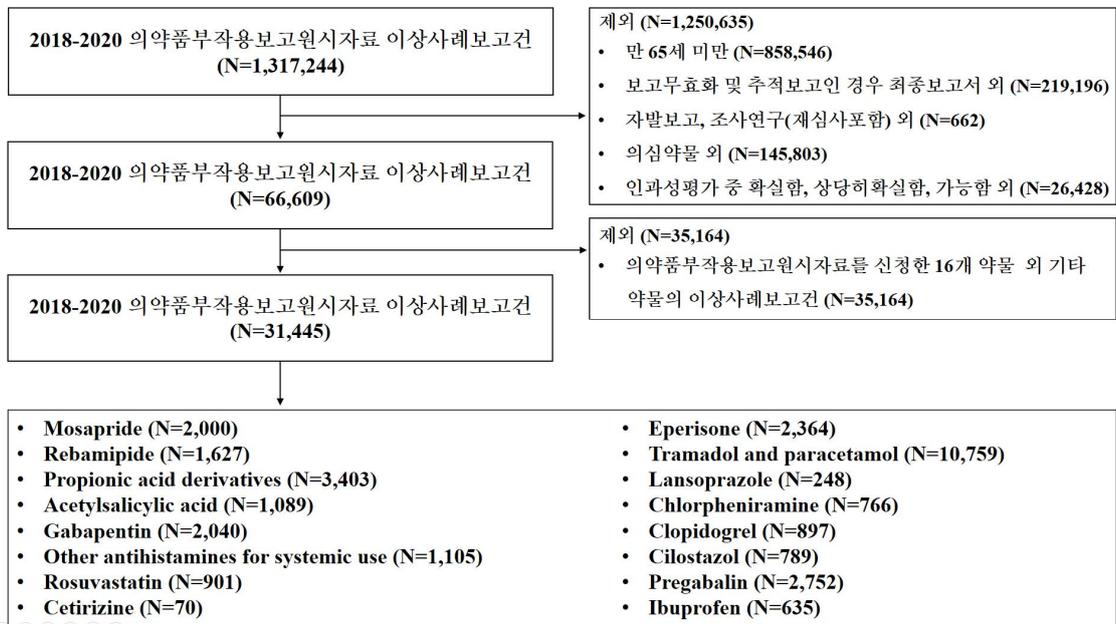


Figure 4. Flow chart for AEs of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)

16개 신청 약물의 이상사례 보고 건수에 따라 높은 보고 건수부터 내림차순으로 나열한 결과를 <Figure 5>에 나타내었다. TRM/PCM이 10,759건으로 가장 많은 이상사례가 보고되었고, PRP 3,403건, PRG 2,752건, EPR 2,364건, GAB 2,040건, MSP 2,000건, RBM 1,627건, ANT 1,105건, ASA 1,089건, RST 901건, CLO 897건, CIL 789건, CLP 766건, IBP 635건, LSP 248건, CTR 70건 순으로 나타났다. CTR의 이상사례 보고 건수는 70건으로 가장 적은 보고 건수를 확인할 수 있었다. <Figure 5>

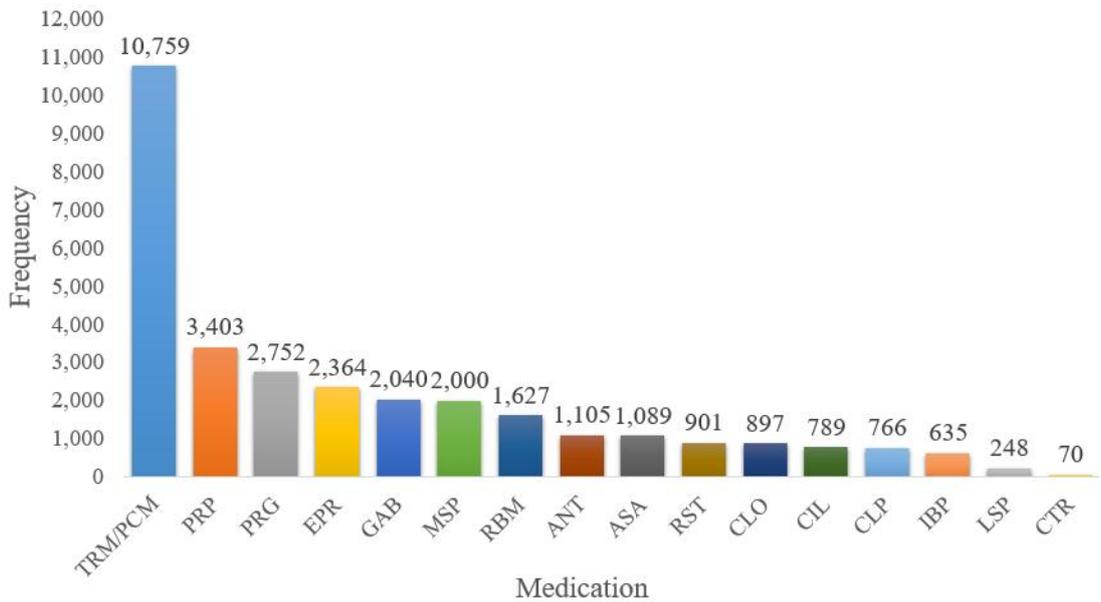


Figure 5. Total number of AEs of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)

16개 신청 약물의 이상사례를 심각도에 따라 Non-SAE와 SAE로 나누어서 비교한 결과를 <Figure 6>, <Figure 7>에 나타내었다. 약물별로 전체 이상사례 보고 건수 대비 SAE의 비율을 살펴보면 ASA가 12%로 16개의 신청 약물 중 전체 이상사례 보고 건수 대비 가장 높은 SAE의 비율을 나타내었고, 그 다음으로 IBP 9%, CLO 7%, EPR과 LSP 5% 순으로 나타난 것을 확인할 수 있었다. ANT는 2018-2020 동안 전체 이상사례 보고 건수 대비 SAE가 단 한 건도 보고되지 않았음을 확인할 수 있었다. <Figure 6>

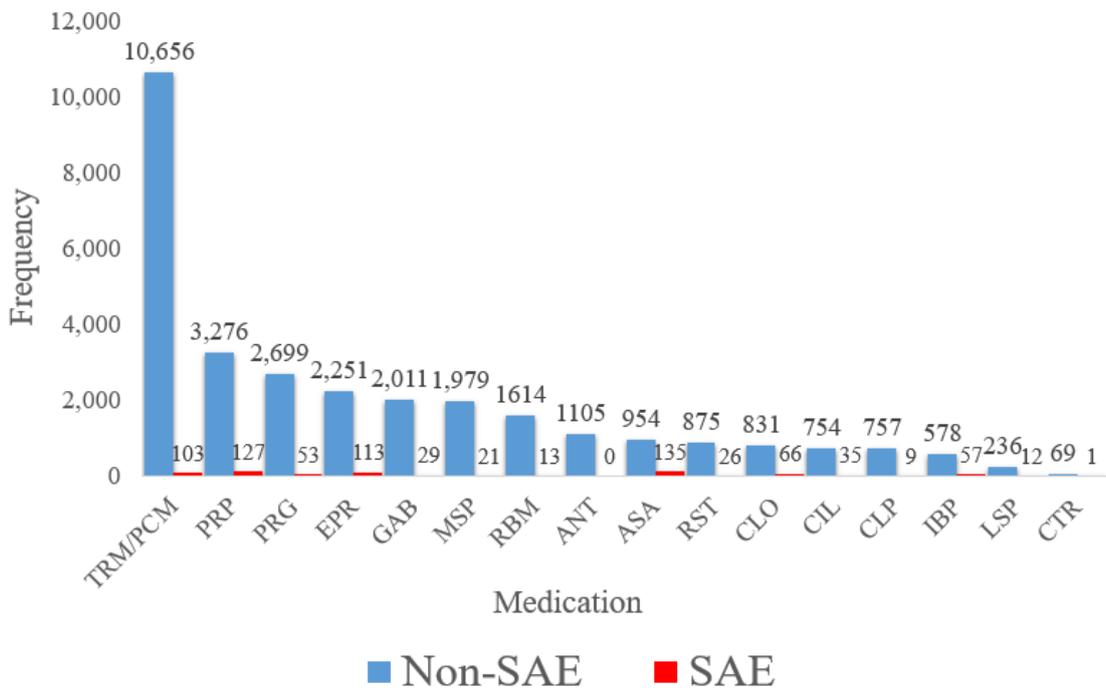


Figure 6. Number of AEs by seriousness of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)

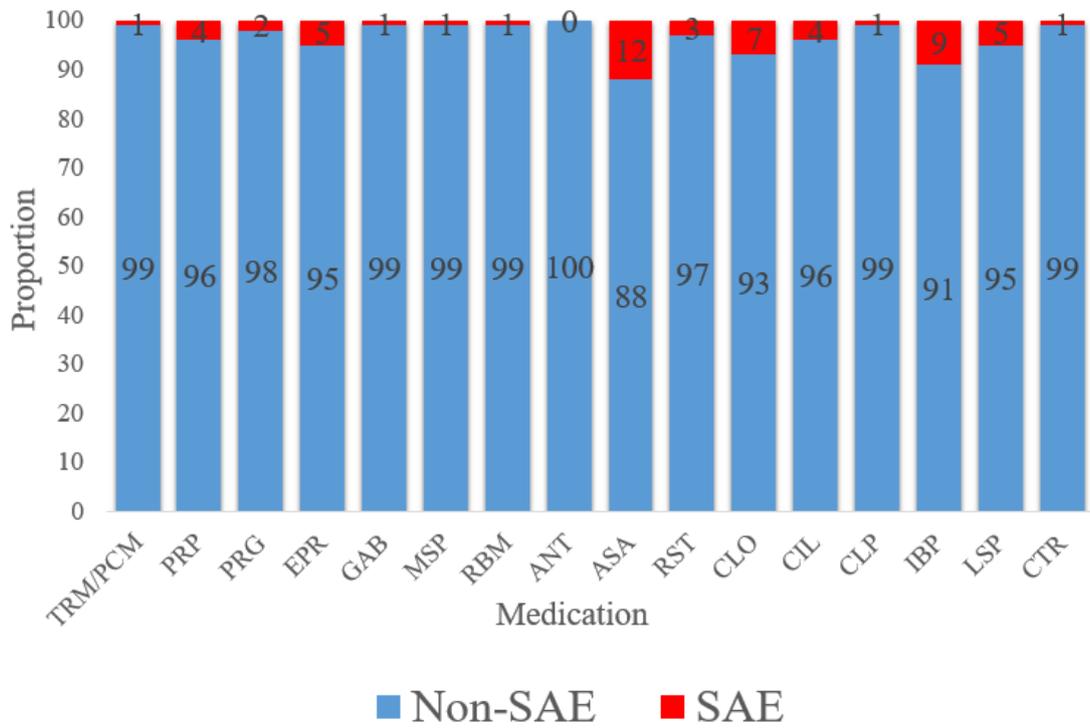


Figure 7. Proportion of AEs by seriousness of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)

제 1절 2018-2020 KIDS-KD 연구대상자의 기본특성

전체 남성이 21,511명(32.7%), 여성이 44,187명(67.3%)으로 여성에서 더 많은 빈도를 나타냈다. 남성, 여성 모두 TMP/PCM에서 각각 2,978건, 7,653건으로 가장 많은 이상사례건수를 나타냈다. 65-74세의 나이에서 38,343건으로 가장 많은 빈도를 나타냈고, TRM/PCM에서 가장 많은 이상사례 보고 건수를 확인할 수 있었다. 보고자는 약사가 45,688명(69.5%)로 가장 많은 보고자로 나타났고, TRM/PCM에서 3,817건으로 이상사례 건수가 가장 많이 나타났다. 중대이상사례보고 결과는 전체 1556건(2.3%)으로 사망 39건(0.1%), 생명에 위협 172건(0.3%), 입원이나 입원기간 연장 611건(0.9%)으로 나타났으며, 중대이상사례보고 중 가장 많은 이상사례 보고 건수를 나타낸 약물은 ASA로 135건이었다. 중대이상사례를 제외한 이상사례에서 65,053건 중 TRM/PCM이 10,656건으로 가장 많은 빈도를 나타내었다. 2018-2020년 중 2019년도에 22,737건으로 가장 많았고, 가장 많은 이상사례 보고 건수를 나타낸 약물은 TRM/PCM으로 2018년, 2019년, 2020년에 각각 3,192건, 3,779건, 3,788건으로 나타났다. 인과성평가 중 확실함, 상당히확실함, 가능에서 각각 1,037건, 7,800건, 57,772건으로 나타났으며, 이 중 가장 많은 이상사례를 나타낸 약물은 TRM/PCM으로 각각 130건, 2,604건, 8,025건으로 나타났다.

KIDS-KD 연구대상자의 기본특성은 <Table 27>에 나타났다.

Table 27. Baseline characteristics by adverse events of 16 medications from KIDS-KD (2018-2020)

Characteristics	Total	MSP	RBM	PRP	ASA	GAB	ANT	RST	CTR	EPR	TRM/ PCM	LSP	CLP	CLO	CIL	PRG	IBP
Gender, N(%)																	
Male	21,511 (32.7)	578 (29.2)	471 (29.2)	1157 (34.4)	533 (49.4)	628 (31.4)	382 (36.1)	309 (34.6)	18 (26.1)	750 (32.1)	2,978 (28)	114 (46.7)	268 (35.2)	423 (47.5)	293 (37.5)	768 (28.3)	246 (39.1)
Female	44,187 (67.3)	1,402 (70.8)	1,141 (70.8)	2202 (65.6)	545 (50.6)	1,374 (68.6)	676 (63.9)	585 (65.4)	51 (73.9)	1,586 (67.9)	7,653 (72)	130 (53.3)	493 (64.8)	468 (52.5)	488 (62.5)	1,948 (71.7)	383 (60.9)
Age, N(%)																	
65-74	38,343 (58.1)	1191 (59.8)	1,015 (62.5)	2,188 (64.8)	564 (51.9)	1,158 (57.0)	762 (69.2)	549 (64.6)	41 (62.1)	1,404 (61.9)	5,628 (53.5)	152 (62.3)	473 (62.2)	408 (45.7)	425 (54.1)	1,515 (55.4)	418 (66.0)
75-84	24,147 (36.6)	715 (35.9)	535 (32.9)	1,080 (32.0)	443 (40.8)	763 (37.5)	302 (27.4)	268 (31.5)	20 (30.3)	738 (32.6)	4,166 (39.6)	72 (29.5)	252 (33.2)	418 (46.9)	320 (40.7)	1,068 (39.0)	175 (27.6)
≥85	3,542 (5.4)	85 (4.3)	74 (4.6)	110 (3.3)	80 (7.4)	111 (5.5)	37 (3.4)	33 (3.9)	5 (7.6)	125 (5.5)	728 (6.9)	20 (8.2)	35 (4.6)	66 (7.4)	41 (5.2)	153 (5.6)	40 (6.3)
Reporter, N(%)																	
Doctor	5,779 (8.8)	61 (3.1)	37 (2.3)	143 (4.3)	159 (14.9)	165 (8.2)	20 (1.8)	101 (11.4)	4 (6.1)	111 (4.7)	616 (5.8)	40 (16.3)	34 (4.5)	116 (13.1)	176 (22.4)	265 (9.8)	73 (11.5)
Pharmacist	45,688 (69.5)	1,793 (90.4)	1,487 (92.1)	2,914 (87.3)	520 (48.9)	1,373 (67.9)	1,034 (94.0)	646 (72.8)	60 (90.9)	1,796 (76.4)	3,817 (36.1)	134 (54.5)	536 (70.5)	508 (57.2)	501 (63.8)	1,392 (51.7)	154 (24.3)
Nurse	13,293 (20.2)	113 (5.7)	71 (4.4)	254 (7.6)	315 (29.6)	430 (21.3)	37 (3.4)	133 (15)	2 (3.0)	415 (17.6)	6,044 (57.1)	62 (25.2)	182 (23.9)	210 (23.6)	82 (10.4)	986 (36.6)	387 (61.1)
Consumer	626 (1.0)	16 (0.8)	11 (0.7)	24 (0.7)	53 (5.0)	21 (1.0)	7 (0.6)	7 (0.8)	0 (0.0)	25 (1.1)	30 (0.3)	6 (2.4)	5 (0.7)	54 (6.1)	26 (3.3)	24 (0.9)	19 (3.0)
Others	135 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (1.4)	6 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
Other medical expert	234 (0.4)	0 (0.0)	8 (0.5)	4 (0.1)	2 (0.2)	26 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	63 (0.6)	4 (1.6)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (0.9)	0 (0.0)
Lawyer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 27. (continued)

Characteristics	Total	MSP	RBM	PRP	ASA	GAB	ANT	RST	CTR	EPR	TRM/ PCM	LSP	CLP	CLO	CIL	PRG	IBP
Adverse event, N(%)																	
SAE																	
Yes	1,556 (2.3)	21 (1.0)	13 (0.8)	127 (3.7)	135 (12.4)	29 (1.4)	0 (0.0)	26 (2.9)	1 (1.4)	113 (4.8)	103 (1.0)	12 (4.8)	9 (1.2)	66 (7.4)	35 (4.4)	53 (1.9)	57 (9.0)
No	65,053 (97.7)	1,979 (99.0)	1,614 (99.2)	3,276 (96.3)	954 (87.6)	2,011 (98.6)	1,105 (100.0)	875 (97.1)	69 (98.6)	2,251 (95.2)	10,656 (99.0)	236 (95.2)	757 (98.8)	831 (92.6)	754 (95.6)	2,699 (98.1)	578 (91.0)
Type of SAE																	
Death	39 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	17 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Life-threatening	172 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	14 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (1.4)	17 (0.7)	16 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	6 (0.8)	8 (0.3)	7 (1.1)
Hospitalization or Prolongation of hospitalization	611 (0.9)	9 (0.5)	4 (0.2)	41 (1.2)	69 (6.3)	11 (0.5)	0 (0.0)	12 (1.3)	0 (0.0)	19 (0.8)	34 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.8)	28 (3.1)	20 (2.5)	20 (0.7)	7 (1.1)
Significant disability/ incapacity	17 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-SAE	65,053 (97.7)	1,979 (99.0)	1,614 (99.2)	3,276 (96.3)	954 (87.6)	2,011 (98.6)	1,105 (100.0)	875 (97.1)	69 (98.6)	2,251 (95.2)	10,656 (99.0)	236 (95.2)	757 (98.8)	831 (92.6)	754 (95.6)	2,699 (98.1)	578 (91.0)

Table 27. (continued)

Characteristics	Total	MSP	RBM	PRP	ASA	GAB	ANT	RST	CTR	EPR	TRM/ PCM	LSP	CLP	CLO	CIL	PRG	IBP
Reported year																	
2018	21,338 (32.0)	665 (33.3)	503 (30.9)	1,018 (29.9)	365 (33.5)	734 (36.0)	332 (30.0)	322 (35.7)	24 (34.3)	780 (33.0)	3,192 (29.7)	84 (33.9)	273 (35.6)	339 (37.8)	222 (28.1)	826 (30.0)	151 (23.8)
2019	22,737 (34.1)	655 (32.8)	572 (35.2)	1,274 (37.4)	381 (35.0)	741 (36.3)	417 (37.7)	288 (32.0)	36 (51.4)	780 (33.0)	3,779 (35.1)	79 (31.9)	259 (33.8)	307 (34.2)	277 (35.1)	951 (34.6)	211 (33.2)
2020	22,534 (33.8)	680 (34.0)	552 (33.9)	1,111 (32.6)	343 (31.5)	565 (27.7)	356 (32.2)	291 (32.3)	10 (14.3)	804 (34.0)	3,788 (35.2)	85 (34.3)	234 (30.5)	251 (28.0)	290 (36.8)	975 (35.4)	273 (43.0)
Causality, N(%)																	
Certain	1,037 (1.6)	10 (0.5)	6 (0.4)	34 (1.0)	26 (2.4)	17 (0.8)	4 (0.4)	13 (1.4)	0 (0.0)	42 (1.8)	130 (1.2)	6 (2.4)	7 (0.9)	10 (1.1)	20 (2.5)	45 (1.6)	22 (3.5)
Probable	7,800 (11.7)	42 (2.1)	27 (1.7)	247 (7.3)	173 (15.9)	361 (17.7)	54 (4.9)	128 (14.2)	7 (10.0)	155 (6.6)	2,604 (24.2)	45 (18.1)	96 (12.5)	114 (12.7)	194 (24.6)	718 (26.1)	112 (17.6)
Possible	57,772 (86.7)	1,948 (97.4)	1,594 (98)	3,122 (91.7)	890 (81.7)	1,662 (81.5)	1,047 (94.8)	760 (84.4)	63 (90.0)	2,167 (91.7)	8,025 (74.6)	197 (79.4)	663 (86.6)	773 (86.2)	575 (72.9)	1,989 (72.3)	501 (78.9)

MSP, mosapride; RBM, rebamipide; PRP, propionic acid derivatives; ASA, acetylsalicylic acid; GAB, gabapentin; ANT, other antihistamines for systemic use; RST, rosuvastatin; CTR, cetirizine; EPR, eperisone; TRM/PCM, tramadol and paracetamol; LSP, lansoprazole; CLP, chlorpheniramine; CLO, clopidogrel; CIL, cilostazol; PRG, pregabalin; IBP, ibuprofen, SAE, serious adverse event.

제 2절 약물별 이상사례의 종류 및 빈도 분석

약물별로 다빈도로 보고된 이상사례에 대해 WHO-ART의 PT와 IT를 기준으로 이상사례의 종류(한글명)와 빈도를 분석하였다. 이상사례 보고 건수에 따라 내림차순으로 나타내었다.

1. 약물별 이상사례의 종류 및 빈도

1.1. Mosapride

Mosapride의 전체 이상사례 (N=2,000) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 졸림 222건(11.1%), 현기증 151건(7.6%), 설사 146건(7.3%), 가슴쓰림 137건(6.9%), 구강건조 113건(5.7%), 가려움 98건(4.9%), 변비 90건(4.5%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 가려움이 4건(19.0%)로 가장 많은 빈도를 나타냈고, 빈도는 낮지만 쇼크 1건(4.8%), 시력감소 1건(4.8%), 아나필락시스 1건(4.8%), 호흡곤란 1건(4.8%) 등과 같은 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Mosapride의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 28>에 나타났다.

Table 28. Frequency of SAE and Non-SAE of mosapride from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	졸림	222 (11.1)	가려움	4 (19.0)	졸림	222 (11.2)
2	현기증	151 (7.6)	가려운발진	1 (4.8)	현기증	151 (7.6)
3	설사	146 (7.3)	가슴통증	1 (4.8)	설사	145 (7.3)
4	가슴쓰림	137 (6.9)	구강부종	1 (4.8)	가슴쓰림	137 (6.9)
5	구강건조	113 (5.7)	눈꺼풀부종	1 (4.8)	구강건조	113 (5.7)
6	가려움	98 (4.9)	두드러기	1 (4.8)	가려움	94 (4.7)
7	변비	90 (4.5)	발진	1 (4.8)	변비	90 (4.5)
8	오심	81 (4.1)	부종	1 (4.8)	오심	81 (4.1)
9	어지러움	71 (3.6)	설사	1 (4.8)	어지러움	70 (3.5)
10	위장불편	60 (3.0)	쇼크	1 (4.8)	위장불편	60 (3.0)

Table 28. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
11	두통	49 (2.5)	시력감소	1 (4.8)	두통	49 (2.5)
12	복통	45 (2.3)	아나필락시스	1 (4.8)	복통	45 (2.3)
13	소화불량	45 (2.3)	어지러움	1 (4.8)	소화불량	45 (2.3)
14	구토	39 (2.0)	운동실조	1 (4.8)	구토	39 (2.0)
15	구토증	39 (2.0)	위창자통	1 (4.8)	구토증	39 (2.0)
16	불면	28 (1.4)	혈관부종	1 (4.8)	불면	28 (1.4)
17	무기력	25 (1.3)	호산구증가증	1 (4.8)	무기력	25 (1.3)
18	두드러기	24 (1.2)	호흡곤란	1 (4.8)	두드러기	23 (1.2)
19	피부발진	23 (1.2)			피부발진	23 (1.2)
20	발진	22 (1.1)			발진	21 (1.1)
21	구토감	18 (0.9)			구토감	18 (0.9)
22	두근거림	16 (0.8)			두근거림	16 (0.8)
23	소화장애	15 (0.8)			소화장애	15 (0.8)
24	피로	15 (0.8)			피로	15 (0.8)
25	알레르기반응	14 (0.7)			알레르기반응	14 (0.7)
26	약물처방오류	14 (0.7)			약물처방오류	14 (0.7)
27	가슴불편함	12 (0.6)			가슴불편함	12 (0.6)
28	뭉은변	12 (0.6)			뭉은변	12 (0.6)
29	마약을맞은 듯 몽롱한상태	11 (0.6)			마약을맞은 듯 몽롱한상태	11 (0.6)
30	무력증	11 (0.6)			무력증	11 (0.6)
31	위창자통	10 (0.5)			호느적거리는데 몸	10 (0.5)
32	호느적거리는데 몸	10 (0.5)			사지떨림	9 (0.5)
33	기타	334 (16.9)			기타	322 (16.1)

1.2. Rebamipide

Rebamipide의 전체 이상사례 (N=1,627) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 졸림 152건(9.3%), 변비 114건(7.0%), 현기증 111건(6.8%), 가슴쓰림 110건(6.8%), 구강건조 99건(6.1%), 설사 81건(5.0%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 아나필락시스 4건(30.8%)으로 가장 많은 빈도를 나타냈고, 호흡곤란이 2건(15.4%)으로 확인되었다.

Rebamipide의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 29>에 나타났다.

Table 29. Frequency of SAE and Non-SAE of rebamipide from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	졸림	152 (9.3)	아나필락시스	4 (30.8)	졸림	152 (9.4)
2	변비	114 (7.0)	호흡곤란	2 (15.4)	변비	114 (7.1)
3	현기증	111 (6.8)	가려운발진	1 (7.7)	가슴쓰림	110 (6.8)
4	가슴쓰림	110 (6.8)	가슴통증	1 (7.7)	현기증	110 (6.8)
5	구강건조	99 (6.1)	땀증가	1 (7.7)	구강건조	99 (6.1)
6	설사	81 (5.0)	설사	1 (7.7)	설사	80 (5.0)
7	가려움	62 (3.8)	위창자통	1 (7.7)	가려움	62 (3.8)
8	어지러움	51 (3.1)	피부발진	1 (7.7)	어지러움	51 (3.2)
9	오심	51 (3.1)	현기증	1 (7.7)	오심	51 (3.2)
10	얼굴부종	44 (2.7)			얼굴부종	44 (2.7)
11	위장불편	41 (2.5)			위장불편	41 (2.5)
12	소화불량	35 (2.2)			소화불량	35 (2.2)
13	복통	30 (1.8)			복통	30 (1.9)
14	두드러기	28 (1.7)			두드러기	28 (1.7)
15	전신부기	27 (1.7)			전신부기	27 (1.7)
16	구토	25 (1.5)			구토	25 (1.5)
17	얼굴홍조	25 (1.5)			얼굴홍조	25 (1.5)
18	피부발진	23 (1.4)			피부발진	22 (1.4)
19	구토감	20 (1.2)			구토감	20 (1.2)
20	가려움증	18 (1.1)			가려움증	18 (1.1)
21	구토증	18 (1.1)			구토증	18 (1.1)
22	발진	17 (1.0)			발진	17 (1.1)
23	구역질	15 (0.9)			구역질	15 (0.9)
24	소화장애	15 (0.9)			소화장애	15 (0.9)

Table 29. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
25	약물처방오류	15 (0.9)			약물처방오류	15 (0.9)
26	두근거림	11 (0.7)			두근거림	11 (0.7)
27	말초부종	11 (0.7)			말초부종	11 (0.7)
28	무기력	11 (0.7)			무기력	11 (0.7)
29	위창자통	11 (0.7)			전신부종	11 (0.7)
30	전신부종	11 (0.7)			다리부종	10 (0.6)
31	다리부종	10 (0.6)			두통	10 (0.6)
32	두통	10 (0.6)			위창자통	10 (0.6)
33	투약스케줄 처방오류	10 (0.6)			투약스케줄 처방오류	10 (0.6)
34	기타	315 (19.6)			기타	306 (19.1)

1.3. Propionic acid derivatives

Propionic acid derivatives의 전체 이상사례 (N=3,403) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 가슴쓰림 238건(7.0%), 졸림 202건(5.9%), 가려움 176건(5.2%), 얼굴부종 162건(4.8%), 현기증 140건(4.1%), 구강건조 131건(3.8%), 설사 124건(3.6%), 변비 116건(3.4%), 오심 108건(3.2%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 호흡곤란 17건(13.4%), 아나필락시스 15건(11.8%), 두드러기 9건(7.1%), 가려움과 발진이 각각 8건(6.3%), 아나필락시스성쇼크와 혈관부종이 각각 5건(3.9%), 구토와 저혈압이 각각 4건(3.1%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 스티븐스-존슨 증후군 3건(2.4%), 급성신부전 2건(1.6%), 실신 2건(1.6%) 등과 같은 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Propionic acid derivatives의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 30>에 나타났다.

Table 30. Frequency of SAE and Non-SAE of propionic acid derivatives from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	가슴쓰림	238 (7.0)	호흡곤란	17 (13.4)	가슴쓰림	238 (7.3)
2	졸림	202 (5.9)	아나필락시스	15 (11.8)	졸림	201 (6.1)
3	가려움	176 (5.2)	두드러기	9 (7.1)	가려움	168 (5.1)
4	얼굴부종	162 (4.8)	가려움	8 (6.3)	얼굴부종	161 (4.9)
5	현기증	140 (4.1)	발진	8 (6.3)	현기증	139 (4.2)
6	구강건조	131 (3.8)	아나필락시스성 쇼크	5 (3.9)	구강건조	131 (4.0)
7	설사	124 (3.6)	혈관부종	5 (3.9)	설사	124 (3.8)
8	변비	116 (3.4)	구토	4 (3.1)	변비	116 (3.5)
9	오심	108 (3.2)	저혈압	4 (3.1)	오심	107 (3.3)
10	투약전차단 된투약오류	106 (3.1)	스티븐스-존슨 증후군	3 (2.4)	투약전차단 된투약오류	106 (3.2)
11	두드러기	98 (2.9)	어지러움	3 (2.4)	전신부기	94 (2.9)
12	전신부기	94 (2.8)	급성신부전	2 (1.6)	소화불량	90 (2.7)
13	소화불량	90 (2.6)	대변내혈액	2 (1.6)	두드러기	89 (2.7)
14	위장불편	80 (2.4)	실신	2 (1.6)	위장불편	79 (2.4)

Table 30. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
15	약물처방오류	67 (2.0)	약물발진	2 (1.6)	약물처방오류	67 (2.0)
16	어지러움	65 (1.9)	피부발진	2 (1.6)	어지러움	62 (1.9)
17	불면	60 (1.8)	BUN증가	1 (0.8)	불면	60 (1.8)
18	구토	58 (1.7)	DRESS증후군	1 (0.8)	구토	54 (1.6)
19	발진	49 (1.4)	가려운발진	1 (0.8)	전신부종	49 (1.5)
20	전신부종	49 (1.4)	가려움증	1 (0.8)	복통	42 (1.3)
21	복통	43 (1.3)	검은변	1 (0.8)	발진	41 (1.3)
22	피부발진	43 (1.3)	고혈압	1 (0.8)	피부발진	41 (1.3)
23	호흡곤란	42 (1.2)	구강부종	1 (0.8)	구토증	40 (1.2)
24	구토증	40 (1.2)	구내염	1 (0.8)	두통	40 (1.2)
25	두통	40 (1.2)	기침	1 (0.8)	소화장애	34 (1.0)
26	소화장애	34 (1.0)	눈꺼풀부종	1 (0.8)	구토감	31 (0.9)
27	구토감	31 (0.9)	무력	1 (0.8)	얼굴홍조	30 (0.9)
28	얼굴홍조	31 (0.9)	발한	1 (0.8)	배뇨곤란	27 (0.8)
29	배뇨곤란	27 (0.8)	배변질박증	1 (0.8)	호흡곤란	25 (0.8)
30	부종	24 (0.7)	복통	1 (0.8)	부종	23 (0.7)
31	투약스케줄 처방오류	23 (0.7)	부종	1 (0.8)	투약스케줄 처방오류	23 (0.7)
32	숨참	22 (0.6)	빈혈	1 (0.8)	숨참	21 (0.6)
33	말초부종	20 (0.6)	숨참	1 (0.8)	말초부종	20 (0.6)
34	기타	770 (22.6)			기타	722 (21.8)

1.4. Acetylsalicylic acid

Acetylsalicylic acid의 전체 이상사례 (N=1,089) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상 사례는 가슴쓰림 명 111건(10.2%), 두드러기 55건(5.1%), 가슴쓰림 53건(4.9%), 가려움 51건(4.7%), 현기증 48건(4.4%), 코피 40건(3.7), 위장불편 33건(3.0%), 발진 30건(2.8%), 어지러움 28건(2.6%), 두통 26건(2.0%), 대변내혈액 22건(2.0%), 흑색변 22건(2.0)으로 나타났다. 중대이상사례는 호흡곤란 8건(5.9%), 검은변, 두드러기, 위출혈, 혈색소감소가 각각 5건(3.7%), 상세불명의위장관출혈 4건(3.0%), 토혈 4건(3.0%), 객혈 3건(2.2%), 출혈성위궤양 3건(2.2%), 허혈성대장염 3건(2.2%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 뇌출혈 2건(1.5%), 실신 2건(1.5%), 혈소판감소증 2건(1.5%), 경막하출혈 1건(0.7%) 등과 같은 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Acetylsalicylic acid의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 31>에 나타났다.

Table 31. Frequency of SAE and Non-SAE of acetylsalicylic acid from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	명	111 (10.2)	대변내혈액	11 (8.1)	명	110 (11.5)
2	두드러기	55 (5.1)	호흡곤란	8 (5.9)	가슴쓰림	53 (5.6)
3	가슴쓰림	53 (4.9)	검은변	5 (3.7)	두드러기	50 (5.2)
4	가려움	51 (4.7)	두드러기	5 (3.7)	가려움	49 (5.1)
5	현기증	48 (4.4)	위출혈	5 (3.7)	현기증	48 (5.0)
6	코피	40 (3.7)	혈색소감소	5 (3.7)	코피	40 (4.2)
7	위장불편	33 (3.0)	상세불명의 위장관출혈	4 (3.0)	위장불편	33 (3.5)
8	발진	30 (2.8)	토혈	4 (3.0)	발진	29 (3.0)
9	어지러움	28 (2.6)	객혈	3 (2.2)	어지러움	27 (2.8)
10	두통	26 (2.4)	출혈성위궤양	3 (2.2)	두통	26 (2.7)
11	대변내혈액	22 (2.0)	허혈성대장염	3 (2.2)	흑색변	20 (2.1)
12	흑색변	22 (2.0)	혈중	3 (2.2)	오심	19 (2.0)
13	오심	19 (1.7)	가려움	2 (1.5)	소화불량	15 (1.6)
14	호흡곤란	19 (1.7)	가려움증	2 (1.5)	위장관출혈	14 (1.5)
15	빈혈	15 (1.4)	뇌출혈	2 (1.5)	빈혈	13 (1.4)

Table 31. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
16	소화불량	15 (1.4)	부종	2 (1.5)	혈뇨	13 (1.4)
17	위장관출혈	15 (1.4)	불안	2 (1.5)	가려움증	12 (1.3)
18	가려움증	14 (1.3)	불안정협심증	2 (1.5)	피부발진	12 (1.3)
19	위출혈	13 (1.2)	빈혈	2 (1.5)	구토	11 (1.2)
20	피부발진	13 (1.2)	실신	2 (1.5)	대변내혈액	11 (1.2)
21	혈뇨	13 (1.2)	얼굴부종	2 (1.5)	복통	11 (1.2)
22	부종	12 (1.1)	저혈압	2 (1.5)	호흡곤란	11 (1.2)
23	구토	11 (1.0)	혈관부종	2 (1.5)	부종	10 (1.0)
24	복통	11 (1.0)	혈소판감소증	2 (1.5)	간효소증가	9 (0.9)
25	간효소증가	9 (0.8)	흑색변	2 (1.5)	ALT증가	8 (0.8)
26	객혈	9 (0.8)	가래증가	1 (0.7)	식욕부진	8 (0.8)
27	ALT증가	8 (0.7)	가슴불편함	1 (0.7)	위출혈	8 (0.8)
28	숨참	8 (0.7)	가슴통증	1 (0.7)	자색반	8 (0.8)
29	식욕부진	8 (0.7)	간실조	1 (0.7)	숨참	7 (0.7)
30	얼굴부종	8 (0.7)	간전이	1 (0.7)	약물처방오류	7 (0.7)
31	자색반	8 (0.7)	경막하출혈	1 (0.7)	응고장애	7 (0.7)
32	혈관부종	8 (0.7)	관상동맥재협착	1 (0.7)	점출혈	7 (0.7)
33	기타	334 (30.8)	기타	43 (32.0)	기타	291 (26.1)

1.5. Gabapentin

Gabapentin의 전체 이상사례 (N=2,040) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 졸림 262건 (12.8%), 어지러움 243건(11.9%), 현기증 237건(11.6%), 오심 104건(5.1%), 구강건조 79건(3.9%), 변비 78건(3.8%), 구토 59건(2.9%), 얼굴부종 50건(2.5%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 의식저하 2건(6.9%), 호흡곤란 2건(6.9%), DRESS증후군 1건 (3.4%)순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 말더듬증 1건(3.4%), 사지떨림 1건(3.4%), 상세 불명의 정신증적반응 1건(3.4%), 스티븐스-존슨증후군 1건 (3.4%) 등과 같은 중대이상 사례도 확인할 수 있었다.

Gabapentin의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 32>에 나타났다.

Table 32. Frequency of SAE and Non-SAE of gabapentin from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	졸림	262 (12.8)	의식저하	2 (6.9)	졸림	262 (13.0)
2	어지러움	243 (11.9)	호흡곤란	2 (6.9)	어지러움	243 (12.1)
3	현기증	237 (11.6)	DRESS증후군	1 (3.4)	현기증	236 (11.7)
4	오심	104 (5.1)	구토증	1 (3.4)	오심	104 (5.2)
5	구강건조	79 (3.9)	국소부종	1 (3.4)	구강건조	79 (3.9)
6	변비	78 (3.8)	근육경직	1 (3.4)	변비	78 (3.9)
7	구토	59 (2.9)	근육소모	1 (3.4)	구토	59 (2.9)
8	얼굴부종	50 (2.5)	두통	1 (3.4)	얼굴부종	50 (2.5)
9	가슴쓰림	40 (2.0)	말더듬증	1 (3.4)	가슴쓰림	40 (2.0)
10	두통	38 (1.9)	무력	1 (3.4)	두통	37 (1.8)
11	전신부기	29 (1.4)	부종	1 (3.4)	전신부기	29 (1.4)
12	설사	26 (1.3)	사지떨림	1 (3.4)	가려움	25 (1.2)
13	가려움	25 (1.2)	상세불명의 정신증적반응	1 (3.4)	설사	25 (1.2)
14	전신부종	22 (1.1)	설사	1 (3.4)	불면	21 (1.0)
15	불면	21 (1.0)	습참	1 (3.4)	소화불량	21 (1.0)
16	소화불량	21 (1.0)	스티븐스-존슨 증후군	1 (3.4)	전신부종	21 (1.0)
17	위장불편	19 (0.9)	실신	1 (3.4)	위장불편	19 (0.9)
18	구역질	18 (0.9)	심부전악화	1 (3.4)	구역질	18 (0.9)
19	구토증	18 (0.9)	약물발진	1 (3.4)	구토증	17 (0.8)

Table 32. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
20	말초부종	17 (0.8)	위장관출혈	1 (3.4)	말초부종	17 (0.8)
21	발진	17 (0.8)	전신부종	1 (3.4)	발진	17 (0.8)
22	구토감	16 (0.8)	팔다리쇠약	1 (3.4)	구토감	16 (0.8)
23	복통	16 (0.8)	현기증	1 (3.4)	복통	16 (0.8)
24	부종	16 (0.8)	혈압상승	1 (3.4)	다리부종	15 (0.7)
25	다리부종	15 (0.7)	혈중크레아티닌 증가	1 (3.4)	머리가명함	15 (0.7)
26	머리가명함	15 (0.7)	호중구감소	1 (3.4)	부종	15 (0.7)
27	진전	15 (0.7)	혼미	1 (3.4)	진전	15 (0.7)
28	갈증	14 (0.7)			갈증	14 (0.7)
29	무기력	14 (0.7)			무기력	14 (0.7)
30	무력증	14 (0.7)			무력증	14 (0.7)
31	두드러기	13 (0.6)			두드러기	13 (0.6)
32	배뇨곤란	12 (0.6)			배뇨곤란	12 (0.6)
33	기타	457 (22.5)			기타	434 (22.3)

1.6. Other antihistamines for systemic use

Other antihistamines for systemic use의 전체 이상사례 (N=1,105) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 졸림 262건(23.7%), 구강건조 144건(13.0%), 가슴쓰림 66건(6.0%), 현기증 47건(4.3%), 약물처방오류 41건(3.7%), 얼굴부종 32건(2.9%), 설사 29건(2.6%), 변비 28건(2.5%), 가려움 26건(2.4%), 얼굴홍조 24건(2.2%), 어지러움 22건(2.0%), 소화불량, 오심, 위장불편이 각각 15건(1.4%), 배뇨곤란 14건(1.3%) 순으로 나타났다. 중대 이상사례에 해당하는 이상사례는 2018-2020 KIDS-KD에는 단 한 건도 보고되지 않았다. 빈도는 낮지만 소변량부족, 시야흐림, 실신 등과 같은 이상사례도 확인할 수 있었다(Table에 나타내지 않았음).

Other antihistamines for systemic use의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 33>에 나타났다.

Table 33. Frequency of SAE and Non-SAE of other antihistamines for systemic use from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	졸림	262 (23.7)	-	-	졸림	262 (23.7)
2	구강건조	144 (13.0)			구강건조	144 (13.0)
3	가슴쓰림	66 (6.0)			가슴쓰림	66 (6.0)
4	현기증	47 (4.3)			현기증	47 (4.3)
5	약물처방오류	41 (3.7)			약물처방오류	41 (3.7)
6	얼굴부종	32 (2.9)			얼굴부종	32 (2.9)
7	설사	29 (2.6)			설사	29 (2.6)
8	변비	28 (2.5)			변비	28 (2.5)
9	가려움	26 (2.4)			가려움	26 (2.4)
10	얼굴홍조	24 (2.2)			얼굴홍조	24 (2.2)
11	투약스케줄처방 오류	23 (2.1)			투약스케줄처방 오류	23 (2.1)
12	어지러움	22 (2.0)			어지러움	22 (2.0)
13	투약전차단된투 약오류	18 (1.6)			투약전차단된 투약오류	18 (1.6)
14	소화불량	15 (1.4)			소화불량	15 (1.4)

Table 33. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
15	오심	15 (1.4)			오심	15 (1.4)
16	위장불편	15 (1.4)			위장불편	15 (1.4)
17	배노곤란	14 (1.3)			배노곤란	14 (1.3)
18	갈증	13 (1.2)			갈증	13 (1.2)
19	무기력	13 (1.2)			무기력	13 (1.2)
20	두통	11 (1.0)			두통	11 (1.0)
21	두드러기	10 (0.9)			두드러기	10 (0.9)
22	소화장애	10 (0.9)			소화장애	10 (0.9)
23	마약을맞은듯몽 롱한상태	9 (0.8)			마약을맞은듯몽 롱한상태	9 (0.8)
24	발진	9 (0.8)			발진	9 (0.8)
25	피부발진	9 (0.8)			피부발진	9 (0.8)
26	흐느적거리느몸	9 (0.8)			흐느적거리느몸	9 (0.8)
27	권태	8 (0.7)			권태	8 (0.7)
28	무력증	8 (0.7)			무력증	8 (0.7)
29	전신부기	8 (0.7)			전신부기	8 (0.7)
30	구토	6 (0.5)			구토	6 (0.5)
31	구토증	6 (0.5)			구토증	6 (0.5)
32	두근거림	6 (0.5)			두근거림	6 (0.5)
33	땀꼭질	6 (0.5)			땀꼭질	6 (0.5)
34	복통	6 (0.5)			복통	6 (0.5)
35	쓴맛	6 (0.5)			쓴맛	6 (0.5)
36	기타	131 (12.0)			기타	131 (12.0)

1.7. Rosuvastatin

Rosuvastatin의 전체 이상사례 (N=901) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 근육통 74건(8.2%), 간효소증가 72건(8.0%), 두통 48건(5.3%), 변비 45건(5.0%), 현기증 42건(4.7%), 가려움 26건(2.9%), 어지러움 24건(2.7%), 가슴쓰림 23건(2.6%), 다리부종 18건(2.0%), 구강건조와 졸림이 각각 17건(1.9%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 간효소증가 5건(19.2%), 횡문근융해 3건(11.5%), ALT 및 AST증가, 전신쇠약, 호흡곤란이 각각 2건(7.7%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 BUN증가, 근육통, 신기능이상, 심장효소증가, 크레아틴인산활성효소증가 등과 같은 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Rosuvastatin의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 34>에 나타났다.

Table 34. Frequency of SAE and Non-SAE of rosuvastatin from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AEs	N(%)	SAEs	N(%)	Non-SAEs	N(%)
1	근육통	74 (8.2)	간효소증가	5 (19.2)	근육통	73 (8.3)
2	간효소증가	72 (8.0)	횡문근융해	3 (11.5)	간효소증가	67 (7.7)
3	두통	48 (5.3)	ALT증가	2 (7.7)	두통	48 (5.5)
4	변비	45 (5.0)	AST증가	2 (7.7)	변비	45 (5.1)
5	현기증	42 (4.7)	전신쇠약	2 (7.7)	현기증	42 (4.8)
6	가려움	26 (2.9)	호흡곤란	2 (7.7)	가려움	26 (3.0)
7	어지러움	24 (2.7)	BUN증가	1 (3.8)	어지러움	24 (2.7)
8	가슴쓰림	23 (2.6)	가슴통증	1 (3.8)	가슴쓰림	23 (2.6)
9	다리부종	18 (2.0)	구토	1 (3.8)	다리부종	18 (2.1)
10	구강건조	17 (1.9)	근육통	1 (3.8)	구강건조	17 (1.9)
11	졸림	17 (1.9)	발진	1 (3.8)	졸림	17 (1.9)
12	설사	15 (1.7)	소화불량	1 (3.8)	설사	15 (1.7)
13	오심	15 (1.7)	신기능이상	1 (3.8)	오심	15 (1.7)
14	전신부기	15 (1.7)	심장효소증가	1 (3.8)	전신부기	15 (1.7)
15	소화불량	13 (1.4)	크레아틴인산 활성효소증가	1 (3.8)	무력증	12 (1.4)
16	무력증	12 (1.3)	호산구증가증	1 (3.8)	소화불량	12 (1.4)
17	위장불편	12 (1.3)			위장불편	12 (1.4)
18	구토	10 (1.1)			두드러기	10 (1.1)
19	두드러기	10 (1.1)			명	10 (1.1)

Table 34. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
20	명	10 (1.1)			복통	10 (1.1)
21	복통	10 (1.1)			감각이상	9 (1.0)
22	감각이상	9 (1.0)			구토	9 (1.0)
23	근육경련	9 (1.0)			근육경련	9 (1.0)
24	불면	9 (1.0)			불면	9 (1.0)
25	빈뇨	9 (1.0)			빈뇨	9 (1.0)
26	피로	8 (0.9)			피로	8 (0.9)
27	ALT증가	7 (0.8)			가려움증	7 (0.8)
28	가려움증	7 (0.8)			관절통	7 (0.8)
29	관절통	7 (0.8)			말초부종	7 (0.8)
30	말초부종	7 (0.8)			목/어깨통증	7 (0.8)
31	목/어깨통증	7 (0.8)			얼굴부종	7 (0.8)
32	얼굴부종	7 (0.8)			얼굴홍조	7 (0.8)
33	얼굴홍조	7 (0.8)			구토증	6 (0.7)
34	횡문근융해	7 (0.8)			다리통증	6 (0.7)
35	기타	273 (30.0)			기타	257 (29.7)

1.8. Cetirizine

Cetirizine의 전체 이상사례 (N=70) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 졸림 12건(17.1%), 불면과 현기증이 각각 5건(7.1%), 가려움, 구강건조, 두드러기, 복통, 불면증, 오심이 각각 3건(4.3%), 배뇨곤란, 빈뇨, 수면장애, 어지러움, 피부발진이 각각 2건(2.9%) 순으로 나타났다. 중대이상사례에 해당하는 이상사례는 신기능이상 1건(100.0%)으로 확인되었다. 빈도는 낮지만 사지떨림, 요저류 등의 이상사례도 확인할 수 있었다.

Cetirizine의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 35>에 나타났다.

Table 35. Frequency of SAE and Non-SAE of cetirizine from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	졸림	12 (17.1)	신기능이상	1 (100.0)	졸림	12 (17.4)
2	불면	5 (7.1)			불면	5 (7.2)
3	현기증	5 (7.1)			현기증	5 (7.2)
4	가려움	3 (4.3)			가려움	3 (4.3)
5	구강건조	3 (4.3)			구강건조	3 (4.3)
6	두드러기	3 (4.3)			두드러기	3 (4.3)
7	복통	3 (4.3)			복통	3 (4.3)
8	불면증	3 (4.3)			불면증	3 (4.3)
9	오심	3 (4.3)			오심	3 (4.3)
10	배뇨곤란	2 (2.9)			배뇨곤란	2 (2.9)
11	빈뇨	2 (2.9)			빈뇨	2 (2.9)
12	수면장애	2 (2.9)			수면장애	2 (2.9)
13	어지러움	2 (2.9)			어지러움	2 (2.9)
14	피부발진	2 (2.9)			피부발진	2 (2.9)
15	가슴쓰림	1 (1.4)			가슴쓰림	1 (1.4)
16	구역질	1 (1.4)			구역질	1 (1.4)
17	두통	1 (1.4)			두통	1 (1.4)
18	딸꾹질	1 (1.4)			딸꾹질	1 (1.4)
19	목경직	1 (1.4)			목경직	1 (1.4)
20	무기력	1 (1.4)			무기력	1 (1.4)

Table 35. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
21	무력	1 (1.4)			무력	1 (1.4)
22	복부불쾌감	1 (1.4)			복부불쾌감	1 (1.4)
23	사지떨림	1 (1.4)			사지떨림	1 (1.4)
24	설사	1 (1.4)			설사	1 (1.4)
25	소화장애	1 (1.4)			소화장애	1 (1.4)
26	식욕부진	1 (1.4)			식욕부진	1 (1.4)
27	신기능이상	1 (1.4)			안와부종	1 (1.4)
28	안와부종	1 (1.4)			약물처방오류	1 (1.4)
29	약물처방오류	1 (1.4)			요저류	1 (1.4)
30	요저류	1 (1.4)			전신부기	1 (1.4)
31	전신부기	1 (1.4)			전신부종	1 (1.4)
32	전신부종	1 (1.4)			킵노	1 (1.4)
33	킵노	1 (1.4)			허마비	1 (1.4)
34	허마비	1 (1.4)				

1.9. Eperisone

Eperisone의 전체 이상사례 (N=2,364) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 오심 177건(7.5%), 현기증 153건(6.5%), 간효소증가 140(5.9%), 불면 139건(5.9%), 변비 122건(5.2%), 가슴쓰림 111건(4.7%), 가려움 107건(4.5%), 졸림 95건(4.0%), 어지러움 87건(3.7%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 호흡곤란 17건(13.4%), 발진 12건(10.6%), 두드러기 10건(8.8%), 아나필락시스 9건(8.0%), 저혈압과 혈관부종 6건(5.3%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 쇼크 2건(1.8%), 실신 2건(1.8%), 전신부종 2건(1.8%), 기절 1건(0.9%). 스티븐슨-존슨 증후군 1건(0.9%), 시각장애 1건(0.9%) 등을 확인할 수 있었다.

Eperisone의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 36>에 나타났다.

Table 36. Frequency of SAE and Non-SAE of eperisone from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	오심	177 (7.5)	호흡곤란	17 (15.0)	오심	174 (7.7)
2	현기증	153 (6.5)	발진	12 (10.6)	현기증	153 (6.8)
3	간효소증가	140 (5.9)	두드러기	10 (8.8)	간효소증가	139 (6.2)
4	불면	139 (5.9)	아나필락시스	9 (8.0)	불면	139 (6.2)
5	변비	122 (5.2)	저혈압	6 (5.3)	변비	122 (5.4)
6	가슴쓰림	111 (4.7)	혈관부종	6 (5.3)	가슴쓰림	111 (4.9)
7	가려움	107 (4.5)	가려움	5 (4.4)	가려움	102 (4.5)
8	졸림	95 (4.0)	아나필락시스성 쇼크	5 (4.4)	졸림	95 (4.2)
9	어지러움	87 (3.7)	가려움증	4 (3.5)	어지러움	87 (3.9)
10	구토	83 (3.5)	가려운발진	3 (2.7)	구토	80 (3.6)
11	구토증	43 (1.8)	구토	3 (2.7)	구토증	42 (1.9)
12	두드러기	42 (1.8)	오심	3 (2.7)	전신부기	42 (1.9)
13	전신부기	42 (1.8)	쇼크	2 (1.8)	소화불량	41 (1.8)
14	발진	41 (1.7)	실신	2 (1.8)	얼굴부종	39 (1.7)
15	소화불량	41 (1.7)	안와부종	2 (1.8)	위장불편	39 (1.7)
16	두통	39 (1.6)	전신부종	2 (1.8)	구토감	38 (1.7)
17	얼굴부종	39 (1.6)	피부발진	2 (1.8)	두통	38 (1.7)
18	위장불편	39 (1.6)	가슴압박감	1 (0.9)	구강건조	33 (1.5)
19	구토감	38 (1.6)	간효소증가	1 (0.9)	두드러기	32 (1.4)

Table 36. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
20	구강건조	33 (1.4)	고혈압	1 (0.9)	복통	30 (1.3)
21	복통	31 (1.3)	구토증	1 (0.9)	발진	29 (1.3)
22	호흡곤란	31 (1.3)	기절	1 (0.9)	불면증	29 (1.3)
23	가려움증	30 (1.3)	두통	1 (0.9)	설사	29 (1.3)
24	불면증	29 (1.2)	땀증가	1 (0.9)	구역질	27 (1.2)
25	설사	29 (1.2)	발한	1 (0.9)	가려움증	26 (1.2)
26	구역질	27 (1.1)	배변절박증	1 (0.9)	얼굴홍조	25 (1.1)
27	얼굴홍조	25 (1.1)	복통	1 (0.9)	전신부종	22 (1.0)
28	전신부종	24 (1.0)	스티븐스-존슨 증후군	1 (0.9)	피부발진	20 (0.9)
29	피부발진	22 (0.9)	시각장애	1 (0.9)	배뇨곤란	18 (0.8)
30	배뇨곤란	18 (0.8)	실신직전상태	1 (0.9)	소화장애	18 (0.8)
31	소화장애	18 (0.8)	아나필락시스반 응	1 (0.9)	호흡곤란	14 (0.6)
32	발한	14 (0.6)	아나필락시스양 반응	1 (0.9)	호느적 거리는몸	14 (0.6)
33	호느적 거리는몸	14 (0.6)	열	1 (0.9)	가슴불편함	13 (0.6)
34	기타	441 (18.8)	기타	4 (3.2)	기타	391 (17.3)

1.10. Tramadol and Paracetamol

Tramadol and Paracetamol의 전체 이상사례 (N=10,759) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 오심 2,913건(27.1%), 구토1,378건(12.8%), 어지러움 1,014건(9.4%), 변비 539건(5.0%), 현기증 457(4.2%), 간효소증가 363건(3.4%), 가려움 309건(2.9%), 졸림 286건(2.7%), 소화불량 229건(2.1%), 가슴쓰림 198건(1.8%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 오심 7건(6.8%), 구토, 어지러움, 의식잃음, 호흡곤란이 각각 6건(5.8%), 가려움, 두드러기, 의식저하가 각각 5건(4.9%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 경련, 단순성부분발작, 독성표피괴사사용해, 심부전악화, 진전섬망 등을 확인할 수 있었다.

Tramadol and Paracetamol의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 37>에 나타났다.

Table 37. Frequency of SAE and Non-SAE of tramadol and paracetamol from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	오심	2,913 (27.1)	오심	7 (6.8)	오심	2,906 (27.3)
2	구토	1,378 (12.8)	구토	6 (5.8)	구토	1,372 (12.9)
3	어지러움	1,014 (9.4)	어지러움	6 (5.8)	어지러움	1,008 (9.5)
4	변비	539 (5.0)	의식잃음	6 (5.8)	변비	539 (5.1)
5	현기증	457 (4.2)	호흡곤란	6 (5.8)	현기증	454 (4.3)
6	간효소증가	363 (3.4)	가려움	5 (4.9)	간효소증가	362 (3.4)
7	가려움	309 (2.9)	두드러기	5 (4.9)	가려움	304 (2.9)
8	졸림	286 (2.7)	의식저하	5 (4.9)	졸림	286 (2.7)
9	소화불량	229 (2.1)	구토증	4 (3.9)	소화불량	229 (2.1)
10	가슴쓰림	198 (1.8)	급성두드러기	3 (2.9)	가슴쓰림	197 (1.8)
11	구토증	182 (1.7)	땀증가	3 (2.9)	구토증	178 (1.7)
12	두통	172 (1.6)	발진	3 (2.9)	두통	171 (1.6)
13	불면	147 (1.4)	현기증	3 (2.9)	불면	147 (1.4)
14	구강건조	127 (1.2)	구역질	2 (1.9)	구강건조	127 (1.2)
15	설사	123 (1.1)	빈맥	2 (1.9)	설사	123 (1.2)
16	구토감	115 (1.1)	아나필락시스	2 (1.9)	구토감	115 (1.1)
17	위장불편	115 (1.1)	위장관출혈	2 (1.9)	위장불편	115 (1.1)
18	구역질	97 (0.9)	저혈압	2 (1.9)	구역질	95 (0.9)
19	배뇨곤란	95 (0.9)	ALT증가	1 (1.0)	배뇨곤란	95 (0.9)

Table 37. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
20	두드러기	94 (0.9)	AST증가	1 (1.0)	두드러기	89 (0.8)
21	얼굴부종	80 (0.7)	가래증가	1 (1.0)	얼굴부종	80 (0.8)
22	가려움증	69 (0.6)	가려운발진	1 (1.0)	가려움증	68 (0.6)
23	발진	67 (0.6)	가려움증	1 (1.0)	발한	65 (0.6)
24	발한	65 (0.6)	가슴쓰림	1 (1.0)	발진	64 (0.6)
25	복통	61 (0.6)	간효소증가	1 (1.0)	복통	60 (0.6)
26	전신부기	49 (0.5)	경련	1 (1.0)	전신부기	48 (0.5)
27	전신쇠약	40 (0.4)	근육소모	1 (1.0)	전신쇠약	40 (0.4)
28	식욕부진	38 (0.4)	기침	1 (1.0)	식욕부진	38 (0.4)
29	소화장애	34 (0.3)	단순성부분발작	1 (1.0)	소화장애	34 (0.3)
30	얼굴홍조	34 (0.3)	독성표피피사용해	1 (1.0)	얼굴홍조	34 (0.3)
31	오한	34 (0.3)	두통	1 (1.0)	오한	34 (0.3)
32	불면증	33 (0.3)	머리긴장	1 (1.0)	불면증	33 (0.3)
33	호흡곤란	30 (0.3)	복통	1 (1.0)	피부발진	28 (0.3)
34	기타	1,172 (10.8)	기타	16 (15.3)	기타	1,118 (10.1)

1.11. Lansoprazole

Lansoprazole의 전체 이상사례 (N=248) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 설사 20건(8.1%), 가려움 17건(6.9%), 오심 16건(6.5%), 발진과 어지러움이 각각 11건(4.4%), 현기증 9건(3.6%), 구토, 두드러기, 두통, 변비가 각각 7건(2.8%), 가려움증, 가슴쓰림, 호산구증가증이 각각 5건(2.0%), 가슴불편함, 구강건조, 복통, 소화불량, 혈소판감소증이 각각 4건(1.6%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 가려움과 실신이 각각 2건(16.7%)로 나타났다. 빈도는 낮지만 간효소증가, 급성췌장염, 범혈구감소증 등과 같은 중대이상사례를 확인할 수 있었고 골질량감소 1건(0.4%), 섬망 1건(0.4%), 전해질이상 1건(0.4%), 클로스트리듐디피실리설사 1건(0.4%) 등과 같은 이상사례도 확인할 수 있었다.

Lansoprazole의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 38>에 나타났다.

Table 38. Frequency of SAE and Non-SAE of lansoprazole from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	설사	20 (8.1)	가려움	2 (16.7)	설사	20 (8.5)
2	가려움	17 (6.9)	실신	2 (16.7)	오심	16 (6.8)
3	오심	16 (6.5)	간효소증가	1 (8.3)	가려움	15 (6.4)
4	발진	11 (4.4)	급성췌장염	1 (8.3)	어지러움	11 (4.7)
5	어지러움	11 (4.4)	발진	1 (8.3)	발진	10 (4.2)
6	현기증	9 (3.6)	범혈구감소증	1 (8.3)	현기증	9 (3.8)
7	구토	7 (2.8)	산소포화도감소	1 (8.3)	구토	7 (3.0)
8	두드러기	7 (2.8)	아나필락시스	1 (8.3)	두드러기	7 (3.0)
9	두통	7 (2.8)	저혈압	1 (8.3)	두통	7 (3.0)
10	변비	7 (2.8)	피부검사양성	1 (8.3)	변비	7 (3.0)
11	가려움증	5 (2.0)			가려움증	5 (2.1)
12	가슴쓰림	5 (2.0)			가슴쓰림	5 (2.1)
13	호산구증가증	5 (2.0)			호산구증가증	5 (2.1)
14	가슴불편함	4 (1.6)			가슴불편함	4 (1.7)
15	구강건조	4 (1.6)			구강건조	4 (1.7)
16	복통	4 (1.6)			복통	4 (1.7)
17	소화불량	4 (1.6)			소화불량	4 (1.7)
18	혈소판감소증	4 (1.6)			혈소판감소증	4 (1.7)
19	위장불편	3 (1.2)			위장불편	3 (1.3)

Table 38. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
20	전신부기	3 (1.2)			전신부기	3 (1.3)
21	졸립	3 (1.2)			졸립	3 (1.3)
22	간기능이상	2 (0.8)			간기능이상	2 (0.8)
23	간효소증가	2 (0.8)			근육경련	2 (0.8)
24	근육경련	2 (0.8)			근육통	2 (0.8)
25	근육통	2 (0.8)			기침	2 (0.8)
26	기침	2 (0.8)			다리부종	2 (0.8)
27	다리부종	2 (0.8)			몸의통증	2 (0.8)
28	몸의통증	2 (0.8)			뭉은변	2 (0.8)
29	뭉은변	2 (0.8)			부정확한투여 약물의제형	2 (0.8)
30	부정확한투여 약물의제형	2 (0.8)			불면	2 (0.8)
31	불면	2 (0.8)			식욕부진	2 (0.8)
32	식욕부진	2 (0.8)			얼굴부종	2 (0.8)
33	실신	2 (0.8)			얼굴홍조	2 (0.8)
34	얼굴부종	2 (0.8)			오한	2 (0.8)
35	얼굴홍조	2 (0.8)			전신쇠약	2 (0.8)
36	오한	2 (0.8)			피로	2 (0.8)
37	저혈압	2 (0.8)			피부발진	2 (0.8)
38	전신쇠약	2 (0.8)			호산구수증가	2 (0.8)
39	피로	2 (0.8)			호흡곤란	2 (0.8)
40	피부발진	2 (0.8)			DRESS증후군	1 (0.4)
41	호산구수증가	2 (0.8)			가려운발진	1 (0.4)
42	호흡곤란	2 (0.8)			가슴통증	1 (0.4)
43	기타	50 (20.5)			기타	44 (19.3)

1.12. Chlorpheniramine

Chlorpheniramine의 전체 이상사례 (N=766) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 졸림 154건(20.1%), 구강건조 53건(6.9%), 어지러움 49건(6.4%), 변비 36건(4.7%), 가슴쓰림 31건(4.0%), 오심 29건(3.8%), 불면, 설사가 각각 28건(3.7%), 현기증 25건(3.3%), 가려움 19건(2.5%), 두드러기 14건(1.8%), 구토와 복통이 각각 13건(1.75%), 배뇨곤란 12건(1.6%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 가슴불편함, 경련, 둔감, 아나필락시스, 의식없음, 의식저하, 저혈압, 평형장애, 호흡곤란이 각각 1건(11.1%)씩 나타났다. 빈도는 낮지만 요저류 5건(0.7%)을 확인할 수 있었고, 사지떨림, 섬망, 빈맥 등도 확인할 수 있었다(Table에 나타내지 않음).

Chlorpheniramine의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 39>에 나타났다.

Table 39. Frequency of SAE and Non-SAE of chlorpheniramine from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	졸림	154 (20.1)	가슴불편함	1 (11.1)	졸림	154 (20.3)
2	구강건조	53 (6.9)	경련	1 (11.1)	구강건조	53 (7.0)
3	어지러움	49 (6.4)	둔감	1 (11.1)	어지러움	49 (6.5)
4	변비	36 (4.7)	아나필락시스	1 (11.1)	변비	36 (4.8)
5	가슴쓰림	31 (4.0)	의식없음	1 (11.1)	가슴쓰림	31 (4.1)
6	오심	29 (3.8)	의식저하	1 (11.1)	오심	29 (3.8)
7	불면	28 (3.7)	저혈압	1 (11.1)	불면	28 (3.7)
8	설사	28 (3.7)	평형장애	1 (11.1)	설사	28 (3.7)
9	현기증	25 (3.3)	호흡곤란	1 (11.1)	현기증	25 (3.3)
10	가려움	19 (2.5)			가려움	19 (2.5)
11	두드러기	14 (1.8)			두드러기	14 (1.8)
12	구토	13 (1.7)			구토	13 (1.7)
13	복통	13 (1.7)			복통	13 (1.7)
14	배뇨곤란	12 (1.6)			배뇨곤란	12 (1.6)
15	소화불량	10 (1.3)			소화불량	10 (1.3)
16	위장불편	10 (1.3)			위장불편	10 (1.3)
17	땀노	7 (0.9)			땀노	7 (0.9)
18	가슴불편함	6 (0.8)			두통	6 (0.8)
19	두통	6 (0.8)			발진	6 (0.8)

Table 39. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
20	발진	6 (0.8)			피부발진	6 (0.8)
21	피부발진	6 (0.8)			가슴불편함	5 (0.7)
22	두근거림	5 (0.7)			두근거림	5 (0.7)
23	쓴맛	5 (0.7)			쓴맛	5 (0.7)
24	요저류	5 (0.7)			요저류	5 (0.7)
25	호흡곤란	5 (0.7)			구토증	4 (0.5)
26	기타	191 (24.6)			기타	184 (24.3)

1.13. Clopidogrel

Clopidogrel의 전체 이상사례 (N=897) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 명 64건(7.1%), 변비 41건(4.6%), 가려움 36건(4.0%), 발진 32건(3.6%), 현기증 31건(3.5%), 두통 26건(2.9%), 구강건조 22건(2.5%), 흑색변 21건(2.3%), 두드러기 20건(2.2%), 대변내혈액 19건(2.1%) 순으로 나타났고, 자색반 16건(1.8%), 코피 15건(1.7%), 혈뇨 11건(1.2%), 객혈 8건(0.9%) 등의 이상사례가 확인되었다. 중대이상사례는 대변내혈액 7건(10.6%), 토혈 5건(7.6%), 검은변과 위장관출혈, 흑색변이 각각 4건(6.1%), 기침혈, 위출혈, 혈색소감소, 혈종이 각각 3건(4.5%), 객혈, 뇌출혈, 빈혈, 실신이 2건(3.0%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 경막하출혈, 상세불명의위장관출혈, 응고시간증가, 점출혈, 출혈성십이지장궤양, 코피, 피토함, 피하혈종과 같은 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Clopidogrel의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 40>에 나타났다.

Table 40. Frequency of SAE and Non-SAE of clopidogrel from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	명	64 (7.1)	대변내혈액	7 (10.6)	명	64 (7.7)
2	변비	41 (4.6)	토혈	5 (7.6)	변비	41 (4.9)
3	가려움	36 (4.0)	검은변	4 (6.1)	가려움	36 (4.3)
4	발진	32 (3.6)	위장관출혈	4 (6.1)	발진	31 (3.7)
5	현기증	31 (3.5)	흑색변	4 (6.1)	현기증	30 (3.6)
6	두통	26 (2.9)	기침혈	3 (4.5)	두통	26 (3.1)
7	구강건조	22 (2.5)	위출혈	3 (4.5)	구강건조	22 (2.6)
8	흑색변	21 (2.3)	혈색소감소	3 (4.5)	두드러기	19 (2.3)
9	두드러기	20 (2.2)	혈종	3 (4.5)	어지러움	18 (2.2)
10	대변내혈액	19 (2.1)	객혈	2 (3.0)	오심	17 (2.0)
11	어지러움	19 (2.1)	뇌출혈	2 (3.0)	흑색변	17 (2.0)
12	오심	17 (1.9)	빈혈	2 (3.0)	가슴쓰림	16 (1.9)
13	가슴쓰림	16 (1.8)	실신	2 (3.0)	설사	16 (1.9)
14	설사	16 (1.8)	간효소증가	1 (1.5)	자색반	16 (1.9)
15	자색반	16 (1.8)	경막하출혈	1 (1.5)	코피	14 (1.7)
16	코피	15 (1.7)	뇌경색	1 (1.5)	가려움증	13 (1.6)
17	가려움증	13 (1.4)	뇌졸중	1 (1.5)	소화불량	13 (1.6)
18	소화불량	13 (1.4)	독성표피괴사용해	1 (1.5)	대변내혈액	12 (1.4)

Table 40. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
19	불면	12 (1.3)	동맥경화증	1 (1.5)	불면	12 (1.4)
20	빈혈	12 (1.3)	동맥압감소	1 (1.5)	졸림	11 (1.3)
21	졸림	11 (1.2)	두드러기	1 (1.5)	구토	10 (1.2)
22	혈뇨	11 (1.2)	말초혈관질환	1 (1.5)	근육통	10 (1.2)
23	구토	10 (1.1)	발열	1 (1.5)	빈혈	10 (1.2)
24	근육통	10 (1.1)	발진	1 (1.5)	혈뇨	10 (1.2)
25	다리부종	9 (1.0)	상세불명의 위장관출혈	1 (1.5)	다리부종	9 (1.1)
26	약물처방 오류	9 (1.0)	스티븐스-존슨 증후군	1 (1.5)	약물처방 오류	9 (1.1)
27	간효소증가	8 (0.9)	어지러움	1 (1.5)	구토증	8 (1.0)
28	객혈	8 (0.9)	응고시간증가	1 (1.5)	말초부종	8 (1.0)
29	구토증	8 (0.9)	점출혈 출혈성	1 (1.5)	복통	8 (1.0)
30	말초부종	8 (0.9)	십이지장궤양	1 (1.5)	위장불편	8 (1.0)
31	복통	8 (0.9)	코피	1 (1.5)	피부발진	8 (1.0)
32	위장불편	8 (0.9)	피토타	1 (1.5)	간효소증가	7 (0.8)
33	피부발진	8 (0.9)	피하혈종	1 (1.5)	감각이상	7 (0.8)
34	기타	320 (35.8)	기타	2 (3.5)	기타	275 (33.3)

1.14. Cilostazol

Cilostazol의 전체 이상사례 (N=789) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 두통 219건(27.8%), 현기증 45건(5.7%), 어지러움 42건(5.3%), 설사 34건(4.3%), 두근거림 27건(3.4%), 오심 17건(2.2%), 가려움 16건(2.0), 빈맥과 전신부기가 15건(1.9%), 명과 소화불량이 11건(1.4%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 실신 4건(11.4%), 검은변, 어지러움, 혼미가 각각 2건(5.7%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 간질성폐렴, 거미막하출혈, 구강출혈, 기침혈, 뇌출혈, 대변내혈액, 위장관출혈, 토혈, 특발성혈소판감소성자반증, 혈뇨 등의 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Cilostazol의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 41>에 나타났다.

Table 41. Frequency of SAE and Non-SAE of cilostazol from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	두통	219 (27.8)	실신	4 (11.4)	두통	218 (28.9)
2	현기증	45 (5.7)	검은변	2 (5.7)	현기증	45 (6.0)
3	어지러움	42 (5.3)	어지러움	2 (5.7)	어지러움	40 (5.3)
4	설사	34 (4.3)	혼미	2 (5.7)	설사	33 (4.4)
5	두근거림	27 (3.4)	간질성폐렴	1 (2.9)	두근거림	27 (3.6)
6	오심	17 (2.2)	거미막하출혈	1 (2.9)	오심	17 (2.3)
7	가려움	16 (2.0)	구강출혈	1 (2.9)	가려움	16 (2.1)
8	빈맥	15 (1.9)	구토	1 (2.9)	빈맥	15 (2.0)
9	전신부기	15 (1.9)	기절	1 (2.9)	전신부기	15 (2.0)
10	명	11 (1.4)	기침	1 (2.9)	명	11 (1.5)
11	소화불량	11 (1.4)	기침혈	1 (2.9)	소화불량	11 (1.5)
12	가슴쓰림	9 (1.1)	뇌출혈	1 (2.9)	가슴쓰림	9 (1.2)
13	졸림	9 (1.1)	대변내혈액	1 (2.9)	졸림	9 (1.2)
14	구토	8 (1.0)	두통	1 (2.9)	말초부종	8 (1.1)
15	말초부종	8 (1.0)	범혈구감소증	1 (2.9)	복통	8 (1.1)
16	복통	8 (1.0)	빈혈	1 (2.9)	전신부종	8 (1.1)
17	전신부종	8 (1.0)	빈혈악화	1 (2.9)	구토	7 (0.9)
18	두드러기	7 (0.9)	설사	1 (2.9)	두드러기	7 (0.9)
19	빈뇨	7 (0.9)	어지럼증	1 (2.9)	빈뇨	7 (0.9)
20	저혈압	7 (0.9)	위장관출혈	1 (2.9)	구토증	6 (0.8)

Table 41. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
21	구토증	6 (0.8)	위출혈	1 (2.9)	다리부종	6 (0.8)
22	다리부종	6 (0.8)	의식저하	1 (2.9)	불면	6 (0.8)
23	불면	6 (0.8)	저혈압	1 (2.9)	심장두근거림	6 (0.8)
24	심장두근거림	6 (0.8)	체온상승	1 (2.9)	얼굴홍조	6 (0.8)
25	얼굴홍조	6 (0.8)	토혈	1 (2.9)	위장불편	6 (0.8)
26	위장불편	6 (0.8)	특발성혈소판 감소성자반증	1 (2.9)	저혈압	6 (0.8)
27	코피	6 (0.8)	혈뇨	1 (2.9)	코피	6 (0.8)
28	가려움증	5 (0.6)	호흡곤란	1 (2.9)	가려움증	5 (0.7)
29	근육통	5 (0.6)	흑색변	1 (2.9)	근육통	5 (0.7)
30	부종	5 (0.6)			부종	5 (0.7)
31	식욕부진	5 (0.6)			식욕부진	5 (0.7)
32	얼굴부종	5 (0.6)			얼굴부종	5 (0.7)
33	기타	199 (25.2)			기타	180 (22.1)

1.15. Pregabalin

Pregabalin의 전체 이상사례 (N=2,752) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 어지러움 585건(21.3%), 졸림 313건(11.4%), 현기증 269건(9.8%), 오심 212건(7.7%), 구토 96건(3.5%), 구강건조와 변비가 각각 89건(3.2%), 두통 42건(1.5%), 전신부종 33건(1.2%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 어지러움 6건(11.3%), 간대성근경련증과 졸림이 각각 4건(7.5%), 의식저하, 전신부종, 전신쇠약이 각각 3건(5.7%), 가려움, 발진, 실신, 혈소판 감소증, 호흡곤란이 각각 2건(3.8%) 순으로 나타났다. 빈도는 낮지만 감각이상, 경련, 기억이상, 말더듬증, 시야흐림, 아니필락시스, 안면연축 등의 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Pregabalin의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 42>에 나타났다.

Table 42. Frequency of SAE and Non-SAE of pregabalin from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AEs	N(%)	SAEs	N(%)	Non-SAEs	N(%)
1	어지러움	585 (21.3)	어지러움	6 (11.3)	어지러움	579 (21.5)
2	졸림	313 (11.4)	간대성근경련증	4 (7.5)	졸림	309 (11.4)
3	현기증	269 (9.8)	졸림	4 (7.5)	현기증	269 (10.0)
4	오심	212 (7.7)	의식저하	3 (5.7)	오심	211 (7.8)
5	구토	96 (3.5)	전신부종	3 (5.7)	구토	96 (3.6)
6	구강건조	89 (3.2)	전신쇠약	3 (5.7)	구강건조	89 (3.3)
7	변비	89 (3.2)	가려움	2 (3.8)	변비	89 (3.3)
8	가려움	52 (1.9)	발진	2 (3.8)	가려움	50 (1.9)
9	두통	42 (1.5)	실신	2 (3.8)	두통	42 (1.6)
10	전신부종	33 (1.2)	혈소판감소증	2 (3.8)	전신부기	30 (1.1)
11	전신부기	30 (1.1)	호흡곤란	2 (3.8)	전신부종	30 (1.1)
12	얼굴부종	29 (1.1)	DRESS증후군	1 (1.9)	얼굴부종	29 (1.1)
13	진전	28 (1.0)	감각이상	1 (1.9)	진전	28 (1.0)
14	구토증	26 (0.9)	경련	1 (1.9)	구토증	26 (1.0)
15	전신쇠약	25 (0.9)	구내염	1 (1.9)	불면	24 (0.9)
16	불면	24 (0.9)	근육경련	1 (1.9)	체중증가	23 (0.9)
17	부종	23 (0.8)	근육경직	1 (1.9)	부종	22 (0.8)
18	체중증가	23 (0.8)	기억이상	1 (1.9)	전신쇠약	22 (0.8)
19	다리부종	20 (0.7)	말더듬증	1 (1.9)	다리부종	20 (0.7)
20	말초부종	20 (0.7)	부종	1 (1.9)	말초부종	20 (0.7)

Table 42. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
21	흐느적 거리는몸	19 (0.7)	시야흐림	1 (1.9)	흐느적 거리는몸	19 (0.7)
22	무력증	17 (0.6)	아나필락시스	1 (1.9)	무력증	17 (0.6)
23	발진	17 (0.6)	아나필락시스반응	1 (1.9)	가슴쓰림	16 (0.6)
24	가슴쓰림	16 (0.6)	안면연축	1 (1.9)	발진	15 (0.6)
25	시야흐림	16 (0.6)	언어장애	1 (1.9)	시야흐림	15 (0.6)
26	무기력	14 (0.5)	오심	1 (1.9)	무기력	14 (0.5)
27	배뇨곤란	14 (0.5)	의식변화	1 (1.9)	배뇨곤란	14 (0.5)
28	설사	14 (0.5)	저혈압	1 (1.9)	설사	14 (0.5)
29	섬망	13 (0.5)	혈관부종	1 (1.9)	섬망	13 (0.5)
30	어지럼증	13 (0.5)	혈중크레아티닌 증가	1 (1.9)	어지럼증	13 (0.5)
31	위장불편	13 (0.5)	호산구증가증	1 (1.9)	위장불편	13 (0.5)
32	구토감	12 (0.4)			구토감	12 (0.4)
33	마약을맞은듯 몽롱한상태	12 (0.4)			마약을맞은듯 몽롱한상태	12 (0.4)
34	사지떨림	12 (0.4)			사지떨림	12 (0.4)
35	기타	522 (19.1)			기타	492 (18.2)

1.16. Ibuprofen

Ibuprofen의 전체 이상사례 (N=635) 중 가장 많은 빈도를 나타낸 이상사례는 가려움 78건(12.3%), 두드러기 69건(10.9%), 오심 53건(8.3%), 발진 47건(7.4%), 저혈압 30건(4.7%), 어지러움 26건(4.1%), 구토 22건(3.5%), 호흡곤란 18건(2.8%) 순으로 나타났다. 중대이상사례는 호흡곤란 10건(17.5%), 아나필락시스 9건(15.8%), 두드러기 7건(12.3%), 발진 6건(10.5%), 저혈압 4건(7.0%), 가려움 3건(5.3%), 오심, 전신부종, 피부발진이 각각 2건(3.5%) 순으로 나타났다. 또한 가슴쓰림 10건(1.6%), 가슴불편함과 피부발진이 각각 8건(1.3%)으로 확인되었으며, 빈도는 낮지만 눈주위부종, 약물발진, 혼수 등과 같은 중대이상사례도 확인할 수 있었다.

Ibuprofen의 이상사례 종류 및 빈도는 <Table 43>에 나타났다.

Table 43. Frequency of SAE and Non-SAE of ibuprofen from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
1	가려움	78 (12.3)	호흡곤란	10 (17.5)	가려움	75 (13.0)
2	두드러기	69 (10.9)	아나필락시스	9 (15.8)	두드러기	62 (10.7)
3	오심	53 (8.3)	두드러기	7 (12.3)	오심	51 (8.8)
4	발진	47 (7.4)	발진	6 (10.5)	발진	41 (7.1)
5	저혈압	30 (4.7)	저혈압	4 (7.0)	어지러움	26 (4.5)
6	어지러움	26 (4.1)	가려움	3 (5.3)	저혈압	26 (4.5)
7	구토	22 (3.5)	가려움증	3 (5.3)	구토	21 (3.6)
8	호흡곤란	18 (2.8)	오심	2 (3.5)	주사부위통증	14 (2.4)
9	주사부위통증	14 (2.2)	전신부종	2 (3.5)	혈관부종	12 (2.1)
10	혈관부종	13 (2.0)	피부발진	2 (3.5)	가슴쓰림	10 (1.7)
11	아나필락시스	12 (1.9)	가려운발진	1 (1.8)	두통	9 (1.6)
12	가슴쓰림	10 (1.6)	구토	1 (1.8)	졸림	9 (1.6)
13	두통	9 (1.4)	눈주위부종	1 (1.8)	가슴불편함	8 (1.4)
14	졸림	9 (1.4)	부종	1 (1.8)	불면	8 (1.4)
15	가슴불편함	8 (1.3)	아나필락시스	1 (1.8)	얼굴부종	8 (1.4)
16	불면	8 (1.3)	성쇼크	1 (1.8)	호흡곤란	8 (1.4)
			아나필락시스	1 (1.8)		
			양반응	1 (1.8)		

Table 43. (continued)

Rank	Total AE	N(%)	SAE	N(%)	Non-SAE	N(%)
17	얼굴부종	8 (1.3)	약물발진	1 (1.8)	구강건조	7 (1.2)
18	피부발진	8 (1.3)	혈관부종	1 (1.8)	변비	7 (1.2)
19	구강건조	7 (1.1)	혼수	1 (1.8)	설사	7 (1.2)
20	변비	7 (1.1)			위장불편	7 (1.2)
21	설사	7 (1.1)			얼굴홍조	6 (1.0)
22	위장불편	7 (1.1)			피부발진	6 (1.0)
23	얼굴홍조	6 (0.9)			발열	5 (0.9)
24	가려운발진	5 (0.8)			복통	5 (0.9)
25	가려움증	5 (0.8)			가려운발진	4 (0.7)
26	발열	5 (0.8)			국소두드러기	4 (0.7)
27	복통	5 (0.8)			소화불량	4 (0.7)
28	전신부종	5 (0.8)			열	4 (0.7)
29	기타	134 (21.0)				124 (21.4)

2. SOC code에 따른 약물별 이상사례 현황

위장관계 장애(0600)가 25,734건(38.6%)로 가장 많은 빈도를 나타냈고, 중추 및 말초신경계 장애(0410) 11,331건(17.0%), 정신질환(0500) 7,642건(11.5%), 피부와 부속기관 장애(0100) 6,483건(9.7%), 전신 질환(1810) 5,911건(8.9%), 비뇨기계 질환(1300) 2,074건(3.1%), 호흡기계 질환(1100) 1,184건(1.8%) 순으로 나타났다. 그중 가장 많은 이상사례 보고 건수를 나타낸 약물은 TRM/PCM으로 순서대로 위장관계 장애(0600) 6,156건(57.2%), 중추 및 말초신경계 장애(0410) 1,832건(17.0%), 피부와 부속기관 장애(0100) 701건, 정신질환(0500) 644건(6.0%), 전신 질환(1810) 510건(4.7%)으로 나타났다. 호흡기계 질환(1100)에서는 ASA가 100건(9.2%)로 가장 많은 이상사례가 보고된 약물로 나타났다. 비뇨기계 질환(1300)에서는 PRP와 TRM/PCM이 각각 244건(7.2%)으로 가장 많은 이상사례 빈도를 나타냈다.

SOC code에 따른 약물별 이상사례 현황은 <Table 44>에 나타났다.

Table 44. Type of AEs for 16 medications according to system organ class (SOC) code from KIDS-KD (2018-2020)

SOC code	Adverse Events (SOC)	Total	MSP	RBM	PRP	ASA	GAB	ANT	RST	CTR	EPR	TRM/PCM	LSP	CLP	CLO	CIL	PRG	IBP
0100	Skin and appendages disorders	6,483 (9.7)	199 (10.0)	174 (10.7)	464 (13.6)	195 (17.9)	84 (4.1)	65 (5.9)	70 (7.8)	8 (11.4)	286 (12.1)	701 (6.5)	46 (18.5)	61 (8.0)	128 (14.3)	36 (4.6)	119 (4.3)	240 (37.8)
0200	Musculo-skeletal system disorders	719 (1.1)	7 (0.4)	3 (0.2)	8 (0.2)	4 (0.4)	20 (1.0)	1 (0.1)	117 (13.0)	0 (0.0)	8 (0.3)	21 (0.2)	7 (2.8)	7 (0.9)	20 (2.2)	11 (1.4)	28 (1.0)	3 (0.5)
0300	Collagen disorders	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0410	Central & peripheral nervous system disorders	11,331 (17.0)	332 (16.6)	214 (13.2)	307 (9.0)	115 (10.6)	645 (31.6)	102 (9.2)	153 (17.0)	11 (15.7)	352 (14.9)	1,832 (17.0)	32 (12.9)	111 (14.5)	105 (11.7)	341 (43.2)	1,092 (39.7)	50 (7.9)
0420	Autonomic nervous system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
0431	Vision disorders	303 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (0.3)	7 (0.6)	20 (1.0)	2 (0.2)	9 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	16 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.7)	11 (1.2)	5 (0.6)	27 (1.0)	2 (0.3)
0432	Hearing and vestibular disorders	60 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	6 (0.8)	6 (0.2)	1 (0.2)
0433	Special senses other, disorders	170 (0.3)	13 (0.7)	11 (0.7)	1 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	9 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)	1 (0.2)
0500	Psychiatric disorders	7,642 (11.5)	310 (15.5)	172 (10.6)	334 (9.8)	19 (1.7)	368 (18.0)	297 (26.9)	56 (6.2)	24 (34.3)	312 (13.2)	644 (6.0)	13 (5.2)	210 (27.4)	38 (4.2)	34 (4.3)	455 (16.5)	24 (3.8)
0600	Gastro-intestinal system disorders	25,734 (38.6)	909 (45.5)	713 (43.8)	1,212 (35.6)	294 (27.0)	513 (25.1)	366 (33.1)	191 (21.2)	15 (21.4)	821 (34.7)	6,156 (57.2)	78 (31.5)	242 (31.6)	251 (28.0)	129 (16.3)	599 (21.8)	136 (21.4)
0700	Liver and biliary system disorders	988 (1.5)	3 (0.2)	1 (0.1)	7 (0.2)	19 (1.7)	3 (0.1)	0 (0.0)	92 (10.2)	0 (0.0)	140 (5.9)	382 (3.6)	4 (1.6)	0 (0.0)	8 (0.9)	1 (0.1)	7 (0.3)	4 (0.6)
0800	Metabolic and nutritional disorders	825 (1.2)	9 (0.5)	10 (0.6)	24 (0.7)	8 (0.7)	32 (1.6)	14 (1.3)	15 (1.7)	0 (0.0)	11 (0.5)	51 (0.5)	3 (1.2)	3 (0.4)	12 (1.3)	3 (0.4)	44 (1.6)	1 (0.2)
0900	Endocrine disorders	20 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 44. (continued)

SOC code	Adverse Events (SOC)	Total	MSP	RBM	PRP	ASA	GAB	ANT	RST	CTR	EPR	TRM/ PCM	LSP	CLP	CLO	CIL	PRG	IBP
1010	Cardiovascular disorders, general	510 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	17 (0.5)	7 (0.6)	16 (0.8)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	58 (0.5)	2 (0.8)	6 (0.8)	9 (1.0)	11 (1.4)	11 (0.4)	32 (5.0)
1020	Myo-, endo-, pericardial & valve disorders	16 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1030	Heart rate and rhythm disorders	510 (0.8)	27 (1.4)	21 (1.3)	23 (0.7)	8 (0.7)	9 (0.4)	6 (0.5)	2 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)	28 (0.3)	2 (0.8)	12 (1.6)	2 (0.2)	52 (6.6)	7 (0.3)	4 (0.6)
1040	Vascular (extracardiac) disorders	128 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	7 (0.2)	10 (0.9)	1 (0.0)	4 (0.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.4)	6 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	14 (1.6)	4 (0.5)	3 (0.1)	5 (0.8)
1100	Respiratory system disorders	1,184 (1.8)	8 (0.4)	28 (1.7)	82 (2.4)	100 (9.2)	13 (0.6)	4 (0.4)	16 (1.8)	0 (0.0)	39 (1.6)	56 (0.5)	6 (2.4)	11 (1.4)	48 (5.4)	20 (2.5)	18 (0.7)	25 (3.9)
1210	Red blood cell disorders	86 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.1)	22 (2.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	17 (1.9)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
1220	White cell and RES* disorders	171 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (0.5)	3 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.1)	8 (3.2)	0 (0.0)	9 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.2)
1230	Platelet, bleeding & clotting disorders	603 (0.9)	0 (0.0)	11 (0.7)	6 (0.2)	168 (15.4)	3 (0.1)	0 (0.0)	13 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	5 (2.0)	0 (0.0)	112 (12.5)	18 (2.3)	7 (0.3)	0 (0.0)
1300	Urinary system disorders	2,074 (3.1)	16 (0.8)	45 (2.8)	244 (7.2)	24 (2.2)	83 (4.1)	54 (4.9)	28 (3.1)	7 (10.0)	78 (3.3)	244 (2.3)	7 (2.8)	34 (4.4)	23 (2.6)	19 (2.4)	67 (2.4)	12 (1.9)
1410	Reproductive disorders, male	9 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1420	Reproductive disorders, female	32 (0.0)	2 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500	Foetal disorders	4 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1600	Neonatal and infancy disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 44. (continued)

SOC code	Adverse Events (SOC)	Total	MSP	RBM	PRP	ASA	GAB	ANT	RST	CTR	EPR	TRM /PCM	LSP	CLP	CLO	CIL	PRG	IBP
1700	Neoplasms	9 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
1810	Body as a whole - general disorders	5,911 (8.9)	126 (6.3)	174 (10.7)	444 (13.0)	62 (5.7)	205 (10.0)	94 (8.5)	121 (13.4)	4 (5.7)	267 (11.3)	510 (4.7)	29 (11.7)	47 (6.1)	74 (8.2)	89 (11.3)	246 (8.9)	72 (11.3)
1820	Application site disorders	125 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (2.4)
1830	Resistance mechanism disorders	17 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
2000	Secondary terms - events	944 (1.4)	32 (1.6)	39 (2.4)	207 (6.1)	10 (0.9)	7 (0.3)	87 (7.9)	10 (1.1)	1 (1.4)	10 (0.4)	25 (0.2)	3 (1.2)	7 (0.9)	14 (1.6)	7 (0.9)	9 (0.3)	6 (0.9)
2100	Poison specific terms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MSP, mosapride; RBM, rebamipide; PRP, propionic acid derivatives; ASA, acetylsalicylic acid; GAB, gabapentin; ANT, other antihistamines for systemic use; RST, rosuvastatin; CTR, cetirizine; EPR, eperisone; TRM/PCM, tramadol and paracetamol; LSP, lansoprazole; CLP, chlorpheniramine; CLO, clopidogrel; CIL, cilostazol; PRG, pregabalin; IBP, ibuprofen.

3. 성별과 나이에 따른 약물별 이상사례의 차이

전체적으로 TRM/PCM 10,759건(16.2%), PRP 3,404건(5.1%), PRG 2,752건(4.1%), EPR 2,364건(3.5%), GAB 2,040건(3.1%)순으로 나타났다. 75세 이상 환자를 제외하고, 남성, 여성, 65-74세에서는 공통적으로 TRM/PCM, PRP, PRG, EPR순으로 많은 빈도를 확인할 수 있다. 성별과 나이에 상관없이 CTR이 이상사례 보고 건수가 가장 적은 것으로 나타났으며, 그 다음으로는 LSP 순으로 나타났다.

성별과 나이에 따른 이상사례 빈도 차이에 대한 결과는 <Table 45>에 나타났다.

Table 45. Differences of frequency in AEs by gender and age from KIDS-KD (2018-2020)

Rank	Total		Gender				Age					
			Male		Female		65-74		75-84		≥ 85	
	Med	N(%)	Med	N(%)	Med	N(%)	Med	N(%)	Med	N(%)	Med	N(%)
1	TRM	10,759 (16.2)	TRM	2,978 (4.5)	TRM	7,653 (11.6)	TRM	5,628 (8.5)	TRM	4,166 (6.3)	TRM	728 (1.1)
2	PRP	3403 (5.1)	PRP	1,157 (1.8)	PRP	2,202 (3.4)	PRP	2,188 (3.3)	PRP	1,080 (1.6)	PRG	153 (0.2)
3	PRG	2,752 (4.1)	PRG	768 (1.2)	PRG	1,948 (3.0)	PRG	1,515 (2.3)	PRG	1,068 (1.6)	EPR	125 (0.2)
4	EPR	2,364 (3.5)	EPR	750 (1.1)	EPR	1,586 (2.4)	EPR	1,404 (2.1)	GAB	763 (1.2)	GAB	111 (0.2)
5	GAB	2,040 (3.1)	GAB	628 (1.0)	MSP	1,402 (2.1)	MSP	1,191 (1.8)	EPR	738 (1.1)	PRP	110 (0.2)
6	MSP	2,000 (3.0)	MSP	578 (0.9)	GAB	1,374 (2.1)	GAB	1,158 (1.8)	MSP	715 (1.1)	MSP	85 (0.1)
7	RBM	1,627 (2.4)	ASA	533 (0.8)	RBM	1,141 (1.7)	RBM	1,015 (1.5)	RBM	535 (0.8)	ASA	80 (0.1)
8	ANT	1,105 (1.7)	RBM	471 (0.7)	ANT	676 (1.0)	ANT	762 (1.2)	ASA	443 (0.7)	RBM	74 (0.1)
9	ASA	1,089 (1.6)	CLO	423 (0.6)	RST	585 (0.9)	ASA	564 (0.9)	CLO	418 (0.6)	CLO	66 (0.1)
10	RST	901 (1.4)	ANT	382 (0.6)	ASA	545 (0.8)	RST	549 (0.8)	CIL	320 (0.5)	CIL	41 (0.1)
11	CLO	897 (1.3)	RST	309 (0.5)	CLP	493 (0.8)	CLP	473 (0.7)	ANT	302 (0.5)	IBP	40 (0.1)
12	CIL	789 (1.2)	CIL	293 (0.4)	CIL	488 (0.7)	CIL	425 (0.6)	RST	268 (0.4)	ANT	37 (0.1)
13	CLP	766 (1.1)	CLP	268 (0.4)	CLO	468 (0.7)	IBP	418 (0.6)	CLP	252 (0.4)	CLP	35 (0.1)
14	IBP	635 (1.0)	IBP	246 (0.4)	IBP	383 (0.6)	CLO	408 (0.6)	IBP	175 (0.3)	RST	33 (0.0)
15	LSP	248 (0.4)	LSP	114 (0.2)	LSP	130 (0.2)	LSP	152 (0.2)	LSP	72 (0.1)	LSP	20 (0.0)
16	CTR	70 (0.1)	CTR	18 (0.0)	CTR	51 (0.1)	CTR	41 (0.1)	CTR	20 (0.0)	CTR	5 (0.0)

Med, medication.

4. 2018-2020 KIDS-KD에 따른 약물별 SAE와 Non-SAE의 빈도 분석

가장 많은 중대이상사례를 나타낸 약물은 ASA로써 135건으로 나타났고, PRP가 127건, EPR 113건, TRM/PCM이 103건 순으로 나타났다. ANT는 2018-2020년간에 중대이상사례의 발생빈도는 단 한 건도 없었으며, 같은 계열의 항히스타민제인 CTR의 경우 2018-2020년 동안 2018년에만 1건의 중대이상사례가 보고되었다. CTR 다음으로 이상사례건수가 적은 약물은 LSP로 2018-2020동안 총 12건의 중대이상사례가 보고되었다. 2018년에 5건(6.0%), 2019년에 2건(2.5%), 2020년에 5건(5.9%)을 확인할 수 있었다. 이상사례 보고 건수가 가장 많은 약물은 TRM/PCM으로 중대이상사례 103건(1.0%), 이상사례 10,656건(99.0%)으로 나타났다.

2018-2020 KIDS-KD에 따른 약물별 SAE와 Non-SAE의 빈도 분석에 대한 결과는 <Table 46>에 나타냈다.

Table 46. Frequency of SAE and Non-SAE by 16 medications per years 2018-2020

Med	AEs	Total, N(%)	Year, N(%)		
			2018	2019	2020
MSP	SAE	21 (1.0)	7 (1.1)	0 (0.0)	14 (2.1)
	Non-SAE	1,979 (99.0)	658 (98.9)	655 (100.0)	666 (97.9)
RBM	SAE	13 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.3)	7 (1.3)
	Non-SAE	1,614 (99.2)	499 (99.2)	570 (99.7)	545 (98.7)
PRP	SAE	127 (3.7)	51 (5.0)	35 (2.7)	41 (3.7)
	Non-SAE	3,276 (96.3)	967 (95.0)	1,239 (97.3)	1,070 (96.3)
ASA	SAE	135 (12.4)	59 (16.2)	49 (12.9)	27 (7.9)
	Non-SAE	954 (87.6)	306 (83.8)	332 (87.1)	316 (92.1)
GAB	SAE	29 (1.4)	11 (1.5)	2 (0.3)	16 (2.8)
	Non-SAE	2,011 (98.6)	723 (98.5)	739 (99.7)	549 (97.2)
ANT	SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-SAE	1,105 (100.0)	332 (100.0)	417 (100.0)	356 (100.0)
RST	SAE	26 (2.9)	15 (4.7)	6 (2.1)	5 (1.7)
	Non-SAE	875 (97.1)	307 (95.3)	282 (97.9)	286 (98.3)
CTR	SAE	1 (1.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-SAE	69 (98.6)	23 (95.8)	36 (100.0)	10 (100.0)
EPR	SAE	113 (4.8)	40 (5.1)	44 (5.6)	29 (3.6)
	Non-SAE	2,251 (95.2)	740 (94.9)	736 (94.4)	775 (96.4)
TRM/PCM	SAE	103 (1.0)	43 (1.3)	31 (0.8)	29 (0.8)
	Non-SAE	10,656 (99.0)	3,149 (98.7)	3,748 (99.2)	3,759 (99.2)
LSP	SAE	12 (4.8)	5 (6.0)	2 (2.5)	5 (5.9)
	Non-SAE	236 (95.2)	79 (94.0)	77 (97.5)	80 (94.1)
CLP	SAE	9 (1.2)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (2.1)
	Non-SAE	757 (98.8)	270 (98.9)	258 (99.6)	229 (97.9)
CLO	SAE	66 (7.4)	25 (7.4)	26 (8.5)	15 (6.0)
	Non-SAE	831 (92.6)	314 (92.6)	281 (91.5)	236 (94.0)
CIL	SAE	35 (4.4)	11 (5.0)	12 (4.3)	12 (4.1)
	Non-SAE	754 (95.6)	211 (95.0)	265 (95.7)	278 (95.9)
PRG	SAE	53 (1.9)	15 (1.8)	19 (2.0)	19 (1.9)
	Non-SAE	2,699 (98.1)	811 (98.2)	932 (98.0)	956 (98.1)
IBP	SAE	57 (9.0)	20 (13.2)	17 (8.1)	20 (7.3)
	Non-SAE	578 (91.0)	131 (86.8)	194 (91.9)	253 (92.7)

SAE, serious adverse event; AE, adverse event; Med, medication; MSP, mosapride; RBM, rebamipide; PRP, propionic acid derivatives; ASA, acetyl salicylic acid; GAB, gabapentin; ANT, other antihistamines for systemic use; RST, rosuvastatin; CTR, cetirizine; EPR, eperisone; TRM/PCM, tramadol and paracetamol; LSP, lansoprazole; CLP, chlorpheniramine; CLO, clopidogrel; CIL, cilostazol; PRG, pregabalin; IBP, ibuprofen.

5. 2018-2020 KIDS-KD 신청 약물을 복용 중인 요양병원 환자 분석

MSP가 106명(37.72%)으로 가장 많이 복용하는 약물이었고, ASA 76명(27.05%), RST 62명(22.06%), RBM 61명(21.71%), PRP(loxoprofen) 44명(15.66%) 순으로 많은 빈도를 나타냈다. PRP(loxoprofen)와 CIL 두 종류의 약물에서 남성과 여성 사이에 통계적으로 유의한 차이가 나타났다($p < 0.05$). RST와 CLO 두 종류의 약물에서 나이 그룹 사이에 통계적으로 유의한 차이가 나타났다($p < 0.05$).

2018-2020 KIDS-KD 신청 약물을 복용 중인 요양병원 환자 분석에 대한 결과는 <Table 47>에 나타났다.

Table 47. Analysis by gender and age of patients on 16 medications in the LTCF (2019-2021)

Medications	Total, N(%)	Gender, N(%)		p-value	Age, N(%)			p-value
		Male	Female		65-74	75-84	≥ 85	
1 MSP	106 (37.72)	19 (28.79)	87 (40.47)	0.0869*	8 (36.36)	40 (33.33)	58 (41.73)	0.3772*
2 RBM	61 (21.71)	14 (21.21)	47 (21.86)	0.9110*	3 (13.64)	26 (21.67)	32 (23.02)	0.6112*
3 PRP(loxoprofen) ^a	44 (15.66)	2 (3.03)	42 (19.53)	0.0012*	3 (13.64)	21 (17.50)	20 (14.39)	0.7611*
4 ASA	76 (27.05)	23 (34.85)	53 (24.65)	0.1028*	8 (36.36)	31 (25.83)	37 (26.62)	0.5856*
5 GAB	31 (11.03)	5 (7.58)	26 (12.09)	0.3055*	1 (4.55)	13 (10.83)	17 (12.23)	0.5624*
6 ANT(bepotastine)	22 (7.83)	4 (6.06)	18 (8.37)	0.5409*	1 (4.55)	8 (6.67)	13 (9.35)	0.6064*
7 RST	62 (22.06)	17 (25.76)	45 (20.93)	0.4081*	8 (36.36)	31 (25.83)	23 (16.55)	0.0481*
8 CTR ^b	28 (9.96)	7 (10.61)	21 (9.77)	0.8433*	1 (4.55)	9 (7.50)	18 (12.95)	0.2330*
9 EPR	20 (7.12)	5 (7.58)	15 (6.98)	0.7809**	2 (9.09)	8 (6.67)	10 (7.19)	0.9196*
10 TRM/PCM ^{c,d}	14 (4.98)	3 (4.55)	11 (5.12)	1.0000**	1 (4.55)	5 (4.17)	8 (5.76)	0.8382*
11 LSP ^{a,c}	26 (9.25)	6 (9.09)	20 (9.30)	0.9587*	0 (0.00)	13 (10.83)	13 (9.35)	0.2733*
12 CLP ^{a,b,d,e}	4 (1.42)	2 (3.03)	2 (0.93)	0.2356**	0 (0.00)	2 (1.67)	2 (1.44)	1.0000**
13 CLO	22 (7.83)	7 (10.61)	15 (6.98)	0.3370*	1 (4.55)	16 (13.33)	5 (3.60)	0.0122*
14 CIL ^a	11 (3.91)	6 (9.09)	5 (2.33)	0.0231**	3 (13.64)	4 (3.33)	4 (2.68)	0.0860**
15 PRG	2 (0.71)	1 (1.52)	1 (1.52)	0.4152**	0 (0.00)	1 (0.83)	1 (0.72)	1.0000**
16 IBP ^{a,c}	3 (1.07)	2 (3.03)	1 (0.47)	0.1386**	0 (0.00)	3 (2.50)	0 (0.00)	0.1941**

^aPIM identified by the Beers Criteria 2019; ^bPIM identified by the ARS; ^cPIM identified by the EU(7)-PIM list; ^dPIM identified by the ADS; ^ePIM identified by the ACB

*Chi-square test; **Fisher's exact test

제 4장 고찰

현재 국내에 ADR 및 약물의 이상사례와 관련된 많은 연구들이 수행되었지만,^{73,85,88,95,96} 65세 이상의 노인환자만을 대상으로 수행한 ADR관련 연구는 미비한 실정에서 본 연구는 한국의약품안전관리원의 의약품부작용보고원시자료를 활용하여 노인환자에게 처방된 약물의 안전성을 평가하였다는데 의의가 있다. PIMs를 평가하기 위한 여러 가지 평가도구들이 있고,^{6,10-13} 두 가지 이상의 평가도구를 통해 미비한 부분을 상호 보완하여 사용하는 것이 좋은 방법이 될 수 있을 것이다. 하지만 PIMs 여부와는 관계없이 ADR과 관련된 이슈를 다른 의미의 보완책으로 노인환자의 약물치료에 적용할 수 있다면 노인환자에게 발생할 수 있는 이상사례를 사전에 예방함과 동시에 안전한 약물치료를 제공할 수 있을 것으로 사료된다. 노인이 다빈도로 이상사례를 겪는 약물들을 활용해 수행한 이 연구가 노인 약물치료의 안전성 평가에 관한 연구, 65세 이상 노인만을 대상으로 하는 ADR과 관련된 연구에 기여할 수 있다.

본 연구에서 가장 이상사례의 빈도가 높았던 약물은 TRM/PCM이었으며 전체 이상사례 중 오심 2,913건(27.1%), 구토 1,378건(12.8%), 어지러움 1,014건(9.4%), 변비 539건(5.0%) 순으로 나타났는데, 2015년 일본에서 발표된 비스테로이드성 소염진통제로 조절되지 않는 만성 요통을 가진 24명의 노인환자를 대상으로 한 *Imamura, T.*의 연구에 따르면, TRM/PCM관련 ADR로서 오심/구토 13건(54.2%), 변비 11건(45.8%), 현기증 7건(29.3%), 미각장애 3건(12.5%)으로 나타났다.⁹⁷ 또한 2012년 국내에서 발표된 3개월 이상의 만성 통증을 앓고 있는 만 60세 이상의 무릎 골관절염 환자 48명을 대상으로 한 *김세영 et al.*의 연구에 따르면 오심/구토 10건(47.6%), 변비 7건(33.3%), 속쓰림 4건(19%)으로 본 연구 결과와 일치하는 결과를 확인할 수 있으며,⁹⁸ 연구의 표본 수에 따라 ADR의 순위는 달라질 수 있을 것으로 사료된다. Tramadol은 EU(7)-PIM list와 ADS에서 PIMs로 분류된 약물로 EU(7)-PIM list에서 혼란, 현기증과 같은 중추신경계 부작용과 오심의 위험이 있으므로 PIMs로 분류되었고,^{6,19} ADS에 의한 항콜린성 활성이 있는 약물로 노인환자에게 부적절할 수 있으므로 주의를 가지고 사용해야 할 것으로 사료된다.

PRG는 2,752건(4.1%)의 이상사례가 보고된 약물로 어지러움 585건(21.3%), 졸림 313

건(11.4%), 현기증 269건(9.8%), 오심 212건(7.7%), 구토 96건(3.5%), 구강건조와 변비 각각 89건(3.2%)의 보고 건수를 나타냈는데, 2008년에 발표된 273명의 65세 이상 노인 환자를 대상으로 한 *Montgomery, S. et al.*에 따르면 현기증 20.3%, 졸림 13.0%, 두통 10.2%, 오심 9.0%, 감염 5.6%로 나타났고,⁹⁹ 2010년에 발표된 신경병증 통증이 있는 2,516명의 환자를 대상으로 한 *Semel, D. et al.*의 연구에서 65세 이상의 노인환자에게 자주 발생하는 ADR로는 현기증, 졸림, 말초부종, 무력증, 구강건조, 체중증가, 감염을 제시했는데,¹⁰⁰ 본 연구에서 분석한 PRG의 이상사례 중 감염을 제외하면 대부분의 이상사례가 본 연구의 연구 결과와 일치하는 것을 확인할 수 있다.

NSAIDs (non-steroidal anti-inflammation drugs)란 통증과 염증 및 발열에 대한 치료에 흔히 사용되는 약물로,¹⁰¹ PRP에 해당하는 약물에는 ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, fenoprofen, ketoprofen, oxaprozin 등이 있다.¹⁰² PRP의 이상사례로는 가슴쓰림이 238건(7.0%), 졸림 202건(5.9%), 가려움 176건(5.2%), 얼굴부종 162건(4.8%) 등이 나타났고, PRP의 SAE로는 호흡곤란 17건(13.4%), 아나필락시스 15건(11.8%), 두드러기 9건(7.1%), 가려움과 발진 각각 8건(6.3%)으로 나타났다. IBP의 경우에는 가려움 78건(12.3%), 두드러기 69건(10.9%), 오심 53건(8.3%), 발진 47건(7.4%)으로 나타났고, SAE로는 호흡곤란 10건(17.5%), 아나필락시스 9건(15.8%), 두드러기 7건(12.3%), 발진 6건(10.5%)로 IBP도 PRP에 해당되지만 실제 보고된 이상사례에 의하면 위장관계 이상사례보다 가려움, 두드러기, 발진과 같은 피부와 부속기관에 해당하는 이상사례가 더 많이 보고됐음을 알 수 있다. 65세 이상 환자를 대상으로 2008-2018 포르투갈의 약물감시시스템으로 자발적 보고된 ADR에 대한 *Monteiro, C. et al.*의 2022년에 발표된 연구에 따르면 65세 이상 환자에게 소염진통제와 관련된 이상사례 중 피부와 피하조직 장애 123건, 전신 장애 및 투여 부위 병태 80건, 위장관계장애가 71건으로 본 연구와 비슷한 양상의 이상사례 보고건을 확인할 수 있었다.⁸⁹ NSAIDs의 흔한 부작용으로는 소화불량, 위장관 출혈, 부종, 고혈압, 심부전, 전해질불균형, 부종, 신장독성 등이 있다.¹⁰³ 하지만 실제 이상사례 보고건에서도 대체적으로 유사한 이상사례를 확인할 수 있으나, PRP와 IBP에서 저혈압이 각각 4건(3.1%), 4건(7.0%)의 SAE가 보고되면서 NSAIDs의 고혈압 부작용과는 반대되는 이상사례가 보고되었다. Beers Criteria 2019에서 NSAIDs는 노인에게 위장관 출혈 또는 소화성 궤양의 위험을 증가시키고,¹⁰ EU(7)-PIM list에서 ibuprofen은 위장관 출혈 위험과 심혈관계 합병증을 증가시킬 수 있기 때문에 PIMs로 분류되었

는데,⁶ PRP와 IBP의 이상사례에 가슴쓰림, 오심, 소화불량, 위장불편, 대변내혈액, 심장 두근거림(Table에는 나타내지 않음), 혈압상승(Table에는 나타내지 않음) 등 위장관계 및 심혈관계에 영향을 줄 수 있는 이상사례들도 다수 포함되어있음을 확인할 수 있다. Part I의 연구가 진행된 요양병원의 연구대상자 중 관절염을 앓고 있는 환자가 39명(13.88%)으로 소염진통제를 필수적으로 복용해야 하는 노인환자들이 있다. 동반질환 중 고혈압 181명(64.41%), 뇌혈관질환 64명(22.78%), 심부전 20명(7.12%), 만성신질환 6명(2.14%), 심근경색 5명(1.78%) 등의 질환을 앓고 있는 노인환자들은 심혈관계 질환 악화, 신장기능 저하와 같은 NSAIDs 부작용이 발생 시 동반질환을 악화시킬 수 있으므로 해당 이상사례가 발생하는지 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

NSAIDs의 위장관계 부작용은 H2-blocker, misoprostol, 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 같은 위장관보호제를 같이 복용하므로써 경감시킬 수 있다.¹⁰¹ 현재 의약품 시장에는 naproxen/esomeprazole와 같은 NSAIDs/위장관보호제의 복합제가 출시되어 사용되고 있다.¹⁰¹ 하지만 노인 환자에게는 NSAIDs/위장관보호제의 복합제 역시 문제가 될 수 있다. NSAIDs의 위장관계 부작용을 제외하더라도 PPI는 2017년 노인환자에게 사용된 PPI의 이상사례에 관한 *Maes, M. L. et al.*의 연구 결과에 의하면 골절(fracture), *C.difficile* 감염(*Clostridium difficile* infection, CDI), *C.difficile*과 연관된 설사 (*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD), 지역사회획득폐렴 (community-acquired pneumonia, CAP), Vitamin B12 결핍, 급성간질신장염(acute interstitial nephritis, AIN), 급성신손상(acute kidney injury, AKI) 등의 위험이 증가할 수 있음을 알 수 있다.¹⁰⁴ 또한 PPI는 Beers Criteria 2019에서 *C.difficile* 감염, 골소실, 골절 위험 증가,¹⁰ EU(7)-PIM list에서 *C.difficile* 감염, 골반골절 위험 증가를 PIMs의 근거로 제시하여 노인환자에게 8주를 초과하여 사용되는 PPI는 부적절할 수 있음을 나타내고 있다.⁶ 본 연구에서 사용된 PPI는 lansoprazole로서 설사 20건(8.1%), 가려움 17건(6.9%), 발진 및 어지러움 각 11건(4.4%), 가슴불편함과 소화불량 각 4건(1.6%) 등의 이상사례가 다빈도로 확인되었다. 골질량감소, 클로스트리듐디피실리설사, 신부전, 빈혈 등이 각 1건(0.4%)(Table에는 나타내지 않음)으로 빈도는 낮지만 *Maes, M. L. et al.*의 연구 결과에서 도출된 이상사례와 유사하고,¹⁰⁴ Beers Criteria 2019와 EU(7)-PIM list에서 PIMs의 근거로 제시한 권고 사항과 대체로 유사함을 확인할 수 있었다. 2015년 75세 이상 노인환자의 고관절 골절에 관한 *Karademir, G. et al.*의 연구 결과에 따르면 고관절

골절 후 1년 내 사망률이 26.9-35.7%에 달하고,¹⁰⁵ 2019년 *Morri, M. et al.*이 수행한 연구에 따르면 고관절 골절 후 1년 내 사망률은 15-36%로 일반 인구에서 예상되는 1년 내 사망률보다 노인환자에서 1년 내 사망률이 3-4배 높다고 나타났다.¹⁰⁶ 이를 통해 골절은 노인의 사망과 밀접한 관련이 있으므로 노인환자에게 PPI를 투여할 경우 골절을 포함한 여러 이상사례가 발생하는지 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서는 골절, CDI와 같은 이상사례의 빈도는 낮게 나타났지만, Beers Criteria 2019나 EU(7)-PIM list의 처방약물 적절성 평가도구에서 PIMs의 근거로 제시한 내용이고, 노인환자에게 주의해야 하는 이상사례이기 때문에, 노인환자에게 사용되는 PPI의 안전성 평가와 관련된 대규모의 추가적인 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Acetylsalicylic acid (ASA)는 NSAIDs로서, 75-325mg의 저용량에서는 혈소판의 작용을 억제하여 심혈관계 질환의 발생을 예방하는 효과가 있다.¹⁰⁷ ASA의 이상사례는 명 111건(10.2%), 두드러기 55건(5.1%), 가슴쓰림 53건(4.9%), 가려움 51건(4.7%), 코피 40건(3.7%), 위장불편 33건(3.0%) 등이 다빈도 이상사례로 확인되었고, 대변내혈액 22건(2.0%), 소화불량과 위장관출혈 각 15건(1.4%), 위출혈 13건(1.2%)과 같은 출혈과 관련 이상사례 및 대변내혈액 11건(8.1%), 위출혈 5건(3.7%), 상세불명의위장관출혈 4건(3.0%), 토혈 4건(3.0%), 객혈과 출혈성위궤양 각 3건(2.2%)와 같은 출혈 관련 중대이상사례도 확인할 수 있었다. ASA는 본 연구에서 진행된 16개의 약물 중 전체이상사례 대비 중대이상사례의 비율이 12%로 주로 위장관계 부작용과 출혈 관련 이상사례가 주를 이루는 것으로 확인할 수 있다. 2019년에 발표된 *Zhang, Y. et al.*의 연구에 따르면 ASA의 이상사례 위궤양, 십이지장궤양과 같은 소화성궤양과 출혈경향 증가를 나타내었고,¹⁰⁸ 2017년에 발표된 장기간 aspirin 치료와 연관된 상부위장관 독성에 대한 *Lavie, C. J. et al.*의 연구에 따르면 가슴쓰림, 위산역류, 복통, 소화불량증상, 위궤양, 복부출혈의 병력 등을 나타냄으로써,¹⁰⁹ 본 연구에서 나타난 ASA의 이상사례와 대부분 일치하는 것을 확인할 수 있다. ASA는 Beers Criteria 2019에서 노인환자에게 주의할 것이고 사용해야 하는 약물군에 속한 PIM으로서 심혈관질환 또는 대장암의 예방을 위해 일차 예방약으로 사용하는 ASA는 출혈의 위험이 크므로 주의해야 한다고 권고하고 있다.¹⁰

Clopidogrel (CLO)은 ASA와 같은 항혈소판제로 명 64건(7.1%), 변비 41건(4.6%),

가려움 36건(4.0), 발진 32건(3.6%), 현기증 31건(3.5%), 두통 26건(2.9%) 등이 다빈도로 나타난 이상사례였고, 중대이상사례로는 대변내혈액 7건(10.6%), 토혈 5건(7.6%), 검은변, 위장관출혈 그리고 흑색변이 각 4건(6.1%), 기침혈, 위출혈, 혈색소감소 그리고 혈종이 각 3건(4.5%), 객혈과 뇌출혈이 각 2건(3.0%), 경막하출혈 1건(1.5%)으로 중대 이상사례에는 출혈과 관련된 이상사례가 많이 보고되었다. 2017년 발표된 항혈전제의 안전성에 대한 *Gozzo, L. et al.*의 연구에 따르면 CLO의 이상사례 중 거의 26% (1496/5605)가 출혈에 관련된 이상사례였다고 밝히고 있는 점으로 보아,¹¹⁰ CLO의 전체 이상사례 중 다빈도 이상사례는 출혈과 관계없는 이상사례도 있었지만, 중대이상사례의 출혈 관련 이상사례와 비교할 때 CLO의 중요한 이상사례는 출혈임을 알 수 있었다. ASA + CLO의 병합요법은 심방세동 환자에서 혈전관련 합병증을 예방하고, 급성 관동맥증후군, 관상동맥질환, 심근경색, 허혈성뇌졸중 등의 질환의 예방에 사용되는 약제이지만, 동시에 두 종류의 항혈전제의 병합은 치료 시작 후 1년 뒤에 1-8%의 유의미한(significant) 출혈을 증가시키는 것으로 나타났다.¹¹¹ 또한 출혈은 사망의 위험도를 높이고, 역으로 심근경색이나 뇌졸중과 같은 허혈성질환의 재발과도 관련이 있는 것으로 나타났다.¹¹¹ Part I의 연구가 진행된 요양병원 환자 중 뇌혈관질환을 앓고 있는 환자 64명(22.78%), 심근경색을 앓고 있는 환자 5명(1.78%)으로 뇌혈관질환이나 심혈관계 질환을 앓고 있는 환자들뿐만 아니라 ASA 그리고/또는 CLO와 같은 항혈전제를 복용하는 노인환자는 모든 출혈 관련 이상사례의 위험성을 감안하여 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 사료된다. 그리고 본 연구에서는 단일 약제로만 이상사례보고건을 추출하였는데, ASA + CLO와 같은 병합요법에 대한 자발적 부작용보고 관련 후속 연구가 진행된다면, 각 단일 약제의 이상사례와 병합요법의 이상사례를 비교하여 분석할 수 있고, 그로 인해 실제 임상현장에 더 양질의 안전성 평가 정보를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 사용된 항히스타민제는 Other antihistamine for systemic use, cetirizine, chlorpheniramine으로 항히스타민제는 Beers Criteria 2019에서 높은 항콜린성 속성으로 착란, 구갈, 변비, 기타 항콜린성 효과 또는 독성을 나타내므로 PIMs로 분류하였고,¹⁰ EU(7)-PIM list에서 변비, 구갈과 같은 항콜린성 부작용과 인지기능 손상, 착란, 진정, QT간격 연장과 위험이 있으므로 PIMs로 분류하였다. 또한 Part I에서 사용된 항콜린성 척도(ACB, ARS, ADS)에서 평가할 수 있는 항히스타민제는 ACB에서 chlorpheniramine,

dimenhydrinate, hydroxyzine, cyproheptadine,¹⁷ ARS에서 chlorpheniramine, hydroxyzine, cetirizine, cyproheptadine,¹⁸ ADS에서 chlorpheniramine, dimenhydrinate, hydroxyzine, cyproheptadine이 있는데,¹⁹ 이러한 항히스타민제들은 모두 항콜린성 속성을 가지고 있으므로 항콜린성약물의 대표적인 부작용인 입마름, 안구건조, 변비, 시야 흐림, 변비, 심박수 증가, 소변 저류, 위장관 운동성 저하, 현기증, 진정, 착란, 섬망, 인지기능 손상 같은 유해반응의 잠재적인 위험성이 있다고 볼 수 있다.^{15,16} 본 연구에서 Other antihistamine for systemic use의 이상사례는 졸림, 구강건조, 가슴쓰림, 현기증, 변비, 어지러움, 소화불량, 배뇨곤란, 갈증, 마약을맞은듯한몽롱한상태, 권태, 무력, 머리가떨림 등이 보고되었고, cetirizine은 졸림, 불면, 현기증, 구강건조, 복통, 배뇨곤란, 요저류, 수면장애, 어지러움, 무력 등의 이상사례가 보고되었다. Chlorpheniramine은 졸림, 구강건조, 어지러움, 변비, 가슴쓰림, 현기증, 복통, 배뇨곤란, 소화불량, 요저류 등의 이상사례로 보아 항히스타민제는 Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, 항콜린성 척도에서 제시한 항콜린성 약물의 대표적인 부작용들이 포함되어있음을 알 수 있었다. Part I의 연구가 진행된 요양병원에서 연구 기간(2019-2021) 동안 처방 빈도(수량)를 보면 bepotastine (other systamine for systemic use) 40,919정, cetirizine 32,611정, chlorpheniramine 15,912정 (Table 25 참조)으로 모두 합하면 89,442정으로 rebamipide 다음으로 세 번째로 많이 사용한 약물이 되는데, 16개의 선정된 약물 외 cyproheptadine과 dihydrocodeine이 주성분인 진해거담제 복합제에 포함된 chlorpheniramine까지 처방 수량에 포함이 되었다면, 더 많은 항히스타민제의 빈도가 나타났을 것이다. 따라서 노인환자에게 사용되는 항히스타민제는 항콜린성 부담(burden)과 함께 본 연구에서 제시한 여러 이상사례의 잠재적인 위험성을 포함하고 있으므로 정확한 용량 조절과 이상사례에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

현재 국내에는 노인주의약품이라는 이름으로 DUR을 통해 안전성 정보를 제시하고 있지만,^{81,82} 노인주의약품 외에도 해당 약제와 관련된 다빈도 이상사례를 같이 제공함으로써 DUR의 안전성 정보를 더 보완할 수 있을 것이며, PIMs로 분류되지 않은 약물들도 다양한 이상사례가 보고될 수 있으므로 노인주의약품이나 PIMs에 국한하지 않고 노인환자에게 처방되는 약물의 폭넓은 안전성 평가를 위한 추가적인 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

의료기관평가인증원에서 4년에 한 번씩 주기적으로 진행하는 인증평가에서 최근

요양병원 3주기(2021.06.-2024.12.) 인증평가에 ‘의약품 부작용 발생 시 절차에 따라 보고한다.’ 항목이 시범적으로 추가되었는데,¹¹² 실제 병원 현장에서 자발적부작용보고와 관련된 부분은 걸음마 단계이다. 하지만 장기적으로 요양병원에서 실제로 보고된 이상사례와 이상사례 관련 빅데이터 자료의 비교분석을 통해, 빅데이터 자료가 실제 임상현장의 실태를 얼마나 잘 반영할 수 있는지에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 이상사례를 표현하는 용어들 중 같은 의미의 용어가 중복되어 이상사례의 빈도가 정확하게 산출되지 않았을 수 있다. 이를테면 MSP의 이상사례 중 구토와 관련된 용어는 구토, 구토증, 구토감, 극심한구토가 있다. ASA의 이상사례 중 신기능이상과 신기능장애, GAB의 이상사례 중 전신부종과 전신부기 그리고 오심, 구토, 위장불편, 구역질, 구토증, 구토감, 소화불량, 소화장애, 가슴불편함, 복부불쾌감, 복부불편감 등이 있다. 자발적 보고 시 보고자의 판단에 따른 영향도 있겠지만, WHO-ART의 경우 가장 하위단계인 Included Term (IT)이 약 3,000개 정도이고, MedDra는 가장 하위단계인 Lowest Level Term (LLT)이 약 60,000개 이상의 용어가 포함되어 있기 때문에 같은 이상사례라도 여러 보고자의 다양한 판단을 더 자세하고 일관되게 표현할 수 있는 장점이 있을 수 있다.⁹² 본 연구는 WHO-ART 용어 체계를 사용하여 수행된 연구지만, MedDRA 용어체계를 사용한 이상사례 관련 후속 연구는 이러한 제한점이 많이 해소될 수 있을 것으로 사료된다. 둘째, KIDS-KD는 이상사례의 자발적 보고를 통해 이루어진 자료원이므로, 보고가 이루어지지 않거나 보고가 이루어졌더라도 정확한 용어로 보고가 이루어지지 않을 수 있는 점들을 감안하면 보고된 이상사례를 실제 임상현장에 적용하여 안전성 평가를 하기에는 부족한 부분이 있을 수 있다. 셋째, KID-KD를 신청할 때 단일 약제를 신청하는데, ATC코드가 어떤 카테고리에 해당되는지에 따라 약물이 달라질 수 있다. 본 연구에서 loxoprofen은 PROPIONIC ACID DERIVATIVES 카테고리로 bepotastine은 OTHER ANTIHISTAMINE FOR SYSTEMIC USE 카테고리로 이상사례보고건이 추출되었다. 즉, 단일 약제를 신청했으나 신청한 약제를 포함한 ATC코드가 동일한 카테고리의 모든 약제들의 이상사례 보고건이 추출되었기 때문에, 해당 약제만의 이상사례보고건을 분석하기는 불가능하였다. 넷째 자발적 부작용보고 과정의 한계로 통계분석을 할 때 KIDS-KD 내 결측치들이 존재하였다. 본 연구에서는 나이 결측치 577건, 성별 결측치 911건 등으로 전체 자료에

대한 통계분석에는 결측치가 있더라도 해당 이상사례보고건을 제외하지 않고 포함하여 분석하였지만, 해당 변수에 대한 통계분석에는 결측치를 제외하고 분석을 한 경우도 있었으므로, 전체적인 통계분석에 민감도가 떨어졌을 것으로 사료된다. 마지막으로, 자발적 부작용보고를 할 때는 해당 약물과 용량을 같이 보고하지만 KIDS-KD 형태로 추출될 때는 용량은 고려하지 않고 성분으로만 제공이 되었다. 동일한 성분의 약물이 라도 용량에 따라 다른 결과를 나타낼 수 있기 때문에 용량이 고려되어야 이상사례의 인과성을 평가하는데 더 정확할 것으로 사료된다.

총괄 연구 결론

본 연구는 2019년부터 2021년까지 국내 단일 요양병원에서 노인환자에게 처방된 약물에 대해 Beers Criteria 2019, EU(7)-PIM list, 항콜린성 척도(ACB, ARS, ADS)와 같은 처방약물 적절성 평가도구를 활용하여 처방의 적절성을 비교분석하고, PIMs를 복용하는데 영향을 미치는 요인에 대해 분석하였다. 또한 노인환자에게 더 안전한 약물 치료를 제공하기 위해 한국의약품안전관리원의 2018-2020 의약품부작용보고원시자료를 활용하여 노인환자에게 처방된 약물의 안전성을 평가하였는데 의의가 있다. 요양병원 환자 전체 281명 중 PIMs를 복용하는 환자들은 처방약물 적절성 평가도구에 따라 차이는 있지만, 최소 190명(67.62%) 이상의 환자가 PIMs를 복용 중인 것으로 나타났으며, quetiapine, Ginkgo biloba, ranitidine, alprazolam, trazodone 등의 약물들을 다빈도로 복용하고 있음을 확인할 수 있었다. 처방약물 적절성 평가도구간의 일치도 검정 결과를 보면, EU(7)-PIM list와 ARS의 Cohen's kappa계수가 0.103으로 가장 낮았고, Beers Criteria 2019와 ACB의 Cohen's kappa계수가 0.460으로 가장 높았으나 전체적으로 낮은 정도의 일치도를 확인할 수 있었다. 이를 통해 단일의 처방약물 적절성 평가도구로는 노인환자에게 처방된 약물의 적절성을 평가하기에는 미비할 수 있음을 알 수 있다. 서로 다른 여러 가지 처방약물 적절성 평가도구를 활용하여 상호 보완하는 방법을 통해 노인환자에게 더 안전한 약물치료를 제공할 수 있을 것으로 사료된다. PIMs 복용과 관련된 인자로는 나이, 처방받은 약물의 수, 재원일수로 나타났다. 2018-2020 KIDS-KD를 통한 전체 이상사례 보고 건수는 TRM/PCM이 10,759건으로 가장 많은 보고 건수를 나타냈다. TRM/PCM의 Non-SAE는 오심, 구토, 어지러움, 변비, 졸림 등을 확인할 수 있었고, SAE는 오심, 구토, 어지러움, 의식없음 등으로 나타났다. ASA는 전체 이상사례 보고 건수 대비 SAE의 비율이 가장 높은 약물(12%)로 대변내 혈액, 호흡곤란, 검은변, 위출혈, 혈색소감소, 상세불명의 위장관출혈 등의 SAE를 나타냈다. 본 연구를 통해 처방약물 적절성 평가도구를 이용하여 노인환자에게 처방된 약물의 적절성을 확인하고, 한국의약품안전관리원의 2018-2020 의약품부작용보고원시자료의 이상사례 분석을 통한 안전성 평가를 활용하여 불필요한 약물의 사용 및 약물 상호작용을 사전에 예방함으로써 노인환자에게 안전한 약물치료를 제공할 수 있다.

참고문헌

1. 2022 고령자 통계, 통계청 (2022) https://kostat.go.kr/board.es?mid=a10301010000&bid=10820&tag=&act=view&list_no=420896&ref_bid= (accessed on 04 June, 2023)
2. 장래인구특별추계: 2020~2070년, 통계청 (2021) https://kostat.go.kr/board.es?mid=a10301010000&bid=207&tag=&act=view&list_no=415453&ref_bid= (accessed on 04 June, 2023)
3. 2020년도 노인실태조사, 한국보건사회연구원 (2020) http://www.mohw.go.kr/react/jb/sjb030301vw.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=032901&CONT_SEQ=366496&page=1 (accessed on 04 June, 2023)
4. 아영미, & 이주연. (2020). 노인환자에서 잠재적 부적절 약물사용 검토 도구 고찰. 약물역학위해관리학회지, 12(1), 1-7.
5. Ma, Z., Zhang, C., Cui, X., & Liu, L. (2019). Comparison of three criteria for potentially inappropriate medications in Chinese older adults. *Clinical interventions in aging*, 65-72.
6. Renom-Guiteras, A., Meyer, G., & Thürmann, P. A. (2015). The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European journal of clinical pharmacology*, 71, 861-875.
7. Malakouti, S. K., Javan-Noughabi, J., Yousefzadeh, N., Rezapour, A., Mortazavi, S. 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.
8. Alshammari, H., Al-Saeed, E., Ahmed, Z., & Aslanpour, Z. (2021). Reviewing potentially inappropriate medication in hospitalized patients over 65 using explicit criteria: A systematic literature review. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 183-210.
9. Hanlon, J. T., Schmader, K. E., Samsa, G. P., Weinberger, M., Uttech, K. M., Lewis, I. K., ... & Feussner, J. R. (1992). A method for assessing drug therapy appropriateness. *Journal of clinical epidemiology*, 45(10), 1045-1051.
10. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M., Beizer, J., Brandt, N., ... & Sandhu, S. (2019). American

Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674-694.x`

11. O'Mahony, D., O'Sullivan, D., Byrne, S., O'Connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2014). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing*, 44(2), 213-218.

12. Holt, S., Schmiedl, S., & Thürmann, P. A. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(31-32), 543.

13. Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M., & Forta. (2018). The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) list: international consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs & Aging*, 35, 61-71.

14. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, Fick, D. M., Semla, T. P., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., ... & Steinman, M. (2015). American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227-2246.

15. Al Rihani, S. B., Deodhar, M., Darakjian, L. I., Dow, P., Smith, M. K., Bikmetov, R., ... & Michaud, V. (2021). Quantifying anticholinergic burden and sedative load in older adults with polypharmacy: a systematic review of risk scales and models. *Drugs & Aging*, 1-18.

16. Durán, C. E., Azermai, M., & Vander Stichele, R. H. (2013). Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European journal of clinical pharmacology*, 69, 1485-1496.

17. Boustani, M., Campbell, N., Munger, S., Maidment, I., & Fox, C. (2008). Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application.

18. Rudolph, J. L., Salow, M. J., Angelini, M. C., & McGlinchey, R. E. (2008). The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*, 168(5), 508-513.

19. Carnahan, R. M., Lund, B. C., Perry, P. J., Pollock, B. G., & Culp, K. R. (2006). The anticholinergic drug scale as a measure of drug related anticholinergic burden: associations

- with serum anticholinergic activity. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(12), 1481-1486.
20. Ehrt, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C., & Aarsland, D. (2010). Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(2), 160-165.
21. Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A. M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *Bmj*, 332(7539), 455-459.
22. Han, L., Agostini, J. V., & Allore, H. G. (2008). Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(12), 2203-2210.
23. Hilmer, S. N., Mager, D. E., Simonsick, E. M., Cao, Y., Ling, S. M., Windham, B. G., ... & Abernethy, D. R. (2007). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of internal medicine*, 167(8), 781-787.
24. Salahudeen, M. S., Duffull, S. B., & Nishtala, P. S. (2015). Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*, 15(1), 1-14.
25. Thummar, M. H., Patel, T. K., Godbole, V. Y., & Saurabh, M. K. (2019). Comparison of Beers criteria and EU (7) potentially inappropriate medications list for the potentially inappropriate medications in Indian elderly inpatients. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 8, 1106-1114.
26. Perpétuo, C., Plácido, A. I., Rodrigues, D., Aperta, J., Piñeiro-Lamas, M., Figueiras, A., ... & Roque, F. (2021). Prescription of potentially inappropriate medication in older inpatients of an internal medicine ward: Concordance and overlap among the EU (7)-PIM list and Beers and STOPP Criteria. *Frontiers in pharmacology*, 12, 676020.
27. Tian, F., Zhao, M., Chen, Z., & Yang, R. (2022). Prescription of potentially inappropriate medication use in older cancer outpatients with multimorbidity: Concordance among the Chinese, AGS/Beers, and STOPP criteria. *Frontiers in Pharmacology*, 1163.
28. Lozano-Ortega, G., Johnston, K. M., Cheung, A., Wagg, A., Campbell, N. L.,

- Dmochowski, R. R., & Ng, D. B. (2020). A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Archives of gerontology and geriatrics*, 87, 103885.
29. Valladales-Restrepo, L. F., Duran-Lengua, M., Castro-Osorio, E. E., & Machado-Alba, J. E. (2020). Consistency between anticholinergic burden scales in the elderly with fractures. *Plos one*, 15(2), e0228532.
30. Krüger, C., Schäfer, I., van den Bussche, H., Bickel, H., Fuchs, A., Gensichen, J., ... & Scherer, M. (2021). Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ open*, 11(3), e044230.
31. Kimura, T., Kato, D., Nishimura, T., Schyndle, J. V., Uno, S., & Yoshida, M. (2020). The Effect of Patient Age on Anticholinergic Use in the Elderly Japanese Population—Differences between Four Anticholinergic Scales. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(5), 701-710.
32. Kim, M. Y., Etherton-Bear, C., Kim, C. B., Yoon, J. L., Ga, H., Kim, H. C., ... & Won, C. W. (2018). Development of a consensus list of potentially inappropriate medications for Korean older adults. *Annals of geriatric medicine and research*, 22(3), 121.
33. Jun, K., Hwang, S., Ah, Y. M., Suh, Y., & Lee, J. Y. (2019). Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatrics & Gerontology International*, 19(7), 628-634.
34. Charlson, M. E., Carrozzino, D., Guidi, J., & Patierno, C. (2022). Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties. *Psychotherapy and psychosomatics*, 91(1), 8-35.
35. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5), 373-383.
36. 김경훈. (2016). 건강보험청구자료에서 동반질환 보정방법. *보건행정학회지*, 26(1), 71-78.
37. Quan, H., Li, B., Couris, C. M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., ... &

- Sundararajan, V. (2011). Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American journal of epidemiology*, 173(6), 676-682.
38. Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R., & Coffey, R. M. (1998). Comorbidity measures for use with administrative data. *Medical care*, 8-27.
39. Dominick, K. L., Dudley, T. K., Coffman, C. J., & Bosworth, H. B. (2005). Comparison of three comorbidity measures for predicting health service use in patients with osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*, 53(5), 666-672.
40. Van Walraven, C., Austin, P. C., Jennings, A., Quan, H., & Forster, A. J. (2009). A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Medical care*, 626-633.
41. Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J. C., ... & Ghali, W. A. (2005). Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care*, 1130-1139.
42. Ternavasio-De La Vega, H. G., Castaño-Romero, F., Ragozzino, S., González, R. S., Vaquero-Herrero, M. P., Siller-Ruiz, M., ... & Marcos, M. (2018). The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiology & Infection*, 146(16), 2122-2130.
43. Park, K. H., Yang, Y. M., Yoo, J. C., & Choi, E. J. (2019). Comparative analysis of anticholinergics prescribed to elderly patients at a Korean long-term care facility according to beers criteria 2003, 2012, and 2015 and Anticholinergic-Burden Rating Scales: A cross-sectional retrospective study. *Clinical Interventions in Aging*, 1963-1974.
44. Lavrador, M., Castel-Branco, M. M., Cabral, A. C., Veríssimo, M. T., Figueiredo, I. V., & Fernandez-Llimos, F. (2021). Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: Pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. *Pharmacological Research*, 163, 105306.
45. 2021년 기준 의료서비스 이용 현황, 보건복지부 (2023) http://www.mohw.go.kr/react/jb/sjb030301vw.jsp?PAR_MENU_ID=03&MENU_ID=032901&CONT_SEQ=375116 (accessed on 04 June, 2023)

46. 2019년 기준 의료서비스 이용 현황, 보건복지부 (2021) http://www.mohw.go.kr/react/gm/sgm0701vw.jsp?PAR_MENU_ID=13&MENU_ID=1304080201&CONT_SEQ=369001 (accessed on 04 June, 2023)
47. 2020년 기준 의료서비스 이용 현황, 보건복지부 (2022) http://www.mohw.go.kr/react/gm/sgm0701vw.jsp?PAR_MENU_ID=13&MENU_ID=1304080201&CONT_SEQ=372391 (accessed on 04 June, 2023)
48. Sumbul-Sekerci, B., Bilgic, B., Pasin, O., Emre, M., & Hanagasi, H. A. (2023). Anticholinergic Burden, Polypharmacy, and Cognition in Parkinson's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Observational Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 51(5), 386-395.
49. Brown, J. D., Hutchison, L. C., Li, C., Painter, J. T., & Martin, B. C. (2016). Predictive validity of the Beers and STOPP Criteria to detect adverse drug events, hospitalizations, and emergency department visits in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(1), 22.
50. Grace, A. R., Briggs, R., Kieran, R. E., Corcoran, R. M., Romero-Ortuno, R., Coughlan, T. L., ... & Kennelly, S. P. (2014). A comparison of beers and STOPP criteria in assessing potentially inappropriate medications in nursing home residents attending the emergency department. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(11), 830-834.
51. Zhang, H., Wong, E. L., Wong, S., Chau, P. Y., Yip, B. H., Chung, R. Y., ... & Yeoh, E. K. (2021). Comparison of adaptive versions of the Hong Kong-specific criteria and 2015 Beers criteria for assessing potentially inappropriate medication use in Hong Kong older patients. *BMC geriatrics*, 21(1), 1-9.
52. Blanc, A. L., Spasojevic, S., Leszek, A., Théodoloz, M., Bonnabry, P., Fumeaux, T., & Schaad, N. (2018). A comparison of two tools to screen potentially inappropriate medication in internal medicine patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 43(2), 232-239.
53. Awad, A., & Hanna, O. (2019). Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP,

FORTA and MAI criteria. *PloS one*, 14(6), e0218174.

54. 2020 요양병원백서, 대한요양병원협회 (2021) <http://k-cha.co.kr/data/board/KNotice/2020%EC%9A%94%EC%96%91%EB%B3%91%EC%9B%90%EB%B0%B1%EC%84%9C.pdf> (accessed on 04 June, 2023)
55. Wastesson, J. W., Morin, L., Tan, E. C., & Johnell, K. (2018). An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert opinion on drug safety*, 17(12), 1185-1196.
56. Pazan, F., & Wehling, M. (2021). Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European geriatric medicine*, 12, 443-452.
57. OECD Health Care Quality and Outcomes Indicators, Australia 2021, OECD (2022) <https://www.aihw.gov.au/reports/international-comparisons/oecd-health-care-quality-and-outcomes-indicators-2021/contents/about> (accessed on 04 June, 2023)
58. Cho, H. J., Chae, J., Yoon, S. H., & Kim, D. S. (2022). Aging and the Prevalence of Polypharmacy and Hyper-Polypharmacy Among Older Adults in South Korea: A National Retrospective Study During 2010 - 2019. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
59. Paulamäki, J., Jyrkkä, J., Hyttinen, V., & Jämsen, E. (2023). Prevalence of potentially inappropriate medication use in older population: comparison of the Finnish Meds75+ database with eight published criteria. *BMC geriatrics*, 23(1), 139.
60. Lisowska, A., Czepielewska, E., Rydz, M., Dworakowska, A., Makarewicz-Wujec, M., & Kozłowska-Wojciechowska, M. (2022). Applicability of tools to identify potentially inappropriate prescribing in elderly during medication review: Comparison of STOPP/START version 2, Beers 2019, EU (7)-PIM list, PRISCUS list, and Amsterdam tool – A pilot study. *Plos one*, 17(9), e0275456.
61. Monteiro, C., Canário, C., Ribeiro, M. Â., Duarte, A. P., & Alves, G. (2020). Medication evaluation in Portuguese elderly patients according to beers, stopp/start criteria and EU (7)-PIM list - an exploratory study. *Patient preference and adherence*, 795-802.65. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-product-s-zantac-market> (accessed on 31 May, 2023)
62. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-pro>

ducts-zantac-market (accessed on 31 May, 2023)

63. Lin, C. Y., Chiang, C. H., Tseng, M. C. M., Tam, K. W., & Loh, E. W. (2023). Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Neuropsychopharmacology*, 67, 22-36.
64. 박기형. (2008). 치매환자의 수면장애의 실질적 치료. *수면*, 5(2), 55-59.
65. Heinrich, M., Müller, A., Cvijan, A., Mörgeli, R., Kruppa, J., Winterer, G., ... & BioCog Consortium. (2021). Preoperative comparison of three anticholinergic drug scales in older adult patients and development of postoperative delirium: a prospective observational study. *Drugs & Aging*, 38, 347-354.
66. Valladales-Restrepo, L. F., & Machado-Alba, J. E. (2020). Consistency between anticholinergic burden scales in patients with Sjögren's syndrome. *Revista Colombiana de Reumatología*, 27, 50-57.
67. Lertxundi, U., DOMINGO ECHABURU, S., Hernandez, R., Peral, J., & Medrano, J. (2013). Expert based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*, 13(1), 17-24.
68. Yoshida, M., Kato, D., Nishimura, T., Van Schyndle, J., Uno, S., & Kimura, T. (2018). Anticholinergic burden in the Japanese elderly population: Use of antimuscarinic medications for overactive bladder patients. *International Journal of Urology*, 25(10), 855-862.
69. Tristancho-Pérez, Á., Villalba-Moreno, Á., Santos-Rubio, M. D., Belda-Rustarazo, S., Santos-Ramos, B., & Sánchez-Fidalgo, S. (2022). Concordance Among 10 Different Anticholinergic Burden Scales in At-Risk Older Populations. *Journal of Patient Safety*, 18(4), e816.
70. Soomar, S. M., & Dhalla, Z. (2023). Injuries and outcomes resulting due to falls in elderly patients presenting to the Emergency Department of a tertiary care hospital - a cohort study. *BMC emergency medicine*, 23(1), 1-10.
71. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*.

72. World Health Organization. Safety of medicines : a guide to detecting and reporting adverse drug reactions (2002). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378> (accessed on 04 June, 2023)
73. 임경환, 강민구, 김병근, 김주영, 강민규, 박한기, ... & 조상현. (2017). 자발적 보고 자료를 이용한 노인의 약물유해반응 특성. 대한내과학회지, 92(3), 277-285.
74. Parameswaran Nair, N., Chalmers, L., Peterson, G. M., Bereznicki, B. J., Castelino, R. L., & Bereznicki, L. R. (2016). Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions - the need for a prediction tool. *Clinical interventions in aging*, 497-505.
75. Lavan, A. H., & Gallagher, P. (2016). Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic advances in drug safety*, 7(1), 11-22.
76. Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., ... & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, 329(7456), 15-19.
77. Davies, E. C., Green, C. F., Taylor, S., Williamson, P. R., Mottram, D. R., & Pirmohamed, M. (2009). Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS one*, 4(2), e4439.
78. Davies, E. A., & O'mahony, M. S. (2015). Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *British journal of clinical pharmacology*, 80(4), 796-807.
79. Osanlou, R., Walker, L., Hughes, D. A., Burnside, G., & Pirmohamed, M. (2022). Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ open*, 12(7), e055551.
80. Yadesa, T. M., Kitutu, F. E., Tamukong, R., & Alele, P. E. (2022). Predictors of hospital-acquired adverse drug reactions: a cohort of Ugandan older adults. *BMC geriatrics*, 22(1), 359.
81. 국민건강심사평가원, 의약품안전사용서비스 (DUR). <https://www.hira.or.kr/ra/medi/form.do?pgmid=HIRAA030029000000> (accessed on 04 June, 2023)
82. 한국의약품안전관리원, DUR정보 (DUR 이해). <https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/useinfo/EgovDurUds.do?pageCsf=KR> (accessed on 04 June, 2023)
83. 의약품부작용보고원시자료 이용지침서(연구_의료_공공기관용)_Ver10, 한국의약품안

- 전관리원 (2021) https://open.drugsafe.or.kr/original/guidelines/Read.jsp?ntt_id=2247 (accessed on 04 June, 2023)
84. 김시라, 왕보람, 이정선, 김보리, 나현오, 박영민, & 최인영. (2012). 의약86품 자발적 부작용 보고자료의 통계처리 시스템. *임상약리학회지*, 20(2), 155-164.
85. 임경환, 강민구, 김병근, 김주영, 강민규, 박한기, ... & 조상현. (2017). 자발적 보고 자료를 이용한 노인의 약물유해반응 특성. *대한내과학회지*, 92(3), 277-285.
86. 이미우, 이정선, 한옥연, 최인영, 정승희, 임현우, ... & 박영민. (2014). 데이터마이닝 분석을 이용한 노인약물유해반응과 원인약물의 연관성연구. *한국임상약학회지*, 24(1), 39-44.
87. 김미영, 양민석, 강혜련, 조상현, & 민경엽. (2014). 약물유해사례 자발보고자료를 통한 국내 중증피부유해반응 원인 약물 분석. *Korean Journal of Medicine (구 대한내과학회지)*, 86(6), 710-721.
88. 백지원, 양보람, 최수빈, & 신광희. (2021). 의약품이상사례보고시스템 데이터베이스를 이용한 피나스테리드의 약물유해반응 실마리 정보 탐색. *한국임상약학회지*, 31(4), 324-331.90.
89. Monteiro, C., Silvestre, S., Duarte, A. P., & Alves, G. (2022). Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Elderly: An Analysis of Published Literature and Reports Sent to the Portuguese Pharmacovigilance System. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3541.91.
90. Chinzowu, T., Chyou, T. Y., & Nishtala, P. S. (2022). Antibacterial associated acute kidney injury among older adults: A post marketing surveillance study using the FDA adverse events reporting system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(11), 1190-1198.
91. Park, S. K., & Luu, B. T. (2021). Outcomes of adverse drug events reported with potentially inappropriate medications in older adults, 2004 - 2017. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 51(2), 137-144.
92. 안희정, 김선하, 한서경, & 박병주. (2005). 약물 부작용 사례 코딩용어체계: MedDRA 를 중심으로. *대한임상약리학회지*, 13(1), 15-23.
93. 대한약사회 지역의약품안전센터 2020년 부작용 보고 현황 (II), 대한약사회 지역의

- 약품안전센터 소식지, 대한약사회 환자안전약물관리본부 (2021) https://www.safeparm.or.kr/archive_news_detail.do?category=440&seq=47&curPage=2&title=all&search= (accessed on 04 June, 2023)
94. 의약품부작용보고원시자료 활용 사용자 매뉴얼_Ver2, 한국의약품안전관리원 (2021) https://open.drugsafe.or.kr/original/guidelines/Read.jsp?ntt_id=2244 (accessed on 04 June, 2023)
95. 이세라, 옥미영, & 김현아. (2018). 의약품부작용보고시스템 데이터베이스를 이용한 고강도 statin 과 중·저강도 statin 관련 이상사례 비교 분석. 한국임상약학회지, 28(4), 293-299.
96. Jo, H. G., Jeong, K., Ryu, J. Y., Park, S., Choi, Y. S., Kwack, W. G., ... & Chung, E. K. (2022). Fatal events associated with adverse drug reactions in the Korean National Pharmacovigilance Database. *Journal of Personalized Medicine*, 12(1), 5.
97. Imamura, T. (2015). Significant efficacy of Tramadol/Acetaminophen in elderly patients with chronic low back pain uncontrolled by NSAIDs: An Observational Study. *The Open Orthopaedics Journal*, 9, 120.
98. 김세영, 류지원, & 허진욱. (2012). 고령의 무릎 골관절염 환자에서 Tramadol/Acetaminophen 복합제와 비스테로이드성 소염제의 유효성 및 안전성 비교. *Journal of Rheumatic Diseases* (구 대한류마티스학회지), 19(1), 25-29.
99. Montgomery, S., Chatamra, K., Pauer, L., Whalen, E., & Baldinetti, F. (2008). Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *The British journal of psychiatry*, 193(5), 389-394.
100. Semel, D., Murphy, T. K., Zlateva, G., Cheung, R., & Emir, B. (2010). Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC family practice*, 11(1), 1-12.
101. 박민규, 유재두, & 이규호. (2020). 비스테로이드 소염제의 최신 사용 지침. *Journal of the Korean Orthopaedic Association*, 55(1), 9-28.
102. Kumar, P., Sangam., & Ahmad, I. (2020). A BRIEF REVIEW ON RECENT ADVANCEMENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF ARYL PROPIONIC ACID DERIVATIVES. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 11. 4180-4188. 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(9).4180-88.

103. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and disease*, 9(1), 143.
104. Maes, M. L., Fixen, D. R., & Linnebur, S. A. (2017). Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Therapeutic advances in drug safety*, 8(9), 273-297.
105. Karademir, G., Bilgin, Y., Erşen, A., Polat, G., Buget, M. I., Demirel, M., & Balcı, H. I. (2015). Hip fractures in patients older than 75 years old: Retrospective analysis for prognostic factors. *International journal of surgery*, 24, 101-104.
106. Morri, M., Ambrosi, E., Chiari, P., Orlandi Magli, A., Gazineo, D., D'Alessandro, F., & Forni, C. (2019). One-year mortality after hip fracture surgery and prognostic factors: a prospective cohort study. *Scientific reports*, 9(1), 1-7.
107. Rahme, E., Bardou, M., Dasgupta, K., Toubouti, Y., Ghosn, J., & Barkun, A. N. (2007). Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study. *Rheumatology*, 46(2), 265-272.
108. Zhang, Y., Fang, X. M., & Chen, G. X. (2019). Clinical use of low-dose aspirin for elders and sensitive subjects. *World Journal of Clinical Cases*, 7(20), 3168.
109. Lavie, C. J., Howden, C. W., Scheiman, J., & Tursi, J. (2017). Upper gastrointestinal toxicity associated with long-term aspirin therapy: consequences and prevention. *Current Problems in Cardiology*, 42(5), 146-164.
110. Gozzo, L., Navarria, A., Benfatto, G., Longo, L., Mansueto, S., Sottosanti, L., ... & Drago, F. (2017). Safety of antiplatelet agents: analysis of 'real-world' data from the italian national pharmacovigilance network. *Clinical Drug Investigation*, 37, 1067-1081.
111. Orok, E., Adeniyi, F., & Akawa, O. (2022). Dual Antiplatelet Therapy.
112. 3주기 요양병원 인증기준, 의료기관평가인증원 (2022) https://www.koiha.or.kr/web/kr/library/establish_view.do (accessed on 04 June, 2023)