

노인환자에서 다약제 투여 시 꼭 알아야 할 약물상호작용

박 성 배

국민건강보험공단 일산병원 가정의학과

서 론

우리나라 전체 노인의 86.7%가 각종 만성 질환에 이환되어 있고, 지역사회에 거주 노인들은 평균 3.3개의 만성 질환을 앓고 있다. 외래 방문 환자 중 노인 인구의 비율은 점차 증가 추세로 1996년(10.8%)에서 2002년(19.8%)까지 약 2배 증가하였다. 입원 노인 환자는 평균 4.5개 질환에 이환되어 있어서 40대 환자(2.2개)에 비해 두 배 이상 질환 수가 많다. 이에 따라 노인 환자 진료에서 약물처방의 비율은 증가하는 결과를 초래하게 된다.

더구나, 현재 우리나라 인구 노령화의 속도는 세계 최고로서 2003년 현재 65세 이상 노인인구는 397만 명으로 전체인구의 8.3%를 차지하고 있으며, 2010년에는 10.7%, 2019년에는 14.2%, 2030년에는 23.1%로 급격히 증가될 전망이다. 현재의 노인인구 비율은 유럽이나 일본의 고령화를 16~18% 수준에 훨씬 미치지 못하고 있어 그다지 걱정할 바는 아니나, 문제는 불과 19년 만에 노인인구비율 7%의 고령화 사회(Ageing Society)에서 14%의 고령사회(Aged Society)로 진전된다는 것이다. 프랑스 115년, 미국 71년, 영국·독일 40~47년과 지금까지 가장 빨랐던 일본의 24년 등의 고령화 속도와 비교하면 그 심각성을 짐작할 수 있다.

그러므로 앞으로 노인환자의 수는 계속 증가할 것이고, 노인환자의 특징인 다양한 질병으로 인한 다제 약물 투여의 가능성이 높아지므로, 노인의학 분야를 전공하는 의료인은 혼한 약물 작용에 대해 익숙해져야 한다. 이에 본고에서는 일반적인 노인의 약물학적 특징과 혼한 약물 상호작용에 대하여 논의 되어 진다.

노인에서 약동학적 변화

1. 흡수

노인에서 위장의 pH 증가하고 장운동이 감소하나 그 영향은 미비하다고 연구 보고되고 있다. 하지만 산성약물, 예를 들면 아스피린, itraconazole, 철분제제, 일부 칼슘제제는 노인에서 위의 산도가 감소하여 흡수가 약간 감소할 수 있고, 느린 위장운동에 의해 약물이 위장 점막과 접촉하는 시간이 길어져서, 특히 진통소염제 같이 궤양을 유발하는 약물은 궤양을 일으킬 위험이 증가한다. 그리고 위장의 혈류량의 감소로 인해 약물의 흡수가 약간 하거나, 흡수시간이 지연될 수도 있다.

특히 고려해야 할 상황은 frail elderly의 경우, 동반질환이 있는 경우, polypharmacy의 경우이다. 예를

들면 CHF의 경우에는 장 점막의 부종으로 장운동 감소되어 약물 흡수가 감소된다. 다제약물 투여에 관하여는 하제, 항콜린성 약물, Bile acid sequestrants 등이 타 약물의 흡수에 영향 미친다. 영양결핍이 있는 경우에도 장관의 흡수 표면에 영향을 주어 흡수율이 떨어지게 된다.

2. 분포의 변화

1) **체성분의 변화**: 체내 총 수분량의 감소로 수용성약물의 혈중농도 증가할 수 있는데 이의 예로는 digoxin, cimetidine, aminoglycoside, penicillin, theophylline 등이 있다. 이와 더불어 체지방이 증가함에 따라 지용성 약물의 배설시간이 증가하게 되는데 이의 예로는 diazepam과 같은 항불안제가 있다.

2) **단백결합의 변화**: 체내 albumin의 감소로 산성약물인 digoxin, theophylline, diazepam, naproxen, phenytoin, warfarin 등의 부작용이 증가할 가능성이 있고, alpha-1-acid glycoprotein (급성기 반응물질)의 증가로 염기성 약물인 lidocaine, propranolol, dispyramide 등의 약효가 감소되다가 급성기가 지나면 약물의 부작용이 증가하게 된다. 따라서 이는 노화자체보다 영양이나 질환과 관련이 더 크다고 볼 수 있다.

3. 대사

1) **First pass effect (Presystemic clearance)**: 약물이 흡수될 때 장관점막을 거쳐 가려운 나이가 들어가는것 간 문맥계에서 일단 제거된다. 노화에 따른 문맥혈관의 혈류량 감소로 인해 first pass effect 감소되어 약물의 혈중농도 증가하게 된다. 이러한 약물의 예로는 propranolol, labetalol, verapamil 등이 있다. 또한 H2 차단제는 간 혈류 감소 작용이 있어 타 약물의 제거를 방해한다.

2) **Phase I 반응(산화, 환원, 가수분해) & phase II 반응(포합반응)**: Phase I 반응은 cytochrome p-450 의존적 microsomal monooxygenase에 의해서 이루어지게 되는데 이러한 약물에는 diazepam, amitriptyline, chlordiazepoxide 등이 있다. Phase II 반응에 의해 분해되는 약물은 lorazepam, desipramine, oxazepam 등의 약물이 있는데 노인의 경우 모든 약물에 공통적으로 p-450의 활성이 감소한다고 하기보다는 hepatic mass가 감소하고 간 혈류가 40~45% 감소하게 되어 제거율이 떨어지게 되는 것이 더 크다.

실제 연령의 증가로 인한 청소율 감소에 영향을 받는 약물들은 일부약물에 한정되어 있는데, 그 예로는 alprazolam, barbiturates, chlordiazepoxide, diazepam, imipramine, nortriptyline, propranolol, quinidine, theophylline 등이 있다.

노인에서 더욱 중요한 것은 간 기능이 저하되는 경우인데, 간 손상에서 회복 능력도 가령과 더불어 감소하므로, 간 손상이 있는 노인환자에서는 간에서 일차적으로 청소되는 약물을 투여할 때는 주의가 필요하다. 또한 영양실조와 심부전증 등과 같이 간 기능에 장애를 주는 질병은 노인에서 더 흔하므로 이런 경우에도 주의를 요한다.

4. 배설

1) **노화와 신기능 변화**: 50세 이후에 매년 1%의 신혈류량 감소가 발생한다. 신배설 약물인 Aminoglycoside, digoxin, cimetidine, atenolol의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 노인에서는 체지방질량(근육)이 감소하여 Cr의 생성이 감소한다. 그러므로 혈 중 Cr은 신기능이 떨어져도 증가하지 않을 수 있다. 또한 BUN도 단백질에 의해 영향을 받으므로 실제 기능은 비정상임에도 불구하고 영양결핍 시 정상으로 측정될 수도 있다.

2) **Cockcroft-Gault 공식**: 노인에서 나이, 체중, 혈중 Cr을 반영하여 Ccr을 쉽게 예측해 볼 수 있는데, 그 공식은 $(140 - \text{연령}) \times (\text{체중}) / (72 \times \text{Cr})$ 이다. 하지만 이 공식은 근육질이 없는 비만 노인은 체중은 증가하고, 혈 중 Cr은 감소하여 실제 Ccr보다 높게 나올 수 있음을 염두에 두어야 한다. 계산상

30% 이상 감소했다면 24 hr 소변검사로 정확하게 평가를 해야한다.

노인에서 약력학적 변화

1. 약물수용체 반응성의 변화가 있다고 여겨지나 이는 대부분 약동학적 변화와 항상성 반응의 저하 때문에 생긴다.
2. 노인에서는 Benzodiazepines 진정효과가 증가하는데 Midazolam의 경우는 약물수용체 민감도 변화 때문으로 생각되고, Triazolam의 경우는 약동학적 변화에 의한 반응증가 때문이다.
3. 베타 2 효현제는 노화에 따른 기관지 확장효과가 감소하나, COPD, asthma에서는 노화에 따른 변화가 없다.
4. 알파 교감신경 작용약물은 노화에 따른 변화가 적다.
5. 노인에서 Potency (dose-response curve shift to Lt)는 증가하나 efficacy (maximal therapeutic effect)의 변화가 없다.

노인환자에서 흔한 약물 부작용

1. 노인에서 부작용을 주의해야할 약물은 Long acting benzodiazepines, NSAID, warfarin, heparin, aminoglycoside, isoniazid, 고용량 thiazide, 항암제, 항부정맥 약물 등이 있다.
2. 기립성 저혈압 등으로 운동기능을 저하시킬 수 있는 약물들은 항우울제, 항정신병 약물 등이 있다.
3. 배뇨기능을 저하시키는 약물은 항콜린성 약물, 알파차단제, 효현제 등이 있다.
4. 정신기능, 즉 섬망 등을 유발할 수 있는 약물은 항정신병약물(4.5배), 마약(2.5배) Cimetidine (고용량, 신기능, 간기능 장애 노인) 등이 있다.
5. 항콜린제는 녹내장, BPH, 안구건조, 피부건조, 치매 등을 악화시킬 수 있다.
6. 약물-질환 상호작용에 의한 부작용
 - 1) 심전도 장애 시 전도장애를 유발할 수 있는 베타차단제, digoxin, diltiazem, verapamil, TCA 등에 의해 전도장애가 심화될 수 있다.
 - 2) COPD 환자의 경우 베타 차단제, opioid 등에 의해 dyspnea가 증가할 수 있다.
 - 3) CRF 환자의 경우 aminoglycoside, NSAIDs, radiocontrast dye 등이 신기능을 악화시킬 수 있다.
 - 4) 고혈압의 경우에는 NSAID의 신장기능감소, 부종 등으로 혈압증가를 유발할 수 있다.
 - 5) 기립성 저혈압을 유발할 수 있는 약물로는 항고혈압제, 이뇨제, 항정신병약물, TCA, L-dopa 등이 있다.
 - 6) BPH의 경우에는 항콜린제, 코막힘약(pseudoephedrine) 등이 증상을 악화시킨다.
 - 7) 치매의 경우에는 항콜린제, 항전간제, amantadine, L-dopa, 정신항진 약물들이 혼돈과 섬망을 증가시킨다.
 - 8) 점안용 베타차단제는 호흡계 또는 심장질환에 악영향을 미칠 수 있다.
7. 약물 - 약물 상호작용에 의한 부작용 증가 또는 약효 감소
 - 1) 예를 들면 항콜린성 약물들을 혼합사용하는 경우 부작용이 증가하는데 이에는 항파킨슨, 항우

울제, 항정신병, 항부정맥, 항히스타민제 등의 예가 있다. 또한 Ciprofloxacin의 경우에는 제산제, sucralfate 등에 의해 위산도가 감소할 경우 흡수가 감소하고, cimetidine의 경우 theophylline, warfarin, diazepam 산화대사 억제하여 약효가 부작용이 증가한다.

- 2) 흡수감소: Digoxin은 antacids, cholestyramine 등에 의해 효과가 감소하고 ciprofloxacin 효과 또한 sucralfate 등에 의해 감소한다.
- 3) Gastric emptying의 변화: Metoclopramide는 대부분 약물의 흡수를 증가시키고, anticholinergics는 대부분 약물의 흡수를 저하시킨다.
- 4) 혈중단백 결합 변화: Aspirin, furosemide 등은 warfarin의 효과를 증가시킨다.
- 5) 대사 변화: Theophylline toxicity를 증가시키는 약물은 amiodaron, allopurinol, cimetidine, ciprofloxacin, diltiazem, erythromycin 등의 macrolide, fluoxetin 등의 SSRI, itraconazole 등의 azole계 anti-fungal, isoniazid, metronidazole, omeprazole, quinidine, verapamil 등이 있다.

Theophylline 효과감소는 barbiturate, carbamazepine, phenytoin, rifampin, smoking 등에 의해 유발된다.

- 6) 신배설 감소: MTX toxicity는 penicillins, salicylate 등에 의해 신배설이 감소로 인하여 증가한다.
Digoxin toxicity는 amiodarone, diltiazem, quinidine, verapamil 등에 의한 신배설 감소로 인하여 증가

약물 처방 평가

1. 포괄적 약물 리스트 작성하여 모든 과, 모든 병원에서 처방된 약물, OTC, 한약 등 모두 포함하여 작성한다.
2. 약물처방 적정성 평가
 - 1) 꼭 필요한가: Unpaired drug의 예로 Digoxin을 사용하고 있는 환자의 4/3이 정상 심박출량을 유지하고 있고, 2/3가 정상심장리듬 유지하고 있어 중단 후에도 정상을 유지하는 경우가 많다.
 - 2) 용량평가: Benzodiazepin의 경우 65~75세에서는 성인 용량의 1/2을 75세 이상에서는 1/4을 처방한다. 또한 Lthyroxine의 경우 70대 이후 20~30%를 감량해야 한다.
 - 3) 중복처방 - 여러 과 처방 시 중복위험 증가
 - 4) 약물에 의한 부작용을 치료하기 위해 또 다른 약이 처방 될 경우가 있는데, 예를 들면 항콜린성 약물에 의한 변비 부작용을 인식 못하고 하제를 사용할 경우가 있다.

질환별 고려사항

1. 고혈압

1) 이뇨제의 경우 thiazide는 25 mg 이하로 사용하여야 하는데, 이는 flat dose response로 인해 용량의 증가 시 부작용만 증가하기 때문이다. 부작용으로는 hyponatremia, hypokalemia, gout, 혈당증가, 혈 중 지질 증가 등이다. Loop diuretics는 주로 Ccr이 30 이하로 떨어진 경우에만 사용하고, K sparing diuretics는 hypokalemia 교정 시에만 사용하도록 한다. 그 중 Indapamide 혈중지질에 미치는 영향이 가장 적다.

2) 칼슘차단제: Long acting dihydropyridine계인 amlodipine, felodipine, sustained-release nifedipine을 사용하도록 한다. Short acting dihydropyridine인 nifedipine은 너무 빠른 혈관 확장 효과에 의한 reflex tachycardia로 CHD 환자에서 사망의 위험이 있으므로 주의한다.

3) 베타차단제: 심장선택성이 있는 약물을 위주로 사용한다. Atenolol은 Beta 1에 주로 작용하나 용량 증가됨에 따라 특성 소멸되므로 천식환자에서는 금기이다. 지용성에 관하여는 Propranolol, metoprolol 등이 BBB를 통과하여 CNS에 영향을 주어 night terror, depression 등의 부작용이 있다. ISA (intrinsic sympathomimetic activity)가 있는 베타 차단제인 Pindolol은 서맥 및 기관지 수축을 덜 유발하고 혈중지질에 미치는 영향이 적다. 노인에서는 칼슘차단제 보다 유용성이 적을 것으로 생각된다. 끊을 때는 천천히 감량하도록 한다.

4) ACE 차단제: Ccr이 30 이하로 감소되어 있을 경우에는 50% 감량해야 한다.

5) 동반질환 고려: 베타차단제는 COPD와 말초혈관질환을 악화시킬 수 있다. 알파차단제와 혈관확장제는 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. Clonidine은 우울증을 악화시킬 수 있다.

2. 항불안제와 수면제

노인에서는 약물의 축적의 위험이 있어서 Short acting 약물인 alprazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam 등이 선호되고, lorazepam과 oxazepam은 노인에서의 약동학적 변화에 영향을 받지 않으므로 노인에서 유용한 약물이다. 그러나 Long acting 약물인 chlorthalidone, diazepam, flurazepam, nitrazepam은 사용을 피해야 한다. 항 불안제인 Buspiron은 효과발현이 2~3주 느린점을 고려하여 사용하여야 하며, 수면제로는 Zolpidem이 Sleep quality가 좋고, 의존성 및 반동성 부작용 적은 점 때문에 노인에서 선호된다. Barbiturates는 부작용이 심하고 매우 중독성이 강하여 전간의 조절 목적 외에는 사용해서는 안 된다.

3. 항우울제

1) SSRI: Fluoxetine은 반감기가 길기 때문에 노인에서 사용에 주의하여야 하고, Paroxetine은 sedation과 anticholinergic effect가 있어서 주의하여야 하며, 타 약물의 대사를 저하시키므로 drug interaction을 고려하여야 한다. Sertraline은 drug interaction이 적은 편이다. 모든 SSRI는 식욕저하를 유발하므로 노인 환자에서 적당한 항우울제라 할 수 없겠다.

2) TCA: TCA는 여러 가지 부작용이 있어서 노인환자에서 사용하기 부담스러운 약물이다. 예를 들면 Anticholinergic (amitriptyline, imipramine), antihistaminergic (doxepine), Antidopaminergic (amoxapine) 등의 부작용이 있으나 Nortriptyline, desipramine 등의 새로운 2가 아민 TCA의 경우에는 cardiotoxicity 및 anticholinergic 부작용이 현저히 적으므로 노인에서 유용하게 사용될 수 있다. Trazodone은 항우울제이나 sedation effect가 강해 오히려 chronic insomnia에 많이 사용되고 있고 anticholinergic이나 cardiotoxic effect는 적어 우울증과 불면증이 동반되어 있는 경우에 유용하다.

알파 2 수용체 차단제인 mirtazapine은 NE와 Serotonin의 분비를 증가하게 하나 불안을 유발하는 5-HT₂ 수용체와 nausea와 anorexia를 유발하는 5-HT₃를 selective하게 동시에 차단하나 항우울 작용이 있는 5-HT₁은 차단하지 않으므로 우울증에 효과에 효과가 있음과 동시에, 불안을 유발하거나, 불면증을 유발하거나, 식욕저하를 유발하지 않으므로 노인에서 이상적인 항우울제라고 할 수 있다. 하지만 sedative effect가 개인차가 커서 지나친 sedation을 유발하므로 최소용량(3.75 mg 또는 7.5 mg)으로 시작해야 하며, sedative effect에 지나치게 sensitive한 노인 환자에서는 사용을 금하여야 한다. 또한 edema를 유발하므로 CHF나 CRF 환자에서의 사용 시 주의를 요한다.

4. 당뇨병

Chlorpropamide는 long acting이어서 체내 축적에 의한 저혈당을 주의하여야 하며, 동시에 hyponatremia

를 유발할 수 있다. Metformin은 간, 신장 장애 시 치명적인 lactic acidosis를 유발하므로 이러한 기능이 떨어져 있을 가능성이 높은 노인환자들에서 사용할 때 주의하여야 한다. Thiazolidinediones 계통인 Rosiglitazone과 pioglitazone은 인슐린의 말초 예민도를 증가시키나 간 독성이 있을 수 있으므로 주기적인 간 검사를 요한다.

5. GI antispasmodics과 muscle relaxants

이들 약물은 highly anticholinergic 하므로 노인에서 사용 시 부작용을 체크하여야 한다. Long term use은 자제한다.

6. 파킨슨 질환약물

Levodopa은 기립성 저혈압을 유발하고 meso-limbic meso-cortical pathway에도 작용을 하여 혼돈 등 psychotic feature를 유발할 수 있고, chemoreceptor trigger zone에 작용하여, nausea를 유발할 수 있다. 이 경우 nausea의 조절은 BBB를 통과하지 않는 domperidon이 Drug of choice이다.

7. 항응고제

Warfarin을 사용할 경우에 혈중 농도를 올릴 수 있는 약물과 농도를 낮출 수 있는 약물들에 주의한다.

8. 항생제

신장으로 배설되는 항생제(aminoglycosides, PC, cefa. TC (except doxycycline))의 반감기가 증가하므로 주의한다.

9. 철분제

Poor response로 용량증량 고려한다. 그러나 325 mg/d 이상은 주어도 흡수가 늘지 않고 변비 등 부작용만 증가할 수도 있다.

High risk in the elderly - analgesics

1. Indomethacin은 대부분 CNS 부작용을 초래한다.
2. Meperidine은 effective한 oral analgesic이 아니고 많은 부작용만 초래할 뿐이다.
3. Pentazocine은 대부분의 마약제제보다 CNS 부작용이 심하다.

노인약물처방원칙

1. 환자로부터 완벽한 질병 과거력과 약물 복용력을 확인하고 모든 약물을 가져오도록 교육한다.
2. 반드시 필요한 약만 사용한다.
3. 필요 없는 약은 반드시 끊는다.

4. 약효와 부작용에 대해 충분히 아는 약만 사용한다.
5. 저용량으로 시작하여, 천천히 증량한다.
6. 약물 복용의 순응도를 반드시 체크한다.
7. 새로운 약을 사용할 때에는 특별한 주의를 기울인다.

결론

노인환자 진료 시 새롭게 호소하는 증상이 약물에 의한 것이 아닌지 항상 주의 깊게 살펴보아야 한다. 정확히 그 인과관계를 확인할 수 없는 경우라도 최대한 투여되는 약물을 줄이려고 노력하면 증상이 호전되는 경우도 종종 경험하게 된다. 그러므로 약물 상호작용과 부작용에 대해 최대한 숙지하고 최소화하려는 노력이 노인환자 진료 시 꼭 필요하다고 하겠다.