노인 입원환자에서의 항경련제 사용양상평가

서울대학교 보건대학원 보건학과¹, 서울대학교 의과대학 예방의학교실²

유경아¹, 김윤이², 조성일¹, 박병주²

=Abstract=

Drug Utilization Review on Antiepileptic Drugs in Korean Elderly Inpatients

Kyeong Ah You¹, Yooni Kim², Sung Il Cho¹, Byung Joo Park²

*Department of Health Science and Service, Graduate School of Public Health, Seoul National University¹
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine²*

Objectives : This study was designed to review the drug prescription pattern of antiepileptic drugs for elderly inpatients.

Methods : The study population comprised inpatients of community hospitals who were members of the Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort(KEPEC), aged 65 years or over, beneficiaries of the Korea Medical Insurance Corporation(KMIC) and residing in Busan city in 1993. The drug prescription information was collected from the claims data of hospitals where the cohort members received medical care between January 1993 and December 1994. The database included personal identifier, age, sex, diagnosis, the name of drugs, dosage, the date of prescription and the code number of medical institution where the patients were admitted. The distribution of prescription by each antiepileptic drugs was analysed. Combined prescription of antiepileptic drugs and the possibility of drug interaction with antiepileptic drugs were also analysed.

Results : The number of patients prescribed antiepileptic drugs was 208(5.6%) among elderly inpatients within KEPEC members. The most frequently prescribed antiepileptic drug was phenytoin(41.8%), followed by phenobarbital(19.8%) and carbamazepine(18.0%). The proportion of combined prescription between antiepileptic drugs was 14.2%. Combination with phenytoin and valproic acid was most frequently prescribed. The rate of combined prescription of antiepileptic drugs and drugs that could induce risk from drug interaction with antiepileptic drugs was very high, phenytoin(86.2%), phenobarbital (80.0%), valproic acid(78.3%), respectively. That of carbamazepine(12.0%) was lower than other antiepileptic drugs.

Conclusion : There were a lot of many comedications between antiepileptic drugs and several drugs with drug-interaction in this study. This situation was able to serious problem because antiepileptic drugs in elderly inpatients could induce adverse drug reactions and hazardous drug-drug interaction. This study proposes that antiepileptic drugs should be used carefully in the elderly.

KEY WORD : Antiepileptics, Elderly, DUR, Pharmacoepidemiology, KEPEC.

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-799

전 화 : (02) 740-8325 Fax : (02) 747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

서 론

항경련제는 간질을 포함한 경련이나 발작 등에 있어 널리 사용되는 약물이다. 2001년 WHO의 자료에 의하면 현재 간질의 유병율은 1,000명당 8.2명으로 추산되고 있으며, 전 세계적으로 약 1억명이 평생에 한번 이상 간질 발작을 경험할 것이라고 한다.

노인 인구에서 간질 발작의 문제는 더욱 심각하여 사망률에 크게 영향을 주는 것으로 보고되고 있다. 간질의 발병은 연령에 따라 증가하는 경향이 있으며, 생후 1세 이하와 75세 이상에서 높은 발생률을 나타낸다¹⁾. 노인 인구에서의 status epilepticus 발생률은 미국에서 매년 10만명 당 86명으로 점점 더 증가하는 추세로서, 노인 인구에서 이로 인한 사망률은 38%, 80세 이상에선 50%로 보고된 바 있다²⁾.

아직까지 발작의 원인이 되는 생화학적 기전이 분명히 밝혀진 것이 아니어서 근원적인 치료를 하지 못하고 있다. 발작 질환의 원인과 종류에 따라 치료법이 다양하긴 하지만 대부분 환자에게 있어서 항경련제 치료는 불가피하고 항경련제의 약리작용이 발작의 원인을 제거시키는 것이 아니라 증상을 억제하는 작용만 있어 많은 경우 장기간의 복용을 요하는 것이 현실이며³⁾. 항경련제의 사용에는 약물 이상반응과 관련하여 몇 가지 문제점으로 지적되는 것이 있다. 첫째로 전간은 많은 경우 20세 이전 발병하며 재발하는 경우가 많으므로 대개 투약기간이 20년 이상의 장기간이라는 점이다. 둘째는 복합적인 약물 사용의 문제이다. 치료효과를 위해 경우에 따라서 두 가지 이상의 약물을 복용하기 때문에 약물 상호작용이나 이상반응 발생의 위험이 크다고 할 수 있다. 이러한 이상반응의 발생을 관찰하기 위해서는 장기간의 추적 관찰이 필요하며 특히 약물 상호 작용에 대한 연구가 필요한 실정이다.

약물 상호작용에 대한 연구에는 이에 대한 사용

양상의 파악이 전제되어야 한다. 그러나 이에 대한 약물역학적 연구는 국내에서 매우 부족한 실정이며 특히 여러 질병을 동시에 가지고 있어서 약물 상호작용에 대한 우려도 큰 노인에 대한 정보는 매우 시급하나 부족한 실정이다⁴⁾. 더구나 간질의 발생은 연령에 따라 증가하고 status epilepticus의 경우 노인에서 높은 발생율을 나타내는 만큼 노인 인구에서의 항경련제 사용에 대한 연구의 필요성은 매우 높다²⁾.

본 연구의 목적은 부산지역의 65세 이상 노인 인구집단을 대상으로 하여 항경련제의 처방 실태를 분석함으로써 항경련제의 사용양상을 파악하고 향후 약물사용의 적절성을 평가하는데 있어 도움이 될 수 있는 기초자료를 제공하는 데에 있다. 특히 항경련제간의 병용 처방양상 및 상호작용이 있는 약물과의 병용 처방양상에 대해서 파악하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구에서는 의료보험 관리공단의 의료보험급여 청구자료 데이터베이스를 이용하여 부산광역시에 거주하는 1993년 당시 공무원 및 사립학교 교직원의 피보험자 혹은 피부양자인 65세 이상의 노인들을 대상으로 하는 한국노인약물역학코호트(KEPEC : Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort) 중에서 1993-1994년 사이에 부산지역의 병원에 입원하여 항경련제를 처방받았던 환자 208명을 연구대상으로 선정하였다⁵⁾.

2. 연구방법

1) 약물 처방 자료의 수집

한국노인약물역학코호트(KEPEC) 대상자 중 1993년 1월 1일부터 1994년 12월 31일까지 2년의

기간 동안 부산 소재의 공단지정 요양기관에서 입원 진료를 받은 환자에 대하여 의료보험관리공단으로부터 진료비 지급을 위한 의료보험 청구명세서 사본을 확보하여 명세서에 포함된 정보를 입력하여 약물 처방내용을 포함한 데이터베이스를 구축하였다. 약물 사용 데이터베이스에는 환자 개인 정보로서 주민등록번호, 성명, 진단명(ICD-9), 입원일자가 되었고 요양기관번호에 대한 정보가 포함되어 있다. 또한 약물과 관련된 정보로서 처방 약물의 이름, 1일 투여량, 투여기간에 대한 정보가 코드화되어있다. 처방 약물은 경구용과 주사용 제제 각각 12개까지 상품명을 이용한 한국의약품 분류를 사용하여 입력하였으며 진단명은 ICD-9 분류법을 기준으로 하여 보험급여 청구서에 기록된 순서대로 3개까지 입력하였다⁵⁾.

2) 자료분석

본 연구에서는 노인 입원 환자에 대한 항경련제의 처방양상을 살펴보았다. 총 7종의 항경련제에 대해서 종류별 처방건수를 비교하였다. 항경련제의 분류는 보건복지부 분류코드와 KIMS 분류기준을 따랐다. 처방용량의 적절성을 평가하기 위하여 Therapeutic Drugs⁶⁾와 Treating Epilepsy in the Elderly⁷⁾ 및 서울대학교병원 의약품집⁸⁾을 참조하여 각 약물에 대한 적정용량을 선정하고 그 용량에 미달하거나 초과하는 처방을 조사하였다. 주요 항경련제에 대하여 적정용량은 phenytoin이 200-1500mg/day, phenobarbital이 30-320mg/day, valproic acid가 400-2500mg/day, carbamazepine이 100-2000mg/day, primidone이 62.5-2000mg/day, clonazepam이 0.5-20mg/day, zonisamide가 100-600mg/day이었다. 각기 다른 항경련제가 두 가지 이상 동일 입원기간 안에 복합 처방된 경우를 조사하여 항경련제간의 복합 처방양상을 평가하였다. Therapeutic Drugs에서 각각의 항경련제와 상호작용을 유발하는 것으로 명시된 약물에 대하여, 동일

입원시에 동시에 처방이 된 경우를 병용처방으로 간주하고 상호작용 약물과의 병용처방 실태를 분석하였다.

전산입력 자료와 진료비 명세서를 이용하여 항경련제에 대한 처방내역을 조사하여 약품명, 성, 나이, 처방 병원, 처방일자, 처방용량 등을 파악하고 파악한 자료는 SPSS 10.0 for Window를 이용하여 자료를 정리하고 분석하였다. 본 연구에서의 구체적인 자료분석은 주로 분포를 비교하는 것이기 때문에 범주형 자료에 대한 분석이었다. 범주형 자료에 대한 통계분석은 chi-square test를 이용하였으며 그 결과에 대한 유의성 판단기준은 유의수준 0.05에서 이루어졌다.

결 과

1. 연구대상자의 인구학적 특성

입원기간 동안에 한 번 이상 항경련제를 처방받

Table 1. General Characteristics of elderly inpatients with antiepileptic drugs for drug utilization review(DUR) study in Busan, Korea, 1993-1994

Characteristics		Number	%
Sex	Male	84	35.1
	Female	124	64.9
Age ⁺	65-69	73	35.0
	70-74	69	33.2
	75-79	39	18.8
	80-84	18	8.7
	85 ⁺	8	4.3
Hospital [*]	Secondary	23	9.6
	Tertiary	216	90.4
Total		208	100.0

⁺There was one missing.

^{*}The distribution by hospital class was based on the number of prescriptions (N=239).

Table 2. The distribution of dosage of antiepileptic drugs prescribed to elderly inpatients for drug utilization review study in Busan, Korea, 1993-1994

Drugs	Range of recommended dose(mg/day)	Low dose No. (%)	Recommended dose No.(%)	High dose No. (%)	Total No. (%)
Phenytoin	200-1500	11(9.4)	101(87.2)	4(3.4)	116 (41.8)
Phenobarbital	30-320		50(91.0)	5(9.0)	55 (19.8)
Carbamazepine	100-2000	-	48(96.0)	2(4.0)	50 (18.0)
Valproic acid	400-2500	7(15.2)	37(80.5)	2(4.3)	46 (16.5)
Zonisamide	100-600		4(100.0)		4 (1.4)
Clonazepam	0.5-20		4(100.0)		4 (1.4)
Primidone	62.5-2000		2(66.7)	1(33.3)	3 (1.1)
Total					278 (100.0)

*Criteria on the recommended dose of antiepileptic drugs in the elderly was from Therapeutic drugs(Dollery, 1999), Treating Epilepsy in the Elderly(Arroyo et al, 2001), and Drug formulary of Seoul National University Hospital (2000).

은 적이 있는 환자의 수는 총 208명으로 전체 입원환자 4,262명의 5.6%였다. 항경련제를 처방받았던 환자의 구성은 여성이 59.6%, 남성이 40.4%로 입원 환자군과 비슷하였으며 연령이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였다. 208명의 환자에게 행해진 처방은 모두 239건으로 이중 23건(9.6%)는 병원에서 이루어진 처방이었고, 216건(90.4%)는 종합병원에서 이루어진 처방이었다(Table 1).

2. 항경련제의 처방 건수 분포

208명의 환자에 처방된 항경련제는 총 7종으로 모두 239건이었다. 처방 건수의 분포는 phenytoin이 116건(41.8%), phenobarbital 55건(19.8%), carbamazepine 50건(18.0%), valproic acid 46건(16.5%), zonisamide 4건(1.4%), clonazepam 4건(1.4%), primidone 3건(1.1%)으로 나타났다(Table 2).

3. 처방용량의 적절성

Phenytoin의 경우 적정용량 미만을 처방받은 경

우가 총 처방 건수의 9.4%이었고, 적정용량을 초과하여 처방받은 경우는 4건으로 3.4%였다. Valproic acid의 경우 적정용량 미만을 처방받은 경우가 7건으로 전체 valproic acid 처방 중 15.2%이었고 전체 valproic acid 처방의 4.3%에서 적정용량을 초과한 것으로 파악되었다. Phenobarbital에서 적정용량에 비해 과량을 처방한 경우가 5건으로 9.0%를 차지하였다. Carbamazepine은 2건, primidone 1건에서 적정용량 이상의 처방이 파악되었다. Phenytoin과 valproic acid를 제외한 다른 약물에서는 적정용량 이하의 처방은 파악되지 않았다(Table 2).

4. 항경련제간의 복합처방

입원 기간 중 서로 다른 항경련제가 2가지 이상 복합 처방되었는가를 살펴본 결과, 총 항경련제 처방 총 239건 중에서 34건(14.2%)에서 항경련제간 복합 처방을 발견할 수 있었다. 이중 29건은 2가지의 항경련제가 복합처방된 경우였고 이중 5건은 3가지의 항경련제가 복합처방된 경우였다. 구체적으로는 phenytoin과 valproic acid의 복합처방이 15건

Table 3. Frequency of combined prescriptions of antiepileptic drugs in elderly inpatients for drug utilization review study in Busan, Korea, 1993-1994

Number of combined antiepileptics		Combination type		No.	%
Two antiepileptics	Phenytoin	+ Valproic acid		15	6.3
		+ Phenobarbital		2	0.8
		+ Carbamazepine		4	1.7
		+ Primidone		1	0.4
		+ Zonisamide		1	0.4
	Valproic acid	+ Phenobarbital		2	0.8
		+ Carbamazepine		1	0.4
	Carbamazepine	+ Zonisamide		1	0.4
		+ Carbamazepine		2	0.8
Three antiepileptics	Phenytoin	+ Valproic acid	+ Phenobarbital	3	1.3
		+ Valproic acid	+ Carbamazepine	1	0.4
		+ Phenobarbital	+ Carbamazepine	1	0.4
Total				34	14.1

으로 가장 빈번하게 복합 처방되는 항경련제로 판
찰되었다(Table 3).

5. 항경련제와 약물 상호작용이 있는 약물과의 병용 처방

항경련제와 약물 상호작용이 인정되는 기타 약
물과의 복합처방을 조사한 결과, phenytoin에서 약
물 상호작용이 있는 약물과 병용된 처방은 전체
phenytoin처방 116건의 86.2%를 차지하였다. 이를
구체적인 약물로 세분화하여 살펴보면, glucocorti-
coids가 67건(29.7%), oral antacids가 54건(24.0%),
diazepam이 39건(17.3%), furosemide가 20건
(8.8%), cimetidine이 20건(8.8%) 순이었다. 그 외
warfarin, pyridoxin, cimetidine, tricyclic antide-
pressants, chlorpromazine, doxycycline, chloram-
phenicol 등의 약물과 병용되었다. Phenobarbital과
약물 상호작용을 갖는 약물과의 병용 처방을 보면,
총 55건의 phenobarbital 처방 중 44건(80.0%)에서

병용처방이 나타났다. Phenobarbital과 상호작용하
는 약물의 종류별 처방 빈도를 보면, 4종의 약물
상호작용이 있는 약물 가운데 corticosteroid의 처
방 빈도가 22건(35.0%)으로 가장 많았으며 그 다
음이 benzodiazepine 17건(27.0%), furosemide 12건
(19.0%), pyridoxin 12건(19.0) 순이었다. Valproic
acid와 상호작용이 있는 약물들과의 병용 처방양상
을 보면, 전체 valproic acid 처방 46건 중에서 36
건으로 78.3%를 차지하였으며 CNS depressant 처
방이 27건(58.7%), CNS depressant와 salicylates와
의 병용이 3건(6.5%) 순이었다. Carbamazepine과
상호작용하는 약물과의 병용처방 양상을 살펴본
결과, 총 50건의 carbamazepine 처방 중에서 12%
가 상호작용이 있는 약물과의 병용처방이었다.
Carbamazepine은 phenytoin과 마찬가지로 효소 유
도제로서 많은 약물과 상호작용을 나타내지만 본
연구에서는 병용처방되고 있는 약물의 종류는 많
지 않았다. 구체적인 약물 상호작용이 있는 약물로
는 4건(8%)이 salicylates와의 복합처방이었고, 그

Table 4. Proportion of prescription of drugs interaction with antiepileptics in inpatients for Korean Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort(KEPEC) drug utilization review study in Busan, Korea, 1993-1994

Antiepileptics	Drugs with interaction	No. of combined prescriptions	
		No.	%
Phenytoin	diazepam	39	17.3
	glucocorticoid	67	29.7
	furosemide	20	8.8
	oral antacid	54	24.0
	warfarin	1	0.4
	pyridoxin	18	8.0
	cimetidine	20	8.8
	tricyclic antidepressant	2	0.9
	chlorpromazine	3	1.3
	doxycycline	1	0.4
	chloramphenicol	1	0.4
	Subtotal	226	100
Phenobarbital	corticosteroids	22	35.0
	furosemide	12	19.0
	benzodiazepines	17	27.0
	pyridoxine	12	19.0
	Subtotal	63	100
Valproic acid	CNS depressants	27	58.7
	salicylates	1	2.2
	cimetidine	3	6.5
	anticoagulants	1	2.2
	CNS depressants+ anticoagulants	1	2.2
	CNS depressants+ salicylates	3	6.5
	Subtotal	36	78.3
Carbamazepine	salicylates	4	8
	oral anticoagulants	1	2
	lithium	1	2
	Subtotal	6	12

다음은 lithium 1건(2%), oral anticoagulants 1건(2%) 순이었다(Table 4).

고 찰

항경련제는 발작이나 경련의 경우 1차적으로 phenytoin, valproic acid, ethosuximide, carbama-

zepine 등 역사가 오랜 약물들을 사용하고, gaba-pentin, tiagabine, topiramate, zonisamide 등의 비교적 새로운 약물들은 일차 약물에 대해 보조적으로나 이차적으로 사용하도록 권고되고 있다. KEPEC 내의 입원환자를 대상으로 한 이 연구의 경우에는 위와 같은 새로운 약물들은 zonisamide 가 5건(전체 항경련제 중 1.3%) 처방되었을 뿐이

다. 이러한 신생 항경련제들은 대부분 1990년대 들어 본격적으로 사용되기 시작하였고 가격도 비싼 관계로 조사가 진행된 시점에선 많이 사용되지 않았을 것으로 생각된다. 그러나 역사가 오랜 항경련제(phenytoin, carbamazepine 등)에 비하면 약물 상호작용이 상대적으로 적은데다 약제내성도 향상된 일면이 있으므로 발작의 형태에 따라서 앞으로 널리 사용될 것으로 예측할 수 있다⁹⁾.

전체 항경련제 처방약물 중 41.7%를 차지한 phenytoin의 경우 경구투여 농도에서 종종 이상반응을 나타내기는 하지만 비교적 안전한 약물로 알려져 있다. 그리고, 항경련제 중에서 약가도 가장 저렴하며 대발작, 국소발작에 효과가 있을 뿐 아니라 삼차신경통이나 부정맥 등에도 효과가 있기 때문에 널리 사용하는 약물이다. 그러나 phenytoin은 microsome 효소 유도제로서 많은 약물들과 상호작용을 나타내며 예기치 않은 이상반응이 많이 보고되는 약물이다¹⁰⁾. 따라서 비교적 안전한 약물이라고는 하지만 이에 대한 주의가 요구된다. 항경련제 중 19.8%를 차지한 phenobarbital이나 18.0%를 차지한 carbamazepine이나 16.5%를 차지한 valproic acid의 경우도 비교적 효과가 좋은 항경련제로서 많이 사용되고 있는 약물들이다.

처방용량의 적절성을 보기 위해 1일 처방 용량을 구한 결과 phenytoin과 valproic acid에서 적정 용량 이하의 처방이 각각 9.4%, 15.2%로 높게 나왔다. 정확한 진단명을 알지 못한다는 사실을 감안하여 적정용량을 넓게 잡았음에도 적정용량을 벗어나는 처방이 많다는 사실을 확인할 수 있었다.

항경련제간의 복합처방이 전체 항경련제 처방의 14.2%를 차지하였다. 이중 5건은 3가지 항경련제가 함께 처방된 경우이었다. 또한 대다수가 phenytoin을 포함한 상태에서 다른 항경련제가 1종 또는 2종이 병용되는 경우이었다. 이러한 사실은 항경련제간의 병용투여에 의해서도 약물 상호작용이 일어날 수 있다는 점에서 주목할 만하다. Pheno-

barbital, phenytoin, carbamazepine의 투여는 valproic acid의 대사를 증가시킬 수 있으며¹¹⁾ phenytoin과 carbamazepine의 병용시 carbamazepine의 효과가 감소하는 결과를 가져올 수 있다. 그중에서도 valproate는 다른 항경련제의 대사를 방해하는 것으로 잘 알려져 phenobarbital과¹²⁾ carbamazepine의 대사를 감소시킬 수 있다¹³⁾. 또한, 한 가지 약제로 발작 조절이 안되어 두 번째 약제가 첨가된 경우 두 번째 항경련제에 의해 호전된 경우는 단지 13%뿐라는 연구 결과가 있고¹⁴⁾, 일찍이 Schorvon 등의 연구에서는 두 번째 약제의 첨가에 의해 발작이 호전된 경우는 36%뿐이라고 하였다¹⁵⁾. 항경련제의 치료방법으로는 1970년대 후반기에 항경련제의 단독요법이 도입된 이후 단독요법이 병용요법보다 치료효과에 있어 우수한 것으로 보고되고 있다. 그러나, 현실적으로는 항경련제의 병용요법이 주로 쓰이고 있어 한 연구에서는 내원제에 병용요법을 하던 경우가 75%로 다수를 차지했다는 보고도 있다¹⁶⁾. 그러나 등록된 간질 환자를 대상으로 추적 진료를 실시한 기존 연구와는 달리 본 연구에서는 의료보험자료를 대상으로 입원 기간동안의 처방전을 대상으로 하였기 때문에, 항경련제 간의 복합 처방율이 낮게 관찰된 것이라고 생각되었다.

약물 상호작용은 항경련제 사용양상 평가에 있어서 중요한 의미를 갖는다. 항경련제와 상호작용의 가능성이 있는 약물들의 처방양상을 조사한 결과 이중 phenytoin과 상호작용하는 약물과의 병용 처방의 수는 전체 phenytoin 처방 중 86.2%를 차지하였다. Phenytoin과 carbamazepin, phenobarbital의 경우 microsome 효소 유도제로서 기질이 되는 약물과 병용할 경우 약물 상호작용을 나타낼 수 있다. 이들 약물은 대사를 억제시키는 작용을 하기도 하고 대사를 증강시키는 작용을 하기도 하므로 상호작용을 유발할 수 있는 약물을 병용함으로써 약물의 효과가 증강될 수도 있고 감소할 수

도 있다. 처방별로 본 결과 상호작용이 의심되는 약물 중 두 가지 이상의 복합처방이 69.0%이고 최고 5 가지 약물의 병용이 이루어지는 것을 볼 때 항경련제 투여 환자에 있어 약물 상호작용으로 인한 치료효과의 감소나 이상반응의 발생 가능성이 큼을 알 수 있었다. Phenytoin과 상호작용을 하는 약물을 보면 glucocorticoid가 가장 큰 비중을 차지하는데, glucocorticoid의 경우 phenytoin뿐만 아니라, carbamazepine, phenobarbital과 병용할 경우 효능 감소의 우려가 있다¹⁷⁾. 두 번째로 많은 antacid 역시 phenytoin과 병용시 여러 가지 상호작용을 나타내는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. Carbamazepine과 상호작용하는 약물 중 salicylates는 carbamazepine의 혈중 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 여기서 병용된 warfarin의 경우 병용건은 적으나 carbamazepine 뿐 아니라 다른 항경련제와 병용시 효능이 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 또한 warfarin과 phenytoin과의 병용시 warfarin의 항응고효과가 증가하기도 하는 등 상호작용의 양상은 다양하다²⁰⁾. 또한, carbamazepine을 lithium과 병용할 경우 neurotoxic reaction을 유발시키기도 한다²¹⁾.

노인 환자는 간기능이나 신기능, 소화기능 등의 저하와 체액이나 지방의 분포가 젊은 성인과는 다르기 때문에 약물의 흡수와 대사에 있어서 젊은 성인과는 다른 양상을 나타낸다. 따라서 상호작용하는 약물과 병용투여할 때는 각별한 주의가 필요하며 항경련제 투여시 약물의 유리 혈중농도를 모니터링하고 투약 전에 간기능과 신기능을 파악할 것을 권고하고 있다²²⁾.

또한, 항경련제 사용은 다른 약물에 비해 일반적으로 유해반응의 발현율이 높은 것으로 밝혀져 있으므로 더욱 주의가 요구된다. Carbamazepine을 투여받는 환자의 경우 50% 정도가 복시, 시야흐림, 오심, 운동 실조 등의 증상을 경험하며, 드물지만 예측이 어렵고 치명적인 박락성 피부염이나 헤

장염 같은 치명적인 유해반응들도 보고된 바 있다²³⁾. 또한 대부분의 항경련제가 최기형성을 가지고 있어, 한 연구에서는 항경련제를 복용한 여성에서 기형아 출산율이 높게 나타나기도 하였다²⁴⁾. 또한 환아 중 23.4%에서 항경련제의 유해반응이 발생하였다는 보고도 있었다²⁵⁾.

본 연구가 노인대상으로 이상반응의 발현율이 상대적으로 높은 항경련제를 대상으로 기본적인 약물 사용양상을 보았다는 점에서 의의를 가진다고 할 수 있다. 그러나, 본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째로 이 연구가 입원환자만을 대상으로 삼았다는 점에서 한계가 있다. 일단, 항경련제의 복용은 장기간 이루어진다는 점에서 입원기간 동안의 처방만으로는 실제로 병용처방이나 과량 처방을 충분히 관찰할 수 없다. 외래 자료가 분석의 대상에 포함되지 못한 것이 본 연구가 가지는 주요한 한계점일 것이다. 둘째로 의료보험 청구자료는 목적이 연구용이 아니라 진료비 청구를 목적으로 하고 있으므로, 연구용 자료로서 제한점이 있다. 특히 청구자료상의 진단명이 부정확함으로 인하여 적응증별 처방에 대한 분석을 할 수 없는 한계점이 있었다.

미국에서는 약 230만명의 사람들이 발작으로 고통받고 있으며 이로 인한 경제적 손실은 직간접적으로 약 12억 5천만 달러에 이른다고 한다²⁶⁾. CDC는 간질을 국가적으로 가장 중요한 신경질환중의 하나로 규정하고 '약 10%의 미국인이 발작을 경험하며 3% 정도는 80세까지 간질 진단을 받을 것'이라고 언급하였다. 현재까지 간질을 포함한 발작 치료에서 항경련제는 중요한 치료법이며 현재까지 약 20종의 항경련제가 사용되고 있다. 항경련제와 관련한 매출은 1998년 약 1억 5천만 달러로 추산되고 있다. 치료를 받게되는 인구의 증가와 각종 치료제의 등장으로 인하여 2003년에는 이 비용이 2억 5천만 달러로 증가할 것이라고 한다²⁷⁾.

이처럼 간질을 포함한 발작은 노인 인구를 포함

하여 중요한 신경성 질환이며 치료제 자체도 장기적으로 복용해야 하며 자체의 위험성도 크다. 또한 계속해서 신생 항경련제가 개발되고 있고 1990년대 이후 점점 더 국내로 유입해 들어오는 상황이므로 국내에서의 항경련제 시장 규모나 약물 종류는 지속적으로 증가하리라 예상된다. 그러나 현재 이와 관련한 역학적 연구는 극히 미진한 상황이며 특히 국내에서 신생 약물에 대한 이상반응이나 약물상호작용에 관한 연구는 앞으로 활발히 이루어져야 할 분야이다. 특히 약물 상호작용으로 인한 결과에 대해서는 의무기록과 더불어 임상적인 결과를 판단할 수 있는 자료를 구축하여 처방군을 대상으로 연구해야 할 것이며 병용투여하는 약물의 경우 약물 선정에 있어 상호작용이 없는 약물을 투여하는 방향의 노력도 필요할 것이다.

본 연구는 앞서 언급한 여러 가지 한계점 때문에 개개의 환자에 대한 적응증별 분석과 처방의 적절성은 충분히 분석할 수가 없었으나 앞으로 약물역학 분야의 발전으로 좀더 적합한 자료를 이용한 연구가 수행되어야 한다고 판단된다. 더욱이 항경련제의 경우 질병의 특성상 약물사용양상에 대한 연구가 더욱더 절실하며 그 결과를 질 높은 진료와 처방에 적용하는 것이 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Wilmore. *Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. Drugs & Aging.* 2000;17:441-52
2. Waterhouse EJ, DeLorenzo R. *Status epilepticus in older patients: Epidemiology and treatment options. Drugs & Aging.* 2001;18:133-42
3. 최일생. *항경련제의 부작용. 최신의학* 1993; 36:11-3
4. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. *Management of drug therapy in the elderly. Geriatrics* 1989;321:303-9
5. Park BJ, Cho YK, Kim SA. *Construction of the Korea Elderly Pharmacoeconomic Cohort: drug utilization review of cephalosporins in geriatric inpatients. Pharmacoeconomics and Drug Safety* 2001;10:487-92
6. Dollery CT. *Therapeutic drugs. 2nd. Edinburgh, New York, Churchill Livingstone, 1999*
7. Arroyo S, Kramer G. *Treating epilepsy in the elderly. Drug Safety* 2001;24:991-1015
8. 서울대병원 약사위원회. 서울대학교 병원 의학 품집. 14 판. 대진문화사. 서울, 2001
9. Bazil, Carl W. *New antiepileptic drugs. Neurologist* 2002;8:71-81
10. 한국약학대학 협의회 약물학분과위원회. 약물학 6판. 신일상사. 서울, 352-56. 1999
11. Kondo T, Kaneko S, Otani K, Ishida M, Hirano T, Fukushima Y. *Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. Epilepsia* 1992;33:172-7
12. Wilder BJ, Willmore LJ, Bruni J, Villarreal HJ. *Valproic acid: interaction with other anticonvulsant drugs. Neurology* 1978;28:892-6
13. Levy RH, Moreland TA, Morselli PL, Guyot M, Brachet-Liermain A, Loiseau P. *Carbamazepine/valproic acid interaction in man and rhesus monkey. Epilepsia* 1984;25:338-45
14. Schmidt D. *Prognosis of chronic epilepsy with complex partial seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1274-8
15. Shorvn SD, Reynolds EH. *Unnecessary polypharmacy for epilepsy. Br Med J* 1977;1:

1635-7

16. 김경환, 이병인, 허 균, 이병철, 김기환. 항경련제 치료가 간질의 임상경과에 미치는 영향. 대한의학협회지 1991;34:855-65
17. Wong DD, Longenecker RG, Liepman M, Baker S, LaVergne M. Phenytoin-dexamethasone, a possible drug-drug interaction. JAMA 1985;254:2062-3
18. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin. Clin Pharmacokinet 1990;18:37-60
19. Hansen JM, Siersbaek-Nielsen K, Skovsted L. Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. Clin Pharmacol Ther 1971;12:539-43
20. Nappi JM. Warfarin and phenytoin interaction. Ann Intern Med 1979;90:852
21. Chaudery RP, Waters BGH. Lithium and carbamazepine interaction. J Clin Psychiatry 1983;44:30-1
22. Wilmore. The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. Epilepsia 1995;36(Suppl.5):S14-S21
23. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes, Ailish M, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. New Engl J Med 2001;344:1132-8
24. 권준수. 항조증 및 항경련제. 대한의사협회지 1995;38:1233-7
25. 송익진, 남상욱. 소아 간질 환자의 연령에 따른 항경련제 부작용 발현의 차이. 대한소아신경학회지 2000;8:61-9
26. CDC, Epilepsy, CDC, 2002
27. Thor, Gautam. Current and prospective treatment for epilepsy. Drug & Market Development 2001;12:146-53