한국임상약학회지 제28권 제1호
Korean J Clin Pharm, Vol. 28, No. 1, 2018
Review Article

Korean Journal of Clinical Pharmacy
Official Journal of
Korean College of Clinical Pharmacy
pISSN 1226-6051 eISSN 2508-786X
https://doi.org/10.24304/kjcp.2018.28.1.1
Korean journal of clinical pharmacy (Online)
URL: http://www.ekjcp.org

우리나라의 다제약제 현황과 적정관리 방안에 대한 고찰

박혜영[1] · 손현순[2] · 권진원[1]
[1]경북대학교 약학대학, [2]차의과학대학교 약학대학
(2017년 12월 6일 접수 · 2018년 1월 2일 수정 · 2018년 1월 15일 승인)

Reviews on the Current Status and Appropriate Management of Polypharmacy in South Korea

Hae-Young Park[1], Hyun Soon Sohn[2], and Jin-Won Kwon[1]*
[1]College of Pharmacy, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea
[2]College of Pharmacy, CHA University, Gyeonggi-do 13488, Republic of Korea
(Received December 6, 2017 · Revised January 2, 2018 · Accepted January 15, 2018)

ABSTRACT

Polypharmacy is increasing owing to an increase in the elderly population and multimorbidities associated with the increased risk of administration of potentially inappropriate medications (PIMs). The negative effects of polypharmacy on various health conditions and aspects, such as fall, fracture, mortality, cognitive function, and dementia, have been reported. The management of excess and inappropriate polypharmacy through proper interventions and local or national guidelines has been highlighted. The purpose of polypharmacy management is to appropriately prescribe medicines that are essential to treat diseases in patients and to avoid inappropriate polypharmacy, such as interactive or duplicate medicines under prescription and PIMs for specific diseases. Community pharmacists in Australia, the EU, USA, and Japan are collaborating with prescribers to review medications to ensure that the patients can be prescribed appropriate medications. The service cost is reimbursed by public or private insurers. A study in the United States has shown that even with medication review costs, the overall medication cost has reduced. In Korea, various projects such as Drug Utilization Review service and safe use of medicines have been conducted; however, no national guidelines or management measures have been established. It is necessary to implement a national long-term plan on polypharmacy management. Furthermore, a phased implementation plan is required. Shortly, active medication review services and education programs for healthcare professionals with the support of the government should be considered in Korea with reference to other countries in order to raise awareness of seriousness and risks of inappropriate polypharmacy.

KEY WORDS: Polypharmacy, the elderly, potentially inappropriate medication

"다제약제(polypharmacy)"란 "복수의 약제를 동시에 투여하는 것" 혹은 "지나치게 많은 수의 약제를 투여하는 것"으로 World Health Organization(WHO)가 정의한 바 있으나,[1)] 지나치게 많다고 간주하는 동시투여 약제수에 대한 기준은 아직 없고 이제 초기 연구가 진행 중이다.[2)]

기대수명의 증가와 노인들의 복합적인 만성질환의 증가로 다제약제 사용은 증가하고 있고[3-5)] 다제약제가 노인건강에 미치는 영향에 관해서도 여러 연구들이 수행되고 있다.[3-7)] Fried 등(2014)[7)]은 다제약제가 지역사회 노인건강에 미치는 영향에 관한 총 58편의 연구들을 체계적으로 고찰한 결과, 다제약제가 낙상/골절/어지러움증의 발생위험을 증가시키며, 이는 약제수가 많을수록 그리고 낙상 "주의"가 필요한 약제가 포함된 경우 위험성이 증가하는 것을 확인하였다. 약물이상반응 또한 다제약제 개수가 많을수록 증가함을 확인하였다. 입원 및 사망에 관한 10편의 논문 중 8편에서 다제약제가 입원이나 사망의 위험비(hazard ratio)나 오즈비(odds ratio)를 통계적으로 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 일부 연구에서는 다제약제의 인지기능감소, 치매, 허약감, 파킨슨병 발생위험과의 연

*Correspondence to: Jin-Won Kwon, College of Pharmacy, Kyungpook National University 80 Daehak-ro, Buk-gu, Daegu 41566, Republic of Korea
Tel: +82-53-950-8580, Fax: +82-53-950-8557
E-mail: jwkwon@knu.ac.kr

관 가능성도 보고된 바 있으나 아직 일반화하기에는 이르다.[7] 최근 우리나라에서도 노인의 다제약제 현황, 다제약제와 치매 및 파킨슨증/파킨슨병과의 연관성에 대한 연구결과가 보고되었다.[8,9]

본 종설에서는 최근 보고된 우리나라 다제약제의 실태와 노인 건강상태에 미치는 영향에 관한 국내외의 연구결과를 살펴보고, 다제약제 관리 사례들을 조사해 보고자 한다. 이를 토대로 다제약제로 인한 안전성 위협요소를 줄이고 향후 우리나라에서의 다제약제 처방 개선 및 관리 방안을 제안하고자 한다.

우리나라 및 해외의 다제약제 처방 현황

다제약제 실태와 관련된 선행연구들에서 다제약제의 정의는 표준화되어 있지 않고, 연구별로 다른 경우가 많다. 최근 발표된 다제약제의 정의에 관한 체계적 문헌고찰 연구에 따르면, 동시 투여되는 약제수에 대한 기준만을 이용하여 다제약제를 정의한 경우가 대부분이었고(80.4%, 111건/138건), 그 기준 약제수는 5개 이상이 전체 연구의 46.4%로 가장 많았다. 다제약제 처방기간이나 의료세팅을 명확히 정하여 평가한 경우는 약 10% 정도에 그쳤으며, 6.4%의 연구들에서는 다제약제의 정의를 잠재적으로 부적절한 약물, 복수의 약국 방문, 중복 처방, 임상 적응증을 벗어난 약제 처방 등의 기술적 정의를 이용하기도 하였다.[10] 이에 다제약제 처방 현황에 관한 결과들을 평가시에는 각 연구에서 정의한 다제약제의 평가기준과 연구 대상자들의 연령, 거주지역, 입원환자 포함 유무 등 그 특성을 확인하여 비교해야 한다.

국내 전체 의료 이용자의 다제약제 현황을 나타내는 결과를 Kim HA 등(2014)[11]의 연구, Nam YS 등(2016)[12]의 연구 및 Park HY 등(2016)[13]의 연구들을 통해 확인하였다. 세 연구 모두 국가환자표본자료를 사용하여 분석하였으나, 다제약제의 평가기준은 각 연구별로 차이가 있다; Kim HA등의 연구는 분석기간(2011-2012년) 2년동안 1번이라도 6개 이상의 약제를 동시에 처방 받은 경우이고, Nam YS등은 1년동안 6개 이상의 약제를 1회 이상 처방 받은 경우이며, Park HY등은 의료이용자 1인당 월간 1일 평균 처방약 개수가 5개 이상인 경우이다. 세 연구에서 분석된 65세 이상 노인에 대한 다제약제 처방 비율은 각각 86.4%, 65.2%, 44.1%로 보고되었고, 다제약제의 평가기준에 다제약제 처방 지속기간이 포함되고, 관찰기간이 짧을수록 발현율이 낮게 나타났다. 각 연구들에서 다제약제 처방 비율의 결과가 다르기는 하나, 연구자들은 공통적으로 우리나라 노인환자의 다제약제 처방 비율이 절대적으로 높은 편이고, 10개 이상의 과도한 다제약제 처방을 받고 있는 노인의 비율도 상당하므로 다제약제 처방의 실태를 효율적으로 개선하기 위해 국가 전반적인 대책이 필요함을 강조하였다.

해외의 노인에 대한 다제약제 처방 비율을 대륙별 주요 국가들을 중심으로 찾아보았다(Table 1). 우리나라 다제약제 처방비율 중 가장 낮은 보고치인 44.1%를 기준으로, 다제약제 처방율이 더 높은 국가는 캐나다(48.6%)[14], 프랑스(67.4%)[3], 독일(48.0%)[15], 아일랜드(60.4%)[16]이고, 호주(35.8%)[17], 이탈리아(7.1%)[18], 일본(28.0%)[19], 네덜란드(26.9%)[20], 뉴질랜

Table 1. Polypharmacy status of Korea and other countries for the elderly

Country	Study	N	Study population (age)	Data source	Study year	Polypharmacy definition: Drug number	Polypharmacy definition: Polypharmacy/ Observation duration	Polypharmacy prevalence
Australia	Beer 2011[17]	4,260	≥70	medication records	2001-2004	≥5	NS	35.8%
Canada	McCraken 2017[14]	214	mean 85	medication records	2014	≥9	NS	48.6%
France	Herr 2015[3]	2,350	≥70	patient interview	2008-2010	≥5	NS	67.4%
Germany	Saum 2017[15]	3,058	mean 70	medication records	2008-2011	≥5	NS	48.0%
Ireland	Moriarty 2015[16]	133,884	≥65	claim data	2012	≥5	≥1D/1Y	60.4%
Italia	Franchi 2011[18]	1,917,646	≥65	claim data	2010	≥5	≥6 M/1Y	7.1%
Japan	Niikwa 2017[19]	1,152	≥65	patient interview	2013	≥6	NS	28.0%
Korea	Kim 2014[11]	319,185	≥65	claim data	2010-2011	≥6	≥1D/ 2Y	86.4%
Korea	Nam 2016[12]	523,811	≥65	claim data	2009- 2011	≥6	≥1D/1Y	65.2%
Korea	Park 2016[13]	319,185	≥65	claim data	2010-2011	≥5	1M/1M	44.1%
Netherland	Sinnige 2016[20]	45,731	≥50	medication data	2012	≥ 5	≥90D/1Y	26.9%
New Zealand	Nishtala 2015[21]	603,670	≥65	claim data	2013	≥5	≥90D/1Y	31.7%
Taiwan	Lu 2016[22]	59,042	≥65	claim data	2002-2011	≥5	≥28D/3M	28.2%
USA	Charlesworth 2015[23]	1,523	≥65	patient interview	2009-2010	≥5	1M/1M	39.0%

NS: Not specified, D: Day, M: Month, Y: Year

드(31.7%)[21], 대만(28.2%)[22] 미국(39.0%)[23]은 우리나라보다 더 낮은 비율을 보였다. 그러나, 각 연구마다 다제약제에 대한 정의를 서로 다르게 적용했기 때문에 이들 연구를 근거로 국가별 다제약제 비율을 직접 비교하는 것은 적절치 않다. 예를 들어, 아일랜드 연구는 다제약제의 정의가 1년 동안 5개 이상의 약제를 1회 이상 처방 받은 경우이므로, 국내 Nam YS의 연구결과 65.2%와 비교하는 것이 더 타당하여 우리나라의 다제약제 처방 비율이 아일랜드보다 약간 더 높은 편으로 보인다. 호주, 캐나다, 프랑스, 독일의 결과는 다제약제의 기간을 정확하게 명시하지 않았고, 대상자의 연령이나 구성이 국내 연구와 차이가 있어 직접적으로 비교할 수는 없으나, 노인인구가 많은 선진국들에서 다제약제의 절대적인 처방 비율이 높게 나타나고 있음을 보여주고 있다.

이와 같이 위에서 살펴본 연구들을 직접 비교하는 것은 불가능하나, 현재 우리나라의 다제약제 사용은 선진국과 유사 또는 그 이상이고 앞으로 복합만성질환을 갖는 노인인구 증가로 인하여 다제약제 처방은 계속 증가될 것임을 추정할 수 있다.

다제약제 처방이 노인의 건강성과에 미치는 영향

다제약제 처방은 노인에게 잠재적으로 부적절한 약제(potentially inappropriate medication; PIM)의 처방에 대한 위험성을 높일 수 있다. Nam YS등(2016)[12]의 연구에서는 다제약제 발현율 이외에도, 노인에 대한 PIM처방 비율을 평가하였는데, 그 결과, 적어도 한 건 이상의 PIM처방이 전체 노인환자의 80.96%에서 확인되었고, 다제약제는 PIM처방을 유의하게 증가시키는 위험인자로 분석되었다. 또한, 국내에서 수행된 조사결과에서도 다제약제 처방이 노인환자의 PIM처방의 위험성을 증가시키는 것으로 나타났다. 2012년 5월부터 2013년 4월까지 서울소재 A병원에서 진료한 65세 이상 노인 환자 652,192명의 의무기록자료를 조사한 결과 이들 중 5.19%인 125,498명의 노인에서 1건 이상의 잠재적으로 부적절한 약물처방이 있었고, 가장 빈번하게 처방된 부적절한 약물군은 마약성진통제, 벤조다이아제핀계, 비스테로이드성 소염진통제 등이었다. 이들 노인에서의 PIM처방건수는 해당 의료기관에서 전체적으로 발생한 PIM처방건수의 67%를 차지함으로써, 다제약제 처방에 빈번하게 노출되는 노인에서 특히 약물안전사용 측면에서의 심각한 문제점이 있음을 드러내고 있다.[24]

부적절한 처방이 포함된 다제약제의 장기적 복용이 노인의 건강상태를 악화시킬 수 있다는 연구결과들이 국내외적으로 발표되고 있다. 노인의 건강성과에 관한 지표들 중 낙상 및 골절, 사망, 인지기능장애 및 치매 위주로 다제약제와 노인의 건강상태의 연관성에 관한 최신 연구결과들을 살펴보았다(Table 2).

낙상 및 골절과 다제약제의 연관성은 여러 연구들에서 일관적으로 나타나는 편이다. Fried 등(2014)[7]이 수행한 체계적 문헌연구에서는 임상문헌의 질적 평가 결과가 우수한 14개의 연구들 중 12개의 연구들에서 낙상관련 성과지표의 발생증가가 다제약제와 연관성을 보였다. 그들 중 Kojima등(2012)의 연구결과를 구체적으로 살펴보면, 5개이상 약물을 사용한 다제약제 환자군과 0-4개의 약물을 사용한 대조군을 2년간 추적 관찰

Table 2. The negative impacts of polypharmacy on the health outcomes of elderly people

Outcome of interest	Study	Study design, follow up	N	Study population (age)	Polypharmacy evaluation	Main results (95% CI)
Fall related outcomes	Kojima 2012[25]	Cohort, 2years	172	≥65	5+ vs. 0-4 drugs	Fall: OR 4.5 (1.66-12.2)
	Laflamme 2015[28]	Case-control	321,995	≥65	5, 10+ vs. 1 drugs	Fracture: OR 1.41(1.34-1.48) for 5 drugs, 1.76(1.66-1.88) for 10+drugs
Mortality	Richardson 2011[29]	Cohort, 18years	12,423	≥65	5+ vs. 0-4 drugs	2 year Mortality: HR 1.83(1.49-2.26) for men, 1.80(1.49-2.18) for women
	Herr 2015[3]	Cross-section	2,350	≥70	5-9, 10+ vs. 0-4 drugs	Mean 2.6 years mortality: HR 1.25 (0.94–1.67) for 5-9 drugs, 1.83 (1.28–2.62) for 10+drugs
Cognitive function	Jyrkka 2011[4]	Cohort, 3years	294	≥75	6-9, 10+ vs. 0-5 drugs	Decline in MMSE: NS for 6-9 meds, -1.36 point(-0.63,-2.10) for 10+drugs.
	Niikwa 2017[19]	Cross-section	1,152	≥65	6+	Significant difference in the proportion of polypharmacy between the group of MMSE≥24 and MMSE<24 (P<0.001)
Dementia	Lai 2012[30]	Nested case-control	35,675	≥65	5-9, 10+ vs.0-1 drugs	Dementia: OR 1.34 (1.23, 1.46) for 5-9 drugs, 1.56(1.38, 1.76) for 10+drugs
	Park 2016[8]	Nested case-control	11,124	≥65	5-<10, 10+ vs. <1drugs	Dementia: OR 1.17 (95% CI: 1.01-1.36) for 5-<10 drugs, 1.43 (95% CI: 1.00-2.05) for 10+drugs

CI: confidence interval, OR: odds ratio, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, MMSE: mini-mental status examination, NS: non-significant

한 코호트 연구에서, 환자군이 대조군에 비해 낙상발생에 대한 오즈비가 4.5 (95% confidence interval (CI): 1.66-12.2)로 유의하게 증가되었다.[25] 이와 같이 다제약제군에서 낙상 혹은 골절의 위험이 증가하는 것은 다제약제를 복용하는 경우 골절의 위험을 증가키는 약물들 – 항이뇨제, 고혈압제, 마약, 항파킨슨제, 항우울제, 정신과약물, 수면제등 – 을 복용할 가능성이 더 높아지기 때문인 것으로 분석되었다.[26, 27] 이와 같은 골절의 위험성을 증가시키는 약제를 보정하고도 다제약제 자체가 독립적으로 골절의 위험을 증가시킬 수 있다는 보고가 있다. Laflamme 등(2015)의 연구에 의하면, 골절발생에 대한 위험을 결혼여부, 질환상태, 입원기간, 골절위험을 증가시키는 약물수를 모두 보정하여 분석한 결과, 1개의 약제를 복용하고 있는 군과 비교하여, 5개의 약제를 복용하고 있는 군의 골절발생에 대한 오즈비는 1.41 (95%CI: 1.34-1.48)로 분석되었고, 10개 이상의 약제를 복용하고 있는 군에서는 오즈비가 1.76 (95%CI: 1.66-1.88)까지 증가되었다.[28]

다제약제와 사망의 연관성의 경우, Fried 등(2014)[7]의 체계적 문헌고찰에서는 노인의 건강지표로 사망이 포함된 9개의 연구들 가운데, 7개의 연구들에서 통계적으로 유의한 연관성이 확인되었다. 그들 중 가장 대상환자수가 가장 많고, 장기 코호트 연구인 Richardson 등(2011)의 연구에서는 5개이상의 다제약제군과 5개 미만 복용군의 18년간의 사망률을 관찰하여 비교하였다. 그 결과, 보정위험비는 남성 1.42 (95%CI: 1.28-1.58), 여성 1.20 (95%CI: 1.19-1.41)로 통계적으로 유의하게 증가되었다. 특히, 관찰 초기 2년간의 위험비는 남성 1.83 (95%CI: 1.49-2.26), 여성1.80 (95%CI: 1.49-2.18)로 분석되어 다제약제가 독립적으로 사망의 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있음을 보여주었다.[29] 여기에 다제약제 처방이 노인 환자의 사망률 증가와 연관성이 있다는 최신 연구결과가 더해지고 있다. 프랑스의 70세 이상 노인 2,350명을 대상으로 한 단면연구결과, 0-4개 약물 복용군을 기준으로 5-9개 약물을 복용한 군과 10개 이상의 약물을 복용한 군의 허약성에 대한 보정오즈비의 값은 각각 1.77 (95% CI: 1.20–2.61)과 4.47 (95% CI: 2.37–8.42)로 분석되었다. 노인에서 허약성은 사망의 위험률을 독립적으로 증가시키는 것으로 나타났고(위험비; 2.56 [95% CI: 1.63-4.04]), 허약성과 별도로 10개 이상의 다제약제 복용은 사망에 대한 위험을 1.83배 (95% CI: 1.28-2.62) 증가시키는 것으로 나타났다.[3]

고령화로 치매에 대한 관심이 높아지면서, 다제약제와 치매 및 인지기능저하의 연관성에 대한 보고들이 증가하고 있다. Jyrkka 등 (2011)의 연구에서는 다제약제 처방과 인지기능(cognitive capacity)을 mini-mental status examination (MMSE) 점수로 측정하였는데 10개 이상의 약제를 투약한 환자군이 5개 이하의 약제를 투약받은 군에 비해 0.62점 (95%신뢰구간: -0.27, -0.98) 낮은 점수를 보였다.[4] 일본 도시 거주 노인을 대상으로 한 연구에서도 유사한 결과가 나왔다. 65세 이상 노인 1,152명을 대상으로 MMSE가 24점 이상인 인지기능이상군의 6개 이상의 다제약제 비율을 MMSE 24미만군과 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이를 보였다(χ^2 = 26.76, P<0.001). 또한, 인지기능장애에서 더 나아가 치매 발생의 위험을 증가시킬 수 있다는 연구결과를 대만 및 국내 연구팀이 발표하였다. 대만의 Lai등(2012)은 보험청구자료를 이용하여 코호트내 환자-대조군 디자인으로 다제약제 처방(평균적으로 5개 이상의 약제 처방)과 치매발생의 연관성을 분석하였는데, 그 결과, 1개 이하의 약제사용군과 비교한 5-9개의 약제처방군의 치매발생에 대한 오즈비는 1.34 (95%CI: 1.23-1.46)이었고, 10개 이상 처방군에서는 1.56 (95%CI: 1.38-1.76)의 오즈비를 보였다.[30] 국내 Park HY등(2016)도 코호트내 환자-대조군 연구로 국민건강표본코호트(n=1,025,340; 2002–2013)를 이용하여 환자의 전반적인 질환 상태와 치매에 대한 PIM을 보정한 치매발생에 대한 오즈비 결과를 제시하였다. 그 결과, 다제약제 처방의 수준이 높을수록 질환발생에 대한 오즈비가 통계적으로 유의하게 증가되어 1개 미만의 그룹과 비교한 오즈비는 5개에서 10미만의 약물을 처방받은 경우 1.17 (95% CI: 1.01-1.36), 10개 이상을 처방받은 경우에는 1.43 (95% CI: 1.00-2.05)을 보였다.[8] 즉, 두 연구 모두 다제약제 처방에 노출된 환자군의 치매 발생 위험도가 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가한 결과를 보여 다제약제의 처방이 치매의 발생을 증가시키는 위험요인이 될 수 있음을 보여주었다.

사망률, 인지기능 및 치매 등의 다제약제에 대한 연관성은 앞으로 보다 정교한 연구디자인으로 추가 연구를 통해 이들의 인과관계를 확증해 볼 필요가 있지만, 장기간 다제약제에 노출되는 것은 이러한 지표들의 발생위험을 증가시키는 부적절한 약물에의 노출 가능성이 증가하기 때문에 결과적으로 노인 건강을 위협하는 요인이 된다.

국내외 다제약제 처방 관리 지침 및 사례

‘다제약제 처방’은 환자의 질환에 따라 여러 가지 약물이 적절하게 처방된 경우(appropriate polypharmacy)와 부적절하게 너무 많은 약이 처방된 경우(inappropriate polypharmacy)를 구분해 볼 필요가 있고, 이중 부적절한 다제약제 처방은 약물상호작용, 약물이상반응, 환자의 질환 악화 등의 위험성을 증가시킬 수 있다.[31-33] 따라서 부적절한 다제약제 처방은 철저한 관리와 중재를 통해 반드시 개선되어야 하는데, 이 때 중요한 것은 처방되는 개개 약제의 처방의 적절성 뿐 아니라 이들이 함께 사용되었을 때 일어날 수 있는 문제점을 정교하게 검토해야 한다는 점이다. 부적절한 다제약제 처방을 관리하는 목적은, 무조건 처방약 개수를 줄이는 것이 아니라 다제약제 중 부적절한 약제가 포함되지 않도록 하여 그로 인해 발생되

Table 3. Cases of polypharmacy management in other countries

Country	Service	Service Fee (average approximate value, KRW)	Reimbursement	Scope of service
Australia	HMR	210,000	Government	A medication review service with collaboration between a prescriber and an accredited pharmacist. (or a community pharmacist)
	RMMR	110,000	Government	
Canada	MedsCheck	70,000	Ontario government	An annual consultation service provided by a community pharmacists on overall medication related issues for a patient taking 3 or more drugs for chronic conditions
Japan	Medication service for home care patients	NR	Government	A integrated pharmacy service such as delivery of medicines, medication review, checking of adherence and compliance, side effects monitoring, and etc. for a homecare patient with poor mobility
UK	New medicine service	40,000	Government	A consultation service provided by community pharmacists for a patient starting a new medicine to treat chronic diseases
USA	Medication therapy management (MTM)	Variable depending on service scope and time	Government/ Insurer	A broad range of pharmacy services such medication therapy review, personal medication record, medication related action plan, and etc. to optimize medication therapy for a selected patient

HMR: Home Medicines Review, RMMR: Residential Medication Management Review, NR: Not reported.

는 이환이나 사망, 추가 의료비를 줄이고자 함이다. 이를 위해 약제 처방의 적절성을 명확히 평가하고, 근거중심치료(evidence based therapy) 과정을 통해 피할 수 없는 다제약제 처방에 대한 타당성을 확보할 수 있어야 한다.[34-36] 여기에서 다제약제 처방 관리를 위하여 약제 개수를 줄이는 중재와 임상에서 일어나고 있는 과소처방, 이 둘 사이의 차이를 명확히 할 필요가 있다. 과소처방(under-prescription)이란 환자를 적절히 치료하는데 필요한 약제들이 덜 처방되는 경우를 말하는데, 아이러니하게도 다제약제 환자에서 더 흔하게 나타난다는 보고가 있다. 이는 이미 다제약제를 사용 중인 노인에게 약제를 더 추가할 경우 복약의 복잡성, 부작용 위험, 복약순응도 저하 등을 우려하여 의사가 추가 약제 처방을 주저하기 때문으로 나타났다.[37]

현재 노인에게 사용할 때 주의해야 하는 약물의 종류를 명시해 놓은 기준들 – Beers criteria, McLeod's criteria, Screening tool of older person's potentially inappropriate prescriptions (STOPP), Medication Appropriateness Index (MAI), Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment (START) 등 – 을 적용하여 처방의 적절성을 평가하고 있다.[34,38] 이러한 기준들을 이용하여 다제약제를 적절히 처방하고 관리하기 위한 지침들이 여러 곳에서 개발되고 있다. 여기에는 스코틀랜드의 노인의학전문의, 약사, 일반의들이 공동개발한 국가 차원의 지침을 포함하여[7),39] 의료전문단체나 대학병원 등이 발표한 지침들 – Geriatric medication evaluation algorithm (발표기관: The Society of General Internal Medicine), The good palliative-geriatric algorithm (발표기관: Israeli nursing care facilities), Geriatric Risk Assessment MedGuide (발표기관: The American Society of Consultant Pharmacists Foundation), Confirm, estimate, assess, sort, eliminate (발표기관: British Medical Journal Group) 등 – 이 있고, 이들은 2017년 유럽병원약사회지에 발표된 바 있다.[40] 이들 지침이 공통적으로 제시하고 있는 주요 목표는 '환자가 현재 복용하고 있는 모든 약제를 확인하고 근거중심으로 평가하여 부적절한 약제는 제외시키고 부족한 약제는 포함되도록 처방을 변경하고, 이후 환자의 복약상태 및 건강상태를 관찰하여 필요하다면 다시 한번 중재를 시행하는 것'이다. 그러나, 이들 지침들의 내용이나 방법은 상당히 차이가 있기 때문에 공통된 하나의 가이드라인을 제시하기는 어렵다.

해외의 다제약제 관리 사례

다제약제 처방을 성공적으로 관리하는 방법은 환자를 가장 많이 접하는 지역약국에서의 중재서비스를 통해서이다. Park HY 등(2016)[13]의 연구에서도 국내 의료이용자들 중 입원 환경에서 처방받은 비율은 13%이나 외래 환경에서 처방받은 비율은 99.8%로 나타났고, 이는 다제약제 관리를 효율적으로 수행하는 데 있어서 외래 기반에서 약제처방과 관련되는 처방의사와 지역약국 약사의 역할이 매우 중요함을 말해준다. 병원내 입원환자의 경우 환자 중심 다학제적 협업 기반이 마련되고 있기 때문에, 여기에서 살펴보고자 하는 다제약제 관리 사례는 외래기반 지역약국에 초점을 맞추어서 다른 국가(유럽,

호주, 미국, 일본)의 사례들을 살펴보고(Table 3), 우리나라의 현황도 고찰해 보고자 한다.

유럽

Bulajeva 등(2014)의 조사연구에서는 유럽 13개국 지역약국에서의 약물사용검토 현황을 3가지 유형으로 나누어 – 단순 처방전 검토(유형1), 환자의 약제 복용 및 순응도 검토(유형2), 환자의 임상적 약물 검토(유형3) – 비교한 결과, 6개국(크로아티아, 덴마크, 핀란드, 네덜란드, 스페인, 스웨덴)은 유형 3까지 모두 시행하고, 11개국은 유형 2까지 시행하고 있었다. 유형 2의 경우 '치료의 유효성, 환자 적응증 중 치료되지 않은 적응증이 있는지 평가, 불필요한 약제 투여, 약물부작용, 사용금기, 약제 선택, 제형, 투약기간, 투약시기 및 용량의 적절성, 약물상호작용, 중복투약, 약제비 및 치료비, 복약불순응, 환자만족도' 등 매우 광범위한 이슈와 관련된 약료서비스를 환자들에게 제공하고 있었고, 유형 3에서는 환자의 임상정보를 상시적으로 이용할 수 있고, 환자의 임상적 적응증과 치료 상태를 고려하여 환자의 약제 복용과 관련된 문제를 검토하고 해결하는데 적극적으로 참여하고 있었다.[41] 이러한 약료서비스를 원활히 제공하려면 처방검토를 위한 지역약국 약사의 전문지식, 지속적인 교육 수료, 서비스 제공을 위한 시간과 공간 확보가 필요하고, 이에 대한 적절한 비용적 보상이 뒤따라야 하며, 가장 중요한 요건은 지역약국 약사와 처방의의 협업이다.

유럽국가 중 특히 영국에서의 지역약국 약사 모델은 협업적 약국실무의 좋을 예가 될 수 있다. 영국은 지역약국에서 만성질환자에게 신규 처방약에 대한 복약지도 서비스를 제공하고 6개월마다 복용 중인 약제의 적절성 검토 및 처방중재서비스를 제공한다. 이러한 서비스를 통해 환자들이 올바르게 복약할 수 있도록 돕고 궁극적으로 국민건강을 증진하고 약제 사용의 적정성을 향상시켜 약제비를 감소시키는 것이다. 약물검토 1회당 28파운드의 비용이 약사에게 지불되고, 약국당 서비스 횟수는 연간 최대 400회로 제한되어 있으며, 약사들이 서비스를 제공하기 위해서는 전문성 평가과정을 통과해야 하고, 적절한 환자상담공간을 확보하도록 하고 있다.[42] 영국의 지역약국에서는 처방조제나 처방검토시 필요하면 언제든지 처방중재를 요청할 수 있다. 핀란드, 스웨덴, 네덜란드 등 유럽 주요국들과 호주, 캐나다에서도 영국과 유사한 처방 중재를 시행한다. 스코틀랜드의 경우, 75세 이상이고 1개 이상의 고위험약제(예: 항혈전제 등)를 포함하여 총 10개 이상의 약제를 처방받는 모든 노인에서 다제약제를 평가하고 필요하면 중재를 하도록 권장하고 있다. 또한, 유럽의 다른 7개국의 9개 기관과 컨소시엄으로 SIMPATHY (Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly) 2014-2020 프로젝트에 참여하고 있는데, 그 목적은 EU 전역에서 다제약제와 노인의 복약순응 관리를 위해 혁신을 장려하고 특히 부적절한 다제약제의 문제점을 알리고 개선하고자 하는 것이다.[43] 국내에서도 이러한 프로젝트들이 시행되면 노인환자의 다제약제 처방 관리를 위한 현실적 대안 마련에 효율적일 것이다.

호주

호주에서는 노인에서의 다제약제 처방이 약제의 부적절한 사용과 부작용 위험을 증가시킨다는 점에 주목하고, 일반 처방의와 약사의 협조 하에 Home Medicines Review(HMR)와 Residential Medication Management Review(RMMR) 등 2가지 약물검토 프로그램을 실행하고 있다.[44] 2001년 이후 시작된 HMR은 Domiciliary Medication Management Review(가정 내 약제관리검토) 서비스로서 지역주민이 외래를 이용할 때 처방의는 환자의 HMR서비스를 HMR인증 약사에게 요청한다. RMMR은 가정이 아니라 요양원과 같은 보호시설에 입소해 있는 환자들을 대상으로 하고, 인증된 약사 뿐 만 아니라 일반약사들도 약물검토를 할 수 있다. 2개 프로그램 모두 정부에 비용을 청구할 수 있는데, 2016년 기준 HMR서비스 비용은 건당 약 210,000원, RMMR서비스는 약 110,000원이다. 이들 프로그램은 질적으로 우수한 약물사용(QUM; Quality Use of Medicine)을 목표로 하며, 적절하고 안전하며 유효성이 보장될 수 있도록 4단계에 걸쳐 주의를 기울여 약물을 사용해야 한다[45] 이렇게 약사들이 사용하는 처방검토 프로그램에 대하여 처방의들의 평가는 다양하다. HMR이 약제복용 안전성, 인식, 관리를 개선시킬 수 있다는 긍정적인 평가와, 시행절차의 복잡성, 시간소요, 보고양식과 질적인 측면에서의 일관성 결여 등은 부정적으로 평가하였다.[46, 47] 최근 보고된 Dhillon 등(2015)의 연구에서는 일반의24명을 대상으로 HMR에 대한 인식을 조사한 결과, 대부분 긍정적이었고 특히 다제약제 처방의 감소, 일반의와 환자 모두에게 약제 정보 및 교육의 측면에서 중요한 장점이 된다고 평가하였다. 그러나, HMR 보고서 양식을 표준화하고, 최신 기술을 보다 더 잘 활용하고, 약사와 환자의 친밀도를 더 높여야 하는 등의 개선점도 필요하다고 확인되었다.[48]

캐나다

캐나다 온타리오주에서는 3개이상의 약물을 복용하고 있는 만성질환자들을 대상으로 연간 약물복용계획 및 약물과 관련된 문제점에 대해 1년에 한번 약사와 약 30분간 상담을 하는 MedsCheck이라는 프로그램을 실행하고 있다. MedsCheck의 기본비용은 연간 1회당 약 60USD이고, 기본 MedsCheck을 받은 후 12개월 이내에 당뇨를 진단받은 경우 추가 서비스를 받을 수 있으며, 이 경우 약사는 추가 약95USD의 금액을 주 정부에 청구할 수 있다. 환자의 신체적 혹은 정신적 이상으로 약국

에 방문할 수 없는 경우에는 가정에서 이러한 약물상담 서비스를 받을 수 있다. 2007년 프로그램 개시이후 6년간 온타리오주의 환자들 9명중 약 1명이 이 서비스를 받았고, 노인층에서 이 서비스를 받은 경우 응급실 이용이 더 줄어든 것으로 평가되었다.[49)]

미국

미국의 경우, medication therapy management(MTM) 프로그램을 예로 들 수 있다. 이는 약사들이 선별된 환자들에게 종합적인 의약품 검토를 실시하고 필요하면 의사와 협력하여 처방변경 등을 제안하는 것으로서, 핵심요소는 약물치료검토, 개인약물이력 관리, 약물관련 활동계획, 중재 및 자문, 기록 및 사후관리와 같이 5가지로 구성된다. MTM의 경우 약사와 의사간 직접 협업모델은 아니지만, 약사가 의사나 다른 보건의료전문가들과 협업을 해야만 성공할 수 있기 때문에 환자중심의 1차 치료에서의 협업모델로 볼 수 있다.[37)] 2000년 1월부터 2006년 12월까지 7년 동안 실시된 MTM 서비스 총 10만건을 분석해 본 결과, 약사들이 제공한 MTM서비스 건당 비용은 평균 8.44 USD였고 그에 따른 비용절감액(estimated cost avoidance)은 평균 93.78 USD로 추정되어, 약사의 서비스 제공에 따르는 소요비용보다 절감비용이 더 높은 것으로 평가되었다.[50)] 한편 미국의 경우 마약류나 진경제 등 규제약물을 제외한 약물의 처방전 리필이 가능하며 신규 처방전 없이 30일 단위로 계속해서 추가 조제가 가능하다. 만성질환자들을 대상으로 한 후향적 코호트 연구결과, 지역약국에서 자동리필 프로그램을 이용하는 환자군의 복약순응도가 대조군에 비해 높았고, 자동리필 환자군 내에서는 리필주기가 30일인 환자군이 90일인 환자군보다 복약순응도가 더 높았다. 처방전 자동리필로 인한 처방약 과잉공급을 우려하는 목소리도 있었으나, 리필 환자군은 대조군에 비해 과잉처방일이 2-3일 줄어든 결과를 보였다.[51)] 특히, 처방약 과잉공급은 약물남용, 환경독성, 항생제 내성, 비용손실 등과 직접 연관되는데, 리필 프로그램을 적용시 환자들은 지역약국 약사에게 자신이 복용하지 않는 잔여약을 매 30일 혹은 매 90일마다 확인받게 되어 처방약 과잉공급을 피할 수 있다. 이러한 리필 프로그램의 원활한 실행을 위해서도 지역약국 약사와 처방의간 원활한 협업이 필수적이다.

일본

고령화로 인하여 재택요양환자가 증가하면서 일본의 지역약국 약사업무도 단순 처방조제로부터 재택요양환자의 약료서비스를 담당하는 지역의료팀의 일원으로서의 역할로 변모하고 있다. 약사는 의사와 협업하여 통원이 힘든 재택요양환자에게 통합적인 약료서비스를 제공한다. 즉, 환자를 방문하여 복약지도, 약제 적절성 검토, 복약순응도, 부작용모니터링 등을 시행하고, 그 결과를 의사에게 문서로 알려주고 필요한 경우 처방 변경을 요청할 수 있다. 이를 통해 불용약이 줄고 약물치료성과가 향상되어 약제비가 절감된 것으로 평가받았다.[42)]

우리나라

우리나라는 아직 다제약제 처방관리를 위하여 의사-약사간 협업하도록 요구하는 강제조건은 없다. 그러나, 다제약제 처방관리 혹은 의약품안전 및 적정사용을 유도하기 위한 다양한 노력들은 꾸준히 계속되고 있다. 먼저, 노인에서의 적절한 다제약제 처방관리를 위해 식품의약품안전처는 2009년 전문가를 대상으로 한 '노인에 대한 의약품 적정사용 정보집'을 발행하였고, 건강보험심사평가원 등은 2014년 '주의 근거가 명확한 노인주의 의약품'을 발행하여 현재 활용되고 있다. 의약품안전사용서비스(Drug Utilization Review; DUR) 시스템은 2010년 전국 실시되었고, 2015년 국내 현황에 맞는 노인주의 DUR 정보 개발 이후 확대 사용되고 있다. 보건복지부는 DUR의 성과로 2015년 1-3분기 동안 처방전 총 8억 2천만건의 5.2%(424만건)에서 부적절한 처방이나 조제를 취소 혹은 변경하여 약물부작용 위험을 사전에 예방했다고 보고하였다. 또한, 전국단위사업은 아니지만 2013년부터 서울시가 시행하고 있는 세이프약국 시범사업이 있다. 이는 지역약국에서 환자약력관리, 의약품부작용모니터링, 금연지원, 자살예방 등의 서비스를 제공하는 것으로서, 이 중 약력관리는 5가지 이상의 약물을 처방받는 환자, 복합성 만성질환자, 의료급여 수급권자들을 대상으로 하여 중복처방, 불필요한 처방검토, 오남용약 검토와 같은 약료서비스를 제공하는 것이다. 2013년 시행 초기에는 48개 약국에서 시작하였지만, 지역주민 건강관리에 긍정적으로 기여한다는 평가되어 2017년 250여개의 약국으로 확대되었다.[52)] 세이프약국 프로그램에 의사-약사간 협업 기반이 마련된다면 지역주민 건강증진을 위한 공중보건 모델의 좋은 예로 발전할 수 있을 것이다.

결 론

국내의 다제약제 처방비율은 다른 국가들에 비해 동등 이상이고 현재의 고령화 추세를 감안하면 앞으로 다제약제 처방은 줄어들지 않을 것으로 예측된다. 다제약제 처방에 대한 약료적 중재가 처방의 적절성을 높이고 약물부작용을 줄여 그 비용효과성이 증명되었기에 부적절한 다제약제 처방은 신속한 관리 및 중재가 중요하게 간주된다. 향후 국내의 다제약제 관리를 위한 방안을 수립할 때 고려할 수 있는 제언사항을 다음과 같이 정리하였다.

첫째, 다제약제 처방 관리에서 가장 중요한 것은 처방의와 지역약국과의 협력을 통해 처방의 적절성 검토와 부적절한 처방에 대한 약료적 중재를 하는 것이다. 협력 모델로는 앞서 기술한 호주의 HMR 및 RMMR서비스를 들 수 있다. 즉, 처방의가 환자

의 약물 검토의 필요성을 판단하고, 인증된 약사에게 처방된 약물의 적절성 여부를 검토해줄 것을 요청하면, 약사는 처방검토를 전문적으로 시행하고, 처방의에게 그 결과를 보고하고 필요한 경우 상호 협의할 수 있다. 또한, 호주의 inter-professional program처럼 처방의와 지역약국 약사가 함께 교육을 받고, 동일한 프로그램에 대해 논의할 수 있다면 더욱 효과적인 다제약제 관리 방안을 계획하고 시행할 수 있을 것이다.

둘째, 가장 시급한 관리 대상군에 대한 기준을 정하고 이들에 대해서는 가능한 빠른 시일내에 중재를 시작해야 할 것이다. 예를 들어, 스코틀랜드의 다제약제 관리 가이드라인에 따르면, 대상자의 기준이 75세이상, 처방약제가 10개 이상이고 노인에 대한 고위험 약제가 한 개 이상 포함된 경우, 입원 및 재입원에 대한 위험도가 40-60%인 경우이며, 최근에는 그 대상자를 65-74세 환자까지 넓혀가는 계획을 발표하였다.[43] 이와 같이 우리 나라에서도 예를 들어 10개 이상 약물을 1개월 이상 동시 복용하는 자, 만 75세 이상, 항혈전제 복용자 등의 기준으로 위험군을 정할 수 있고, 점차 그 대상자를 일반 노인까지 확대해나가는 것이 효율적일 것이다.

셋째, 지역약국 약사들은 처방전 및 환자의 약물사용검토를 하는 데 필요한 전문지식의 제한성, 환자상담에 필요한 시간과 공간에 대한 한계와 비용의 문제 등이 개선되어야 할 것이다. 영국, 호주, 캐나다 등에서는 정부에서 약사들의 약물사용검토에 대한 전문성을 인증하고, 처방검토 서비스에 관련된 비용들을 보험으로 지원해주고 있다. 이와 같이 약물사용검토와 관련된 실제적인 문제점들은 약사의 자발적 노력만으로 해결하기는 어렵기 때문에 정부당국 또한 이의 중요성을 인식하고 우선 순위를 정하여 단계적인 정책적 준비와 지원이 뒤따라져야 할 것이다.

넷째, 적절한 의약품의 처방과 검토를 위해 기존 DUR 시스템이나 병원 전산시스템의 활용을 늘리고 불편성을 개선하여 보다 신뢰할 수 있는 정보시스템의 개발과 이용을 활성화해야 할 것이다.

위와 같은 사항들을 수행하기 위해서는 국내 의료환경과 환자 건강상태의 특수성과 다양성에 대한 이해가 반드시 필요하고, 환자, 처방의사, 병원환경, 건강보험, 의료비 등 다양한 요소들이 있기 때문에 하나의 가이드라인을 신속히 확립하기는 쉽지 않을 것이다.

그러나, 결론적으로 다제약제 처방관리를 통해 환자의 건강상태 악화 및 비용 증가를 줄일 수 있기 때문에, 다제약제를 중재하고 관리할 수 있는 국가적 가이드라인을 시급히 확립하는 것은 매우 중요하다. 이를 위해 다양한 보건전문인들이 다제약제 처방의 심각성과 노인환자의 건강상태에 미치는 부정적인 영향을 정확히 인식하는 것이 무엇보다도 중요하며, 그러한 토대 위에서 약사는 정부와 더불어 효율적인 다제약제 관리 방안을 수립하고 추진해 나갈 것을 기대한다.

감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사 드립니다(no.2015R1C1A2A01052768).

참고문헌

1. World Health Organization: Ageing and Health Technical Report Vol. 5: A Glossary of Terms for Community Health Care and Services for Older Persons. In.; 2004.
2. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, *et al*. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. BMJ Open 2016;6(3): e010989.
3. Herr M, Robine JM, Pinot J, *et al*. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24(6):637-46.
4. Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, *et al*. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20(5):514-22.
5. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, *et al*. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. J Clin Pharm Ther 2009; 34(4):377-86.
6. Wang R, Chen L, Fan L, *et al*. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. PLoS One 2015; 10(11):e0142123.
7. Fried TR, O'Leary J, Towle V, *et al*. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. J Am Geriatr Soc 2014; 62(12):2261-72.
8. Park HY, Park JW, Song HJ, *et al*. The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea. PLoS One 2017; 12(1):e0169463.
9. Park HY, Park JW, Sohn HS, *et al*. Association of Parkinsonism or Parkinson Disease with Polypharmacy in the Year Preceding Diagnosis: A Nested Case-Control Study in South Korea. Drug Saf 2017.
10. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, *et al*. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr 2017; 17(1):230.
11. Kim HA, Shin JY, Kim MH, *et al*. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. PLoS One 2014; 9(6):e98043.
12. Nam YS, Han JS, Kim JY, *et al*. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: a cross-sectional population based study. BMC Geriatr 2016; 16:118.
13. Park HY, Ryu HN, Shim MK, *et al*. Prescribed drugs and polypharmacy in healthcare service users in South Korea: an analysis based on National Health Insurance Claims data. Int J Clin Pharmacol Ther 2016; 54(5):369-77.
14. McCracken R, McCormack J, McGregor MJ, *et al*. Associations between polypharmacy and treatment intensity for hypertension and diabetes: a cross-sectional study of nursing home patients in British Columbia, Canada. BMJ Open 2017; 7(8):e017430.
15. Saum KU, Schottker B, Meid AD, *et al*. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2017; 65(2):e27-e32.
16. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, *et al*. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care

over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. BMJ Open 2015; 5(9):e008656.
17. Beer C, Hyde Z, Almeida OP, *et al*. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. Br J Clin Pharmacol 2011; 71(4):592-9.
18. Franchi C, Cartabia M, Risso P, *et al*. Geographical differences in the prevalence of chronic polypharmacy in older people: eleven years of the EPIFARM-Elderly Project. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(7): 1477-83.
19. Niikawa H, Okamura T, Ito K, *et al*. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. Geriatr Gerontol Int 2017;17(9):1286-93.
20. Sinnige J, Braspenning JC, Schellevis FG, *et al*. Inter-practice variation in polypharmacy prevalence amongst older patients in primary care. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25(9):1033-41.
21. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal Trends in Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older New Zealanders over a 9-Year Period: 2005-2013. Gerontology 2015;61(3):195-202.
22. Lu WH, Wen YW, Chen LK, *et al*. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. CMAJ 2015;187(4):E130-7.
23. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, *et al*. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015;70(8):989-95.
24. Jang IY, Lee YS, Jeon MK, *et al*. Potentially Inappropriate Medications in Elderly Outpatients by the 2012 Version of Beers Criteria: A Single Tertiary Medical Center Experience in South Korea. J Korean Geriatr Soc 2013;17:126-33.
25. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, *et al*. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. Geriatr Gerontol Int 2012; 12(3):425-30.
26. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. Geriatr Gerontol Int 2017;17(3):463-70.
27. Thorell K, Ranstad K, Midlov P, *et al*. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. BMC Geriatr 2014;14:131.
28. Laflamme L, Monarrez-Espino J, Johnell K, *et al*. Type, number or both? A population-based matched case-control study on the risk of fall injuries among older people and number of medications beyond fall-inducing drugs. PLoS One 2015;10(3):e0123390.
29. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, *et al*. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. Drugs Aging 2011;28(7):547-60.
30. Lai SW, Lin CH, Liao KF, *et al*. Association between polypharmacy and dementia in older people: a population-based case-control study in Taiwan. Geriatr Gerontol Int 2012;12(3):491-8.
31. Aronson JK. In defence of polypharmacy. Br J Clin Pharmacol 2004; 57(2):119-20.
32. Aronson JK. Polypharmacy, appropriate and inappropriate. Br J Gen Pract 2006;56(528):484-45.
33. Cole A, Wright H: The importance of ‘appropriate’ polypharmacy and the value of medicines. European Journal of Hospital Pharmacy 2017; 24(1):70-2.
34. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, *et al*. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD008165.
35. Oboh L, Qadir MS. Deprescribing and managing polypharmacy in frail older people: a patient-centred approach in the real world. European Journal of Hospital Pharmacy 2017;24(1):58-62.
36. Cullinan S, Raae Hansen C, Byrne S, *et al*. Challenges of deprescribing in the multimorbid patient. European Journal of Hospital Pharmacy 2017; 24(1):43-6.
37. Kuijpers MA, van Marum RJ, Egberts AC, *et al*. Relationship between polypharmacy and underprescribing. Br J Clin Pharmacol 2008; 65(1):130-3.
38. Levy HB. Polypharmacy Reduction Strategies: Tips on Incorporating American Geriatrics Society Beers and Screening Tool of Older People's Prescriptions Criteria. Clin Geriatr Med 2017;33(2):177-187.
39. Barnett N, Jubraj B. A themed journal issue on deprescribing. European Journal of Hospital Pharmacy 2017;24(1):1-2.
40. Scott I, Anderson K, Freeman C. Review of structured guides for deprescribing. European Journal of Hospital Pharmacy 2017;24(1):51-7.
41. Bulajeva A, Labberton L, Leikola S, *et al*. Medication review practices in European countries. Res Social Adm Pharm 2014;10(5):731-40.
42. Kwon KH. A study on the pharmacy manpower project “Vision 2013”; A research report for the Ministry of Health and Welfare. In.; 2013.
43. Mair A, Fernandez-Llimos F. Polypharmacy management programmes: the SIMPATHY Project. European Journal of Hospital Pharmacy 2017;24(1):5-6.
44. Australian Government Department of Health. Medication management reviews. Online at. Available from http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/medication_management_reviews.htm. Accessed September 28 2017.
45. Chen TF. Pharmacist-Led Home Medicines Review and Residential Medication Management Review: The Australian Model. Drugs Aging 2016;33(3):199-204.
46. Gilbert AL, Roughead EE, Beilby J, *et al*. Collaborative medication management services: improving patient care. Med J Aust 2002; 177(4):189-92.
47. Emblen G, Miller E. Home medicines review. The how and why for GPs. Aust Fam Physician 2004;33(1-2):49-51.
48. Dhillon AK, Hattingh HL, Stafford A, *et al*. General practitioners' perceptions on home medicines reviews: a qualitative analysis. BMC Fam Pract 2015;16:16.
49. Dolovich L, Consiglio G, MacKeigan L, *et al*. Uptake of the MedsCheck annual medication review service in Ontario community pharmacies between 2007 and 2013. Canadian Pharmacists Journal 2016;149(5):293-302.
50. Barnett MJ, Frank J, Wehring H, *et al*. Analysis of pharmacist-provided medication therapy management (MTM) services in community pharmacies over 7 years. J Manag Care Pharm 2009;15(1):18-31.
51. Matlin OS, Kymes SM, Averbukh A, *et al*. Community pharmacy automatic refill program improves adherence to maintenance therapy and reduces wasted medication. Am J Manag Care 2015;21(11):785-91.
52. The Ministry of Health and Welfare. Drug Utilization Review; DUR system. Available from http://www.mohw.go.kr/front_new/policy/index.jsp?PAR_MENU_ID=06&MENU_ID=062904&PAGE=4. Accessed November 11, 2017.