



노인 다제약물 관리 프로그램의 현황과 과제

신우영¹, 송정수², 김정하³

¹중앙대학교병원 가정의학과, ²중앙대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과, ³중앙대학교 의과대학 가정의학교실

Polypharmacy Management Program: Current Status and Emerging Challenges in Older Patients

Woo-young Shin¹, Jung Soo Song², Jung-ha Kim³

¹Department of Family Medicine, Chung-Ang University Medical Center, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul; ³Department of Family Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Polypharmacy is a major public health concern globally with aging populations and the increase in the prevalence of multimorbidity. This review provides an overview of polypharmacy and its management programs in older patients and describes the development direction and challenges of polypharmacy management strategies while considering the current situation in Korea. Although polypharmacy is often regarded as the routine use of at least five medications, the definition is more useful in terms of clinical appropriateness rather than the number of medications administered. The goal of polypharmacy management should be to ensure rational prescription based on clinical evidence and appropriate medication use in consideration of the patient's individual factors. In order for doctors, nurses, and pharmacists to collaborate within a multidisciplinary team to ensure a comprehensive medication review, it would be effective to implement a management model in the form of a systematic program within the healthcare delivery system. Some countries are introducing sustainable polypharmacy management programs and developing standardized polypharmacy guidelines. It is required to conduct further benchmark studies of polypharmacy management programs in other countries that have proven their effectiveness while considering the Korean situation.

Key Words: Elderly, Management, Polypharmacy

서 론

노인인구 및 복합 만성질환(multimorbidity)의 증가로 다제약물(polypharmacy) 복용은 전세계 보건의로 환경에서 증가하고 있는 주요한 공공보건 문제이다[1]. 여러 국가에서 장기요양시설에 거주 중인 노인환자를 대상으로 수행된 연구에 의하면 다제약물 복용률은 38-91%에 달했다[2]. 국내에서도 65세 이상 노인인구의 약 절반이 다제약물을 복용하고

있으며 현재의 고령화 추세를 고려하면 더욱 늘어날 것으로 보인다[3,4].

다제약물 복용은 투약오류나 약물 이상반응, 낙상, 어지럼증 등의 문제를 일으킬 뿐 아니라 입원과 사망의 위험을 증가시킨다[5-8]. 이에 세계보건기구에서는 약물의 안전한 사용에 있어 각 국가에 적절한 다제약물 관리 방안 마련의 중요성을 강조하고 있다[9]. 일부 국가에서도 다제약물 복용자의 약물 이용행태 개선을 위해 임상적 근거에 기반한 관리

Received October 21, 2021; revised November 1, 2021; accepted November 2, 2021.

Corresponding author: Jung-ha Kim, Department of Family Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea. E-mail: girlpower219@cau.ac.kr

Copyright © 2021 The Korean Academy of Clinical Geriatrics

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

제도들을 도입하고 있으나, 우리나라를 포함한 많은 국가에서는 여전히 이러한 체계적인 관리 방안의 개발에 제한적인 상황이다[10-14].

이에 본 글에서는 노인환자에서 다제약물 복용과 그 관리 방안에 대해 논의하고 관련된 국내·외 관리 사례를 소개하고자 하며, 이를 토대로 국내 실정을 고려한 발전방향과 나아갈 바 등에 대하여 기술하고자 한다.

본 론

1. 다제약물의 개요

다제약물 복용이란 용어는 아직 명확하게 정의되어 있지 않으나, 일반적으로 다섯 가지 이상의 약물을 동시에 사용하는 것을 의미한다[15-17]. 다제약물을 정의하는데 있어서 복용 기간의 고려 여부 및 일반의약품, 건강보조식품 등을 포함시킬지 여부에 대해서는 이견이 있으며, 이와 함께 실제 임상적인 측면도 함께 고려되어야 한다[16]. 예를 들면, 환자의 임상적 상태, 동반질환, 알레르기력, 약물-약물 간 혹은 약물-질환 간의 잠재적인 상호작용 등을 고려하여야 한다[16].

환자에게 다수의 약물을 동시에 사용하는 것은 때때로 치료에 유익하여 필요한 경우가 많기 때문에 다제약물의 개념은 복용 약물의 개수보다 적절성의 측면에서 인식하는 것이 더 유용하다[18]. 적절한 다제약물 복용이란, 모든 사용약물이 특정 치료목적을 위해 환자의 동의를 받은 상태에서 처방되고, 치료목표가 실제로 달성되고 있거나 앞으로 달성되리라는 합리적 가능성이 있으며, 약물 이상반응 위험이 최소화 되도록 약물치료가 이루어지고, 환자가 동기부여가 된 상태에서 의도한 대로 모든 약을 복용할 수 있는 상태를 말한다[18]. 반면, 부적절한 다제약물 복용이란, 근거를 기반으로 한 지침이 없거나 그 지침이 효력이 없는 경우, 복용량이 불필요하게 높은 경우, 어떤 약물이 본래 의도대로 치료목표를 달성하지 못한 경우, 하나 혹은 여러 약물의 조합으로 약물 이상반응이 발생하였거나 그러할 확률이 높은 경우, 환자가 여러 개의 약물을 복용하고 싶지 않아 하거나 복용할 수 없는 경우 중 한 가지라도 해당하는 경우를 말한다[18].

다제약물 복용의 위험성에 가장 취약한 환자군에는 65세 이상 노인환자와 요양 시설에 거주 중인 환자가 포함된다[2,6]. 이들은 약물 이상반응, 약물-약물 상호작용, 투약 불순응, 낙상 위험, 인지장애, 열악한 영양상태 등에도 함께 쉽게 노출될 수 있다[2,6]. 한편, 연령이 높아질수록 복합 만성

질환도 현저히 증가하는 것으로 알려져 있으며, 이에 따라 다수의 약물 투여가 필요하게 되는 경우가 많아지고 약물 관련 위험성도 증가하게 된다[19]. 그러나 노인 복합 만성질환 환자의 약물치료에 대한 임상 진료지침은 여전히 제한적이다. 현재 대부분의 진료지침들은 단일질환을 기준으로 하고 있으며, 복합 만성질환이 고려되지 않는다. 그 결과 환자는 특정 단일질환에 대한 진료지침을 기반으로 국내 여러 의료기관에서 다수 약물을 처방받게 되며, 이는 오히려 질환에 대한 관리를 어렵게 만들고 심지어 환자에게 해를 가할 수 있다.

2. 다제약물 관리와 투약 검토

다제약물 관리의 목표는 부적절한 다제약물, 즉 약물의 과다 처방은 줄이고 근거 기반한 합리적 처방 및 환자의 개인적 요인과 상황을 고려한 적절한 다제약물 복용을 보장하는 것이다[9]. 투약 검토(medication review)는 전세계적으로 다제약물 관리 방법으로 널리 사용되며, 구조화된 약물이용 평가를 통해 약물관련 위험을 방지하고 환자 개인에 맞게 약물사용을 최적화한다[20]. 여러 연구에서 투약 검토가 입원율과 응급실 방문 횟수를 비롯한 투약관련 문제를 줄이는 데 효과가 있었다[20]. 다만, 투약 검토의 효과에 대해서는 연구들 간 추적관찰 기간의 한계 등으로 결과가 일치하지 않아 좀 더 명확한 근거가 필요하다.

다제약물 복용에서 투약 검토의 주된 목적은 복용 약물의 적절성을 향상시켜 위험성을 줄이고 치료 결과를 증진시키는 데에 있으므로 투약 검토를 단순히 투약을 중지하거나 줄이기 위한 도구로만 보아서는 안 된다. 투약 검토를 할 때는 그 효율성과 위험-이득 비를 고려해야 하며, 가능하다면 환자나 간병인과 함께 진행해야 한다. 대부분의 보건의료 시스템은 자원이 한정되어 있으므로 투약 검토로 이득을 얻을 수 있는 대상 환자에 대해 우선순위를 두어야 한다. 다제약물 복용으로 인한 위험성이 높은 환자를 식별할 때는 임상적 상황을 고려해야 한다. 불충분한 정보로 제한이 있는 환경일지라도 투약 검토가 도움될 것인지 파악하기 위해서 다음과 같은 기준들을 적용해볼 수 있다: 요양시설 거주 환자, 고위험 약물 투여 환자, 10개 이상의 약물 복용 환자, 2개 이상의 만성질환을 갖고 있는 복합 만성질환 환자, 노쇠한(fragile) 환자, 치매 환자, 기대수명이 짧은 완화치료 상황의 환자[18].

포괄적 투약 검토는 각 약물의 위험과 이익을 환자와 함께 고려하고 향후 치료에 대한 결정을 내리는 단계로서 환자

의 진단과 치료목표를 포함한 임상적 상황을 확인한 후 필수 복용약물과 불필요한 약물을 검토하여 유효성과 안전성, 비용 등을 포괄적으로 고려한다[15,16,21]. 환자 중심의 단계적인 포괄적 투약 검토를 수행하기 위해 일부 국가들은 지속 가능한 다제약물 관리 프로그램을 도입하고 표준화된 다제약물 지침을 개발하고 있다. 다제약물 복용 환자에서 많은 비용을 차지하는 복합 만성질환 환자의 관리를 용이하게 하는데 있어 보건의료 전문가에 의한 투약 검토가 실제 임상 과정에 포함되어야 하며, 여러 연구에서 다제약물 관리 시 다양한 학문 분야 간 협력의 필요성과 그 이점이 확인되었다[22]. 다학제 팀 내에서 의사, 간호사, 약사가 협력하여 포괄적 투약 검토 및 다제약물 관리가 이뤄질 수 있도록 하기 위해서는 보건의료 전달 시스템 안에 체계적인 프로그램 형태의 관리 모형 도입이 효과적일 것이다.

3. 다제약물 관리 프로그램의 외국 사례 및 국내 현황

1) OPERAM (OPTimising thERapy to prevent avoidable hospital Admission in the Multimorbid elderly)

다제약물 복용과 관련한 투약오류를 줄이기 위한 방안으로 2016년부터 2019년까지 벨기에, 아일랜드, 네덜란드, 스위스를 포함한 유럽의 여러 국가에서 운영되었다[23-25]. 복합 만성질환을 가진 다제약물 복용 노인 입원환자에서 잠재적인 부적절 약물처방 및 누락을 검토하기 위해 구조화된 약물검토를 통합 수행할 수 있도록 설계된 최초의 전산화된 중재 프로그램 중 하나이다. 이 프로그램은 STOPP/START (Screening Tool of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment) 처방도구를 개발하여 배포하였고 STRIP (the Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing) 소프트웨어를 사용하여 입원 환자에게 구조화된 투약 검토 및 약물조정을 제공하였다[23-25]. STRIP 소프트웨어는 처방약물의 적응증 할당, 과소처방이나 과다처방에 대한 선별, 약물-약물 혹은 약물-질환 간 상호작용, eGFR에 기반한 복용량 조정 등을 바탕으로 한 권장사항을 보고서로 생성한다[23-25]. STOPP/START를 기준으로 한 이 보고서로 약물 이상반응을 예측하여 안전하고 적절한 처방을 권고하였으며 숙련된 의사, 약사, 간호사가 참여하였고 환자와 의사결정 과정을 공유하였다. 모든 결정사항은 STRIP 시스템에 저장 및 추적되고 퇴원 시 일차의료기관에 이 보고서가 전송되었다[23-25]. 이 프로그램 참여에 대한 무작위 대조군 임상연구 결과, 참여 환자의 62%에서 잠재적인 부적

절 약물 이용을 중단할 수 있었으나, 약물 관련 입원이나 사망 등 환자의 실제 임상적 상태에 대한 유의한 효과는 확인할 수 없었다[26].

2) PRIMA-eDS (polypharmacy in chronic diseases: reduction of inappropriate medication and adverse drug events in older populations by electronic decision support)

유럽연합(European Union)의 재정적 지원 하에 2015년부터 2017년까지 독일, 영국, 오스트리아, 이탈리아를 포함한 5개 기관에서 수행된 프로그램으로, 일차진료의사들이 주로 참여하여 다제약물을 복용 중인 75세 이상 복합 만성질환 노인환자를 대상으로 하였다[27,28]. 이 프로그램은 전자의사결정도구(electronic decision support system)를 개발하여 일차진료의사가 환자정보 입력 시 부적절한 다제약물을 식별하고 약물 중단 또는 변경을 자동으로 권고할 수 있도록 하였다. 단, 이 프로그램의 도구는 의사의 임상적인 고려나 임상지침을 대체하는 것이 아니라 임상 현장에서의 의사결정을 지원하는 것이며 약물에 대한 결정은 항상 환자와 의사의 동의 하에 이루어질 수 있도록 하였다. 이를 통해 포괄적인 약물검토로 복합 만성질환 노인환자의 약물 치료에 있어 최선의 근거를 제시하여 부적절한 투약과 약물 유해반응을 줄이고자 하였다. 이 프로그램에 참여한 의사를 대상으로 한 설문연구에 의하면, 참여 환자의 68%는 부적절 약물을 중단할 수 있었으며 설문 응답자의 86%는 해당 프로그램에서 제공받은 권장사항이 유용하였고 다제약물의 인지도를 높이는 데 도움이 되었다고 하였다[27]. 그러나, 진료 시 의료진이 시스템에 환자정보 입력 시 시간이 많이 소요된다는 점과 다른 의료기관 의사가 처방한 약물을 변경하거나 중단하는 것에 부담감이나 불편함을 느낀다는 것을 알게 되었다[27,28].

3) SIMPATHY (Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in The Elderly)

EU에서 지원하는 프로그램으로, EU에 속한 유럽 여러 국가에 2015년부터 2017년까지 다제약물 관리를 위한 도구를 제공하였다[10]. 이 프로그램은 약물검토에 의사와 약사가 협력하여 시스템적 접근을 할 수 있도록 하였으며 환자가 약물에 관한 의사결정 과정에 참여하고 공유할 수 있도록 하였다. 정부 관계부처 및 규제기관, 지원업체, 경제 전문가 등 여러 이해관계자들이 프로그램 개발 및 수행에 참여하여 다양한 보건 의료환경에서 상황에 맞는 프로그램 진행의 변경

관리가 가능하도록 하였다[10]. 이 프로그램을 통한 약물검토로 부적절한 다제약물 감소, 약물 순응도 증가, 입원율 감소 및 의료비 절감을 확인했다[10]. 일부 국가에서는 정부 당국의 지원 하에 모든 의사와 약사가 의무적으로 사용할 수 있도록 표준 약물 차트를 도입하고 다제약물 복용자는 QR code가 부착된 서식을 제공받아 의사와 약사가 이 서식의 스캔으로 환자의 복용약물 정보를 공유할 수 있도록 하였다[10]. 다만, 많은 참여 국가에서 다제약물 관리에 대한 임상 지침이 제공되지 않았고 관리 체계의 표준화와 프로그램 참여 의료진에게 교육 및 훈련이 필요함을 알게 하였다[10].

4) 다제약물 관리사업

국내에서는 다제약물 관리를 위해 2018년부터 ‘올바른 약물이용 지원사업’이 시범적으로 도입되었고, 이후 ‘다제약물 관리사업’으로 이름을 변경하여 일부 의료기관에서 시행 중이다[29]. 만성질환자 중 정기적으로 10개 이상 약물을 복용 중인 환자를 대상으로 하였으며, 2018년에는 참여 약사가 약물 이상반응이나 복용 순응도 등을 평가 및 상담을 제공하였다[29]. 그 결과, 사업 참여 환자에서 복용순응도가 높은 자는 사업 참여 전, 후로 11% 유의하게 증가하였고, 일 평균 복용약제 수는 약 1.3개 감소, 효능군 중복 투약률은 9.2% 감소, 약물 부작용 발생률은 4.5% 감소하였다[30]. 그러나 당시 사업에 의사는 직접 참여하지 않아 대상 환자가 의원 방문 시 전달한 상담 내용만으로 처방조정까지 이어지기 어려움이 있었다. 이에 2019년에는 의원에서 의사가 함께 참여하여 실제 처방조정까지 제공하였으며, 2020년부터 병원 모형으로 입원 및 외래 환자를 대상으로 약물관리를 수행하였다[29]. 사업 참여 환자에서의 약물이용 개선이나 임상적 효과에 대해서는 현재 평가연구가 진행되고 있다. 2021년 현재 대부분의 상급종합병원을 포함한 35개 의료기관에서 의사, 약사, 간호사가 다학제 팀으로 협업하여 다제약물 관리를 제공하고 있다[29].

4. 다제약물 관리 프로그램의 발전방향과 과제

국내에서는 현재까지 다제약물 관리를 위한 제도나 프로그램은 도입 단계로 주로 일반적인 고위험 상황에서 약물안전 관리에 초점이 맞춰져 왔다. 외국의 다제약물 관리 프로그램의 주요 사례에서 참여 환자들은 부적절 처방약제 수 감소와 입원율 및 사망률의 감소, 의료비 감소를 경험하였다[16,23,26]. 이 관리 프로그램들이 주로 일차의료나 주치의 제도가 정착되어 있는 국가에서 시행되었지만, 국내 실정을

충분히 고려하여 긍정적 효과를 입증한 사례의 분석을 통해 벤치마킹해보는 것도 지속적인 다제약물 관리 방안 마련에 도움될 수 있을 것이다. 다제약물 관리에서 유의한 효과를 보인 외국의 사례에서 공통적으로 보인 특징은 대체로 다음과 같다. 대상 환자는 대개 복합 만성질환으로 다제약물을 복용 중인 노인환자로 하였으며, 이를 고려하여 단순히 처방 약제 수를 줄이는 것이 아닌 포괄적 개념으로 접근하였다. 다제약물 복용의 적절성을 평가하기 위해 다양한 검토 도구와 관련 지표들을 함께 개발하였고 실질적인 다제약물 관리 지침을 제시하였다. 이와 같은 예로 미국의 Beers criteria (2020), 아일랜드의 STOPP/START criteria (2014), 독일의 PRISCUS list (2010) 등이 있다[31]. 또한, 투약 검토에 있어 임상적 사전 관리 도구로서 임상사결정지원시스템 (Clinical Decision Support System) 중재의 체계적, 구조화된 약물 검토 방법을 이용하였다[18]. 프로그램 내에서 의사, 간호사, 약사 등의 의료진들이 다학제 팀을 이루어 투약 검토의 주체로서 약물 관리를 수행하였으며 환자는 약물 사용에 있어 공동 의사결정자로 보아 의료진들은 환자, 가족, 간병인이 능동적 역할을 할 수 있도록 지원하였다[18]. 이러한 임상적 사례 기반 투약 검토를 환자의 치료과정에 통합시켜 하나의 시스템으로 구축하였다. 환자가 여러 의료 환경을 오가는 경우에 투약 검토 시 얻은 정보와 변경된 사항들은 해당 다른 기관 의료진들도 공유할 수 있도록 시도하였다.

앞서 논의하였듯 다제약물 복용에 대해 합의된 정의는 없으며, 부적절한 다제약물 복용과 적절한 다제약물 복용을 구분하는 기준은 복용중인 약의 개수보다 환자와 환자의 치료에 중점을 두고 결정된다[18]. 그러므로 다제약물 투약 검토 과정에는 환자도 참여해야 하며, 환자의 의도는 치료 결과 및 목표를 개선하고자 하는 의료진의 관점과 일치해야 한다. 투약 검토에서 기준이 될 지침이나 도구를 개발하여 공유하는 것은 적절한 처방 개선에 유용하게 쓰일 것이다. 다제약물 적절성 평가의 기준으로 노인에서 잠재적인 부적절 약물 목록이 국내에서도 개발된 바 있으며, 국가는 국가의 상황이나 우선순위, 가용 자원 등을 고려하여 이러한 지표를 채택하거나 적용할 수 있겠다[29]. 또한, 다제약물 복용 시 투약 검토 결과에 대한 의료진 간 정보 공유의 필요성이 강조되고 있으며, 이를 위한 지원망의 구축을 고려할 필요가 있겠다.

결 론

다제약물 관리는 의료진들의 업무를 침해하지 않으면서

환자 참여를 촉구하여 처방의 질과 투약 결과를 개선시키고 경제적으로도 지속 가능한 방안이 되어야 한다. 국내에서 다제약물 관리는 아직 해결되지 않은 상태이므로 초기에는 효과가 입증된 다른 국가들의 관리 프로그램 사례를 통해 국내 실정을 고려한 임상 기반 지침 등을 개발해 볼 수 있겠다. 다제약물 복용은 단지 양적인 관점으로만 접근하기에 한계가 있으며, 질적인 요소를 고려한 적절한 처방 관리 및 포괄적 환자 중심의 단계적 약물 검토가 필수적이다. 약물의 과다 처방을 줄이는 것뿐 아니라 근거에 기반한 합리적 처방 및 개별 환자 요인을 고려한 적절한 약물 이용을 보장하는 것을 목표로 해야 하겠다. 향후에는 의료 공급자 중심의 약사 모형이나 의원, 병원 모형보다는 환자 중심의 입원환자 모형, 지역사회 모형, 요양시설 거주자 모형 등으로 관리 프로그램들이 적절히 통합되어야 할 것이다.

본 글에서는 적절한 다제약물 복용을 위한 관리 프로그램의 국내외 현황과 사례에 대하여 정리하였다. 향후 국내에서도 임상현장을 고려한 지속 가능한 다학제 팀 기반 약물관리 프로그램의 개발과 적용을 기대해 본다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the Korean Academy of Clinical Geriatrics.

REFERENCES

1. Payne RA, Avery AJ. Polypharmacy: one of the greatest prescribing challenges in general practice. *Br J Gen Pract* 2011; 61:83-4.
2. Jokanovic N, Tan EC, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:535.e11-12.
3. Park HY, Ryu HN, Shim MK, Sohn HS, Kwon JW. 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;54:369-77.
4. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One* 2014;9:e98043.
5. Jang T, Kim D, Park H, Lee C, Jeon E, Park Y, et al. A study on the drug prescription status, underlying disease, and prognosis of polypharmacy users using data from the National Health Insurance. Goyang: National Health Insurance Service Ilsan Hospital; 2019.
6. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13: 57-65.
7. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:187-95.
8. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.
9. WHO. Medication without harm: WHO global patient safety challenge. Geneva: World Health Organization; 2017.
10. McIntosh J, Alonso A, MacLure K, Stewart D, Kempen T, Mair A, et al.; SIMPATHY Consortium. A case study of polypharmacy management in nine European countries: implications for change management and implementation. *PLoS One* 2018;13:e0195232.
11. Kua CH, Mak VSL, Huey Lee SW. Health outcomes of de-prescribing interventions among older residents in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:362-72.e11.
12. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM, Bolduc J, Naidl T, Vardeny O, et al. Deprescribing for community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2020;35:3323-32.
13. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Bear CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:583-623.
14. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* 2003;20:817-32.
15. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230.
16. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract* 2017; 18:70.
17. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34.
18. WHO. Medication safety in polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019.
19. von Buedingen F, Hammer MS, Meid AD, Müller WE, Gerlach FM, Muth C. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. *BMC Fam Pract* 2018;19:131.
20. Mizokami F, Mizuno T, Kanamori K, Oyama S, Nagamatsu T, Lee JK, et al. Clinical medication review type III of poly-

- pharmacy reduced unplanned hospitalizations in older adults: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19:1275-81.
21. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf* 2016;39:109-16.
 22. Baruth JM, Gentry MT, Rummans TA, Miller DM, Burton MC. Polypharmacy in older adults: the role of the multi-disciplinary team. *Hosp Pract (1995)* 2020;48(sup1):56-62.
 23. Adam L, Moutzouri E, Baumgartner C, Loewe AL, Feller M, M'Rabet-Bensalah K, et al. Rationale and design of OPTimising thERapy to prevent Avoidable hospital admissions in Multimorbid older people (OPERAM): a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e026769.
 24. Drenth-van Maanen AC, Leendertse AJ, Jansen PAF, Knol W, Keijsers CJPW, Meulendijk MC, et al. The systematic tool to reduce inappropriate prescribing (STRIP): combining implicit and explicit prescribing tools to improve appropriate prescribing. *J Eval Clin Pract* 2018;24:317-22.
 25. Crowley EK, Sallevelt BTGM, Huibers CJA, Murphy KD, Spruit M, Shen Z, et al. Intervention protocol: OPTimising thERapy to prevent avoidable hospital Admission in the Multi-morbid elderly (OPERAM): a structured medication review with support of a computerised decision support system. *BMC Health Serv Res* 2020;20:220.
 26. Blum MR, Sallevelt BTGM, Spinewine A, O'Mahony D, Moutzouri E, Feller M, et al. Optimizing therapy to prevent avoidable hospital admissions in multimorbid older adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 374:n1585.
 27. Rieckert A, Teichmann AL, Drewelow E, Kriechmayr C, Piccoliori G, Woodham A, et al. Reduction of inappropriate medication in older populations by electronic decision support (the PRIMA-eDS project): a survey of general practitioners' experiences. *J Am Med Inform Assoc* 2019;26:1323-32.
 28. Rieckert A, Sommerauer C, Krumeich A, Sönnichsen A. Reduction of inappropriate medication in older populations by electronic decision support (the PRIMA-eDS study): a qualitative study of practical implementation in primary care. *BMC Fam Pract* 2018;19:110.
 29. NHIS: Polypharmacy management project (hospital model) 2nd pilot project [Internet]. Wonju: National Health Insurance Service; c2021. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.nhis.or.kr/nhis/together/wbhaea01000m01.do?mode=view&articleNo=10809470&article.offset=0&articleLimit=10&srSearchVal=%EB%8B%A4%EC%A0%9C%EC%95%BD%EB%AC%BC>.
 30. Yang SY, Jang S, Kwon SH, Lee J, Ah Y, Kang C, Hong SH, Park H. Effectiveness of the pilot project for polypharmacy management. *Health Soc Welf Rev* 2020;40:563-91.
 31. Ah YM, Lee JY. Review on screening tools for potentially inappropriate medications in older adults. *J Pharmacoepidemiol Risk Manag* 2020;12:1-7.