노인환자에서의 약물과 영양소의 상호작용

노주현

분당서울대학교병원 약제부

Drug-nutrient Interactions in Elderly Patients

Juhyun Rho

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Physiological changes associated with aging affect the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs and thus therapeutic outcomes. These changes may be further amplified by interactions with nutrients. The purpose of this review was to summarize drug-nutrient interactions found in elderly patients. Mechanisms of the interactions can be categorized as *ex vivo* bio-inactivations, interactions in absorption and elimination phases, and physiological interactions. The goal of enteral nutrition (EN) is to maximize the therapeutic response of medication without adversely affecting EN tolerance. Therefore, to ensure safety, consistent monitoring is necessary for enteral feeding of patients receiving medication via an enteral tube. Elderly patients receiving parenteral nutrition (PN) are often treated concomitantly with medication via the parenteral route. The stability and compatibility of PN formulations infused with other additives, including medication, may be influenced. Limitation of the number of prescriptions to essential medications only during the minimum period along with periodic re-evaluations of the treatment are thus necessary to minimize undesirable drug-nutrient interactions in elderly patients.

Key Words: The elderly, Drug-food interactions, Nutritional support

서론

노화가 진행될수록 신체구성이 변하고 질병에 대해 취약할 뿐만 아니라 사회적 고립, 경제적 생활 변화, 심리적 위축 등이 동반된다. 또한 독거가구, 치매, 뇌졸중 등은 일상생활능력을 감소시켜 불리한 영양상태를 초래할 수 있다. 미국 조사에 따르면 지역사회에서 노인의 5%~10%가 영양불량상태이며 요양시설

에 장기 체류하는 경우에는 37%~85%으로 영양불량상태 비율이 큰 폭으로 증가된다고 보고된 바 있다.¹ 우리나라의 경우에도 65세 이상 노인 중 41%가 권장량보다 적은 열량 섭취를 하고 있으며 단백질 섭취가 부족한 노인도 35.8%에 이르는 것으로 조사되었다.² 노인환자는 영양불량으로 인해 질환이환율이나 사망률을 증가시킬 수 있으므로 적절한 영양지원이 필요하다. 뿐만 아니라 다약제 복용과 생리학적 변화로 인해 약물상호작용이나 약물유해반응 위험성이 증가하므로 안전한 약물요법이 필요하다. 지금까지 약물상호작용에 대한 연구는 많이 진행되었고 관심이 많았지만 약물과 영양소의 상호작용에 대해서는 간과되어 왔다. 약물과 영양소의 상호작용은 약물과 영양소 간에 물리적(physical), 화학적(chemical), 생리학적(physiological), 병태생리학적(pathophysiological) 상호작용으로 인해 약물이나 영양소의 약물동태학적(pharmacokinetic) 또는 약물동력학적(pharmacodynamic) 변화가 발생하는 것을 말한다.³ 약물과 영

Received Dec 2, 2013; Revised Feb 14, 2014; Accepted Feb 18, 2014

Correspondence to Juhyun Rho

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, 82, Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-3886, Fax: +82-31-787-4034, E-mail: 30031@snuh.org

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

양소 간에는 밀접한 상관관계가 있어 약물요법으로 인해 영양소의 생체 내 항상성(homeostasis)이 깨질 수 있으며 반대로 섭취된 영양소에 의해 약물의 효과가 감소되거나 부작용이 발생할 수도 있다. 그러므로 노인환자에서 주의해야 하는 약물과 영양소의 상호작용에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 노화과정(aging process)에 따른 약물과 영양소의 변화

노화에 따른 약동학적 특성의 변화는 흡수, 분포, 대사, 배설의 모든 과정에서 발생하므로 단계별 생체 내 변화를 이해해야 약물과 영양소간의 상호작용을 예측하고 예방할 수 있다(Fig. 1). 먼저 흡수 단계에서는 노화가 진행되면서 치아의 소실, 침분비 감소로 인해 저작이나 연하(swallowing) 능력이 저하된다. 특히, 고령의 암환자에서는 항암요법과 방사선요법으로 인해 미각과 후각능력이 저하되며 우울증, 치매가 동반된 경우에는 식욕부진이 발생하여 음식이나 약을 섭취하는 데 방해가 된다. 그 외에도 장연동 운동(peristalsis), 위산 분비, 위장관의 혈류량, 소장 표면적이 감소되어 약물이나 음식의 생체 이용률이 감소될 수 있다. 예를 들면 위축성 위염에서 위내저산증을 유발하고 칼슘, 철분, 엽산, 비타민 B₁₂, 비타민 B₆의 생체이용률(bioavailability)이 저하될 수 있다. 분포 단계에서는 제지방체중(lean body mass), 수분, 혈장 알부민 농도는 감소되는 반면 체지방은 증가하며 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)의 투과율이 증가하게 된다. 대사를 담당하는 간(liver)의 경우 간 실질세포와 대사효소의 감소, 간혈류량 감소로 인해 대사능이 저하된다. 마지막으로 배설의 주된 경로인 신장에서는 사구체 여과율(glomerular filtration rate)이 감소되어 신배설되는 약물이나 영양소의 대사산물의 배설이 되지 않아 독성이나 부작용 등이

발생할 수 있다.³

노인환자의 영양 불균형 혹은 부족증의 원인은 매우 다양하다(Table 1).⁴ 치아를 포함한 구강 상태 불량은 노인 환자의 경구 섭취를 어렵게 하는 주된 원인이 되며 노화로 인한 미각, 후각, 시각 능력 저하는 식욕 감소의 원인이 된다. 또한, 동반하고 있는 당뇨병, 고혈압, 관절염 등 만성질환은 그 자체로 영양부족을 유발할 수 있다. 만성질환을 치료하는 여러 가지 약물들이 식욕 저하를 유발하고 약물과 영양소의 상호작용 또한 영양소의 이용률을 변화시킨다. 특히, 시설에 거주하는 노인환자의 경우 다량영양소(macronutrients)에 비해 미량영양소(micronutrients)의 결핍이 자주 발생한다고 보고된 바 있다.⁵ 시설에 거주하는 노인환자의 90% 이상이 비타민 E, calcium, 엽산의 일일 권장량(recommended daily allowance)보다 부족하게 섭취하였으며 비타민 B₆, 아연은 80% 이상이 권장량보다 부족하게 섭취하였다.⁶ 이러한 영양불균형은 면역기능의 감소로 감염 위험이 증가할 수 있으며 지역획득성폐렴(community-acquired

Table 1. Risk factors for drug-nutrient interactions in the elderly

Appetite suppression (anorexia)
Appetite stimulation
Diminished nutrient absorption; toxicity to mucosal cells
Facilitate renal elimination
Decreased nutrient use
Inhibition or facilitation with metabolism or transport system
Hormonal effects of nutrients
Received enteral nutrition
Multiple medications
Indirect effect due to components of drug formulation
Antagonism/competitive interaction (e.g., warfarin vs. vitamin K)
Socioeconomic status

Adapted from the article of Morley et al. Ann Intern Med 1988; 109(11):890-904.⁴

Fig. 1. Overview of pathophysiologic conditions in the elderly.

pneumonia)에 감염된 노인환자의 85%가 영양불량 상태임을 보고한 바 있다.⁷ 신체적인 문제 외에도 사회경제적 문제도 노인의 영양불량을 악화시키는 원인이 될 수 있다. 예를 들면 경제적 어려움, 독거와 일상생활능력의 저하로 인해 식사를 거르거나 복약순응도가 감소될 수 있으므로 사회경제적 지지도 매우 중요하다.⁸

2. 약물과 영양소간의 상호작용 기전^{9,10}

약물과 영양소간의 상호작용은 기전이나 생리학적 반응에 따라 4가지 유형으로 구분되며, 대표적인 예들은 Table 2에 제시되어 있다. 먼저, 유형 1은 체외에서 발생하는 생체불활성화(ex vivo bio-inactivations)로 약물이나 영양소가 체내 투여되기 전 물리화학적 반응이 발생하는 것이다. 이 반응은 경장액이나 정맥영양액에 약물을 혼합하면서 발생하는 경우가 빈번하다. 유형 1의 상호작용을 예방하는 가장 좋은 방법은 상호작용이 확인되지 않은 약물들은 별도로 투여하는 것이다. 유형 2는 흡수단계에서의 상호작용(absorption phase-associated interactions)으로, 약물이나 영양소가 경구나 장관을 통해 섭취된 후 위장관에서 흡수되는 단계에 발생한다. 이 상호작용은 임상에서 가장

흔하게 접하는 상호작용으로 원인이 되는 약물이나 영양소가 효소(enzyme, type IIA)나 수송단백질(transport protein, type IIB)의 기능을 변형시켜 전신순환이 되기 전에 대상물질이 생체내변화(biotransformation)가 발생하는 것이다. 또한, 위장관에서 이동하는 동안 복합화(complexation)되거나 결합 또는 불활성화 과정(type IIC)이 발생할 수 있다. 그러나, 대부분의 경우 해당 약물이나 영양소를 따로 복용하도록 투여스케줄을 계획하면 유형 2 상호작용은 최소화할 수 있다. 유형 3은 생리학적 반응으로 인한 상호작용(physiologic action-associated interactions)으로 흡수된 후 약물이나 영양소가 분포, 대사되는 과정에서 발생할 수 있으며 유형 2와 다르게 별도로 복용하더라도 상호작용이 발생할 수 있으므로 적절한 치료 효과와 부작용 예방을 위해서 약물 변경 및 용량 조절이 필요하다. 유형 4는 배설단계에서의 상호작용(elimination phase-associated interactions)은 변형, 길항 작용에 의해 신장이나 장간(entero-hepatic)배설이 원활하게 진행되지 않는 경우이다.

3. 약물이 영양 상태나 대사에 미치는 영향

노인환자에게 흔한 만성질환에는 암, 만성폐쇄성폐질환, 심부

Table 2. Examples of drug-nutrient interactions according to the mechanism-based classification system

Interaction type	Precipitant agents	Object agents	Proposed mechanism	Clinical outcome
Type I	Continuous enteral nutrition	Levothyroxine	Poor dissolution of levothyroxine tablets; possible absorption to tubings	Risk of developing subclinical to overt hypothyroidism overtime
Type IIA	Grapefruit juice	Cyclosporine	Inhibition of intestinal CYP3A4 enzyme by grapefruit juice, leading to an increased oral bioavailability of cyclosporine	Elevation of blood cyclosporine concentration that may lead to symptomatic toxicity
Type IIB	Valproic acid	L-carnitine	Competitive inhibition of intestinal SLC22A transport protein, leading to malabsorption of dietary carnitine	Symptomatic carnitine deficiency (hyperammonemia and acute altered mental status without evidence of hepatic injury) in susceptible patients
Type IIC	Oral calcium supplements	Ciprofloxacin (oral)	Chelation and complexation of ciprofloxacin by calcium ions	Significant reduced oral bioavailability of ciprofloxacin; possible treatment failure
Type III	Tyramine (large amount)	Rasagiline	Rasagiline is MAOI-B. Although the interaction potential with tyramine is lower than that of MAOI-A, ingestion of a large amount of tyramine may still lead to the "cheese reaction"	Hypertensive crisis secondary to the presence of a large amount of epinephrine in the systemic circulation
Type IV	Dietary sodium restriction	Lithium	Sodium restriction can enhance the renal tubular reabsorption of drugs such as lithium	Lithium toxicity

Adapted from the article of Chan. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37(4):450-9.¹⁰

MAOI-B = type B monoamine oxidase inhibitor; MAOI-A = type A monoamine oxidase inhibitor.

전, 관상동맥질환, 치매, 당뇨, 고혈압 그리고 골다공증 등이 있으며 이런 만성질환들의 치료를 위해 복용하는 여러 가지 약제들에 의해 영양상태나 대사에 변화를 줄 수 있다. 예를 들면, theophylline, digoxin에 의해 오심, 식욕감소가 발생하고 이노제, 항히스타민제, 항콜린제에 의해 구강건조증이 발생할 수 있다. 마약성 진통제, 항콜린제, 항정신병약제 등에 의해 위장관운동이 감소되는 반면 erythromycin, 위장관운동촉진제(prokinetics)에 의해 위장관운동이 항진될 수 있다. Phenytoin의 경우 folic acid 대사를 항진시켜 결핍이 유발될 수 있고, isoniazid는 vitamin B₆의 활성형으로의 전환을 길항하여 vitamin B₆의 결핍이 발생할 수 있다(Table 3).¹¹ 이와 같이 노인환자의 경우, 기저 질환으로 인해 다약제를 복용하거나 노화에 따른 생체 내 변화로 인해 여러 가지 약물부작용이 빈번하게 나타나고 약물부작용으로 인해 영양상태나 대사에 다양한 영향을 미칠 수 있으므로 주의가 필요하다.

4. 영양소가 약물의 효과에 미치는 영향

반대로 음식이나 영양소에 의해 약물의 흡수나 대사가 영향을 받아 약물의 효과가 변할 수 있다. 심혈관계 약제 중에서 capto-

pril은 음식에 의해 생체이용률이 약 30%~40%까지 감소될 수 있어 식전 1시간 또는 식후 2시간 복용이 추천되며 nifedipine, felodipine을 자몽이나 자몽 주스와 함께 섭취할 경우 생체이용률이 약 30% 이상 증가되어 부작용이나 독성이 증가할 수 있으므로 물과 함께 복용하도록 추천한다. Vitamin K 길항체인 warfarin은 청국장과 같은 고함량의 vitamin K가 포함된 식이를 할 경우 warfarin의 효과가 길항되어 항응고 효과가 감소될 수 있으므로 warfarin 복용 환자의 경우 일일 vitamin K 섭취량을 150 mcg 이하로 제한하고 있다.¹² 뇌신경계 약물 중에서 파킨슨병의 일차치료제인 levodopa/carbidopa는 고단백식을 할 경우 levodopa가 위장관과 혈액뇌장벽(blood brain barrier)으로 수송될 때 경쟁적으로 저해되어 항파킨슨효과가 감소될 수 있다. 결핵약제인 rifampin, isoniazid는 음식에 의해 흡수가 감소될 수 있으므로 공복에 복용하도록 추천한다. Fluoroquinolone계 항생제는 2가, 3가 양이온이 포함된 식이를 할 경우 양이온과 킬레이트화(chelation)가 발생하여 항생제의 흡수가 저해되므로 식사 2시간 전 또는 식후 6시간 복용을 추천한다(Table 4).¹³

Table 3. Effects of drugs on nutrition and metabolism

Metabolic alteration	Predisposing medication
Appetite or taste	
Anorexia	Diuretics, estrogens, sympathomimetics (including decongestants), serotonin selective reuptake inhibitors (e.g., fluoxetine, sertraline), cardiac glycosides (digoxin), xanthine derivatives (theophylline)
Stimulate appetite	Methylprogesterone, cyproheptadine, tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine)
Xerostomia	Anticholinergics, diuretics, methylodopa, antihistamines
Bad taste	Metronidazole, penicillins, other antibiotics
Decrease taste	Azathioprine, phenytoin
Affect taste acuity	Angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril), chlorpromazine
GI effects	
Nausea/Vomiting	Anticholinergics, autonomic agents, beta blockers, emetogenic chemotherapeutic agents
Gastritis or ulcers	Corticosteroids, methylprednisolone, hydrocortisone, non-steroidal anti-inflammatory agents, serotonin selective reuptake inhibitors
Intestinal motility ↓	Opiates, anticholinergics, phenothiazines (e.g., chlorpromazine)
Intestinal motility ↑	Metoclopramide, erythromycin
Damage GI tract mucosa	Colchicine, cytotoxic agents
Diarrhea	Antibiotics, digoxin, theophylline
Pancreas	
Exacerbate pancreatitis	Diuretics, estrogens, anticonvulsants, corticosteroids, azathioprine, cyclosporine, alcohol, antibiotics, asparaginase
Alter pancreatic secretion	Octreotide
Alter pancreatic hormone release	Insulin, asparaginase, beta blockers, corticosteroids, octreotide
Liver function	
Induce drug-metabolizing enzymes	Barbiturates, rifampin, alcohol, theophylline, diazepam
Inhibit drug-metabolizing enzymes	Cyclosporine, isoniazid, amphotericin B, cimetidine, erythromycin

Adapted from the article of Jacquelyn et al. The Nutrition Screening Initiative;2002.¹¹

GI = gastrointestinal.

Table 4. Effects of food on medication

Medications	Effects of food	Potential clinical implications
Cardiovascular agents		
Digoxin	↓ Absorption with high-fiber products	Failed management of CHF/Afib
Amiodarone	↑ Absorption with GFJ	Significant enhanced effects/ toxicities
Captopril	↓ Absorption (30% ~ 40%)	↓ Benefits in HTN/CHF management
Felodipine, Nifedipine	↑ (substantial) absorption with GFJ	Enhanced effects/toxicities
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)		
CNS medications		
Levodopa/carbidopa	↓ Absorption with high-protein meals	↓ Anti-Parkinson's effects
Lithium	High Na diet → ↓ Li blood levels Low Na diet → ↑ Li blood levels	Altered drug actions
Anti-infective agents		
Isoniazid	↓ Absorption	↓ Anti-tubercular effects
Rifampin		
Fluoroquinolones	↓ (substantial) absorption with cation (Ca, Fe, Mg, Zn)	Significantly reduced antibacterial effects; treatment failure
Ciprofloxacin		
Levofloxacin		
Moxifloxacin		
Itraconazole	↑ (significant) absorption	Enhanced anti-fungal effects
Respiratory agents		
SR theophylline	↓ (overall) absorption High caffeine intake → impairs metabolism	Reduced drug effects Risk of drug toxicity

Adapted from the article of Leibovitch et al. *Geriatrics* 2004;59:19-22.¹³

CHF = congestive heart failure; Afib = atrial fibrillation; GFJ = grapefruit juice; HTN = hypertension; CNS = central nervous system; SR = sustained-released.

5. 경장영양요법(enteral nutrition)에서의 약물과의 상호 작용

노인환자의 경우 경구식사량이 불충분하거나 신경학적 장애로 인한 연하곤란, 흡인성 폐렴의 위험이 큰 경우가 빈번하며 이런 경우 경장영양(enteral nutrition)을 시행한다. 경장영양을 하는 환자에게서 약물요법을 할 때 가장 중요한 목적은 경장영양의 순응도에 영향을 주지 않으면서 약물의 치료적 효과는 최대화 하는 것이다. 그 중에서 흡수단계는 약물이 위장관을 거쳐 전신순환을 하는 첫번째 단계로 약물의 치료효과를 결정짓는 중요한 단계이다. 약물의 흡수에 영향을 주는 요인들은 병용약물, 위배출시간(gastric emptying time), 경장영양관(tube)이 거치된 위치 등 여러 가지가 있다. 특히, 고령일수록 위배출시간 및 대장통과시간(colonic transit time)이 지연되고 장운동 운동이 감소되어 약물의 생체이용률이 변하거나 경관영양액의 순응도가 감소될 수 있다.¹⁴ 그리고 공장조루술(jejunostomy)을 통해 약물이 공장(jejunum)으로 바로 전달되는 경우에는 약물의 용출(dissolution)량이 감소될 뿐만 아니라 약물의 위장관통과시간이 단축되어 생체이용률이 감소된다. 공장루관으로 투여할 경우 약물의 흡수가 감소되는 대표적인 약물로 itraconazole, ciprofloxacin 등이 있다.

경장영양액을 혼합하거나 함께 투여할 때 발생할 수 있는 약

물의 배합금기(incompatibility)에는 기전에 따라 물리학적 배합금기(physical incompatibility), 생리학적 배합금기(physiologic incompatibility), 약물학적 배합금기(pharmacological incompatibility), 약물동력학적 배합금기(pharmacokinetic incompatibility), 약제학적 배합금기(pharmaceutical incompatibility)로 구분된다.¹⁵ 물리학적 배합금기는 2가지 물질을 배합하였을 때 물리적 변화가 발생하는 것으로 가장 흔한 예가 침전형성(precipitation)이다. 이 침전물들은 경장영양액의 점도를 증가시켜 관을 막게 되므로 침전생성을 예방하기 위해 약을 직접 경관액에 혼합하지 않는 것을 추천한다. 또한, 제조사마다 출시한 경관액의 조성이 다르므로 경관액과 약제들과의 물리학적 배합금기에 대한 자료를 참고해야 있다. 생리학적 배합금기는 약물 자체나 약물을 희석한 매개체에 의해 발생하는 비약물학적 작용이다. 액상약제의 삼투압이 1,000 mOsm/kg을 초과하는 경우 설사를 유발할 수 있으며 액상 약제의 감미를 개선하고 안전성을 높이기 위해 추가하는 sorbitol은 삼투압을 높여 설사를 발생할 수 있다. 약물학적 배합금기는 약물의 작용기전으로 인해 경장영양의 순응도를 감소시키는 것이다. 예를 들면, 마약성 진통제를 투여한 후 위배출속도가 지연되어 경장영양 진행이 어렵거나 위장관운동촉진제인 metoclopramide를 투여한 후 설사가 발생할 수 있다. 약물동력학적 배합금기는 경장영양으로

인해 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 변화가 생기는 것이다. 그 예로, phenytoin의 경우 경관으로 투여시 관에 흡착될 수 있어 유효혈중농도를 유지하기 위해서 더 많은 용량이 필요하며 phenytoin 투여 2시간 전후로는 경관영양 투여를 잠시 중단하고 60 mL 정도의 물로 충분히 세척해주어야 한다.¹⁶ 마지막으로 약제학적 배합금기는 약물이 분쇄되거나 제형이 파괴될 경우 효과가 감소되거나 부작용이 발생하는 경우이다. 예를 들어 장용정(enteric coated)을 분쇄할 경우 위에서 급격히 용해되어 위장점막을 자극할 수 있으며 서방정(sustained-released)을 분쇄하면 약물의 방출속도가 급격히 증가하여 부작용이나 독성을 유발할 수 있다. 건강보험심사평가원에서는 고시에 따라 분할, 분쇄 불가 의약품에 대하여 사유를 지정하여 처방을 제어하고 있으며 본원에서는 분할, 분쇄 불가 의약품을 공지하여 불가 사유 및 안전한 대체약을 추천하며 필요한 경우 전산으로 산제 처방제어를 하고 있다(Table 5).

경장영양을 하는 환자에게 안전한 약물요법을 위한 가이드라인은 첫째, 경장영양을 하는 환자를 위해 다학제적 접근으로 실용적인 프로토콜을 정립해 놓는 것이 필요하며 둘째, 약사는 경장관으로 약이 투여되기 전 환자가 복용하는 약물의 프로파일을 미리 검토해야 한다. 셋째, 경장관이 적절한 위치에 있는지 확인하고 경관액에 약을 직접 혼합하지 않으며 약물마다 분리하여 투여한다. 넷째, 경장관으로 약을 투여할 때에는 투여 전후 30 mL 정도의 물로 세척한다. 다섯째, 환자가 호소하는 증상이 약물에 의한 위장관계 부작용인지 경장영양으로 인한 위장관계 부작용인지를 감별한다. 마지막으로 경구로 투여되는 약

물들은 효과나 부작용 등을 지속적으로 모니터링한다.¹⁵

6. 정맥영양요법(total parenteral nutrition)에서의 약물과의 상호작용

고령환자의 경우 경구섭취가 불량하거나 경장영양의 순응도가 낮은 경우가 흔해 total parenteral nutrition (TPN)으로 영양지원을 자주 하게 된다. 다만, 정맥으로 TPN 뿐만 아니라 약물, 전해질, 수액 등도 함께 투여되어 다양한 상호작용이 발생하기 때문에 TPN과 약물간의 상호작용에 대한 정확한 이해가 필요하다. TPN의 구성 성분은 포도당, 아미노산, 지질, 전해질, 비타민, 무기질 등 매우 복잡한 혼합물이므로 안전성(stability)이나 배합적합성(compatibility)을 확인하는데 많은 제한이 따른다. 그러므로 TPN과 약물간의 배합적합성을 확인하는 가장 근본적인 원칙은 의심된다면 절대 혼합하지 않는 것이다. TPN의 배합적합성을 결정짓는 요인들은 약물의 농도, 온도, pH, TPN과 혼합된 시간, TPN의 조제 순서 등이 있다.¹⁷

TPN과 약물과의 상호작용은 TPN 투여 세트와 Y-site로 약물이 혼합(piggybag)되거나 TPN에 직접 약을 혼합하는 경우에 발생할 수 있다. TPN 투여 세트의 Y-site로 약물을 동시에 투여하는 방법은 약물과 TPN이 접촉하는 시간이 짧아서 물리화학적 배합변화를 최소화할 수 있다. 그러나 물리화학적 배합변화는 접촉시간뿐만 아니라 농도에 따라 발생할 수 있으므로 배합적합성이 검증되지 않았다면 함께 투여해서는 안 된다. 그

Table 5. Oral dosage forms that should not be crushed (example of 'Do not crush' list)

Drugs	Reasons	Therapeutic alternative
Alendronate, Risedronate	Irritant: chewed, crushed, or sucked tablets may cause oropharyngeal irritation	No alternatives Should not lie down at least 30 minutes after taking the tablets
Aspirin protect	Enteric coated tablet	Soluble micro-coated aspirin tablet
Oxycodone SR	Slow-release: tablet disruption may cause a potentially fatal overdose of oxycodone	Immediate-release tablet
Sevelamer	Sevelamer tablets expand when they are wet, and breaking the pill may cause a tube occlusion	The alternative phosphate binders

Aspirin protect (Bayer Korea, Seoul, Korea). SR = sustained-released.

Table 6. Y-site incompatibility with parenteral nutrition¹⁸⁻²⁰

Y-site incompatibility with 2-in-1 TPN	Y-site incompatibility with 3-in-1 TPN
Acyclovir	Acyclovir
Amphotericin B	Amphotericin B
Cefazolin sodium	Cyclosporine
Ciprofloxacin	Dopamine
Cisplatin	Doxorubicin HCl
Cyclosporine	Fluorouracil
Cytarabine	Ganciclovir sodium
Doxorubicin HCl	Haloperidol lactate
Fluorouracil	Heparin sodium (100 IU/mL)
Furosemide	Hydromorphone
Ganciclovir sodium	Lorazepam
Methotrexate sodium	Midazolam HCl
Metoclopramide HCl	Morphine sulfate (15 mg/mL)
Midazolam HCl	Nalbuphine HCl
Mitoxantrone HCl	Ondansetron HCl
Potassium phosphate	Pentobarbital sodium
Sodium bicarbonate	Phenobarbital sodium
	Potassium phosphate
	Sodium bicarbonate

TPN = total parenteral nutrition.

리고 포도당, 단백질, 전해질, 미량원소들로만 구성된 2-in-1제형은 수용성으로 상대적으로 안전성이 큰 반면 지질유제가 더 추가된 3-in-1제형은 유화제가 추가되어 불안정하다. 유화제는 pH 5~8에서 지질유제를 가장 안전한 음전하의 형태로 유지해 주므로 양이온이 포함된 약물이나 강산성, 강알칼리성 약물을 3-in-1제형과 혼합해서는 안 된다. 그 외에도 3-in-1제형의 안전성은 중성지방의 근원, 아미노산의 조성, 포도당의 점도, 전해질과 미량원소의 농도, pH에 영향을 받는다. 2-in-1제형과 3-in-1제형의 Y-site 배합적합성은 별도로 여러 문헌과 제조회사의 정보 등을 이용해야 한다(Table 6).¹⁸⁻²⁰

TPN에 약을 직접 혼합하는 경우에도 상호작용이 발생할 수 있으므로 TPN을 절대로 약물의 운반수단으로써 사용해서는 안 된다. 그러나 투여 가능한 정맥투여경로가 제한되거나 많은 약물 투여가 필요한 경우에는 부득이하게 TPN에 약을 직접 혼합하게 된다. 1가 이온들은 고농도로 TPN에 혼합되더라도 특별한 물리화학적 배합변화가 일어나지 않으나 2가, 3가 양이온들(Ca^{2+} , Mg^{2+})은 물리화학적 반응성이 커서 TPN 중에 포함된 성분들과 침전을 생성할 수 있다. 특히, 배합변화의 대표적인 예인 Ca과 P가 서로 혼합될 경우 calcium phosphate (CaHPO_4) 침전물이 생성되어 카테터(catheter) 폐색의 주요 원인이 되며 색전증(embolism)으로 인한 사망에까지 이를 수 있다. CaHPO_4 생성을 예방하기 위해서 조제된 TPN은 낮은 온도에서 보관하고 Ca제형은 안전성이 높은 Ca. gluconate염으로 사용하며 pH를 낮추어 용해도를 증가시키고 Ca과 P 이온 농도를 제한하며 P를 먼저 가하고 Ca을 이후에 가하는 순서로 혼합한다. 마지막으로 이미 혼합 조제된 TPN은 되도록 빠른 시일 내에 투여한다.¹⁷

그 외에 산염기 평형을 위해 정맥으로 투여하는 sodium bicarbonate (NaHCO_3)도 TPN과 혼합하는 경우 불용성인 calcium carbonate (CaCO_3) 침전물이 형성되므로 배합 금기되는 대표적 약물이다. Sodium bicarbonate를 투여할 때에는 TPN과 별도로 투여되거나 sodium bicarbonate 대신 침전물이 형성되지 않는 sodium acetate를 TPN에 혼합해서 사용할 수 있다. 지질유제가 포함된 3-in-1제형은 2-in-1제형보다 불안정하며 불투명하기 때문에 침전물이 생성되더라도 육안으로 확인이 어렵기 때문에 주의해야 한다.

정맥영양요법을 하는 환자에게 안전한 약물요법을 위한 가이드라인을 정리해보면 첫째, TPN을 투여하는 환자의 경우 정맥으로 투여되는 약물들이 많기 때문에 내강(lumen)이 여러 개인 카테터를 사용하는 것이 좋다. 둘째, 3-in-1제형은 매우 복잡한 조성을 가질 뿐 아니라 기본적으로 불안정하므로 각별한 주의가 필요하다. 셋째, 정맥으로 약물을 투여할 때에는 수액으로 충

분히 세척해준다. 넷째, TPN은 되도록 투여 직전에 혼합하고, 다섯째, 혼합된 약제의 효과를 확인하여 안전성을 예측한다. 마지막으로 배합적합성이 검증된 TPN과 약물 프로토콜을 병원마다 정리하여 통일된 지침서를 사용함으로써 안전한 약물 투여를 기대할 수 있을 것이다.²¹

결론

노인환자는 불량한 영양상태로 인해 경장영양과 정맥영양을 시행하는 경우가 흔하고 여러 가지 약물을 함께 투여하기 때문에 주의가 필요하다. 특히, 약물과 영양소간의 상호작용으로 인해 영양상태의 변화나 질환의 예후를 결정지을 수 있으므로 정확한 이해가 필요하다. 그러므로 적절한 영양지원을 수행하고 약물과 영양소의 상호작용을 예방하기 위해 불필요한 약물 사용은 피하고 되도록 단기간만 투여하며 약물의 치료효과나 영양지원의 순응도를 주기적으로 평가하는 것을 추천한다.

REFERENCES

1. Furman EF. Undernutrition in older adults across the continuum of care: nutritional assessment, barriers, and interventions. *J Gerontol Nurs* 2006;32(1):22-7.
2. Ministry of Health & Welfare. Korean Health Statistics 2009. Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3) [Internet]. Cheongwon:Ministry of Health & Welfare;2010 [cited Jul 1, 2013]. Available from: <https://knhanes.cdc.go.kr/>.
3. Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug-nutrient interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):304-10.
4. Morley JE, Mooradian AD, Silver AJ, Heber D, Alfin-Slater RB. Nutrition in elderly. *Ann Intern Med* 1988;109(11):890-904.
5. Aghdassi E, McArthur M, Liu B, Mcgeer A, Simor A, Allard J, et al. A comparison of the diet in a population of institutionalized Canadian elderly to the dietary reference intake. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):339S-40S.
6. High KP. Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1892-900.
7. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1908-14.
8. Baik HW. Nutritional disorder. In: Yoo HJ, Kim SY, Nam HW, Rho YK, Shin SH, Yoon JL, et al., eds. Textbook of geriatric medicine. 2nd ed. Seoul:Medicine Publishing Company;2005:378-90.
9. Chan LN. Drug-nutrient interactions. In: Shils ME, Shike M, Ross

- AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:1539-53.
10. Chan LN. Drug-nutrient interactions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(4):450-9.
  11. Jacquelyn AB, George B, Dan B, Sue FB, Donna C, Johns C, et al. A physician's guide to nutrition in chronic disease management [Internet]. Washington: The Nutrition Screening Initiative; 2002 [cited Jul 1, 2013]. Available from: <https://www.aafp.org/ansi>.
  12. Shin JS, Kim HS, Jeong HM, Jin YD. Interaction of warfarin and Korean traditional fermented soybeans. *JKSHP* 2005;22(1):10-8.
  13. Leibovitch ER, Deamer RL, Sanderson LA. Food-drug interactions: Careful drug selections and patient counseling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics* 2004;59(3):19-22.
  14. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):163-84.
  15. Michael SN, Eric F, Stephanie M. Drug-nutrient interaction: In: Merritt R, ed. *The A.S.P.E.N. nutrition support practice manual*. 2nd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2005:118-36.
  16. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother* 2000;34(7-8):896-905.
  17. Vanessa JK, Jay MM, Craig P. Parenteral nutrition formulation: preparation and ordering. In: Merritt R, ed. *The A.S.P.E.N. nutrition support practice manual*. 2nd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2005:97-107.
  18. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(11):1295-300.
  19. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(2):67-74.
  20. Kim HA. Interactions between medications and nutrients in patients receiving parenteral and enteral nutrition. *J Korean Soc Parent Enter Nutr* 2013;5(2):57-61.
  21. Stefan M. Basic in clinical nutrition: drug and nutritional admixtures. *e-SPEN* 2009;4(3):e134-6.