

## Major Depressive Disorder 질환성 노인 환자들의 치료제 평가

임옥정 · 이옥상 · 윤혜설\* · 최경식\*\* · 임성실#

충북대학교 약학대학, \*청주성모병원 약제부, \*\*한양대학교 약학대학  
(Received April 4, 2013; Revised April 15, 2013; Accepted April 22, 2013)

### Drug Use Evaluation of the Elderly Patient with Major Depressive Disorder

Ok-Jeong Lim, Ok Sang Lee, Hye-sul Yun\*, Kevin Kyungsik Choe\*\* and Sung Cil Lim#

*Department of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea*

*\*Department of Pharmacy, Cheongju STMary's Hospital, Cheongju 360-568, Korea*

*\*\*Department of Pharmacy, Hanyang University, Ansan 426-791, Korea*

**Abstract** — Depressive disorders are the most common psychiatric problem in the elderly. Most depression treatment guidelines emphasize treatment with antidepressant medication and recommend that benzodiazepine use be minimized for limited period, particularly to elderly patients. In order to evaluate appropriate use of antidepressants and benzodiazepine, retrospective review of prescriptions was performed. The study population are older than 65 years who had been newly diagnosed with major depressive disorder in specialty mental health at a community general hospital from January 1<sup>st</sup>, 2007 to October 31<sup>th</sup>, 2012 (N=373). Initial antidepressant accounted for 89.5% with SSRI, and escitalopram accounted for 60.9% of SSRI group. 79% or more of the patients were prescribed the recommended dosage. The maintenance rate for 4 weeks of initial antidepressant was 48% and 6 weeks was 39%. Treatment-discontinuation rate was 68% at 3 month. Alprazolam (short acting benzodiazepine) was prescribed the most, followed by clonazepam (long acting benzodiazepine) and then diazepam. 55% of patients received a duplicated prescription for short acting plus long acting benzodiazepine. 61% of patients used long acting benzodiazepines. Prescribed dosages of benzodiazepines were commonly within a recommended range, while no one was prescribed a appropriate period (up to 2 weeks) except for the early discontinued patients. Appropriate use of zolpidem was only 16.2%. The depressed elderly treated in specialty mental health mostly received long-term treatment with benzodiazepines in combination with antidepressants, guideline recommendations was not followed. Multi-disciplinary interventions like audit and feedback of benzodiazepine use are needed and education for the elderly is needed to properly maintain antidepressant treatment.

**Keywords** □ antidepressant, benzodiazepine, elderly, geriatrics, depression, anxiolytics

우울증은 어떤 연령에서도 영향을 줄 수 있고, 특히 65세 이상 노인 인구 10명 중 1명 정도가 이환되는 것으로 알려져 있을 만큼 가장 흔한 정신과적 질환 중 하나이며, 노년기의 삶의 질을 떨어뜨리는 주요한 요인이 된다.<sup>1,2)</sup> 일반적으로 노인의 자살률이 전체 연령 중에서 가장 높는데,<sup>3)</sup> 특히 한국의 65세 이상 노인의 자살률은 경제협력기구(Organization for Economic Co-operation Development, OECD) 국가 중에서도 다른 나라와 비교할 수 없는 수준으로 가장 높은 실정이다.<sup>4,5)</sup>

한국에서 주요 우울장애의 진단은 주로 정신질환 진단 및 통계 편람 4판(DSM-IV criteria)에 따르는데, 우울감이나 삶에 대

한 흥미 감소, 수면장애, 피로감, 식욕의 변화, 무가치감이나 죄책감, 사고-주의 집중력의 저하, 자살사고의 증상 중 5가지 이상이 2주 이상의 기간 동안 동시에 나타나는 경우에 진단이 된다. 이 중 우울감이나 삶에 대한 흥미 감소 중 한 가지는 반드시 포함되어야 한다.

우울증 치료는 비약물 치료와 약물 치료로 나누어진다. 비약물 치료에는 전기경련 치료 등이 포함되는데, 정신치료의 경우 약물 치료와 병행하는 경우 효과적인 것으로 알려져 있다. 약물 치료의 근간인 항우울제의 복용은 우울증을 조절하는 가장 효율적인 방법으로 SSRI가 널리 사용되고 있다.<sup>6)</sup> SSRI와 다른 2세대 항우울제 사이의 주요우울장애에 대한 효능과 효과는 거의 유사하지만, 부작용, 반응속도와 성기능, 수면과 같은 건강에 관련된 삶의 질 측면에서 선택된다(Table I).<sup>7)</sup> SSRI는 TCA에 비하여 내성이 좋고, 부작용이 적으며, 치료중단률이 낮고, 과용량을

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 043-261-3590 (팩스) 043-268-2732  
(E-mail) slim@chungbuk.ac.kr

Table I – Relative side effect profile of antidepressant drugs

Class	Generic name	Anticholinergic effect	Sedation	Orthostatic hypotension	Conduction abnormalities
SSRI	Citalopram	0	+	0	0
	Escitalopram	0	0	0	0
	Fluoxetine	0	0	0	0
	Paroxetine (CR)	+	+	0	0
	Fluvoxamine	0	0	0	0
	Sertraline	0	0	0	0
SNRI	Duloxetine	+	0	+	0
	Venlafaxine	+	+	0	+
	Milnacipran*	N/D	N/D	N/D	N/D
TCA	Amitriptyline	++++	++++	+++	+++
	Imipramine	+++	+++	++++	+++
	Nortriptyline	++	++	+	++
	Dothiepine*				
	Mianserine*	N/D	N/D	N/D	N/D
NDRI	Bupropion	+	0	0	+
NaSSA	Mirtazapine	+	++	++	+
MAOI	Moclobemide*	N/D	N/D	N/D	N/D
Others	Trazodone	++	++++	+++	+
	Tianeptine*	N/D	N/D	N/D	N/D

Reference) Pharmacotherapy 7th.

++++, high; +++, moderate; ++, low; +, very low; 0, absent.

\*: 참고자료에는 없으나, 작용기전상 추가된 약물.

N/D=no data(다른 약물과 비교한 자료가 없음).

복용하였을 때에도 환자가 사망하는 일이 거의 없어 대부분 1차 치료제로 권장된다.<sup>8)</sup> 노인에서도 심장독성이나 항콜린성 부작용이 거의 없는 장점으로 SSRI가 1차 치료제로 추천된다. 특히 SSRI 약물 중에서도 상호작용이나 부작용 면에서 가장 안전하다고 평가되는 escitalopram, sertraline이 추천되며, 항우울제의 단일요법이 권고된다. 우울증의 치료 가이드라인에 따라 다소 차이는 있으나, 초기 약물 치료를 시작한 후 치료적 반응을 평가하기 위한 기간은 대부분 4주를 권고하고 있고, 노인의 경우 약물 역동이나 신체 생리적인 면에서의 차이로 인해 6주가 권고되기도 한다. 이러한 최소한의 기간을 유지한 이후 다음 전략을 수립하고, 급성기 증상이 조절된 후에도 최소 4개월 이상의 유지치료를 권장하고 있다.<sup>9-11)</sup>

한국의 65세 이상 노인 인구 비율은 2000년에 7.2%로 이미 고령화 사회에 진입하였고 향후 2018년에는 14.3%가 되어 고령 사회가 되고, 2026년에는 20.6%가 되어 초고령사회가 될 것으로 예측하고 있다.<sup>12)</sup> 이처럼 노인 인구의 급속한 증가는 노인 환자의 증가로 이어지게 되고, 노인의 전반적인 특성을 고려한 적절한 합리적인 약물 치료에 대한 관심과 필요성이 점차 증가하고 있다. 미국을 비롯한 선진국에서는 노인 환자들에 대한 약물 사용 실태와 경향성을 지속적으로 분석해 오고 있고, 이런 근거를 바탕으로 노인 환자에게 부적절한 처방의 분류 및 기준을 제시하여 부적절한 약물 사용의 비율을 낮추려는 노력을 하고 있다.<sup>13)</sup> 대표적인 선별 도구로 미국의 Beers criteria가 있으며, 노인에서 약물 치료의 적절성과 부적절한 약물 사용을 평가하는 수

단으로 널리 사용되고 있다. Beers criteria를 이용한 국내외의 여러 연구에서 장시간 작용하는 벤조디아제핀의 부적절한 사용은 TCA와 함께 다빈도로 지적이 되어 있다.<sup>14-17)</sup>

노인 우울증은 다른 연령에 비해 단극성 우울장애가 흔하고 건강상태에 대한 불안감과 다양한 신체 증상의 발현, 잠자기 어려움, 초조 등의 증세를 더 많이 호소한다. 집중력과 기억력의 저하 역시 노인 우울장애의 주된 증상이며 특히 질환의 정도가 심한 경우 두드러진다.<sup>9)</sup> 우울증에서 불안이 공존하는 경우는 매우 흔하고, 우울증 환자의 60~96%는 불안증상을 호소하며, 불안장애 환자들의 45~75%는 우울증상을 나타낸다.<sup>18)</sup> 여러 항우울제는 우울증상과 함께 공존하는 불안증상에 대해서도 효과를 나타낸다. 그러나, 항우울제의 이러한 효과는 일반적으로 수 주가 소요되기 때문에 증상의 즉각적인 경감을 위해 벤조디아제핀을 함께 처방하게 된다.<sup>19,20)</sup> 지용성이 높은 Diazepam은 신속히 흡수, 분포하게 되어 복용후 30-60분 이내에 항불안효과가 발현되며, 임상적으로 환자들은 빠른 약효와 함께 졸음, 통제의 어려움과 같은 불쾌감을 경험하기도 한다. Rickels 등(2001)의 연구에서 범불안장애가 동반된 경우 처음 2주 동안 신체 증상들의 개선에 효과적이라고 보고되어 있고,<sup>21)</sup> Furukawa 등(2001)의 연구에서는 치료기간을 4주까지 유지하는데 항우울제를 단독으로 사용한 것보다 벤조디아제핀과 병용하는 것이 효과적이라고 보고되어 있다.<sup>22)</sup> 그러나, 대부분의 가이드라인에서 공통적으로 권고하는 사항은 벤조디아제핀의 사용을 최소화하고, 증상에 따라 조절해야 한다는 것이다. 특히, 노인 환자에서는 작용시간이 긴 벤조디아

제핀의 사용을 피하고, 가급적 작용시간이 짧은 벤조디아제핀으로 최소한의 기간 동안만 사용하도록 권고하고 있다. 영국의 NHS에서 발간되는 진료지침서인 NICE guideline 'Depression'의 'Clinical Guideline 90(CG90), 2009'에서도 벤조디아제핀의 사용을 2주 이하로 제한하고 있다. Zolpidem은 벤조디아제핀 이후 새로이 개발된 수면제로 비 벤조디아제핀 계열로 분류되지만, 벤조디아제핀 수용체에 선택적 효현제로 작용하여, 효능 및 부작용이 벤조디아제핀과 매우 유사하다. Zolpidem의 반감기는 2.5시간으로 매우 짧고, 작용 발현시간이 30분 이내이며, 활동성 대사물이 없고, 내약성이 우수한 장점이 있으나, 복용 후 전진성 기억상실과 같은 인지기능 저하가 드물지 않게 나타나고 노인에서 역시 낙상의 위험을 증가시켜 주의가 필요한 약물이다. Beers criteria(2012)에서는 zolpidem의 만성적인 사용을 노인에게 잠재적인 부적절한 처방으로 규정하고, 90일 미만으로 사용할 것을 권고하고 있다.

노인 우울증 환자를 대상으로 항우울제나 벤조디아제핀의 사용 현황에 대한 연구가 국내에서도 미미하게 있긴 하지만, 최근 개정된 우울증 치료 가이드라인이나 criteria의 내용이 반영된 연구가 없고, 특히 정신과 영역에서 항우울제 및 벤조디아제핀의 사용 평가가 이루어진 연구는 매우 드물다. 이에 고령화 사회의 한국의 노인에서 우울증 치료시 적절한 약물의 사용과 벤조디아제핀의 오남용에 대한 평가를 하고자 한다.

## 연구방법

### 대상 및 기간

2007년 1월 2일부터 2012년 10월 31일까지의 기간 중 지역의 일개 종합병원 외래 정신과에서 우울증을 진단받은 65세 이상 노인 환자의 처방 내역을 후향적으로 검토하였다.

#### (1) 포함기준(Inclusion criteria)

① 65세 이상으로 연구기간 동안 최초로 우울증을 진단 받고 항우울제를 1회 이상 처방 받은 환자

② 벤조디아제핀과 병용요법 중인 환자

#### (2) 제외기준(Exclusion criteria)

① 연구기간 내에 우울증 진단을 받았으나 약물 치료를 하지 않은 환자

② 벤조디아제핀과 병용하지 않고 항우울제를 단독으로 사용한 환자

③ 우울증이 재발하였거나, 연구기간 이전부터 치료가 유지되는 환자

### 처방 평가방법

연구기간 중 연속성이 인정되는 가장 긴 치료기간의 처방에 대하여 다음과 같은 항목을 평가하였다. 연속된다고 판단한 기

준은 처방 시작일에서 총 투약일수를 더한 처방 종료일과 다음 처방 시작일 사이의 간격이 이전 처방의 총 투약일수의 절반보다 짧은 경우로 정하였고, 처방 종료일과 이어지는 처방 시작일이 이전 처방의 총 투약일수의 절반보다 긴 경우에는 처방이 연속되지 않는 것으로 정하였다.

#### (1) 항우울제 처방 평가

① 초기 약물의 선택 항우울제의 효능 및 부작용의 종류와 정도를 고려하여 약물을 선택하게 되는데, 일반적으로 SSRI가 추천이 되고, 노인 우울증에도 심장 독성이나 항콜린성 부작용이 거의 없는 장점으로 SSRI가 1차 약제로 추천이 된다. 이에 초기 약물로 SSRI로 시작한 비율을 조사하였다.

② 처방 용량의 적절성 각 약물의 제품 설명서를 기준으로 노인의 추천 용량을 설정하였다. 제품 설명서 상에 기준이 제시되지 않은 경우, Pharmacotherapy 7th(2007), Applied therapeutics-The Clinical Use of Drugs 8th(2005), Micromedex®, Lexicomp® 등의 자료를 검색하여 노인의 추천 용량 범위를 설정하였다. 이에 따라 처방용량의 적절성을 평가하였으며, 추천 용량보다 고용량으로 사용된 경우, "부적절한 처방"으로 평가하였다.

#### ③ 초기 약물의 유지기간

여러 가이드라인에서 초기 항우울제의 효과를 평가하기 위한 기간으로 일반적으로 4주, 노인에서는 6주가 제시되고 있어 이 두 기간을 기준으로 하여 초기 약물의 유지기간을 조사하였다.

#### ④ 전체 치료기간

우울증의 급성기 증상 조절 후에도 유지치료가 중요하고, 치료 중단률이 높은 점을 고려하여 3개월 이상 치료가 유지되는 비율을 조사하였다.

#### (2) 벤조디아제핀 처방 평가

##### ① 작용시간별 처방 빈도

불안을 동반한 노인 우울증에 단시간 작용 벤조디아제핀의 사용을 권고하고 있어 성분별 처방 빈도를 작용시간을 기준으로 하여 분석하였다. 벤조디아제핀의 반감기 24시간을 기준으로 하여 24시간 미만인 약물은 단시간 작용 제제로, 약물 자체나 대사체의 반감기가 24시간 이상인 경우 장시간 제제로 구분하였다(Table IV).

##### ② 처방 용량의 적절성

각 약물의 제품 설명서를 기준으로 노인의 추천 용량을 설정하였다. 제품 설명서 상에 기준이 제시되지 않은 경우, Pharmacotherapy 7th(2007), Applied therapeutics-The Clinical Use of Drugs 8th(2005), Micromedex®, Lexicomp® 등의 자료를 검색하여 노인의 추천 용량 범위를 설정하였다. 이에 따라 처방용량의 적절성을 평가하였으며, 추천 용량보다 고용량으로 사용된 경우, "부적절한 처방"으로 평가하였다.

동일 성분의 p.r.n 약물이 한 처방전에 중복되어 있는 경우 해당 용량을 용량 범위의 최대 용량에 포함시켜 분석하였다.

③ 투여기간

대부분의 가이드라인에서 노인에서 벤조디아제핀의 사용은 최소한의 기간만 권고하고 있고, 불안을 동반한 우울증의 증상 조절에 2주 이하로 사용하는 것이 추천되어 2주를 기준으로 하여 투여기간의 적절성을 평가하였다.

④ Zolpidem 처방 분석

Zolpidem은 non-benzodiazepine 계열로 분류되지만, 벤조디아제핀 수용체 효능제로서 효능 및 부작용, 위험성이 벤조디아제핀과 유사하여 대상 약물에 포함시켰다. 용량의 적절성 기준은 노인의 권고용량으로 시작하였는지 여부를 조사하였고, 투여기간의 적절성 기준은 Beers criteria에서 제시한 90일을 기준으로 하였다.

통계방법

연구의 모든 자료는 통계 분석 프로그램인 SPSS(Version 20.0)와 Microsoft Excel(Version 2010)을 통해 분석하였다.

연구결과

연구대상자의 특성

본 연구에 포함된 321명의 환자 중 여성이 74%, 남성이 26%

를 차지하였고, 연령별로는 65세에서 69세 이하의 환자가 41%, 70세에서 79세 이하의 환자가 51%를 차지하였다. 진단명으로는 '상세불명의 우울증 에피소드'에 해당하는 'F329'가 58%를 차지하였다(Table II).

항우울제 처방 평가

전체 환자 중 단일요법으로 시작된 환자는 230명(71.6%), 병용요법으로 시작된 환자는 91명(28.3%)으로 파악되었다. 이 중 단일요법 환자에 대하여 항우울제 처방을 평가하였다.

**초기 약물의 선택** - 우울증 치료의 중심이 되는 항우울제를 처방 빈도별로 살펴본 결과, 89.5%의 환자에서 SSRI로 적절하게 시작되었고, 뒤이어 SNRI가 6.1%, TCA가 3.0%, 기타 1.4%를 차지하였다.

성분별 다빈도 처방으로는 SSRI 중 escitalopram이 61%로 가장 많이 사용되었고, fluoxetine이 23%, paroxetine이 16%의 순으로 나타났다(Fig. 1).

**처방 용량의 적절성** - 항우울제의 용량 적절성 평가 결과에서는 79% 이상의 환자가 노인 권고량을 사용하였고, 14%의 환자에서는 고용량으로 사용하였다. TCA의 경우, 모든 성분에서 권고량에 비해 상대적으로 저용량으로 사용된 것을 확인하였다(Table III).

**초기 약물 유지기간** - 4주와 6주를 기준으로 초기 약물이 유지되었는가를 확인한 결과, 4주 이상으로 유지된 비율은 48%이었

Table II - General characteristics of study patients

Parameter	Number of patients (% of patients)
Gender	
Male	85(26%)
Female	236(74%)
Age (years)	
65~69	132(41%)
70~74	100(31%)
75~79	65(20%)
80~84	15(5%)
85~	9(3%)
Diagnosis	
F32 (Mild depressive episode)	79(25%)
F321 (Moderate depressive episode)	48(15%)
F322 (Severe depressive episode without psychotic symptoms)	9(3%)
F329 (Depressive episode, unspecified)	185(58%)
Total	321(100%)

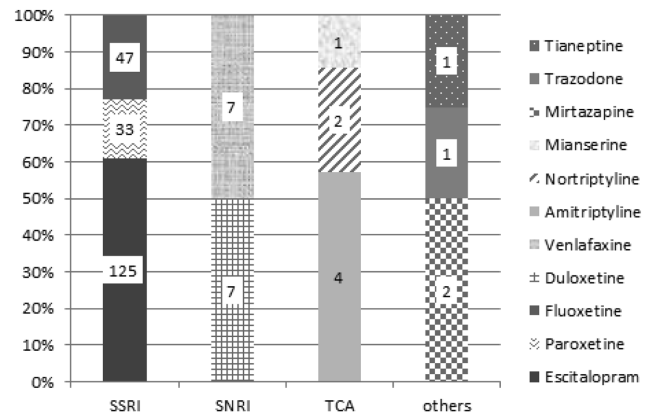


Fig. 1 - Proportions of prescribed antidepressant per drug class.

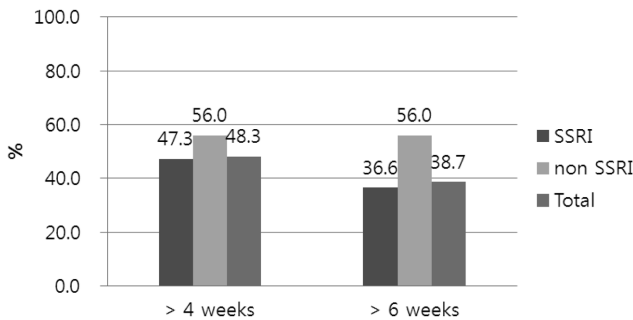
Table III - Frequently prescribed antidepressant dose range compared to recommended appropriate dose and proportion of high dose

Generic name	Adult dose (mg/d)	Geriatric dose (mg/d)	Dose range (mg/d)	No. pts of appropriate dose	No. pts of high dose
Escitalopram	10~20	5~10	5~20	104 (83%)	21 (17%)
Paroxetine	25~75	12.5~50	12.5~25	33 (100%)	0
Fluoxetine	20~60	Initial) 10	Initial) 10~30	37 (79%)	10 (21%)
Duloxetine	30~90	30~60	30~60	7 (100%)	0
Venlafaxine	37.5~225	37.5~75	37.5~112.5	6 (86%)	1 (14%)
Amitriptyline	25~300	10~25	5~15	4 (100%)	0
Nortriptyline	25~200	30~50	5~20	2 (100%)	0

**Table IV** – Classification of benzodiazepines and zolpidem

	Generic name	Elimination half life (hr)	Adult dose (mg/d)	Geriatric dose (mg/d)
Short acting BZD	Alprazolam	12~15	0.75~4	0.25~0.75
	Lorazepam	10~20	2~6	0.5~2
	Triazolam	1.5~5	0.125~0.5	0.125
Long acting BZD	Chlordiazepoxide	5~30	15~100	=40
	Clonazepam	30~40	1.5~20	0.25~3
	Diazepam	20~80	2~10	2~5
	Flurazepam	>100	15~30	15
Others	Zolpidem	2.5	10	5

BZD: benzodiazepine.



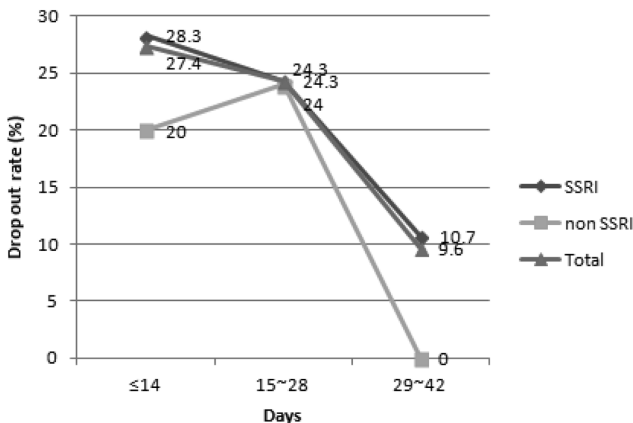
**Fig. 2** – Rate of 4 weeks or 6 weeks maintained antidepressant in initial therapy.

고, 6주 이상으로 유지된 비율은 39%로 나타났다. 약물 기전별로는 SSRI 군(n=205)에서 4주 이상 유지된 비율이 47.3%, 6주 이상 유지된 비율이 36.6%이었다(Fig. 2).

**전체 치료기간** – 전체 환자 중 3개월 이상 치료를 유지한 비율(N=230)은 32%이었다. 약효군별로는 SSRI군(n=205)에서 32%, non SSRI군(n=25)에서 32%로 동일하게 나타났다.

기간별로 치료 중단률을 조사한 결과, 초기 2주 이내에 치료를 중단하는 비율이 27.4%이었고, 2~3주 사이가 24.3%, 4~6주 사이가 9.6%로 조사되었다(Fig. 3).

항우울제의 사용은 초기 약물 선택이나 용량 사용은 비교적



**Fig. 3** – Drop out rate of drug therapy by period.

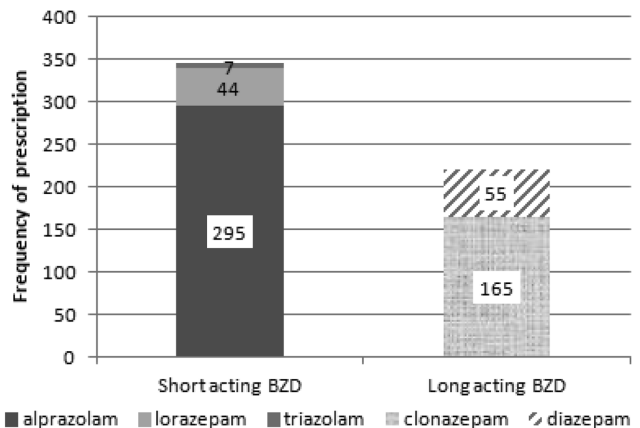
적절하였으나, 초기 약물의 유지기간이 적절하게 지켜지는 비율 및 3개월 이하, 특히 초기 2주 이내에서 치료 중단 비율이 매우 높은 문제점을 확인하였다.

**벤조디아제핀 처방 평가**

**약물별 처방 빈도** – 약물별 처방빈도를 조사한 결과, 단시간 작용 벤조디아제핀인 alprazolam이 가장 다빈도로 사용되었다. 그러나, 작용시간을 기준으로 분류한 결과에서는 전체의 55% 환자에서 장시간 작용 벤조디아제핀과 단시간 작용 벤조디아제핀이 중복투여되었고, 단시간 작용 벤조디아제핀만 사용한 비율은 39%이고, 장시간 작용 벤조디아제핀만 사용한 비율이 6%이었다. 장시간 작용 벤조디아제핀의 사용은 단독 및 중복투여를 포함하여 전체의 61%로 나타났다. 성분별로는 alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam의 순으로 다빈도로 사용되었다(Fig. 4).

**처방 용량의 적절성 평가** – 처방 약물의 대부분에서 노인의 권고용량으로 사용되었고, alprazolam은 약 25%에서 권고용량 이하로 사용되고 있는 것으로 확인되었다(Fig. 5).

**투여기간의 적절성 평가** – 벤조디아제핀을 사용한 전체 환자를 대상으로 2주 이하로 적절하게 사용한 비율이 33%이었다. 치료 중단률이 높은 점을 고려하여 항우울제를 3회 이상 처방받은 환자를 대상으로 하여 투여기간을 조사한 결과, 2주 이하로 적절



**Fig. 4** – Type of benzodiazepines for antidepressant therapy.

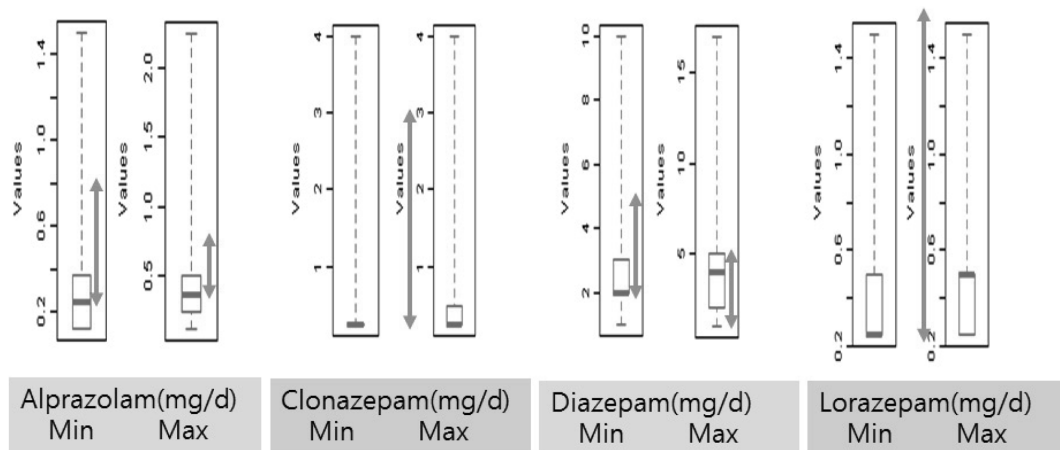


Fig. 5 – Dose range of frequently prescribed benzodiazepines compared to recommended dose. \* Arrows in the middle showed geriatric recommended dosage ranges.

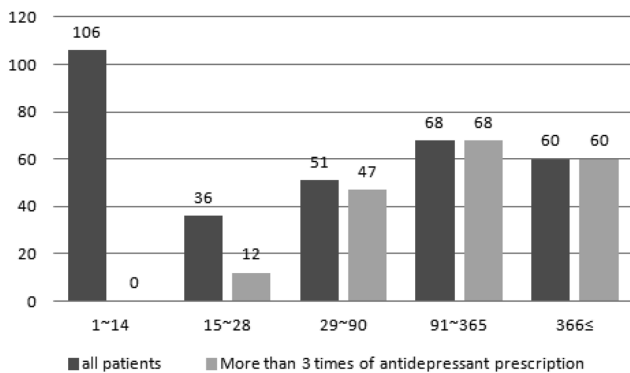


Fig. 6 – Medication days of benzodiazepine for antidepressant therapy.

한 기간동안 사용된 환자는 한 명도 없었다(Fig. 6).

**Zolpidem 처방 분석** – 벤조디아제핀 병합 그룹 중 zolpidem 처방에 대하여 분석하였다. 용량에 관한 기준에서, 노인 권고량인 5 mg/day으로 적절히 사용한 비율은 35.1%이었다. 또한 투여 기간을 기준으로 보았을 때, 90일 이하로 적절하게 사용한 비율

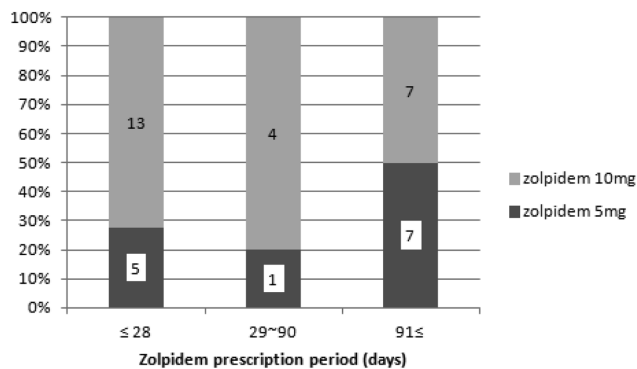


Fig. 7 – Proper dose and administration period of zolpidem.

은 62.1%로 나타났다. 그러나, 적절한 용량과 기간으로 사용한 비율은 16.2%이었다(Fig. 7).

### 고 찰

본 연구는 2007년 1월부터 2012년 10월까지 지역 종합병원 외래 정신과에서 우울증을 진단받은 65세 이상 노인 환자에 사용된 항우울제와 벤조디아제핀의 처방 양상을 후향적으로 평가한 것이다.

연구에 포함된 환자 321명 중 여성이 남성의 약 3배를 차지하였고, 60~70대의 환자가 전체의 90% 이상을 차지하였다. 진단 명별로는 '상세불명의 에피소드'가 가장 많이 분포하였는데, 본 연구기관의 특성상 대부분의 환자에서 진단 도구를 사용하여 진단을 하지 않고, 처방의사의 판단에 따라 진단하였기 때문일 것으로 사료된다.

항우울제의 사용에서 초기 약물의 선택은 SSRI가 89.5%로 나타나 노인 우울증에 1차 추천약물로 대부분 적절하게 사용하는 것을 확인하였고 SSRI 중에서도 약물상호작용이나 부작용이 적고, 사용 중단시의 문제가 덜 생긴다는 장점으로 노인에게 추천되는 escitalopram의 처방 비율이 가장 높은 것은 바람직한 결과이다. 뒤이어 다빈도로 사용된 SNRI는 6.1%로 사용 비율은 낮았지만, APA(2010)의 우울증 치료 가이드라인에서 SSRI와 함께 1차 선택약물이며, SSRI보다 빠른 작용시간이 필요한 경우 추천이 된다.<sup>10)</sup> 그러나, SNRI중 duloxetine은 노인 환자를 대상으로 한 임상데이터가 충분하지 않고, 이 계열의 약물이 어지러움, 오심, 구토, 혈압 상승과 같은 부작용으로 인한 치료 중단률이 가장 높다는 단점이 있어 주의가 필요하다.<sup>23)</sup>

항우울제의 용량 적절성 평가에서 약 80% 이상의 환자가 노인 권고량을 사용하였고, 대부분의 약물에서 처방용량의 최빈값이 초기 치료용량 범위에 있었다. TCA의 경우 대부분 노인 권

고량의 범위에 미치지 못하는 저용량으로 사용되고 있었는데 항콜린작용 및 기립성저혈압과 같은 노인에서 더 민감하게 나타날 수 있는 부작용을 고려하여 우울증 치료를 위해서 요구되는 고용량보다(50~150 mg/day), 신경통증, 편두통 등 통증조절에 사용되는 저용량으로(10~25 mg/day) 사용된 결과로 사료된다. 실제 항우울제 사용에 대해 보고된 여러 연구에서 TCA가 저용량으로 투여되는 데는 부작용이나 독성 측면에서의 우려로 인해 저용량으로 투여된다고 보고하였다.<sup>24)</sup> 반면에 용법이 단순한 SSRI는 대부분의 역학 연구에서 효과적인 용량으로 처방되고 있다고 보고하고 있어 본 연구 결과와도 일치하는 것을 확인하였다.<sup>25)</sup>

항우울제의 초기 약물 유지기간을 조사한 결과에서, 일반적으로 추천되는 4주 이상 유지된 비율이 48%, 노인에서 권고되는 6주 이상 처방이 유지되는 비율은 39%로 나타나, 권고사항이 적절히 준수되지 않고 있으며, 전체 치료기간이 3개월 이상 유지되는 비율은 32%로 초기 중단률이 높은 것을 확인하였다. 초기 약물 유지기간이 적절히 준수되지 않는 것은 약물의 최대 효과가 나타나기 이전에 다른 약물로 빈번히 교체되어 의료 비용의 손실이 예상되며, 환자 측면에서는 약물 치료의 효과를 의심하거나, 불신하게 되어 순응도를 떨어뜨리는 주요한 요인이 될 수 있다. 또한 3개월 이상 치료가 유지되는 비율이 낮은 것은 우울증에서 급성기 증상을 조절하고 재발 방지를 위해 충분한 기간 동안(가이드라인마다 차이는 있으나 최소 4개월 이상) 유지치료를 권장하고 있는 것과는 달리 임상현장에서는 조기 치료 중단이 매우 흔하다는 국내외의 연구와 유사한 결과를 보여주고 있다. 2008년 심사평가원 연구실 보고에 따르면 노인우울증 환자의 3개월 순응도가 25% 수준이었고, 노인을 포함한 성인에서 3개월 이상 치료를 유지한 환자가 27.6%인 결과에 비하면,<sup>26)</sup> 본 연구기관의 3개월 순응도는 32%로 오히려 높은 편이라 할 수 있다. 치료 시작 6개월에 치료 순응도가 47%로 높게 나타난 한 연구에서는 매달 전화로 항우울제 치료를 지속하고 있는지를 확인하고 격려하였기 때문인 것으로 파악되었다.<sup>27)</sup>

치료 중단률을 기간별로 나누어 확인한 결과, 초기 2주 이내 중단하는 비율이 27.4%, 이를 포함하여 4주 이내에 중단하는 비율이 51.7%로 나타났다. 3개월 이상 치료 유지 여부를 결정하는데 초기 4주가 매우 중요한 시기이며, 치료 순응도 및 관해율을 높이기 위해 환자 및 보호자 교육을 시행하는 경우 우울증 치료 초기 2주 이내가 가장 효과적인 시기가 될 것으로 사료된다. 약사의 복약지도의 역할은 아무리 강조해도 지나침이 없지만, 특별히 정신과 영역에서만은 개인적이거나 민감한 사항으로 여겨 최소한으로만 적용되고 있는 것이 현실이다. 현재의 복약지도는 환자의 치료유지 및 관해 성공률을 향상시키는데 그다지 효과적이지 않고, 약물 치료에 대해 부정적인 인식을 가진 채 치료를 중단하는 비율이 높은 것을 본 연구 결과를 통해서 확인하였다. 복약지도 시 효능 및 효과와 부작용에 대한 설명이 이루어지

는데 의사의 처방 목적에 부합되지 않을 경우 불신이 초래되거나 환자의 불안감이 조성되어 약 복용을 꺼려하게 되거나 치료를 임의로 중단하게 될 우려가 있어 신중하게 접근하는 것이 중요하다.<sup>28)</sup> 보다 효과적인 치료용 향상을 위해 약사 및 의료진을 포함한 다양한 분야의 전문가들과의 co-work이 매우 중요하고, 향후 정신과 영역에서의 우울증 치료에 대한 팀 의료도 적극적으로 고려되어야 할 것이다.

벤조디아제핀은 노인에서 다양한 적응증으로 가장 많이 남용되는 약물이다. 약물의 남용 및 의존이 우울증과 공존하게 되는 경우 특히 자살의 위험성이 높아지며, 노인의 자살은 사회적인 관심사로 85세 이상 노인의 자살률은 일반 인구의 5배에 이르는 것으로 보고되었다.<sup>29)</sup> 벤조디아제핀의 처방 분석 결과에서는 단시간 작용 약물의 처방 비율이 39%, 장시간 작용 약물의 처방 비율이 61%로 장시간 작용 약물이 더 흔하게 사용되는 것으로 나타났다. 또한 절반 이상의 환자에서는 단시간 작용 약물과 장시간 작용 약물이 중복투여되고 있었다. 노인의 약력학적 특성을 고려할 때 벤조디아제핀에 대한 민감도가 증가하고, 장시간 작용 약물의 대사가 지연되어 약효 및 부작용이 증가할 위험성이 더욱 크다. Beers criteria(2012)에서는 2002년의 장시간 작용 벤조디아제핀의 사용을 피하고, 가급적 단시간 작용 벤조디아제핀을 주의하여 사용하라는 권고안에서 부작용 및 위험성이 작용시간의 길고 짧음과 상관없이 유사하다고 결론지어 불면, 초조 또는 섬망 조절에 모든 벤조디아제핀의 사용을 제한하는 것으로 내용이 개정되었다. 우울증 치료에서의 벤조디아제핀이 대부분 불면, 불면, 초조 증상 조절에 사용되는 것을 고려한다면 벤조디아제핀의 부작용이나 위험성을 인식하지 않은 잠재적으로 부적절한 처방의 남용이 매우 심각하다고 할 수 있다.

벤조디아제핀의 용량은 대부분 노인 권고용량으로 사용되는 것을 확인하였고, alprazolam과 diazepam을 제외하고는 중간값이 초기 치료용량에 근접한 저용량이 사용된 것으로 나타났다. alprazolam은 환자의 약 25%에서 권고용량 이하로 사용되었는데 다빈도로 장시간 작용 약물과 중복투여되고 있는 것을 고려한다면, 유효용량의 단독 제제를 사용하는 것보다 비효율적이고, 불필요하게 오용되고 있는 부분으로 사료된다. 또한 노인에서의 권고 용량에 대한 범위가 참고 자료마다 편차가 매우 크고, 약품 설명서에는 '저용량으로 시작'이라는 기준을 명확히 제시하지 않는 약물이 많아 임상에서 효율적으로 사용할 수 있는 기준안이 마련되어야 할 것이다. 벤조디아제핀의 투여기간을 2주를 기준으로 적절성을 평가한 결과에서는 조기에 치료가 중단된 환자를 제외하고는 적절한 기간 동안 사용된 환자는 한명도 없어 벤조디아제핀이 우울증 치료에서 항우울제와 함께 만성적으로 사용되고 있는 것이 문제점으로 확인되었다. 이는 Antonio 등(2007)이 보고한 정신과 영역에서 저용량의 벤조디아제핀이 장기간 처방되고 있다는 연구 결과와도 일치하는 것이다.<sup>30)</sup>

벤조디아제핀의 병합 그룹 중 zolpidem 처방 분석 결과에서는 적절한 용량과 적절한 투여기간을 만족하는 비율이 16.2%로 대부분의 환자에서 부적절하게 사용되고 있었다. 투여기간 보다 용량을 부적절하게 사용하는 비율이 더 큰 것으로 나타났다. Zolpidem은 벤조디아제핀 약물보다 의존성이나 내성, 남용의 우려가 낮은 것으로 여겨지지만, 여러 연구에서 고용량을 만성적으로 사용하는 경우 환각, 망상 등의 부작용이 나타나고, 골절에 대한 위험도 벤조디아제핀 약물에 비해 차이가 없거나<sup>31-33)</sup> 오히려 높은 것으로 나타나<sup>34)</sup> 노인 환자에 용량과 투여기간을 고려하여 처방해야 하고 벤조디아제핀과의 중복 투여는 중추신경계 억제효과를 과도하게 상승시킬 수 있어 신중하게 사용되어야 할 것이다.

노인 우울증 환자에서 항우울제와 벤조디아제핀의 적절한 사용에 대하여 살펴본 결과, 우울증의 치료 유지율이 매우 낮고, 특히, 초기의 치료 중단률이 높다는 것과, 치료가 유지되는 환자 대상으로는 벤조디아제핀의 만성적인 사용이 문제점으로 파악되었다. 우울증으로 의료기관을 이용하는 환자 수는 점차 증가하고 있어 긍정적이지만, 우울증이 재발하기 쉽고 장기적으로 치료가 필요한 질환이므로 낮은 치료율과 높은 치료 중단률을 개선시키기 위한 여러 대책들이 모색되어야 할 것이다. 우울증이 정상적인 노화과정이지 아니라 치료해야 할 질병이라는 것을 널리 홍보하고, 정신과 치료에 대한 편견 및 항우울 약물의 중독성 등을 우려하는 환자와 보호자에게 올바른 정보를 제공할 수 있는 교육 프로그램이 필요하다. 또한 지역이나, 의료기관별, 진료의사별 우울증 약물 치료의 차이가 크지 않도록 한국형 노인 우울증 치료 가이드라인이 정립되어야 하겠다. 벤조디아제핀의 남용에 대하여 초기 항우울제와의 병용시 불안 증상을 빠르게 조절할 수 있는 장점은 있지만, 장기 사용으로 인한 의존과 부작용을 인지하여 단기간만 효율적으로 사용하도록 의료진의 인식 전환이 필요하고, 근거를 바탕으로 하여 현재의 1회 처방일수 제한보다는 연속된 처방일수를 제한하는 등의 제도적인 보완이 필요하다.

본 연구는 단일기관에서 이루어진 후향적인 연구로 한계점이 있다. 이러한 연구를 바탕으로 미래에 다기관에서 대규모로 전향적인 연구를 통한 추가적인 연구 검토가 필요할 것으로 사료된다.

## 사 사

이 논문은 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(2010-0003810).

## 참고문헌

- 1) 김남순, 김경훈, 이승미, 백종우, 이병란 : 우울증 환자의 의료이용 및 질 수준, 건강보험심사평가원 연구보고서 (2008).
- 2) Blazer, D. : Depression in the elderly. *N. Eng. J. Med.* **320**, 164 (1989).
- 3) Conwell, Y, Pearson, J. L. : Theme issue: Suicidal behaviors in older adults (Edt.). *American Journal of Geriatric Psychiatry* **10**, 359 (2002).
- 4) 통계청 : 2009년 사망원인결과 (2010).
- 5) Organization for Economic Co-operation Development. OECD health data : Statistic Indicators for 30 Countries. Paris: Organization for Economic Co-operation Development (2010).
- 6) Potter, W. Z., Rudorfer, M. V and Mangi, H. : The pharmacologic treatment of depression. *N. Eng. J. Med.* **325**, 633 (1991).
- 7) Coupland, C., Dhiman, P, Morriss, R., Arthur, A., Barton, G. and Hippisley-Cox, J. : Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* **343**, d4551 (2011).
- 8) Anderson, I. M. : Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br. Med. Bull.* **57**, 141 (2001).
- 9) 기백석, 김소연 : 노인 우울증의 임상적 치료 지침. *생물치료정신의학회지* **9**, 112 (2003).
- 10) APA : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, third edition (2010).
- 11) NICE clinical guideline 90: The Treatment and Management of Depression in Adults, NHS (National Health Service) (2009).
- 12) 통계청 : 장래인구추계 (2010).
- 13) 홍창형, 오병훈 : 노인 환자에서의 부적절한 약물 처방. *대한의사협회지* **52**, 91 (2009).
- 14) 정현, 서예원, 전수정, 이은숙, 이병구, 김광일 : 노인의료센터를 운영하는 병원의 고령입원환자에 대한 부적약물 사용현황 분석. *한국병원약사회* **24**, 115 (2007).
- 15) Curtis, L. H., Ostbye, T., Sendersky, V, Hutchison, S., Dans, P. E., Wright, A., Woosley, R. L. and Schulman, K. A. : Inappropriate prescribing for elderly american in a large outpatient population. *Arch. Intern. Med.* **164**, 1621 (2004).
- 16) Laroche, M. L., Charmes, J. P, Nouaille, Y., Fourrier, A., Merle, L. : Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging* **23**, 49 (2006).
- 17) Rigler, S. K., Jachna, C. M., Perera, S., Shireman, T. I. and Eng, M. L. : Patterns of potentially inappropriate medication use across three cohort of older medicaid recipients. *Ann. Pharmacother.* **39**, 1175 (2005).
- 18) 김형섭 : 불안-우울증의 치료. *대한정신약물학회지* **11**, 111 (2000).
- 19) Berk, M. : Selective serotonin reuptake inhibitors in mixed anxiety-depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **15**, S41 (2000).
- 20) Schoevers, R. A., Van, H. L., Koppleman, V, Kool, S. and Dekker, J. J. : Managing the patient with co-morbid depression and an anxiety disorder. *Drugs* **68**, 1621 (2008).



- 21) Rickels, K., Downing, R., Schweizer, E. and Hassman, H. : Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch. Gen. Psychiatry* **50**, 884 (1993).
- 22) Furukawa, T. A., Streiner, D. L. and Young, L. T. : Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? *Journal of Affective Disorders* **65**, 173 (2001).
- 23) 강이현, 지익성, 이민수 : 우울증 환자에 있어서 1차 단독약제로 가장 적절한 항우울제는 무엇인가? 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료 지침서 **11** (2008).
- 24) Donoghue, J. : Sub-optimal use of tricyclic antidepressants in primary care. *Acta Psychiatr. Scand* **98**, 429 (1998).
- 25) Dunn, R. L. : Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: Comparison with treatment guidelines. *J. Psychopharmacol.* **13**, 136 (1999).
- 26) Olfson, M., Steven, C., Michael, M. and George, J. : Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the united states. *Am. J. Psychiatry* **163**, 101 (2006).
- 27) Demyttenaere, K., Enzlin, P., Dewe, W., Boulanger, B. and De Bie, J. : Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J. Clin. Psychiatry* **62**, 30 (2001).
- 28) 홍경자 : 의약정보제공학, 서울, 신일상사, 217 (1999).
- 29) Blow, F. C., Brockmann, L. M. and Barry, K. L. : Role of alcohol in late-life suicide. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **28**, S48 (2004).
- 30) Antonio, V., Massimo, G., Andrea, C. and Corrado, B. : Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: Low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **63**, 867 (2007).
- 31) Buscemi, N., Vandermeer, B., Friesen, C., Bialy, L., Tubman, M., Ospina, M., Klassen, T. P. and Witmans, M. : Manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Evid. Rep. Technol. Assess (Summary)* **125**, 1 (2005).
- 32) Vermeeren, A. : Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* **18**, 297 (2004).
- 33) Zint, K., Haefeli, W. E., Glynn, R. J., Mogun, H., Avorn, J. and Sturmer, T. : Impact of drug interactions, dosage, and duration therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **19**, 1248 (2010).
- 34) Wang, P. S., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Mogun, H. and Avorn, J. : Zolpidem use and hip fractures in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* **49**, 1685 (2010).