

정신건강의학과 개방병동 입원 환자의 진단군별 약물 처방 경향 변화 : 경기도 소재 일 대학병원에서의 11년 비교 연구

서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 분당서울대학교병원 정신건강의학과,²
 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실,³ 서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과⁴
 변선정¹ · 김의태² · 유희정^{2,3} · 하태현² · 윤인영^{2,3} · 김기웅^{2,3,4}

Changes in Psychotropic Prescription Patterns in Patients Admitted to an Open Psychiatric Ward : Eleven-Year Comparison in a University Hospital in Gyeonggi-Do

Seonjeong Byun, MD,¹ Euitae Kim, MD,² Hee Jeong Yoo, MD,^{2,3} Tae Hyon Ha, MD,²
 In-Young Yoon, MD,^{2,3} Ki Woong Kim, MD^{2,3,4}

¹Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

³Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Brain and Cognitive Science, Seoul National University College of Natural Sciences, Seoul, Korea

Objectives This study investigated the patterns of psychotropic medications prescribed to patients admitted to an open psychiatric ward.

Methods We reviewed 4282 medical records of patients who were discharged from an open psychiatric ward from May 2003 through April 2014. Data were collected on each patient's age, sex, length of hospital stay, number of past admissions, discharge diagnosis, and kinds and dosages of psychotropic medications at discharge.

Results Among the 1384 male and 2898 female patients, 3.56 psychotropic medications were prescribed on average, with the number increasing across years, from 3.30 in 2003–2008 to 3.76 in 2009–2014. Prescription rates of antipsychotics, anxiolytics, and hypnotics significantly increased in patients with depressive disorders, bipolar disorders, anxiety disorders, delirium, dementia, and amnesic and other cognitive disorders. Only lithium prescription rates decreased significantly. Prescriptions for two or more anxiolytics and antipsychotics increased during the survey years, while antidepressant polypharmacy rates decreased.

Conclusions Recently, there has been a significant increase in the number of psychotropic medications prescribed, including antipsychotics, anxiolytics, and hypnotics. Caution should be exercised when prescribing medications to avoid cost increases and the risk of side effects, with uncertain gains in the quality of care.

Key Words Prescription pattern · Psychotropic · Open psychiatric ward.

Received: August 28, 2015 / Revised: September 22, 2015 / Accepted: October 2, 2015

Address for correspondence: Euitae Kim, MD

Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7435, Fax: +82-31-787-4058, E-mail: euitae.kim@gmail.com

서론

2010년에 조사한 연구 결과에 의하면, 미국 일반 성인 5명 중 1명이 한 가지 이상의 정신과 약물을 사용하고 있었으며¹⁾ 2009년 미국에서 처방된 항정신병제는 모든 처방 약물의

5%를 차지하여 이를 금액으로 환산하면 15조에 달하는 것으로 보고되었다.²⁾ 그만큼 의료자원의 상당 부분이 정신과 약물의 처방에 사용되고 있으며 그 비용은 점차 증가하는 추세이다.³⁻⁵⁾ 이와 같은 사용량의 증가는 약물 적응증의 확장, 병합요법의 증가 등에서 그 원인을 찾을 수 있다. 즉, 항정신

병제는 양극성장애, 우울증, 치매 등 정신증 이외의 정신과 적 질환에 폭넓게 사용되기 시작했으며⁶⁾ 항우울제는 통증, 신경병증, 피로감, 수면 관련 장애 등 정동장애 이외의 질환군 에서 유의한 사용증가가 나타났다.³⁾ 2개 이상의 항우울제나 항정신병제를 사용하거나 항정신병제와 항우울제를 동시에 처방하는 병합요법의 빈도도 증가한 것으로 보고되었다.⁷⁾

그러나 병합요법의 경우 그 효과와 안정성이 이중맹검 임상 시험으로 증명된 것은 많지 않고 증례보고나 개방표지시험 수준의 근거를 갖추고 있는 경우가 많다.⁷⁾ 또한, 임상경험이 많은 의사가 높은 병합요법 처방률을 보이는 등⁸⁾ 약물 처방 이 임상가의 개별적 경험에도 상당한 영향을 받게 된다. 적응 증 외의 약물 사용에도 주의가 필요하다. 미국에서는 1995년 과 2008년 사이에 항정신병제의 오프라벨(off-label) 사용이 4백 40십만 건에서 9백만 건으로 2배 이상 상승하며 60억 달 러(US dollar)의 의료비용을 상승시켰다.⁹⁾ 비적응증에의 약 물 처방이나 병합요법은 임상 상황에서 꼭 필요한 경우도 있 지만 의료 비용의 상승뿐만 아니라 부작용의 증가, 약물 상 호작용의 증가 문제를 가져오기도 한다.¹⁰⁾ 이러한 문제에 대 처하기 위해 세계 각국에서는 근거 기반 약물 사용 가이드라 인을 개발하여 적용하고 있다.¹¹⁾ 그러나 실제 임상 상황에서 의 약물 처방은 가이드라인뿐만 아니라, 경제적 요인, 임상가 의 경험 등 여러 요인에 영향을 받는다.¹²⁾ 따라서 실제로 약물이 어떻게 처방되고 있는지, 또 시간이 흐름에 따라 처방 경 향이 어떻게 변화하고 있는지에 대해 파악하는 것은 안전하 고 효율적인 치료 전략 수립과 치료 전략 변화를 예측하는 데 도 필요하다.

지금까지 외래와 입원 환자를 대상으로 하여 약물 처방 경 향 및 그 변화를 살펴본 국내 연구가 몇몇 있었다.³⁾¹³⁾¹⁴⁾ 2002 년 일 대학병원 조현병 외래 환자를 대상으로 한 연구에서는 1990년대 도입된 비전형 항정신병제가 이미 전형 항정신병제 를 거의 대체하였음을 확인하였다.¹⁵⁾ 또한 주요우울장애 입 원 환자를 대상으로 한 연구에서, 2006년도에는 2001년도에 비해 비전형 항정신병제를 이용한 강화요법이 증가했음을 확 인하였다.¹⁶⁾ 2014년 일 대학병원 조현병 입원 환자를 대상으 로 10년간의 약물 처방 경향을 본 연구에서는 비전형 항정신 병제뿐만 아니라 항우울제와 벤조디아제핀 사용 빈도가 증 가하고 있음을 보여주었다.¹⁷⁾ 그러나 이전 연구들은 대부분 조현병이나 주요우울장애 등 몇 개의 관심 질환에서의 약물 처방 경향 변화를 기술하였고, 관찰 대상자 수가 충분하지 않 고, 관찰기간이 짧거나, 대상 약물의 종류가 제한적 또는 언급 되지 않은 경우가 대부분으로 약물 처방의 전체적인 경향을 파악하는 데 제한적이었다.

이에 본 연구에서는, 2003~2014년 11년간 경기도 소재 일

대학병원 정신건강의학과 개방병동에서 정신과 진단하에 퇴 원한 모든 환자를 대상으로 진단 분포 및 진단별 처방 경향 을 파악하고 시간의 흐름에 따른 변화 양상을 살펴보고자 하 였다. 본 연구 결과는 약물 처방 가이드라인을 마련하는 기초 자료로서, 그리고 향후 효과 검증이 필요한 약물 처방 조합 연구의 방향을 제시하는 자료로서 활용될 수 있을 것이다.

방 법

자료의 수집

2003년 5월부터 2014년 4월까지 분당서울대학교병원 정신 건강의학과 개방병동에서 퇴원한 환자 중 정신과 진단이 주 진단으로 내려진 환자를 대상으로 조사하였다. 전자의료기 록(Electronic Medical Record, 이하 EMR) 시스템을 통해 기록된 데이터를 후향적으로 분석하였으며, 진단명은 Inter national Classification of Diseases, 10th Revision(이하 ICD-10)의 진단명을 따른 퇴원기록지 주진단명을 추출하였 으며 F코드 전부와 수면장애에 해당하는 G47 코드를 정신과 진단에 포함시켰다. ICD-10의 진단명을 각각 대응하는 Diag nostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edi tion, text revision(DSM-IV TR) 진단 분류에 따라 진단 빈 도가 높은 6개의 진단군과 기타 진단군으로 분류하여 자료를 분석하였다. 6개의 진단군에는 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애(delirium, dementia, and amnesic and other cognitive disorders), 조현병 및 기타 정신병(schizophrenia and other psychotic disorders), 기분장애(mood disorders), 불안장애 (anxiety disorders), 신체형장애(somatoform disorders), 수 면장애(sleep disorders)가 포함되었고 그 중 기분장애는 우 울장애(depressive disorders), 양극성장애(bipolar disor ders), 기타기분장애(other mood disorders)로 세분화하여 표시하였다. 기타 진단군에는 유아, 소아, 청소년기에 처음 진 단되는 장애(disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence), 일반적 의학상태에 따른 정신장 애(mental disorders due to a general medical condition), 물 질사용장애(substance-related disorders), 인위성장애(fac titious disorders), 해리장애(dissociative disorders), 성장애 및 정체체성장애(sexual and gender identity disorders), 섭 식장애(eating disorders), 달리 분류되지 않는 충동조절장애 (impulse-control disorders not elsewhere classified), 적응 장애(adjustment disorders), 인격장애(personality disorders) 가 포함되었다. 약물 처방은 퇴원시점에서 발행된 처방 내역 을 사용하였다. 이외 성별, 나이, 교육수준, 결혼상태, 직업, 재 원일수에 대한 정보도 함께 분석하였다. 본 연구는 분당서울

대병원의 연구윤리위원회에서 승인을 받았다.

조사 약물

약물군 분류는 2015년 Anatomical Therapeutic Chemical(이하 ATC) Classification System¹⁸⁾의 분류를 따랐다. ATC 신경계 약물군(nervous system) 하위 분류 중에서 진통제군(analgesics), 마취제군(anesthetics)을 제외하고 정신이완제(psycholeptics), 정신흥분제(psychoanaleptics), 항간질제(antiepileptics), 항파킨슨제(anti-parkinson drugs), 이외 신경계 약물군(other nervous system drugs)을 연구 대상으로 하였고, 신경계 약물군은 아니지만 약물 부작용과 관련하여 자주 처방되는 약물군인 베타 차단제군(beta blockers)과 완하제군(laxatives)도 포함시켜 총 94종의 약물에 대해 조사하였다. 정신이완제군은 항정신병제(antipsychotics), 항불안제(anxiolytics), 수면제 및 진정제군(hypnotics and sedatives)으로 나뉘는데 항정신병제 중 amisulpride, aripiprazole, blonanserin, bromperidol, chlorpromazine, clozapine, haloperidol, loxapine, olanzapine, paliperidone, perphenazine, pimozone, quetiapine, risperidone, sulpiride, thioridazine, ziprasidone을 조사 대상으로 하였다. 항불안제군에서는 alprazolam, buspirone, chlordiazepoxide, clonazepam, clonazepam, diazepam, etizolam, hydroxyzine, lorazepam, tofisopam을, 수면제 및 진정제군에서는 chloral hydrate, midazolam, triazolam, zolpidem을 연구에 포함시켰다. Lithium은 ATC 분류에 따르면 항정신병제에 속하나 정신과 영역에서는 양극성장애의 1차 치료제로서 기분조절제로 분류되는 경우가 흔하여¹⁹⁾ 본 연구에서는 따로 분리하여 하나의 독립된 군으로서 분석하였다. 정신흥분제군은 항우울제, 정신자극제, 정신이완제 및 정신흥분제 복합제, 항치매제로 나뉘는데 그 중 복합제제는 제외하였다. 항우울제군에서는 citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, mirtazapine, venlafaxine, trazodone, amitriptyline, clomipramine, imipramine, milnacipran, nortriptyline, moclobemide를, 정신자극제군에서는 methylphenidate, modafinil, piracetam을, 항치매제군에서는 donepezil, galantamine, ginkgo folium, memantine, rivastigmine을 연구 대상 약제로 하였다. 항간질제군에서는 valproic acid, carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, topiramate를 조사 대상으로 하였다. 항파킨슨제군은 항콜린성 약물군과 도파민성 약물군으로 나뉘며 항콜린성 약물군에서는 benztropine, trihexyphenidyl, biperiden을, 도파민성 약물군에서는 amantadine, entacapone, levodopa와 de-

carboxylase inhibitor, pramipexole, ropinirole, selegiline을 포함시켰다. 이외 신경계 약물군 중에서는 항중독 약물군(drugs used in addictive disorders)만을 조사에 포함시켰고 그 중 naltrexone, acamprosate를 조사대상에 포함시켰다. 베타 차단제군에서는 atenolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, propranolol을, 완하제에서는 bisacodyl, docusate sodium, glycerol, ispaghula, lactitol, lactulose, macrogol, magnesium oxide, polycarbophil calcium, senna glycosides, sodium phosphate를 조사 대상으로 하였다.

분석 변수 정의

조사 대상으로 하는 각각의 약물(성분명)에 대해 처방 유무, 1일당 처방 용량을 확인하였다. 사용된 약물의 개수는 처방된 약물의 성분명 가짓수로 정의하여 진단군별 처방되는 약물의 총 개수를 조사하였다. 본 연구에서는 약물 병합요법을 두 가지로 구분하여 동일 약물군에서 두 종류 이상의 약물을 처방하는 것을 다중약물요법(polypharmacy)으로, 항정신병제와 항우울제 또는 항정신병제와 항간질제와 같이 서로 다른 군의 약물을 동시에 처방하는 경우를 동시약물요법(concurrent pharmacotherapy)으로 정의하였다. 다중약물요법과 동시약물요법이 어떤 비율로 이루어지고 있는지 확인하기 위하여 각 약물군에 속하는 약의 처방 유무와 개수를 조사하였다. 11년의 대상기간 중 시기에 따른 약물 처방 경향의 변화를 알아보기 위해 기간을 전후 양군으로 나누어 2003~2008년과 2009~2014년 사이의 약물 처방 경향을 서로 비교하였다. 또한, 변화가 구체적으로 어떤 군의 약물과 관련되어 있는지 알기 위하여 약물군별로 나누어 처방률 변화를 살펴 보았다. 본 연구에서는 어떤 진단을 받은 사람들 중 특정 약물군에 해당하는 약물을 처방받은 사람의 비율을 처방률로 정의하였다. 약물군별 처방률 조사는 이상의 충분한 퇴원 사례를 갖고 있는 진단군을 대상으로 하였으며, 기타 진단군은 적은 사례수를 가진 이질적 진단들의 집합이어서 조사에서 제외하였다. 결과적으로 기분장애, 조현병 및 기타 정신병적 장애, 불안장애, 섭망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애가 조사 대상에 해당하였다. 그 중 기분장애는 각각 200여가 넘는 충분한 사례수를 갖고 있어 우울장애와 양극성장애로 세분화하여 조사하였다.

통계 처리

데이터 분석 및 통계 처리는 IBM SPSS statistics version 19(IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 측정된 지표에 대해 연속형 변수에 대해서는 평균 및 표준 편차를 산

출하였으며, 범주형 변수에 대해서는 빈도분석을 시행하여 그 비율을 산출하였다. 연도 그룹별 통계량의 비교를 위하여 연속형 변수에 대해서는 Student's t 검정을 사용하였고 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정, Fisher의 정확 검정을 사용하였다. 통계적 유의 수준은 양방향 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결 과

사회인구학적 특성 및 재원일수

11년의 연구 기간 중 전기에 해당하는 2003~2008년까지 1998회, 후기에 해당하는 2009~2014년까지 2284회의 퇴원이 이루어졌다. 총 4282명의 퇴원 환자 중에 67.7%인 2898명이 여성이었으며, 32.3%인 1386명이 남성이었다. 평균나이(± standard deviation, SD)는 47.1(± 20.3)세였고, 남성은 43.6(± 21.4)세, 여성은 48.7(± 19.6)세로 여성이 남성에 비해 나이가 많았다($t = -7.73, p < 0.001$). 평균재원일수는 22.0(± 20.0)일, 평균 입원 횟수는 1.6(± 1.2)회였다.

2009~2014년에 퇴원한 환자의 재원일수는 19.3일로 2003~2008년에 퇴원한 환자의 재원일수인 25.1일에 비하여 유의하게 짧았다($t = 9.68, p < 0.001$). 성별의 비율, 평균 나이, 교육 수준, 직업군은 두 기간 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

진단 분포

기본장애로 진단된 경우가 2833회(66.2%)로 가장 많았고, 세부적으로는 우울장애가 34.4%, 양극성장애가 29.8%, 기타 기본장애가 2.0%였다. 조현병 및 기타 정신병은 305회(7.1%)였고, 불안장애는 278회(6.5%), 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애는 246회(5.7%), 수면장애는 163회(4.0%), 신체형장애 90회(2.1%), 기타 367회(8.6%) 순서였다.

시기별 진단 분포를 나누어서 살펴보면, 2009~2014년 퇴원한 환자들은 2003~2008년에 퇴원한 환자들에 비해 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애로 진단된 비율이 6.7%에서 4.9%로 낮아졌고, 신체형장애로 진단된 사람의 비율이 2.6%에서 1.7%로 줄어들었으나 수면장애는 1.9%에서 5.8%로 그 비율이 약 3배 늘었다. 기본장애의 경우, 진단율이 각각 2009~2014년 65.5%, 2003~2008년에는 66.9%로 퇴원 시기에 따라 차이를 보이지 않았지만 세부적으로는 양극성장애 진단이 차지하는 비율이 33.3%에서 26.7%로 줄고, 우울장애와 기타 기본장애의 비율은 각각 32.5%에서 36.0%로, 1.1%에서 2.8%로 늘었다(Table 2).

약물 처방 경향

개방병동 입원 환자는 퇴원 시 평균 3.56개의 조사 대상 약물을 처방받았다. 시기별로 살펴보면 2003~2008년 3.33개에서 2009~2014년 3.76개로 처방약 종류가 0.43개 증가하였다($t = 7.00, p < 0.001$). 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애 환자에게 3.93개로 가장 많은 약물이, 수면장애 환자에게 2.52개로 가장 적은 수의 약물이 처방되고 있었다. 2003~2008년에서 2009~2014년으로 넘어가면서 우울장애($t = 2.89, p = 0.04$), 양극성장애($t = 6.29, p < 0.001$), 불안장애($t = 2.05, p = 0.04$), 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애($t = 4.01, p < 0.001$), 기타 정신질환($t = 3.01, p = 0.003$)에서 통계적으로 유의한 처방 약물 개수 증가가 있었다. 특히 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서는 처방약 종수가 2003~2008년도

Table 1. Sociodemographics and the length of stay

	2003-2008		2009-2014		χ^2, t	p
	n	%	n	%		
No. of inpatient	1998		2284			
Sex					0.01	0.941
Female	1354	67.8	1546	67.6		
Male	644	32.2	742	32.4		
Age (years)						
< 20	254	12.7	281	12.3		
20-39	530	26.5	485	21.2		
40-59	603	30.2	727	31.8		
> 60	611	30.6	725	31.7		
Mean ± SD	46.5 ± 0.45		47.5 ± 0.42		1.60 [†]	0.11
Education					6.56	0.087
Illiteracy	17	1.0	15	0.7		
≤ Middle school	484	27.4	451	21		
≤ High school	551	31.2	692	32.2		
≥ College	712	40.4	994	46.2		
Marital status*					8.72	0.013
Never married	503	26.8	588	27.3		
Married	1106	59.0	1320	61.4		
Divorced, widowed	266	14.2	242	11.3		
Occupation					9.67	0.085
Unemployment	426	23.0	477	22.2		
Private household	675	36.4	795	37.1		
Student	306	16.5	321	15.0		
Military service	12	0.6	23	1.1		
Officer	207	11.2	190	8.9		
Executive, others	228	12.3	338	15.7		
Length of stay (days)*						
< 15	727	36.4	1112	48.6		
15-30	715	35.8	792	34.6		
> 30	556	27.8	384	16.8		
Mean ± SD	25.1 ± 0.52		19.3 ± 0.36		9.68 [†]	< 0.001

* : $p < 0.05$, † : t score, otherwise χ^2 score

Table 2. Changes in diagnostic distribution over time

	2003–2008		2009–2014		χ^2	p
	n	%	n	%		
Total No.	1998		2284			
Mood disorders	1337	66.9	1496	65.5	1.12	0.290
Depressive disorders*	649	32.5	822	36.0	5.61	0.018
Bipolar disorders*	666	33.3	610	26.7	22.71	< 0.001
Other mood disorders*	22	1.1	64	2.8	15.61	< 0.001
Schizophrenia and other psychotic disorders	140	7.0	165	7.2	0.07	0.795
Anxiety disorders	119	6.0	159	7.0	1.74	0.188
Delirium, dementia and amnesic, and other cognitive disorders*	133	6.7	113	4.9	5.82	0.016
Sleep disorders*	36	1.8	127	5.6	40.97	< 0.001
Somatoform disorders*	52	2.6	38	1.7	4.60	0.032
Others	181	9.1	186	8.1	0.77	0.381

* : p < 0.05 by χ^2 test

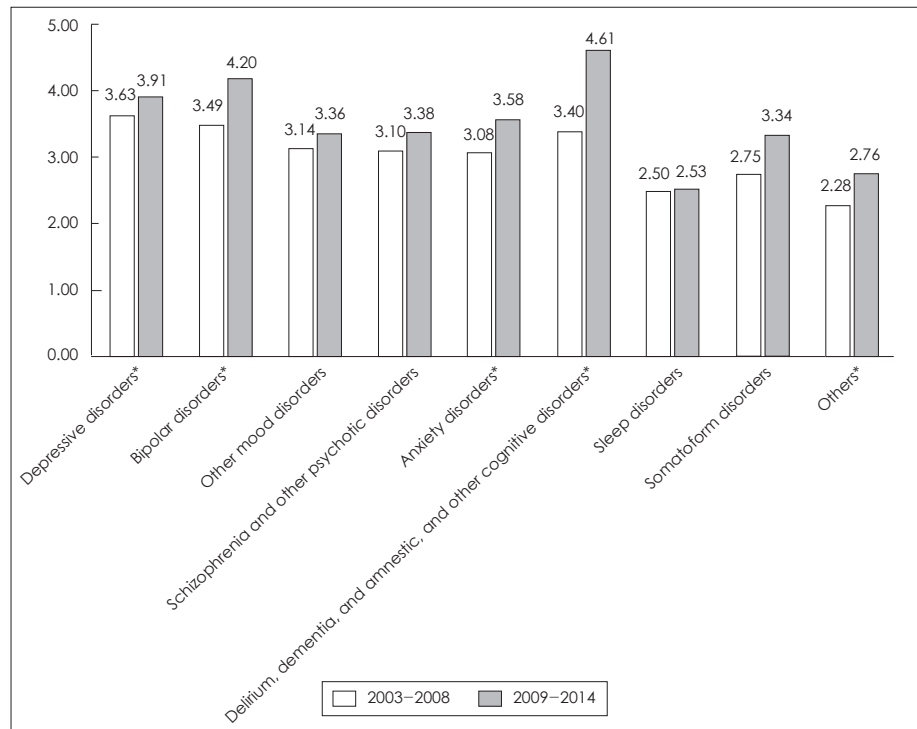


Fig. 1. Average number of prescribed medications. * : p < 0.05 on Student's t-test.

에 평균 3.40개에서 2009~2014년도에는 4.61개로 1.21개 증가하여 조사 대상 질환군 중 가장 큰 폭의 변화를 보였다. 양극성장애, 불안장애, 기타 정신질환, 우울장애에서는 각각 0.71개, 0.50개, 0.48개, 0.28개의 약물 개수 증가가 있었다. 조현병 및 기타 정신병, 수면장애, 신체형장애 환자군에서는 약물수 증가가 관찰되지 않았다(Fig. 1).

조현병 및 기타 정신병 환자에서 항정신병제는 80%의 환자에서, 항우울제는 약 15%의 환자에서 처방되고 있었고, 항불안제는 70%, 항파킨슨제는 30%의 환자에서 처방되었다. 처방약물 개수나 각 약물군별 처방률의 조사 기간에 따른 차

이는 없었다.

기분장애에서는 항정신병제가 처방되는 비율이 2003~2008년 51.5%에서 2009~2014년 63.3%로($\chi^2 = 40.1, p < 0.001$), 항불안제는 68.1%에서 80.2%로($\chi^2 = 54.8, p < 0.001$), 수면제는 18.0%에서 32.9%로($\chi^2 = 82.2, p < 0.001$), 항간질제는 36.4%에서 42.5%로($\chi^2 = 10.9, p = 0.001$), 정신자극제는 8.5%에서 12.9%로($\chi^2 = 14.0, p < 0.001$) 증가하며 유의한 차이를 보였다. Lithium은 22.9%에서 14.8%로($\chi^2 = 30.2, p < 0.001$) 유의하게 처방률이 감소하였다.

기분장애를 우울장애와 양극성장애로 나누어서 살펴보

Table 3. Ratio of polypharmacy

	Depressive disorders		Bipolar disorders		Schizophrenia and other psychotic disorders		Anxiety disorders		Delirium, dementia and amnesic, and other cognitive disorders						
	03'-08'	09'-14'	p	03'-08'	09'-14'	p	03'-08'	09'-14'	p	03'-08'	09'-14'	p			
No. of inpatient	649	822		666	610		140	165		119	159		133	113	
≥ 2 drug usage (%)															
Antipsychotics	1.2	2.6	0.070	8.1	12.0*	0.021	15.7	16.4	0.878	0.0	3.1	0.073†	1.5	15.0*	< 0.001†
Antidepressants	37.4	18.2*	< 0.001	1.4	1.0	0.543	1.4	3.0	0.459†	20.2	17.6	0.588	15.0	7.1*	0.050
Anxiolytics	7.6	10.0	0.105	6.5	19.3*	< 0.001	5.7	9.1	0.266	14.3	15.7	0.741	0.0	9.7*	< 0.001
Antiepileptics	0.5	1.5	0.059	13.5	13.1	0.834	2.9	1.8	0.707†	6.7	1.9	0.060†	0.0	1.8	0.210†
Antiparkinsons	1.8	0.5*	0.012	0.2	0.3	0.609†	0.0	2.4	0.128†	1.7	0.0	0.182†	0.8	0.0	1.000†
Laxatives	5.5	5.5	0.952	3.5	5.4	0.088	5.0	3.0	0.378	3.4	2.5	0.728†	8.3	5.3	0.362

* : p < 0.05 by χ^2 test, † : Fisher's exact test

면, 우울장애에서는 항정신병제가 처방되는 비율이 2003~2008년 27.1%에서 2009~2014년 49.3%로($\chi^2 = 74.5, p < 0.001$), 항불안제는 77.2%에서 84.4%로($\chi^2 = 12.5, p < 0.001$), 수면제는 29.7%에서 46.8%로($\chi^2 = 44.5, p < 0.001$), 항간질제는 11.6%에서 18.5%로($\chi^2 = 13.4, p < 0.001$) 증가하며 유의한 차이를 보였다(Fig. 2). 항우울제의 경우, 처방률에는 변화가 없었으나 2가지 이상의 항우울제를 처방하는 비율은 2003~2008년 34.7%에서 2009~2014년 18.4%로 감소하며 유의한 차이를 보였다($\chi^2 = 51.5, p < 0.001$). 항파킨슨제의 동종약물 요법 비율도 1.8%에서 0.5%로($\chi^2 = 6.3, p = 0.012$) 유의하게 감소하였다(Table 3).

양극성장애에서는 항정신병제 75.1%에서 83.1%로($\chi^2 = 12.4, p < 0.001$), 항불안제는 59.5%에서 75.6%로($\chi^2 = 37.5, p < 0.001$), 수면제 6.2%에서 15.3%로($\chi^2 = 28.0, p < 0.001$), 중추신경자극제 3.2%에서 10.7%로($\chi^2 = 28.5, p < 0.001$) 유의하게 처방률이 증가하였다. Lithium은 42.5%에서 31.5%로($\chi^2 = 16.5, p < 0.001$) 유일하게 통계적으로 유의한 처방률 감소를 보인 약물이었고, 반면 항간질제는 61.0%에서 73.4%로($\chi^2 = 22.4, p < 0.001$) 처방률이 늘었다(Fig. 2). 다종약물요법 비율은 항정신병제와 항불안제에서 각각 8.1%에서 12.0%로($\chi^2 = 5.3, p = 0.021$) 1.5배, 6.8%에서 19.1%로($\chi^2 = 44.0, p < 0.001$) 2.8배 증가하였다(Table 3).

섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애 환자군에서 항정신병제가 41.4%에서 59.3%로($\chi^2 = 7.9, p = 0.005$), 항간질제는 24.1%에서 40.7%로($\chi^2 = 7.8, p = 0.005$) 처방률이 늘었다. 특히 항불안제는 33.8%에서 57.5%로($\chi^2 = 13.9, p < 0.001$) 1.7배, 수면제 처방률도 12.8%에서 30.1%로($\chi^2 = 11.1, p = 0.001$) 2배 이상 늘었다(Fig. 2). 항정신병제와 항불안제는 각각 1.5%에서 15.0%로($p < 0.001$), 0.0%에서 9.7%로($\chi^2 = 13.6, p < 0.001$) 처방률뿐만 아니라 다종약물요법의 비율도 유의하게 증가하였는데 항우울제는 15.0%에서 7.1%로($\chi^2 = 3.8, p = 0.05$) 유의한 감소를 보였다(Table 3).

불안장애에서는 항정신병제가 30.3%에서 45.9%로($\chi^2 = 7.0, p = 0.008$), 항불안제는 74.0%에서 87.4%로($\chi^2 = 8.2, p = 0.004$), 수면제는 11.8%에서 25.8%로($\chi^2 = 8.4, p = 0.004$), 베타 차단제는 7.6%에서 19.5%로($\chi^2 = 7.9, p = 0.005$) 각각 처방 비율이 유의하게 증가하였다(Fig. 2).

고찰

본 연구의 결과는 최근 11년간 정신건강의학과 개방병동 입원 환자를 대상으로 한 약물 처방 경향에 많은 변화가 있음을 보여주고 있다. 퇴원 시 처방 약물의 종류가 3.33개에서

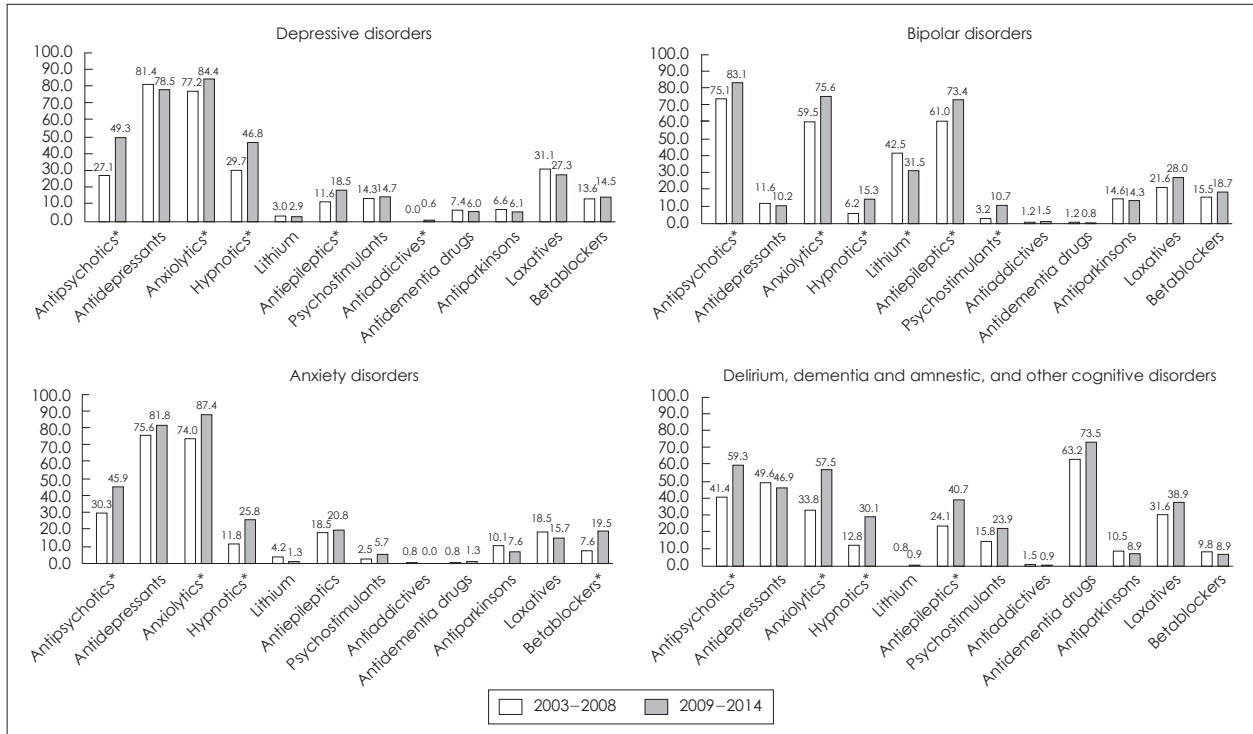


Fig. 2. Prescription rates by medication classes. * : p < 0.05 on Student's t-test. Antipsychotics : amisulpride, aripiprazole, blonanserin, bromperidol, chlorpromazine, clozapine, haloperidol, loxapine, olanzapine, paliperidone, perphenazine, pimozide, quetiapine, risperidone, sulpiride, thioridazine, ziprasidone ; Anxiolytics : alprazolam, buspirone, chlordiazepoxide, clonazepam, clotiazepam, diazepam, etizolam, hydroxyzine, lorazepam, tofisopam ; Hypnotics and sedatives : chloral hydrate, midazolam, triazolam, zolpidem ; Antidepressants : citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, mirtazapine, venlafaxine, trazodone, amitriptyline, clomipramine, imipramine, milnacipran, nortriptyline, moclobemide ; Psychostimulants : methylphenidate, modafinil, piracetam ; Antidementia drugs : donepezil, galantamine, ginkgo folium, memantine, rivastigmine ; Antiepileptics : valproic acid, carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, topiramate ; Anti-Parkinson drugs : benztropine, trihexyphenidyl, biperiden, amantadine, entacapone, levodopa and decarboxylase inhibitor, pramipexole, ropinirole, selegiline ; Antiaddictives : naltrexone, acamprostate ; Beta blockers : atenolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, propranolol ; Laxatives : bisacodyl, docusate sodium, glycerol, ispaghula, lactitol, lactulose, macrogol, magnesium oxide, polycarbophil calcium, senna glycosides, sodium phosphate.

3.76개로 증가하였는데 그 중 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서의 증가 폭이 가장 컸다. 항정신병제와 항불안제, 그리고 수면제의 처방 비율은 기분장애, 불안장애, 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서 동시에 증가하였다. 양극성장애와 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서 항정신병제의 다중약물요법이 증가하였고, 우울장애와 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서 항우울제의 다중약물요법 비율은 감소하였다. 항정신병제의 처방률은 증가하였으나 약물 부작용과 관련하여 사용되는 항파킨슨제, 완화제, 베타 차단제의 처방률에는 유의한 변화가 관찰되지 않았고, 우울장애에서 2개 이상의 항파킨슨제를 동시에 처방하는 경우는 오히려 감소하였다.

2003~2008년도에 비하여 2009~2014년에는 처방 약물의 개수가 증가하는 경향을 확인하였다. 그러한 경향은 양극성 장애나 우울장애, 조현병과 같이 상대적으로 더 적극적인 약물치료가 수행되던 진단군이 아니라 불안장애, 섬망, 치매,

기억 상실 및 기타 인지장애와 같은 군에서 더 두드러졌다. 각 진단군 마다 약물군별 처방률의 변화를 확인한 결과 항정신병제와 항불안제 처방률의 증가가 두드러졌고, 이는 처방 약물 개수의 증가에 영향을 준 것으로 보인다. 특히 우울장애에서는 항정신병제 처방이 80%나 증가했다. 반면 항우울제를 2개 이상 처방하는 비율은 34.7%에서 18.4%로 오히려 줄었다. 우울증 치료 시 항우울제 단독사용으로는 적절한 치료에도 불구하고 1/3만이 관해에 도달하기 때문에²⁰⁾ 1차 선택 항우울제에 반응을 보이지 않는 경우의 치료 전략을 세우기 위한 연구가 이어지고 있다.²¹⁾²²⁾ 2012년 개정된 근거중심 한국형 우울장애 약물치료 지침서에서는 항우울제 단독 치료가 실패할 경우 2차, 3차 치료전략으로 항우울제 교체, 항우울제 추가, 또는 비전형 항정신병제를 추가하는 것을 권고하고 있다.²³⁾ 본 연구에서는 우울장애에서 항우울제의 동종 약물요법은 감소하고 항정신병제 추가 처방은 증가하는 처방 경향의 변화가 관찰되었다. 이러한 변화의 원인으로는 양 기

간 동안 입원한 우울장애 환자의 임상적 특성 차이를 먼저 생각해 볼 수 있다. 정신병적 증상을 동반한 우울장애 환자 비율이 증가했다면 항정신병제 처방률의 증가를 설명 가능할 것이나, 본 연구에서는 정신병적 증상의 유무를 확인하지는 못하였다. 다른 한편으로는, 2007년 이후 우울장애의 치료에 적응증을 얻은 항정신병제가 출현하였다는 점을 원인으로 유추해 볼 수 있다. 미국 Food and Drug Administration(FDA)은 aripiprazole을 2007년에, 그리고 quetiapine, olanzapine과 fluoxetine의 병합제제를 2009년에 각각 항우울제의 보조 약물로 정식 승인하였다. 이는 비전형 항정신병제의 처방률 증가로 이어지고 상대적으로 항우울제의 동종약물요법은 감소시키는 결과를 야기했을 가능성이 있다.

불안장애와 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애에서도 40% 이상 항정신병제의 처방이 증가했다. 이러한 처방 변화는 이전 연구에서도 일관되게 보고되었다. 외래 불안장애 환자를 대상으로 한 연구에서 1996년과 2007년 사이 항정신병제의 처방률이 10.6%에서 21.3%로 2배 증가한 것을 보고하였다.²⁴⁾ 저자들은 이러한 변화가 단기적으로 항콜린성, 추체외로 부작용이 적은 비전형 항정신병제가 등장함으로써 항정신병제의 적응증이 확대되고 있는 현상이라고 설명하였다. 이와 비슷하게, 치매 환자에서도 항정신병제 처방이 증가하는 경향이 보고된 바 있다.²⁵⁾ 본 연구 결과는 이전 결과들과 같이 해당 진단군들에서 항정신병제 처방 증가 경향을 보여 주었고, 그러한 증가는 최근까지도 이어지고 있음을 시사하고 있다. 그러나 비전형 항정신병제 사용은 체중 증가, 대사 질환의 위험성 증가와 같은 장기적 측면의 부작용에 대해서는 안전성이 확보되지 않았으며,²⁶⁾ 특히 치매 환자에서는 사망위험을 높인다는 연구 결과도 있다.²⁷⁾ 따라서 항정신병제 처방률이 증가하고 있는 현 임상상황에서는 장단기적 부작용 증가에 대한 지속적 주의관찰이 필요하다고 할 수 있으며, 그에 앞서 항정신병제 처방에 득과 실을 따져 신중할 필요가 있다.

본 연구에서는 항정신병제의 처방률은 증가하였지만 그 부작용과 관련된 항파킨슨 제제나 베타 차단제, 완하제의 처방 증가는 관찰되지 않았다. 오히려 우울장애에서 2가지 이상의 항파킨슨제를 사용하는 비율은 감소하였다. 불안장애에서는 베타 차단제의 처방이 증가하였지만 이는 치료 자체를 위해 사용되었을 가능성도 높아 항정신병제에 의한 부작용 완화 목적으로 쓰였다고 결론 내리기 어렵다. 추체외로 부작용이 적은 비전형 항정신병제가 사용되고 있다는 점, 처방률이 증가한 진단군들에서는 조현병이나 양극성장애에서와는 달리 낮은 용량의 항정신병제를 부가 요법으로 사용하고 있다는 점 때문에 변비나 추체외로 부작용 증가로 이어지지 않았다고 해석할 수 있다.

항불안제 처방률 증가는 항정신병제만큼이나 광범위하게 나타났다. 약품군별 처방률 변화를 조사한 5개 질환군 중 조현병 및 기타 정신병을 제외한 모두에서 증가하는데 특히 섬망, 치매, 기억 상실 및 기타 인지장애 환자군에서 그 증가가 두드러진다. 불안장애, 기분장애에서도 처방률이 증가했는데, 특히 양극성장애에서는 2개 이상의 항불안제를 동시 처방하는 비율도 6.8%에서 19.1%로 2.8배 늘었다. 본 연구에서의 항불안제 처방률은 2008~2011년 사이 정신과 퇴원 환자의 약 1/3에서 벤조디아제핀이 처방되고 있었다는 미국의 연구 결과²⁸⁾와 비교할 때 2배 정도 높은 수치이다. 환자를 대상으로 한 연구에서 항불안제 중 가장 흔히 사용되는 것이 벤조디아제핀 계열 약물이다. 이 약물의 사용은 특히 노인에서 낙상 위험의 증가, 인지기능 악화 가능성과 관련되어 있기 때문에 주의가 필요하며 반감기가 긴 약물, 장기간 사용에 대해 경고하고 있다.²⁹⁻³¹⁾ 그러나, 치매 환자의 정신행동 증상에 벤조디아제핀 사용이 추천되지 않는다고 알고 있는 전문가 집단에서도 실제 임상에서는 벤조디아제핀을 처방하는 경우가 가장 흔한 것으로 보고되어 있다.³²⁾ 일단 사용을 시작한 후에는 중단이 어렵고, 나이가 많을수록 심하다는 연구 결과도 있다.³³⁾ 벤조디아제핀 계열 약물의 처방양상을 본 국내 연구에서도 전 연령 중 65세 이상 노인에서 이 약이 가장 흔히 처방되고 있다고 보고하였다.³⁴⁾ 본 연구에서 보이는 항불안제 처방률 증가 또한 쉽게 처방되고 중단이 어려운 벤조디아제핀의 특성을 반영하는 것일 수 있다. 다른 한편으로는, 짧아진 재원일수가 처방률에 영향을 끼쳤을 가능성도 있다. 치매나 섬망 환자에서 항불안제는 주로 초초나 공격성과 같은 행동 증상 조절을 위해 되도록 단기간의 사용 후 가능하면 빨리 중단하도록 하고 있는데,³⁵⁾ 짧아진 재원기간으로 인해 퇴원 시 미처 모두 중단하지 못하고 외래에서 약물 조절이 이루어지고 있을 가능성이 있다. 또한, 2003~2008년과 2009~2014년 기간에 퇴원한 환자들의 정신행동 증상의 심각도나 세부 진단비율이 다른 것이 처방률에 영향을 끼쳤을 가능성도 배제할 수 없다. 결과의 해석에 이러한 고려사항들이 있기는 하지만, 항불안제 처방률 증가를 나타내는 본 연구결과는 여전히 의미가 있다. 항불안제가 효과적으로 사용될 수 있는 적응증 및 각각의 경우의 적정 용량과 기간에 대해서 더 많은 연구가 이루어져야 하겠고, 그에 기반하여 항불안제 처방의 구체적인 가이드라인이 필요할 것이다.

양극성장애에서 lithium의 처방률은 줄고 항간질제의 사용은 늘었다. 심각한 부작용의 경우가 더 적고, 적절한 약물 용량의 유지가 더 쉽다는 점 등의 이유로 valproic acid의 사용이 lithium을 앞지르기 시작한지는 상당히 되었으나 lithium에서 항간질제로의 이행은 여전히 지속되고 있는 것으로 보인다.

본 연구는 전자의료기록 시스템(EMR system)에 입력된 자료를 바탕으로 후향적으로 분석한 연구이다. 사용된 진단명은 퇴원시 내려진 주진단명 1개만을 선택하였기 때문에 공존 질환을 고려하지 못하였고, 공존 질환에 따라 처방하는 약물이 달라지는 교란효과에 대해서는 분석에 포함시키지 못하였다. 항파킨슨제나 항간질제, 베타 차단제는 정신과 이외에 타과적 진단에서도 사용되는 약으로서 반드시 추체의로 증상의 치료제나 기본 조절제로 사용되지 않았을 가능성도 있다. 그러나 구체적인 약물명을 살펴보았을 때 항파킨슨제에서 trihexyphenidyl과 benztropine이 70%를 차지하고, 항간질제에서 valproic acid와 lamotrigine이 85% 이상 차지하며 베타 차단제에서 propranolol이 80%를 차지하였다. 상기 약물은 파킨슨병이나 간질 순환기 질환에 사용되기보다는 정신과에서 더 흔히 사용되는 약물로서 대부분 정신과적 적응증을 갖고 사용되었다고 유추할 수 있다. 마지막으로 본 연구는 경기도 소재 일 대학병원에서의 자료만을 사용한 것으로 이 자료만으로 국내 전체 입원 환자의 약물 처방의 경향과 그 변화를 말하기는 어렵다. 그러나 본 연구결과는 11년 동안의 관찰 기간 동안 4000건 이상의 퇴원 사례를 분석한 자료로서, 향후 가이드라인 개정작업에 기초자료로써 활용될 수 있을 뿐 아니라 안전하고 효율적인 약물 치료를 위해 향후 연구의 방향 또한 제시할 수 있을 것이다.

중심 단어: 처방 경향 · 정신작용제 · 정신건강의학과 개방병동.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Medco Health Solutions. America's State of Mind Report. Franklin Lakes: Medco Health Solutions;2011.
- 2) Batstra L, Frances A. Holding the line against diagnostic inflation in psychiatry. *Psychother Psychosom* 2012;81:5-10.
- 3) Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:848-856.
- 4) Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:74-87.
- 5) Mond J, Morice R, Owen C, Korten A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:55-61.
- 6) Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R, Horvath A, Engel R, Kasper S. Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: results from the AMSP International Pharmacovigilance Program. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:449-457.
- 7) Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:26-36.
- 8) Correll CU, Shaikh L, Gallego JA, Nachbar J, Olshansky V, Kishimoto T, et al. Antipsychotic polypharmacy: a survey study of prescriber attitudes, knowledge and behavior. *Schizophr Res* 2011;131: 58-62.
- 9) Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20: 177-184.
- 10) Fleischhacker WW, Uchida H. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1083-1093.
- 11) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15: 1-44.
- 12) Bradley CP. Factors which influence the decision whether or not to prescribe: the dilemma facing general practitioners. *Br J Gen Pract* 1992;42:454-458.
- 13) Zito JM, Safer DJ, DosReis S, Gardner JF, Magder L, Soeken K, et al. Psychotropic practice patterns for youth: a 10-year perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:17-25.
- 14) Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007;58:85-91.
- 15) Kwon JS, Kim ET, Ha TH, Roh KS, Choi JS, Kim YS. Drug prescribing patterns of outpatients with schizophrenia in a university hospital. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:683-690.
- 16) Seo HJ, Jung YE, Lee J, Chae JH, Jun TY, Bahk WM. Changes of medication usage in inpatients with major depressive disorder: one university hospital between year 2001 and 2006. *Korean J Psychopharmacol* 2007;18:399-407.
- 17) Hwang IH, Kim D, Oh DY. Psychotropic Prescription Patterns for Inpatients with Schizophrenia: 10-Year Comparison in a University-Affiliated Hospital in South Korea. *Korean J Biol Psychiatry* 2014;21: 49-56.
- 18) Skrbo A, Begović B, Skrbo S. [Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes]. *Med Arh* 2004;58(1 Suppl 2):138-141.
- 19) Yoon BH, Bahk WM, Jon DI, Shin YC, Seo JS, Lee JG, et al. Korean Medication Algorithm for Bipolar Disorder 2014: Overview. *Korean J Psychopharmacol* 2014;25:43-56.
- 20) Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
- 21) Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:743-753.
- 22) Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:83-91.
- 23) Han KM, Park SC, Won ES, Sung SH, Lee H, Koo JW, et al. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression, revised edition (III): dose increment, switching, combination, and augmentation strategy in antidepressant therapy. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:386-401.
- 24) Comer JS, Mojtabai R, Olfson M. National trends in the antipsychotic treatment of psychiatric outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2011;168:1057-1065.
- 25) Kales HC, Zivin K, Kim HM, Valenstein M, Chiang C, Ignacio RV, et al. Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:190-197.
- 26) Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002;63:95-103.
- 27) Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775-786.

- 28) **Peters SM, Knauf KQ, Derbidge CM, Kimmel R, Vannoy S.** Demographic and clinical factors associated with benzodiazepine prescription at discharge from psychiatric inpatient treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:595-600.
- 29) **Bartlett G, Abrahamowicz M, Grad R, Sylvestre MP, Tamblyn R.** Association between risk factors for injurious falls and new benzodiazepine prescribing in elderly persons. *BMC Fam Pract* 2009;10:1.
- 30) **Seo JJ, Lee SH, Lee YS, Kwon BM, Ma Y, Hwang BY, et al.** Anxiolytic-like effects of obovatol isolated from *Magnolia obovata*: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1363-1369.
- 31) **Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al.** Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231.
- 32) **Bishara D, Taylor D, Howard RJ, Abdel-Tawab R.** Expert opinion on the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:944-954.
- 33) **Cook JM, Biyanova T, Masci C, Coyne JC.** Older patient perspectives on long-term anxiolytic benzodiazepine use and discontinuation: a qualitative study. *J Gen Intern Med* 2007;22:1094-1100.
- 34) **Kwon JW, Hwang JS, Oh SH, Park EJ, Kwak SJ, Oh KS, et al.** Prescription pattern and safety of benzodiazepines. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency;2013. p.1-4.
- 35) **Hogan DB, Maxwell CJ, Fung TS, Ebly EM.** Prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:72-77.