

## 불면증 환자의 Doxepin 치료 중단율

가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실

이지현 · 김성민 · 홍승철 · 서호준 · 김태원 · 엄유현 · 정종현

### Discontinuation Rate of Doxepin in Insomnia Patients

Ji Hyeon Lee, M.D., Sung-Min Kim, M.D., Seung-Chul Hong, M.D., Ho-Jun Seo, M.D.,  
Tae-Won Kim, M.D., Yoo-Hyun Um, M.D., Jong-Hyun Jeong, M.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objectives** : We aimed to investigate the discontinuation rate and reasons of doxepin base prescription pattern in insomnia outpatients of psychiatry department of a university hospital.

**Methods** : 534 patients prescribed doxepin were screened. 201 patients were included and reviewed for their medical records retrospectively. The discontinuation rate and reasons of doxepin after 2 months of prescription were investigated. Patients were divided into three groups according to the prescription patterns. The initial group, prescribed doxepin as the first hypnotic, the add-on group, prescribed doxepin while maintaining existing hypnotics, and the switching group, prescribed doxepin after discontinuation of existing hypnotics.

**Results** : The discontinuation rate after 2 months of prescription of doxepin was 56.2%. There were significant differences in the discontinuation rate among three groups. The initial group had the highest while the add-on group had the lowest ( $p=0.018$ ). In reasons for discontinuation of doxepin among three groups, lack of efficacy ( $p < 0.001$ ) and adverse events ( $p < 0.001$ ) were significantly higher in the add-on group. In the initial group, patient's refusal ( $p=0.022$ ) and unknown or loss to follow up ( $p < 0.001$ ) were significantly higher.

**Conclusions** : The results of this study suggested that add-on is superior than switching method and gradual reduction of existing hypnotics is necessary to maintain doxepin treatment and prevent adverse events. Additional large scale prospective studies are needed to evaluate various factors and risks of discontinuation of doxepin.

**KEY WORDS** : Discontinuation · Doxepin · Insomnia.

## 서 론

불면증은 정신과 환자뿐만 아니라 일반인구의 1/3 이상 이 겪을 수 있고, 이 중 약 20~30%에서 일상생활의 장애를 겪으며 만성 불면증으로 진행된다.<sup>1)</sup> 불면증은 수면의 양과 질의 저하 문제 뿐만 아니라, 일상생활의 기능과 삶의 질을 저하시킨다.<sup>2)</sup> 또한 불면증은 다양한 정신질환 및 신체 질환

을 유발하거나 악화시킬 위험성을 증가시키므로 적절한 치료가 필요하다.<sup>3,4)</sup>

불면증의 치료는 약물적 치료와 비약물적 치료로 나누어 볼 수 있다. 미국 수면의학회와 미국 내과학회의 가이드라인 등 여러 치료지침에서 불면증의 치료에 있어 인지행동치료가 일차적인 치료법이라는 것이 강조되고 있지만, 실제 외래 임상 상황에서 적용하는 데에는 시간적, 인적 한계가 있다.<sup>5,6)</sup>

Received: April 18, 2018 / Revised: June 2, 2018 / Accepted: June 12, 2018

Corresponding author: Jong-Hyun Jeong, Department of Psychiatry, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea, 93-1 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea

Tel : 031) 249-8038 · Fax : 031) 248-6758 · E-mail : anton3@catholic.ac.kr

한편 불면증에 대한 약물치료에 있어 여러 약제가 적용되고 있으나 benzodiazepine 계열 수면제<sup>7)</sup>와 z-drug<sup>8)</sup>의 경우 남용 및 의존성과 낙상, 섬망 등의 부작용 문제로 인해 단기 간 복용 및 melatonin 서방정,<sup>10)</sup> trazodone, mirtazapine 등과 같은 항우울제, quetiapine, olanzapine 등의 항정신병약제<sup>11,12)</sup> 등 약물의 진정 효과를 통해 수면에 도움을 주는 약제의 대체 처방이 이루어지고 있다.<sup>11,13)</sup> 이러한 약제들은 남용이나 의존성과 관련된 부작용은 적으나, 항콜린성 효과로 인해 구강건조, 배뇨장애, 변비, 노인의 경우 인지기능의 저하 등의 부작용이 나타날 수 있으며, 하지불안증후군, 정좌불능, 체중증가의 위험을 증가시킬 수 있다.<sup>14-17)</sup>

Doxepin은 수면에 도움을 주는 약제 중 2010년 Food and Drug Administration (FDA)에서 불면증 치료 목적으로 승인된 유일한 항우울제로, 3~6mg의 저용량일 때 나타나는 히스타민 H1 수용체에 대한 선택적 길항제 효과를 통해 수면제로 사용된다. 여러 무작위 대조 연구에서 doxepin은 전체 수면시간 동안 수면 중 각성을 줄이고, 수면의 효율성과 총 수면시간을 증가시키는 결과를 보였으며, 특히 65세 이상 노인의 불면증에서 유의한 부작용 없이 수면의 호전을 보이는 결과가 확인되었다. 또한 doxepin은 의존과 남용의 가능성이 적고, doxepin 100~200mg의 항우울제 용량에서 나타나는 항 콜린성, 항 세로토닌성, 항 아드레날린성 부작용이 발생할 가능성이 떨어진다.<sup>18,19)</sup> 이러한 doxepin의 장점으로 인해 임상에서의 사용은 증가하고 있으나, doxepin과 관련된 기존의 연구들은 저용량 doxepin과 위약을 비교하는 무작위 대조 연구로 주로 노인 불면증 환자를 대상으로 한 4주 이내의 단기 연구가 대부분이다.<sup>18,20,21)</sup> 또한 4주 이후의 장기간 doxepin의 유지 여부와 관련된 연구, 실제 임상 상황에서 doxepin 복용에 대한 환자의 약물 순응도 및 이미 불면증으로 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용 중인 환자에서 doxepin을 복용하였을 때 환자의 약물 순응도에 대한 비교 연구는 없어 이러한 연구 결과를 그대로 적용하는 데에는 한계가 있으며, 외래 환자와 같은 임상 상황에서 doxepin의 처방 방식에 따른 환자들의 약물 순응도에 차이가 있는지, 있다면 어떠한 방식으로 처방하는 것이 환자에게 유용한지 파악하는 데에 어려움이 있다.

따라서 본 연구에서는 불면증을 호소하여 doxepin을 처방 받은 외래 환자를 대상으로 하여, 처음 약물을 복용하게 된 군과 이미 수면제를 복용하고 있던 군에서 치료 2개월 시점에서의 doxepin 치료 중단율을 조사하였으며, 이와 함께 치료 중단율의 원인을 조사하여 임상 현장에서 doxepin을 이용한 치료 전략에 대해 분석해보고자 하였다.

## 방 법

본 연구는 2016년 6월 1일부터 2017년 5월31일까지 일 대학병원 정신건강의학과 외래를 방문한 환자 중 한국표준질병 사인분류(Korean standard classification of disease and cause of death, KCD) 진단 코드를 기준으로 불면증 진단을 받은 남녀로서 doxepin을 처방 받은 환자를 대상으로 하여 의무기록 및 전산 투약처방 기록을 검토하여 후향적으로 실시하였다. Doxepin 투약 이전에 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용하지 않거나 단일 약제를 복용한 경우를 포함하였고, 불면증 치료를 위해 두 가지 이상의 약제를 처방한 경우는 조사에서 제외되었다.

대상 환자가 doxepin을 복용하기 전 기존에 불면증 치료 목적으로 수면제 복용을 하고 있는지 여부 및 기존에 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용하던 환자에서 doxepin의 추가 및 교체 여부와 같은 처방 방법을 기준으로, 의무기록 및 전산 투약처방 기록 상 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용한 적이 없으며, 상기 기간 중 처음으로 수면 목적의 약제로 doxepin을 처방 받은 환자들을 initial 군, 기존에 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용하였으며, 상기 기간 중 복용하던 약제를 중단하고 doxepin으로 약물을 변경한 경우를 switching 군, 기존에 복용하던 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 유지하면서 doxepin을 추가 처방한 경우를 add-on 군으로 분류하였다. 기존에 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제로 복용한 약제에는 benzodiazepine 계열(clonazepam, lorazepam, alprazolam, triazolam), Z-drug (zolpidem), 항우울제(trazodone, mirtazapine, imipramine, amitriptyline), 항정신병약제(quetiapine, olanzapine), melatonin 서방정이 포함되었다.

처음 doxepin을 투약한 이후 환자들의 외래 follow up 간격을 고려하여 2개월 시점에서 전체 대상 환자 및 initial 군, switching 군, add-on 군 세 군 별로 doxepin의 처방이 없는 경우를 중단으로 정의하여 중단 시 이유를 조사하였고, doxepin 중단의 이유는 효과부족, 이상반응, 환자거부, 원인미상 및 추적실패로 구분하였다. 이상반응에는 복약 후 과도한 낮졸림, 두통, 어지럼증, 구역/구토, 수면 시 이상행동, 낙상과 같은 증상을 호소하며 doxepin 복용을 중단한 경우로 하였다.

총 534명의 증례가 수집되었으며, 외래 기록의 충실성 부족으로 인구학적 특성 및 임상적 특징 등의 기록이 누락된 경우, 환자 정보 확인이 불가능한 경우와 같이 기록이 누락된 자료를 제외하고 201명의 자료를 분석하였다. 연구 참가

자들의 인구학적 특성 및 임상적 특징을 비교하기 위해 빈도 분석 및 기술 분석이 시행되었다. 각 군별 2개월 시점에서 doxepin 치료 중단율(discontinuation rate) 비교를 위해 Kruskal-Wallis test를 시행하였다. 또한 2개월 시점에서 doxepin을 중단한 경우, 중단 원인 비교에 대해서는 카이제곱 검정을 시행하였다. 모든 통계적 분석은 SPSS Version 20.0을 이용하였다. 각 분석에서 통계적 유의성의 기준은  $p < 0.05$ 로 하였다.

이 연구는 일 대학병원의 임상시험위원회(IRB)의 승인을 받았다(IRB 과제번호 VC18RESI0059).

## 결 과

### 1. 인구학적 자료 및 임상적 특징

연구 대상은 총 201명이었으며 평균 나이는  $52.26 \pm 18.97$ 세(13~86세)였고, 여성이 137명(68.2%)을 차지하였다. 기타 인구학적 특성 및 임상적 특징은 Table 1에 기술되어 있다. 72명(35.8%)이 이전에 수면 목적의 약제 복용 없이 doxepin을 처방 받았으며, 129명(64.2%)이 기존에 수면 목적의 약제를 복용하였다. 이 중 benzodiazepine 계열이 66명(32.8%), z-drug인 zolpidem이 51명(25.4%)으로 가장 흔하게 사용되었고, 1년 이상 복용한 환자가 84명(41.8%)으로 확인되었다(Table 2, 3). 전체 환자 중 72명(35.8%)가 initial 군이었으며, switching 군, add-on 군은 각각 17명(8.5%), 112명(55.7%)로

**Table 1.** Demographic and clinical features of study population (N=201)

Characteristics	Values
Age (year)	$52.26 \pm 18.97$ (13 to 86)
Female (%)	68.2 (n=137)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$23.81 \pm 4.61$
Comorbid medical condition (%)	38.3
Hypertension (%)	27.9
Diabetes (%)	13.9
Cerebrovascular disease (%)	4.5
Thyroid disease (%)	5.0

**Table 2.** Distribution of numbers of subjects according to using sleep pills

Sleep pills	Numbers	%
None	72	35.8
Zolpidem	51	25.4
Benzodiazepine	66	32.8
Antidepressants	4	2.0
Atypical antipsychotics	8	4.0
Total	201	100.0

나타났다. Doxepin의 초기 처방용량은 3mg이 183명(91.0%)로 대부분을 차지하였으며, 17명(8.5%)이 6mg, 1명이 1.5mg(0.5%) 용량으로 처방을 받았다.

### 2. Doxepin 치료 중단율(Discontinuation rate) 및 원인

Doxepin을 처방한 후 2개월 시점에서 치료 중단율을 살펴보면, 전체 201명의 환자 중 113명(56.2%)에서 doxepin 투약이 중단되었다. Doxepin 치료 중단 이유는 원인미상 및 추적실패(36.3%), 효과부족(31%), 이상반응(19.5%), 환자거부(13.3%) 순으로 보고되었다(Table 4).

### 3. 각 군별 Doxepin 치료 중단율(Discontinuation rate) 및 원인

세 군에서 doxepin을 처방한 후 2개월 시점에서 치료 중단율은 initial 군에서 69.4%, switching 군은 52.9%, add-on 군은 48.2%로, add-on 군에서 doxepin 치료를 중단한 비율이 가장 낮았으며 세 군간에 통계적인 유의한 차이를 보였다( $p=0.018$ ).

각 군별 doxepin 치료 중단 이유에서는 효과부족( $p < 0.001$ ), 이상반응( $p < 0.001$ )이 add-on 군에서 유의하게 높게 확인되었고, 환자거부( $p=0.022$ ), 원인미상 및 추적실패( $p < 0.001$ )가 initial 군에서 유의하게 높은 결과를 보였다(Table 5).

## 고 찰

본 연구에서는 실제 진료 환경에서 불면증으로 doxepin을 처방 받은 환자에서의 치료 중단율 및 그 원인을 조사하고, doxepin 처방 방법에 따른 doxepin 치료 중단율 및 이

**Table 3.** Duration of taking sleep pills

Duration	Numbers	%
None	72	35.8
< 6 months	29	14.4
≥ 6months, < 12months	16	8.0
≥ 12months	84	41.8
Total	201	100.0

**Table 4.** Reason for doxepin discontinuation

Reason	Numbers	%
Lack of efficacy	35	31.0
Adverse events	22	19.4
Patient's refusal	15	13.3
Unknown or lost to F/U	41	36.3
Total	113	100.0

F/U : follow up

**Table 5.** Doxepin discontinuation rate and reason for doxepin discontinuation by group

		Total (N=113)	Group			p value
			Initial (N=50)	Switching (N=9)	Add-on (N=54)	
Discontinuation rate (%)			69.4	52.9	48.2	0.018
Reason	lack of efficacy	N (%) 35 (31.0)	12 (24.0)	3 (33.3)	20 (37.0)	<0.001
	A/E	N (%) 22 (19.4)	5 (10.0)	1 (11.1)	16 (29.6)	<0.001
	Patient's refusal	N (%) 15 (13.3)	10 (20.0)	2 (22.2)	3 (5.6)	0.022
	Unknown or lost to f/u	N (%) 41 (36.3)	23 (46.0)	3 (33.3)	15 (27.8)	<0.001

A/E : adverse events, F/U : follow up

유를 조사하였다.

본 연구 결과, 불면증 환자에서 2개월의 기간 동안 doxepin 치료 중단율은 56.2%로 전체 대상군의 반수 이상을 나타내었고, 특히 initial 군에서 69.4%의 상당히 높은 중단율을 보였다. 이전의 외국의 연구들에서 30~50%의 치료 중단율을 보인 것<sup>22,23)</sup>과 본 연구의 doxepin 치료 중단율은 대체로 비슷한 양상을 보였으나, initial 군의 치료 중단율은 이에 비해서도 높게 나타났다. 특히 기존의 국내 정신건강의학과 외래 환자들을 대상으로 한 복용순응도 연구에서 20% 미만의 치료 중단율인 것에 비해<sup>24)</sup> initial 군은 3배 이상의 매우 높은 중단율을 보였으며, doxepin과 위약을 비교하는 무작위 대조연구들에서 평균 치료 중단율은 7~11%로 나타나 본 연구 결과보다 현저히 낮은 결과를 보였다.<sup>18,20,21)</sup>

Doxepin 복용 중단 이유에서 원인미상 및 추적실패, 환자거부가 각각 36.3%, 13.3%로 전체 복용 중단 이유의 절반 가까이로 확인되었고 Initial 군의 경우, 원인미상 및 추적실패의 이유로 doxepin 복용을 중단한 경우가 46%로 반수에 가까운 비율로, 환자거부가 20%로 확인되었다. 4주 이내의 비교적 짧은 기간 동안의 수면제 사용을 권장하는 최근의 불면증 치료 가이드라인에 따르면<sup>11,25)</sup> 2개월 시점에서 환자들이 약제 복용을 중단한 것이 일견 타당해 보일 수 있다. 그러나 한편으로는 수면제에 대한 거부감 및 불면증 치료 필요성에 대한 환자의 병식 부족이나 의사-환자 간 라포 형성의 어려움으로 인한 치료 순응도의 저하와도 관련이 있을 수 있으며,<sup>26)</sup> 이러한 점은 특히 initial 군에서 기존에 불면증에 대한 약물 치료를 경험했던 환자군에 비해서 더 두드러지게 영향을 미칠 수 있다. 특히 대학병원의 경우 개인병원에 비해 환자들의 증상 심각도와 치료에 대한 기대 수준이 더 높고,<sup>24)</sup> initial 군은 기존에 수면제를 복용했던 환자들에 비해 처음 doxepin을 복용하면서 불면증의 급격한 호전을 기대했을 가능성이 높다. 그러나 단기간 내에 환자 개인의 증상 호전에 대한 기대가 충족되지 않을 때에는 기존에 수면제 복용을 해왔던 환자들에 비해 의사-환자 간 라포는 미약한 상태로 환자의 신뢰도가 더욱 떨어질 가능성이 있다. 약

물 치료에 대한 전통적인 신뢰감 및 대학 병원에 대한 환자들의 신뢰감이 약물 순응도에 영향을 미친다는 연구 결과를 볼 때<sup>26)</sup> 이러한 경향성은 add-on 군에서 환자거부가 5.6%, 원인미상 및 추적실패가 27.8%로 세 군 가운데 가장 적은 비율로 나타난 것에서도 드러나는데, add-on 군은 약물 중단 시 증상 재발에 대한 두려움이나 이전의 약제 중단 경험에서의 금단 증상의 경험, 약물 변경에 대한 거부감 등을 이유로<sup>27,28)</sup> 기존 약물과 함께 doxepin을 복용하였을 가능성이 높고, 기존에 약물 치료를 지속하였기 때문에 병식 수준이나 라포의 형성에 있어서 initial 군보다 유리하였을 수 있다. 이와 함께 원인미상 및 추적실패, 환자거부의 경우는 환자가 doxepin 복용 후 불면 증상의 호전을 경험하여 자의적으로 약물을 중단하거나 복용 거부 의사를 밝힌 것인지, 아니면 기록 상에 누락되어 있으나 부작용이나 효과부족으로 인한 것인지 본 연구에서는 밝히는 데에 어려움이 있었다. 또한 환자 개개인의 불면증 심각도에 따라 doxepin의 효과가 다르게 경험될 가능성이 높으며, 기존에 동반된 정신과적 질환 여부 및 복용하였던 약물에 따라서도 doxepin의 효과에서 차이가 있을 수 있으므로 후속 연구에서 다루어 볼 필요가 있겠다.

Switching 군은 initial 군이나 add-on 군에 비해 환자수가 현저히 적었는데, 이는 기존에 수면제로 사용하던 benzodiazepine이나 zolpidem 등의 약들이 의존성이 있어 약물을 외래에서 갑작스럽게 중단하는 것이 어려우며,<sup>9)</sup> 갑자기 중단할 경우 금단 증상이 발생할 수 있어 점진적인 감량 및 타 약제로의 대체를 권고하는 것을 볼 때<sup>29)</sup> 본 연구의 환자와 같이 대부분 1년 이상 장기간 수면제를 복용해왔던 환자를 대상으로 외래 상황에서 switching을 여러 환자들에게 시도하기에는 현실적인 어려움이 있었을 것으로 생각된다. 이러한 점에서 switching 군은 갑작스러운 약제 변경으로 인해 금단 증상을 경험하였을 때 치료에 대한 불안감이 발생하여 복용을 꺼리거나 치료를 임의로 중단하게 될 우려가 있어 switching 시도에 대해서는 신중하게 접근할 필요가 있다.

Doxepin 복용 중단 환자들 중에서 이상반응으로 인해 doxepin을 중단한 경우는 19.4%로 확인되었는데, zolpidem과 doxepin 및 위약을 비교하는 한 무작위 대조 연구에서 이상반응 발생률이 10~18%,<sup>30)</sup> doxepin과 위약을 비교하는 무작위 대조 연구들에 대한 체계적 고찰에서 확인된 이상반응의 발생률은 27~35%, 이상반응으로 인해 doxepin을 중단한 경우는 1~4%로 매우 낮게 나타난 것과 현저한 차이를 보였다.<sup>31)</sup> 이는 연구군의 선정부터 고도로 구조, 통제화되어 진행되는 무작위 대조군 연구의 경우, 엄격하게 기준이 적용되어 연구 탈락이 관리되었기 때문으로 생각되며, 이와 달리 실제 상황에서는 약물 복용 후 이상반응이 발생했을 때 환자가 즉각적인 의료진의 평가를 받기 어렵고 자의적으로 약물 복용 중단을 하기에 용의하였을 가능성이 있어, 치료 중단율이 더 높게 나타났을 수 있다. 세 군 간의 차이를 살펴보면 add-on 군에서 이상반응으로 인한 doxepin 복용 중단율이 유의하게 높은 것으로 나타났다. 특히 본 연구의 수면제 복용 환자군에서 대부분에 가까운 비율을 차지하는 기존 수면제인 zolpidem과 benzodiazepine 계열에서는 어지럼증, 낮졸림 등의 이상반응과 이로 인한 낙상 및 섬망 등이 발생할 수 있고,<sup>9)</sup> doxepin을 함께 복용하였을 경우 약물-약물 간 상호작용 및 각각의 약물 작용으로 인해 이러한 이상반응이 두드러지게 나타나 다른 두 군에 비해 이상반응으로 인한 약물 중단이 더 높게 나타났을 수 있다.

효과 부족으로 인해 doxepin 복용을 중단한 환자는 전체의 1/3을 차지하였고, 세 군에서 보인 doxepin 중단 원인 중 add-on 군에서 유의하게 높은 중단율을 보였는데, 본 연구의 initial 군과 같이 약물력 및 본원 전산 기록 상 타 병원에서 수면 관련 약제를 복용한 적이 없었던 불면증 환자의 경우, 처음 수면 목적으로 약물 치료를 시작할 때 doxepin을 처방하는 경우에 다른 약제를 이미 복용하고 있던 환자들보다 doxepin 복용 유지가 잘 될 수 있음을 시사한다. 처음 불면증으로 진단을 받고 약물 복용 자체가 처음인 경우는 특히 기존의 무작위 대조연구<sup>18,19)</sup>의 결과와 유사하게 도출될 수 있으나 본 연구의 initial 군은 이 외에도 수면제 및 수면 목적의 약제는 아니더라도 기존에 본과 약제를 복용 중이던 환자가 포함되어 있었다. 따라서 무작위 대조 연구의 중단율 결과와 차이가 있을 수 있으며, 3차 병원의 특성 상 타 병원에서 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용했던 기왕력이 있으나 현재 복용하지 않고 있거나, 환자 본인 이에 대해 정확하게 모르고 있어 정확한 정보가 누락된 경우는 이전에 복용했던 약물과 효과를 비교하여 자신의 기대보다 떨어질 때 자의적으로 중단했을 가능성을 고려해

볼 수 있다. 또한 doxepin은 수면 유지의 어려움을 호소하는 불면증 환자의 증상 호전에서 좋은 결과를 보였고, 이로 인해 수면 유지의 어려움이 추가 되는 불면증을 호소할 때에 처방이 권장되는데<sup>18,32)</sup> 환자가 입면의 어려움이나 수면 위상의 변화로 인한 불면증과 같은 임상적 특성을 갖는 경우라면 doxepin 복용으로 인한 효과가 상대적으로 떨어져 약물을 중단했다고 보고하였을 가능성이 있다. 또한 기존에 다른 수면제를 복용하였던 환자들은 앞서 언급한 바와 같이 약물 변경에 대한 거부감 및 기존 약제에 대한 관성과 효과 비교 등을 통해<sup>27,28)</sup> doxepin 복용의 유지에 처음 약제를 복용하는 경우보다 더 어려움이 있었을 수 있다.

Doxepin 처방 환자들의 반수 이상에서 2개월 시점에서 doxepin 복용을 중단하였으며, 이 중에서 특히 불면증으로 인해 처음 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용하는 initial 군의 환자들에서의 높은 복용 중단율, 주요 중단 원인이 원인미상 및 추적실패, 환자거부인 것을 고려하면, 기존에 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제 외의 다른 정신건강의학과 처방 약제를 복용하였더라도 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제에 대한 인식 및 정보는 충분치 않을 가능성이 높다. 이에 따라 환자들의 약물 순응도 및 라포를 높이기 위해 환자 및 보호자에게 체계적인 수면위생 및 약제 효과, 부작용 등을 포함한 약제에 대한 설명이 필요할 것으로 사료된다. 한편 기존에 다른 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 복용하는 환자들의 경우 갑작스러운 기존 약제의 중단은 불면 증상의 악화나 금단증상의 발생 등의 이유로 새로운 약물 순응도를 떨어뜨릴 수 있으므로 switching 보다는 add-on 방법이 doxepin 치료 유지에 유리하다고 볼 수 있다. 이와 함께 add-on 방법은 처음 약제를 시작하거나 교체하는 경우보다 이상 반응으로 인해 doxepin을 중단할 가능성이 높게 나타났으므로, 적절한 시기에 기존 약제를 점진적 감량해야 할 것이며 추후 외래 상황에 적합한 점진적 감량 방법에 대한 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 결과를 해석하는 데는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 단일 병원의 정신건강의학과 외래 환자만을 대상으로 하였기 때문에 일반화하는 데는 무리가 있을 수 있으며, 향후 다기관 연구가 시행될 필요가 있다. 둘째, 환자의 치료 중단과 관련된 평가에 있어 후향적으로 전산 의무기록만을 참조하였기 때문에 기록 상의 오류가 있을 수 있으며, 이상 반응의 발생에 있어서도 정확한 평가가 어려웠다. 특히 환자가 이를 보고하지 않았을 가능성, 여러 가지의 이상반응이 발생하였을 때 이를 모두 보고하지 않았을 가능성 등의 한계가 있다. 또한 세 군 모두에서 치료 중단의

원인 중 원인 미상 및 추적 실패가 상대적으로 높은 비율로 나타난 것을 고려하면, 추후 연구에서는 이러한 환자들이 타 병원에서의 치료 지속 없이 실제로 치료를 중단한 것인지, 실제로 중단하였다면 그 원인은 어떤 것이었는지 파악하는 데에 제한점이 있어 해석에 주의해야 할 것이다. 셋째, 환자의 약물 중단에 다양한 요인이 관여할 수 있으며 중복 가능성이 있는데, 본 연구에서는 의무기록을 통하여 조사할 수 있는 몇 가지 원인의 영향만을 단일요인으로 고려하였다.

추후 전향적 연구를 통하여 치료 중단과 관련된 다양한 변인 및 위험요인들이 체계적으로 평가될 필요가 있다. 이러한 제한점에도 불구하고, 본 연구는 실제 외래 환경에서 doxepin 복용을 하는 불면증 환자를 대상으로 하여 자연적 기법으로 복용 중단의 원인과 처방 방법의 차이에 따른 복용 중단 원인을 살펴보고, 복용 유지 방법에 대해 고찰해보았다는 점에서 의의가 있겠다.

**Conflicts of Interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

(1) Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res* 2012;46:1278-1285.

(2) Leger D, Morin CM, Uchiyama M, Hakimi Z, CURE S, Walsh JK. Chronic insomnia, quality-of-life, and utility scores: Comparison with good sleepers in a cross-sectional international survey. *Sleep Medicine* 2012;13:43-51.

(3) Soldatos CR. Insomnia in relation to depression and anxiety: Epidemiologic considerations. *Journal of Psychosomatic Research* 1994;38:3-8.

(4) Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017;6.

(5) Edinger JD, Sampson WS. A primary care “friendly” cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep* 2003;26:177-182.

(6) Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Family Practice* 2012;13:40.

(7) Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brunig I, Benson JA, Fritschy JM, Martin JR, Bluethmann H, Mohler H. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid (A) receptor subtypes. *Nature* 1999;401:796-800.

(8) de Haas SL, Schoemaker RC, van Gerven JM, Hoever P, Cohen AF, Dingemans J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship of zolpidem in healthy subjects. *J Psychopharmacol* 2010;

24:1619-1629.

(9) Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, Khawaja IS, Diem S, Koffel E, Ouellette J, Butler M, Kane RL. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians. *Annals of Internal Medicine* 2016; 165:103-112.

(10) Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk DJ, Espie CA, Gringras P, Hajak G, Idzikowski C, Krystal AD, Nash JR, Selsick H, Sharpley AL, Wade AG. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010;24:1577-1601.

(11) Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016;165:125-133.

(12) Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-349.

(13) Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Kapur V, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer J, Swick T. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006; 29:1415-1419.

(14) Holshoe JM. Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care* 2009;45:191-197.

(15) Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2010;93:729-734.

(16) Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med* 2016;22:13-17.

(17) Wichniak A, Wierzbicka A. [The effects of antidepressants on sleep in depressed patients with particular reference to trazodone in comparison to agomelatine, amitriptyline, doxepin, mianserine and mirtazapine]. *Pol Merkur Lekarski* 2011;31: 65-70.

(18) Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2011;34:1433-1442.

(19) Wang YQ, Takata Y, Li R, Zhang Z, Zhang MQ, Urade Y, Qu WM, Huang ZL. Doxepin and diphenhydramine increased non-rapid eye movement sleep through blockade of histamine H1 receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;129: 56-64.

- (20) **Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, Roth T.** Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep* 2010;33:1553-1561.
- (21) **Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Heith Durrence H, Roth T.** Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2012;13:133-138.
- (22) **Blackwell B.** Drug therapy: patient compliance. *The New England Journal of Medicine* 1973;289:249-252.
- (23) **Chen A.** Noncompliance in community psychiatry: a review of clinical interventions. *Hospital & Community Psychiatry* 1991;42:282-287.
- (24) **You JH, Woo YS, Hahn C, Choi JW, Ko HJ.** Predicting factors associated with drug compliance in psychiatric outpatients of a university hospital. *Korean J Psychopharmacol* 2010;21:29-34.
- (25) **Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Goncalves M, Hertenstein E, Jansson-Frojmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weess HG, Wichniak A, Zavalco I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K.** European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700.
- (26) **Kwon JS, Shin SW, Cheong YM, Park KH.** Medication compliance in psychiatric outpatients of a university hospital. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association* 1997;36:523-529.
- (27) **Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I.** Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014;4:e006544.
- (28) **Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD.** Patient Barriers to and Enablers of Deprescribing: a Systematic Review. *Drugs & Aging* 2013;30:793-807.
- (29) **Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM.** Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16:19.
- (30) **Drake CL, Durrence H, Cheng P, Roth T, Pillai V, Peterson EL, Singh M, Tran KM.** Arousability and Fall Risk During Forced Awakenings From Nocturnal Sleep Among Healthy Males Following Administration of Zolpidem 10 mg and Doxepin 6 mg: A Randomized, Placebo-Controlled, Four-Way Crossover Trial. *Sleep* 2017;40.
- (31) **Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH.** Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015;19:75-83.
- (32) **Roth T, Heith Durrence H, Jochelson P, Peterson G, Ludington E, Rogowski R, Scharf M, Lankford A.** Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a model of transient insomnia. *Sleep Med* 2010;11:843-847.

**국문초록**

**연구목적**

일 대학 병원 정신건강의학과외래 환자에서 doxepin 처방 패턴에 따른 doxepin 치료 중단율 및 중단 이유에 차이가 있는지 확인하고자 하였다.

**방법**

불면증 치료를 위해 doxepin을 처방한 외래 환자 534명의 환자를 선별한 후, 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 201명의 환자를 대상으로 doxepin 처방 2개월 후 치료 중단율을 조사하였고, doxepin 처방 패턴에 따라 처음으로 수면 목적의 약제로 doxepin을 처방 받은 환자들을 initial군, 기존에 복용하던 수면 목적의 약제를 유지하면서 doxepin을 추가 처방한 경우를 add-on군, 기존에 수면 목적의 약제를 복용하였고 기존 약제를 중단하고 doxepin으로 약물을 변경한 경우를 switching군으로 나누어 doxepin 중단률 및 중단 이유를 조사하고 세 그룹간에 비교하였다.

**결과**

2개월 후 doxepin 치료 중단율은 56.2%였고, 세 군 간의 치료 중단율에 유의한 차이가 있었다. Initial군이 세 군 중에 가장 높은 치료 중단율을 보였고, add-on 군이 가장 낮은 치료 중단율을 보였다( $p=0.018$ ). 각 군별 doxepin 치료 중단의 이유에서는 효과부족( $p<0.001$ ), 이상반응( $p<0.001$ )이 add-on군에서 유의하게 높게 확인되었고, 환자거부( $p=0.022$ ), 원인미상 및 추적실패( $p<0.001$ )가 initial군에서 유의하게 높은 결과를 보였다.

**결론**

본 연구 결과 실제 임상 진료 상황에서는 add-on 방법이 약물의 switching 방법보다 doxepin 치료 유지에 적합하며, 부작용을 예방하기 위해 기존에 복용하던 수면제 및 수면에 도움을 주는 약제를 단계적으로 줄여야 함을 확인하였다. 추후 대규모 전향적 연구를 통하여 doxepin 치료 중단과 관련된 다양한 변인 및 위험요인들이 체계적으로 평가될 필요가 있다.

**중심 단어** : 치료중단 · Doxepin · 불면증.