

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2021;60(3):174-185
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2021 (I): 주요우울삽화의 치료 전략

¹가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실,

³인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,

⁴인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실,

⁵순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실,

⁶인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실,

⁷원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학교실,

⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학교실,

⁹순천향대학교 의과대학 구미병원 정신건강의학교실,

¹⁰조선대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 조선대학교병원 정신건강의학과,

¹¹국립나주병원 정신건강의학과

우영섭¹ · 박원명¹ · 서정석² · 박영민³ · 김 원⁴ · 정종현¹ · 심세훈⁵ · 이정구⁶ · 장승호⁷
왕성민¹ · 정명훈⁸ · 성형모⁹ · 추일한¹⁰ · 윤보현¹¹ · 이상열⁷ · 전덕인⁸ · 민경준²

Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (I): Treatment Strategies for Major Depressive Episode

Young Sup Woo, MD, PhD¹, Won-Myong Bahk, MD, PhD¹, Jeong Seok Seo, MD, PhD²,
Young-Min Park, MD, PhD³, Won Kim, MD, PhD⁴, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD¹,
Se-Hoon Shim, MD, PhD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶, Seung-Ho Jang, MD⁷,
Sheng-Min Wang, MD, PhD¹, Myung Hun Jung, MD, PhD⁸, Hyung Mo Sung, MD, PhD⁹,
IL Han Choo, MD, PhD¹⁰, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹¹, Sang-Yeol Lee, MD, PhD⁷,
Duk-In Jon, MD, PhD⁸, and Kyung Joon Min, MD, PhD²

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

⁴Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

⁶Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

⁷Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

⁸Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

⁹Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Gumi Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Gumi, Korea

¹⁰Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chosun University, Department of Psychiatry, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea

¹¹Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

Received May 10, 2021
Revised May 20, 2021
Accepted May 24, 2021

Address for correspondence
Won-Myong Bahk, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Yeouido St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
10 63-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07345, Korea
Tel +82-2-3779-1051
Fax +82-2-761-8497
E-mail wmbahk@catholic.ac.kr

Objectives The Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder (KMAP-DD) is a consensus-based medication guideline. To reflect advances in pharmacotherapy for depressive disorders, we have undertaken a fourth revision of the KMAP-DD.

Methods The review committee for the new version of the KMAP-DD (KMAP-DD 2021) included 143 Korean psychiatrists with clinical experience in the field of depressive disorders. Each treatment strategy or treatment option was evaluated with an overall score of nine, and the treatment option was categorized into the three levels of recommendation of primary, secondary, and tertiary.

Results The first-line pharmacotherapeutic strategy for mild to moderate major depressive episodes (MDE) was antidepressant (AD) monotherapy. For severe MDE without psychotic features, AD monotherapy or the combination of AD and atypical antipsychotics (AAP) was the first-line strategy. The combination of AD and AAP was recommended as the first-line for the MDE with psychotic features as well. When treatment response to initial AD monotherapy was insufficient, a combination of AAP or another AD was recommended. In the case of unsatisfactory response to initial treatment with an AD and AAP combination, switching to another AAP or adding another AD was recommended.

Conclusion Generally, there were no significant changes in the recommendations for MDE management in the KMAP-DD 2021 compared to previous versions. However, it was notable that the preference for the use of AAP and AD with the novel mechanism of action including vortioxetine and agomelatine increased. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2021;60(3):174-185**

KEYWORDS Major depressive disorder; Pharmacotherapy; Algorithm.

서 론

정신약물학이 발전하면서 주요우울장애에 대해서도 새로운 약물들이 치료에 도입되고 있으며, 우울 증상의 특성에 따른 치료 효과, 그리고 서로 다른 작용기전의 치료약물 교체나 병합 효과 등에 대한 근거들이 지속적으로 축적되고 있다. 주요우울장애를 포함한 정신과적 질환에서 치료약물과 전략의 선택은 전통적으로 각 임상 의사가 개별 환자의 특성을 고려하여 결정하는데, 실제 임상 상황에서 빠르게 발전하는 정신약물학적 근거들을 숙지하고 임상진료에 적용하기는 쉽지 않다. 따라서 우울장애의 실제 임상진료에서 어떠한 치료 방법을 선택하여 최선의 치료 결과를 도출할 수 있을 것인가에 대한 지침을 제공할 수 있는 약물치료 알고리즘 혹은 진료지침(이하 알고리즘으로 총칭)은 임상 의사들에게 큰 도움이 될 수 있다. 이에 여러 국가에서 해당 분야의 전문가들이 정신과적 질환에 대한 약물치료 알고리즘을 개발하여 사용하고 있다. 그러나 외국의 알고리즘, 그리고 외국의 주요 근거 자료들은 각 국가에 따라 경제적 수준, 정신건강과 관련된 법령, 보험 및 정책, 해당 약물의 사용 가능 여부 등 사회적 여건과 문화적, 인종적 특성이 다르기 때문에 이를 국내에 직접 적용하기는 어렵다. 이에 따라 국내에서도 2002년 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder, 이하 KMAP-DD)¹⁾이 발간되었고, 이후 2006년,²⁾ 2012년,³⁾ 그리고 2017년⁴⁾에 개정된 바 있다. KMAP-DD는 국내 우울장애 전문가들의 의견 수렴을 기본으로 한 전문가 합의에 의한 알고리즘으로, 국내 우울장애 환자를 대상으로 한 임상연구가 충분하지 못한 상황에서 외국의 근거기반 진료지침의 한계를 보완할 수 있다. 이에 저자들은 지난 5년간의 정신약물학의 변화와 새로운 근거들을 반영하여 KMAP-DD 2021을 개발하였다.

KMAP-DD 2021은 주요우울삽화의 약물치료 전략, 지속성 우울장애와 우울장애의 임상 아형에 따른 약물치료, 치료 저항성 우울증, 소아/청소년, 노인, 여성 등 특수 인구 집단, 동반 신체 질환 등 특정 상황에서의 약물치료 전략 및 비약물적 생물치료 등의 주제로 구성되었고, 본고에서는 KMAP-DD 2021 중 주요우울삽화의 약물치료에 대한 결과를 제시하고자 한다.

방 법

설문지의 제작 및 평가 척도

2021년 개정 작업에서도 이전의 KMAP-DD²⁻⁴⁾와 동일하게 미국의 The Expert Consensus Guideline Series 중 Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 (이하 ECG-BP 2000)⁵⁾에 이용된 설문 방식을 적용하였다. KMAP-DD 2021 개정을 위하여 구성된 실무위원회가 정기적인 회의를 통하여 KMAP-DD 2017⁴⁾에 일부 문항을 추가 혹은 수정한 설문지를 제작하였고, 이를 이용한 설문 조사를 국내 우울장애 전문가들을 대상으로 시행하였다. 설문 조사는 각 치료 전략 또는 약물선택의 적합성에 대한 문항으로 이루어졌으며, ECG-BP 2000에서 이용된 9점 척도 수정판⁶⁾(9점: 치료자가 선택한 가장 적절한 치료, 7-8점: 적절한 치료; 자주 사용하는 1차 치료, 4-6점: 가끔 사용하는 2차 치료, 2-3점: 거의 사용하지 않는 부적절한 치료, 1점: 절대 사용하지 않는 가장 부적절한 치료)을 준용하였다. 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 기타 이유로 선택이 불가능한 경우에는 평가하지 않도록 하였다(설문 응답 중 'q' 항을 선택).

KMAP-DD 2021의 전체 설문지는 총 40가지의 임상 상황으로 구성되었으며, 본 설문에서 사용한 약물의 분류는 다음과 같았다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin

reuptake inhibitor, 이하 SSRI)에는 escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline이 포함되었고, 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI)에는 duloxetine, venlafaxine, milnacipran, desvenlafaxine이, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA)에는 amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline이, 비정형 항정신병약물(atypical antipsychotics)에는 amisulpride, aripiprazole, blonanserin, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone이, 그리고 기타 강화약물에는 lithium, valproate, carbamazepine 등 기분 조절제(mood stabilizer), lamotrigine, buspirone, 정신자극제(methylphenidate, modafinil, armodafinil), thyroid hormone (이하 T3) 등이 포함되었다. 최근 국내에 도입된 esketamine (nasal spray)은 별도의 약물로 구분하였다.

KMAP-DD 2021에서는 이전과 달리 정신병적 양상의 동반 여부에 따른 대분류를 통합하여, 주요우울삽화 대분류 아래에서 경도 및 중등도 삽화, 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 삽화, 정신병적 양상을 동반한 중증 삽화로 구분하여 설문지를 구성하였다.

설문의 시행 및 설문 결과의 분석

우울장애에 대해 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 충분한 정신건강의학과 전문의 143명에게 설문지를 발송하였다. 이들 중 97명(대학병원 68명, 정신건강의학과 전문병원 22명, 개원의 7명)에게는 성인 부분을, 소아/청소년 전문의 46명(대학병원 29명, 정신건강의학과 전문병원 6명, 개원의 11명)에게는 소아/청소년 부분의 설문을 의뢰하였다. 이 중 성인 부분 65명, 소아/청소년 부분 33명, 총 98명(68.5%)이 설문문에 응답하였고, 그 회신 결과를 분석하였다. 의견 일치가 되지 않거나 기존의 근거와 배치되는 경우, 실무위원회의 문헌 검토와 논의를 통하여 의견을 정리하고 최종적으로 KMAP-DD 2021을 완성하였다.

각 항목에 대한 설문 응답을 χ^2 -검정을 통해 분석하여 3개의 범주(1-3점, 4-6점, 7-9점) 사이에 분포의 차이가 있는지를 알아봄으로써 의견의 일치 여부를 결정하였다. 점수가 무작위 분포를 하지 않는 경우는 합의에 이른 것으로 하였고, 무작위 분포하는 경우는 합의에 이르지 못한 것(non-consensus)으로 하였다. 또한 선택 항목의 95% 신뢰구간(confidence interval)에 근거하여 각 선택 항목을 1차/선호하는 선택(first line/preferred choice), 2차/대체 선택(second line/alternate choice), 3차/일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택(third line/usually inappropriate)의 3가지 범주로 구분

하였다. 1차, 2차 및 3차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간 중 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 즉, 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였다. 3차 선택은 그 이하였다. 1차 범주 안에 있으면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 평가한 항목은 '최우선 치료(treatment of choice)'로 결정하였다. 사용된 설문지의 형식 및 분석방법은 이전 KMAP-DD 논문에서 자세히 제시된 바 있다.²⁻⁴⁾

설문 조사 결과의 분석 후 실무위원들은 설문 조사 결과를 통합하고 기존의 국내외 근거를 반영하여 개별 사항에 대한 권고안을 결정하였다.

결 과

주요우울삽화의 초기 약물치료

1단계 약물치료 전략

경도 및 중등도 주요우울삽화에서는 항우울제 단독치료를 최우선 치료로 권고한다. 이 외에 1차 선택은 없었으며, 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법을 2차 선택으로 고려할 수 있겠으나 그 권고수준에 대해 전문가 합의는 이루어지지 않았다. 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 주요우울삽화에서는 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물 부가요법을 1차 선택으로 권고하며, 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제와 기분조절제 부가요법, 비정형 항정신병약물 단독치료는 2차 선택으로 고려할 수 있다. 정신병적 양상이 동반된 경우에는 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 최우선 치료로 권고하며, 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 기분조절제 부가요법을 2차 선택으로 고려할 수 있다. 이 외에 두 가지 항우울제 병합치료, 항우울제 단독치료도 2차 선택으로 고려할 수 있으나, 이에 대해서는 전문가 합의가 이루어지지 못하였다(표 1).

1단계 치료약물의 선택

항우울제 중에는 경도 및 중등도 삽화, 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 삽화, 그리고 정신병적 양상이 동반된 삽화 모두에서 escitalopram을 최우선 치료로 권고하며, 이 외의 SSRI, milnacipran을 제외한 SNRI, 그리고 mirtazapine을 1차 약물로 권고한다. Vortioxetine은 정신병적 양상이 동반되지 않은 경우에는 1차 약물로 권고하며, 정신병적 증상이 동반된 경우에는 2차 약물로 고려될 수 있다. Milnacipran, bupropion, agomelatine, tianeptine은 모든 종류의 삽화에서

2차 약물로 고려되었고, TCA는 경도 및 중등도 삽화에서는 3차 약물이었고, 이 외의 삽화에 대해서는 2차 약물로 고려할 수 있었으나 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 삽화에서는 그 권고수준에 대한 합의가 이루어지지 않았다. 이번에 새롭게 포함된 esketamine (nasal spray)은 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 삽화, 그리고 정신병적 양상이 동반된 삽화에서 2차 약물로 고려할 수 있다(표 2).

항정신병약물을 사용하는 경우, 정신병적 양상이 동반되지 않았다면 aripiprazole을 1차 선택으로 권고하며, quetiapine, risperidone, ziprasidone, amisulpride 또한 2차 선택으로 고려할 수 있다. Olanzapine은 2차 선택이었으나 그 권고 수준에 대한 합의가 이루어지지 않았다. 정신병적 양상이 동반된 삽화에서는 aripiprazole을 최우선 치료로, quetiapine과 olanzapine을 1차 약물로 권고한다. Risperidone, paliperidone, blonanserin, ziprasidone, amisulpride, clozapine은 2차 약물로 고려할 수 있다(표 2).

Table 1. Initial treatment strategies for major depressive episode

Episode	First line	Second line
Mild to moderate	AD monotherapy*	AD+AD AD+AAP†
Severe without psychotic features	AD monotherapy AD+AAP	AD+AD AD+MS AAP monotherapy
Severe with psychotic features	AD+AAP*	AAP monotherapy AD+MS AD+AD† AD monotherapy†

*treatment of choice; †non-consensus. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

Table 2. Recommended medications for major depressive episode

Episode	First line	Second line
Mild to moderate	Escitalopram*, sertraline, desvenlafaxine, fluoxetine, venlafaxine, vortioxetine, duloxetine, mirtazapine, paroxetine	Milnacipran, agomelatine, bupropion, tianeptine
Severe without psychotic features	Escitalopram*, desvenlafaxine, venlafaxine, sertraline, mirtazapine, fluoxetine, duloxetine, paroxetine, vortioxetine Aripiprazole	Milnacipran, esketamine, bupropion, agomelatine, TCA†, tianeptine Quetiapine, olanzapine†, risperidone, ziprasidone, amisulpride
Severe with psychotic features	Escitalopram*, venlafaxine, desvenlafaxine, sertraline, mirtazapine, fluoxetine, paroxetine, duloxetine Aripiprazole*, quetiapine, olanzapine	Vortioxetine, milnacipran, esketamine, agomelatine, bupropion, TCA, tianeptine Risperidone, paliperidone, blonanserin, ziprasidone, amisulpride, clozapine

*treatment of choice; †non-consensus. TCA, tricyclic antidepressants

치료 전략 변경의 결정

처음 선택한 항우울제 단독치료에 불충분한 반응을 보일 경우, 치료 전략을 바꾸기 전에 얼마나 기다리는지에 대한 질문에서 검토위원들은 경도 및 중등도 삽화에서 반응이 거의 없는 경우에는 최소 2.2주에서 최대 4.3주, 부분적인 반응을 보이는 경우 최소 3.3주에서 최대 6.1주, 중증 우울삽화에서는 반응이 거의 없는 경우에는 최소 1.9주에서 최대 3.6주, 부분적인 반응을 보이는 경우 최소 2.9주에서 최대 5.2주간 효과가 나타나기를 기다려본다고 응답했으며, 정신병적 양상이 동반된 우울삽화에서는 반응이 거의 없다면 최소 1.7주에서 최대 3.3주, 부분적인 반응을 보이는 경우에는 최소 2.6주에서 최대 4.8주간 항우울제 단독치료를 유지할 것으로 답변하였다. 또한 초기 항우울제 단독치료에 충분한 반응이 나타나지 않았다면 첫 번째 항우울제 단독치료를 포함하여 몇 번의 단독치료를 시도할 것인지에 대한 질문에서는 경도 및 중등도 우울삽화에서는 2.2회, 중증 우울삽화에서는 1.4회라고 답하였다.

정신병적 양상을 동반한 주요우울장애의 중증 삽화 환자에서 비정형 항정신병약물을 투여하였을 때, 그 치료 효과를 판정하고 치료 전략을 변경할 때까지의 기간에 대한 질문에 대해서 반응이 거의 없는 경우는 최소 2.0주에서 최대 4.2주, 부분적인 반응을 보이는 경우는 최소 3.1주에서 최대 5.9주로 나타났다.

주요우울삽화의 2단계 약물치료

2단계 약물치료 전략

항우울제 단독치료에 거의 반응이 없는 경우, 검토위원들은 다른 항우울제로의 교체, 다른 항우울제의 추가, 그리고

비정형 항정신병약물을 추가하는 것을 1차 선택으로 권고하였다. 2차 선택으로는 lithium을 포함한 기분조절제, buspirone, psychostimulant, T3 등의 강화약물을 추가하는 것을 고려하는 것으로 나타났다. 초기 치료에 부분적인 반응을 보인 경우에는 다른 항우울제를 추가하거나 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 선택으로 권고하였다. 다른 항우울제로 교체하는 것과 강화약물을 추가하는 것은 2차 선택으로 고려하였다(표 3).

적절한 치료용량과 기간 동안 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 시행하였음에도 거의 치료반응이 없는 경우, 비정형 항정신병약물의 교체, 다른 항우울제 추가, 다른 항우울제로 교체를 1차적으로 권고한다. 다른 비정형 항정신병약물의 추가나 강화약물의 추가는 2차 선택으로 고려할 수 있다. 만약 부분적인 치료반응이 있는 경우에는 다른 항우울제 추가나 비정형 항정신병약물의 교체를 1차 선택으로 권고하며, 항우울제 교체, 다른 비정형 항정신병약물 추가, 강화약물 추가는 2차 선택으로 고려할 수 있다(표 3).

2단계 치료약물의 선택

초기 항우울제 치료에 적절한 반응을 보이지 않아 다른 항우울제로 교체할 때 어떤 항우울제로 교체할 것인지에 대해서 만약 기존에 SSRI 약물을 사용 중인 경우라면, SNRI계 약물이나 mirtazapine으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고한다. SSRI 약물 내에서 다른 약으로 교체, vortioxetine, bupropion, agomelatine, tianeptine, TCA로의 교체는 2차 선택으로 고려할 수 있다. 기존에 SNRI 약물을 사용하고 있었다면, mirtazapine이나 SSRI 약물, 혹은 SNRI 약물 내에서 다른 약물로 교체할 것을 권고한다. 교체할 때 2차 선택으로 고려할 수 있는 약물로는 vortioxetine, bupropion, agomelatine, tianeptine, TCA가 있다. Mirtazapine을 사용하고 있었을 때

에는 SSRI 약물과 SNRI 약물로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고하며, 그다음으로 vortioxetine, bupropion, agomelatine, tianeptine, TCA를 2차 약물로 고려한다. Bupropion을 사용하고 있었을 때에는 SSRI 계열약물로의 교체가 최우선 치료였으며, SNRI 계열약물, mirtazapine, vortioxetine을 1차 교체 약물로 권고한다. 2차 선택은 agomelatine, tianeptine, TCA 약물이었다. Agomelatine을 사용 중이었던 경우 SNRI 약물로 교체하는 것을 최우선 치료로, SSRI, mirtazapine, vortioxetine으로의 교체를 1차 선택으로 권고한다. Bupropion, tianeptine, TCA는 2차 선택으로 고려한다. Vortioxetine에서의 교체 시에는 SNRI, SSRI, mirtazapine을 1차 약물로 권고하며, bupropion, agomelatine, tianeptine, TCA는 2차 약물로 고려할 것으로 나타났다. Esketamine으로의 교체는 상기 모든 경우에 2차 선택으로 나타났으나, 권고수준에 합의를 이루지는 못하였다(표 4).

기존 사용 중인 항우울제에 다른 항우울제를 추가할 때에는 같은 계열 내에서 추가하는 경우를 제외한 SSRI, SNRI, bupropion을 공통적으로 1차 약물로 권고한다. 단, vortioxetine에 추가하는 항우울제로 bupropion은 2차 약물로 고려한다. Vortioxetine은 SNRI, mirtazapine, bupropion, agomelatine과 병합하는 것은 1차 선택으로, agomelatine은 SSRI, vortioxetine과 병합하는 것을 1차 선택으로 권고한다. Esketamine을 추가하는 것은 모든 경우에 2차 선택으로 나타났으나, 권고수준에 합의를 이루지는 못하였다(표 4).

항정신병약물을 교체할 때는 정신병적 양상이 동반된 우울삽화의 경우, aripiprazole을 사용하였다면 quetiapine이나 olanzapine으로, olanzapine에서는 aripiprazole, quetiapine, risperidone으로 교체할 것을 1차 선택으로 권고한다. Quetiapine을 사용하였다면 aripiprazole로의 교체가 최우선 치료였으며, olanzapine으로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고

Table 3. Second step treatment strategy for major depressive episode

	First line	Second line
Non-response to AD monotherapy	Adding AAP Switching AD to another AD Adding AD	Adding AUG
Partial response to AD monotherapy	Adding AAP Adding AD	Switching AD to another AD Adding AUG
Non-response to AD+AAP	Switching AAP to another AAP Adding AD Switching AD to another AD	Adding AAP Adding AUG
Partial response to AD+AAP	Adding AD Switching AAP to another AAP	Adding AAP Switching AD to another AD Adding AUG

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone)

한다. 이 외에 정형 항정신병약물을 제외하고 clozapine을 포함한 amisulpride, paliperidone, blonanserin, ziprasidone 등은 모두 2차 선택으로 고려한다(표 5). 정신병적 양상이 동반되지 않은 우울삽화에서 항우울제에 항정신병약물을 추가할 때에는 aripiprazole과 quetiapine을 1차 선택으로 권고하며, olanzapine, risperidone, ziprasidone, blonanserin, amisulpride, paliperidone은 2차 선택으로 고려한다(표 5). 정신병

적 양상이 동반된 우울삽화에서 항정신병약물을 추가할 때에는 기존에 aripiprazole을 사용하였던 경우 quetiapine이나 olanzapine을 1차 선택 약물로 권고하며, olanzapine이나 quetiapine을 사용하였던 경우에는 aripiprazole을 최우선 치료로 권고한다. Olanzapine 사용 시에는 quetiapine을 추가하는 것 또한 1차 선택으로 권고한다. 모든 경우에 정형 항정신병약물 추가는 3차 선택이었으며, 이외의 비정형 항정신

Table 4. Recommended antidepressants for inadequate response

Treatment strategy	Current antidepressant	First line	Second line
Antidepressant switching	SSRI	SNRI, mirtazapine	Vortioxetine, another SSRI, bupropion, agomelatine, esketamine†, tianeptine, TCA
	SNRI	Mirtazapine, SSRI, another SNRI	Vortioxetine, bupropion, agomelatine, tianeptine, esketamine†, TCA
	Mirtazapine	SNRI, SSRI	Vortioxetine, bupropion, agomelatine, esketamine†, tianeptine, TCA
	Bupropion	SSRI*, SNRI, mirtazapine, vortioxetine	Agomelatine, esketamine†, tianeptine, TCA
	Agomelatine	SNRI*, SSRI, mirtazapine, vortioxetine	Bupropion, tianeptine, esketamine†, TCA
	Vortioxetine	SNRI, SSRI, mirtazapine	Bupropion, agomelatine, esketamine†, tianeptine, TCA
Antidepressant combination	SSRI	Mirtazapine, SNRI, bupropion, agomelatine	Vortioxetine, another SSRI, tianeptine, TCA, esketamine†
	SNRI	Mirtazapine, SSRI, vortioxetine, bupropion	Agomelatine, another SNRI, tianeptine, esketamine†, TCA
	Mirtazapine	SSRI, SNRI, vortioxetine, bupropion	Agomelatine, tianeptine, esketamine†, TCA
	Bupropion	SSRI, SNRI, mirtazapine, vortioxetine	Agomelatine, tianeptine, esketamine†, TCA
	Agomelatine	SSRI, SNRI, mirtazapine, vortioxetine, bupropion	Tianeptine, esketamine†, TCA
	Vortioxetine	SSRI, SNRI, mirtazapine, agomelatine	Bupropion, tianeptine, TCA, esketamine†

*treatment of choice; †non-consensus. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressants

Table 5. Recommended antipsychotics for inadequate response

Treatment strategy	Current antipsychotics	First line	Second line
Antipsychotics switching for MDE with psychotic features	Aripiprazole	Quetiapine, olanzapine	Risperidone, amisulpride, paliperidone, blonanserin, ziprasidone, clozapine
	Olanzapine	Aripiprazole, quetiapine, risperidone	Amisulpride, paliperidone, blonanserin, ziprasidone, clozapine
	Quetiapine	Aripiprazole*, olanzapine	Risperidone, amisulpride, paliperidone, blonanserin, ziprasidone, clozapine
Adding antipsychotics for MDE with psychotic features	Aripiprazole	Quetiapine, olanzapine	Risperidone, amisulpride, paliperidone, blonanserin, ziprasidone, clozapine
	Olanzapine	Aripiprazole*, quetiapine	Risperidone, amisulpride, blonanserin, paliperidone, ziprasidone, clozapine
	Quetiapine	Aripiprazole*	Risperidone, amisulpride, olanzapine, blonanserin, paliperidone, ziprasidone, clozapine
Adding antipsychotics for MDE without psychotic features		Aripiprazole, quetiapine	Olanzapine, risperidone, ziprasidone, blonanserin, amisulpride, paliperidone

*treatment of choice. MDE, major depressive episode

병약물의 추가는 2차 선택으로 고려한다(표 5).

주요우울삽화의 3단계 약물치료

정신병적 양상이 동반되지 않은 우울삽화에서 다른 항우울제로 교체한 후에도 반응이 불충분한 경우에는 비정형 항정신병약물 추가가 최우선 선택이었고, 또 다른 항우울제를 추가가 1차 선택, 항우울제의 교체 혹은 강화약물 추가가 2차 선택이었다. 항우울제를 추가하여 두 가지 항우울제를 사용하고 있음에도 반응이 불충분한 경우에 두 가지 항우울제 중 한 가지를 비정형 항정신병약물로 교체, 비정형 항정신병약물 추가를 1차 선택으로 권고하였고, 한 가지 항우울제를 또 다른 항우울제나 강화약물로 교체, 세 번째 항우울제 추가, 강화약물 추가가 2차 선택이었다. 기존에 항우울제와 비정형 항정신병약물을 병합하여 사용하고 있었다면 다른 항우울제 추가, 항우울제를 다른 항우울제로 교체, 비정형 항정신병약물의 교체, 강화약물 추가를 1차 선택으로, 비정형 항정신병약물을 항우울제로 교체, 다른 비정형 항정신병약물 추가를 2차 선택으로 고려한다. 이때 비정형 항정신병약물을 강화약물로 교체하는 것은 2차 선택으로 고려할 수 있으나, 그 권고수준에 대한 전문가 합의는 이루어지지 않았다(표 6).

정신병적 양상이 동반된 경우이며, 항우울제를 교체하여 비정형 항정신병약물과 항우울제를 동시에 사용하고 있음에도 불충분한 반응을 보인다면 비정형 항정신병약물의 교체, 비정형 항정신병약물이나 항우울제 추가를 1차 선택으로 권고하며, 항우울제 교체나 강화약물의 추가는 2차 선택으로 고려한다. 두 가지 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법을 사용하였던 경우에는 비정형 항정신병약물을 다른 비정형 항정신병약물로 교체, 다른 비정형 항정신병약물이나 강화약물 추가, 혹은 항우울제 중 하나를 다른 항우울제로 교체하는 것을 1차 선택으로 권고하며, 항우울제를 한 가지 더 추가하는 것은 2차 선택으로 고려한다. 비정형 항정신병

약물을 교체하여 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합요법을 사용하고 있는 경우에는 항우울제나 비정형 항정신병약물의 교체, 항우울제나 비정형 항정신병약물 추가, 강화약물 추가를 모두 1차 선택으로 권고한다. 비정형 항정신병약물 두 가지와 항우울제의 병합요법을 사용하고 있던 경우에는 비정형 항정신병약물이나 항우울제의 교체, 항우울제나 강화약물 추가를 1차 선택으로 권고하고, 비정형 항정신병약물 추가는 2차 선택으로 고려한다(표 7).

3단계 치료에서 강화약물을 추가하는 경우, 정신병적 양상의 동반 여부와 관계없이 lithium을 1차 선택으로 권고한다. 이 외의 강화약물들은 정신병적 양상이 동반된 경우 methylphenidate와 modafinil/armodafinil의 선호도가 다소 낮아 지기는 하지만 buspirone, lamotrigine, valproate, methylphenidate, thyroid hormone, modafinil/armodafinil, carbamazepine 등은 정신병적 양상이 동반된 경우와 동반되지 않은 경우 모두 2차 선택으로 고려할 수 있다.

알고리즘의 제작

저자들은 최종적으로 설문 조사에서 나온 자료 중 결정점(decision point)이 되는 상황에 관한 문항을 우선 선정하였고, 그 결과를 바탕으로 하여 KMAP-DD 2021 중 주요우울삽화의 치료에 대한 알고리즘을 경도 및 중등도, 정신병적 양상을 동반한 경우, 그리고 정신병적 양상을 동반하지 않은 경우로 나누어 제작하였다(그림 1).

고 찰

KMAP-DD 2021에서 경도 및 중등도 주요우울삽화에서 초기 치료 전략으로는 항우울제 단독치료를, 정신병적 양상이 동반되지 않은 중등 삽화에서 항우울제 단독치료 혹은 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를, 그리고 정신

Table 6. Third step treatment strategies for major depressive episode without psychotic features

Current 2nd step strategy	First line	Second line
AD monotherapy after switching to another AD	Adding AAP*	Switching AD to another AD
	Adding another AD	Adding AUG
Combination of two AD	Adding AAP	Adding AUG
	Switching AD to AAP	Switching AD to another AD
		Switching AD to AUG
		Adding another AD
Combination of AD and AAP	Switching AAP to another AAP	Adding another AAP
	Adding another AD	Switching AAP to AUG†
	Switching AD to another AD	Switching AAP to AD
	Adding AUG	

*treatment of choice; †non-consensus. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone)

Table 7. Third step treatment strategies for major depressive episode with psychotic features

Current 2nd step strategy	First line	Second line
Combination of AD and AAP after switching AD to another AD	Switching AAP to another AAP Adding another AAP Adding another AD	Switching AD to another AD Adding AUG
Combination of AAP and two ADs	Switching AAP to another AAP Adding another AAP Switching AD to another AD Adding AUG	Adding another AD
Combination of AD and AAP after switching AAP to another AAP	Adding another AD Switching AD to another AD Switching AAP to another AAP Adding another AAP Adding AUG	
Combination of AD and two AAPs	Switching AAP to another AAP Adding another AD Switching AD to another AD Adding AUG	Adding another AAP

AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone)

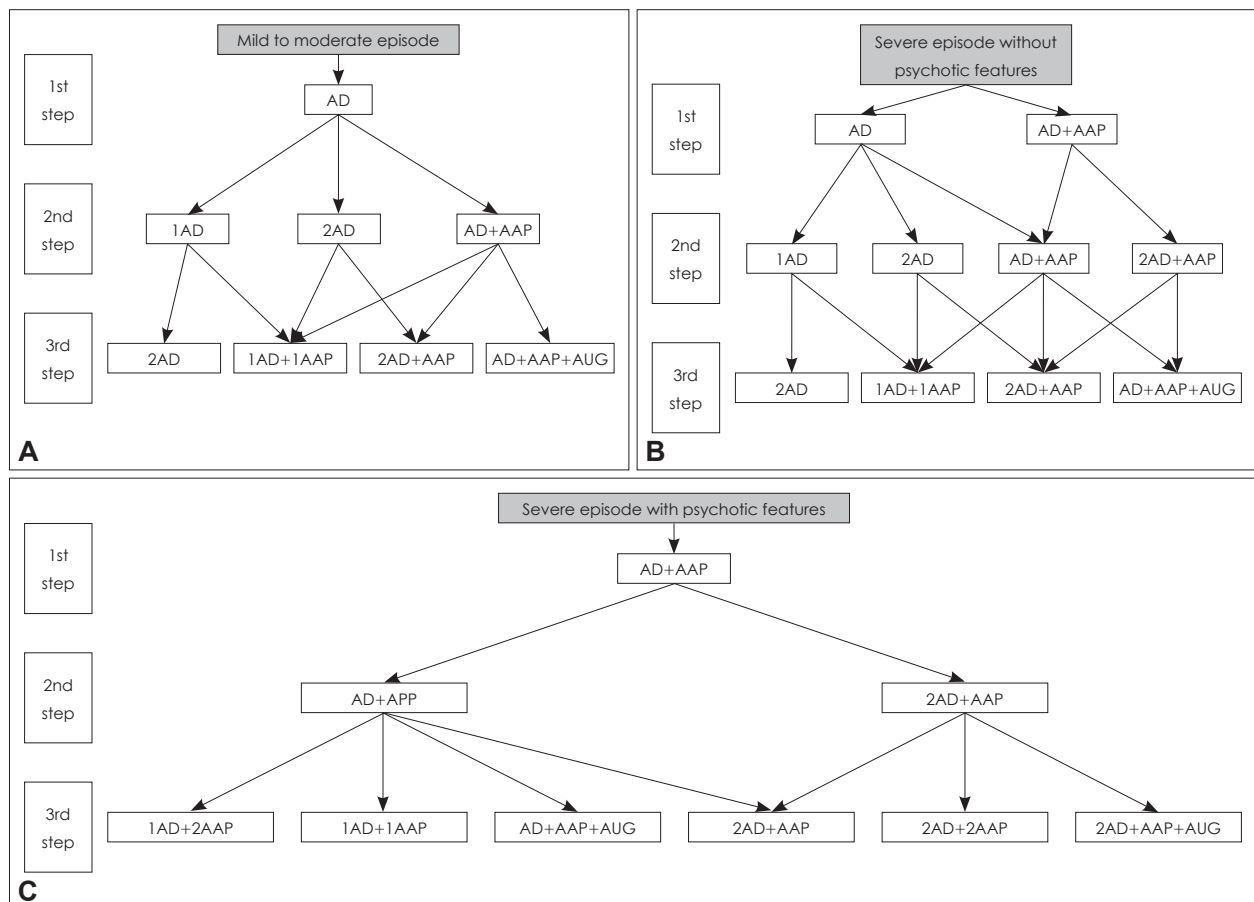


Fig. 1. Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (KMAP-DD 2021). A: Mild to moderate episode. B: Severe episode without psychotic features. C: Severe episode with psychotic features. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; AUG, augmenting medications (lithium, valproate, carbamazepine, lamotrigine, buspirone, psychostimulants, thyroid hormone).

병적 양상이 동반된 삽화에서 항우울제+비정형 항정신병약물의 병합치료를 권고한 것은 KMAP-DD 2017과 동일하다. KMAP-DD 2012에서는 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 삽화에서 항우울제 단독치료만이 1차 선택이었던 것에 비하여, KMAP-DD 2017과 KMAP-DD 2021에서는 항우울제+비정형 항정신병약물의 병합치료를 1차 선택으로 권고하였다.

KMAP-DD 2021에서 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 주요우울삽화에 대하여 초기 치료로 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 권고하는 것은 초기 치료로 항우울제 단독치료를 권고하는 외국의 임상진료지침들과는 다른 부분이다.⁷⁻⁹⁾ 외국의 임상진료지침에서는 안정성과 내약성 측면에서의 우위,^{8,10)} 비용 대비 편익,¹¹⁾ 그리고 아직 비정형 항정신병약물 병합치료가 항우울제 단독치료에 비하여 초기 치료 전략으로 우월하다는 확고한 근거가 부족하다는 점⁷⁾을 이유로 항우울제 단독치료를 권고한다. 그러나 초기 항우울제 단독치료의 반응률이 40%~60%,^{12,13)} 관해율은 20%~30%^{14,15)}에 지나지 않으며, 항우울제 치료 시 충분한 효과를 나타내기까지 4~6주 정도의 기간이 소요된다는 점에서 항우울제 단독치료의 한계는 분명하다.¹⁶⁾ 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는 이러한 한계를 극복하기 위하여 지속적으로 연구되어 온 치료 전략으로 최근의 메타분석에서는 항우울제 단독치료에 비하여 우월한 치료 효과가 보고된다.^{10,17)} 비록 메타분석 연구에는 대부분 항우울제 단독치료에 실패한 환자를 대상으로 한 연구가 대부분이어서 이 결과를 직접 초기 치료에 적용하기에는 제한이 있겠으나, 우울증 환자들 중 50% 이상이 2~3가지 이상의 치료약물을 복용하고 있다는 외국의 보고를 감안할 때,¹⁸⁾ 실제 임상 상황에서는 비록 그 근거가 아직 충분하지 못하더라도 좀 더 높은 치료 성공률과 빠른 효과를 위하여 비정형 항정신병약물을 포함한 병합치료에 적극적임을 반영하는 결과라고 해석할 수 있다.

KMAP-DD 2021이 실제 임상 현장의 요구를 반영하여 좀 더 빠르고 높은 효과성을 중시한다는 점은 치료 전략을 변경하는 시점에 대한 조사 결과에서도 나타난다. KMAP-DD 2017에서는 경도 및 중등도, 중증 삽화에 대해서 최소 혹은 최대 유지 기간에 대하여 치료반응이 거의 없는 경우와 부분적 반응이 있는 경우를 구분하지 않고 질문하였으며, 경도 및 중등도 삽화의 경우 2.9~6.4주간 효과가 나타나기를 기다려 본다고 응답했고 중증 삽화의 경우 2.8~6.1주간 기다려 본다고 했다. KMAP-DD 2021에서는 효과를 기다리는 기간이 더욱 짧아져, 특히 반응이 없는 경우에는 최대 약 4주 만에 치료 전략을 변경하는 것으로 나타났고(경도 및 중등도 삽화 2.2~4.3주, 정신병적 양상이 없는 중등 삽화 1.9~3.6주), 부분

반응을 보인 경우에도 KMAP-DD 2017에 비하여 치료 전략 변경을 조금 더 조기에 결정하였다(경도 및 중등도 삽화 3.3~6.1주, 정신병적 양상이 없는 중등 삽화 2.9~5.2주). 이러한 경향은 정신병적 양상이 동반된 삽화에 대한 응답 결과에서도 확인할 수 있는데, KMAP-DD 2017에서 반응이 거의 없는 경우 2.3~4.7주 기다리는 데 비하여 KMAP-DD 2021에서는 1.7~3.3주로, 부분적 반응이 있는 경우는 KMAP-DD 2017에는 3.4~6.5주에서 KMAP-DD 2021에는 2.6~4.8주로 단축되어 항우울제 단독치료의 실패를 조금 더 조기에 판단하였다. 이 결과는 외국의 임상진료지침의 권고안과 유사한 부분이 있다. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (이하 WFSBP)에서 2017년 발행한 임상진료지침⁸⁾에서는 2주간 항우울제 치료 후 반응 여부를 판단하여 불충분한 경우 최적화(optimization) 전략을 시행하도록 권고하였고, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (이하 CANMAT)의 2016년 임상진료지침⁷⁾에서도 초기 2~4주간의 호전이 이후의 항우울제에 대한 반응과 관해 여부를 예측한다고 하였다. 그러나 CANMAT 2016에서는 2~4주 만의 조기에 약물을 교체하는 것을 지지하는 근거는 아직 불충분하기 때문에 2~4주 시점에서 효과가 부족하다면 항우울제를 증량하는 것이 우선이며, 만약 내약성 문제로 증량이 어려울 경우 항우울제를 교체할 것을 권고한다.⁷⁾

그러나 항우울제를 교체하는 것이 기존 항우울제를 유지하는 것보다 효과적인지, 교체를 한다면 같은 계열 내의, 혹은 다른 계열의 항우울제로 교체하는 전략 중 어떤 것이 더욱 효과적인지는 아직 분명하지 않다.^{19,20)} CANMAT 2016⁷⁾에서는 같은 계열의 항우울제 사이에도 효능 차이가 있을 가능성에 주목하여 escitalopram, mirtazapine, sertraline, venlafaxine이 다른 SSRI나 SNRI계 항우울제에 비하여 우월한 효능을 보일 수 있어 항우울제의 계열보다는 효능에 입각하여 항우울제 교체를 할 것을 권고하였다. 반면 WFSBP 2017에서는 항우울제 교체는 기존 항우울제의 부분적인 효과를 잃게 할 수 있으며 따라서 치료 효과를 얻기까지 장기간이 소요될 수 있다는 점, 그리고 항우울제 교체가 기존 항우울제 유지에 비하여 우월하지 않을 수 있다는 메타분석의 근거를 지적하고 있으며,^{8,21)} SSRI와 mirtazapine과 같은 연접전 자가수용체 억제제(presynaptic autoreceptor inhibitor)의 병합치료가 단독치료 실패 시 가장 근거가 분명한 치료 전략이라고 언급하였다.⁸⁾ 이러한 결과들은 항우울제 단독치료에 부분적 반응을 보인 경우에는 다른 항우울제를 추가할 것을 권고하고, 반응이 없는 경우에는 항우울제 추가와 동시에 항우울제 교체를 권고하는 KMAP-DD 2021과도 유사하다. 단, 두 가지 항우울제 병합치료는 KMAP-DD 2017과 마찬가지로

로 KMAP-DD 2021에서도 초기 치료 단계에서는 1차 선택으로 권고하지 않았다. 이는 초기 치료 시 항우울제 병합치료가 더 나은 효과를 보인다는 근거는 불충분하다는⁹⁾ 외국의 임상진료지침과 일치하는 결과로, 항우울제 병합치료가 단독치료와 효과 측면에서 차이가 없다는 여러 연구 결과들이 2010년대 이후 지속적으로 보고되었기 때문으로 보인다.²²⁻²⁴⁾

KMAP-DD 2021의 또 다른 주목할 점은 최근 임상에도 입된 새로운 작용기전의 항우울제들에 대한 선호도 증가를 확인할 수 있었다는 것이다. Vortioxetine은 KMAP-DD 2021에 처음으로 포함되었는데, 경도 및 중등도 삽화, 그리고 정신병적 양상이 동반되지 않은 중증 삽화의 초기 치료 시 1차 선택으로 권고되었다. 또한 bupropion이나 agomelatine 단독치료 후 교체할 항우울제 중 1차 선택으로, SNRI, mirtazapine, bupropion, 혹은 agomelatine 단독치료 후 추가할 항우울제 중에서도 1차 선택으로 권고되었다. Agomelatine은 KMAP-DD 2017에서는 1차 선택으로 권고되는 경우가 없었으나, KMAP-DD 2021에서는 대부분의 경우에 선호도가 증가하였고, SSRI나 vortioxetine 단독치료 후 추가할 항우울제 중에는 1차 선택으로 권고되었다.

이 외에도 KMAP-DD 2017에서는 lithium이 정신병적 양상이 동반된 경우에만 1차 선택 약물로 권고되었고, 정신병적 양상이 동반되지 않은 경우에는 2차 선택으로 고려되었으나, KMAP-DD 2021에서는 공히 1차 선택으로 변경되어 그 사용에 대한 선호도의 증가를 보여준다. 반면 정신병적 양상이 동반된 경우 KMAP-DD 2017에서는 valproate, carbamazepine, lamotrigine 등 lithium을 제외한 기분조절제 역시 1차 선택이었던 것에 반해, KMAP-DD 2021에서는 각 약물별로 선호도에 다소 차이가 있기는 하지만 모두 2차 선택으로 고려하는 것으로 나타나, 전반적인 lithium 외의 기분조절제에 대한 선호도가 감소하였다. 주요우울장애에서 lithium은 가장 오래된 부가요법 전략 중 하나이며, lithium 외의 기분조절제 부가요법 역시 장기간 사용되어 왔다.²⁵⁾ Lithium 부가요법은 외국의 진료지침들에서 비교적 높은 수준의 근거로 평가받으며, 비정형 항정신병약물과 거의 같은 단계에서 고려된다. CANMAT 2016⁷⁾에서는 lithium을 2단계 약물로 권고하고는 있으나, 1단계 약물로 권고되는 aripiprazole, quetiapine, risperidone에 비해서는 낮은 단계였다. 그러나 가장 최근의 WFSBP 2017⁸⁾에서는 강화요법으로 lithium 추가를 비정형 항정신병약물 중 aripiprazole, quetiapine과 같은 수준인 근거수준 A로 권고하였다. WFSBP 2017⁸⁾에서는 또한 lamotrigine을 근거수준 B로, valproate와 carbamazepine을 근거수준 C로 제시하였는데, KMAP-DD 2021에서는 lithium을 1차 선택으로 권고하고, lamotrigine, valproate,

carbamazepine 순으로 2차 선택으로 고려하는 결과와 일치한다고 할 수 있겠다. 단, KMAP-DD 2017에서는 강화약물의 선택을 2단계 치료 전략에서 조사하였고 KMAP-DD 2021에서 3단계 치료 전략에서 조사하였던 점, 그리고 앞서 언급한 바와 같이 2017년에는 lithium 이외의 기분조절제를 구분하지 않고 조사하였던 점을 감안하여야 할 것이다.

본 연구의 가장 큰 제한점은 전문가의 임상적 판단에 근거한 의견을 기본으로 한 지침서라는 점이다. 따라서 일부의 결과들은 근거기반의 진료지침 및 연구 결과들과 일치하지 않을 수 있다. 그러나 근거기반의 임상진료지침은 잘 디자인된 임상연구가 시행된 질문에 대해서는 분명한 해답을 줄 수 있으나, 실제 임상 상황에서 접하게 되는 다양한 상황을 포괄하기는 어렵기 때문에,²⁶⁾ 근거와 임상을 연결할 수 있도록 하는 전문가 합의의 제시 또한 중요하다.²⁷⁾ 더욱이 우울증은 그 양상이나 약물치료 반응이 인종적, 유전적, 사회문화적 특징에 따라 다르게 나타날 수 있어,²⁸⁻³⁰⁾ 한국인 환자를 대상으로 한 임상연구가 충분하지 못한 현실에서 국내 전문가 합의에 의한 알고리즘은 외국의 근거중심 임상진료지침의 한계를 보완하는 데 중요한 역할을 할 수 있다.

결론

KMAP-DD 2021에서는 초기 치료로써 경도 및 중등도 삽화에서는 항우울제 단독치료를 최우선 치료로 권고하였다. 정신병적 양상을 동반하지 않은 중증 삽화에서는 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합요법을 1차 선택으로 권고하였고, 정신병적 양상이 동반된 삽화에서는 항우울제+비정형 항정신병약물의 병합치료를 최우선 치료로 권고하였다. 항우울제 단독치료에 불충분한 반응을 보이는 경우, 2단계 치료 전략으로는 거의 반응이 없는 경우에는 비정형 항정신병약물 추가, 항우울제 교체, 항우울제 추가를 1차 선택으로 권고하였고, 부분적인 반응만을 보인 경우에는 비정형 항정신병약물을 추가하거나 다른 항우울제의 추가를 1차 선택으로 권고하였다. 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료에 불충분한 반응을 보이는 경우 2단계 치료 전략으로는 초기 치료에 거의 반응이 없는 경우 비정형 항정신병약물 교체, 항우울제 추가, 항우울제 교체를 1차 선택으로 권고하였으며, 부분적인 반응만을 보인 경우에는 항우울제를 추가하거나 비정형 항정신병약물 교체를 1차 선택으로 권고하였다. 그리고 3단계 치료 전략으로는 비정형 항정신병약물의 추가 혹은 비정형 항정신병약물로의 교체, 항우울제의 추가 혹은 교체, 그리고 기존에 비정형 항정신병약물과 항우울제를 동시에 사용하였던 경우는 기분조절제를

포함한 기타 강화약물의 추가를 권고하였다.

KMAP-DD 2021에서는 기존 KMAP-DD들과 마찬가지로 비정형 항정신병약물의 적극적 사용이 외국의 근거중심 임상진료지침과 다른 부분이었고, 새로운 기전의 항우울제에 대한 권고수준이 점차 높아지고 있다는 점 또한 확인할 수 있었다. 임상진료에서 필요한 결정에 대하여 국내 전문가의 의견을 종합하여 제시한 본 연구의 결과는 국내 주요우울장애의 임상진료에 매우 유용할 수 있을 것으로 기대한다. 단, 전문가 합의에 바탕을 두고 전문 연구학회가 제작한 본 알고리즘은 주요우울삽화에서 흔히 접하게 되는 결정에 대하여 개괄적인 치료 전략을 제시하는 것이고, 개별 상황에 따른 치료자의 임상적인 판단을 대신할 수 없다는 것을 분명히 하고자 한다. 향후 저자들은 본 알고리즘의 문제점들을 보완하고 국내 임상 경험을 바탕으로 지속적인 개정 작업을 시행할 예정임을 밝히며, 주요우울장애 환자의 치료에 널리 이용되고 많은 도움이 되기를 기대한다.

중심 단어: 주요우울장애; 약물치료; 알고리즘.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Data curation: all authors. Formal analysis: Young Sup Woo, Won-Myong Bahk, Jeong Seok Seo, Seung-Ho Jang, Young-Min Park, Won Kim, Jong-Hyun Jeong, Se-Hoon Shim, Jung Goo Lee. Funding acquisition: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Investigation: all authors. Project administration: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Supervision: Bo-Hyun Yoon, Sang-Yeol Lee, Duk-In Jon, Kyung Joon Min. Writing—original draft: Young Sup Woo. Writing—review & editing: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684
Young-Min Park	https://orcid.org/0000-0002-4993-1426
Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Se-Hoon Shim	https://orcid.org/0000-0002-3137-6591
Jung Goo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3393-2667
Seung-Ho Jang	https://orcid.org/0000-0002-3479-0552
Sheng-Min Wang	https://orcid.org/0000-0003-2521-1413
Myung Hun Jung	https://orcid.org/0000-0003-2393-3930
Hyung Mo Sung	https://orcid.org/0000-0002-2396-3358
IL Han Choo	https://orcid.org/0000-0001-6547-9735
Bo-Hyun Yoon	https://orcid.org/0000-0002-3882-7930
Sang-Yeol Lee	https://orcid.org/0000-0003-1828-9992

Duk-In Jon <https://orcid.org/0000-0002-1565-7940>

Kyung Joon Min <https://orcid.org/0000-0001-7037-8904>

REFERENCES

- 1) Lee MS, Lim SW, Cha JH, Chung SK, Kim KS, Kasper S, et al. The Korean Medication Algorithm for Major Depressive Disorder (KMA-MDD): report of the Korean Society of Depressive and Bipolar Disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006;10:186-194.
- 2) Seo JS, Min KJ, Kim W, Seok JH, Bahk WM, Song HC, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2006 (I). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2007;46:453-460.
- 3) Seo JS, Song HR, Lee HB, Park YM, Hong JW, Kim W, et al. The Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder: second revision. *J Affect Disord* 2014;167:312-321.
- 4) Seo JS, Bahk WM, Wang HR, Woo YS, Park YM, Jeong JH, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorders 2017: third revision. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16:67-87.
- 5) Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;Spec No:1-104.
- 6) Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Kosceff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53-63.
- 7) Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540-560.
- 8) Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166-176.
- 9) Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459-525.
- 10) Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 2013;10:e1001403.
- 11) Catalano G, Robeel RA, Cheney GA, Spurling BC, Catalano MC, Schultz SK, et al. Antidepressant augmentation: a review of the literature and a review of the pharmacoeconomic considerations. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:396-400.
- 12) Schulberg HC, Katon W, Simon GE, Rush AJ. Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research practice guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1121-1127.
- 13) Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132:743-756.
- 14) Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:457-494.
- 15) Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
- 16) Malhi GS, Morris G, Bell E, Hamilton A. A new paradigm for achieving a rapid antidepressant response. *Drugs* 2020;80:755-764.
- 17) Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled

- randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-991.
- 18) Rhee TG, Mohamed S, Rosenheck RA. Antipsychotic prescriptions among adults with major depressive disorder in office-based outpatient settings: national trends from 2006 to 2015. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17m11970.
 - 19) Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009;23:627-647.
 - 20) Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosom* 2014;83:70-88.
 - 21) Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:174-179.
 - 22) Bobo WV, Chen H, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, et al. Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features: a CO-MED report. *J Affect Disord* 2011;133:467-476.
 - 23) Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, Kurian BT, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689-701.
 - 24) Friedman ES, Davis LL, Zisook S, Wisniewski SR, Trivedi MH, Fava M, et al. Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO-MED trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:183-199.
 - 25) Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom* 2006;75:139-153.
 - 26) Bayes AJ, Parker GB. Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:459-471.
 - 27) Sakurai H, Uchida H, Kato M, Suzuki T, Baba H, Watanabe K, et al. Pharmacological management of depression: Japanese expert consensus. *J Affect Disord* 2020;266:626-632.
 - 28) Jann MW, Cohen LJ. The influence of ethnicity and antidepressant pharmacogenetics in the treatment of depression. *Drug Metabol Drug Interact* 2000;16:39-67.
 - 29) Fabbri C, Serretti A. Genetics of treatment outcomes in major depressive disorder: present and future. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18:1-9.
 - 30) Bailey RK, Mokongho J, Kumar A. Racial and ethnic differences in depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:603-609.