

ORIGINAL ARTICLE

J Korean

Neuropsychiatr Assoc

2021;60(3):193-203

Print ISSN 1015-4817

Online ISSN 2289-0963

www.jknpa.org

한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2021 (III): 소아 · 청소년

양찬모¹ · 심세훈² · 박원명³ · 우영섭³ · 정종현³ · 왕성민³ · 김 원⁴
서정석⁵ · 이정구⁶ · 박영민⁷ · 장승호¹ · 정명훈⁸ · 성형모⁹
추일한¹⁰ · 윤보현¹¹ · 이상열¹ · 전덕인⁸ · 민경준⁵

¹원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학교실,

²순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실,

³가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁴인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학교실,

⁵중앙대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁶인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학교실,

⁷인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,

⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학교실,

⁹순천향대학교 의과대학 구미병원 정신건강의학교실,

¹⁰조선대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 조선대학교병원 정신건강의학과,

¹¹국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (III): Child and Adolescent

Chan-Mo Yang, MD¹, Se-Hoon Shim, MD, PhD², Won-Myong Bahk, MD, PhD³,
Young Sup Woo, MD, PhD³, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD³, Sheng-Min Wang, MD, PhD³,
Won Kim, MD, PhD⁴, Jeong Seok Seo, MD, PhD⁵, Jung Goo Lee, MD, PhD⁶,
Young-Min Park, MD, PhD⁷, Seung-Ho Jang, MD¹, Myung Hun Jung, MD, PhD⁸,
Hyung Mo Sung, MD, PhD⁹, IL Han Choo, MD, PhD¹⁰, Bo-Hyun Yoon, MD, PhD¹¹,
Sang-Yeol Lee, MD, PhD¹, Duk-In Jon, MD, PhD⁸, and Kyung Joon Min, MD, PhD⁵

¹Department of Psychiatry, Wonkwang University Hospital, School of Medicine,
Wonkwang University, Iksan, Korea

²Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

³Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

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

⁵Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

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

⁷Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, 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 17, 2021

Revised June 14, 2021

Accepted June 30, 2021

Address for correspondence

Se-Hoon Shim, MD, PhD
Department of Psychiatry,
College of Medicine,
Soonchunhyang University
Cheonan Hospital,
31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu,
Cheonan 31151, Korea
Tel +82-41-570-2280
Fax +82-41-592-3804
E-mail shshim2k@daum.net

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 2021 (KMAP-DD 2021) was a revision of previous works. The main purpose of the current study was to amend guidelines for the treatment of a major depressive disorder (MDD) for children and adolescents.

Methods The survey consisted of 21 questionnaires for children and adolescents. A total of 33 of the 46 experts in child and adolescent psychiatry answered the survey.

Results Antidepressant (AD) monotherapy was selected as the 1st line option for MDD with mild to moderate severity. As the 1st line of treatment for MDD severe without psychotic features

in children and adolescents, AD monotherapy and AD augmented with atypical antipsychotics (AAP) were recommended. For MDD with psychotic features, AD augmented with AAP was preferred as the 1st line of treatment.

Conclusion We developed an algorithm for child and adolescent populations with depressive disorders, more specifically than the KMAP-DD 2017. We expect this algorithm will provide clinicians useful information and help in the treatment of children and adolescents with depressive disorders.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2021;60(3):193-203

KEYWORDS Depressive disorder; Korean Medication Algorithm Project; Child; Adolescent.

서 론

우울장애는 남성과 여성 그리고 소아부터 노인에 이르기까지 겪을 수 있는 흔하고 대표적인 정신과적 질환이다. 소아·청소년의 경우 유병률이 한국에서는 0.5%–2.12%,¹⁾ 미국에서는 지난 1년간 청소년 유병률이 11.4%였다.²⁾ 특히, 아동기에는 주요우울장애 유병률이 약 2%지만 청소년기에는 4%–8%로 증가하고, 청소년기에는 아동기에 비해 여성의 유병률이 남성의 경우보다 약 2배가량 높은 것으로 알려져 있다.³⁾

소아·청소년은 뇌 발달이 급격하게 진행되고 있는 중요한 시기이기 때문에⁴⁾ 치료 시에 발달론적 특수성이 고려되어야 한다. 정신건강의학과 영역에서 신약이 많이 개발되면서 정신약물학의 기초 및 임상 연구가 활발하게 진행되어 임상 의의 판단에 도움을 주고 있지만 소아청소년을 대상으로 한 자료는 제한적인 상황이다. 또한, 무작위 대조군 연구(randomized controlled trials)를 근거로 한 메타분석이나 체계적 문헌고찰은 임상실제를 반영하지 못하는 경우가 많고, 임상 의의 주관적 경험과 지식만으로는 약물 선택에 어려움이 있을 수 있다.

국내에서는 국내 우울증 치료 전문가들의 의견을 수렴(expert consensus)한 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘(Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder, 이하 KMAP-DD)을 2002년에 처음 발표하였다. 이후로 새로운 연구 결과들과 임상경험이 쌓이면서 이를 반영하기 위해 첫 개정작업을 2006년도에 진행하여 KMAP-DD 2006을 발표하였으며,⁵⁾ 2차 개정 작업을 2012년도에 착수해 KMAP-DD 2012를 발표하였다.⁶⁾ 이후 2013년도에 DSM-5 진단체계가 나오면서 변화된 진단체계를 반영하고, 2012년도 이후 축적된 새로운 연구 결과들을 바탕으로 하여 3차 개정 작업이 2016년도에 진행되어 그 결과를 KMAP-DD 2017로 정리하였다.⁷⁾ KMAP-DD 2017에서는 정신병적 증상 동반 유무에 따른 우울증, 임상 아형, 유지치료, 특수 집단⁸⁾(소아·청소년/노인/여성)에 대한 치료 전략, 특정 상황에서의 항우울제

선택, 비약물적 생물학적 치료 등의 주제로 나누어서 조사되었다. 특히, 소아·청소년 주요우울장애의 약물치료 부문은 KMAP-DD 2012부터 조사되었으며, KMAP-DD 2017에서는 DSM-5에 새로 포함된 파괴적 기분조절부전장애(disruptive mood dysregulation disorder, 이하 DMDD)의 치료 전략이 추가되었다. 본 논문에서는 KMAP-DD 2021에 새로 추가된 소아와 청소년의 구분 및 DMDD의 기분조절제 사용에서 남성과 여성을 구분한 치료 전략과 개정된 결과를 함께 살펴보고자 한다.

방 법

설문지 제작

KMAP-DD 2021의 설문지는 2017년도에 사용하였던 설문지를 기본으로 하였다. 이번 개정판에서는 KMAP-DD 2017과 비교하여 소아와 청소년을 구분하고 DMDD의 기분조절제 사용에서 남성과 여성을 구분해 조사하여 세분화된 치료 전략을 추가하였다. 선택 약물에 있어서도 2017년도 이후 새로 임상에서 활용되거나 연구 결과들이 활발히 나오고 있는 vortioxetine, esketamine (nasal spray) 등의 약제를 보기 항목에 추가해 조사하였다. 약물 선택과 치료 전략의 적합성을 평가하기 위해 2017년도에 사용되었던 RAND Corporation 9점 척도 수정판이 KMAP-DD 2021에서도 사용되었다.⁹⁾

평가척도

검토위원들의 의견을 조사하기 위해 1부터 9까지 9점 척도를 사용하여 각 치료의 적절성을 평가하도록 하였다. 검토위원들이 각 항목에 대해서 평가할 때, 효능과 내약성 측면을 모두 고려하여 이상적으로 바람직한 선택을 하도록 하였고, 잘 알지 못하거나 사용경험이 없는 항목에는 ‘q’를 선택하도록 하였다.

검토위원회의 구성

소아·청소년 우울장애에 대해서 소아·청소년 정신의학에 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많은 소아·청소년 정신건강의학과 분과 전문의 46명을 선정하여 검토위원회를 구성하였다. 다양한 진료 상황을 반영하기 위해 대학병원 소속이 29명, 종합병원과 정신건강의학과 전문병원 소속이 6명, 개인 정신과 의원이 11명 포함되었다. 초기 약물치료 전략에 대하여 46명의 검토위원 중 33명(71.7%)이 응답하였고 응답위원의 구성은 대학병원 소속이 20명, 종합병원과 정신건강의학과 전문병원 소속이 3명, 정신건강의학과 개원의 10명이 포함되었다.

평가척도 점수의 자료 분석

선택항목에 있어서 3개의 범주(1-3, 4-6, 7-9) 사이에 분포 차이가 있는지 확인하기 위하여 χ^2 -검정을 시행하였다. 각 선택항목별로 평균과 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)을 계산하여 95% CI의 하한값을 기준으로 1차(first choice), 2차(second choice), 3차 선택(third choice)의 세 범주로 구분하였다. 1차 선택의 경우, 95% CI의 하한값(가장 낮은 경계선 점수)이 6.5 이상인 경우에 해당하며, 2차 선택의 경우 3.5에서 6.5 미만인 경우로 정의하였다. 그 이하는 3차 선택으로 정의하였다. 1차 선택이면서 검토위원의 50% 이상이 9점으로 응답한 항목은 “최우선 치료(treatment of choice)”로 정의하였다. 각 선택항목에 무작위 분포를 하는 경우에는 “컨센서스 없음(non-consensus)”으로 정의하였다. 각 선택항목에 대한 결과값을 바탕으로 주요 임상 상황에서의 치료 전략을 지침표(guideline table)로 정리하였다. 공청회 및 검토위원회 토의를 거쳐 논란의 여지가 있는 부분들을 검토하였고, 최종적으로 지침서가 완성되었다.

결 과

파괴적 기분조절부전장애의 약물치료

파괴적 기분조절부전장애의 치료 방법 선택

1차 치료 전략으로 선택된 약물은 없었고, 2차 치료 전략으로 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 항우울제 단독치료 등을 고려하고, 3차 치료 전략으로 clonidine 등의 기타 치료를 고려할 수 있다(표 1).

파괴적 기분조절부전장애의 기분조절제 선택

남성의 경우, 1차 선택으로 valproate를 권고하고, 2차 선택

Table 1. Preferred initial strategies for disruptive mood dysregulation disorder

1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
-	AAP monotherapy	Others (clonidine and others)
	AD+AAP	
	AD monotherapy	
	MS+AAP*	
	MS monotherapy*	
	MS+AD*	

*non-consensus. AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotics; MS, mood stabilizer

택으로 lithium과 lamotrigine을 고려한다. 다만 lamotrigine에 대해서는 권고수준에 합의를 이루지는 못하였다. Carbamazepine은 3차 약물로 고려할 수 있다. 여성의 경우, 1차 선택으로 권고된 약물은 없었으며, 2차 약물로 lithium, valproate, lamotrigine을 고려하고, 3차 약물로 carbamazepine을 고려할 수 있다(표 2).

파괴적 기분조절부전장애의 항정신병약물 선택

Aripiprazole을 최우선 치료로 권고하며, risperidone을 1차 약물로 권고한다. 2차 선택으로 quetiapine, paliperidone, amisulpride, olanzapine를 고려하나, olanzapine에 대해서는 권고수준에 합의를 이루지는 못하였다. Clozapine을 3차 약물로 고려할 수 있다(표 2).

파괴적 기분조절부전장애의 항우울제 선택

Escitalopram, fluoxetine을 1차 약물로 권고한다. 2차 약물로는 sertraline, bupropion과 duloxetine을 고려하나, duloxetine에 대해서는 권고수준의 합의를 이루지는 못하였다. Venlafaxine, desvenlafaxine, milnacipran, 3환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCA), tianeptine을 3차 약물로 고려할 수 있다(표 2).

소아·청소년 주요우울장애의 약물치료

소아·청소년 주요우울장애-경도 및 중등도 삽화의 치료 방법 선택

소아·청소년 주요우울장애 경도 및 중등도 삽화에서는 항우울제 단독치료가 소아에서는 최우선 치료로, 청소년에서는 1차 선택으로 권고한다. 소아와 청소년에서 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료, 비정형 항정신병약물의 단독치료 등을 2차 선택으로 고려한다(표 3).

Table 2. Preferred initial medications for disruptive mood dysregulation disorder

Medications	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Mood stabilizers (male)	Valproate	Lithium	Carbamazepine
Mood stabilizers (female)		Lamotrigine [†]	
		Lithium	Carbamazepine
		Valproate	
Antipsychotics	Aripiprazole*	Lamotrigine	
	Risperidone	Quetiapine	Clozapine
		Paliperidone	Ziprasidone [†]
		Amisulpride	Blonanserin [†]
		Olanzapine [†]	
Antidepressants	Escitalopram	Sertraline	Venlafaxine
	Fluoxetine	Bupropion	Desvenlafaxine
		Duloxetine [†]	Milnacipran
			TCA
			Tianeptine
			Paroxetine [†]
			Mirtazapine [†]
			Agomelatine [†]
			Vortioxetine [†]
			Esketamine (nasal spray) [†]

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

소아·청소년 주요우울장애-정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 치료 방법 선택

소아·청소년 주요우울장애 정신병적 양상이 없는 중증 삽화에서는 소아와 청소년 모두에서 항우울제 단독치료와 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 1차 선택으로 권고한다. 소아에서 항우울제와 항우울제 병합치료, 항우울제와 기분조절제 병합치료를 2차 선택으로 고려하며, 청소년에서는 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 기분조절제 병합치료를 2차 선택으로 고려한다(표 3).

소아·청소년 주요우울장애-정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 치료 방법 선택

소아·청소년 주요우울장애 정신병적 양상이 있는 중증 삽화에서는 소아와 청소년 모두에서 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 최우선 치료로 권고한다. 소아와 청소년 모두에서 2차 치료로는 비정형 항정신병약물 단독치료, 항우울제와 기분조절제 병합치료를 고려한다(표 3).

소아·청소년 주요우울장애-경도 및 중등도 삽화의 항우울제 선택

소아에서는 escitalopram을 최우선 치료로 권고하며, fluoxetine을 1차 약물로 권고한다. 2차 약물로는 sertraline, bupropion, duloxetine, paroxetine을 고려한다. 다만 duloxetine과 paroxetine에 대해서는 권고수준에 합의를 이루지는 못하였

다. 3차 약물로 milnacipran, TCA, tianeptine, vortioxetine, esketamine을 고려할 수 있다. 청소년에서는 escitalopram을 최우선 치료로 권고하며, 1차 약물로 fluoxetine, sertraline을 권고한다. 2차 약물로는 venlafaxine을 고려하고, 3차 약물로 milnacipran, TCA, tianeptine, esketamine을 고려할 수 있다(표 4).

소아·청소년 주요우울장애-정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 항우울제 선택

소아에서 escitalopram을 최우선 치료로 권고하고, 1차 약물로 fluoxetine, sertraline을 권고한다. 2차 약물로 bupropion을 고려하고, mirtazapine, TCA, milnacipran, tianeptine, esketamine을 3차 약물로 고려할 수 있다. 청소년에서 fluoxetine, escitalopram을 최우선 치료로 권고하고, 1차 약물로 sertraline을 권고한다. 2차 약물로 bupropion을 고려하고, TCA, tianeptine, esketamine을 3차 약물로 고려할 수 있다(표 4).

소아·청소년 주요우울장애-정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 항우울제 선택

소아에서는 escitalopram, fluoxetine, sertraline을 1차 약물로 권고하고, 2차 약물로 bupropion, mirtazapine을 고려한다. 3차 약물로 milnacipran, agomelatine, TCA, esketamine을 고려할 수 있다. 청소년에서 escitalopram을 최우선

Table 3. Preferred initial strategies for major depressive disorder in children and adolescents

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies
Mild to moderate depression (children)	AD monotherapy*	AD+AAP AAP monotherapy AD+AD AD+MS†
Mild to moderate depression (adolescents)	AD monotherapy	AD+AAP AAP monotherapy AD+MS AD+AD†
Severe non-psychotic depression (children)	AD monotherapy AD+AAP	AD+AD AD+MS AAP monotherapy†
Severe non-psychotic depression (adolescents)	AD monotherapy AD+AAP	AAP monotherapy AD+MS AD+AD†
Severe psychotic depression (children)	AD+AAP*	AAP monotherapy AD+MS AD monotherapy† AD+AD†
Severe psychotic depression (adolescents)	AD+AAP*	AAP monotherapy AD+MS AD monotherapy† AD+AD†

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

치료로 권고하며, fluoxetine과 sertraline을 1차 약물로 권고한다. 2차 약물로는 paroxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, desvenlafaxine, vortioxetine, mirtazapine이 권고되나 합의를 이루지는 못하였다 3차 약물로 milnacipran, TCA, tianeptine을 고려할 수 있다(표 4).

권고하고, 1차 약물로 risperidone을 권고한다. 2차 약물로 quetiapine, amisulpride를 고려하고, TAP와 clozapine을 3차 약물로 고려할 수 있다(표 4).

고 찰

소아·청소년 주요우울장애-정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 항정신병약물 선택

소아와 청소년 모두에서 1차 약물로 권고한 약물은 없었다. 소아에서 2차 약물로 aripiprazole, quetiapine을 고려하고, 3차 약물로 olanzapine, blonanserin, 정형 항정신병약(typical antipsychotics, 이하 TAP), clozapine을 고려할 수 있다. 청소년에서 2차 약물로 aripiprazole을 고려하고, olanzapine, ziprasidone, amisulpride, blonanserin, TAP, clozapine을 3차 약물로 고려할 수 있다(표 4).

소아·청소년 주요우울장애-정신병적 양상이 있는 중증 삽화의 항정신병약물 선택

소아에서 aripiprazole을 최우선 치료로 권고하고, 1차 약물로 risperidone, quetiapine을 권고한다. 2차 약물로 amisulpride를 고려하고, ziprasidone, TAP, clozapine을 3차 약물로 고려할 수 있다. 청소년에서 aripiprazole을 최우선 치료로

본 논문에서는 2021년에 개정된 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘에서 소아·청소년 우울장애의 초기 치료 시 선호 전략에 대한 설문 결과를 제시하였다. 소아·청소년 우울장애의 약물치료 부분은 KMAP-DD 2012 개정판부터 조사되었으며, 2017 개정판에서는 DMDD의 치료 전략이, 2021 개정판에서는 미국 소아·청소년 정신의학회 치료 지침¹⁰⁾에서 제시된 분류에 따라 주요우울장애의 치료방법 및 약물 선택에서 소아(5-12세)와 청소년(13-17세) 구분하고, DMDD의 기분조절제 사용에서 남성과 여성을 구분해 조사하였다.

DMDD는 내원하는 소아·청소년에서 비교적 흔하지만 DMDD의 진단 기준을 충족하는 경우는 이에 미치지 못해 2%-5%의 유병률로 평가되고 있다.^{11,12)} 본 연구에 사용한 설문지에서는 DMDD 초기 약물치료 전략에서 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD) 동반 여부는 고려하지 않고 기분 증상 치료만 목적으로 한다는 단서 조항을 고려해 정신자극제 등은 평가항목

Table 4. Preferred initial antidepressant or antipsychotics for major depressive disorder in children and adolescents

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Antidepressant			
Mild to moderate depression (children)	Escitalopram* Fluoxetine	Sertraline Bupropion Duloxetine† Paroxetine†	Milnacipran TCA Tianeptine Vortioxetine Esketamine (nasal spray) Desvenlafaxine† Venlafaxine† Agomelatine† Mirtazapine†
Mild to moderate depression (adolescents)	Escitalopram* Fluoxetine Sertraline	Venlafaxine Duloxetine† Bupropion† Paroxetine† Desvenlafaxine† Agomelatine† Vortioxetine† Mirtazapine†	Milnacipran TCA Tianeptine Esketamine (nasal spray)
Severe non-psychotic depression (children)	Escitalopram* Fluoxetine Sertraline	Bupropion Paroxetine† Duloxetine† Venlafaxine† Desvenlafaxine†	Mirtazapine TCA Milnacipran Tianeptine Esketamine (nasal spray) Agomelatine† Vortioxetine†
Severe non-psychotic depression (adolescents)	Fluoxetine* Escitalopram* Sertraline	Bupropion Paroxetine† Venlafaxine† Duloxetine† Desvenlafaxine† Agomelatine† Vortioxetine†	TCA Tianeptine Esketamine (nasal spray) Mirtazapine† Milnacipran†
Severe psychotic depression (children)	Escitalopram Fluoxetine Sertraline	Bupropion Mirtazapine Paroxetine† Venlafaxine† Desvenlafaxine† Duloxetine†	Milnacipran Agomelatine TCA Esketamine (nasal spray) Vortioxetine† Tianeptine†
Severe psychotic depression (adolescents)	Escitalopram* Fluoxetine Sertraline	Paroxetine† Venlafaxine† Duloxetine† Bupropion† Desvenlafaxine† Vortioxetine† Mirtazapine†	Milnacipran TCA Tianeptine Agomelatine† Esketamine (nasal spray)†

Table 4. Preferred initial antidepressant or antipsychotics for major depressive disorder in children and adolescents (continued)

Clinical presentation	1st line strategies	2nd line strategies	3rd line strategies
Antipsychotics			
Severe non-psychotic depression (children)		Aripiprazole Quetiapine Risperidone†	Olanzapine Blonanserin TAP Clozapine Paliperidone† Amisulpride† Ziprasidone†
Severe non-psychotic depression (adolescents)		Aripiprazole Quetiapine† Risperidone†	Olanzapine Ziprasidone Amisulpride Blonanserin TAP Clozapine Paliperidone†
Severe psychotic depression (children)	Aripiprazole* Risperidone Quetiapine	Amisulpride Olanzapine† Paliperidone†	Ziprasidone TAP Clozapine Blonanserin†
Severe psychotic depression (adolescents)	Aripiprazole* Risperidone	Quetiapine Amisulpride Olanzapine† Paliperidone†	TAP Clozapine Ziprasidone† Blonanserin†

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

에서 제외하였다. 외국의 연구에서는 ADHD와 중증 기분조절부전 증후군(severe mood dysregulation)에 정신자극제 단독치료만으로는 치료 저항성을 보이는 소아 · 청소년에게 divalproex sodium을 병합치료한 경우 효과적이었다.¹³⁾

DMDD의 초기 치료방법에 대하여 KMAP-DD 2017과 같이 1차 선택은 없었으며, KMAP-DD 2017에서 2차 치료로 선택되었던 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료, 비정형 항정신병약물의 단독치료, 항우울제 단독치료는 유지되었지만, 기분조절제 단독치료는 KMAP-DD 2021에서는 컨센서스가 이루어지지 못했다. 치료약물의 선택에 대해서 항우울제에서는 KMAP-DD 2017에서 2차 선택이던 fluoxetine이 escitalopram과 함께 1차 선택 약물로 추가되었고, 항정신병약물에서는 KMAP-DD 2017에서 2차 선택이던 risperidone이 1차 약물로 선호도가 높아졌으며, 1차 선택이던 aripiprazole은 최우선 치료로 권고하고 있다. 항정신병약물 치료 전략의 변화는 risperidone보다 aripiprazole이 부작용 측면에서 선호되었던 국내 틱 장애에 대한 연구 결과¹⁴⁾와 DMDD의 비정형 항정신병약물 치료에 관한 연구에서 특히 risperi-

done 병합투여의 긍정적 효과를 입증한 연구들^{11,12)}과 같은 맥락으로 볼 수 있겠다. 또한, 이번 개정판에서는 valproate가 가임기 여성에게 미치는 위험성^{15,16)}과 처방 권고의 변화^{17,18)}를 반영하여 기분조절제의 선택에서 KMAP-DD 2017과 달리 남성과 여성을 구분하여 조사하였다. 남성의 경우에는 1차 선택이 valproate로 선호도가 증가하였고 lithium은 KMAP-DD 2017에서 컨센서스가 없었으나 KMAP-DD 2021에서는 남성과 마찬가지로 여성에서도 2차 약물로 선호도가 높아진 것으로 확인되어 비록 DMDD의 기분조절제 선택에 국한되기는 해도 최근의 근거가 반영된 것으로 생각된다.

소아 · 청소년 주요우울장애의 약물치료에 대한 국외 가이드라인은 비약물치료의 포함, 소아와 청소년의 구분 그리고 주요우울장애 심각도에 따른 치료방법 제시 등 일부 형식상 차이로 인해 KMAP-DD 2021의 결과와 직접적으로 비교하기에는 다소 한계가 있다. 먼저, 텍사스 약물치료 알고리즘(Texas Children's Medication Algorithm Project)¹⁹⁾에서는 소아 · 청소년의 주요우울장애 치료 1단계에서 fluoxetine, sertraline, citalopram 등 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(se-

lective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI) 단독치료를 권고하였고, 이 중 fluoxetine을 최우선 항우울제로 권고했다. Fluoxetine은 미국 소아·청소년 정신의학회 치료 지침¹⁰⁾에서도 소아·청소년 우울증 치료에 FDA 승인을 얻은 유일한 항우울제로 제시된 바 있다. 만일 1단계 치료에 반응이 없거나 부분반응을 보인다면 2단계에서 escitalopram과 paroxetine (청소년의 경우만)을 포함해 1단계에서 사용하지 않은 SSRI 단독치료를 권고했다. 2단계에도 부분 반응을 보이는 경우에는 2A단계로 lithium, bupropion, mirtazapine의 병합치료를 제시했다. 2단계 치료에 반응이 없거나 부분 반응을 보이는 경우 3단계에서는 SSRI 외의 다른 계열의 항우울제 단독치료를 권고했다. 정신병적 양상이 있는 우울삽화의 경우는 같은 치료 전략을 권고하되 각 단계에서 임상의의 판단에 따라 항정신병약물을 선택할 수 있도록 했다. 다음으로 2016년 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Guidelines (이하 CANMAT)²⁰⁾에서는 1차 치료로 인지행동치료 또는 대인관계치료를 권고했으며, 2차 치료로 fluoxetine을 level 1의 근거를 갖는 최우선 치료로 권고하고, escitalopram, sertraline, citalopram을 level 2의 근거를 갖는 치료로 권고했다. 3차 치료로 venlafaxine과 TCA를 권고했다.

소아·청소년 주요우울장애의 정도 및 중등도 삽화에 대하여 항우울제 단독치료를 소아에서는 최우선 치료로 권고하고, 청소년에서는 1차 선택으로 권고한다. 한편, KMAP-DD 2017에서 2차 선택으로 컨센서스가 없었던 것과 달리, KMAP-DD 2021에서는 소아와 청소년 모두에서 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 2차 선택으로 고려한다.

정신병적 양상이 없는 중등 삽화에서 소아와 청소년 모두 1차 선택은 KMAP-DD 2017과 동일하게 항우울제 단독치료 또는 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합치료를 권고하고, KMAP-DD 2017에서 컨센서스가 이루어지지 않았던 항우울제 및 기분조절제 병합치료는 KMAP-DD 2021에서 2차 선택으로 고려한다. 정신병적 양상을 동반한 중등 삽화에서도 KMAP-DD 2017과 마찬가지로 소아와 청소년 모두에서 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료는 1차 치료이면서 동시에 최우선 치료로 권고한다.

주목할 것은 정신병적 양상이 없는 중등 삽화에 대하여 KMAP-DD 2012에서는 항우울제 단독치료만 1차 선택으로 권고했지만, KMAP-DD 2017에 이어 KMAP-DD 2021에서는 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합요법을 1차 선택으로 권고한 점이다. 이는 KMAP-DD 2021의 성인 중등 환자의 초기 선택과 유사한 결과로, 국내에서는 성인뿐 아니라 소아·청소년 중등 삽화에서도 항우울제와 비정형 항정신

병약물의 병합요법이 적극적으로 선택되는 것을 의미한다. 그동안 축적된 연구에 대한 메타분석 결과^{21,22)}에서는 소아·청소년 정도 및 중등도 우울삽화에서 약물치료와 정신치료의 효과 우위 근거가 부족하기에 인지행동치료와 대인관계 치료가 먼저 권고되지만, 정도 및 중등도 삽화에서도 정신치료가 유용하지 않거나 효과가 부족할 경우, 또는 중등 삽화의 경우 본 연구 결과와 같이 약물치료를 1차 치료로 권고한다.

특히, 소아·청소년 주요우울장애의 약 40%-90%에서 하나 이상의 정신과적 동반질환을 보이며,^{3,23)} 동반질환이나 증상이 있는 경우 치료를 어렵게 한다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 소아·청소년 우울장애 치료의 달성을 위해 무엇보다 초기 치료 반응을 높이는 것이 중요하다는 측면²⁴⁾에서 비정형 항정신병약물의 병합치료를 1차 선택으로 권고하는 KMAP-DD 2021을 지지한다고 볼 수 있겠다. 또한, 장기 추적 연구가 더 필요하지만 ADHD 증상 및 aggression 조절의 사용에 대한 근거가 늘어나고²⁵⁾ 증가하는 처방 경향²⁶⁾도 반영된 것으로 보인다.

성인 대상으로는 항우울제 단독치료에 비해 항우울제와 비정형 항정신병약물 병합요법 사용의 근거²⁷⁾가 늘어나고 있으며, 치료저항성인 경우²⁸⁾ 혹은 치료저항성 여부와 상관없이도 우월한 효과²⁹⁾가 보고되었다. 본 연구 결과는 국내 전문가들이 이와 같은 최근의 근거를 반영한 결과로 볼 수 있겠다. 다만, CANMAT²⁰⁾에서는 비정형 항정신병약물을 권고하지 않고 있으며, 소아·청소년 대상으로는 제한적인 연구결과³⁰⁾와 안전성³¹⁾을 고려해 신중히 선택해야 할 것이다.

소아·청소년 주요우울장애의 초기 항우울제 선택에 있어서는 KMAP-DD 2017과 마찬가지로 모든 임상 유형에 있어서 소아·청소년 모두에서 escitalopram과 fluoxetine이 1차 약물로 선택되었다. Fluoxetine은 정신병적 양상이 없는 중등 우울삽화에서 최우선 치료로 선호도가 증가했는데, 6-18세의 주요우울증 환자 3335명을 대상으로 한 19개의 연구를 분석한 코크란 리뷰(Cochrane review)에서 위약에 비해 우월한 효과가 확인되어 최우선 치료로 권고된 결과³²⁾가 반영된 것으로 보여진다.

특히 escitalopram에 대한 높은 선호도가 확인되었는데, 정신병적 양상이 있는 중등 우울삽화의 소아에서만 1차 약물로 선택되었고, 나머지 모든 조사에서 최우선 항우울제로 선호되었다. 소아·청소년 우울장애에서 escitalopram은 위약 대비 기능과 증상개선에 우월한 효과가 확인되었으며,³²⁾ 특히 청소년 집단에서 우위를 나타냈다.³³⁾ 2016년 CANMAT²⁰⁾에서 가장 높은 근거인 level 1으로 fluoxetine을 권고하고 있고, 2020년의 메타분석³⁴⁾에서 fluoxetine이 최선의 치료로 제시되었던 점을 감안하면, escitalopram은 소아·청소년 대상으로 연구가 많지 않지만 부작용과 안전성을 고려하고^{31,33,35)}

유지치료에서도 안전성이 확인되었으며³⁶⁾ 성인의 6-12주의 급성기 치료에서 fluoxetine보다 더 효과적이었다는 결과³⁷⁾ 등이 본 연구 결과의 근거로 반영된 것으로 해석할 수 있다. 또한, fluoxetine은 cytochrome P450 효소 2D6, 3A4 아형의 억제제로 작용해 aripiprazole, risperidone, quetiapine을 포함한 여러 약물 농도에 영향을 줄 수 있기 때문에 약물의 대사 및 약물 간 상호작용 측면 역시 고려된 결과로 볼 수 있겠다.

Sertraline은 KMAP-DD 2017과 비교해 경도 및 중등도 삽화의 소아에서만 2차 선택이었고, 다른 경우에는 1차 약물로 선호도가 높아졌는데, 소아·청소년 우울증 치료에서 위약보다 나왔지만 그 효과는 낮은 것으로 보고되었다.³²⁾ Bupropion은 소아의 경도 및 중등도 우울삽화와 소아·청소년의 정신병적 양상이 없는 중증 우울삽화에서 2차 항우울제 선택으로 고려되었는데, 이는 국내 소아·청소년 대상으로 한 효과성 및 안전성에 대해 확인된 바 있고,³⁸⁾ 청소년 및 성인을 대상으로 한 escitalopram과 비교 연구에서 escitalopram에 비해 더 나은 ADHD 증상개선의 효과가 반영된 것으로 생각된다.^{39,40)}

본 연구의 제한점으로는 우선 전문가의 임상적 판단에 근거해 전문가 의견 수렴을 바탕으로 한 지침서라는 점이다. 따라서 일부의 결과들은 객관적인 연구 결과를 근거로 하지 않은 경우들이 있다. 소아·청소년 인구 집단에서의 약물치료에 대한 임상적 근거가 일반 성인 우울증에 비해 부족하고, 아직 논란이 되는 부분들이 많아서 향후 보다 객관적이고 과학적인 연구를 통해 보완되어야 할 것으로 생각된다. KMAP-DD 2021은 현재 국내에서 이루어지고 있는 우울증 치료 전략을 현실적으로 반영하기 위해 우울증 치료 전문가들의 의견 수렴, 공청회와 추가 회의를 거쳐 확정되었다. 따라서 국내 우울증 치료 전문가들의 치료 전략과 국내 임상 실정을 반영한 진료 지침으로 보고 활용해주기를 기대한다. 이번 개정작업에서 다루어진 내용들은 추후 새로운 연구 결과들이 축적되면서 계속해서 재평가되고, 임상 현실에 맞추어 개정되어야 할 것이다.

또한, 본 연구 결과는 약물치료 전략과 선택에 국한한 것으로 다른 가이드라인^{19,21)}에서 강한 근거를 바탕으로 권고되고 있는 정신치료, 질병교육, 가족개입 등의 치료방법과 공존 정신과적 질환에 대한 접근이 치료맥락에서 함께 고려되어야 한다. 그럼에도 불구하고, 일차진료를 대상으로 하거나 최신 근거들을 반영하지 못한 국외 가이드라인이 갖고 있는 한계를 감안하면, 국내 임상실정을 반영한 소아청소년 정신건강의학과 전문가의 약물치료 전략 및 진료 지침으로 의미가 있을 것으로 기대한다.

결론

소아·청소년 주요우울장애에 있어서 DMDD의 초기 약물치료 전략으로는 KMAP-DD 2017과 마찬가지로 1차 선택이 없을 정도로 아직 적절한 치료에 대한 의견이 모아지지 않았지만, 약물 선택에서는 escitalopram, aripiprazole이 선호되었고 fluoxetine, risperidone은 1차 선택으로 선호도가 높아졌다. 경도 및 중등도 삽화, 정신병적 양상이 없는 중증 삽화의 초기 약물치료 전략으로 항우울제 단독치료를 1차 치료로 권고한다. 정신병적 양상의 동반 유무를 떠나 중증 삽화인 경우에는 항우울제와 비정형 항정신병약물의 병합치료를 1차 선택으로 권고한다. 1차 선택 약물로 항우울제 중에는 escitalopram, fluoxetine을 권고하며, 소아의 주요우울장애 경도 및 중등도 삽화를 제외하고는 sertraline 역시 1차 선택이고, 소아의 정신병적 양상이 있는 중증 삽화를 제외하고는 escitalopram을 최우선 치료로 권고한다. 정신병적 양상이 있는 중증 삽화에서는 비정형 항정신병약물 중 risperidone을 1차 약물로 권고하며, aripiprazole은 최우선 치료로 선호도가 증가했고, 소아에서는 quetiapine이 1차 약물로 선호도가 상승하였다.

KMAP-DD 2021에서는 KMAP-DD 2017에서는 다루지 않았던 주요우울장애 치료 선택에 있어 소아와 청소년을 구분하고 DMDD의 기분조절제 사용에서 남성과 여성을 구분한 치료 전략이 추가되어 소개되었다.

중심 단어: 우울장애; 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘; 소아; 청소년.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Se-Hoon Shim, Won-Myong Bahk. Formal analysis: Chan-Mo Yang, Se-Hoon Shim, Won-Myong Bahk, Young Sup Woo, Jong-Hyun Jeong, Sheng-Min Wang, Jeong Seok Seo, Jung Goo Lee, Young-Min Park, Seung-Ho Jang, Myung Hun Jung. Funding acquisition: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Methodology: Se-Hoon Shim, Won-Myong Bahk. Project administration: Jeong Seok Seo, Won-Myong Bahk. Supervision: Bo-Hyun Yoon, Sang-Yeol Lee, Duk-In Jon, Kyung Joon Min. Writing—original draft: Chan-Mo Yang. Writing—review & editing: Se-Hoon Shim, Won-Myong Bahk.

ORCID iDs

Chan-Mo Yang <https://orcid.org/0000-0002-4959-7595>
Se-Hoon Shim <https://orcid.org/0000-0002-3137-6591>

Won-Myong Bahk <https://orcid.org/0000-0002-0156-2510>
 Young Sup Woo <https://orcid.org/0000-0002-0961-838X>
 Jong-Hyun Jeong <https://orcid.org/0000-0003-3570-7607>
 Sheng-Min Wang <https://orcid.org/0000-0003-2521-1413>
 Won Kim <https://orcid.org/0000-0002-5478-7350>
 Jeong Seok Seo <https://orcid.org/0000-0002-4880-3684>
 Jung Goo Lee <https://orcid.org/0000-0003-3393-2667>
 Young-Min Park <https://orcid.org/0000-0002-4993-1426>
 Seung-Ho Jang <https://orcid.org/0000-0002-3479-0552>
 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) Cho SC, Kim BN, Kim JW, Kim HW, Choi HJ, Jung SW, et al. The reliability and validity of Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV-Korean Version (DISC-IV). *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;18:138-144.
- 2) Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH). Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration;2015.
- 3) Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1427-1439.
- 4) Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-863.
- 5) 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.
- 6) Seo SJ, 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.
- 7) 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.
- 8) Shim SH, Park YM, Kim W, Wang HR, Woo YS, Seo JS, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2017 (V): child and adolescent/the elderly/female. *Mood Emot* 2017;15:91-102.
- 9) 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.
- 10) Birmaher B, Brent D; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1503-1526.
- 11) Baweja R, Mayes SD, Hameed U, Waxmonsky JG. Disruptive mood dysregulation disorder: current insights. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2115-2124.
- 12) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing;2013.
- 13) Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszka SR, Kafantaris V. Adjunctive divalproex versus placebo for children with ADHD and aggression refractory to stimulant monotherapy. *Am J Psychiatry* 2009;166:1392-1401.
- 14) Yoo HK, Lee JS, Paik KW, Choi SH, Yoon SJ, Kim JE, et al. Open-label study comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and haloperidol in the treatment of pediatric tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:127-135.
- 15) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
- 16) Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81:1-13.
- 17) Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:180-195.
- 18) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2018;19:2-58.
- 19) Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Posner K, Birmaher B, Ryan N, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:667-686.
- 20) MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry* 2016;61:588-603.
- 21) Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2006;132:132-149.
- 22) Klein JB, Jacobs RH, Reinecke MA. Cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: a meta-analytic investigation of changes in effect-size estimates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1403-1413.
- 23) Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:57-87.
- 24) Emslie GJ, Mayes T, Porta G, Vitiello B, Clarke G, Wagner KD, et al. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes. *Am J Psychiatry* 2010;167:782-791.
- 25) Lee ES, Vidal C, Findling RL. A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018;28:582-605.
- 26) Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Hoffmann F, et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2017;11:55.
- 27) Patkar AA, Pae CU. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2013;27 Suppl 1:S29-S37.
- 28) Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18:pyv060.
- 29) 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.
- 30) Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative

- effectiveness review. *Pediatrics* 2012;129:e771-e784.
- 31) Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-232.
 - 32) Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD004851.
 - 33) Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:280-288.
 - 34) Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:581-601.
 - 35) Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-890.
 - 36) Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:468-480.
 - 37) Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006532.
 - 38) Kweon K, Kim HW. Effectiveness and safety of bupropion in children and adolescents with depressive disorders: a retrospective chart review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:537-541.
 - 39) Song J, Park JH, Han DH, Roh S, Son JH, Choi TY, et al. Comparative study of the effects of bupropion and escitalopram on internet gaming disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70:527-535.
 - 40) Nam B, Bae S, Kim SM, Hong JS, Han DH. Comparing the effects of bupropion and escitalopram on excessive internet game play in patients with major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15:361-368.