

ORIGINAL ARTICLE

J Korean

Neuropsychiatr Assoc

2021;60(4):267-274

Print ISSN 1015-4817

Online ISSN 2289-0963

www.jknpa.org

한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2021 (V): 안전성, 부작용, 동반 신체질환을 고려한 항우울제 선택 및 치료저항성 우울증의 임상적 정의

정명훈¹ · 이정구² · 박원명³ · 우영섭³ · 왕성민³ · 정종현³
김 원⁴ · 심세훈⁵ · 서정석⁶ · 장승호⁷ · 양찬모⁷ · 박영민⁸
성형모⁹ · 추일한¹⁰ · 윤보현¹¹ · 이상열⁷ · 전덕인¹ · 민경준⁶

¹한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 정신건강의학과교실,

²인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학과교실, ³가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학과교실,

⁴인제대학교 의과대학 상계백병원 정신건강의학과교실,

⁵순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학과교실, ⁶중앙대학교 의과대학 정신건강의학과교실,

⁷원광대학교 의과대학 원광대학교병원 정신건강의학과교실,

⁸인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학과교실,

⁹순천향대학교 의과대학 구미병원 정신건강의학과교실,

¹⁰조선대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 조선대학교병원 정신건강의학과,

¹¹국립나주병원 정신건강의학과

Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2021 (V): Antidepressant Choices According to Safety, Adverse Effect, Comorbid Physical Illnesses and Clinical Definition of Treatment Resistant Depression

Myung Hun Jung, MD, PhD¹, Jung Goo Lee, MD, PhD², Won-Myong Bahk, MD, PhD³,
Young Sup Woo, MD, PhD³, Sheng-Min Wang, MD, PhD³, Jong-Hyun Jeong, MD, PhD³,
Won Kim, MD, PhD⁴, Se-Hoon Shim, MD, PhD⁵, Jeong Seok Seo, MD, PhD⁶,
Seung-Ho Jang, MD⁷, Chan-Mo Yang, MD⁷, Young-Min Park, 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, PhD¹, and Kyung Joon Min, MD, PhD⁶

¹Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital,

Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

²Department of Psychiatry, Haeundae Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, 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, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

⁶Department of Psychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

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

⁸Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, 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 June 28, 2021

Revised August 3, 2021

Accepted August 17, 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

Jung Goo Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Haeundae Paik Hospital,
College of Medicine, Inje University,
875 Haeundae-ro, Haeundae-gu,
Busan 48108, Korea

Tel +82-51-797-2435

Fax +82-51-894-6749

E-mail iybihwc@inje.ac.kr

Objectives To revise Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder 2017 (KMAP-DD 2017) guidelines by revising antidepressant choices based on their safety, adverse effects, comorbid physical illnesses, and the clinical definition of treatment-resistant depression (TRD).

Methods A 33-item questionnaire comprised of six parts was developed. A 65-expert consensus (65/97, 67.0%) was obtained on pharmacological treatment strategies regarding antidepressant choice with respect to safety, adverse effects, and comorbid physical illnesses. Multiple response sets were subjected to statistical analysis.

Results The results obtained showed that first-line pharmacotherapeutic strategies based on various clinical considerations were as follows: mirtazapine (for patients with increased suicidality, Gastrointestinal discomfort, and insomnia), bupropion (for patients with orthostatic hypotension, history of a safety accident, serotonin syndrome, sedation, sexual dysfunction, and weight gain), and escitalopram (for patients with anticholinergic side effects). For patients exhibiting comorbid conditions, duloxetine was the first line pharmacotherapeutic strategy for chronic pain, escitalopram was the first-line pharmacotherapeutic strategy for diabetes, hypertension, liver disease, Parkinson's disease, renal disease, epilepsy, and thyroid disease, and sertraline was a first-line pharmacotherapeutic strategy for arrhythmia and cardiovascular disease.

Conclusion Pharmacological treatment strategy of KMAP-DD 2021 is similar to that of KMAP-DD 2017. Additional study is required to determine antidepressant choices for TRD and cancer patients with depression.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2021;60(4):267-274

Keywords Depressive disorder; Safety; Adverse effect; Comorbid physical illness; Treatment resistant depression.

서 론

우울증 치료에 있어 항우울제 투여의 치료적 효과는 입증되어 있으나, 각각의 항우울제에 따른 치료효과와 부작용은 다양하다.¹⁾ 과거 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA)에 비해 현재 주로 처방되고 있는 항우울제는 부작용이 많이 감소하고 상대적으로 용량의 조절도 용이한 편이지만, 외래에 내원한 10%의 우울증 환자는 처음 처방된 항우울제를 복용하지 않으며, 20%~30%의 우울증 환자는 치료 초기에 약물을 중단한다.²⁾ 이러한 치료순응도 저하를 낮추기 위해 치료 초기에 환자를 대상으로 약물 복용에 대한 양가적인 감정을 다루고 약물에 대한 교육을 시행하고, 항우울제를 선택할 때에도 치료효과뿐 아니라 부작용 프로파일을 고려해야 한다.

또한 항우울제 처방 시 현재 환자의 의학적 상태를 고려하게 된다. 정상인에 비해 당뇨병과 같은 만성적 내과 질환이 있는 환자들의 우울증 유병률은 일반인에 비해 2배가량 높은 것으로 알려져 있으며, 당뇨를 앓고 있는 경우 28%에서 우울증을 경험하였으며 남성과 여성의 경우 각각 23%와 34%의 우울증을 경험하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 한편 국내에서 시행한 연구에 따르면 우울증 환자의 34%가 적어도 한 가지 이상의 신체질환을 가지고 있으며, 고혈압(16%), 당뇨(7%), 소화성 궤양(4%), 관상동맥질환(3%), 갑상선질환(3%) 순이었다.⁴⁾ 우울증 환자에서 신체질환이 존재하는 경우에는 신체질환이 없을 때보다 우울증 치료의 예후가 좋지 않고, 전반적인 기능수준의 회복이 잘 되지 않으며, 이로 인한 사회경제적

비용 지출이 높아지게 된다.⁵⁾ 우울증과 만성 질환은 서로 관련이 있으며 우울증 환자에서 동반 질환이 있다면 해당 질환에 대한 적절한 치료가 우울증 치료 효과를 높이기 위해 도움이 된다.⁶⁾ 이러한 이유로 항우울제 처방 시 나이나 성별, 증상의 심각도 등의 임상적 요인 외에도 동반 신체질환의 유무와 기존에 복용하고 있는 약물이 있다면 항우울제 복용 시 발생할 수 있는 약물 상호작용도 고려할 필요가 있다.

약물의 안정성과 부작용 프로파일과 기저 동반 질환 및 복용중인 약물 등을 고려하는 것은 적절한 항우울제의 선택에 대한 중요한 치료전략이며, 또한 통상적인 약물치료를 잘 반응하지 않는 치료저항성 우울증(treatment resistant depression)의 임상적 정의에 대한 함의를 통해 치료전략을 수립하는 것은 중요하다. 이와 같은 치료전략에 대해 이미 미국과 유럽 등 외국에서는 우울증에 대한 우울증 진료 지침서를 개발하였으며, 개발된 지침서는 일차 의료 주치의 및 정신건강의학과 의사들이 우울증 환자를 진료할 때 참고가 되고 있다.^{7,8)}

국내에서도 2002년도에 최초의 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 및 지침서(Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder, 이하 KMAP-DD)가 만들어졌으며, 이후 2006년, 2012년, 2017년 세 차례에 걸쳐 개정된 결과를 발표하였다.⁹⁾ 금년에 발간된 네 번째 개정판인 KMAP-DD 2021은 과거 결과와 원활한 비교를 위해 기본적인 틀을 유지하면서, 일부 설문 문항 변경 및 수정이 이뤄졌다. 본 연구는 KMAP-DD 2021 내용 중 안전성과 부작용, 동반 신체질환을 고려한 항우울제 선택 및 치료저항성 우울증의 임상적 정의

에 대한 연구 결과를 정리하고자 하였다.

방 법

본 연구는 KMAP-DD 2017 연구 결과와 비교를 위하여 2017년도 개정작업에 적용한 방법에서 크게 벗어나지 않도록 원칙을 정하였다. 전체 설문지의 변경에 따른 일부 항우울제 목록의 변경과 안전성을 고려한 항우울제의 선택항목과 일부 동반 신체질환 항목을 추가하였으며, 치료저항성 우울증의 임상적 정의에 대한 설문을 추가하였다.

설문지

KMAP-DD 2017 연구¹⁰⁾와 마찬가지로 1) 안전성 또는 부작용을 고려한 항우울제의 선택, 2) 신체질환과 공존하는 우울증에서 항우울제의 선택 등 총 두 문항으로 구성된 설문지를 사용하였다. KMAP-DD 2021에서는 안전사고 및 심혈관 질환, 만성통증(섬유근육통 등), 파킨슨병 등의 일부 세부항목을 추가하였으며, 과거 안전성 항목이었던 고혈압, 뇌전증(epilepsy), 부정맥 등은 동반 신체질환으로 변경하였다. 세부적으로는 안전성을 고려한 항우울제 선택에서는 안전사고를 추가하여 1) 자살사고의 증가, 2) 기립성 저혈압, 3) 안전사고, 4) 세로토닌 증후군 등 4개의 세부항목에 대한 질문을 하였다. 부작용을 고려한 항우울제의 선택에서는 1) 항콜린성 부작용, 2) 소화기장애(오심/구토), 3) 불면증, 4) 졸립 및 진정작용, 5) 성기능장애, 6) 체중증가 등 6개의 세부항목으로 나누어서 질문을 하였다. 동반 신체질환은 기존 부정맥과 당뇨, 고혈압, 간질환, 신장질환, 뇌전증, 갑상선질환 외에 심혈관질환, 만성통증, 파킨슨병 등 세 질환을 추가하여 10가지의 특정 신체질환에 대하여 질문을 하였다.

선택 항우울제의 결정

선택 항우울제는 KMAP-DD 2021 연구가 진행되는 시점에서 실제 국내에서 사용되고 있는 항우울제를 고려하여 실무위원회에서 결정하여 설문지 사용하였다. 이번 KMAP-DD 2021 연구에서는 전체 설문지에서 실제 임상 사용이 미미한 moclobemide, fluvoxamine은 삭제하고, vortioxetine, esketamine (nasal spray)을 추가하여 설문지를 구성하였다. 선택 항우울제는 검토위원들에게 제시한 항우울제 목록 중에서 문항별로 가장 적절하다고 판단되는 항우울제를 순서대로 3가지 약물을 선택하도록 하였다.

치료저항성 우울증의 임상적 정의

향후 치료저항성 우울증에 대한 치료 전략 등에 대한 추

가적인 연구를 위해 치료저항성 우울증의 임상적 정의에 대해 전문가들의 합의가 필요할 것으로 판단되어, KMAP-DD 2021에서는 최적의 용량(optimal dose)으로 적절한 기간 동안 약물치료를 시행한 경우를 '적절한 치료'로 정의할 때 어느 경우가 치료저항성 우울증에 해당하는지에 대해 의견을 수렴하였다.

검토위원회

지역과 근무 상황을 고려하여 우울증에 대한 임상 경험이 풍부한 정신건강의학 전문의 97명(대학병원 68명, 전문병원 22명, 개원의 7명)을 검토위원으로 선정하고 설문지를 발송하였으며, 이 중 65명이 응답을 하여 67.0%의 응답률을 보였다.

통 계

설문자료 분석은 범주형 질문에 대한 복수 응답(안전성과 부작용, 동반신체 질환의 각 항목에 대한 1차, 2차, 3차 선택 약물)을 분석하기 위해 다중응답 빈도분석(multiple response set) 방법으로 시행하였으며 IBM SPSS 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)으로 분석을 하였다.

결 과

안전성을 고려한 항우울제의 선택

자살사고의 증가를 염려하여서는 mirtazapine을 1차로 선택하였으며, bupropion을 2차 선택, tianeptine과 agomelatine을 동등하게 3차로 선택하였다. 기립성 저혈압과 안전사고, 세로토닌 증후군을 고려하여 항우울제를 선택할 때는 모두 bupropion을 1차로 선택하였다. 기립성 저혈압 시에는 2차 및 3차 선택약물로 각각 escitalopram 및 tianeptine이었으며, 안전사고를 고려할 시에는 각각 escitalopram과 fluoxetine, 세로토닌 증후군 시에는 tianeptine과 agomelatine을 선택하였다(표 1).

부작용을 고려한 항우울제의 선택

항콜린성 부작용이 우려되는 환자에게는 escitalopram을 1차로 선택하였으며 bupropion을 2차로, agomelatine을 3차로 선택하였다. 오심과 구토 등의 소화기 장애와 불면증을 고려할 때에는 mirtazapine을 1차로 선택하였고, 소화기 장애를 고려하여 항우울제를 선택할 때 2차 및 3차 선택약물로는 각각 tianeptine과 bupropion이었으며, 불면증을 고려하여 선택할 때는 paroxetine 및 agomelatine이었다. 졸립 및 진정작용과 성기능장애, 체중증가가 우려되는 상황에서 항우울제를 고려할 때는 bupropion을 1차로 선택하였다. 졸립 및

진정 작용을 고려하여 항우울제를 선택할 때는 2차 및 3차 선택약물로 fluoxetine과 tianeptine이었으며, 성기능장애를 고려하여 선택할 때는 각각 mirtazapine 및 vortioxetine이었 고, 체중증가를 고려하여 선택할 때는 fluoxetine 및 vortiox-etine이었다(표 2).

동반 신체질환을 고려한 항우울제의 선택

부정맥과 심혈관질환이 있는 환자에게는 sertraline을 1차 로, escitalopram을 2차로 선택하였다. 만성통증 환자에서는

1차로 duloxetine을, 그다음으로 milnacipran, venlafaxine 순으로 선택하였다. 당뇨병과 고혈압, 간질환, 파킨슨병, 신 장질환, 뇌전증, 갑상선질환 등이 동반된 경우의 우울증에서 는 1차로 escitalopram을 선택하였고, 2차로는 sertraline을 선택하였다(표 3).

치료저항성 우울증의 임상적 정의

“두 가지의 항우울제와 한 가지 비정형 항정신병약물의 병 합을 이용한 적절한 치료에도 반응이 부적절한 경우”를 선택

Table 1. Choice of antidepressant according to safety in KMAP-DD 2021

Drug choice according to safety	KMAP-DD 2021 preferred 3 drugs	Response rate (%)	KMAP-DD 2017 preferred 3 drugs	Response rate (%)
Increased suicidality	Mirtazapine	62.3	Mirtazapine	39.5
	Bupropion	47.5	Bupropion	19.7
	Tianeptine/Agomelatine	31.1	Tianeptine	8.7
Orthostatic hypotension	Bupropion	54.4	Escitalopram	35.9
	Escitalopram	42.1	Sertraline	23.6
	Tianeptine	40.4	Tianeptine/Bupropion	12.7
Safety accident	Bupropion	55.9	-	-
	Escitalopram	45.8	-	-
	Fluoxetine	42.4	-	-
Serotonin syndrome	Bupropion	86.4	Bupropion	58.2
	Tianeptine	71.2	Tianeptine	33.8
	Agomelatine	69.5	Agomelatine	25.8

KMAP-DD, Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder

Table 2. Choice of antidepressant according to adverse effects in KMAP-DD 2021

Drug choice according to side effect	KMAP-DD 2021 preferred 3 drugs	Response rate (%)	KMAP-DD 2017 preferred 3 drugs	Response rate (%)
Anticholinergic side effect	Escitalopram	57.4	Escitalopram	61.0
	Bupropion	52.5	Sertraline	30.1
	Agomelatine	41.0	Bupropion	21.0
GI trouble (nausea/vomiting)	Mirtazapine	85.2	Mirtazapine	64.9
	Tianeptine	57.4	Tianeptine	28.2
	Bupropion	42.6	Bupropion	13.3
Insomnia	Mirtazapine	98.3	Mirtazapine	91.1
	Paroxetine	61.0	Paroxetine	42.7
	Agomelatine	55.9	TCA	22.4
Sedation	Bupropion	80.6	Bupropion	41.0
	Fluoxetine	58.1	Fluoxetine	23.7
	Tianeptine	33.9	Escitalopram	14.5
Sexual dysfunction	Bupropion	83.9	Bupropion	72.2
	Mirtazapine	71.0	Mirtazapine	40.5
	Vortioxetine	43.5	Tianeptine	34.3
Weight gain	Bupropion	78.7	Fluoxetine	39.7
	Fluoxetine	67.2	Bupropion	22.1
	Vortioxetine	41.0	Tianeptine	19.1

KMAP-DD, Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder; GI, gastrointestinal; TCA, tricyclic antidepressants

한 위원이 44.4%로 가장 많았으며, 다음으로 “다른 계열의 항우울제를 두 가지 이상 사용하여 적절하게 치료하였음에도 반응이 부적절한 경우”는 약 20.6%의 동의를 얻었으며, “두 가지의 항우울제와 두 가지 비정형 항정신병약물의 병합을 이용한 적절한 치료에도 반응이 부적절한 경우”가 19.0% 순이었다(표 4).

Table 3. Choice of antidepressant according to comorbid physical illness in KMAP-DD 2021

Comorbid physical illness	KMAP-DD 2021 preferred 3 drugs	Response rate (%)	KMAP-DD 2017 preferred 3 drugs	Response rate (%)
Arrhythmia	Sertraline	69.5	Escitalopram	54.5
	Escitalopram	61.0	Sertraline	42.7
	Fluoxetine	32.2	Tianeptine	16.7
Cardiovascular disease	Sertraline	72.9	-	-
	Escitalopram	71.2	-	-
	Tianeptine	32.2	-	-
Chronic pain	Duloxetine	93.3	-	-
	Milnacipran	68.3	-	-
	Venlafaxine	50.0	-	-
Diabetes mellitus	Escitalopram	65.6	Escitalopram	55.1
	Sertraline	54.1	Sertraline	36.0
	Bupropion	37.7	-	-
Hypertension	Escitalopram	83.9	Escitalopram	64.1
	Sertraline	77.4	Sertraline	49.3
	Tianeptine	32.3	Tianeptine	17.5
Liver disease	Escitalopram	77.6	Escitalopram	60.3
	Sertraline	62.1	Sertraline	44.6
	Tianeptine	34.5	Tianeptine	8.4
Parkinson's disease	Escitalopram	66.1	-	-
	Sertraline	52.5	-	-
	Bupropion	40.7	-	-
Renal disease	Escitalopram	81.0	Escitalopram	66.7
	Sertraline	70.7	Sertraline	52.0
	Tianeptine	29.3	Tianeptine	7.0
Epilepsy	Escitalopram	85.2	Escitalopram	66.7
	Sertraline	70.5	Sertraline	45.8
	Tianeptine	31.1	Tianeptine	23.0
Thyroid disease	Escitalopram	79.7	Escitalopram	75.6
	Sertraline	69.5	Sertraline	11.3
	Fluoxetine	28.8	Fluoxetine/Bupropion	6.0

KMAP-DD, Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder

Table 4. Consensus of clinical definition for treatment resistant depression in KMAP-DD 2021

Definition for treatment resistant depression	Response rate (%)
Failure to response to two AD monotherapy with separate pharmacological AD class	20.6
Failure to response to three AD monotherapy with separate pharmacological AD class	9.5
Failure to response to two AD combination treatment of separate pharmacological AD class	1.6
Failure to response to two AD+one AAP combination treatment	44.4
Failure to response to two AD+two AAP combination treatment	19.0
ECT should be considered for no longer response by medications	3.2
Others	1.6

KMAP-DD, Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder; AD, antidepressant; AAP, atypical antipsychotic; ECT, electroconvulsive therapy

고 찰

안전성과 부작용을 고려한 항우울제의 선택

KMAP-DD 2021 연구 결과에 의하면 자살사고의 증가와 오심과 구토 등의 소화기 장애, 불면증을 고려할 때에는 mirtazapine을 1차로 선택하였으며, 기립성 저혈압 및 안전사고, 세로토닌 증후군, 졸림 및 진정작용, 성기능장애, 체중 증가 등을 고려 시 bupropion을 1차로 선택하였고, 항콜린성 부작용에 대한 고려 시 escitalopram을 1차로 선택하였다.

안전성과 부작용을 고려하여 KMAP-DD 2017과 KMAP-DD 2021의 결과를 비교해 보면 안전성 측면인 자살사고의 증가와 세로토닌 증후군과 부작용 측면인 항콜린성 부작용과 소화기장애, 불면증, 졸림 및 진정작용, 성기능장애를 고려한 1차 선택약물은 동일하였으나, 안전성 측면인 기립성 저혈압(escitalopram에서 bupropion)과 부작용 측면인 체중 증가(floxetine에서 bupropion)의 1차 선택약물은 변경이 있었다.

세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)와 연관된 기립성 저혈압은 정확한 기전이 알려져 있지는 않지만, 노인에서 흔히 관찰된다.¹¹⁾ SSRI 가운데 paroxetine은 부분적인 항콜린성 효과로 인해 기립성 저혈압이 유발되는 것으로 여겨지며, fluoxetine 역시 노인에서 기립성 저혈압을 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 검토위원들이 기립성 저혈압을 고려할 때 KMAP-DD 2017와는 다르게 escitalopram보다는 bupropion을 우선적으로 선택한 것은, 안전사고와 항콜린성 부작용을 고려하여 bupropion을 각각 1, 2차로 선택한 이유와 연관이 있을 것으로 추측해 볼 수 있겠다.

Fluoxetine은 식욕부진과 체중감소가 있을 수 있고, 같은 계열의 다른 SSRI에 비해 체중증가가 덜하지만,¹³⁾ 체계적인 문헌고찰(systematic review) 결과에서는 fluoxetine 등을 포함한 SSRI는 평균적으로 체중증가를 보였으며, bupropion의 경우에는 체중의 감소를 보였다.¹⁴⁾ 이러한 결과와 더불어 KMAP-DD 2021 검토위원들의 최근 임상경험이 체중증가를 고려할 때 1차 선택약물로 fluoxetine보다는 bupropion을 선택한 것으로 추정된다.

Agomelatine은 이전 KMAP-DD 2017과 비교하면 안전성 측면인 자살사고의 증가와 세로토닌 증후군, 그리고 부작용 측면인 항콜린성 부작용과 불면증을 고려할 때의 선호도가 매우 높아져 3번째로 선호하는 약물로 선택되었다는 점이 흥미롭다. 이는 아마도 agomelatine이 국내에서 보험약가 문제로 시판이 중단되었다 최근 들어 재출시되면서 검토위원들의 임상 경험이 축적된 결과라고 생각한다.

동반 신체질환을 고려한 항우울제의 선택

KMAP-DD 2021 연구에서는 기존 동반 신체질환에 심혈관질환, 만성통증, 파킨슨병 등 세 질환을 추가하였으며, 부정맥과 심혈관질환이 있는 환자에서는 sertraline을 1차 약물로 선택하였고, 만성통증 환자에서는 duloxetine, 그 외 당뇨병과 고혈압, 간질환, 파킨슨병, 신장질환, 뇌전증, 갑상선질환에 동반된 우울증의 1차 치료 약물로 escitalopram을 선택하였다.

동반 신체질환을 고려하여 항우울제를 선택할 경우 KMAP-DD 2017과 KMAP-DD 2021의 결과를 비교해 보면 당뇨병과 고혈압, 간질환, 신장질환, 뇌전증, 갑상선질환에서 1차 선택약물은 동일하였으나, 부정맥(escitalopram에서 sertraline)에서 1차 선택약물의 변경이 있었다. 새로이 추가된 동반 신체질환인 심혈관질환, 만성통증, 파킨슨병에서는 sertraline, duloxetine, escitalopram을 각각 1차로 선택하였다.

부정맥 및 심혈관질환에서는 sertraline이 1차 선택약물이었다. 우울증은 관상동맥질환과 심부전에도 영향을 주며, 항우울제가 심혈관계 증상에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 항우울제 중 TCA는 다양한 심혈관계 증상을 일으킬 수가 있으며, 대표적으로는 심전도상의 QT 간격을 연장시켜서 부정맥을 유발할 수 있으나,¹⁶⁾ 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, 이하 SNRI)는 심혈관에 영향을 주는 근거는 보이지 않으며, SSRI도 비교적 안전하게 사용할 수 있다고 알려져 있다.¹⁷⁾ SSRI가 다른 항우울제에 비해 QT 간격에 영향을 덜 끼치고 비교적 안전하게 사용할 수 있으나, 다만 SSRI 중 escitalopram과 citalopram은 QT 간격을 연장시키며 특히 여성과 노인들에게서 더욱 두드러졌다.¹⁸⁾ 검토위원들은 이러한 결과들을 고려하여 부정맥 등을 동반하는 경우 KMAP-DD 2017과는 다르게 escitalopram 대신 sertraline을 1차 약물로 선택하였으리라 여겨진다.

만성통증을 동반한 경우에는 duloxetine, milnacipran, venlafaxine 순으로 모두 SNRI 계열 약물이 선호하는 약물로 선택되었다. Duloxetine은 주요 우울장애뿐 아니라 섬유근육통과 당뇨병성 말초신경병증 통증, 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug)에 적절한 반응을 보이지 않는 골관절염 치료 적응증을 가지고 있다. 체계적인 문헌고찰 결과에서 12주간 duloxetine 60 mg를 유지 시 당뇨병성 말초신경병증 환자에서 50%의 통증 감소 비율이 1.73 (95% confidence interval [이하 CI] 1.44-2.08)이었으며, 같은 기간의 섬유근육통 환자에서는 1.57 (95% CI 1.20-2.06)이었고, 28주 이상 유지치료 시에도 효과가 유지되었으며, 우울증 환자의 신체적 불편감 저하도 역시 1.37 (95% CI 1.10-

2.27)로 효과적이었다.¹⁹⁾ 이러한 결과들과 임상경험을 바탕으로 검토위원들은 만성통증을 동반한 우울증 환자에서 우선적으로 SNRI 계열의 약물을 선택하였을 것이라 여겨진다.

이번 조사에 새로이 동반 신체질환으로 포함된 파킨슨병을 포함한 당뇨병과 고혈압, 간질환, 신장질환, 뇌전증, 갑상선질환에서 1차 선호약물로 escitalopram을, 2차 선호약물로는 sertraline을 선택하여, KMAP-DD 2017의 조사 결과와 큰 변화가 없었다. 이는 신체질환을 동반한 우울증에서 KMAP-DD에서 선호되는 약물이 실제 임상 현장에서도 그대로 적용되고 사용되는 것으로 여겨진다.

치료저항성 우울증의 임상적 정의

우울증 환자의 10%~30%에서는 일반적인 약물치료에 반응하지 않으며, 이와 같은 치료저항성 환자들은 임상적으로 항우울제의 최적 용량(optimization)과 병합(combination), 변경(switching), 증강(augmentation) 및 그 외 생물학적 치료(electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation 등)를 통한 치료적 전략을 수립하게 된다.²⁰⁾

이번 KMAP-DD 2021에서는 향후 치료저항성 우울증에 대한 치료 전략 등의 추가적인 연구를 위해 표 4에 기술된 바와 같이 통상적으로 많은 임상연구와 가이드라인에서 제시된 치료저항성 우울증에 대한 조작적 정의(operational criteria)인 “다른 계열의 항우울제를 2가지 이상 사용하여 적절하게 치료하였음에도 반응이 부적절한 경우”²¹⁾를 포함한 몇몇 문항으로 치료저항성 우울증의 임상적 정의에 대한 견해를 처음으로 수립하였다. “2가지의 항우울제와 1가지 비정형 항정신병약물의 병합을 이용한 적절한 치료에도 반응이 부적절한 경우”에 동의한 경우가 44.4%로 가장 많았지만, 그 외 “다른 계열의 항우울제를 2가지 이상 사용하여 적절하게 치료하였음에도 반응이 부적절한 경우”와 “2가지의 항우울제와 2가지 비정형 항정신병약물의 병합을 이용한 적절한 치료에도 반응이 부적절한 경우”에서도 20% 내외의 고른 의견을 보이고 있어, 이번 조사에서 치료저항성 우울증의 정의에 대해 전문가 합의가 이루어졌다고 보기 어려웠다. 최근 들어 구체적이고 명확한 치료저항성 우울증을 정의하기 위해 점수화를 통한 치료저항성의 단계를 구분하는 등 새로운 형식의 치료저항성 우울증에 대한 평가방식이 제시되고 있다.²²⁾ 따라서 향후 국내에서도 이에 대한 다양하고 심도 있는 논의를 통하여 ‘치료저항성 우울증’ 정의에 대한 전문가 합의가 필요하다.

실제 임상에서 동반질환이 있는 우울증 환자들이 많이 있으나, 기존 근거 기반의 지침서나 가이드라인은 동반 신체질환 등을 반영하는 데 어려움이 있어 임상적 적용에 한계가

있다. 본 연구는 전문가 의견 합의에 의한 연구이지만 근거 기반으로 진행된 연구를 보완할 수 있는 부분이 있다고 여겨진다. KMAP-DD 2017 개정 작업에서 우울증을 동반한 암 환자를 위한 항우울제 선택의 필요성에 대한 언급이 있었지만, 아쉽게도 이번 KMAP-DD 2021 작업에서도 다뤄지지 못하였으며, 향후 이러한 점 등을 보강하고 보다 더 실제 임상 활용에 도움을 주는 추가적인 개정 및 수정 작업이 필요하다고 여겨진다.

결론

이번 연구 결과, 우울장애 환자에서 안전성과 부작용, 동반 신체질환을 고려한 항우울제 선택은 일부 항목을 제외하고는 이전 KMAP-DD 2017의 결과와 유사하였다. 안전성과 부작용 중 자살사고의 증가 및 오심과 구토 등의 소화기 장애, 불면증을 고려할 때에는 mirtazapine을 1차로 선택하였으며, 항콜린성 부작용을 고려할 때는 escitalopram을 1차로 선택하였으며, 기립성 저혈압과 안전사고, 세로토닌 증후군, 졸림 및 진정작용, 성기능장애와 체중증가 등이 우려되는 상황에서 항우울제를 고려할 때는 bupropion을 1차로 선택하였다. 동반 신체질환 중 부정맥과 심혈관질환이 있는 환자에서는 sertraline, 만성통증 환자에서는 duloxetine, 그 외 당뇨병과 고혈압, 간질환, 파킨슨병, 신장질환, 뇌전증, 갑상선질환에서는 escitalopram을 1차 선택하였다.

KMAP-DD 2017과 비교하여 KMAP-DD 2021에서는 안전성 측면인 기립성 저혈압(escitalopram에서 bupropion)과 부작용 측면인 체중증가(flouxetine에서 bupropion), 그리고 동반 신체질환 중 부정맥(escitalopram에서 sertraline)을 고려할 경우 1차 선택약물의 변경이 있었다.

이번 연구에서 처음으로 시행한 치료저항성 우울증의 임상적 정의에 대해 전문가 합의는 아쉽게도 이루어지지 못했다. 추후 이에 대한 다양한 연구와 심도 있는 논의를 통해 전문가 합의가 필요할 것으로 생각한다.

중심 단어: 우울증; 안전성; 부작용; 동반 신체질환; 치료저항성 우울증.

Acknowledgments

본 연구는 대한우울조울병학회와 대한정신약물학회 공동 연구비로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Jung Goo Lee, Won-Myong Bahk. Data cura-

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

ORCID iDs

Myung Hun Jung	https://orcid.org/0000-0003-2393-3930
Jung Goo Lee	https://orcid.org/0000-0003-3393-2667
Won-Myong Bahk	https://orcid.org/0000-0002-0156-2510
Young Sup Woo	https://orcid.org/0000-0002-0961-838X
Sheng-Min Wang	https://orcid.org/0000-0003-2521-1413
Jong-Hyun Jeong	https://orcid.org/0000-0003-3570-7607
Won Kim	https://orcid.org/0000-0002-5478-7350
Se-Hoon Shim	https://orcid.org/0000-0002-3137-6591
Jeong Seok Seo	https://orcid.org/0000-0002-4880-3684
Seung-Ho Jang	https://orcid.org/0000-0002-3479-0552
Chan-Mo Yang	https://orcid.org/0000-0002-4959-7595
Young-Min Park	https://orcid.org/0000-0002-4993-1426
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) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-1366.
- 2) Sirey JA, Banerjee S, Marino P, Bruce ML, Halkett A, Turnwald M, et al. Adherence to depression treatment in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1129-1135.
- 3) Khaledi M, Haghighatdoost F, Feizi A, Aminorroaya A. The prevalence of comorbid depression in patients with type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis on huge number of observational studies. *Acta Diabetol* 2019;56:631-650.
- 4) Kim JM, Stewart R, Bae KY, Yang SJ, Yoon JS, Jung SW, et al. Physical comorbidity and 12-week treatment outcomes in Korean patients with depressive disorders: the CRESCEND study. *J Psychosom Res* 2011;71:311-318.
- 5) Stommel M, Given BA, Given CW. Depression and functional status as predictors of death among cancer patients. *Cancer* 2002;94:2719-2727.
- 6) Thase ME. Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis. *J Clin Psychiatry* 2016;77 Suppl 1:22-27.
- 7) Management of Major Depressive Disorder Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. Washington, DC: Department of Veterans Affairs and Department of Defense;2016.
- 8) National Collaborating Centre for Mental Health (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition). Leicester (UK): British Psychological Society;2010.
- 9) 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.
- 10) Lee JG, Shim SH, Park YM, Kim W, Wang HR, Woo YS, et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2017 (VI): antidepressant choices according to safety, adverse event and comorbid physical illnesses. *Mood Emot* 2017;15:103-109.
- 11) Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 20:4-8.
- 12) Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 2016;85:270-288.
- 13) Arterburn D, Sofer T, Boudreau DM, Bogart A, Westbrook EO, Theis MK, et al. Long-term weight change after initiating second-generation antidepressants. *J Clin Med* 2016;5:48.
- 14) Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review. *Obes Rev* 2019;20:1680-1690.
- 15) Nezafati MH, Vojdanparast M, Nezafati P. Antidepressants and cardiovascular adverse events: a narrative review. *ARYA Atheroscler* 2015;11:295-304.
- 16) Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Curr Med Chem* 1999;6:469-480.
- 17) Hesslinger B, Härter M, Barth J, Klecha D, Bode C, Walden J, et al. Comorbidity of depressive disorders and cardiovascular diseases. Implications for diagnosis, pharmaco- and psychotherapy. *Nervenarzt* 2002;73:205-217.
- 18) Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234:3075-3081.
- 19) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115.
- 20) Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:369-388.
- 21) Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depress Anxiety* 1997;5:154-164.
- 22) Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, Vila-Rodriguez F, Blumberger DM, Chan P, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety* 2021;38:456-467.