

근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판(III) : 항우울제의 증량, 교체, 병합 및 강화요법

고려대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 용인정신병원 정신건강의학과,²
순천향대학교 의과대학 정신건강의학교실,³ 가천대학교 길병원 암관리사업부,⁴
경희대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,⁵ 성균관대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,⁶
인제대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁷ 한양대학교 의과대학 정신건강의학교실⁸

한규만¹ · 박선철² · 원은수¹ · 성승환³ · 이희영⁴ · 구재우² · 이경민² · 이화영³ ·
백종우⁵ · 전홍진⁶ · 이문수¹ · 심세훈³ · 고영훈¹ · 이강준⁷ · 한창수¹ · 함병주¹ ·
최준호⁸ · 황태연² · 오강섭⁶ · 한상우³ · 박용천⁸ · 이민수¹

Evidence-Based Korean Pharmacological Treatment Guideline for Depression, Revised Edition (III) : Dose Increment, Switching, Combination, and Augmentation Strategy in Antidepressant Therapy

Kyu-Man Han, MD¹, Seon-Cheol Park, MD, PhD², Eun-Soo Won, MD¹,
Seung-Hwan Sung, MD³, Heeyoung Lee, MD, MPH⁴, Jae-Woo Koo, MD²,
Kyungmin Lee, MD², Hwa-Young Lee, MD, PhD³, Jong-Woo Paik, MD, PhD⁵,
Hong Jin Jeon, MD, PhD⁶, Moon-Soo Lee, MD, PhD¹, Se-Hoon Shim, MD, PhD³,
Young-Hoon Ko, MD, PhD¹, Kang-Joon Lee, MD, PhD⁷, Changsu Han, MD, PhD¹,
Byung-Joo Ham, MD, PhD¹, Joonho Choi, MD, PhD⁸, Tae-Yeon Hwang, MD, PhD²,
Kang-Seob Oh, MD, PhD⁶, Sang-Woo Hahn, MD, PhD³,
Yong-Chon Park, MD, PhD⁸ and Min-Soo Lee, MD, PhD¹

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

²Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

³Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

⁴Department of Cancer Management, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

⁵Department of Psychiatry, School of Medicine, KyungHee University, Seoul, Korea

⁶Department of Psychiatry, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

⁷Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

⁸Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Objectives The aim of this study was to demonstrate the recommendations for antidepressant treatment strategy of dose increment, switching, combination, and augmentation therapy derived from Evidence-Based Korean Pharmacological Treatment Guideline for Depression, Revised Edition.

Methods The guideline was developed through adaptation of 12 domestic and foreign clinical guidelines for depression, with key questions concerning pharmacotherapy of depression, and drawing of recommendations.

Results The guideline strongly recommended dose increment, switching, and combination and augmentation therapy of antidepressant when patients with depression showed inadequate treatment outcomes from initial antidepressant treatment. The dose increment was strongly recommended when the patients had insufficient response from treatment with tricyclic antidepressants (TCAs), monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). Switching from SSRI to non-SSRI was also strongly recommended. The combination of initial medication and other classes of antidepressants could benefit from treatment with TCAs, SSRIs, SNRIs, and noradrenergic and specific serotonergic antidepressants. Combination with norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors or serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitors was weakly recommended. The guideline strongly recommended use of the augmentation strategy of adding lithium or benzodiazepine to initial antidepressants. Augmentation of lamotrigine, T3, methylphenidate, and modafinil was weakly recommended.

Received June 19, 2013

Revised July 1, 2013

Accepted July 4, 2013

Address for correspondence

Min-Soo Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
College of Medicine, Korea University,
Korea University Anam Hospital,
73 Incheon-ro, Seongbuk-gu,
Seoul 136-705, Korea
Tel +82-2-920-5354
Fax +82-2-923-3507
E-mail leeminso@korea.ac.kr

Conclusion If the initial outcomes of antidepressant therapy are unsatisfactory to the patients the next-step strategies of dose increment, switching, combination and augmentation of antidepressants should be considered after rechecking the patients' drug compliance, dose, and diagnosis.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:386-401

KEY WORDS Major depressive disorder · Guideline · Antidepressant · Switching · Combination · Augmentation.

서 론

우울증의 생물학적 치료와 관련하여 항우울제 치료는 그 근간이 되며, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, 이하 TCAs)의 개발 이후 현재까지 많은 종류의 항우울제들이 개발되면서 이전의 항우울제들에 비해 좀 더 개선된 치료 효과와 내약성을 보이고 있다.¹⁾ 한편 이러한 약물학적 발달에도 불구하고 항우울제 투여에 대한 우울증의 반응률(response rate)은 50~70%이며, 관해율(remission rate)은 30%에 불과한 것으로 밝혀졌다.²⁾ 미국에서 진행되었던 The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression(이하 Star*D) 연구에 따르면, 이러한 치료 반응률 및 관해율은 주요우울삽화가 거듭되어 반복될수록 유의미하게 감소하는 것으로 나타났다.³⁾ 또 다른 장기 임상 연구에 따르면 완전 관해에 이른 환자가 우울증상이 남아 있는 환자에 비해 장기적으로 더 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 따라서 최근의 우울증의 치료 목표는 궁극적으로 우울증상이 전혀 남아 있지 않은 완전한 관해 상태와 완전한 기능의 회복 및 재발 방지를 우선으로 하게 된다.⁵⁾ 그러나 현재까지 진행되어온 항우울제 치료 효과와 관련된 연구들에서 항우울제 단독 치료의 관해율이 30%에 불과하였다고 보고해온 점들을 고려해 볼 때, 초기 항우울제 치료 이후에 미흡한 반응을 보일 경우 기존 항우울제의 증량, 교체(switching), 병합요법(combination therapy) 및 강화요법(augmentation therapy) 등 다양한 치료 전략을 이해해야 할 필요성이 늘어나고 있다.⁶⁾

이러한 상황은 우울증을 치료하는 임상가들에게 치료 전략에 대한 더 많은 임상 지식과 정보들을 습득할 것을 요구하고 있다. 이에 따라 국내에서도 기존에 정신건강의학과 의사들이 스스로의 임상 경험에만 의존하여 치료해오던 문제를 극복하고, 좀 더 객관화되고 체계화된 근거에 기반을 둔 근거 중심 의학(evidence-based medicine)을 바탕으로 한 우울증 치료를 하기 위해 우울증 임상진료지침의 개발이 이루어진 바 있다.⁷⁾ 이는 현재 진행되고 있는 우울증 치료에 대한 연구가 기하급수적으로 늘어남에 따라 한 개인으로서의 정신건강의학과 의사가 더 이상 우울증 치료에 대한 지식의

발전 속도를 따라 잡을 수 없으며, 전문가 개개인의 권고 역시 치료적 상황에 따라 상충되는 결과들이 있기 때문이며, 이에 따라 근거중심의학에 기반을 둔 표준화된 진료 지침의 필요성이 절실하게 되었다. 2005년부터 정부에서도 우울증의 사회적 비용을 비롯한 심각성에 관심을 갖게 되면서 우울증 치료의 질적 향상 및 근거중심의학에 기반을 둔 체계적 진료를 실현하고자 보건복지부 지정 우울증 임상연구센터(Clinical Research Center for Depression)를 국책과제로 선정하였다. 우울증 임상연구센터에서는 2008년 '근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서',⁸⁾ 2009년 '근거중심 한국형 우울증 비약물학적 치료지침서'⁹⁾를 개발하였으며, 2012년에는 중등도 이상의 우울증 환자를 대상으로 한 '근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서, 개정판'을 발간하게 되었다. 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판(이하 본 진료지침)은 국내에서 진행되었던 항우울제 치료 효과에 대한 근거 연구가 부족한 현실적 사항을 감안하여 미국, 영국, 캐나다, 호주, 뉴질랜드, 홍콩을 비롯한 해외의 여러 우울증 진료지침 및 국내의 우울증 진료지침들을 수용 제작하여 우울증 임상연구센터 진료지침 개발 그룹에 의해 제작되었다.

본 연구의 목적은 본 진료지침의 내용 중 항우울제 1차 치료 이후의 반응이 미흡한 경우에서의 치료전략, 항우울제의 증량, 교체, 병합 및 강화 요법에 대한 내용과 관련된 5개의 핵심 질문 도출 및 권고안 설정에 대한 논의 및 결과를 제시하고자 한다.

방 법

지침범위 설정 및 진료지침 개발그룹 구성

본 진료지침의 대상환자는 성인 환자로 하며, 대상질환은 우선적으로 미국정신의학회 진단기준 4판에 기준해서 주요 우울장애에 해당되는 질환을 포함하였으며, 치료적 접근 범위를 약물 치료로 집중하였다. 본 진료지침의 개발을 위해 정신건강의학과 전문의, 체계적 고찰전문가, 임상심리학자, 예방의학자 등의 전문가들이 네트워크를 형성하여 우울증

임상연구센터 진료지침 개발 그룹(이하 진료지침 개발 그룹)을 구성하였다. 본 진료지침의 개발에 필요한 과학적 방법들을 확보하기 위하여 이들 구성원들은 핵심질문 설정에서부터 권장사항 도출에 이르는 각 과정마다 필요한 교육 및 실습을 실행해가며 각 단계에서 도출된 결과물을 상호평가 및 검증하였다.

핵심질문 도출

진료지침 개발 그룹은 본 진료지침의 핵심질문(key question, 이하 KQ)을 정함에 있어서 우울증의 약물치료 전 과정의 임상 상황에서 발생 가능한 주제들로 핵심질문으로 구성하였다. 또한, 질문에 대한 좀 더 명확한 답변을 위해, 구조적 질문 구성에 흔히 이용되는 “PICO” 방법을 적용하였다.¹⁰⁾ 핵심질문은 4가지의 구성 요소를 포함하게 되는데 이는 다음과 같다. 1) 환자 혹은 해당문제를 나타내는 P(patient population), 2) 진단검사, 예후인자, 치료 등과 같은 의학적 중재를 나타내는 I(intervention), 3) 비교를 나타내는 C(comparison), 마지막으로 4) 임상결과를 나타내는 O(outcome). 본 연구에서는 핵심질문 중 “일차치료에서 치료반응이 미흡하다면 어떻게 대처할 수 있는가?”, “일차치료에서 반응하지 않을 시 항우울제 용량증가가 치료에 도움이 되는가?”, “일

차 항우울제에 반응하지 않을 시 다른 항우울제로 교체하는 것이 치료에 도움이 되는가?”, “두 항우울제를 병합하는 전략은 얼마나 효과적인가?”, “항우울제에 강화약제를 추가하는 전략은 얼마나 효과적인가?”와 같이 일차치료 이후의 치료 전략에 관한 5가지 핵심질문들에 대해서 다루었다.

기존 진료지침의 수용개작 과정

진료지침 개발 그룹에서는 기존 국내외의 우울증 진료지침에 대한 수용개작을 위하여 본래 ADAPTE Collaboration (<http://www.adapte.org/>)이 개발하고 이를 한국적 상황에 맞게 수정한 임상진료지침 수용개작 매뉴얼(version 1.0)을 이용하였다.¹¹⁾ 우선 기존 진료지침의 검색은 2005년부터 2010년까지로 기간을 상정하여 PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, Korea Med, KMBASE, RICH, 국회도서관, National Guideline Clearing House, NHS evidence, Guideline International Network에서 이루어졌다. 언어는 한글 또는 영문으로 제한하였으며, Pubmed의 검색어는 [“Depressive Disorder(Mesh)” OR depression AND systematic(sb)]으로 설정하였다. 이를 통해 검색결과 총 2526개가 검색되었으며, 검색된 지침 중 개발의 주체가 국가, 주 또는 학회인 경우에만 포함시켰다. 이와 같은 포함/제외 기준을 설정하여 이 중

Table 1. Twelve clinical practice guidelines for depression after the process of searching and selection

임상진료지침 (정식명칭, 개발그룹, 발행 연도)		약 어
1	Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care, the New Zealand Guidelines Group, 2008 ¹³⁾	뉴질랜드 (2008)
2	Depression : the treatment and management of depression in adults (National Clinical Practice Guideline 90), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009 ¹⁴⁾	NICE (2009)
3	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guideline, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments & Canadian Psychiatric Association, 2009 ¹⁸⁾	CANMAT (2009)
4	Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder, American Psychiatric Association (APA), 2010 ¹⁵⁾	APA (2010)
5	Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants : a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology Guidelines, British Association for Psychopharmacology, 2008 ¹⁶⁾	BAP (2008)
6	Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong, Professional Development & Quality Assurance prepared by a group of family physicians, 2005 ²¹⁾	홍콩 (2005)
7	Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorder : A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, American College of Physicians, 2008 ⁶⁷⁾	ACP (2008)
8	Clinical practice recommendations for depression, Northern Sydney Central Coast Mental Health Drug & Alcohol (NSCCMHDA) and University of Sydney CADE Clinic, 2009 ²²⁾	호주 (2009)
9	Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual - Major Depressive Disorder Algorithms, Texas Department of Mental Health and Mental Retardation (TDMHMR) in collaboration with Texas universities, 2008 ¹⁹⁾	TIMA (2008)
10	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, international task force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), 2007 ¹⁷⁾	WBP (2007)
11	우울증 진료지침 : 우울증 진료지침 2008, 우울증 임상진료지침 개발위원회, 2008 ²⁰⁾	우울증 진료지침 (2008)
12	우울증 임상연구센터 진료지침 : 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서, 한국형 우울증 표준 진료지침 개발 및 적용 연구 위원회, 2008 ⁸⁾	우울증 임상연구센터 진료지침 (2008)

21개의 우울증 진료지침이 중간 과정에서 선정되었다.¹²⁾ 이후 임상진료지침에 대한 질적 평가에 있어서 가장 널리 쓰이고 있는 평가 도구인 The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II(이하 AGREE II)를 이용하여 2명의 실무위원이 이미 선정된 21개의 우울증 진료지침을 평가하였다. AGREE II의 domain에 해당하는 Scope and Purpose,

Table 2. Evidence levels and recommendation level of twelve clinical practice guidelines for depression

지침	근거 수준	권고 수준
1. 뉴질랜드 (2008)	없음	없음
2. 영국 NICE (2009)	High Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of the effect Moderate Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate Low Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate Very low Any estimate of effect is very uncertain	권고안 작성 시 명령문, should, consider, do not, may 등을 사용해서 기술
3. 캐나다 CANMAT (2009)	Level 1 At least 2 randomized controlled trials (RCTs) with adequate sample sizes, preferably placebo-controlled, and/or meta-analysis with narrow confidence intervals Level 2 At least 1 RCT with adequate sample size and/or meta-analysis with wide confidence intervals Level 3 Non-randomized, controlled prospective studies or case series or high-quality retrospective studies Level 4 Expert opinion/consensus	First-line Level 1 or Level 2 evidence, plus clinical support Second-line Level 1 or Level 2 evidence, plus clinical support Third-line Level 4 evidence or higher, plus clinical support
4. 미국 APA (2010)	없음	I Recommended with substantial clinical confidence II Recommended with moderate clinical confidence III May be recommended on the basis of individual circumstances
5. 영국 BAP (2008)	Categories of evidence for casual relationship and treatment I Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials*, at least one large, good quality, randomised controlled trial* or replicated, smaller, randomised controlled trials* II Evidence from small, non-replicated, randomised controlled trials*, at least one controlled study without randomisation or evidence from at least one other type of quasi-experimental study III Evidence from non-experimental descriptive studies, such as uncontrolled, comparative, correlation and case-control studies IV Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities Proposed categories of evidence for non-causal relationships	A Directly based on category I evidence B Directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence C Directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence

Table 2. Continued

지 침	근거 수준		권고 수준	
5. 영국 BAP (2008)	I	Evidence from large representative population samples	D	Directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence
	II	Evidence from small, well designed, but not necessarily representative samples		
	III	Evidence from non-representative surveys, case reports	S	Standard of good practice
	IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities		
6. 홍콩 (2005)	Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials	A	Requires at least one randomized controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation (Evidence levels Ia, Ib)
	Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial	B	Requires the availability of well-conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation (Evidence levels IIa, IIb, III)
	IIa	Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization		
	IIb	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study	C	Requires evidence obtained from expert committee reports or opinion and/or clinical experience of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality (Evidence level IV)
	III	Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies		
	IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	GPP	Recommended best practice based on clinical experience of Guideline Development Group
7. ACP (2008)	Quality of evidence	Strength of Recommendation		
		Benefits clearly outweigh risks and burden or risks and burden clearly outweigh benefits		Benefits finely balanced with risks and burden
	High	Strong		Weak
	Moderate	Strong		Weak
	Low	Strong		Weak
	Insufficient evidence to determine net benefits or risks	I-Recommendation		
8. 호주 (2009)	Level I	Systematic review of all relevant RCTs		없음
	Level II	One or more properly designed randomized controlled trial		

Table 2. Continued

지 침	근거 수준		권고 수준
8. 호주 (2009)	Level III	Well-designed prospective trial (non-randomized controlled trial) ; Comparative studies with concurrent controls and allocation not randomized ; case-controlled or interrupted time series with a control group	없음
	Level IV	Case series, either post-test or pretest/post-test	
	Level V	Expert opinion	
9. TIMA (2008)	없음		없음
10. WBP (2007)	Level A	Good research-based evidence : at least three moderately large, positive, randomized controlled (double-blind) studies (RCT). At least one of these three studies must moreover be a well-conducted, placebo-controlled study	없음
	Level B	Fair research-based evidence : at least two moderately large randomized, double-blind studies or from one moderately large randomized, double-blind study and at least on prospective, moderately large size of open-label, naturalistic study	
	Level C	Minimal research-based evidence : one randomized, double-blind study with a comparator treatment and one prospective, open-label study/case series showed efficacy, or at least two prospective, open-label study/ case series showed efficacy	
	Level D	Expert opinion-based evidence : at least one prospective, open-label study/case series	
	No level of evidence	No level of evidence. Expert opinion for general treatment procedures and principles	
11. 한국 우울증 진료지침 (2008)	Level I	적어도 1개 이상의 무작위 대조군 연구 또는 메타분석에 의한 근거	없음
	Level II	대조군이 없지만 잘 고안된 연구결과에 의한 근거	
	Level III	비교연구나 증례연구 등에 의한 근거	
	Level IV	전문가 위원회가 조사 연구한 근거	
12. 한국 우울증 임상센터 (2008)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system		A
			B
			C
			GPP

Stakeholder Involvement, Rigour of Development, Clarity of Presentation, Applicability, Editorial Independence 등 6개 항목에 대하여 2명의 실무위원이 평가한 점수의 총합을 100분위수로 환산하여, 60점 이상인 domain의 개수에 3점의 가중치, 40점 이상 60점 미만인 domain의 개수에 2점의 가중치, 40점 미만인 domain의 개수에 1점의 가중치를 부여하여 만점 18점이 되도록 합산하였다. 이 과정을 거쳐 최종적으로 12개의 진료지침이 적정한 질을 갖추었다고 평가되었다(표 1). 이후 본 개발 그룹은 각 진료지침 근거의 타당성, 근거의 해석 수준, 권고 사이의 일관성에 대해서 살펴본 뒤 이들 진료지침을 종합하였다. 본 논문에서는 본 진료지침에서 수용 개작한 각 진료지침의 근거수준 및 권고수준을 참조

하도록 표에 명시하였다(표 2).

권고사항의 권고수준 결정 및 진료지침의 작성

진료지침 개발 그룹은 다음과 같은 권고안의 등급을 제안하였다 ; 1. 권고한다(strongly recommend), 2. 고려할 수 있다(weakly recommend), 3. 근거가 충분하지 않다(weakly not recommend), 4. 권고하지 않는다(strongly not recommend).

권고한다(strongly recommend)는 체계적 문헌 고찰이나 무작위 대조군 연구와 같은 높은 근거수준을 갖는 충분한 수의 근거들에 입각하여 우울증 임상 진료에 적용하기를 추천하는 임상행위의 경우, 고려할 수 있다(weakly recommend)는 임상행위의 근거수준이 비무작위 대조군 전향적 연

구나 잘 짜여진 후향적 연구 등에 영향을 미치기 때문에 우울증의 약물학적 치료에 있어서 이차적 선택사안으로 고려할 수 있는 경우, 근거가 충분하지 않다(weakly not recommend)는 근거수준이 전문가 의견이나 컨센서스 형성 정도로 머물며, 관련 연구가 제대로 시행되지 않은 경우로서 근거가 충분치 않은 임상행위로 판단되는 경우, 권고하지 않는다(strongly not recommend)는 임상행위와 관련된 어떠한 근거도 없는 경우로 분류하였다.

이들 권고사항의 문장(statement)들은 12명의 정신건강의학과 전문의가 참여한 대면 회의 방식의 패널토의를 통해 결정되었으며, 각 권고사항의 적절성은 1~9점 척도(1=가장 부적절~9=가장 적절)로 평가하게 하였다. 최종적으로 본 진료지침의 초안이 작성된 이후에 개발 그룹은 다시 5인의 전문가로부터 본 진료지침에 대한 peer review를 받았으며 이를 통해 나온 검토사항을 지침에 충분히 반영하였다. 또한, 진료지침과 관련한 이해 당사자의 의견수렴을 위해 공청회를 실시하였고, 대한신경정신의학회와 승인을 받았다.

결 과

KQ8. 일차치료에서 치료반응이 미흡하다면 어떻게 대처할 수 있는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

치료반응이 미흡하다면 환자의 지속성(adherence), 용량, 진단 및 치료계획을 재검토한 후 약물의 증량, 교체, 병합, 강화를 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 권고안]

뉴질랜드 그룹의 Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care(이하 뉴질랜드 지침),¹³⁾ 영국 National Institute for Health and Clinical Excellence의 Depression : the treatment and management of depression in adults(이하 NICE 지침),¹⁴⁾ 미국 정신의학회의 Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder(이하 APA 지침),¹⁵⁾ 영국 정신약물학회의 Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants(이하 BAP 지침),¹⁶⁾ 세계 생물정신의학회의 World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care(이하 WBP 지침),¹⁷⁾ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Clinical Guideline(이하 CANMAT 지침),¹⁸⁾ Texas Medical

Algorithm Project Procedural Manual - Major Depressive Disorder Algorithms(이하 TIMA 지침),¹⁹⁾ 우울증 임상 진료지침 개발위원회의 우울증 진료지침(이하 우울증 진료 지침),²⁰⁾ 보건복지부 지정 우울증 임상연구센터의 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서(이하 우울증 임상연구센터 지침)⁸⁾ 등 대부분의 우울증 진료지침들이 일차치료 반응이 미흡하다면 약물의 증량, 교체, 병합 및 강화요법을 권고하였으며, 이에 대한 임상 연구들의 근거가 충분하다고 보고하고 있었다(NICE 지침 근거수준 : High ; BAP 지침 근거수준 : I ; WBP 지침 근거수준 : A ; CANMAT 지침 근거수준 : Level I ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ9. 일차치료에서 반응하지 않을 시 용량증가가 치료에 도움이 되는가?

KQ9-1. TCAs에 반응하지 않을 시 용량증가가 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

TCAs의 일차치료에 반응하지 않을 시 TCAs의 용량을 증가시킬 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

BAP,¹⁶⁾ NICE,¹⁴⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 TCA 용량 증가가 일차치료 반응이 미흡할 시에 효과가 있다고 권고하였으며, 이에 대한 근거가 되는 개별 연구들 역시 비교적 높은 근거수준을 갖는다고 보고하고 있어, 본 진료지침 개발 그룹은 TCAs의 증량을 권고하기로 하였다(BAP 지침 근거수준 : II ; NICE 지침 근거수준 : Moderate).

KQ9-2. Monoamine oxidase inhibitors(이하 MAOIs)에 반응하지 않을 시 용량증가가 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

MAOIs의 일차치료에서 반응하지 않을 시 MAOIs의 용량을 증가시킬 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

우울증 진료지침²⁰⁾은 MAOI의 증량이 치료에 효과적이기는 하나, 이에 대한 근거가 다소 부족하다고 보았다. 그러나 본 진료지침 개발 그룹에서는 그 근거가 되는 개별 연구들의 높은 근거수준을 고려하여 MAOIs의 증량을 권고할 것으로 정하였다(우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

KQ9-3. Selective serotonin reuptake inhibitors (이하 SSRIs)에 반응하지 않을 시 용량증가가 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

SSRIs 일차치료에서 반응하지 않을 시, SSRIs의 용량을 증가시킬 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

APA,¹⁵⁾ BAP 지침¹⁶⁾은 SSRIs의 증량이 효과적일 것이라고 권고하였으며, 그 근거수준 역시 충분히 높다고 보고하였다 (BAP 지침 근거수준 : I).

KQ9-4. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors(이하 SNRIs)에 반응하지 않을 시 용량증가가 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

SNRIs의 일차치료에 반응하지 않을 시 SNRIs의 용량을 증가시킬 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

BAP,¹⁶⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 venlafaxine의 증량 시에 저용량 치료에 비해 효과가 좋았다고 보고하였다. 다만, NICE 지침¹⁴⁾에서는 duloxetine의 경우에는 60 mg 이상 투약에 대한 임상적 의의는 찾을 수 없다고 보고하였다. BAP,¹⁶⁾ NICE 지침¹⁴⁾의 근거수준을 고려하여 본 진료지침 개발 그룹에서는 SNRIs의 증량이 권고해야 할 것으로 판단하였다(BAP 지침 근거수준 : II ; NICE 지침 근거수준 : Moderate).

KQ10. 일차 항우울제에 반응하지 않을 시 다른 항우울제로 교체하는 것이 치료에 도움이 되는가?

KQ10-1. SSRIs에 반응하지 않을 시 다른 항우울제로 교체하는 것이 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

SSRIs에 반응하지 않을 경우 non-SSRIs 항우울제로 교체할 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

CANMAT,¹⁸⁾ BAP,¹⁶⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 임상연구센터 진료

지침⁸⁾은 SSRIs에서 다른 약제로의 교체가 일차치료 반응이 미흡할 시에 도움이 된다고 보고하였으며, 이들 지침의 근거수준은 비교적 높은 수준을 보이고 있어 SSRIs에서 non-SSRIs로의 교체를 권고하기로 하였다(CANMAT 지침 근거수준 : Level 1 ; BAP 지침 근거수준 : II ; WBP 지침 근거수준 : B).

KQ11. 두 항우울제를 병합하는 전략은 얼마나 효과적인가?

KQ11-1. TCAs를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 TCAs와 다른 항우울제의 병합요법을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

BAP,¹⁶⁾ APA 지침¹⁵⁾은 TCA의 다른 항우울제와의 병합이 효과적이라고 기술하였으나, Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong(이하 홍콩지침)²¹⁾에서는 병합 치료 시의 부작용을 거론하며 논란의 여지가 있음을 지적하였다. 본 진료지침 개발 그룹은 TCAs의 병합요법의 효과를 주장하고 있는 높은 근거수준의 연구들에 무게를 두어 TCAs의 병합요법을 권고하기로 결정하였다(BAP 지침 근거수준 : II ; 홍콩지침 근거수준 : IIa).

KQ11-2. MAOIs를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 MAOIs와 다른 항우울제의 병합요법을 권고하지 않는다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

NICE,¹⁴⁾ BAP 지침¹⁶⁾은 MAOIs의 병합요법에 대해서 무작위 할당 대조군 연구의 근거가 부족하다고 보고하였다. 본 진료지침 개발 그룹은 기존 두 지침에 근거로 쓰인 연구들의 비교적 낮은 근거수준을 고려하여 병합요법을 고려하지 않기로 하였다(NICE 지침 근거수준 : Moderate ; BAP 지침 근거수준 : II).

KQ11-3. SSRIs를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 SSRIs와 다른 항우울제의 병합 요법을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ 홍콩,²¹⁾ Clinical practice recommendations for depression(이하 호주지침),²²⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾은 SSRIs의 병합요법을 1차치료 이후 선택 가능한 치료 전략으로 권고하였으며, 이들 권고는 비교적 높은 근거수준에 기반을 두고 있었다(BAP 지침 근거수준 : II ; 홍콩지침 근거수준 : IIa ; 호주지침 근거수준 : Level III).

KQ11-4. SNRIs를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 SNRIs와 다른 항우울제의 병합 요법을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

APA 지침¹⁵⁾은 SNRIs의 병합요법을 권고하고 있었으나, 우울증 진료지침²⁰⁾은 venlafaxine과 SSRIs의 병합은 그 효과에 있어 근거가 되는 연구들이 아직 부족하다는 점을 지적하였다. 그러나 본 진료지침 개발 그룹에서는 APA 지침의 높은 권고수준 및 뒷받침이 되는 개별연구들의 높은 근거수준에 고려하여 SNRIs의 병합요법을 권고하기로 하였다(우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

KQ11-5. Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants(이하 NaSSAs)를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 NaSSAs와 다른 항우울제의 병합요법을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 mirtazapine의 병합요법이 1차 치료 이후의 치료 전략으로 도움이 된다고 보고하였다. 또한, 이들 진료지침의 근거수준은 비교적 높은 수준을 보이고 있었다(CANMAT 지침 근거수준 : Level 2 ; BAP 지침 근거수준 : II).

KQ11-6. Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors(이하 NDRIs)를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 NDRI와 다른 항우울제의 병합 요법을 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 bupropion과 SSRIs의 병합 전략이 충분한 효과가 있음을 보고하였다. 그러나 CANMAT 지침¹⁸⁾은 bupropion 병합치료의 무작위 할당 대조군 연구에서의 근거가 부족하다는 점에 대해서도 지적하고 있다.²³⁾ 본 진료지침 개발 그룹은 이들 지침들의 비교적 낮은 근거수준을 고려하여 NDRI의 병합요법을 고려할 수 있음으로 정하였다(CANMAT 지침 근거수준 : Level 3 ; BAP 지침 근거수준 : II ; WBP 지침 근거수준 : Level C).

KQ11-7. Serotonin-2 Antagonist/Reuptake Inhibitors(이하 SARIs)를 다른 항우울제와 병합하는 전략은 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 SARIs와 다른 항우울제의 병합 요법을 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 trazodone의 병합요법이 1차 치료 반응이 부족할 때 효과적인 치료 전략임을 밝히고 있다. SARIs의 병합요법에 대한 권고들의 근거수준을 밝힌 지침은 존재하지 않았으나, 한국에서 SARIs의 병합요법과 관련한 임상 실정을 고려하여 병합요법을 고려할 수 있음으로 정하였다.

KQ12. 항우울제에 강화약제(augmentation agent)를 추가하는 전략은 얼마나 효과적인가?

KQ12-1. 항우울제에 lithium을 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 lithium의 강화요법을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

뉴질랜드,¹³⁾ NICE,¹⁴⁾ CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ TIMA,¹⁹⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾ 등 대부분의 지침은 lithium의 강화요법이 충분한 근거를 가진 치료 전략임을 보고하였다(NICE 지침 근거수준 : High ; CANMAT 지침 근거수준 : Level 1 ; BAP 지침 근거수준 : I ; WBP 지침 근거수준 : A ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level I).

KQ12-2. 항우울제에 항경련제(anticonvulsant)를 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 항경련제의 강화요법은 근거가 충분하지 않지만, lamotrigine의 강화요법은 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

NICE,¹⁴⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾ 및 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 기존 항우울제에 항경련제를 강화하는 치료 전략이 근거가 부족하다고 지적하였으며, 본 진료지침 개발 그룹에서도 이를 반영하여 강화요법을 고려할 수 있음으로 정하였다(NICE 지침 근거수준 : Low ; BAP 지침 근거수준 : III ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level III).

KQ12-3. 항우울제에 T3를 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 T3의 강화요법은 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

NICE,¹⁴⁾ CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ TIMA,¹⁹⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾들 중 상당수가 T3의 강화요법에 대한 근거수준은 비교적 높지 않으나, 치료적 선택 사항 중 하나로 고려해 볼 수 있다고 보고하고 있었으며, 본 진료지침 개발 그룹에서도 이를 반영하기로 하였다(NICE 지침 근거수준 : Low ; CANMAT 지침 근거수준 : Level 2 ; BAP 지침 근거수준 : I, 권고수준 : A ; WBP 지침 근거수준 : A ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

KQ12-4. 항우울제에 benzodiazepine을 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

단기간 동안 benzodiazepine의 강화요법을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

CANMAT,¹⁸⁾ BAP,¹⁶⁾ 홍콩,²¹⁾ 호주,²²⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾ 및 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 benzodiazepine의 강화요법에 대한 단기간 사용을 지지하는 비교적 높은 근거수준을 갖고 있었다(CANMAT 지침 근거수준 : Level 2 ; BAP 지침 근거수준 : II ; 홍콩지침 근거수준 : Ia ; 호주지침 근거수준 : Level II ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

KQ12-5. 항우울제에 atomoxetine을 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 atomoxetine의 강화요법은 권고하지 않는다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

NICE¹⁴⁾ 및 BAP 지침¹⁶⁾은 atomoxetine의 강화요법이 우울증상의 변화에 있어 유의한 차이는 나타나지 않는다고 제시하였지만, 단독요법 시에 부작용으로 인한 탈락률은 낮다고 보고하였으며, 이들 권고의 근거수준은 비교적 높은 수준을 보이고 있었다(NICE 지침 근거수준 : Moderate ; BAP 지침 근거수준 : II).

KQ12-6-1. 항우울제에 methylphenidate를 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 methylphenidate의 강화요법을 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

BAP,¹⁶⁾ APA¹⁵⁾ 및 우울증 진료지침²⁰⁾은 methylphenidate를 항우울제의 강화하는 것이 치료 전략으로 충분히 선택될 수 있음을 밝히고 있었으나, 그 근거수준은 비교적 높지 않아, 본 진료지침 개발 그룹에서는 methylphenidate의 강화요법을 고려할 수 있음으로 정하였다(BAP 지침 근거수준 : II ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level II).

KQ12-6-2. 항우울제에 modafinil을 함께 투여하는 것이 우울증의 치료에 도움이 되는가?

[진료지침 개발 그룹의 권고안]

1차 치료반응이 미흡할 때 modafinil의 강화요법을 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 근거수준]

CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP¹⁶⁾ 및 우울증 진료지침²⁰⁾은 modafinil의 다른 항우울제와의 강화요법에 대해서 지지하고 있었으나, BAP¹⁶⁾ 및 우울증 진료지침²⁰⁾에서의 근거 수준은 비교적 높지 않았다(CANMAT 지침 근거수준 : Level I ; BAP 지침 근거수준 : II ; 우울증 진료지침 근거수준 : Level III).

고 찰

본 연구에서는 항우울제의 치료와 관련하여 초기 치료에 반응하지 않을 시의 항우울제 증량, 교체, 병합요법 및 강화요법에 대한 핵심질문과 권고안에 대해서 선정하였다. 이와 관련한 12개의 기존 우울증 진료지침의 세부 내용들을 종합해서 살펴보면 다음과 같다.

일차치료 반응이 미흡할 시의 치료 전략

대부분의 진료지침들은 적절한 치료에도 불구하고, 환자들이 초기 치료에 반응하지 않을 수 있기 때문에 항우울제의 증량, 교체, 병합 및 강화요법 등 다른 전략을 고려해 볼 수 있다고 밝히고 있었다. 약물의 교체요법은 뉴질랜드,¹³⁾ NICE,¹⁴⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 지침⁸⁾ 등 대부분의 지침에서 권고되었으며, 약물의 강화요법은 CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ TIMA,¹⁹⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾에서 권고되었다. 다른 항우울제와의 병합요법은 NICE,¹⁴⁾ CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ TIMA,¹⁹⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾에서 권고하였다. 항우울제의 증량은 뉴질랜드,¹³⁾ NICE,¹⁴⁾ BAP,¹⁶⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾에서 권고되었다.

기존 항우울제의 증량

일차치료 반응이 미흡할 시에 기존 항우울제를 증량하는 전략과 관련하여 TCA의 경우에는 BAP,¹⁶⁾ 우울증 임상연구센터의 진료지침⁸⁾에서 용량 증가가 다소 효과가 있다고 권고하였다. BAP¹⁶⁾ 지침은 TCAs의 고용량(imipramine 200~300 mg dose equivalent)이 기준용량에 비해 다소 효과가 더 좋았으며, 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 치료적 약물농도 검사(therapeutic drug monitoring)에 의한 혈중 농도와 임상적 효과의 상관관계에 대한 연구들을 통해 TCAs의 혈중농

도가 높을수록 그 효과가 증가함을 보고하였다. 하지만 투약 용량과 혈중농도 사이 관계는 대사능력에 따라서 다양해질 수 있기 때문에 직접적인 근거로 간주할 수는 없다고 보고하였다. 또한 NICE¹⁴⁾ 지침은 TCAs의 100 mg 이하 용량이 그 이상의 용량에 비해 효과가 더 적다는 것에 대한 명확한 근거가 부족하다고 기술하였다.^{24,25)} 다만 증상이 더 심각한 경우에 효과적일 수 있다고 하였다.²⁶⁾

MAOIs의 증량에 대해서는 우울증 진료지침²⁰⁾은 증량 전략으로 고려할 수는 있겠지만 뒷받침할 만한 근거는 부족하다고 기술하였다. 특히, 비가역적 MAOIs에 해당하는 tranylcypromine는 초-고용량(ultra-high dose)(90~180 mg/d) 범위에서 용량을 증가시킬수록 효과가 증가하였으나 중등-고용량(moderate to high dose) 범위에서 용량을 증가시켜도 효과의 증가가 없었다고 소수의 개방형 연구에서 보고된 점을 밝히고 있었다.²⁷⁾ 다만, phenelzine은 중등-고용량 범위에서 용량을 높일수록 반응률이 증가하는 상관관계가 보고된 바 있다.²⁸⁾ 그러나 가역적 MAOIs에 해당하는 moclobemide의 증량과 치료반응 사이의 상관관계에 대한 연구는 아직 충분히 이루어지지 않았다고 판단된다.³¹⁻³⁴⁾

Selective serotonin reuptake inhibitor의 증량 투약에 대해서 APA 지침¹⁵⁾은 증량이 다소 더 효과적이라고 하였다. 주요우울장애 환자를 citalopram 0, 10, 20, 40, 60 mg/day의 4 집단으로 무작위 할당하여 투약한 결과 citalopram 10~20 mg 집단이 위약집단에 비해 더 효과적이었지만, citalopram 40~60 mg 집단에 대해서는 덜 효과적이라고 보고되었다.³⁵⁾ 다만 20, 40, 60 mg 집단은 위약집단에 비해 부작용이 더 많다고 하였다. BAP 지침¹⁶⁾은 escitalopram의 용량을 다르게 하여 비저항성 환자들에게 투약한 뒤 그 효과를 비교한 결과, 10 mg에 비해 20 mg이 효과가 더 좋다고 밝혔다.³⁶⁾ 반면, 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 치료저항성 환자를 대상으로 한 연구에서 fluoxetine, sertraline의 증량군이 용량을 유지한 군과 비교하여 반응의 차이가 없다고 하였고,^{37,38)} paroxetine의 증량이 더 좋은 효과를 나타내지는 않는다고 밝힌 연구를 제시하였다.³⁹⁾

Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor의 증량에 대해서 BAP 지침¹⁶⁾은 venlafaxine 225~375 mg이 기준량 75 mg에 비해 비저항성 환자들에게 항우울 효과가 더 좋다는 간접적인 근거를 제시하였다.⁴⁰⁾ 또한 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 venlafaxine은 최고용량 범위에서 높은 효과를 나타냈으며,^{40,41)} 저용량 치료에서 반응하지 않았던 환자들에게 용량을 높이는 전략이 타당하다고 권고하였다. 단, NICE 지침¹⁴⁾에서는 duloxetine의 경우 40 mg과 80 mg, 30 mg과 60 mg, 80 mg과 120 mg을 비교한 연구들이 존재한다

고 밝혔으며, 이는 매우 적은 수이지만 임상적 또는 통계적으로 효과성과 수용도에 있어 유의한 차이는 없는 것으로 나타나므로, 60 mg 이상 투약은 임상적 의의가 없는 것으로 권고하였다.

항우울제의 교체

기존 항우울제의 치료 효과가 미흡할 경우 다른 항우울제로 교체하는 치료 전략에 대해서 SSRI에 집중하여 살펴 보면, CANMAT,¹⁸⁾ BAP,¹⁶⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 임상연구센터 진료 지침⁸⁾은 SSRI에서 venlafaxine 및 다른 약제로 무작위로 교체하였고 그 결과 venlafaxine으로의 교체가 54%의 관해율을 나타내어 적절한 방법인 것으로 보고한 STAR*D를 포함한 3개의 연구결과를 인용하였다.^{42,43)} 또한 우울증 진료지침²⁰⁾은 SSRI 치료에 반응이 없는 경우, TCAs로 교체한 이후에 효과가 나타났다는 일부 보고들을 인용하였으며, 국내의 전문가들이 선호하는 교체 약물은 venlafaxine, mirtazapine, milnacipran, bupropion 순이라고 하였다. 반면 NICE 지침¹⁴⁾은 약물교체에 있어 venlafaxine, escitalopram이 다른 항우울제에 비해 갖는 두드러진 장점이거나 효과는 부족하다고 설명하였다. 또한 CANMAT 지침¹⁸⁾은 초기 SSRI 치료에 실패하여 다른 항우울제로 교체할 시에 교체약물 간의 전반적인 치료결과의 차이는 유의하지 않았다고 보고한 8개의 무작위 할당 대조군 연구를 메타분석한 연구를 인용하였다.⁴³⁾

병합요법

다음으로는 1차 항우울제 치료에 반응이 미흡할 시에 두 항우울제를 병합하는 전략에 대해서 알아보았다. TCA의 병합요법과 관련해서는 BAP 지침¹⁶⁾에서는 amitriptyline과 moclobemide의 병합요법이 amitriptyline의 단독요법에 비해 더 효과적이라고 기술하였다.⁴⁴⁾ APA 지침¹⁵⁾은 TCAs와 SSRI의 병합요법이 TCAs나 SSRI의 단독요법에 비해 관해율이 더 높다고 하였다.⁴⁵⁾ 반면, 홍콩지침²¹⁾은 TCAs와 SSRI의 병합전략이 논란의 여지가 있다고 지적하였다. SSRI가 일부 TCAs의 대사 과정을 억제해서, 그 결과로 혈압이 상승하고 독성이나 TCAs의 부작용이 증가될 수 있기 때문이다.

Monoamine oxidase inhibitors의 병합 요법에 대해서 NICE,¹⁴⁾ BAP 지침¹⁶⁾은 이 치료 요법에 대한 무작위 할당 대조군 연구가 부족하다는 점을 지적하였다. 특히, 치료저항성 우울증에 적용되는 TCAs와 MAOIs의 병합요법은 장점이거나 잠재적인 상호작용에 대해 통제된 연구가 아직 부족한 실정이라고 하였다.⁴⁶⁾ 하지만 amitriptyline과 moclobemide의 병합요법은 amitriptyline의 단독요법에 비해 효과가 더 좋은 것으로 소규모 RCT에서 보고되었다.⁴⁴⁾

Selective serotonin reuptake inhibitor의 병합요법과 관련해서는 APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ 홍콩,²¹⁾ 호주,²²⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾이 이를 권고하고 있었다. Mirtazapine과 SSRI의 병합요법은 그 효과가 위약-대조군(placebo-controlled) 연구에서 입증되었고,⁴⁷⁾ BAP 지침¹⁶⁾은 SSRI와 reboxetine, bupropion, TCAs의 조합이 병합요법에 있어 가장 많이 사용하는 조합이라고 하였다. 우울증 진료지침²⁰⁾은 국내 전문가들이 항우울제 병합요법에 있어 SSRI와 bupropion의 조합과 SSRI와 mirtazapine의 조합을 선호한다고 하였다. 반면, SSRI와 TCAs의 병합요법은 아직 논란의 여지가 많다고 보고하였다. 이는 SSRI가 일부 TCAs의 대사과정을 억제시키는데, 그 결과로 혈압이 상승하고 독성이나 TCAs의 부작용이 증가될 수 있기 때문이라고 설명하였다. 또한 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 SSRI를 다른 항우울제와 병합하여 임상적으로 많이 사용하지만, 그 근거가 되는 대부분의 연구가 개방형 연구(open study)나 증례보고(case report)임을 지적하였다.

Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor와 다른 항우울제와의 병합요법에 대해서 APA 지침¹⁵⁾은 venlafaxine과 mirtazapine의 병합요법이 이전에 3가지의 약물치료에서 반응하지 않았던 경우에 있어 13.7%의 관해율을 나타냈다고 하였다.⁴⁸⁾ 반면, 우울증 진료지침²⁰⁾은 venlafaxine과 SSRI의 병합은 효과에 있어 아직 연구들이 부족하다는 점을 지적하며, venlafaxine을 대사하는 CYP2D6을 억제하는 여러 SSRI와 병합하면 혈중 농도가 급격히 높아져서 세로토닌 증후군, 혈압 상승, 및 심한 항콜린성 부작용 등을 유발할 수 있으므로 주의해야 한다고 권고하였다.

Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants의 병합요법의 경우 CANMAT,¹⁸⁾ BAP,¹⁶⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 mirtazapine이나 mianserin과 다른 항우울제(bupropion, venlafaxine, SSRI, TCAs)의 병합요법이 치료에 도움이 된다고 하였다. CANMAT¹⁸⁾ 및 APA 지침¹⁵⁾은 mirtazapine과 SSRI의 병합요법은 그 효과가 위약-대조군(placebo-controlled) 연구에서 입증되었다고 밝혔다.⁴⁷⁾ TCAs나 SSRI에 반응하지 않는 경우에 mianserin의 병합요법이 효과가 있다고 3개의 소규모의 무작위 할당 대조군 연구에서 보고되었다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 반면 mianserin과 SSRI의 병합요법은 의미 있는 장점이 나타나지 않는다고 pooled analysis에서 보고되었다.³⁸⁾

Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor의 병합요법의 경우에는 CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 bupropion과 SSRI의 병합요법이 효과가 있다고 보고하였다. 실제로 citalopram에 반응하지 않는 경우에 bupropion과 buspirone을 추가적으로 투

약하였을 때, 내약성 및 치료효과에 있어 bupropion이 좀 더 좋은 것으로 나타났던 연구 결과가 있으며,⁵²⁾ SSRIs나 bupropion의 단독요법에 비하여 두 항우울제의 병합요법이 효과가 더 좋은 것으로 나타났다.⁵³⁾ 반면 CANMAT 지침¹⁸⁾은 많은 개방연구 및 코호트연구는 효과가 있는 것으로 보고하였지만, 무작위 할당 대조군 연구에서는 그렇지 않았다고 밝혔다.²³⁾

Serotonin-2 Antagonist/Reuptake Inhibitors의 병합요법에 대해서 언급한 진료 지침은 많지 않았으나, 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 trazodone 100 mg을 위약, pindolol, fluoxetine과 병합할 때, 위약의 조합은 반응률이 12.5%였으나, pindolol의 강화요법은 62.5%, fluoxetine의 병합요법은 70%로 반응률이 증가한다고 하였다.⁵⁴⁾

강화요법

항우울제에 대한 강화요법 중 lithium은 대부분의 진료지침에서 가장 폭 넓은 지지를 받고있었다. 뉴질랜드,¹³⁾ NICE,¹⁴⁾ CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ TIMA,¹⁹⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾등 대부분의 지침은 lithium의 강화요법의 효용성을 밝혔으며, 표준적인 항우울제 요법에 적절히 반응하지 않는 주요우울증 삽화에 대한 일차치료로서 권고하였다. TCAs와 SSRIs를 포함한 항우울제에 대한 lithium의 강화요법이 위약의 추가에 비해 항우울 효과가 더 좋은 것으로 나타난 최근의 메타분석(10개의 RCT, 269명의 환자)의 결과 역시 보고되었다.⁵⁵⁾ SSRIs에 lithium의 강화요법이 위약의 추가에 비해 효과가 더 좋은 것으로 2개의 RCT에서 보고되었으며, 다양한 약물을 사용한 재발방지 연구에서도 lithium의 강화요법이 효과적인 것으로 나타났다.⁵⁶⁾ 그러나 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾에서는 lithium의 강화요법에 따른 반응이 항우울제와 lithium 사이의 상호작용에 따른 결과인지 아니면 lithium이 단독적으로 항우울제로써 역할을 한 것인지는 논란의 여지가 있다고 밝히고 있었다.

항경련제 강화요법에 대해서 NICE,¹⁴⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾ 및 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 치료 효과에 있어 그 근거가 부족하다고 제시하였다. Carbamazepine이나 valproate 강화요법의 치료 효과에 대한 새로운 자료들은 거의 없었으며, 특히 우울증 진료지침²⁰⁾은 fluoxetine에 lamotrigine과 위약을 강화하여 비교한 최근 연구에서도 유의한 차이가 없었다(Level I)고 보고하였다. BAP 진료지침에서는 이전 치료에 반응하지 않던 대상을 lamotrigine과 fluoxetine의 강화요법군과 fluoxetine의 단독요법군으로 나누어 비교하였을 때, lamotrigine이 부분적인 효과를 나타냈

다는 연구와⁵⁷⁾ lithium과 lamotrigine의 강화요법 효과 비교에서는 유의한 차이가 없는 것으로(53% 대 41%) 밝혀진 연구를 인용하였다.⁵⁸⁾

갑상선 호르몬인 T3 강화요법과 관련하여 NICE,¹⁴⁾ CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP,¹⁶⁾ TIMA,¹⁹⁾ WBP,¹⁷⁾ 우울증 진료지침,²⁰⁾ 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾에서는 T3의 강화요법이 우울증에 충분한 임상적 효과가 있다고 제시하였다. 치료에 반응하지 않는 경우에 T3, 25~37.5 µg을 강화해서 TCAs의 효과가 증가되었다는 증례 보고가 많았으며, 13개의 연구(9개의 개방형 연구, 4개의 대조군 연구)에서도 같은 결과가 보고되었다.^{59,60)} 또한 T3 강화요법은 lithium 강화 요법에 비해 치료 효과는 비슷하지만 부작용 측면에서 더 안전하다고 보고되었다.⁶¹⁾ 반면 NICE 지침¹⁴⁾은 항우울제에 대한 T3의 강화가 위약의 추가에 비해 임상적으로 유의한가에 대한 명백한 근거는 없고, 강화를 권고할 정도로 근거가 많지 않다고 하였다. 또한 BAP 지침¹⁶⁾은 TCAs에 T3, 25~37 µg을 강화하여 치료 저항성 우울증을 치료한 4개의 연구를 메타 분석한 결과, Hamilton Depression Rating Scale의 점수는 유의하게 개선되었으나, 반응률에 있어서는 유의한 효과가 나타나지 않았다고 제시하였다.⁶²⁾ SSRIs와 T3의 강화요법에 대한 효과는 그 임상자료가 불충분하며, 갑상선 호르몬의 투여가 갑상선 기능에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구도 부족한 실정이다.

항우울제에 benzodiazepine을 강화하는 전략에 대해 CANMAT,¹⁸⁾ BAP,¹⁶⁾ 홍콩,²¹⁾ 호주,²²⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾ 및 우울증 임상연구센터 진료지침⁸⁾은 benzodiazepine의 단기간 사용을 권고하였다. Benzodiazepine의 강화요법이 항우울제의 단독요법에 비해 초기 항우울제의 반응속도가 빠르고 탈락률이 낮았다고 Cochrane database(9개의 연구, 679명의 환자)를 체계적으로 고찰한 연구에서 보고되었다.⁶³⁾ 더불어, benzodiazepine을 항우울제에 강화하여 사용하는 것은 잠재적인 장점이 있으며, 의존, 사고 발생 경향 등 위험성을 충분히 고려하여 사용해야 한다고 결론을 맺었다. 초기 4주 동안, benzodiazepine의 강화요법이 경도나 중등도의 우울증에서 유용하다는 보고도 있었다.⁶⁴⁾ 반면 NICE 지침¹⁴⁾은 위약에 비해 효과의 근거가 부족하다고 하였다. APA 지침¹⁵⁾은 불안과 지속되는 불면에 있어 SNRIs, SSRIs에 부가하여 항불안제와 진정수면제를 사용하는 것은 적절하지 않다고 권고하였다. 또한 BAP,¹⁶⁾ 홍콩지침²¹⁾도 장기간 사용시 발생할 수 있는 위험성을 잘 고려해야 한다고 하였다.

Methylphenidate 강화요법의 경우 BAP,¹⁶⁾ APA¹⁵⁾ 및 우울증 진료지침²⁰⁾은 methylphenidate를 항우울제에 강화하여 사용할 수 있다고 하였다. Methylphenidate는 citalopram에

대한 반응성을 증진시키며, 노인이나 활동이 거의 없는 우울증에서 우울감을 호전시키고 활동을 증진시키는 것으로 알려져 있다.⁶⁵⁾ 우울증 진료지침²⁰⁾에서는 국내에서 10~40 mg/day의 용량이 가장 많이 사용된다고 보고하였다.

Modafinil의 경우에는 CANMAT,¹⁸⁾ APA,¹⁵⁾ BAP¹⁶⁾ 및 우울증 진료지침²⁰⁾은 modafinil은 다른 정신자극제와 달리 의존성 및 심혈관계 부작용을 일으킬 가능성이 매우 낮아 안전하며, 잔류기 증상인 피로 및 졸음을 치료하는 데 도움을 준다고 하였다.^{66,67)} 다만 CANMAT 지침¹⁸⁾은 2개의 위약대조군 무작위 할당 연구의 메타분석에서 유의한 장점이 있었지만 결과는 부정적이었다고 기술하였다.⁶⁶⁾ 또한 우울증 진료지침²⁰⁾은 근거가 되는 연구수가 적고, 제한점이 많으며 우울증에서 modafinil의 효과가 아직 정립되어 있지 않은 점을 지적하였다.

제한점

본 연구의 제한점으로는 국내외의 여러 우울증 진료지침을 토대로 과학적 방법론에 입각한 연구임에도 불구하고 권고안의 결정과 관련하여 소수 전문가 집단의 의견에 전적으로 의존할 수 밖에 없다는 점이다. 물론 이 같은 한계점을 극복하기 위해 핵심 질문 및 이에 대한 권고안 도출에 있어서 최대한 과학적이고 타당성 높은 방법들을 확보하려 하였으며, 전문가들의 객관적인 상호 평가 및 검정을 통해 근거중심 임상진료지침을 개발하려는 노력은 있었으나, 특정 핵심 질문들에서는 여러 국내외 진료지침들에서 일관성 있는 권고안의 방향이 보이지 않은 경우 12명의 정신건강의학과 전문의로 구성된 패널회의에서 의견을 모아 결정된 경우 역시 있었다. 또한, 이 연구가 한국인의 우울증 치료에 기반을 둔 연구임에도 불구하고 근거 수집 과정에서 국내의 연구들은 외국에 비해 근거의 기반이 될만한 양질의 무작위 대조 연구들이 부족하여, 주로 해외의 연구들을 근거의 기반으로 삼을 수밖에 없었다는 것이 한계점이 될 수 있겠다. 향후에는 이러한 제한점을 보강할 수 있는 지침서 개정작업이 다시 이루어져야 될 것으로 보인다.

결 론

본 연구는 우울증의 항우울제 치료에 대한 1차치료 반응이 미흡한 경우의 치료 전략에 대한 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판의 결과들에 대해서 제시하였다. 항우울제의 1차치료 이후의 치료 전략으로 TCAs, MAOIs, SSRIs, SNRIs, NaSSAs, NDRIs, SARIs에서 기존 항우울제의 증량이나 교체, 병합 요법과 관련하여 본 진료지침이 근거

로 삼고 있는 12개의 국내외 우울증 진료지침의 권고안에 대해 살펴 본 뒤에 이를 종합하여 권고안을 도출하였다. 항우울제에 대한 강화요법에 대해서는 lithium, 항경련제, T3, benzodiazepine, atomoxetine, methylphenidate, modafinil과 같은 다양한 약물과 항우울제와의 강화 전략에 대한 권고안을 제시하였다. 본 진료지침이 우울증을 치료하는 임상가들에게는 좀 더 효율적이고 적절한 항우울제 치료 전략 수립에 도움이 되길 기대한다.

중심 단어 : 주요우울장애 · 진료지침 · 항우울제 · 증량 · 교체 · 병합요법 · 강화요법.

Acknowledgments

This study was supported by a grant of the Korean Health 21 Care Technology R & D Project, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065).

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Dupuy JM, Ostacher MJ, Huffman J, Perlis RH, Nierenberg AA. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1417-1431.
- 2) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-758.
- 3) Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009;60:1439-1445.
- 4) Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25:1171-1180.
- 5) Gelenberg AJ. A review of the current guidelines for depression treatment. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e15.
- 6) Preskorn SH. Treatment options for the patient who does not respond well to initial antidepressant therapy. *J Psychiatr Pract* 2009;15:202-210.
- 7) Lee MS LS, Cha JH, Chung SK, Kim KS, Kasper S, The Executive Committee for the Korean Medication Algorithm Project for Major Depressive Disorder. The development of the Korean medication algorithm for major depressive disorder. *Psychiatry Investig* 2005;2:60-69.
- 8) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression. Seoul: ML Communication;2008.
- 9) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean non-pharmacological treatment guideline for depression. Seoul: ML Communication;2009.
- 10) Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;359-363.
- 11) Kim SY KN, Shin SS, Kim DW, Ji SM, Lee SJ. ADAPTE: Manual for guideline adaptation version 1.0. Seoul: National Clinical Research Coordination Center;2009.
- 12) Steering Committee for Clinical Practice Guideline. Korean Apprais-

- al of Guidelines for Research & Evaluation II. Seoul: Ministry of Health & Welfare and Korean Academy of Medical Science;2009.
- 13) New Zealand Guidelines Group. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. New Zealand: Ministry of Health;2008.
 - 14) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults (National Clinical Practice Guideline 90). National Institute for Health and Clinical Experience;2009.
 - 15) American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder. Arlington: American Psychiatric Association (APA);2010.
 - 16) Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343-396.
 - 17) Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:67-104.
 - 18) Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009;117 Suppl 1:S26-43.
 - 19) Texas Department of Mental Health and Mental Retardation (TDM-HMR) in collaboration with Texa universities. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual-Major Depressive Disorder Algorithms;2008.
 - 20) Korean Medication Algorithm Project for Depressive Disorder. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2008. Korean Society for Depressive and Bipolar Disorders and Korean College of Neuropsychopharmacology;2008.
 - 21) Professional Development & Quality Assurance prepared by a group of family physicians. Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong;2009.
 - 22) Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, et al. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;8-26.
 - 23) Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord* 2005;89:1-11.
 - 24) Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 2002;325:991.
 - 25) Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999;174:297-303.
 - 26) Ramana R, Paykel ES, Surtees PG, Melzer D, Mehta MA. Medication received by patients with depression following the acute episode: adequacy and relation to outcome. *Br J Psychiatry* 1999;174:128-134.
 - 27) Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:387-400.
 - 28) Amsterdam JD, Berwisch NJ. High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:21-25.
 - 29) Schatzberg AF. Dosing strategies for antidepressant agents. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:14-20.
 - 30) Tyrer P, Gardner M, Lambourn J, Whitford M. Clinical and pharmacokinetic factors affecting response to phenelzine. *Br J Psychiatry* 1980;136:359-365.
 - 31) Angst J, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(4 Suppl 2):16S-23S.
 - 32) Fritze J, Laux G, Sofic E, Koronakis P, Schoerlin MP, Riederer P, et al. Plasma moclobemide and metabolites: lack of correlation with clinical response and biogenic amines. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99:252-256.
 - 33) Gagliano CA, Müller FG, Berk M, Joubert PM, Brown RG, Schall R. Moclobemide twice daily in the treatment of major depressive episode: a double-blind, multicenter comparison with different three times daily dosage schedules. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(4 Suppl 2):4S-9S.
 - 34) Radat F, Berlin I, Spreux-Varoquaux O, Elatki S, Ferreri M, Puech AJ. Initial monoamine oxidase-A inhibition by moclobemide does not predict the therapeutic response in patients with major depression. A double blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;127:370-376.
 - 35) Bech P, Tanghøj P, Andersen HF, Overø K. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:20-25.
 - 36) Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331-336.
 - 37) Schweizer E, Rickels K, Amsterdam JD, Fox I, Puzzuoli G, Weise C. What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *J Clin Psychiatry* 1990;51:8-11.
 - 38) Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomized study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:143-151.
 - 39) Benkert O, Szegedi A, Wetzel H, Staab HJ, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:288-296.
 - 40) Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:116-122.
 - 41) Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:233-236.
 - 42) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
 - 43) Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1836-1855.
 - 44) Tanghe A, Steeman J. Moclobemide and amitriptyline, alone or in combination, in therapy resistant depression, Letter to the Editor. *Human Psychopharmacology*;1997.
 - 45) Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55:296-300.
 - 46) Lader M. Combined use of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1983;44(9 Pt 2):20-24.
 - 47) Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-188.
 - 48) McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nie-

- renberg AA, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531-1541; quiz 1666.
- 49) Medhus AA, Hestekstad S, Tjemsland L. Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Nord J Psychiatry* 1994;48:335-358.
- 50) Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:66-72.
- 51) Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:177-182.
- 52) Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-1252.
- 53) Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:337-340.
- 54) Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R. Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 1996;41:201-210.
- 55) Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-940.
- 56) Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1429-1435.
- 57) Birkenhäger TK, van den Broek WW, Moleman P, Bruijn JA. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1266-1271.
- 58) Schindler F, Anghelescu IG. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:179-182.
- 59) Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:387-393.
- 60) Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-1622.
- 61) Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-1530; quiz 1665.
- 62) Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848.
- 63) Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004186.
- 64) Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001026.
- 65) Lavretsky H, Park S, Siddarth P, Kumar A, Reynolds CF 3rd. Methylphenidate-enhanced antidepressant response to citalopram in the elderly: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:181-185.
- 66) Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:153-159.
- 67) DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR; Modafinil in Depression Study Group. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1057-1064.