

공황장애의 근거중심적 약물치료

서 호 석 | CHA 의과대학교 정신과학교실

Evidence-based pharmacotherapy for panic disorder

Ho-Suk Suh, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, CHA University, Seoul, Korea

E-mail: freud@cha.ac.kr

Received September 17, 2010 Accepted September 24, 2010

Abstract

Panic disorder is characterized by acute panic attack accompanied by autonomic symptoms such as tachycardia, sweating, dyspnea, chest pain, dizziness, and tremors, as well as anticipatory anxiety and avoidant behaviors. 30% of the general population may have suffered isolated episodes of panic attack, and epidemiologic studies have demonstrated that the lifetime prevalence of panic disorder is around 4.8%. Panic disorder is commonly comorbid with the other psychiatric disorders, and 30% of patients with panic disorder show treatment resistance and a chronic waxing and waning course. Therefore, adequate treatment guidelines and strategies for panic disorder by evidence-based pharmacotherapy are needed and some treatment guidelines for panic disorder have already been developed in foreign countries. In this article, among the foreign guidelines for the pharmacological treatment of panic disorder, those by World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) in particular were reviewed. Also, the recently developed Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008 by the Korean Academy of Anxiety Disorder was reviewed.

Keywords: Panic disorder; Pharmacotherapy; Algorithm; Evidence-based medicine

서 론

공황장애는 특별한 이유 없이 예상치 못하게 나타나는 극단적인 불안 증상, 즉 공황발작(panic attack)이 주요한 특징으로서, 예기 불안, 회피 행동 등을 함께 보인다. 공황발작은 극도의 공포심이 느껴지면서 심장이 터지도록 빨리 뛰거나 가슴이 답답하고 숨이 차며 땀이 나는 등 교감신경계 항진의 신체 증상과 함께 죽음에 이를 것 같은 극도의 불안 증상 등이 나타나는 것을 말하며, 일반 인구의 30% 가까이 경험하는 흔한 증상이다.

공황장애는 1980년에 간행된 DSM-III[1]에서부터 독립적인 질환으로 인지되었으며 그 전에는 불안신경증의 일부로 포함되었던 장애였다. 현재 diagnostic and statistical manual of mental disorders-4th edition (DSM-IV)[2]의 공황장애 진단 범주는 공황발작이 비예측적이고 적어도 한번 이상 발작이 있는 이후로 다시 발작이 일어나지 않을까 하는 지속적인 염려, 발작이나 그 결과에 대한 걱정, 혹은 발작과 연관된 유의한 행동의 변화가 있어야 한다는 점 등이며 이러한 발작은 개인의 기능에 영향을 미치며 진행하고 심각한 장애를 일으킬 수 있다. 공황장애는 흔히 광장공포증

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Categories of evidence and recommendation grades

Category of Evidence	Description
A	Full evidence from controlled studies
B	Limited positive evidence from controlled studies
C	Evidence from uncontrolled studies or case reports/expert opinion
C1	Uncontrolled studies
C2	Case reports
C3	Based on the opinion of experts in the field or clinical experience
D	Inconsistent results
E	Negative evidence
F	Lack of evidence
Recommendation Grade	Based on:
1	Category A evidence and good risk-benefit ratio
2	Category A evidence and moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

This table was adapted from [13].

(agoraphobia)과 동반되는데, 이는 탈출이 어려운 또는 난 처한 장소, 또는 공황발작이나 유사한 증상이 생길 경우 도 움을 받을 수 없는 장소나 상황에 있는 것에 대해 극심한 공포심을 나타내고, 이런 상황을 회피하려는 특징을 보인다.

최근 Kessler의 National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)[3] 보고에 의하면 공황장애의 평생 유병률이 4.8%로서 꽤 흔한 질환이라 할 수 있다. 다른 정신과 질환 과도 흔히 공존하는데, 광장공포증을 동반하지 않는 공황장애는 DSM-IV 1축 진단의 다른 어떤 정신과 질환과 공존하 는 비율이 83.1%나 되고, 광장공포증을 동반하는 공황장애 는 100% 모두 다른 어떤 정신과 질환과 공존한다고 보고하 였다. 따라서 불안장애에서 동반하는 공존질환은 예외 (exception)라기보다는 관례(rule)처럼 되어버렸다[4].

공황장애는 다양한 경과를 보이는 질환으로서 대략 30% 의 공황장애 환자들이 적절한 약물치료에도 치료 불응성을 보이고 만성적인 경과를 가진다[5, 6]. 게다가 광장공포증, 우울증 등 공존질환이 동반되면 질병의 심각도가 증가되고 치료의 반응이 더욱 떨어지게 된다. 그래서 대부분의 공황

장애 환자들은 장기적인 치료를 받게 되며, 관해를 이루고 재발을 방지하며 공존질환의 위험도를 낮추기 위해 지속적 평가를 받게 된다[7].

현재까지 공황장애 치료에 대한 다양한 치료 방법들이 개발되어졌지만 여전히 실제적인 임상에서 공황장애에 대하여 어떠한 치료 결정을 내려야 되는지에 대해서 어려움을 겪고 있다. 따라서 여러 다양한 치료 방법들에 대한 결정들을 정확하고 합리적으로 내리는 것이 치료에 있어 필수적이며, 근거중심적 치료에 입각하여 순차적으로 체계화된 치료 지침 혹은 치료 알고리즘이 필요하다. 미국[8], 영국[9], 캐나다 [10] 등에서는 이미 공황장애를 비롯한 불안장애에 대한 치료 지침을 개발하여 사용하고 있으며, 국내에서도 최근

2008년에 ‘한국형 공황장애 약물치료 지침서 2008 (Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008, KMAP-PD 2008)’이 개발되었다[11]. 본 논문에서는 외국 의 알고리즘과 국내의 KMAP-PD 2008를 중심으로 공황장애의 근거중심적 약물치료에 대해 소개하고자 한다.

공황장애에 대한 국외의 근거중심적 약물치료 지침

현재까지 공황장애 치료에 대한 근거중심적 약물치료에 입각하여 체계적으로 개발된 주요 치료 지침은 American Psychiatric Association의 practice guideline for the treatment for patients with panic disorder[8], British Association for Psychopharmacology의 evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders[9], Canadian Psychiatric Association 의 clinical practice guidelines[10], National Institute for Clinical Excellence (NICE)의 management of anxiety

Table 2. Recommendations for the drug treatment of panic disorder

Drugs	Examples	Category of evidence ^{a)}	Recommendation grade	Recommended daily dose for adults
SSRIs	Citalopram	A	1	20-60 mg
	Escitalopram	A	1	10-20 mg
	Fluoxetine	A	1	20-40 mg
	Fluvoxamine	A	1	100-300 mg
	Paroxetine	A	1	20-60 mg
	Sertraline	A	1	50-150 mg
SNRI	Venlafaxine	A	1	75-225 mg
TCA	Clomipramine	A	2	75-250 mg
	Imipramine	A	2	75-250 mg
Benzodiazepines	Alprazolam	A	2	1.5-8 mg
	Clonazepam	A	2	1-4 mg
	Diazepam	A	2	5-20 mg
	Lorazepam	A	2	2-8 mg
MAOI	Phenelzine	B	3	45-90 mg

Abbreviations: SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; MAOI, monoamine oxidase inhibitor. This table was adapted from [13].

^{a)} Categories of evidence are only based on efficacy without regard to other properties (e.g., side effects).

Table 3. Open trials and case reports

Drugs	Authors	Efficacy
Panic disorder		
Mirtazapine	Carpenter et al. 1999	Yes (C1)
Milnacipran	Blaya et al. 2007	Yes (C1)
Ondansetron	Schneier et al. 1996	Yes (C1)
Bupropion	Simon et al. 2003	No (E)
Valproate	Primeau et al. 1990; Keck et al. 1993; Woodman & Noyes 1994	Yes (C1)
Tiagabine	Zwanzger et al. 2001	Yes (C1)
Vigabatrin	Zwanzger et al. 2001	Yes (C1)
Panic disorder, treatment-resistant		
Olanzapine	Hollifield et al. 2005	Yes (C1)
Addition of fluoxetine to a TCA/ Addition of TCA to fluoxetine	Tiffon et al. 1994	Yes (C1)
Addition of olanzapine to an SSRI	Chao 2004; Ettebest et al. 2000; Khaldi et al. 2003; Sepede et al. 2006	Yes (C1)
Addition of lithium to Clomipramine	Cournoyer 1986	Yes (C2)
Valproate and clonazepam	Ontiveros and Fontaine 1992	Yes (C2)

This table was adapted from [13].

(panic disorder, with or without agoraphobia, and GAD) in adults in primary, secondary and community care[12] 및 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)의 guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders[13] 등이 있다. 이 중에서 가장 최근 2008년에 개발된 WFSBP의 공황장애의 근거 중심적 약물치료에 대하여 주로 살펴보기로 한다.

1. WFSBP의 공황장애에 대한

약물치료 지침

기존에 2002년에 발표한 치료 지침에서 개정된 지침으로서, 2008년 6월까지의 MEDLINE Database와 Science Citation Index at Web of Science (ISI)에 출판된 연구 논문들로부터 자료들이 추출되었으며, 510개의 무작위 위약 혹은 대조군 임상 연구 및 130개의 개방 연구와 증례 보고를 기초로 하였다. 추출된 자료들은 30명의 국제적인 전문가 패널로 구성된 WFSBP 대책위원회의 합의를 통해 치료 지침이 개발되었다. 이중 맹검 무작위 위약 대조군 연구로부터 얻어진 근거인지로부터 통제되지 않은 연구, 증례 보고, 일관되지 않은 결과, 음성 결과, 근거의 부족 등의 순서로 A에서 F까지 총 6개의 근거 범주(category of evidence)로 나누고 5 단계의 권장 등급(recommendation grade)으로 나누었다(Table 1). 이 기준에 따라 다

음과 같이 권장 지침을 제시하였으며 Table 2와 Table 3에 요약하였다.

(1) 권장 등급 1

근거 범주 A로서 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)인 citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline과 serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)인 venlafaxine이 공황장애의 1차 선택 치료 약물로 권장된다.

(2) 권장 등급 2

근거 범주 A이지만 tricyclic antidepressant (TCA)인 clomipramine, imipramine으로서 효과는 동등하나 SSRI 보다 부작용이 많고 과량 복용시 치명적인 위험 잠재성이 있다. 치료 불응성의 경우 benzodiazepine계 약물인 alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam이 의존성의 과거력이 없을 경우 사용될 수 있다. 또한 benzodiazepine계 약물은 항우울제의 효과가 나타나기 첫 몇 주 동안 항우울제와 함께 병용 투여될 수 있다.

(3) 권장 등급 3

근거 범주 B이지만 비가역적 monoamine oxidase inhibitor (MAOI)인 phenelzine은 심각한 부작용 및 다른 약물과 음식 성분과의 상호 작용으로 인해 다른 1차 선택 약물이 실패하거나 부작용이 심할 때만 처방될 수 있다.

(4) 권장 등급 4

근거 범주 C1 약물로서 mirtazapine, valproate와 inositol은 예비 연구에 의한 근거는 있으나 적절한 무작위 통제 연구가 부족하다. 또 다른 근거 범주 C1인 ondansetron, bupropion, tiagabine, vigabatrin, milnacipran 및 SSRI와 TCA의 병용, olanzapine 단독 치료, SSRI에 olanzapine 보강 치료, SSRI에 pindolol 혹은 TCA 보강 치료, valproate와 clonazepam의 병용 치료 등이 개방 연구에서 효과적임이 보고되었다(Table 3).

또한 근거 범주 C1으로서 치료 불응성의 경우 olanzapine 및 TCA에 fluoxetine의 부가 치료, fluoxetine에 TCA의 부가 치료, 혹은 SSRI에 olanzapine의 부가 치료 등이 있다. 근거 범주 C2로서 치료 불응성의 경우, clomipramine에 lithium의 부가 치료 및 valproate와 clonazepam

의 병용 치료가 단일 증례에서 효과적임을 보고하였다.

(5) 권장 등급 5

근거 범주 D로서 reversible inhibitor of monoamine oxidase A (RIMA)인 moclobemide와 norepinephrine (noradrenaline) reuptake inhibitor (NaRI)인 reboxetine의 효능에 대한 연구는 일관성이 부족하다.

2. 장기 치료

공황장애는 대체적으로 흥망성쇠의 과정(waxing and waning course)을 겪기 때문에, 관해된 상태라 할지라도 재발을 막기 위하여 적어도 수 개월간의 약물 치료 유지가 중요하다. 많은 연구들에서 26주에서 60주까지의 장기 치료 효과에 대하여 조사된 바에 의하면, SSRI, SNRI인 venlafaxine, TCA, benzodiazepine계 약물 및 moclobemide가 장기 치료에 효과가 있음을 보여주었다.

어느 정도의 유지 치료 기간이 필요한 지에 대한 연구는 부족하지만, Mavissakalian과 Perel[14]은 광장공포증을 동반하는 공황장애 치료에 있어 imipramine의 6개월간의 단기 치료 후 약물치료를 중단한 경우보다 18개월간의 유지 치료 후 재발은 거의 나타나지 않음을 보고하였다. 따라서 공황장애에서의 약물치료는 최소한 6개월 이상 지속되어야 재발 방지 효과가 있음을 시사한다. Pollack 등은 불안장애 전문가 세계회의에서 최소한 12개월에서 24개월의 약물 치료 기간을 권장하였다[15]. 유지 치료 시의 약물 용량은 SSRI의 경우 대체적으로 급성기 치료 때의 약물 용량과 동일한 용량을 유지 치료 기간에도 처방되는 경향을 보인다.

3. 치료 불응성 공황 장애의 치료

치료 불응성 공황장애 환자들의 치료 전략에 대한 외국의 임상 연구는 그다지 많지 않다. 이중 맹검 위약대조군 연구에서, fluoxetine으로 치료 중인 치료 불응성 공황장애 환자에게 pindolol 보강 치료가 효과가 있음이 보고되었으며[16], 개방 연구로는 fluoxetine에 TCA의 추가 요법[17], SSRI에 olanzapine의 추가 요법[18,19] 및 olanzapine 단독 요법[20] 등이 있다.

본 WFSBP 치료 지침에서는 공황장애의 초기 약물 치료

가 실패하고 약물 용량을 최대 용량으로 증가시킨 후에도 효과가 없을 경우, 즉 치료 불응성 공황장애 환자의 치료 전략에 있어 다음과 같은 전략을 제시하였다. 첫 번째로 다른 1차 선택 표준 약물치료로 변경한다. 즉 SSRI에서 SNRI로의 변경 혹은 그 반대, SSRI 간에 서로 화학적으로 다른 화합물일 경우 한 SSRI에서 다른 SSRI로 변경한다[21]. 그 다음 단계로 TCA와 같은 2차 선택 약물을 시도한다. 또한 moclobemide와 같은 효과가 알려진 약물을 투여한다. 마지막 단계로 개방 연구나 증례 연구에서 효과적이라고 알려진 약물이나 약물 병용 투여가 그 다음 선택이 될 수 있다. 한편, 적절한 용량의 약물치료에도 불구하고 계속되는 잔류 증상을 나타낼 경우 인지행동치료가 효과가 있음을 보였고[22, 23], 반대로 인지행동치료에 반응을 보이지 않는 환자 에게 위약 대조군 연구에서 SSRI 혹은 clomipramine이 효과가 있음을 나타내었다[24, 25]. 따라서 치료 불응성 공황장애 환자들에게 있어 약물치료 이외에 인지행동치료의 병용 치료를 적용하는 것을 고려해야 한다.

한국형 공황장애 약물치료 지침

위에서 살펴본 바와 같이 이미 외국에서는 공황장애를 비롯한 불안장애에 대한 근거중심적 치료에 입각하여 순차적으로 체계화된 치료 지침이 이미 개발되어 사용되고 있다. 그러나 최근까지도 국내에서는 공황장애를 비롯한 불안장애에 대한 체계적인 치료 지침이 개발되어있지 않았다. 이에 대한불안학회에서는 2007년부터 불안장애의 각 질환에 대한 치료 알고리즘을 개발할 계획을 수립하였고, 2007년 3월 ‘한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 실무위원회’를 발족한 후 1년여의 개발 과정을 거쳐 2008년 4월 ‘한국형 공황장애 약물치료 지침서 2008(KMAP-PD 2008)’이 발표되었다[11].

1. 치료 지침의 개발

알고리즘 개발은 기존 외국의 약물치료 알고리즘 개발 방법을 참고하였고[26], 국내 현실상 과학적인 근거가 절대적으로 부족한 상황에서 Woolf[27]가 서술한 4가지 방법 중

‘증거에 기반한 알고리즘(evidence-based algorithm)’과 ‘전문가들의 공식적 합의에 의한 알고리즘(expert consensus algorithm)’을 선택하였으며, 전문가들로 구성된 검토위원회는 대학병원 정신과 교수 등 정신과 전문의 54명으로 구성되었다. 근거 자료가 부족한 국내의 상황과 약물 치료의 실정을 반영하고 외국의 학술적 근거 자료 및 외국에서 이미 개발된 치료 지침을 참고하여 알고리즘의 개발 원칙, 개발 계획 및 개발 방법 등을 논의하였고, 임상 실제에 보다 가까운 알고리즘을 개발하기 위하여 전문가의 의견 수렴을 구하기 위한 설문지를 개발하였다[28].

치료 전략 및 약물 선택의 적합성을 평가하기 위한 설문 의 세부 항목에 대한 적절성을 9점 척도로 평가하였다. 3개의 범주(1-3, 4-6, 7-9)로 나누어 그 사이에 분포의 차이가 있는지를 χ^2 -검정(χ^2 -test)을 통해 알아봄으로써 의견의 일치도 유무를 결정하였다. 그 다음으로 평균과 95% 신뢰도 구간을 계산하였다. 각 세부 항목의 95% 신뢰도 구간에 근거하여 1차/선호하는 선택(1st-line/preferred choice), 2차/대체 선택(2nd-line/alternate choice), 3차 선택(3rd-line)의 3가지 범주로 구분하였다. 1차, 2차 선택의 등급은 각 문항의 신뢰구간의 가장 낮은 경계선에 근거하여 결정하였다. 1차 선택은 가장 낮은 경계선의 점수가 6.5 이상인 경우이며, 3.5 이상 6.5 미만인 경우는 2차 선택으로 하였고 3차 선택은 그 이하였다. 1차 선택과 신뢰구간이 겹치는 경우를 상위 2차, 겹치지 않는 경우를 하위 2차 선택으로 정하였다. ‘최우선 치료(treatment of choice)’는 1차 범주 안에 있으면서 검토 위원들의 절반 이상이 ‘◎’로 평가한 것으로 가장 강력히 권고되는 치료이다.

본 한국형 공황장애 약물치료 지침과 관련한 초기치료 방법의 선택 및 약물의 선택[29], 치료 불응성 공황장애의 치료 전략과 공존질환이 동반된 경우의 치료 전략 및 약물의 적정성 평가[30], 공황장애의 치료 반응 평가[31]에 대한 논문이 발표되었으며, 본 지침서에서 제안한 한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 흐름도는 Figure 1과 같다[11].

2. 초기치료 방법의 선택

경도 삽화의 공황장애 치료를 위해 초기치료 약물로서는

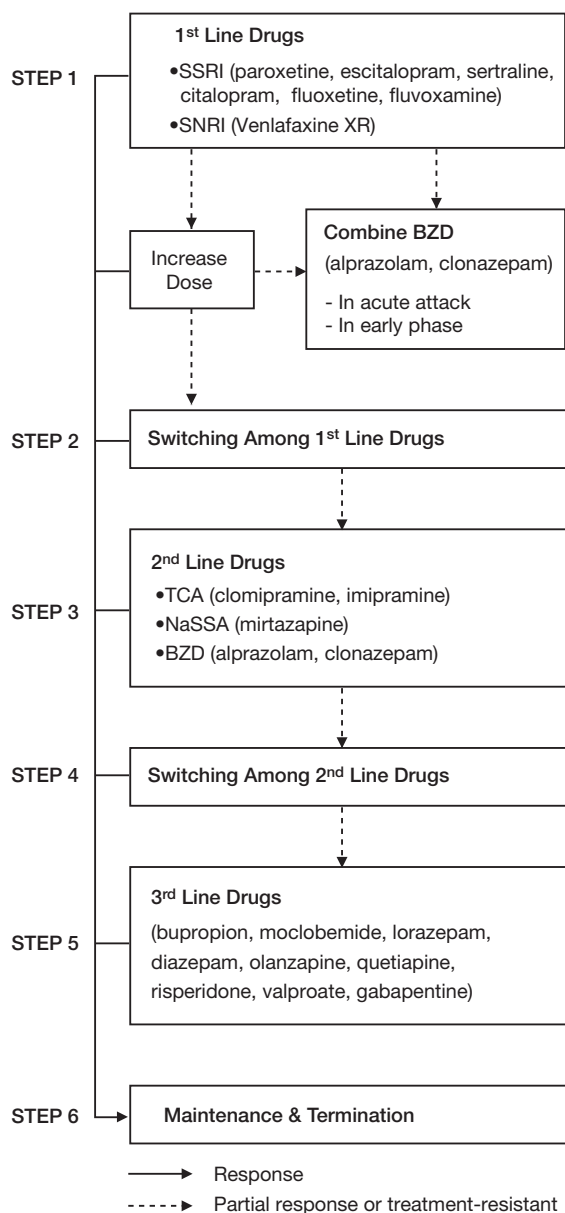


Figure 1. Korean medication algorithm flow for panic disorder. This figure was adapted from [11].

항우울제와 항불안제의 병용치료가 1차 선택인 동시에 최우선 치료로 선택되었으며, 항우울제를 단독으로 사용하기

나 항우울제 단독 치료에 인지행동치료를 병행하는 것은 상위 2차로 선택되었다. 항불안제를 항우울제와 병용하지 않고 단독 사용하는 경우는 하위 2차로 선택되었다. 중등도 및 중증의 공황장애의 경우 초기치료방법으로 항우울제, 항불안제, 인지행동치료를 동시에 병용하는 것이 1차 선택이자 최우선 치료로 선택되었으며, 항우울제와 항불안제를 병행하는 것은 다른 1차 치료법으로 선택되었다. 상위 2차는 항우울제 단독에 인지행동치료를 병행하는 것이 선택되었다. 항우울제 단독, 항불안제 단독 및 항불안제에 인지행동치료를 병행하는 것은 하위 2차로 선택되었다.

3. 초기치료에서 약물의 선택

초기치료 약물의 선택에 있어서 경도 및 중등도의 공황장애에 삽화의 경우 항우울제는 paroxetine과 escitalopram이, 항불안제는 alprazolam이 1차 선택 치료제로 선택되었으며, sertraline, citalopram, venlafaxine, fluoxetine, clonazepam은 상위 2차 약물로 선택되었다. 중증 삽화의 초기치료 약물로는 항우울제는 paroxetine과 escitalopram이, 항불안제는 alprazolam과 clonazepam이 1차 선택 치료제로 선택되었으며, sertraline, citalopram, venlafaxine, fluoxetine이 상위 2차 약물로 선택되었다. 중증도에 관계없이 항우울제로서 clomipramine, imipramine, mirtazapine은 하위 2차로 선택되었으며, 항우울제 중 fluvoxamine, bupropion, trazodone은 3차 선택이었다. 기타 약물로서는 propranolol과 buspirone이 하위 2차 약물로 선택되었으며, 항경련제와 비정형 항정신병약물은 3차 선택이었다.

한편, 공황장애 삽화의 심각도와 관계 없이 선택한 약물 치료 순위에서는 1차 치료약물로서 항우울제는 paroxetine, citalopram, escitalopram, sertraline, venlafaxine, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, mirtazapine의 순으로 선택되었고, 항불안제 및 기타 약물에서는 alprazolam, clonazepam, 기타 benzodiazepine 계열 약물, propranolol의 순으로 선택되었다.

공황장애 약물치료의 급성기 효과 평가 기간은 평균 3.3주, 약물 유지 요법 기간은 평균 9.9개월, 약물치료 종결 시 감량 기간은 평균 9.9주, 재발 시 약물 유지 기간은 평균

Table 4. Dose of anti-panic drugs for initial treatment of panic disorder (Mean \pm SD)

	Initial starting dose (mg)	Maintenance dose (mg)	Maximal dose (Range) (mg)
Fluoxetine	12.96 \pm 4.78	25.94 \pm 8.48	53.88 \pm 15.51 (10-80)
Sertraline	34.38 \pm 12.62	78.28 \pm 36.29	171.09 \pm 55.07 (20-300)
Paroxetine	12.62 \pm 6.98	26.78 \pm 8.21	55.00 \pm 24.90 (30-200)
Citalopram	13.33 \pm 5.17	26.28 \pm 8.79	50 \pm 14.52 (20-80)
Escitalopram	7.35 \pm 2.52	14.80 \pm 4.86	27.35 \pm 10.76 (10-60)
Fluvoxamine	44.44 \pm 23.57	118.06 \pm 43.56	219.44 \pm 64.49 (100-300)
Venlafaxine	42.50 \pm 12.89	125.30 \pm 43.70	230.83 \pm 63.94 (150-375)
Alprazolam	0.512 \pm 0.24	1.02 \pm 0.68	3.49 \pm 2.06 (1-10)
Clonazepam	0.70 \pm 0.69	1.21 \pm 0.90	3.20 \pm 1.78 (1-10)

This table was adapted from [11].

11.9개월로 합의되었다. 선택된 항우울제 및 항불안제의 초기 시작 용량, 유지 용량 및 최대 용량은 Table 4와 같다.

4. 치료 불응성 공황장애의 치료 전략

SSRI 계열 혹은 venlafaxine XR 약물 중 하나를 최소한 4주 이상 동안 적절한 용량으로 투여했음에도 불구하고 반응이 없는 치료 불응성 공황장애에 관한 질문에서는 '1단계 SSRI를 썼을 때 2단계에서 다른 SSRI를 사용하거나 venlafaxine XR을 사용해보고, venlafaxine XR을 썼을 경우는 SSRI를 사용한다.'와 'clonazepam 혹은 alprazolam은 초기 단계부터 다른 약물과의 병합사용이 가능하다.'는 항목에 있어 전문가들은 1차 선택으로 '대개 적절하다'는 합의를 보였다. 또한, '2단계에서 효과가 없으면 3단계에서 tricyclic antidepressants (clomipramine, imipramine)를 사용한다.'와 '3단계에서 효과가 없으면 4단계에서 high potency benzodiazepine (alprazolam, clonazepam)을 고용량으로 사용한다.'에 대한 항목은 상위 2차로 선택되었다. '4단계에서 효과가 없으면 5단계에서는 monoamine oxidase inhibitor를 사용해본다.'에 대한 항목은 3차 선택으로서 '대개 부적절하다'는 합의를 보였다.

5. 공존질환이 동반된 경우의 치료 전략

공황장애의 정신과적 공존질환 즉 우울장애나 기타 불안장애 등의 공존질환이 존재할 경우 치료의 적절성에 관한

질문에 대해서는 '항우울제와 항불안제 및 인지행동치료의 병용치료'가 '최우선 치료'였으며, '항우울제와 항불안제의 병용치료'가 1차 선택이었다. 또한, 상위 2차 선택으로는 '항우울제 단독 치료' 및 '항우울제와 인지행동치료의 병용치료'로 합의되었으며, '항우울제와 자조치료의 병용치료'와 '항불안제와 인지행동치료의 병용치료'는 하위 2차로 선택되었다. 나머지 치료 형태에 대해서는 3차 선택으로서 '대개 부적절하다'는 합의를 보였다.

6. 공존질환이 동반된 경우 약물의 적정성 평가

공존 질환이 동반된 경우의 약물의 선택에 있어서는 paroxetine이 '최우선 치료'로 선택되었으며, 항우울제로는 escitalopram, venlafaxine XR, sertraline과 citalopram이, 항불안제로는 alprazolam과 clonazepam이 1차 선택 치료 약물이었다. 상위 2차 선택 치료 약물로는 fluoxetine, mirtazapine과 imipramine이었으며, 하위 2차 선택 치료 약물에서 항우울제로는 clomipramine, amitriptyline, trazodone과 moclobemide가 선택되었고, 기타 약물로는 propranolol과 buspirone이 선택되었다. 나머지 제시된 치료 약물들은 3차 선택으로서 '대개 부적절하다'는 합의를 보였다.

7. 공황장애의 치료 반응 평가

공황장애의 치료 반응에 대한 평가는 반복적이고 예측되지 않는 공황발작이 '최우선 선택'으로 의견 일치도를 보였고, '1차 선택'으로는 예기불안, 공포·회피 증상, 심각한 정도와 정신사회적 기능장애 등으로 합의되었다.

결론

공황장애는 특별한 이유 없이 예상치 못하게 나타나는 공황발작이 주요한 특징으로서 예기 불안, 회피 행동 등이 합

게 나타나며 평생 유병률이 4.8%로서 흔한 질환이다. 다른 정신과 질환과도 흔히 공존하며, 30%의 공황장애 환자들이 적절한 약물치료에도 치료 불응성을 보이고, 만성적이고 다양한 경과를 보인다. 따라서 공황장애에 대한 약물치료를 비롯한 여러 치료 방법들에 대한 결정들을 정확하고 합리적으로 내리는 것이 치료에 있어 필수적이며, 근거중심적 치료에 입각하여 순차적으로 체계화된 치료 지침이 필요하다. 외국에서는 이미 공황장애에 대한 근거중심적 치료에 입각한 치료 지침을 개발하여 사용하고 있으며, 이 중에서 가장 최근에 개발된 World Federation of Societies of Biological Psychiatry의 공황장애의 근거중심적 약물치료에 대하여 본 논문에서 주로 살펴보았다. 또한, 국내에서도 최근 대한불안의학회의 지원으로 ‘한국형 공황장애 약물치료 지침서 2008’이 개발되었으며, 이를 통해 공황장애의 초기치료 방법의 선택 및 약물의 선택, 치료 불응성 공황장애의 치료 전략과 공존질환이 동반된 경우의 치료 전략 및 약물의 적정성 평가를 비롯하여 공황장애의 치료 반응 평가 등과 함께 본 지침서에서 제안한 한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 흐름도에 대하여 알아보았다.

핵심용어: 공황장애; 약물치료; 치료 지침; 근거중심의학

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980: 230-232.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994: 393-444.
3. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 415-424.
4. van Balkom AJ, van Boeijen CA, Boeke AJ, van Oppen P, Kempe PT, van Dyck R. Comorbid depression, but not comorbid anxiety disorders, predicts poor outcome in anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2008; 25: 408-415.
5. Katsching H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictor. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 6-11.
6. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE, Cohen LS, Melzter Brody S, Rosenbaum JF. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam and clonazepam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 257-263.
7. Marchesi C, Cantoni A, Fontó S, Giannelli MR, Maggini C. Predictors of symptom resolution in panic disorder after one year of pharmacological treatment: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39: 60-65.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment for patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1-34.
9. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, den Boer JA, Fineberg NA, Knapp M, Scott J, Wittchen HU; British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-596.
10. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 9S-91S.
11. Executive Committee for Korean Medication Algorithm for Panic Disorder. Korean medication algorithm project for panic disorder 2008. Seoul: ML Communication; 2008.
12. National Institute for Clinical Excellence, NICE. Clinical guideline 22, Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and GAD) in adults in primary, secondary and community care. 2007.
13. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 248-312.
14. Mavissakalian M, Perel JM. Protective effects of imipramine maintenance treatment in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1053-1057.
15. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, Cassano GB, Greist JH, Hollander E, Nutt DJ, Okasha A, Swinson RP; World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectrums* 2003; 8: 17-30.
16. Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 556-559.
17. Tiffon L, Coplan JD, Papp LA, Gorman JM. Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 66-69.

18. Ettebest M, Arags E, Malo P, Pacheco L. Olanzapine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 659-660.
19. Sepede G, De Berardis D, Gambi F, Campanella D, La Rovere R, D'Amico M, Cicconetti A, Penna L, Peca S, Carano A, Mancini E, Salerno RM, Ferro FM. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 45-49.
20. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21: 33-40.
21. Bandelow B, R  ther E. Treatment-resistant panic disorder. *CNS Spectr*. 2004; 9: 725-739.
22. Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Maltz S, Isolan L, Hirakata VN, Otto MW. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behavior therapy in a Brazilian public hospital. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 43-48.
23. Pollack MH, Otto MW, Kaspi SP, Hammerness PG, Rosenbaum JF. Cognitive behavior therapy for treatment-refractory panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 200-205.
24. Hoffart A, Due Madsen J, Lande B, Gude T, Bille H, Torgersen S. Clomipramine in the treatment of agoraphobic inpatients resistant to behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 481-487.
25. Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 772-777.
26. Gilbert DA, Altshuler KZ, Rago WV, Shon SP, Crismon ML, Toprac MG, Rush AJ. Texas medication algorithm project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 345-351.
27. Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med* 1992; 152: 946-952.
28. Lee SH, Yu BH, Kim CH, Yoon SC. Development of the treatment algorithm for panic disorder(1)-background, organization, principles, future plan and methods of algorithm development. *Anxiety Mood* 2007; 3: 77-90.
29. Yang JC, Kim MS, Yu BH, Yoon SC, Lee SH, Suh HS, Kim CH; Study Group for Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008. Korean medication algorithm for panic disorder 2008: initial treatment strategies. *Korean J Psychopharmacol* 2009; 20: 32-39.
30. Suh HS, Lee SH, Kim MS, Yang JC, Kim CH, Yoon SC, Yu BH; Study Group for Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008. Korean medication algorithm for panic disorder 2008: consensus regarding treatment strategies in cases of non-responsive and co-morbid conditions. *Korean J Psychopharmacol* 2009; 20: 40-51.
31. Kim MS, Yu BH, Kim CH, Yoon SC, Lee SH, Suh HS, Yang JC; Study Group of Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008. Korean Medication Algorithm for Panic Disorder 2008 : diagnosis, treatment response and remission of panic disorder in Korea. *Anxiety Mood* 2008; 4: 49-54.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 정신과 영역에서 최근 중요시되고 있는 근거중심적 약물치료(Evidence based pharmacotherapy) 중에 공황장애의 치료에 관한 논문이다. 공황장애는 임상에서 비교적 흔하고 약물치료를 잘 반응하는 질환중의 하나이다. 그러나 최근의 보고들은 그 치료효과가 이전의 예상보다 좋지 않으며 따라서 보다 정교한 약물치료가 필요하다고 보고하고 있다. 따라서 치료효과가 이미 입증된 약물이라도 사용방법에 따라 그 효과가 달라 질수 있으므로 보다 정확한 치료 지침이 요구된다. 본 논문에서는 외국의 경우는 물론 한국형 약물치료지침을 소개하고 특히 초기 치료에 반응하지 않는 치료 불응성 환자에 대한 지침을 정리하여 기술하고 있다. 특히 초기 치료시 약물의 선택은 물론 각종 상황에서의 치료전략 등을 구체적으로 정리하여 치료효과를 제고하기위한 임상가의 치료전략에 도움이 될 수 있는 논문으로 의미가 있다.

[정리: 편집위원회]