online © ML Comm
ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2013;52:253-262
ISSN 1015-4817
www.knpa.or.kr

근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침, 개정판 (I) : 항우울제 치료의 초기선택

용인정신병원 정신건강의학과,[1] 순천향대학교 의과대학 천안병원 정신건강의학교실,[2] 고려대학교 의과대학 안암병원 정신건강의학교실,[3] 경희대학교 의과대학 경희의료원 정신건강의학교실,[4] 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실,[5] 고려대학교 의과대학 구로병원 정신건강의학교실,[6] 고려대학교 의과대학 안산병원 정신건강의학교실,[7] 인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,[8] 한양대학교 의과대학 구리병원 정신건강의학교실,[9] 가천의과학대학교 길병원 암관리사업부,[10] 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학교실,[11] 순천향대학교 의과대학 서울병원 정신건강의학교실[12]

박선철[1] · 성승환[2] · 한규만[3] · 원은수[3] · 이화영[2] · 백종우[4] · 전홍진[5] · 이문수[6] · 심세훈[2] · 고영훈[7] · 이강준[8] · 한창수[7] · 함병주[3] · 최준호[9] · 이희영[10] · 황태연[1] · 오강섭[11] · 박용천[9] · 이민수[3] · 한상우[12]

Evidence-Based Korean Pharmacological Treatment Guideline for Depression, Revised Edition (I) : Initial Choice of Antidepressant Treatment

Seon-Cheol Park, MD, PhD[1], Seung-Hwan Sung, MD[2], Kyu-Man Han, MD[3], Eun-Soo Won, MD[3], Hwa-Young Lee, MD, PhD[2], Jong-Woo Paik, MD, PhD[4], Hong Jin Jeon, MD, PhD[5], Moon-Soo Lee, MD, PhD[6], Se-Hoon Shim, MD, PhD[2], Young-Hoon Ko, MD, PhD[7], Kang-Joon Lee, MD, PhD[8], Changsu Han, MD, PhD[7], Byung-Joo Ham, MD, PhD[3], Joonho Choi, MD, PhD[9], Heeyoung Lee, MD, MPH[10], Tae-Yeon Hwang, MD, PhD[1], Kang-Seob Oh, MD, PhD[11], Yong-Chon Park, MD, PhD[9], Min-Soo Lee, MD, PhD[3] and Sang-Woo Hahn, MD, PhD[12]

[1]Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea
[2]Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea
[3]Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Anam Hospital, Seoul, Korea
[4]Department of Psychiatry, School of Medicine, KyungHee University, KyungHee University Medical Center, Seoul, Korea
[5]Department of Psychiatry, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Seoul, Korea
[6]Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Guro Hospital, Seoul, Korea
[7]Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Ansan Hospital, Ansan, Korea
[8]Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University, Ilsan Baik Hospital, Ilsan, Korea
[9]Department of Psychiatry, College of Medicine, Hanyang University, Guri Hospital, Guri, Korea
[10]Department of Cancer Control, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea
[11]Department of Psychiatry, School of Medicine, Sungkyunkwan University, Kangbuk Samsung Medical Center, Seoul, Korea
[12]Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul Hospital, Seoul, Korea

Objectives The aim of this study is to establish Korean pharmacological treatment guidelines for the initial choice of antidepressant for treatment of moderate or severe depression.

Methods The process for establishment of guidelines involved determination of important key questions, selection of 12 international and domestic clinical practice guidelines for depression, drawing of recommendation drafts, and peer review.

Results Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRI), and noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSA) were strongly recommended as the first–line antidepressants for treatment of moderate or severe depression. SSRIs were weakly recommended for patients who had problems with tolerability. Consideration of not only efficacy but also provisional adverse effects, drug-drug interactions, history of treatment response, preference, accept-

Received June 20, 2013
Revised July 2, 2013
Accepted July 3, 2013

Address for correspondence
Sang-Woo Hahn, MD, PhD
Department of Psychiatry,
College of Medicine,
Soonchunhyang University,
Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro,
Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel +82-2-709-9234
Fax +82-2-794-9414
E-mail ha5hn@schmc.ac.kr

Copyright © 2013 Korean Neuropsychiatric Association

ability, cost, comorbid illnesses, and other factors in the choice of first-line antidepressants was strongly recommended. The treatment recommendations for specific clinical features of depression were as follows. SSRIs were weakly recommended for atypical depression. Augmented use of antipsychotics to antidepressants was strongly recommended for psychotic depression. Bupropion and SSRIs were weakly recommended for seasonal depression.

Conclusion The results of this study may contribute toward improving the quality of depression treatment by providing clear and definite recommendations for the initial choice of antidepressant for treatment of moderate or severe depression. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2013;52:253-262**

KEY WORDS Depression · Pharmacological treatment · Antidepressant · Initial choice · Korean.

서 론

우울증은 재발을 반복하고 만성화되기가 쉬우며 유병률이 비교적 높은 정신질환에 해당된다. 실제로, 세계보건기구는 2020년에는 건강년수의 손실에 있어 우울증이 심장질환에 이어 2위의 위치를 점할 것이라고 예측한 바 있다.[1] 그럼에도 불구하고, 우울증 자체의 특징으로 인해 그 치료가 체계화되지 못하고 개별적인 임상가의 경험과 지식에 의존하여 왔던 경향이 있다. 이런 문제점을 극복하기 위한 방안으로 1990년도 후반부터 체계적인 치료적 권고안을 도출할 수 있는 근거중심 의학(evidence base medicine)의 임상진료지침(clinical practice guideline) 개발을 위한 활동이 지속적으로 이뤄져 왔다.[2] 임상진료지침이란 '특정한 임상상황에서의 적절한 건강관리를 위한 임상가와 환자의 결정에 도움을 주는 체계적인 기술'이라고 정의할 수 있다. 이러한 지침은 특정한 문제에 대해서 임상진료상의 변이 및 부적절한 진료의 질을 줄이고, 진료의 질을 향상시켜 비용을 감소시키려는 목적으로 개발되었다. 또한 이러한 정보를 의료의 비용 및 결과 그리고 환자의 선호도와 결합시켜 적절한 지침의 형태로 만들어 의학적 결정과정을 도와주는 것이라 할 수 있다. 미국, 영국은 물론 캐나다, 뉴질랜드, 싱가포르 등에서 근거 중심 방식의 진료지침이 제작되어 왔다. 이처럼 근거 중심 방식의 지침이 주류가 된 이유로는 첫째, 발간되는 연구의 양이 많아지면서 한 개인의 노력으로 의학적 지식의 발전 속도를 따라 잡기가 어렵게 되었고, 둘째, 의료적 결정을 하는 데 있어 전문가들의 권고가 상충되는 경우가 생기면서 전문가의 판단에만 근거해 임상진료를 제작할 경우 서로 다른 권고를 할 수 있게 되므로 근거 중심의 검색이 필요하기 때문이다. 이에 '우울증 임상연구센터 한국형 우울증 표준진료지침 개발팀'은 국내에서도 근거 중심의 임상진료지침을 제작할 수 있는 최소한의 여건이 형성된 것으로 판단하였다. 그 근거는 정보통신망의 급격한 발전이 우울증 치료에 관한 최신 의학정보를 신속하고 용이하게 제공하며, 3상 약물연구 등과 같이 그 근거 수준이 가장 높게 평가되는 무작위 대조연구(randomized controlled trial)가 점진적으로 증가되고 있는 국내의 의료 환경을 감안한 것이었다.

지난 2005년에 정부도 우울증의 심각성에 주목하게 되면서 진료의 질을 향상시키고 환자에게 체계적인 진료를 받을 수 있도록 하기 위해선 진료지침의 개발이 필수적임을 인식하게 되었고, 결국 보건의료기술 인프라 개발사업의 일환으로서 보건복지부 지정 우울증 임상연구센터를 국책과제로 선정하기에 이르렀다. 본 연구센터는 2008년에 '근거 중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서'[3]를 2009년에 '근거 중심 한국형 우울증 비약물학적 치료지침서'[4]를 개발한 바 있다. 그리고 2012년에는 중등도부터 고도까지 우울증 환자를 대상으로 한 우울증 약물학적 치료지침의 개정판[5]을 공표하게 되었다. 이전의 약물학적 지침과 비약물학적 지침을 개발하면서 한국적 근거의 부족함을 절실히 느끼고, 이를 보완하기 위해 기존 지침을 수용개작의 과정을 선택하였다. 수용개작을 선택하게 된 구체적인 배경은 다음과 같다. 양질의 진료지침을 개발하고 업데이트하기 위해서는 많은 시간, 자원이 소요된다. 따라서 근거 중심과 체계적 방법의 수렴을 핵심방법론으로 상정함으로써, 이미 국가 및 국제학회 단위에서 개발한 양질의 지침이 있음에 불구하고 새롭게 개발해야 하는 과정을 생략하고 중복되는 노력을 줄이고 효율성을 높이고자 하였다. 더불어, 이러한 과정을 통해 양질의 지침을 보다 더 쉽게 수용할 수 있도록 하는 것을 목적으로 하였다. 또한, 본 논문은 '근거 중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침' 중에서 우울증 초기치료에서 항우울제의 선택과 연관된 핵심질문과 권고안에 국한하여 도출한 결과와 그와 관련된 논의를 제시하고자 한다.

방 법

임상진료지침 개발그룹

보건복지부 지정 우울증 임상연구센터 제3세부과제 한국

형 표준진료지침 개발 및 적용 연구팀은 다음과 같은 임상진료지침 개발그룹을 구성하였다. 임상진료지침의 개발그룹은 정신건강의학과 전문의, 임상심리학자, 체계적 고찰전문가, 예방의학자, 행정연구원 등과 같이 다학제적으로 구성되었다. 개발그룹 구성원은 핵심질문 설정에서부터 권장사항 도출까지 각 단계에서 필수적으로 필요한 교육 및 실습을 실행해 가며 각 단계에서 도출된 결과물을 상호 평가 및 검정하여 근거 중심의 임상진료지침을 개발하는 데 필요한 과학적 방법들을 확보할 수 있도록 노력하였다.

핵심질문의 도출

핵심질문(key question, 이하 KQ)의 정의는 근거의 수집과 평가를 시작하는 실제적 작업의 첫 단계로서 진료지침을 구성하는 과학적 근거의 형성에 있어 중요한 작업이다. 우울증 약물학적 치료지침, 개정판의 핵심질문은 우울증 환자 약물치료의 시작부터 종료까지 임상상황에서 발생하는 유의한 주제를 핵심질문으로 구성하였다. 정확하고 명확한 대답을 위해, 구체적이고 구조화된 형태의 질문을 만드는 것을 목적으로 "PICO" 방법을 적용하였다. 즉, 질문은 환자 혹은 해당 문제를 나타내는 P(patient population), 진단검사, 예후인자, 치료 등과 같은 의학적 중재를 나타내는 I(intervention), 비교를 나타내는 C(comparison)와 임상결과를 나타내는 O(outcome) 등 4가지 요소로 구성된다.[6] 따라서 심각도가 중등도부터 고도까지에 해당하는 성인 우울증 환자의 약물치료에 관한 주제를 핵심질문으로 도출하였다. 그리고 본 논문은 선정된 핵심질문 중에서 '항우울제 중에서 일차약제는 무엇인가?', '내약성에 있어 항우울제 간의 차이는 어떠한가?', '항우울제 선택에 영향을 끼치는 효과 이외의 요인들은 무엇인가?' 및 '우울증 양상에 따라 항우울제의 치료효과가 다른가?'의 우울증 초기치료에 있어 항우울제의 선택과 연관된 핵심질문만을 다루도록 한다.

수용개작의 과정

진료지침의 수용개작을 위해, ADAPTE Collaboration이 개발하고 임상연구지원센터 임상진료지침 지원국으로부터 공식적인 사용의 승인을 받아서 번역한 이후 최종적으로 한국적 상황에 맞추어 수정한, 임상진료지침 수용개작 매뉴얼(version 1.0)[7]을 적용하였다.

진료지침의 검색

Core Standard Ideal로 표현되는 범위 내에서 문헌정보의 핵이며 가장 필수적 검색범위인 Core(PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, Korea Med, KMbase, RICH, 국회도서관)를 포함하였다. National Guideline Clearing House, NHS evidence, Guideline International Network에서 추가로 검색하였다. 기간은 2005년부터 2010년까지로 상정하였고, 언어는 한글 또는 영문으로 제한하였으며, Pubmed의 검색어는 ["Depressive Disorder"(Mesh) OR depression AND systematic(sb)]으로 설정하였다. 검색결과 2526개가 검색되었으며, 이 중에서 개발의 주체가 국가 또는 주, 학회인 경우의 지침으로 제한하였다. 이와 같은 포함/제외 기준을 설정하여 포괄적인 검색을 통해 21개의 우울증 진료지침이 선정되었다(그림 1).

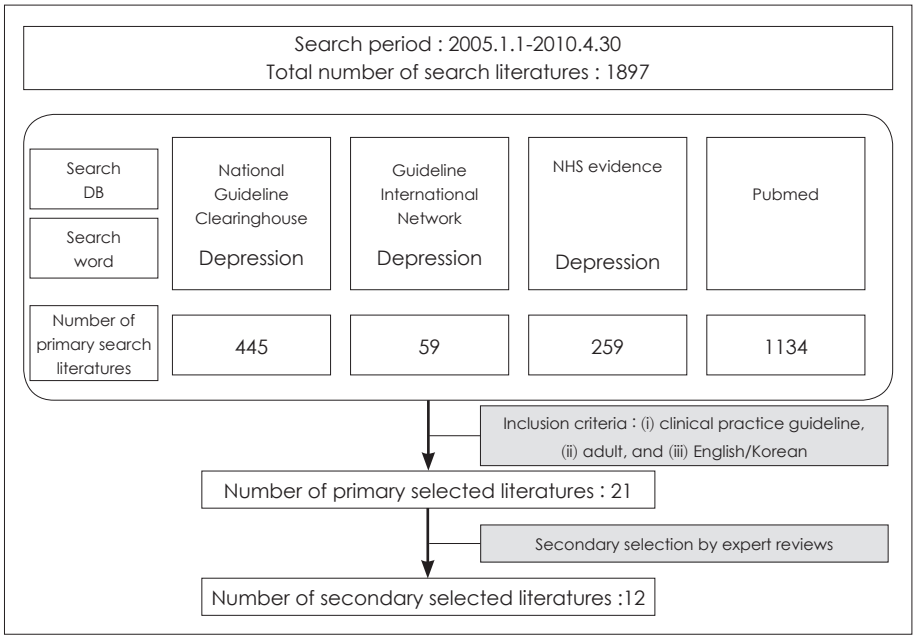

Fig. 1. Searching and selection of clinical practice guidelines for depression.

진료지침의 평가

우울증 진료지침의 성격을 지닌 21개의 문헌에 대하여 정신건강의학과 전문의, 예방의학 전문의, 임상심리학자로 구성된 3인의 실무위원이 AGREE II 도구를 이용하여 평가하였다.[8] AGREE II의 Scope and Purpose, Stakeholder Involvement, Rigour of Development, Clarity of Presentation, Applicability, Editorial Independence 등 6개 domain에 대해 2인의 실무위원이 평가한 점수의 합을 100분위수로 환산하였고, 환산 점수가 60점 이상인 domain의 개수에 3점의 가중치, 40점 이상 60점 미만인 domain의 개수에 2점의 가중치, 40점 미만인 domain의 개수에 1점의 가중치를 부여하여 모두 합산하였다(만점 18점). 이를 통해 12개 지침이 적정한 질을 갖추었다고 평가되어 표 1과 같이 선택되었다. 이후에 진료지침의 근거와 근거의 해석 그리고 권고 사이에 일관성의 정도를 검토하였다. 이러한 과정은 진료지침이 지니는 과학적 타당성의 정도를 평가할 수 있게 해준다. 진료지침의 과학적 타당성 평가는 전반적으로 근거가 타당한지, 근거 수준은 어떠한지, 근거와 권고안에 일관성이 있는지, 다른 지침과의 방향성은 일치하는지를 살펴보고 통합하였다.

권고사항의 권고수준 결정

한국형 우울증 표준진료지침 개발팀은 권고안의 등급을 다음과 같이 제안하였다.

1. 권고한다(strongly recommend).
2. 고려할 수 있다(weakly recommend).
3. 근거가 충분하지 않다(weakly not recommend).
4. 권고하지 않는다(strongly not recommend).

각 권고사항의 문장(statement)은 패널토의를 통해 결정되었다. 패널토의는 12명의 우울증 임상전문가(정신건강의학과 전문의)가 참여한 대면회의방식으로 진행되었다. 각 권고사항의 적절성은 1~9점 척도(1=가장 부적절~9=가장 적절)로 평가하게 하였다. 1차 평가 후 결과와 문제점을 검토한 다음 권고사항을 수정하여 다시 2차 평가를 시행하였다.[9]

진료지침의 작성

일단 수용개작의 과정을 거친 진료지침의 내용이 결정되면, 진료지침 초안에 지금까지의 과정 전체를 자세하게 기록하도록 하였다. 형식에 있어 가장 핵심적이고 일반적인 두 가지 원칙은 1) 과정에 대한 투명성과 명확성, 2) 참고문헌을 적절히 기술하고 원 진료지침의 개발자가 많은 지적 기여를 담

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

	Clinical practice guideline (formal title, development group, published year)	Abbreviation
1	Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care, the New Zealand Guidelines Group, 2008[10]	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[11]	NICE(2009)
3	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guideline, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments & Canadian Psychiatric Association, 2009[12]	CANMAT(2009)
4	Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder, American Psychiatric Association (APA), 2010[13]	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[14]	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[15]	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[16]	ACP(2008)
8	Clinical practice recommendations for depression, Northern Sydney Central Coast Mental Health Drug & Alcohol (NSCCMHDA) and University of Sydney CADE Clinic, 2009[17]	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[18]	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[19]	WBP(2007)
11	우울증 진료지침 : 우울증 진료지침 2008, 우울증 임상진료지침 개발위원회, 2008[20]	우울증 진료지침 (2008)
12	우울증 임상연구센터 진료지침 : 근거 중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침서, 한국형 우울증 표준 진료지침 개발 및 적용 연구 위원회, 2008[5]	우울증 임상연구센터 진료지침 (2008)

당했다는 사실을 고지하는 것이었다. 이러한 원칙을 바탕으로 진료지침을 작성하였다.

외부검토 및 승인

5인의 전문가에게 검토를 받았고(peer review), 검토사항을 지침에 반영하였다. 이해당사자의 의견수렴을 위해 공청회를 실시하였고, 대한신경정신의학회의 승인을 받았다.

결 과

KQ1. 항우울제 중에서 일차(first-line)약제는 무엇인가?

[권고안] 일차약제로 selective serotonin reuptake inhibitors(이하 SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors(이하 SNRIs), norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors(이하 NDRI) 및 noradrenergic and specific serotonergic antidepressants(이하 NaSSA)를 권고한다. 다만 환자 요인 및 비용을 감안해서 ticyclic antidepressants(이하 TCAs)를 일차약제로 선택하는 것을 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침 권고안] 우울증의 치료에 있어 일차약제의 선택조건은 효과는 TCAs와 동등하면서 내약성이 좋고 과다복용에 안전해야 한다. SSRIs는 이러한 조건을 만족시키는 근거가 충분하여 뉴질랜드,[10] National Institute for Health and Clinical Excellence(이하 NICE),[11] British Association for Psycopharmacology(이하 BAP),[14] 우울증임상연구센터 지침[5]은 SSRIs를 일차약제로 추천하였다. 그 외에 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(이하 CANMAT),[12] American Psychiatric Association(이하 APA),[13] 호주 지침[17]은 SNRIs 및 다른 계열의 항우울제(NDRI, NaSSA)를 추천하였다. TCAs는 SSRIs에 비해 효과에 있어 임상적으로 유의한 차이가 나지는 않지만, 약물의 독성이 많고 내약성이 좋지 않으며 치료중단율이 높기 때문에 일차약제로 추천되지 않았다.[21-23] 다만 멜랑콜리성 우울증이나 이전의 우울증 치료에서 TCAs에 효과가 있었던 환자에게는 일차약제로 사용될 수 있다.

KQ2. 내약성(tolerability)에 있어서 항우울제 간의 차이는 어떠한가?

[권고안] 내약성이 문제가 되는 환자는 SSRIs의 투약을 권고할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 권고안] NICE 지침[11]은 SSRIs가 대부분의 새로운 항우울제에 비해 내약성이 더 좋다고 기술하였다. APA 지침[13]은 SSRIs가 우월한 안전성과 내약성이 있으며, 각각 SSRIs의 비교에서는 내약성은 비슷한 편이지만 개별약제의 부작용은 다소 다르다고 기술하였다. BAP[14]와 World Federation of Societies of Bilogical Psychiatry 지침[19]은 SSRIs가 TCAs에 비해 내약성이 좋고, 중도포기율이 낮은 것으로 기술하였다.[24-30] 또한 뉴질랜드 지침[10]은 항우울제의 효과를 비교한 13개의 연구를 분석해서 SSRIs가 다른 항우울제(TCAs, venlafaxine 등)보다 내약성이 우수하다고 밝혔다. 그리고 우울증 임상연구센터의 지침[5]은 다른 2세대 항우울제도 TCAs와 비교하여 비슷한 효과를 보이면서 내약성이 더 좋고, 치료중단율이 낮고 과량복용시 독성이 적다고 하였다.[31-33]

KQ3. 항우울제 선택에 영향을 끼치는 효과 이외의 요인들은 무엇인가?

[권고안] 약물의 잠재적인 부작용, 약물 사용시에 있었던 부작용, 약물 상호작용, 과거의 치료반응, 환자의 선호도수용도, 비용, 동반질환 등을 고려하여 항우울제를 선택할 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 권고안] NICE,[11] CANMAT,[12] BAP,[14] 홍콩,[15] American College of Physicians(이하 ACP),[16] 호주,[17] WBP[19] 등 대부분의 지침은 약물 사용에 따른 잠재적인 부작용 및 과거의 약물 사용시에 있었던 부작용들을 고려할 것을 권고하였다. APA,[13] BAP,[14] 홍콩,[14] ACP,[15] WBP[18]의 지침은 약물에 대한 환자의 선호도 및 수용도를 고려할 것을 권고하였다. CANMAT,[12] APA,[13] 홍콩,[14] ACP,[15] WBP[18]의 지침은 비용에 대한 문제도 고려할 것을 권고하였다. 그 밖에 CANMAT 지침[13]은 연령, 성별, 병의 심각도, 약물의 복용 용이성, 중단 증상(discontinuation symptom)을 고려해야 한다고 했으며, BAP,[14] 호주[17] 및 WBP 지침[19]은 약물에 대한 지속성(adherence)과 항우울제에 대한 가족력을 고려하도록, 그리고 WBP 지침[19]은 추가적으로 의사의 경험도 고려할 것을 권고하였다.

KQ4. 우울증 양상에 따라 항우울제의 치료효과가 다른가?

KQ4-1. 비전형적(atypical) 우울증에는 어떤 항우울제가 가장 효과적인가?

[권고안] SSRIs를 비전형적 우울증에 사용할 것을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 권고안] 뉴질랜드 지침[10]은 SSRIs를 비전형적 우울증에 사용할 것을 권고하였으며, NICE,[11] APA,[13] BAP,[14] 호주[17]의 지침은 SSRIs와 monoamine oxidase inhibitors(이하 MAOIs)를 비전형적 우울증에 사용하도록 권고하였다. Phenelzine이 imipramine에 비해 치료반응 및 재발방지에 있어 더 효과적이라고 하지만, fluoxetine에

비해서는 효과에 있어 유의한 차이는 없었다.[34] Fluoxetine이 nortryptyline에 비해 더 효과적이라는 연구결과도 있었다.[35,36] 반면에, CANMAT 지침[12]은 비전형적 우울증의 일차치료에서 항우울제 간 치료효과의 차이는 유의하지 않다고 기술하였다. 그리고 APA 지침[13]은 비전형적 우울증은 MAOIs와 SSRIs가 치료약제로서 효과적이지만, 식이제한으로 인해 MAOIs가 적합하지 않은 환자는 대체 치료방법을 제공해주도록 권고하였다. 그리고 호주 지침[17]은 MAOIs가 효과적이지만 부작용, 식이조절, 금기사항이 많기 때문에 일차치료제로 추천하지는 않았다.[37]

KQ4-2. 정신병적 양상을 동반한 우울증에는 어떤 치료가 가장 효과적인가?

[권고안] 정신병적 양상을 동반한 우울증에는 항정신병제와 항우울제의 강화요법(augmentation therapy)을 권고한다.

[외국 및 기존 진료지침의 권고안] NICE,[11] CANMAT,[12] APA,[13] BAP,[14] 호주,[17] Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual-Major Depressive Disorder Algorithms,[18] WBP,[19] 우울증 진료지침,[20] 우울증 임상연구센터 지침[5]은 항우울제와 항정신병제를 각각 단독으로 사용하기보다는 강화하여 사용할 것을 일관되게 권고하였다. 단, CANMAT,[12] BAP,[14] 호주 지침[17]은 항우울제와 항정신병제의 강화요법이 항정신병제의 단독치료보다 효과가 더 좋지만 항우울제의 단독치료에 비해서는 유의한 차이는 없다고 기술하였다.[37-40]

KQ4-3. 계절성 우울증에는 어떤 항우울제가 효과적인가?

[권고안] 계절성 우울증의 약물치료에 있어 항우울제의 치료효과에 대한 근거는 아직 부족하지만, bupropion과 SSRIs를 고려할 수 있다.

[외국 및 기존 진료지침의 권고안] NICE,[11] CANMAT,[12] APA,[13] BAP[14] 지침은 bupropion의 투약으로 겨울의 우울증 삽화를 예방할 수 있고,[41] 심각한 계절성 우울증의 치료에도 적용할 수 있다고 권고하였다. BAP[14]와 WBP 지침[19]은 sertraline[42]과 fluoxetine[43]이 계절성 우울증의 치료에 도움이 될 수 있으며, moclobemide는 비교자료 및 재발방지자료에서 효과를 반영하는 연구가 있다고 기술하였다.[44] 또한, NICE 지침[11]은 일단 증상이 발생한 우울증의 치료에 있어 항우울제의 효과에 대한 근거는 부족하지만, 예방에 있어 항우울제의 효과는 근거가 뒷받침된다고 기술하였다. WBP 지침[19]은 SSRIs도 치료적 효과를 보이는 것으로 여겨지나 광치료에 비해 증상의 개선에 있어 시간이 더 많이 소요되고 부작용이 더 많이 발생한다고 기술하였다.

고 찰

항우울제 치료의 초기선택과 관련된 핵심질문과 그 권고안에 대한 12개 우울증 진료지침의 세부적인 기술과 그와 관련된 논의는 다음과 같다.

일차약제의 선택

항우울제 중 일차약제의 선택에 있어 뉴질랜드 지침(2008)[10]은 중등도 우울증 성인 환자를 위한 약물치료로 중등도 이상의 우울증 환자 치료로 SSRIs 투약부터 시작하도록 기술하였는데, 다만 치료 첫 주에 일시적으로 불안이 증가할 수 있음도 추가적으로 기술하였다. SSRIs는 TCAs에 비해 과다복용과 심혈관계 부작용에 있어 상대적으로 안전하다고 하였다.[45] NICE 지침(2009)[11]도 유사한 맥락에서 SSRIs가 TCAs에 비해 과량복용에 안전하고 다른 계열의 항우울제에 비해 내약성이 훨씬 좋으므로 SSRIs가 중등도 이상의 우울증 환자에게 일차약제로 추천하였다. CANMAT 지침(2009)[12]도 SSRIs와 SNRIs, 그리고 새로운 세대의 항우울제가 TCAs나 MAOIs와 같은 이전 세대의 항우울제에 비해 안전하고 내약성이 좋다는 것을 근거로 일차약제로서 제안하였다. APA 지침(2010)[13]은 SSRIs, SNRIs, mirtazapine, bupropion 등 항우울제를 일차약제로 추천하였다. BAP 지침(2008)[14]은 SSRIs와 다른 새로운 세대의 항우울제를 일차약제로서 선택하도록 기술하였다. 호주 지침(2009)[17]도 역시 SSRIs, noradrenaline reuptake inhibitor(이하 NARI, reboxetine), NaSSAs(mirtazapine), SNRIs(venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine)를 일차약제로 추천하였다. 한편, 뉴질랜드 지침(2008)[10]은 TCAs를 멜랑콜리성 우울증 환자의 일차약제로서 추천하였고, 과거에 TCAs에 반응했던 우울증의 치료에 고려할 것을 추천하였으며, SSRIs에 반응하지 않은 환자에게 이차약제(second-line)로서 제안하기도 하였다. 홍콩 지침(2005)[15]은 SSRIs와 TCA의 효과가 임상적으로 유의하게 차이가 나지는 않으므로, 환자의 수용도, 독성, 비용을 고려하여 결정하도록 권고하기도 하였다. 마지막으로 우울증임상센터 지침(2008)[5]은 1세대 항우울제 간의 비교, TCAs와 SSRIs의 비교, SSRIs 간의 비교, 그리고 SSRIs와 다른 2세대 항우울제 사이의 비교에서 주요우울장애에 대한 효과는 실제로 차이가 나지 않았다고 기술하였다. 그러나 SSRIs는 TCAs에 비하여 내성이 좋고, 부작용이 적으며, 치료중단율이 낮고, 과다용량을 복용하였을 때에도 상대적으로 안전하기에 대부분의 임상지침에서 TCAs보다 권장한다고 기술한 바 있다. 2세대 항우울제 중 mitrazapine과 venlafaxine은 SSRIs보다 빠른 반응이 필요한 경우 추천될 수 있고, 개인적인 차이에 따라 호전 정

도가 달라질 수 있다고 밝혔다.

항우울제의 내약성

항우울제 간 내약성의 차이에 대한 논의에서 뉴질랜드 지침(2008)[10]은 SSRIs가 다른 항우울제(예를 들면, TCAs, venlafaxine 등)에 상응하는 효과를 가지고 있으면서 동시에 내약성도 상대적으로 우수하다고 보고한 13개 연구의 결과를 분석하여 기술하였던 NICE 지침[11]을 인용하였다. 한편, NICE 지침(2009)[11]은 sertaline, escitalopram, mirtazapine, venlafaxine이 bupropion, citalopram, duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, paroxetine, reboxetine 등 다른 항우울제에 비해 내약성과 효과가 더 좋다고 기술하였다. APA 지침(2010)[13]은 SSRIs가 우월한 내약성과 안전성이 있지만, SSRIs 간의 비교에서 개별적인 약제들의 부작용은 다소 다르다고 기술하였다. BAP 지침(2008)[14]은 SSRIs가 TCAs에 비해 전반적으로 내약성이 더 좋다고 1980년대 이후부터 항우울제의 효과 및 내약성을 평가한 18개의 연구를 메타분석하여 보고하였다. WBP 지침(2007)[19]은 SSRIs가 TCAs에 비해 내약성이 더 좋고, 중도포기율이 더 낮으며, 콜린성 부작용과 심질환 독성을 거의 유발하지 않는다고 기술하였다.[46,47] 우울증 임상연구센터 지침(2008)[5]은 SSRIs나 2세대 항우울제는 TCAs와 비슷한 효과성을 나타내지만, 내약성이 더 좋고 치료중단율이 더 낮으며 과량복용시의 독성도 더 적다고 기술한 바 있다.[48]

항우울제의 선택에 영향을 끼치는 효과 이외의 요인들

항우울제의 선택에서 영향을 끼치는 효과 이외의 요인들에 대한 논의에서 NICE 지침(2009)[11]은 항우울제의 선택에서 잠재적인 부작용이나 중단, 함께 투약 중인 약물이나 신체적 상태와의 잠재적인 상호작용 등과 같은 부작용을 고려해야 함을 권고하였다. CANMAT 지침(2009)[12]은 항우울제의 선택에서 연령과 성별, 심각도, 진단의 하위유형, 공존질환, 과거의 치료반응, 부작용에 대한 민감도, 생물학적 표지자(biomarker)의 잠재성, 효과/내약성/안정성, 약물상호작용의 잠재성, 복용의 용이성, 중단증후군, 비용, branded vs. generic formulation을 고려해야 한다고 하였다.[38,49] APA 지침(2010)[13]도 항우울제의 선택에 있어 고려요인으로써 내약성, 안정성, 약물의 비용, 환자의 선호도 및 과거의 치료반응을 제안하였다. BAP 지침(2008)[14]은 환자의 선호도, 특정한 항우울제의 계열에 특이적으로 반응하는 정신과적 장애(예를 들어, 강박장애와 SSRIs), 특정한 항우울제에 대한 과거의 치료반응, 이전에 투약했던 약제에 대한 내약성과 부작용, 부작용의 특징, 과다복용시의 낮은 치사율, 항우울제를 더 유해하게 하거나 내약성을 감소시킬 수 있는 동반된 의학적인 질병이나 상태, 항우울제와 상호작용을 일으킬 수 있는 병용약물, 항우울제 반응의 차별적인 가족력 등 포괄적인 요인을 고려해야 한다고 기술하였다. 더불어, 항우울제의 선택은 임상적 경험과 판단에 바탕을 둔 환자 및 다른 요소들이 효과적으로 통제된 연구로 밝혀진 근거보다 더 고려되어야 한다는 임상상황에 충실한 기술을 남기기도 하였다. 홍콩 지침(2005)[15]도 환자의 수용도, 독성, 비용을 고려해야 한다고 밝혔다. ACP 지침(2008)[16]은 급성기 우울장애 환자에서 항우울제의 선택은 부작용, 비용, 환자의 기호 등을 고려해야 한다고 기술하였다. 그리고 의사와 환자가 항우울제의 선택 전에 발생할 수 있는 부작용을 반드시 논의하도록 권고하였다. 호주 지침(2009)[17]도 항우울제의 선택시에 위험도, 투약의 지속성, 내약성, 효과를 고려해야 한다고 권고하였다. WBP 지침(2007)[19]도 개별환자에 대한 항우울제의 선택은 환자의 과거의 약물에 대한 반응(긍정적/부정적 반응), 선택된 항우울제로 인해 악화될 수 있는 공존된 의학적 상태(대사증후군), 부정적인 약물상호작용을 유발시킬 수 있는 비정신작용약물(nonpsychiatric medications)의 병용, 약물의 단기적 및 장기적 부작용(삶의 질에 영향을 주어 환자의 만족도 및 순응도에 있어 결정적인 부작용), 항우울제에 대한 임상의의 경험, 약물의 지속성에 대한 환자의 과거력, 항우울제의 반응에 대한 일차친족의 과거력, 환자의 선호도, 특정한 항우울제의 비용과 유용성 등 포괄적인 사항을 고려해야 한다고 기술하였다.

우울증의 양상에 따른 항우울제의 치료효과

첫째, 비전형적 우울증에 있어 효과적인 약물치료에 대한 논의에서 NICE 지침(2009)[11]은 phenelzine이 TCAs(imipramine/desipramine)에 비해 비전형적 우울증에서 관해의 도달과 약물반응 측면에서 임상적 장점이 있지만 SSRIs(fluoxetine)에 비해서는 최종치료결과의 차이가 없다고 기술하였다. 그리고 이전의 지침은 SSRIs를 비전형적 우울증에 권고하였지만, SSRIs는 모든 우울증에 적용되기 때문에 이번의 지침은 권고사항에서 제외되었다. APA 지침(2010)[13]도 MAOIs가 TCAs에 비해 비전형적 우울증에 있어 그 효과가 월등하다고 기술하였고, 일부 연구결과를 토대로 SSRIs, bupropion을 권고하기도 하였다. BAP 지침(2008)[14]도 역시 phenelzine이 imipramine에 비해 비전형적 우울증 환자에서 다소 더 효과적이지만, monoamine oxidase A인 moclobemide와 SSRIs 간에는 유의한 차이가 없는 것으로 메타분석에서 밝혀졌다(effect size=0.27). 다른 항우울제를 비교한 소수의 연구가 있었는데, nortrytyline은 fluoxetine에 비해 비전형

적 우울증에서 효과가 더 적었으며, fluoxetine은 reboxetine과 비슷한 효과가 있다고 밝혀졌다. 호주 지침(2009)[17]은 SSRIs가 일차약제로 선호되며, MAOIs가 비전형적 우울증에 다른 약물에 비해 더 효과적이고, 다른 항우울제에 반응하지 않는 환자들에게도 유용하다고 기술하였다. 한편, CANMAT 지침(2009)[12]은 일차선택 항우울제들 간의 비전형적 우울증에서 효과의 차이를 뒷받침하는 근거는 불충분하다고 하였다.

둘째, 정신병적 양상을 동반한 우울증에 효과적인 약물치료에 대한 논의에서 NICE 지침(2009)[11]은 비록 최적의 용량과 기간을 기술하지는 않았지만, 현재 투약 중인 항우울제에 항정신병제의 강화요법을 권고하였다. CANMAT 지침(2009)[12]은 항우울제와 항정신병제를 함께 투약하는 것이 좋다고 권고하였고, Cochrane Systematic Review는 강화요법이 항정신병제의 단독치료보다 효과가 더 좋지만, 항우울제의 단독치료에 비해서는 유의한 차이가 없다고 기술하였다. APA 지침(2010)[13]은 항정신병제와 항우울제의 병용처방이 단독처방보다 더 효과적이며, lithium의 강화요법은 항정신병제와 항우울제의 병용처방이 효과가 없을 경우에 도움이 될 수 있다고 권고하였다. BAP 지침(2008)[14]은 항우울제와 항정신병제의 강화요법은 항우울제의 단독치료에 비해서는 유의한 차이가 없지만, 항정신병제의 단독치료보다 효과가 더 우수하다고 기술하였다. 호주 지침(2009)[17]은 TCAs가 다른 항우울제보다 더 효과적이고, 항정신병제와 항우울제의 강화요법이 항우울제의 단독치료보다 더욱 효과적일 수 있는 반면에, 항정신병제의 단독치료는 강화요법만큼 효과적이지 않다고 권고하였다. TIMA 지침(2008)[18]은 항우울제와 항정신병제의 강화요법이 각각의 단독처방보다 더 효과적이며, 유지기 치료에도 적어도 4개월 이상의 항정신병제 치료를 지속해야 한다고 권고하였다. WBP 지침(2007)[19]은 항우울제와 항정신병제의 강화요법이 이들 각각의 단독요법보다 더 효과적이라고 기술하였다. 우울증 진료지침(2008)[20]은 항우울제는 SSRIs, venlafaxine, mirtazapine이 일차약제로서, TCAs가 이차약제로서 권고하였고, 항정신병제는 quetiapine, risperidone, olanzapine이 일차약물로서, ziprasidone, aripiprazole, amisulpride가 이차약제로서 권고하였다. 우울증 임상연구센터 지침(2008)[5]은 종래의 항정신병제가 정신병적 우울증과 망상형 우울증을 치료하는 데 사용되어 왔다고 기술하였다.

셋째, 계절성 우울증에 효과적인 약물치료에 대한 논의에서 NICE 지침(2009)[11]은 계절성 우울증의 약물치료에 있어 항우울제의 치료효과에 대한 근거는 부족하지만, 증상이 발생하기 전에 항우울제를 투약해서 다음 해 봄까지 유지하는 것이 우울증 예방의 효과에 대한 근거는 뒷받침된다고 기술하였다. CANMAT 지침(2009)[12]은 bupropion이 계절성 우울증의 겨울 우울증 삽화를 예방한다고 권고하였다. APA 지침(2010)[13]은 bupropion 서방정이 계절성 우울증의 약물치료로 미국 식약청의 승인을 얻었다고 기술하였다. BAP 지침(2008)[14]은 sertraline과 fluoxetine도 계절성 우울증의 치료에 있어 위약대조군연구를 통해 효과가 입증되지 못했다고 기술하였다. WBP 지침(2007)[19]은 입원이 가능하고 순응도가 좋다면 계절성 우울증의 초기치료로서 광치료를 우선적으로 고려한다고 권고하였다. 그리고 SSRIs도 비슷한 효과를 보이는 것으로 여겨지나, 증상이 개선되는 데 시간이 더 많이 소모되고 부작용이 더 많다고 기술하였다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. '한국형' 우울증 약물학적 치료지침임에도 불구하고 외국에 비해 근거의 기반이 될 수 있는 양질의 국내 무작위 대조연구가 부족하였다는 점과 아직은 인터넷을 통한 국내논문 검색 시스템의 미비로 지침의 핵심요소일 수밖에 없는 국내 연구들이 다루어지기 어려웠다는 점을 꼽을 수 있다. 더불어, 건강보험의 규제가 엄격하게 적용되고 있는 국내 의료환경과 항우울제의 30%가량이 비정신건강의학과 의사에 처방되는 임상여건도 본 치료지침의 개발과 적용에 있어 제한점이 될 수 있다.

결 론

본 논문은 건실한 방법론에 입각하여 항우울제 치료의 초기선택과 관련된 핵심질문과 그 권고안을 기술하고 논의하였다. 국내 임상상황을 충실하게 반영한 구체적인 형태의 핵심질문에 대한 권고안과 근거 수준을 명료하게 제시함으로써, 양질의 의료를 제공하는 데 기여할 수 있게 되기를 기대해본다. 항우울제의 초기선택과 관련된 핵심질문과 권고안에 대한 이상의 결과를 요약하면 다음과 같다. 항우울제 중에서 SSRIs, SNRIs, NDRI, NaSSA를 일차약제로 권고하였으며, 환자요인과 비용을 감안하여 TCAs도 고려하도록 제시하였다. 그 중에서도, 내약성이 문제가 되는 환자는 SSRIs의 투약을 고려하도록 제시하였다. 한편, 항우울제의 선택에 영향을 미치는 효과 이외의 요인으로는 약물의 잠재적인 부작용, 약물 부작용의 과거력, 약물 상호작용, 치료반응의 과거력, 환자의 선호도 및 수용도, 비용, 그리고 동반질환 등이 권고되었다. 마지막으로 우울증의 양상에 따른 항우울제의 치료효과에 대한 논의에서는, 비전형적 우울증에서는 SSRIs의 사용을 고려하도록 제시하였고, 정신병적 양상을 동반한 우울증에는 항정신병제와 항우울제의 강화요법을 권고하였고, 계절성 우울증에는 근거는 부족하지만 bupropion과

SSRIs의 사용을 고려하도록 제시하였다.

중심 단어 : 우울증 · 약물학적 치료 · 항우울제 · 초기선택 · 한국형.

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) Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington (DC): World Bank; 2006.
2) Lee MS, Lim SW, 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.
3) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression. Seoul: ML Communication;2008.
4) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean non-pharmacological treatment guideline for depression. Seoul: ML Communication;2009.
5) Clinical Research Center for Depression. Evidence-based Korean pharmacological treatment guideline for depression, revised edition. Seoul: ML Communication;2012.
6) Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. AMIA Annu Symp Proc 2006:359-363.
7) Kim SY, Kim NS, Shin SS, Kim DW, Ji SM, Lee SJ. ADAPTE: Manual for guildeline adaptation version 1.0. Seoul: National Clinical Research Coordination Center;2009.
8) Steering Committee for Clinical Practice Guideline. Korean Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II. Seoul: Ministry of Health & Welfare and Korean Academy of Medical Science;2009.
9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336: 1049-1051.
10) New Zealand Guidelines Group. Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. Wellington: Ministry of Health, New Zealand;2008.
11) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults (National Clinical Practice Guideline 90). London: National Institute for Health and Clinical Experience;2009.
12) 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-S43.
13) American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the treatment of Patients with major depressive disorder, 3rd ed. Arlington: American Psychiatric Association (APA);2010.
14) 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.
15) Professional Development & Quality Assurance prepared by a group of family physicians. Guideline on Management of Depression in Primary Care Hong Kong. 2009.
16) Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008;149:725-733.
17) 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.
18) Texas Department of Mental Health and Mental Retardation (TDMHMR) in collaboration with Texas universities. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual - Major Depressive Disorder Algorithms. 2008.
19) 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.
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) Montgomery SA. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. Int Clin Psychopharmacol 2001;16:169-178.
22) Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. Int Clin Psychopharmacol 1997;12:99-108.
23) Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000;58:19-36.
24) Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W, et al. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. JAMA 1996; 275:1897-1902.
25) 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.
26) Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. Br Med Bull 2001;57:161-178.
27) Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2000;14: 3-20.
28) Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. Br J Psychiatry 2000;176:421-428.
29) Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000;403:17-25.
30) Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:85-102.
31) Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. Ann Intern Med 2000;132: 743-756.
32) Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis

of discontinuation rates. Int Clin Psychopharmacol 1994;9:47-53.
33) Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. BMJ 1993;306:683-687.
34) Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Möller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. Psychiatry Res 2006;141:89-101.
35) Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, Sullivan PF, McKenzie JM, Abbott RM, et al. Patterns and predictors of remission, response and recovery in major depression treated with fluoxetine or nortriptyline. Aust N Z J Psychiatry 2002;36:384-391.
36) Taner E, Demir EY, Cosar B. Comparison of the effectiveness of reboxetine versus fluoxetine in patients with atypical depression: a single-blind, randomized clinical trial. Adv Ther 2006;23:974-987.
37) Ayuso-Gutiérrez JL. Depressive subtypes and efficacy of antidepressive pharmacotherapy. World J Biol Psychiatry 2005;6 Suppl 2:31-37.
38) Dannon PN, Lowengrub K, Gonopolski Y, Kotler M. Current and emerging somatic treatment strategies in psychotic major depression. Expert Rev Neurother 2006;6:73-80.
39) Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2006;188:410-415.
40) Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD004044.
41) Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. Biol Psychiatry 2005;58:658-667.
42) Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, Thompson C, Kasper S, et al. A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. Psychopharmacology (Berl) 2004;171:390-397.
43) Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, et al. Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. Am J Psychiatry 1995;152:1765-1770.
44) Partonen T, Lönnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder. J Affect Disord 1996;41:93-99.
45) Gelenberg AJ, Hopkins HS. Assessing and treating depression in primary care medicine. Am J Med 2007;120:105-108.
46) Mace S, Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. Expert Opin Pharmacother 2000;1:917-933.
47) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. Clin Pharmacol Ther 2004;75:234-241.
48) Mulrow CD, Williams JW Jr, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. Am J Med 2000;108:54-64.
49) Mulder RT, Watkins WG, Joyce PR, Luty SE. Age may affect response to antidepressants with serotonergic and noradrenergic actions. J Affect Disord 2003;76:143-149.