

## 한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 2008 : 치료 불응성 공황장애 및 공존질환이 동반된 경우

서호석<sup>1</sup> · 이상혁<sup>1</sup> · 김민숙<sup>2</sup> · 양종철<sup>3</sup> · 김찬형<sup>4</sup> · 윤세창<sup>5</sup> · 유범희<sup>5</sup>

포천중문의과대학교 정신과학교실,<sup>1</sup> 인제대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>2</sup> 전북대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>3</sup>  
연세대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>4</sup> 성균관대학교 의과대학 정신과학교실<sup>5</sup>

### ABSTRACT

#### Korean Medication Algorithm for Panic Disorder 2008 : Consensus Regarding Treatment Strategies in Cases of Non-Responsive and Comorbid Conditions

Ho-Suk Suh, MD,<sup>1</sup> Sang-Hyuk Lee, MD,<sup>1</sup> Min-Sook Kim, MD,<sup>2</sup> Jong-Chul Yang, MD,<sup>3</sup>  
Chan-Hyung Kim, MD,<sup>4</sup> Sechang Yoon, MD,<sup>5</sup> Bum-Hee Yu, MD<sup>5</sup> and

Study Group for Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam,

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Seoul,

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju,

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Objective** : This study investigated the consensus about treatment strategies for non-responsive and comorbid conditions in panic disorder, which represents one subject addressed by the Korean medication algorithm project for panic disorders 2008. **Methods** : The executive committee developed questionnaires about treatment strategies for patients with panic disorder based on guidelines or algorithms and clinical trial studies previously published in foreign countries. This study analyzed the treatment strategies in cases of non-responsive panic disorder and comorbid conditions accompanying panic disorder. Fifty-four (68%) of 80 experts on a committee reviewing panic disorders responded to the questionnaires. We classified the consensus of expert opinions into three categories (first-line, second-line, and third-line treatment strategies) and identified the treatment of choice according using a  $\chi^2$  test and 95% confidence interval. **Results** : The consensus about first-line treatment strategies in cases of non-responsive panic disorder included "switch from a selective serotonin reuptake inhibitor to venlafaxine XR or vice versa" and "clonazepam or alprazolam can be combined with another drug even from the initial period". Second-line strategies included tricyclic antidepressants (clomipramine, imipramine) and high dosages of high potency benzodiazepines (alprazolam, clonazepam). The consensus about treatment strategy in cases of comorbid

접수일 : 2008년 12월 24일 / 수정일 : 2009년 1월 15일 / 게재확정일 : 2009년 1월 16일

본 연구는 대한불안학회 회원의 지원으로 이루어졌음.

본 논문의 요지는 2007년도 대한불안학회 추계학술대회에서 발표되었음.

교신저자 : 김찬형, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92 연세대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 2019-3340 · 전송 : (02) 3462-4304 · E-mail : spr88@yuhs.ac

교신저자 : 유범희, 135-710 서울 강남구 일원동 50 성균관대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 3410-3583 · 전송 : (02) 3410-6957 · E-mail : bhyu@skku.edu

disorders (e.g., depression or other anxiety disorders) recommended antidepressants combined with anxiolytics and cognitive-behavioral therapy as the treatments of choice. Antidepressants combined with anxiolytics were recommended as the first-line strategy, and antidepressant monotherapy and antidepressants combined with cognitive-behavioral therapy emerged as second-line strategies. In cases of comorbid conditions accompanying panic disorder, paroxetine was selected as the treatment of choice. Escitalopram, venlafaxine XR, sertraline, citalopram, alprazolam, and clonazepam were selected as first-line treatments and fluoxetine, mirtazapine, and imipramine were selected as second-line treatments. **Conclusion** : This study provided information about the consensus among Korean experts in regard to treatment strategies for non-responsive panic disorder and comorbid conditions accompanying panic disorder. (Korean J Psychopharmacol 2009;20(1):40-51)

**KEY WORDS** : Panic disorder · Pharmacotherapy · Algorithm · Nonresponse · Comorbidity.

## 서 론

많은 수의 공황장애 환자들이 selective serotonin reuptake inhibitor(이하 SSRI), serotonin norepinephrine reuptake inhibitor(이하 SNRI), tricyclic antidepressant(이하 TCA), benzodiazepine 등의 적절한 약물치료에도 불구하고, 여전히 반복되는 공황 발작, 예기 불안 등 계속되는 잔여 증상으로 고통 받고 있다.<sup>1)</sup> 대략 30%의 공황장애 환자들이 적절한 약물치료에도 치료반응을 보이지 않는 치료 불응성 환자인 것으로 보고되고 있다.<sup>2,3)</sup> 적절한 용량으로 최소한 6주 이상의 약물치료 후 표준 평가 척도에서 50%의 증상 감소에 이르지 못한 경우 약물치료 불응성으로 정의를 내리며, 초기 치료에 실패했을 경우 다른 표준 치료로 변경할 것을 제안하고 있다.<sup>1)</sup> 이런 치료 불응성 공황장애 환자에게 대한 치료전략을 세우기 위해 다양한 노력과 연구들이 계속되고 있으며, 약물간의 병합치료 혹은 인지행동치료 등이 제시되고 있다.<sup>4)</sup> 또한, 이런 치료 불응성 공황장애 환자들은 특히 공존질환이 동반된 경우, 심리사회적인 곤란, 생리적 자극 등과 같은 요인들에 의해 적절한 치료를 선택하는 데 혼란을 주며, 따라서 임상적은 이러한 요인들을 고려한 후 적절한 치료전략을 세워야 한다.<sup>5)</sup>

최근 Kessler 등<sup>6)</sup>의 national comorbidity survey replication(이하 NCS-R)에서 광장공포증을 동반하지 않는 공황장애는 DSM-IV 1축 진단의 다른 어떤 정신과 질환과 공존하는 비율이 83.1%나 되고, 광장공포증을 동반하는 공황장애는 100% 모두 다른 어떤 정신과 질환과 공존한다고 보고하였다. 따라서 불안장애에서 동반하

는 공존질환은 예외(exception)라기보다는 관례(rule)처럼 되어버렸다.<sup>7)</sup> 또한, 인격장애 중 회피성 인격장애와 의존성 인격장애가 공황장애 환자에서 흔하게 관찰되며,<sup>8,9)</sup> 인격장애가 동반될 경우 증상이 더욱 심해지고, 우울증 등의 공존질환 패턴을 예측하게 해주며,<sup>10)</sup> 치료 반응에 부정적 영향을 주는 것으로 보고되고 있다.<sup>11)</sup> 공황장애는 가장 흔한 공존질환으로써 우울증이 동반되는 경우 더욱 심각한 불안과 우울 증상을 나타내고, 자살시도가 더 많으며, 다른 공존질환을 가질 경우가 더 높고, 치료 반응이나 순응도가 더 떨어지며,<sup>12)</sup> 또한, 치료 불응성 우울증의 가장 강력한 인자가 공존하는 불안장애라고 보고되었다.<sup>13)</sup> 공존질환이 동반되는 공황장애의 치료에 대한 접근은 항우울제와 벤조디아제핀계 약물의 동시 병합치료 혹은 변경된 인지행동치료의 적용 등이 제시되고 있으며,<sup>14)</sup> 불안이 동반된 우울증에서의 치료전략,<sup>15)</sup> 약물사용장애와 공존하는 경우의 치료에 대한 연구<sup>16)</sup> 등이 있으며, 최근에는 특히 양극성 장애에서 불안장애 동반시의 치료에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다.<sup>17)</sup>

현재까지 공황장애 치료에 대한 다양한 치료 방법들이 개발되었지만 여전히 실제적인 임상에서 공황장애에 대하여 어떠한 치료 결정을 내려야 되는지에 대해서 어려움을 겪고 있다. 특히 치료 불응성 공황장애 및 공존질환이 동반된 공황장애의 경우는 더욱 그렇다. 따라서 여러 다양한 치료 방법들에 대한 결정들을 정확하고 합리적으로 내리는 것이 치료에 있어 필수적이며, 이를 위해서는 순차적으로 체계화된 치료 지침 혹은 치료 알고리즘이 필요하다. 미국,<sup>18)</sup> 캐나다<sup>19)</sup> 등에서는 이미 공황장애를 비롯한 불안장애에 대한 치료 지침을 개발하여

사용하고 있으나, 우리나라에서는 공황장애를 비롯한 불안장애에 대한 체계적인 연구가 부족하고 치료 지침이나 알고리즘에 대한 연구가 전무하였으며, 2007년 불안장애 중 강박장애에 관한 ‘한국형 강박장애 치료 알고리즘’<sup>20)</sup>과 관련된 논문들이 발표되었다.<sup>21-24)</sup>

대한불안학회에서는 2007년부터 불안장애의 각 질환에 대한 알고리즘을 개발할 계획을 수립하였고, 2007년 3월 ‘한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 실무위원회’를 발족하였다. 학술적 근거자료가 부족한 국내의 상황과 약물치료의 실정을 반영하고 외국의 학술적 근거자료 및 외국에서 이미 개발된 진료지침을 참고하여 알고리즘의 개발 원칙, 개발 계획 및 개발 방법 등을 논의하였고, 임상 실제 보다 가까운 알고리즘을 개발하기 위하여 전문가의 의견 수렴을 구하기 위한 설문지를 개발하였다.<sup>25)</sup> 설문지를 통한 국내 전문가 검토위원으로부터 회수된 의견과 분석 작업을 거친 후 실무위원들의 최종 검토를 통해 2008년 4월 ‘한국형 공황장애 약물치료 지침서 2008 (Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008, KMAP-PD 2008)’이 발표되었다.<sup>26)</sup>

이 중 공황장애의 진단, 치료 반응과 관해의 평가 및 인지행동치료에 대한 논문이 먼저 발표되었으며,<sup>27,28)</sup> 본 논문에서는 한국형 공황장애 치료 알고리즘을 개발하는 과정의 일부로써 치료 불응성 공황장애 및 공존질환이 동반된 공황장애의 치료전략에 대한 국내 전문가의 합의 내용을 다루고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 알고리즘 설문지 개발

한국형 공황장애 약물치료 알고리즘을 개발하기 위해 1995년 이후 외국에서 발표된 15개의 알고리즘을 검토하면서, 보다 심도 있게 개발된 American Psychiatric Association(이하 APA)의 practice guideline for the treatment for patients with panic disorder,<sup>18)</sup> National Institute for Clinical Excellence(이하 NICE) clinical guideline 22의 Management of anxiety(panic disorder, with or without agoraphobia, and GAD) in adults in primary, secondary and community care,<sup>29)</sup> Cana-

dian Psychiatric Association(이하 CPA)의 Clinical practice guidelines<sup>19)</sup> 등 3가지 알고리즘을 기초로 하여 알고리즘 개발의 초점과 논쟁점을 알아보았다.

알고리즘 개발 방법은 기존 외국의 약물치료 알고리즘 개발 방법을 참고하였고,<sup>30)</sup> 국내 현실상 과학적인 근거가 절대적으로 부족하고 개발 경험이 전무한 상황에서 어떤 한 가지 방법만을 선택하기에는 어려움이 있었기 때문에 Woolf<sup>31)</sup>가 서술한 4가지 방법 중 그 장·단점을 고려하여, 두 가지 방법 즉, ‘증거에 기반한 알고리즘(evidence-based algorithm)’과 ‘전문가들의 공식적 합의에 의한 알고리즘(expert consensus algorithm)’을 선택하였다. 이런 연유로 한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 개발은 가장 최근에 과학적인 근거를 바탕으로 출판된 CPA의 지침서<sup>19)</sup>를 중심으로 설문 문항을 작성했으며, 실무위원회에서 몇 차례에 걸쳐 이들 각 나라의 지침서 내용이 국내 실정에 적합할지의 여부를 검토하고 국내 실정에 맞는 문항을 선정하여 국문으로 번안하였고 실무위원들이 만든 초안을 검토와 피드백(feedback)을 반복하면서 최종안으로 확정하였다. 특히 임상 연구나 각종 문헌 결과를 검토하여 적극적으로 수용하였으며, 국내 연구 결과가 충분치 않은 부분은 검토위원회의 공식적 합의를 수용하여 국내 여건과 상황에 맞게 수정하고자 하였다.<sup>25)</sup>

### 2. 검토위원회의 구성

국내에서 공황장애에 대한 임상 경험이 풍부하고 학문적 성취가 많다고 판단되는 정신과 전문의 80명을 실무위원회에서 우선 선정하여 검토위원회를 구성하였다. 검토위원회는 대학병원 50명, 종합병원과 정신과 전문병원 15명, 개원의 15명의 전문의가 포함되어 있으며, 이들에게 설문지 답변을 의뢰하여 총 54명(68%)이 설문에 답하였다. 이들은 이전 공황장애에 관한 논문이나 책을 발표한 경험이 있거나 지속적으로 공황장애 치료를 시행하고 있는 검토위원이며, 이들의 설문 결과를 분석하였다.

### 3. 치료 불응성 공황장애 및 공존질환이 동반된 경우 치료전략에 대한 질문 내용

치료 불응성 공황장애의 경우 치료전략에 대하여 ‘SSRI

계열 혹은 venlafaxine XR 약물 중 하나를 최소한 4주 이상 동안 적절한 용량으로 투여했음에도 불구하고 반응이 없는 치료 불응성 공황장애에 관한 내용입니다. 다음 약물치료 알고리즘에 대해 어느 정도 동의하십니까? 라는 질문을 하고 다음과 같은 내용에 대하여 조사하였다. 1) 1단계에서 SSRI를 썼을 때는 2단계에서 다른 SSRI를 사용하거나 venlafaxine XR을 사용해 보고, venlafaxine XR을 썼을 경우에는 SSRI를 사용한다. 2) 2단계에서 효과가 없으면 3단계에서 tricyclic antidepressants (clomipramine, imipramine)를 사용한다. 3) 3단계에서 효과가 없으면 4단계에서 high potency benzodiazepine (alprazolam, clonazepam)을 고용량으로 사용한다. 4) 4단계에서 효과가 없으면 5단계에서는 monoamine oxidase inhibitor를 사용해 본다. 5) clonazepam과 alprazolam은 초기 단계부터 다른 약물과의 병합사용이 가능하다.

공존질환이 동반된 경우의 치료전략에 대해서는 ‘공황장애의 정신과적 공존질환 즉 우울장애나 기타 불안장애 등의 공존질환이 존재할 경우 치료의 적절성’에 관한 질문(표 1)과 ‘공존질환이 동반된 경우 약물의 적절성’에 대하여 질문하였다.

**4. 설문지 평가척도의 합의 수준 분석 방법**

전략 및 약물 선택의 적합성을 평가하기 위하여, 9점 척도를 사용하였으며, 해당 항목에 대한 경험이 부족하거나 잘 알고 있지 못하는 경우에는 평가하지 않고 ‘㉑’

에 표시하도록 하였다(표 1). 9점 척도를 선택한 이유는 각 선택에 대한 합의를 이끄는데 있어서 기존 한국형 알고리즘 개발에 있어 의미가 있었기 때문이다.<sup>21)</sup>

설문의 세부항목에 대한 적절성을 9점 척도로 평가하여 먼저 3개의 범주(1-3, 4-6, 7-9) 사이에 분포의 차이가 있는지를  $\chi^2$ -검증( $\chi^2$ -test)을 통해 알아봄으로써 의견의 일치도 유무를 결정하였다. 그 다음으로 평균과 95% 신뢰도 구간을 계산하였다. 각 세부항목의 95% 신뢰도 구간에 근거하여 1차/선호하는 선택(1st-line/preferred choice), 2차/대체하는 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 검토위원들의 절반 이상이 ‘㉑’로 평가한 것으로 가장 강력히 권고되는 치료이다. 1차 선택은 설문에 대한 검토위원들의 응답이 통계적으로 응집되어 있으면서 평가가 상위로 나타난 것으로 이들 선택은 검토위원들이 보기에 주어진 상황에서 적절한 치료이다. 2차 선택은 확실하지 않은 것으로, 1차로 선택한 치료를 유지할 수 없거나 반응이 없는 환자들에 대해 적절한 치료이

**Table 1.** Questionnaire for treatment strategy in cases of comorbid conditions in panic disorder

Strategy list	Score
Antidepressants monotherapy	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Anxiolytics monotherapy	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
CBT monotherapy	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Self-help*	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Antidepressants+Anxiolytics	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Antidepressants+CBT	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Antidepressants+Self-help	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Antidepressants+Anxiolytics+CBT	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Anxiolytics+CBT	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
Anxiolytics+Self-help	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨
CBT+Self-help	㉑ ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

\* : Self-help means computerized CBT, bibliotherapy or self-help group. CBT : cognitive-behavior therapy

치료 불응 및 공존질환 공황장애 알고리즘

다. 1차 치료가 특정 환자에서 적당하지 않다고 여겨지는 경우에 초기 치료로 사용될 수 있다. 3차 선택은 일반적으로 부적절하다고 간주되는 선택이다. 전문가의 의견 분포가  $\chi^2$ -검정상 3개 범주 사이에 차이가 없다면 검토위원 사이에 의견의 일치에 없는 것으로 보고, '컨센서스 없음'으로 표시하였다. 이에 해당되는 경우는 검토위원의 의견분포가 비교적 고르게 분포되어 의견일치가 분명하지 않다는 것을 의미한다. 그 외에 9점 평가척도의 예시, 제시 약물의 종류와 기타 대상 및 방법 등에 대한 자세한 설명은 '공황장애 치료에 대한 한국형 알고리즘 개발'<sup>25)</sup>과 먼저 발표된 공황장애의 진단, 치료 반응과 관해의 평가 및 인지행동치료에 대한 논문에 언급되어 있다.<sup>27,28)</sup>

결 과

1. 치료 불응성 공황장애의 치료전략

SSRI 계열 혹은 venlafaxine XR 약물 중 하나를 최소한 4주 이상 동안 적절한 용량으로 투여했음에도 불구하고 반응이 없는 치료 불응성 공황장애에 관한 질문에서

는 '1단계 SSRI를 썼을 때 2단계에서 다른 SSRI를 사용하거나 venlafaxine XR을 사용해 보고, 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(표 2). 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.

2. 공존질환이 동반된 경우의 치료전략

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 항

Table 2. Consensus of treatment strategy in cases of non-response in panic disorder

Consensus	Treatment strategy	Mean	SD	95% CI Lo	95% CI Up	9 (%)
First-line treatment	Sitch from a SSRI to venlafaxine XR or vice versa	7.58	1.53	7.16	8.01	25.9
	Conazepam or alprazolam can be combined with another drug even from the initial period	7.98	1.31	7.62	8.34	48.1
High second-line treatment	TCAs (clomipramine, imipramine)	6.64	1.59	6.20	7.08	7.4
	Hgh dosages of high potency benzodiazepines (alprazolam, clonazepam)	6.85	1.57	6.42	7.28	11.1

SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, TCAs : tricyclic antidepressants, SD : standard deviation, 95% CI Lo : 95% confidence interval for mean lower bound, 95% CI Up : 95% confidence interval for mean upper bound, 9 (%) : percentage of score 9 selected

Table 3. Consensus of treatment strategy in cases of comorbid conditions in panic disorder

Consensus	Treatment strategy	Mean	SD	95% CI Lo	95% CI Up	9 (%)
Treatment of choice	Antidepressants+Anxiolytics+CBT	7.98	2.41	7.32	8.65	68.5
First-line treatment	Antidepressants+Anxiolytics	7.91	0.97	7.64	8.17	25.9
High second-line treatment	Antidepressants monotherapy	6.38	1.29	6.02	6.73	1.9
	Antidepressants+CBT	6.98	2.21	6.37	7.59	14.8
Low second-line treatment	Antidepressants+Self-help*	4.47	2.69	3.73	5.21	0.0
	Anxiolytics+CBT	5.06	2.39	4.39	5.72	0.0

\* : Self-help means computerized CBT, bibliotherapy or self-help group. CBT : cognitive-behavior therapy, SD : standard deviation, 95% CI Lo : 95% confidence interval for mean lower bound, 95% CI Up : 95% confidence interval for mean upper bound, 9 (%) : percentage of score 9 selected

**Table 4.** Consensus of drug selection in cases of comorbid conditions in panic disorder

Consensus	Treatment strategy	Mean	SD	95% CI Lo	95% CI Up	9 (%)
Treatment of choice	Paroxetine	8.47	0.72	8.27	8.67	58.5
	Escitalopram	7.79	1.38	7.41	8.17	26.9
	Venlafaxine XR	7.15	2.35	6.50	7.81	32.7
First-line treatment	Sertraline	7.13	1.78	6.64	7.62	11.3
	Citalopram	7.04	1.85	6.52	7.55	17.3
	Alprazolam	7.34	1.33	6.97	7.71	18.9
	Clonazepam	7.04	1.62	6.59	7.48	15.1
High second-line Treatment	Fluoxetine	6.81	1.47	6.41	7.22	11.3
	Mirtazapine	6.10	2.00	5.54	6.65	5.8
	Imipramine	6.06	2.26	5.43	6.68	13.2
Low second-line treatment	Clomipramine	5.46	2.21	4.85	6.08	0
	Propranolol	5.19	2.13	4.60	5.78	3.8
	Amitriptyline	4.67	1.92	4.14	5.21	0
	Trazodone	4.56	1.97	4.01	5.10	0
	Moclobemide	4.39	2.43	3.71	5.07	0
	Buspirone	4.26	2.47	3.58	4.95	1.9

SD : standard deviation, 95% CI Lo : 95% confidence interval for mean lower bound, 95% CI Up : 95% confidence interval for mean upper bound, 9 (%) : percentage of score 9 selected.

불안제의 병용치료'가 1차 선택이었다(표 3). 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 선택으로써 '대개 부적절하다'는 합의를 보였다.

**3. 공존질환이 동반된 경우 약물의 적정성 평가**

공존질환이 동반된 경우, 약물의 선택에 있어서는 paroxetine이 '최우선 치료'로 선택되었으며, 항우울제로는 escitalopram, venlafaxine XR, sertraline과 citalopram이, 항불안제로는 alprazolam과 clonazepam이 1차 선택 치료약물이었다(표 4). 상위 2차 선택 치료약물로는 fluoxetine, mirtazapine과 imipramine이었으며, 하위 2차 선택 치료약물에서 항우울제로는 clomipramine, amitriptyline, trazodone과 moclobemide가 선택되었고, 기타 약물로는 propranolol과 buspirone이 선택되었다. 나머지 제시된 치료약물들은 3차 선택으로 '대개 부적절하다'는 합의를 보였다.

**고 찰**

**1. 치료 불응성 공황장애**

치료 불응성 공황장애 환자들의 치료전략에 대한 외국의 임상 연구도 그다지 많지 않다. 이중 멩검 위약대조군 연구에서, fluoxetine으로 치료 중인 치료 불응성 공황장애 환자에게 pindolol augmentation이 효과가 있음이 보고되었으며,<sup>32)</sup> 개방 연구로는 fluoxetine에 TCA의 추가 요법,<sup>33)</sup> SSRI에 olanzapine의 추가 요법<sup>34,35)</sup> 및 olanzapine 단독 요법<sup>36)</sup> 등이 있다.

2008년에 발표된 가장 최근의 World Federation of Societies of Biological Psychiatry(이하 WFSBP) Guidelines<sup>4)</sup>에 의하면, 공황장애의 초기 약물치료가 실패하고 약물 용량을 최대 용량으로 증가시킨 후에도 효과가 없을 경우, 즉 치료 불응성 공황장애 환자의 치료 전략에 있어 다음과 같은 전략을 제시하였다. '첫번째로 다른 1차 선택 표준 약물치료로 변경한다. 즉 SSRI에서 SNRI로의 변경 혹은 그 반대, SSRI간에 서로 화학적으로 다른 화합물일 경우 한 SSRI에서 다른 SSRI로의 변

경한다.<sup>1)</sup> 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' 라고 하였다. 한편, 적절한 용량의 약물치료에도 불구하고 계속되는 잔여 증상을 나타낼 경우 인지행동치료가 효과가 있음을 보였고,<sup>37,38)</sup> 반대로 인지행동치료에 반응을 보이지 않는 환자에게 위약대조군 연구에서 SSRI 혹은 clomipramine이 효과가 있음을 나타내었다.<sup>39,40)</sup> 따라서 치료 불응성 공황장애 환자들에게 있어 약물치료 이외에 인지행동치료의 병용 치료를 적용하는 것을 고려해야 한다고 하였다.

본 연구 결과에서 치료 불응성 공황장애 환자의 치료전략에 대한 1차 선택으로 적절하다고 합의된 것이 '1단계 SSRI를 썼을 때 2단계에서 다른 SSRI를 사용하거나 venlafaxine XR을 사용해 보고, venlafaxine XR을 썼을 경우는 SSRI를 사용한다' 와 'clonazepam과 alprazolam은 초기 단계부터 다른 약물과의 병합사용이 가능하다' 는 항목이었다. 2007년 현재 국내에서는 venlafaxine XR이 대표적인 SNRI이기에 질문을 venlafaxine XR로 국한하였으나 결국 위의 WFSBP Guidelines<sup>4)</sup>의 결과와 합치된 소견을 보였고, 현재 다른 불안장애 및 우울장애 환자들에 대한 치료전략과 유사하다.

Lader<sup>41)</sup>는 benzodiazepine이 의존 및 내성의 과거력이 없는 경우에 단기 사용 및 치료 불응성 환자들에게만 적용할 수 있다고 하였고, SSRI의 반응이 나타나기 까지 몇 주 동안 환자들로 하여금 고통을 덜어주게 하기 위해 benzodiazepine과의 병합 요법<sup>1)</sup>을 권고하였다. 본 연구에서도 치료 불응성 공황장애 환자에게 고효능 benzodiazepine을 초기 단계부터 다른 약물과 병합 사용하는 것에 대하여 1차 선택으로 적절하다고 합의되었다. 여러 항우울제에 대한 반응이 없을 경우 즉, 1~3단계에서 효과가 없으면 고효능 benzodiazepine을 고용량으로 사용한다는 항목이 상위 2차로 선택되었다. 고효능 benzodiazepine의 장기치료 효과에 대한 연구들<sup>42,43)</sup>이 있으나, NICE<sup>29)</sup>에서는 benzodiazepine의 사용에 대해서 단기간의 사용을 권장하고 있으며, 대부분의 교과서에서도 이를 권장하고 있을 뿐만 아니라, 최근 WFSBP Guidelines<sup>4)</sup>의 치료 불응성 공황장애 환자의 치료전략

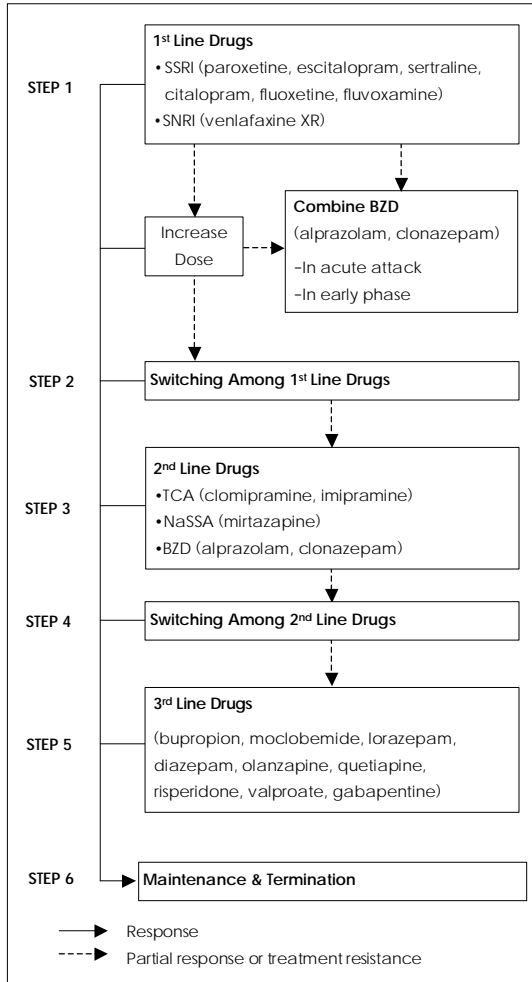
에도 benzodiazepine의 사용에 대해서 특별히 언급하지 않고 있다. 본 결과에서 보다시피 대체적으로 국내 전문가들은 benzodiazepine의 사용에 적극적인 합의를 보였는데, 아마도 초기 치료에서의 사용을 권장하는 것으로 생각되지만, 장기적인 사용 여부에 대한 질문이 설문 에 포함되어 있지 않았기 때문에 장기적 사용에 관한 합의를 알아볼 수 없었다.

SSRI 혹은 SNRI에도 반응이 없을 경우 치료전략에 대해 TCA 사용을 상위 2차 선택 치료로 합의를 보였으며, 이는 최근의 WFSBP Guidelines<sup>4)</sup>을 비롯한 여러 알고리즘과도 일치된 소견을 보였다. 또한, monoamine oxidase inhibitor(이하 MAOI) 사용에 대해서는 대개 부적절하다는 합의를 보였다. SSRI가 처음 등장한 이후 20년 가까이 지난 2007년 현재 TCA와 MAOI는 공황장애 치료에서 멀어져 가고 있고, SSRI와 SNRI가 현재의 공황장애 치료를 선도하고 있다는 것을 본 KMAP-PD 2008에서 보여주었다. 초기 치료전략 결과 등을 포함하여 본 실무위원회에서 제안한 한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 흐름도는 그림 1과 같다.<sup>26)</sup>

## 2. 공존질환이 동반된 경우의 치료전략

2001년 2월부터 2003년 미국에서 조사가 시행된 최근 Kessler의 NCS-R<sup>6)</sup> 보고에 의하면 광장공포증을 동반하지 않는 공황장애는 특정 공포증과 공존하는 비율 34.3% 등 다른 어떤 불안장애와 공존하는 비율 66%, 주요우울장애 34.7%, 양극성장애 14.4% 등 다른 어떤 기분장애와 공존하는 비율 50%, 주의력결핍과잉행동장애 13% 등 다른 어떤 충동조절장애와 공존하는 비율 47.2%, 알코올을 포함 다른 어떤 약물사용장애와 공존하는 비율 27% 등 다른 어떤 정신과 질환과 공존하는 비율이 83.1%나 된다고 하였다. 또한 광장공포증을 동반하는 공황장애는 다른 어떤 정신과 질환과 공존하는 비율이 100%라 하였다. 그러기에 불안장애는 예외적이라기 보다는 관례적으로 공존질환을 동반한다고 할 수 있다.<sup>7)</sup>

단일질환으로는 주요우울장애가 공황장애의 가장 흔한 공존질환으로서, 동반되는 경우 더욱 심각한 불안과 우울 증상을 나타내고, 자살시도가 더 많으며, 다른 공존질환을 가질 경우가 더 높고, 치료 반응이나 순응도가 더 떨어지기 때문에,<sup>12)</sup> 임상에서 더욱 치료에 어려움을



**Figure 1.** Korean Medication Algorithm Flow for Panic Disorder. SSRI : selective serotonin-reuptake inhibitor, SNRI : serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, BZD : benzodiazepine, TCA : tricyclic antidepressant, NaSSA : noradrenergic and specific serotonergic antidepressant.

겪는다. 공황장애에서 우울증이 동반된 경우 더 높은 수준의 공포와 신체적 감각으로 인해 항우울제의 초기 투여시 내약성이나 약물치료 지속의 의향을 감소시키므로, 따라서 항우울제의 용량 적정은 ‘적게 시작(start low) 하여 천천히 증량(slow go)하라’고 권유하고 있다.<sup>44)</sup> 또한, 공황장애에서 우울증이 동반된 경우 benzodiazepine 단독치료는 피하라고 권유하고 있다. 인지행동치료 역시 우울증이 동반된 공황장애에서 효과적인 치료로 여겨지

고 있다.<sup>45-47)</sup>

공황장애에서 다른 불안장애가 동반되었을 때 우울증이 공존질환일 때보다 대체적으로 예후가 더 좋은 것으로 여겨지나,<sup>7)</sup> 동반하는 다른 불안장애가 있을 경우 약물치료 반응이나 관해율이 떨어진다고 보고되고 있다.<sup>11)</sup> 이 경우 역시 항우울제와 벤조디아제핀계 약물의 동시 병합치료 적용이 제시되고 있으며,<sup>14)</sup> 동반하는 다른 불안장애가 있을 경우 공황장애 치료에 있어 인지행동치료가 효과가 있다고 보고되고 있다.<sup>48)</sup>

공황장애가 약물사용장애와 공존하는 경우의 치료전략에 대한 체계적인 연구는 아직 없으나 SSRI가 남용 가능성이 없고 내약성이 우수하고 비교적 안전하다는 것과, 또한 SSRI가 알코올 소비를 감소시키는 효과가 있다는 보고<sup>49)</sup> 등으로 미루어 SSRI가 이 경우에 치료 약물로 선택될 수 있으며, benzodiazepine은 남용 가능성 때문에 사용을 피해야 한다.<sup>16)</sup>

최근에 특히 양극성 장애에서 불안장애 동반에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다.<sup>17)</sup> 공황장애 등의 불안장애를 동반할 경우 양극성 장애는 경과 예후가 더 좋지 않고, 일찍 발병하며, 삶의 질과 기능을 더 저하시키고, 자살 가능성이 더욱 높다고 보고되고 있다.<sup>50)</sup> 양극성 장애에서 공황장애 동반시 약물사용장애와도 동반할 가능성이 높아 benzodiazepine 처방이 제한적이고, 항우울제의 조증 삽화 유발 및 양극 삽화의 불안정화를 일으킬 가능성 때문에 치료에 어려움을 겪는다.<sup>44)</sup> 공황장애와 양극성 장애 동반시 치료에 있어 입증된 효과는 부족하나, 기분 안정화가 무엇보다 중요하고 적절히 이루어져야 하며, 항우울제의 단독 요법은 피해야 한다.<sup>44)</sup> 최근 gabapentin, pregabalin, valproic acid 등 항경련제의 공황장애 등의 불안장애에서의 효과 입증으로 양극성 장애를 동반한 공황장애 환자의 치료에 적용이 될 수 있을 것이다.<sup>51-53)</sup> 양극성 장애/불안장애 공존시의 인지행동치료에 대한 임상 연구는 아직 보고되지 않았으나 양극성 장애에서의 인지행동치료의 효과<sup>54)</sup>가 보고되고 있어, 이 경우에 인지행동치료의 효과 또한 기대해 볼 수 있다.

본 연구에서는 ‘공황장애의 정신과적 공존질환 즉 우울장애나 기타 불안장애 등의 공존질환이 존재할 경우’에 대한 치료의 적절성에 대하여 전문가에게 질문을 하였다. 위에서 살펴본대로 각 공존질환의 종류에 따라 치



료전략이 달라짐에도 본 연구에서는 각각의 경우에 대하여 구분 짓지 않고 한 문항에만 표시를 하였던 한계가 있었다. 그러나 '우울장애나 기타 불안장애 등 공존질환이 존재할 경우'라는 언급을 하였기에 공황장애가 우울장애 및 다른 불안장애와 공존할 경우에 대한 전문가의 의견이라고 가정하여 본다면, '항우울제+항불안제+인지행동치료' 3가지 치료 모두의 병용치료가 '최우선 치료'로 합의되었다. 이는 위의 우울증을 동반한 공황장애 및 다른 불안장애를 동반한 공황장애 치료전략에 대한 외국의 연구와 합치된다. 또한, 본 KMAP-PD 2008<sup>26)</sup>의 공황장애 초기 치료전략에서 중등도 및 중증인 경우에서도 이 3가지 모두의 병용치료가 최우선 치료로 합의된 것으로 보아, 국내 전문가들이 중등도 이상 혹은 공존질환을 동반한 공황장애는 초기부터 적극적인 치료를 선택하는 경향이 높고, 증상완화, 근본치료, 재발방지를 염두에 둔 포괄적인 접근을 시행해야 한다는 인식을 갖고 있는 것으로 보인다. 그 다음으로는 '항우울제+항불안제'의 병용치료가 1차 선택이었으며, 상위 2차 선택으로는 '항우울제 단독치료' 및 '항우울제+인지행동치료의 병용치료'로 합의되었고, '항우울제+자조치료의 병용치료'와 '항불안제+인지행동치료'의 병용치료는 하위 2차로 선택되었다. 즉, 항우울제는 단독치료를 포함 모든 병용치료에서 기본적인 치료전략으로 선택되었으며, 항불안제 단독치료 및 인지행동치료 단독치료는 부적절한 것으로 합의되었다.

본 연구에서 공존질환이 동반된 경우, 약물의 선택에 있어서는 paroxetine만이 '최우선 치료'로 선택되었으며, 이는 본 KMAP-PD 2008<sup>26)</sup>의 공황장애 초기치료 전략에서의 결과에서도 동일한 결과였다. SSRI 중에서 escitalopram, sertraline, citalopram은 1차 선택 치료 약물로 합의된 것으로 보아, 2007년 현재 국내 임상 실제에서는 SSRI 중 특별히 paroxetine이 가장 각광을 받는 약물이라는 것을 알 수 있었다. 이는 paroxetine이 공황장애 임상 연구 영역에서 가장 많은 연구가 이루어진 점과 약물에 대한 인지도 등이 관련 있을 것으로 사료된다. 항우울제 중 venlafaxine XR이 공존질환을 동반한 경우의 약물 선택에 있어서 1차 선택 치료 약물로 합의되었는데, 본 KMAP-PD 2008<sup>26)</sup>의 중등도 및 중증인 경우를 포함 초기 치료전략에서는 venlafaxine XR이 상

위 2차 약물로 선택되었던 것과 차이를 보였다. 이는 공존질환이 동반될 경우의 공황장애는 SNRI가 1차 치료로 선택될 수 있음을 시사하였다. 항불안제로는 alprazolam과 clonazepam이 1차 선택 치료약물이었으며, 치료 불응성 치료전략에서와 마찬가지로 대체적으로 국내 전문가들은 benzodiazepine의 사용에 적극적으로 선택하는 점을 알 수 있었다. TCA 중 imipramine 만이 상위 2차 약물로 선택되고, 나머지 TCA 약물들과 moclobemide는 하위 2차 약물로 선택되었는데 치료 불응성 치료전략에서와 같이 2007년 현재 TCA와 MAOI는 공황장애 치료 임상 영역에서 관심이 줄어들고 있음을 시사한다. mirtazapine이 독특한 항우울 및 항불안 기전이 있음에도 불구하고 상위 2차 선택 치료약물로 선택되었고, 기타 약물로 propranolol과 buspirone이 하위 2차 선택 치료 약물에서 선택되어 꾸준한 관심을 갖고 있음을 나타내었다.

### 3. 제한점

본 KMAP-PD 2008의 기본적인 제한점은 다음과 같다. 첫째, 근거-중심의 가이드라인이 아니기 때문에 실제 임상적 효용성이 객관적으로 입증되지 못했다. 그러나 근거-중심의 가이드라인보다는 전문가 집단의 경험에 의존한 가이드라인이 실제 임상 현장에서의 경험과 변화를 즉각 반영할 수 있다는 장점도 동시에 갖고 있다. 둘째, 설문에 참여한 전문가 집단의 수가 충분하지 않고 국내 임상 현실을 대표한다고 보기에는 부족함이 있다.

또한, 본 연구에서 국내 전문가들이 benzodiazepine의 사용에 적극적인 합의를 보였지만 장기적인 사용 여부에 대한 합의를 알아보기 위한 질문이 포함되지 않았다. 공존질환의 각 종류에 따라 치료전략이 달라짐에도 본 연구에서는 각각의 경우에 대하여 구분 짓지 않았으며 질문 항목도 구분되지 않았다. 특히 인격장애 공존질환에 대한 고려가 부족하였다.

이러한 여러 가지 제한점에도 불구하고 국내에서 처음으로 공황장애 환자에게 국내 현실에 적합하고 질적으로 우수한 치료가 될 수 있도록 하는 데 목표를 둔 '한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 2008'을 개발하였고, 본 연구는 치료불응성 및 공존질환이 동반된 경우의 공황장애 치료에 대한 전문가들의 합의 수준과 경험의 일

치도를 알아본 국내 첫 번째 연구였다. 본 알고리즘 개발 과정에서 드러난 제한점을 참고하여 향후 계속되는 수정과 재개정을 통해서 문제점과 단점 등을 보완해나갈 것이다.

## 요 약

본 연구는 한국형 공황장애 약물치료 알고리즘 치료 지침의 개발 과제 연구의 일환으로, 치료 불응성 공황장애 환자 및 공존질환이 존재할 경우 치료의 적절성에 대한 전문가의 합의를 조사하고자 실시하였다. 최근에 과학적인 근거를 바탕으로 출판된 외국의 지침서를 중심으로 임상 연구나 각종 문헌 결과를 검토하고 검토위원회의 공식적 합의를 수용하여 국내 여건과 상황에 맞게 설문 문항을 작성하였으며, 80명의 검토위원에게 설문지를 발송하여 54명(68%)이 응답하였다. 설문지의 세부항목에 대한 적절성을 9점 척도로 평가하여 평균과 95% 신뢰도 구간에 근거하여 1차/선호하는 선택, 2차/대체하는 선택, 3차 선택의 3가지 범주로 구분하였다. 치료 불응성 공황장애에 관한 질문에서는 '1단계 SSRI를 썼을 때 2단계에서 다른 SSRI를 사용하거나 venlafaxine XR을 사용해 보고, 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. 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. 공

존질환이 동반된 경우의 약물의 선택에 있어서는 paroxetine이 '최우선 치료'로 선택되었으며, 항우울제로는 escitalopram, venlafaxine XR, sertraline과 citalopram이, 항불안제로는 alprazolam과 clonazepam이 1차 선택 치료약물이었다. 상위 2차 선택 치료약물로는 fluoxetine, mirtazapine과 imipramine이었으며, 하위 2차 선택 치료 약물에서 항우울제로는 clomipramine, amitriptyline, trazodone과 moclobemide가 선택되었고, 기타 약물로는 propranolol과 buspirone이 선택되었다. 본 연구를 통하여 한국의 전문가들을 대상으로 치료 불응성 공황장애 환자 및 공존 질환이 존재할 경우 치료의 적절성에 대한 합의에 관한 정보를 제공하였다.

**중심 단어** : 공황장애 · 약물치료 · 치료 알고리즘 · 치료 불응성 · 공존질환.

## 참고 문헌

- 1) Bandelow B, Rüter E. *Treatment-resistant panic disorder. CNS Spectr* 2004;9:725-739.
- 2) Liebowitz MR. *Panic disorder as a chronic illness. J Clin Psychiatry* 1997;58 (suppl 13):5-8.
- 3) Zamorski MA, Albuher RC. *What to do when SSRIs fail: eight strategies for optimizing treatment of panic disorder. Am Fam Physician* 2002;66:1477-1484.
- 4) 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, Zohar J, et al. *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.
- 5) Rosenbaum JF. *Treatment-resistant panic disorder. J Clin Psychiatry* 1997;58 (suppl 2):61-64.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Massion AO, Dyck IR, Shea MT, Phillips KA, Warshaw MG, Keller MB. *Personality disorders and time to remission in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. Arch Gen Psychiatry* 2002;59:434-440.
- 9) Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Patricia Chou S, June Ruan W, et al. *Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. J Psychiatr Res* 2005;39:1-9.
- 10) Ozkan M, Altindag A. *Comorbid personality disorders in subject with panic disorder: Do personality disorders increase clinical severity? Compr Psychiatry* 2005;46:20-26.
- 11) Slaap BR, den Boer JA. *The prediction of nonresponse to phar-*

- macotherapy in panic disorder: a review. *Depress Anxiety* 2001; 14:112-122.
- 12) Lecrubier Y. The impact of comorbidity on the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 8):11-14.
  - 13) Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al: Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062-1070.
  - 14) Latas M, Starcević V, Trajković G. Relationship of psychiatric comorbidity and treatment of panic disorder and agoraphobia. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134:267-272.
  - 15) Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-351.
  - 16) Brady KT, Verduin ML. Pharmacotherapy of comorbid mood, anxiety, and substance use disorders. *Subst Use Misuse* 2005; 40:2021-2041.
  - 17) El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q* 2008;79:139-150.
  - 18) 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 (suppl 5):1-34.
  - 19) Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51 (suppl 2):9-91.
  - 20) Executive Committee for Korean Treatment Algorithm for Obsessive-Compulsive Disorder. Korean treatment algorithm project for obsessive-compulsive disorder 2007. Seoul: ML Communication;2007.
  - 21) Kim W, Kim SJ, Yang JC, Ha TH, Koo MS, Kwon JS, et al: Study Group for Korean Treatment Algorithm for Obsessive-Compulsive Disorder 2007. Korean treatment algorithm for obsessive-compulsive disorder 2007 (I). *Korean J Psychopharmacol* 2007;18:338-346.
  - 22) Kim SJ, Kim W, Yang JC, Ha TH, Koo MS, Kwon JS, et al: Study Group for Korean Treatment Algorithm for Obsessive-Compulsive Disorder 2007. Korean treatment algorithm for obsessive-compulsive disorder 2007 (II) - initial treatment and treatment resistant OCD. *Korean J Psychopharmacol* 2007;18:347-357.
  - 23) Yang JC, Ha TH, Kim W, Kim SJ, Koo MS, Kwon JS, et al: Study Group for Korean Treatment Algorithm for Obsessive-Compulsive Disorder 2007. Korean treatment algorithm for obsessive-compulsive disorder 2007 (III): a preliminary study for application of cognitive-behavioral therapy. *Korean J Psychopharmacol* 2007;18:408-413.
  - 24) Ha TH, Koo MS, Yang JC, Kim W, Kim SJ, Kwon JS, et al: Study Group for Korean Treatment Algorithm for Obsessive-Compulsive Disorder 2007. Korean treatment algorithm for obsessive-compulsive disorder 2007 (IV) : comorbid conditions. *Korean J Psychopharmacol* 2007;18:414-422.
  - 25) 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 and Mood* 2007;3:77-90.
  - 26) Executive Committee for Korean Medication Algorithm for Panic Disorder. Korean medication algorithm project for panic disorder 2008. Seoul: ML Communication;2008.
  - 27) Kim MS, Yu BH, Kim CH, Yoon SC, Lee SH, Suh HS, et al. and 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.
  - 28) Lee SH, Yang JC, Yoon SC, Suh HS, Kim CH, Yu BH, et al: Study Group of Korean Medication Algorithm Project for Panic Disorder 2008. Development of the medication algorithm for panic disorder (3): Cognitive behavioral therapy. *Anxiety and Mood* 2008;4:28-33.
  - 29) 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. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG22/niceguidance/pdf/English>. accessed March;2007.
  - 30) Gilbert DA, Altshuler KZ, Rago WV, Shon SP, Crismon ML, Toprac MG, et al. Texas medication algorithm project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 1998;59:345-351.
  - 31) Woolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med* 1992;152: 946-952.
  - 32) 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.
  - 33) Tiffin 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.
  - 34) Etxebeste M, Aragüés E, Malo P, Pacheco L. Olanzapine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000;157:659-660.
  - 35) Sepede G, De Berardis D, Gambi F, Campanella D, La Rovere R, D'Amico M, et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:45-49.
  - 36) Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 2005;21:33-40.
  - 37) Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Maltz S, Isolan L, et al. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behavior therapy in a Brazilian public hospital. *Psychother Psychosom* 2003;72:43-48.
  - 38) Pollack MH, Otto MW, Kaspi SP, Hamneress PG, Rosenbaum JF. Cognitive behavior therapy for treatment-refractory panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:200-205.
  - 39) 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.
  - 40) 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.
  - 41) Lader M. Management of panic disorder. *Expert Rev Neurother* 2005;5:259-266.
  - 42) Worthington JJ 3rd, Pollack MH, Otto MW, McLean RY, Moroz G, Rosenbaum JF. Long-term experience with clonazepam in patients with a primary diagnosis of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:199-205.
  - 43) Pollack MH, Otto MW, Tesar GE, Cohen LS, Meltzer-Brody S, Rosenbaum JF. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:257-263.
  - 44) Simon NM, Fischmann D. The implications of medical and psychiatric comorbidity with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66 (suppl 4):8-15.
  - 45) Martinsen EW, Olsen T, Tønset E, Nyland KE, Aarre TF. Cognitive-behavioral group therapy for panic disorder in the general clinical setting: a naturalistic study with 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 1998;59:437-442.
  - 46) McLean PD, Woody S, Taylor S, Koch WJ. Comorbid panic

- disorder and major depression: implications for cognitive-behavioral therapy. J Consult Clin Psychol* 1998;66:240-247.
- 47) Tsao JC, Lewin MR, Craske MG. *The effects of cognitive-behavior therapy for panic disorder on comorbid conditions. J Anxiety Disord* 1998;12:357-371.
  - 48) Tsao JC, Mystkowski JL, Zucker BG, Craske MG. *Impact of cognitive-behavioral therapy for panic disorder on comorbidity: a controlled investigation. Behav Res Ther* 2005;43:959-970.
  - 49) Pettinati HM, Volpicelli JR, Kranzler HR, Luck G, Rukstalis MR, Cnaan A. *Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype. Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1041-1049.
  - 50) Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. *Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry* 2004;161:2222-2229.
  - 51) Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, et al. *Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol* 2000;20:467-471.
  - 52) Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol* 2003;23:240-249.
  - 53) Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Nardi AE, Versiani M. *Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:169-172.
  - 54) Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, et al. *Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. Br J Psychiatry* 2006;188:313-320.