KISEP Special Articles 1
소아 · 청소년정신의학 제14권 제1호 2003
Korean J Child & Adol Psychiatr 14 : 12~25

소아청소년정신과영역의 새로운 항우울제

NEW ANTIDEPRESSANTS IN CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY

이 수 정*†

Soo-Jung Lee, M.D.*†

요 약 : 새로운 항우울제가 다량 개발되어 임상에 도입되면서 항우울제의 약리 작용에 대한 이해도 넓어졌다. 그에 따라 얻어진 새로운 정보와 이론을 소아청소년기 우울증 치료에 반영할 필요가 있다. 소아청소년기 최신 지견에 따라 합리적인 우울증 치료 지침 마련을 위하여 고려하여야 할 주요 사항들과 새로운 항우울제의 특징들을 살펴보고자 하였다.

전자문헌 데이터베이스 검색 도구를 사용하여 "new", "antidepressant", "children"의 검색어로 얻어진 97개 고찰 문헌 가운데 특히 치료 지침과 새로운 항우울제의 정신약리작용에 관한 것을 선별하여 중점적으로 고찰하였다. 아울러 새로운 항우울제 각 약물에 대한 치료 효과에 대한 문헌을 추가로 선택 참고하였다. 또 약물 상호 작용과 안전성에 관하여 미국 식품보건국과 보건후생부의 공식사이트에서 제공되는 문헌을 참고하였다.

1) 우울 장애의 임상 경과, 치료 기간, 및 치료 효과는 성인기 치료 지침에서 제시된 바를 채택한 경우가 많았다. 2) 소아청소년기 우울증에 대한 항우울제의 효과에 대한 연구 결과는 TCA가 효과와 부작용에서 SSRI보다 뒤져서 소아청소년 우울장애의 일차 치료제로 권장 된다. 3) 새로운 항우울제는 아직 소아청소년에게 치료 경험과 임상 연구 결과가 부족하다. 4) SSRI와 새로운 항우울제들은 두 개 이상을 병용할 때 약동학적 및 약력학적인 상호작용이 있을 수 있다. 5) 소아청소년기 항우울제의 임상적 효과가 성인기와 다른 것은 발달적 측면에서 설명할 수 있겠으나 직접적인 증거가 좀더 쌓일 필요가 있다.

소아청소년기 우울증의 약물 치료 지침은 임상 연구 소견과 임상적 경험을 종합하여 세울 수 있다. 그러나 약물 치료 지침은 임상가가 합리적인 판단을 내릴 수 있도록 하는 참고 자료이며 그 목적을 다하기 위하여 새로운 연구 결과가 있을 때 마다 새로 개정 되어야 할 것이다.

중심 단어 : 소아 · 청소년 · 항우울제.

서 론

이른바 "두뇌 연구 10개년(the Decade of the Brain)"이라 불리던 1990년대 동안 향정신성 치료약물의 연구 개발로 더욱 다양한 항우울제를 사용할 수 있게 되었다. 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)가 개발된 이후 그 사용은 급증하였다. 또 소아청소년의 항우울제 효과에 대한 연구도 이전에 비하여 크게 늘어나 우울증의 약물치료에 관한 정보와 지식도 함께 풍부해졌다.

이러한 변화의 배경은 몇 가지로 생각할 수 있는데 첫

*가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 정신과학교실 *Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Kangnam St. Mary's Hospital, Seoul*
†*Corresponding author*

째, 1970년대 이후 소아청소년기의 우울증 진단 방법과 개념이 확고하여진 결과 소아 청소년의 우울증의 약물치료를 적극적으로 하게 된 점을 들 수 있다. 둘째, 1990년대 이후 활발히 개발된 선택적 항우울제가 기존의 항우울제에 비하여 부작용이 적기 때문에 약물 안전성에 대한 걱정이 줄어들었기 때문에 어른에게 효과와 안전성이 확보된 항우울제를 어린이에게 적용하기 쉬워졌다. 셋째, 소아청소년의 약물 안전성을 확보하기 위하여 미국에서 2001년 법안 통과된 Best Pharmaceuticals for Children Act(BPCA)과 관련 있다. 이 법안을 근거로 1990년대 말부터 시작된 보건후생부(Department of Health and Human Services)의 소아 신약 안전성 발의(New Pediatric Drug Safety Initiative)가 제안되었다[1]. 이 발의에 따라 소아청소년에게 안전한 약제만을 사용하게 하자는 취지로 효능과 안전성이 확보된 약제는 그 특허 기간을 6개월 연장하는 장려제도가 있어 제약회사의 후원 아래 소아청소년의 향정신성 약물 연구도 급속도로 진행될 것으로 예상된다.

여러 종류의 항우울제가 개발되고 사용되는 동안 약리학적인 이해도 나란히 발전하였다. 먼저 우울증의 분자생물학적 병태생리와 항우울제의 약력학적 기전의 이해가 넓어졌다. 즉, 우울증을 단가아민, 특히 노르에피네프린의 부족 상태로 이해하고 항우울제의 약리작용을 수용체와 단가아민 대사효소에 대한 작용만으로 설명하던 이른바 단가아민 수용체설에서 시작하여 세로토닌의 중요성이 대두되어 여러 신경전달물질계의 상호 작용을 중시하게 되었으며, 항우울제의 작용 기전에 운반체의 역할, 신경세포 사이의 상호 작용이 주목 받게 되었고 이차전달물질이나 유전자 발현에 대한 영향과 같은 연접 후 신경세포내의 변화에 관심을 가지게 되었다. 아울러 약물대사에 중요한 간 효소 체계(Cytochrome P450)의 약동학적 이해가 깊어져서 약물 상호 작용과 약물 대사의 개인 차이를 예측하고 설명할 수 있는 토대가 마련되었다. 이러한 약력학적, 약동학적 이해는 발달 과정에 있는 어린이들을 약물 치료하는데 있어 그 효과나 부작용을 고려하기 위하여 중요한 지식이 된다.

다양한 항우울제의 임상 시험 연구 결과와 이론적 바탕이 축적됨에 따라 항우울제가 우울증의 치료 효과만을 가진 것이 아니라는 사실도 알게 되었다. 즉, 우울증 외에도 강박장애, 이별불안장애, 공포장애 등의 불안장애나 섭식장애, 충동조절장애, 주의력결핍장애 등 다양한 질환의 치료 효과가 입증되어 항우울제는 더 이상 항우울제만으로 불리기 어렵게 되었다. 특히 각 항우울제의 약리작용 특성을 구분할 수 있게 되면서 각 약리작용 양상에 따라 분류하는 SSRIs 또는 SNRIs(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors)와 같은 명칭을 자주 사용하고 있다. 또 이들 중에는 우울증 치료 보다 다른 장애의 치료에 더 효과가 큰 약물도 있다.

소아청소년 사용할 치료약물을 합리적으로 선택하고 적용하기 위하여서는 무엇보다 실제 임상 시험 결과가 바탕이 되어야 하겠으나 그 근거가 부족한 경우 이론적 추론을 적절히 종합할 필요가 있다. 소아청소년의 우울증 약물치료 연구가 많지 않았던 이전에는 직접적인 결과보다는 성인기 우울증 환자의 임상 시험을 바탕으로 치료 효과를 예측하여 치료 방침을 결정할 수밖에 없었다. 하지만 그 동안 소아청소년의 우울증 약물 치료 경험에서 알게 된 바와 같이 삼환계 항우울제의 치료효과는 위약과 차이가 없고 부작용이 많아 안정성의 문제가 대두되었다[2)3)]. 그에 비하여 SSRI는 뚜렷한 치료 효과를 나타내는 것으로 관찰되고 있다[4].

이와 같이 다양한 항우울제가 임상에 도입되고 약리작용에 대한 이해가 늘어남에 따라 새로운 정보와 이론을 반영한 합리적인 소아청소년기 우울증 치료 지침을 마련할 필요가 있다. 여기서는 먼저 1) 소아청소년기 우울증의 진단, 2) 치료 결과 평가와 치료 기간, 3) 항우울제의 종류와 특성, 4) 항우울제의 약동학과 약물상호작용 등 소아청소년기 우울증 치료 지침 마련을 위하여 고려하여야 할 주요 사항들을 살펴본 다음 5) 외국에서 이미 개발된 치료 지침을 소개하고자 한다.

소아청소년기 우울증의 진단

소아 청소년기 우울증 진단법을 살펴보는 것은 1) 우울증을 올바르게 진단 및 감별 진단하여 합리적인 치료 적용 방법을 찾기 위하여 뿐만 아니라 2) 주의력 결핍 장애, 품행 장애 등 공존 질환을 동반하는 진단하기 위하여나 3) 치료 반응을 정확하게 판단하기 위하여 필요하다. 1970년대 까지는 소아기에 우울증의 존재를 인정하지 않거나 인정하더라도 성인의 우울증과 같은 질환인지 여부에 의문이 남아 있었다. 그 이후의 연구들을 종합할 때 소아청소년의 우울증은 그 임상 양상이 성인의 우울증과 공통점이 많아 현재는 성인 우울증의 진단 기준을

소아청소년의 우울증에도 적용한다. 하지만 소아청소년기의 우울증은 발달적 요인, 질병 시기 요인, 치료 반응의 다양성 등 때문에 여전히 진단 평가의 어려움이 있다[5]. 그러므로 먼저 소아청소년의 우울증을 진단하는데 감안하여야 할 점들을 살펴본다.

첫째로 소아청소년기의 우울증에는 다른 정신 장애가 함께 존재하는 경우가 흔하다. 이러한 장애는 우연히 우울증과 공존할 확률보다 훨씬 높은 빈도로 연관되어 나타나는 진정한 의미의 동반이환(comorbidity) 질환으로서, 광범위한 메타 분석의 결과로 확인된 것만 꼽아도 주의력결핍과잉행동장애, 품행장애, 불안장애 등이 있다[6]. 이들 질환이 함께 있을 때는 치료 약물의 선택이나 그 반응의 판단과 기준이 달라 질 수 있으므로 우울증만이 아니라 각 동반이환도 빠뜨리지 말고 진단하여야한다.

둘째, 범주 진단(categorical diagnosis)을 위하여서는 진단에 필요한 증상 항목만을 점검하는 것이 적합하다. 다르게 말하면 규준타당도(criterion validity)가 충분한 조건이 될 것이다. 그러나 치료 결과, 예후 등을 고려하기 위하여서는 내용 타당도(content validity)가 요구되기 때문에 그 질환을 앓는 사람이 가진 증상 모두를 점검하여야 한다. 예를 들어 우울증의 급속한 발병, 정신병적 증상, 정신운동 지연, 양극성 장애의 가족력 등은 우울증 환자에게 양극성 장애가 일어날 위험을 예측하는 인자가 되지만 우울증의 진단 조건은 아니다. 환아 개개인의 치료 방침을 정하기 위해서는 집단 전체의 공통적인 특성 못지않게 개별적인 특성도 중요하다.

나이가 적은 어린이들은 주관적인 증상을 표현하는데 어려움이 있다. 또 어떤 질문들은 어린이가 이해하거나 적합하게 대답하기 어려운 것들도 있으므로 잘 알아들을 수 있도록 질문을 조정할 필요가 있다. 일반적으로 부모는 어린이의 객관적인 행동 변화에 관한 정보를 제공하고 어린이는 자신의 내적 정서 상태에 관하여 정보를 제공한다. 그러나 경우에 따라서는 두 가지 정보가 잘 일치되지 않는 경우도 있다. 그러므로 진단 기준 만이 아니라 증상의 정도를 나타낼 수 있는 평가 척도, 구조화 또는 반구조화 진단 도구, 다른 사람의 정보, 의무 기록 등 다양한 정보를 종합하여야한다[7].

우울증 치료 결과의 평가와 치료기간

우울증의 호전을 기술하는 데는 반응(response), 완화(remission), 및 회복(recovery)의 세 가지 상태가 있다. 반응이란 예를 들어 우울증 환자가 Hamilton Depression Rating Scale과 같은 표준 증상 평가 척도로 최소한 50% 이상의 증상 감소가 있다는 따위이다. 완화는 모든 증상이 사라져서 병전상태와 같이 건강해 졌다는 것이다. 그리고 완화 상태가 6~12개월 유지된다면 회복되었다고 할 수 있다. 우울증상 악화를 나타내는 두 가지는 재귀(relapse)와 재발(recurrent)로서 재귀는 완전히 완화되기 전, 또는 회복 상태까지 가기 전에 증세가 악화되는 것을 일컫는다. 재발이란 완전한 회복 상태로 몇 개월 지난 이후 악화되는 상태를 기술하는 것이다[8].

이러한 치료 효과와 임상 경과를 정확하게 평가함으로써 불완전한 치료인지를 가려내어 부족할 경우 항우울제를 교체하거나 첨가 하거나 다른 약물을 병합 투여하여 치료 효과를 높이기 위하여 필요하다. 또 장기적인 예후를 고려하여 재발 위험 인자를 가진 사람에게는 재발을 방지할 수 있는 치료 방침을 정하여야 할 것이다. 우울증을 치료하지 않았을 때 보통 6~24개월 지속되고 특히 첫 수개월 동안 재귀의 위험도가 높기 때문에 급성치료로 완화 된 후 최소한 3~6개월 이상 지속치료(continuation treatment)가 필요하다. 지속치료 이후 더 이상 치료할 필요가 없으면 6주간에 걸쳐 약물을 점차 감량 중단한다. 2~3회의 우울증 삽화가 있었던 사람은 지속치료 이후에도 재발을 방지하기 위하여 1~3년간 유지치료(maintenance treatment)가 필요하다. 특히 기분부전장애가 있거나 기능 결함이 지속되는 사람으로 우울증 삽화가 2회 이상 있었다면 장기 약물 유지 치료가 필요하다. 합리적인 방책은 18개월 동안 항우울제를 유지하고 완화 상태가 유지되었으면 3~6개월에 걸쳐서 점차로 감량해간다[9].

항우울제의 종류와 특성

항우울제의 종류를 개발 시기와 약제의 특성에 따라 고전적 항우울제의 제 1 세대, 선택적 항우울제의 제 2 세대, 이중작용 항우울제의 제 3 세대로 나누어 생각할 수 있다(Table 1)[10]. 제 1 세에 속하는 고전적 항우울제는 여러 삼환계 항우울제와 단가아민산화효소 억제제로서 여러 신경전달물질계에 대한 작용을 가지고 있어 항우울 작용 이외의 부작용이 비교적 많았다. Birmaher 등[2)3)]은 소아청소년에게 삼환계 항우울제의 치료효과가 없었던 이유로 위약 반응 효과가 크고 표본 수가 작았던 때문으로

Table. 1. Classification of antidepressants

Classical(first-generation)	New(second-generation)	Newer(third-generation)
		Serotonin reuptake enhancer
	SSRIs	Tianeptine
	Fluoxetine	
	Fluvoxamine	
	Paroxetine	
	Citalopram	
	Sertraline	
TCAs	**Newer TCAs**	
Tertiary amines	Dothiepin	
Imipramine	Doxepin	
Amitriptyline	Lofepramine	
Secondary amines		
Desipramine	**Heterocylics**	
Nortriptyline	*Bicyclics*	**SARIs(newer SSRIs)**
	Trazodone----------Nefazodone	
	Tetracyclics	**NaSSAs**
	Mianserine----------Mirtazapine	
		SNRI
		Venlafaxine
		NDRI
	Selectvie NRI	Bupropion
	Reboxetine	
MAOIs	**RIMAs**	
Phenelzine	Moclobemide	

고찰하였다. 1966년부터 2000년까지 정보를 얻을 수 있는 모든 연구 결과를 메타분석 하였을 때 13개 임상연구 대상인 전체 506명의 소아청소년에게서 삼환계항우울제는 위약에 비하여 근소한 효과의 차이가 있을 뿐이었고 특히 소아에게는 효과가 전혀 없었다[11].

항우울제의 약리 작용에서 노르에피네프린이 중요하다는 사실이 먼저 알려졌지만 이어서 세로토닌의 중요성이 알려지면서 세로토닌 계에 선택적으로 작용하는 약제들이 개발되었고 그 중 fluoxetine(Prozac), fluvoxamine (Luvox), paroxetine(Paxil, Seroxat), citalopram(Celexa, Cipramil), sertraline(Zoloft)의 다섯 가지가 중요한 자리를 차지하게 되었다. 이들 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 소아청소년 우울장애에 치료효과가 뚜렷하다. 그밖에 강박장애, 공포장애, 공황장애, 충동조절장애 등에 대한 효과도 알려졌다[12].

또 선택적 노르에피네프린 재흡수 차단제(selective noradrenergic reuptake inhibitor, selective NRI)인 reboxetine은 항우울제 외에도 주의력결핍장애, 알츠하이머병이나 정신분열병에서 나타나는 주의력과 기억력 장애를 호전시키는 효과도 기대된다. 한편 이전의 단가아민 산화효소 억제제가 MAO A와 MAO B에 비가역적으로 작용하여 위험한 부작용을 초래하는데 비하여 MAO A를 가역적으로 억제하는 reversible inhibitors of MAO A

Table. 2. Pattern of drug metabolism by the CYP450

	Substrates		Inibitors	Inducers
1A2	**Clozapine**[b]	**Olanzapine**[b]	Cimetidine	**Carbamazepine**[b]
	Cyclobenzaprine	Pentazocine	Ciprofloxacin	Rifampin
	Fluvoxamine[a]	Propranolol	Erythromycin	Tobacco
	Haloperidol[b]	Tacrine	**Fluvoxamine**[a]	
	Imipramine[a]	Theophylline	Ofloxacin	
	Mexiletine			
2C9 Absent in-1% of caucasians	Celecoxib	Phenytoin	Amiodarone	Phenobarbital
	Diclofenac	Piroxicam	Fluconazole	Rifampin
	Flurbiprofen	Torsemide	**Fluoxetine**[a]	**Secobarbital**[b]
	Ibuprofen	Tolbutamide	Fluvastatin	
	Losartan	Warfarin	Metronidazole	
	Naproxen		**Paroxetine**[a]	
			Zafirlukast	
2C19 Absent in 15 - 30% of asians	**Amitriptyline**[a]		Cimetidine	**Carbamazepine**[b]
	Citalopram[a]		Felbamate	Norethindrone
	Clomipramine[a]		**Fluoxetine**[a]	Rifampin
	Diazepam[b]		**Fluvoxamine**[a]	
	Imipramine[a]		Ketoconazole	
	Lansoprazole		Lansoprazole	
	Nelfinavir		Omeprazole	
	Omeprazole		**Paroxetine**[a]	
	Phenytoin		Ticlopidine	
2D6 Absent in 7% of caucasians	**Amitriptyline**[a]	Oxycodone	Amiodarone	
	Clomipramine[a]	**Paroxetine**[a]	**Fluoxetine**[a]	
	Codeine	Propranolol	**Haloperidol**[b]	
	Desipramine[a]	**Risperidone**[b]	Indinavir	
	Dextromethorphan	**Thioridazine**[b]	**Paroxetine**[a]	
	Imipramine[a]	Timolol	Quinidine	
	Metoprolol	**Venlafaxine**[a]	**Sertraline**[a]	
	Nortriptyline[a]		Terbinafine	
			Ticlopidine	
2E1	Acetaminophen	Enflurane	Disulfiram	Chronic ethanol
	Chlorzoxazone	Halothane		Isoniazid
	Dapsone	Isoflurane		Tobacco
	Ethanol			
3A	**Alprazolam**[b]	Not pravastatin	Amiodarone	**Carbamazepine**[b]
	Astemizole	Simvastatin	Cimetidine	Rifabutin
	Buspirone[a]	**Midazolam**[b]	Grapefruit juice	Rifampin
	Carbamazepine[b]	**Pimozide**[b]	Hiv protease inbibitors	Ritonavir
	Cisapride	Tacrolimus	Itraconazole	**St. John's wort**[a]
	Cyclosporine	**Triazolam**[b]	Ketoconazole	
	Lovastatin		Macrolide antibiotics (not azithromycin)	
	Calcium channel blockers		**Nefazodone**[a]	
	Hiv protease inbibitors			

Drugs designated in boldface are psychotropic agents
[a] : Antidepressants
[b] : Other psychotropic drugs

(RIMA)로 moclobemide가 개발되었다. SSRI와 selective NRI의 특성을 살펴보면 다음과 같다.

1. SSRI

현재 임상적으로 유용한 SSRI는 fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, sertraline 등 다섯 가지이다[13]. 이들은 모두 같은 약력학적 기전을 가졌다고 볼 수 있겠지만 자세히 살펴보면 다섯 가지 SSRI 각각의 특성이 다르다. 예를 들어 citalopram은 세로토닌 재흡수 억제 작용만을 가진 반면 fluoxetine은 5HT2C 수용체 작용, 노르에피네프린 재흡수 억제 작용, CYP2D6, 3A4 억제 작용 등이 있다. 즉, SSRI 부류에 속하지만 약제에 따라 작용과 부작용 양상의 특징들이 다르기 때문에 임상적인 쓰임새도 각자 다르다고 할 수 있다. 그래서 어떤 저자들은 서로 다른 다섯 가지 약제로 취급하기도 한다.

2. Selective NRI(Selective norepinephrine reuptake inhibitors)

이 종류는 norepinephrine의 선택적 재흡수 억제제로 reboxetine(Edronax, Vestral)이 대표적인 약물이다. 그 밖에 실험 약물 1555U88과 atomoxetine(성분명 tomoxetine에서 바뀜) 등이 있다. atomoxetine(Stratta)은 주의력결핍과잉행동장애 치료제로 시험 사용되고 있으며 항우울제로서의 유용성도 기대된다.

제 3 세대에는 노르에피네프린계와 세로토닌계의 선택적 작용을 함께 가지고 있는 약제들이 다양하게 개발되었다. 이러한 새로운 항우울제에는 venlafaxine, mirtazapine, nefazodone, tianeptine 등이 있다. 이들의 약력학적 특징은 두 가지 이상의 신경전달물질계에 작용하거나, 한 가지 신경전달물질계에 두 가지 이상의 방식으로 작용한다는 점이다. 그 때문에 단일 작용을 가진 선택적 약물에 비하여 상승효과를 기대할 수 있다. 하지만, 각각의 신경전달물질계의 수용체나 전달체에 선택적으로 작용하고, histaminergic, muscarinic 등 여러 신경전달물질계에 작용이 없어나 매우 적어 고전적 항우울제에 비하여 부작용이 적다는 장점이 있다. 각 작용기전에 따라 새로운 항우울제의 종류의 특성은 다음과 같다[14].

3. SNRI(Dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors)

venlafaxine(Effexor)이 임상에서 사용되고 있는 대표적인 SNRI이며 그 외에도 milnacipran(Ixel), duloxetine, sibutramine(Reductil), tramadol 등이 여기에 속한다[15].

4. NaSSA(Dual serotonin and norepinephrine actions via alpha 2 antagonism)

mirtazapine(Remeron)이 대표적이고 이전부터 사용하고 있던 mianserin, setiptilene 등이 이 부류에 속한다.

5. SARIs(Serotonin 2A antagonists/reuptake inhibitors)

nefazodone(Serzone)이 대표적이고 이전부터 사용하고 있던 trazodone이 비슷한 작용기전을 가지고 있다.

6. Serotonin reuptake enhancers

언뜻 보기에 역설적인 약력학적 기전을 가진 약제로서 프랑스에서 많이 사용되고 있는 tianeptine(Stablon)이 속한다.

7. NDRIs(Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors)

bupropion이 대표적인데 항우울제로서 뿐만 아니라 흡연 금단 증상 치료제로 사용된다. 이 종류에 속하는 약물은 amineptine(Survector), brasofensine, modafanil(Provigil)있다. 이 중 brasofensine은 Parkinson 's disease 치료로, modafanil은 narcolepsy 치료제로 등록되었다.

1) 항우울제 약리 작용의 발달적 측면

항우울제의 약리 작용은 아직 대부분 고전적 신경전달물질에 대한 작용으로 설명되기 때문에 이들 신경전달물질계의 발달에 따라 항우울제의 약력학적 작용이 다를 것으로 예상된다. 각 신경전달물질계 신경세포는 발달에 따라 서로 다르게 표현되는 것으로 보이는데 생체외 실험에서 도파민성 신경세포는 수용체 자극에 의하여 축삭 형성이 나는데 반하여 세로토닌성 신경세포는 수용체 자극으로 신경세포 위축이 일어났다. 또 쥐의 중추신경 발달 과정에서 도파민은 발달에 따라 증가하는 반면 세로토닌은 생후 어린 시기에 높았다가 성년기로 갈수록 감소하는 양상을 보였다. 그러나 사람에게서는 이러한 신경전달물질계의 발달에 관하여 직접적인 증거가 없고 SSRI가 소아청소년기에 더 효과적인 항우울제라는 사실에서 간접적으로 추정할 수 있을 뿐이므로 아직 연구 결과를 더 기다려야 할 것이다[16].

항우울제의 약동학과 약물 상호 작용

1. 간 Cytochrome P450 대사효소계(CYP450)

항우울제를 포함한 여러 향정신성약물의 대사에서 가장 중요시 되는 것은 CYP450 효소계이다. CYP450은 이미 수십 가지의 동종효소(isoenzymes)가 발견되었다. 각 동종효소의 이름은 family - subtype - specific gene product의 종류에 따라 매겨진 것으로 유전자 명칭과 효소 단백질에 공통으로 사용한다. CYP450 isoenzyme 가운데 소아청소년기부터 성인기에 걸쳐 중요하게 작용하고 잘 알려진 것은 CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4 등이 있다. 특히 간의 함량이나 약물 대사의 중요성이 가장 높은 것은 CYP3A류 인데 어린이의 약 반수에서 3A5형이 나타나 주류를 이루고 어른에게는 3A4형이 가장 주된 작용을 한다. 각 동종효소의 활성도가 낮은 이른바 poor metabolizer가 인종 마다 다른 비율로 존재할 뿐 아니라 개인마다 차이가 있다. 또 동종효소에 따라서도 대사하는 약물 종류가 다르다.

각 약물이 CYP450에 의하여 어떻게 처리되는지를 알면 1) 약물 대사의 개인 차이를 알 수 있고 2) 두 가지 이상의 약물을 사용할 때 일어나는 약물 상호 작용(drug - drug interaction)을 예측할 수 있다. 특히 경우에 따라 한 약물이 다른 약물의 농도를 심하게 높이는 경우 약물 안전성의 문제를 일으키기 때문에 잘 알아 두어야 한다. 아직은 각 동종효소의 종류와 그 활성의 개인 차이를 알 수 있을 만큼 정보가 충분하지는 않지만, 앞으로 약물유전학(pharmacogenetics)이 발전하여 CYP450 효소계의 유전자형과 약물 대사 사이의 연관성을 조사하는 일이 손쉬워 진다면 개인의 대사 특성에 맞추어 미세 조정된 약물 처방도 가능해질 것으로 기대된다.

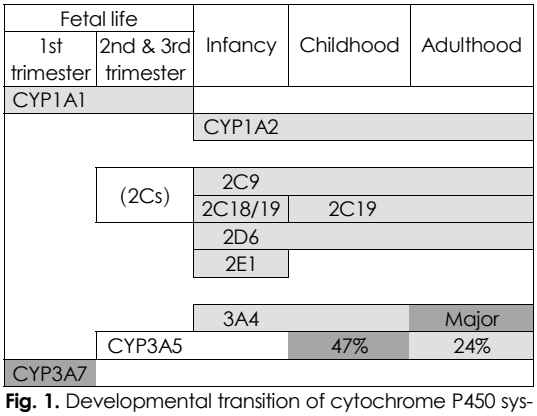

Fig. 1. Developmental transition of cytochrome P450 system. Darker boxes designate the predominance of activity of respective isoenzymes. White boxes represent variable expression or small extent of activity.

2. CYP450 효소계의 발달

태아기 첫 석 달 동안 나타나는 동종효소는 CYP3A7, CYP1A1이고 그 이후 태아기 나중 2/3 동안 CYP3A5이 나타난다. 태아기에는 주로 스테로이드 대사에 관여하는데 CYP3A7은 출생 이전까지만 발현된다. 이외에도 태아 후기에는 출생 후 작용하는 CYP2E1, CYP2D6, CYP2Cs 등이 사람에 따라 검출되기도 한다. 출생 무렵에 존재하는 동종효소는 CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C18/19, CYP2E1 등이 있고 CYP1A2가 생후 4~5개월부터 나타난다(Fig. 2)[17].

CYP3A 활성도는 미숙아의 경우 생후 2주일 까지 만삭 영아의 1/3정도에 머무른다. 만삭 신생아는 출생 시 CYP3A 활성도가 어른의 두 배까지 다다르지만 생후 5일에는 어른 활성도의 절반 미만이 된다. 성인기에는 매 10년마다 5%정도씩 함량이 감소하며 남성보다 여성의 활성도가 높다. CYP3A에 의하여 대사되는 약물들은 verapamil과 같은 calcium channel blockers, midazolam과 같은 일부 short - acting benzodiazepines, pimozide나 quetiapine과 같은 일부 neuroleptics, carbamazepine과 같은 일부 항경련제, azole antifungals, erythromycin과 같은 antibiotics, antiretrovirals, 여러 antitumor drug 등이 있다. CYP3A5 활성도를 나타내는 빈도는 어른이 24%인데 비하여 소아청소년은 47%로 소아청소년기에 주된 작용을 나타내는데 이 시기에는 성별 차이가 없다. CYP3A4는 CYP3A 가운데 성인기의 주된 작용을 하는데 많은 대사에 관여하여 nifedipine을 제외한 다른 모든 약제들에 대하여 일반적으로 CYP3A5보다 높은 효능을 나타낸다[18)19)].

출생 전에는 다양한 정도로 존재하다가 출생 후 주로 나타나는 CYP2D6, CYP2C19 등은 유전적 다형성을 가지고 있어 향정신성약물을 포함한 여러 약물에 따라 다른 활성도를 나타낸다. CYP1A2는 caffeine과 theophylline의 대사에 관여하며 미숙아, 신생아, 청소년의 발달에 따라 활성도 차이를 보이는 발달 변화를 보인다.

3. 약물 상호 작용

CYP450 동종효소에 따라 분해 되는 기질약물(subs-

trate)이 다른데 예를 들면 대부분의 benzodiazepines는 CYP3A에 의하여 대사 된다. 또 imipramine이 CYP1A2, 2C19, 2D6의 기질이 되는 것처럼 한 약물이 두 가지 이상의 동종효소에 의하여 분해 되는 경우도 있다.

어떤 약물은 CYP450 효소에 결합하여 입체구조(allosteric conformation)를 변화시켜서 효소의 작용을 차단함으로써 효소 억제제(inhibitors)로 작용한다. 예로써 fluoxetine은 CYP2C9, 2C19, 2D6의 억제제이다. 억제제와 기질 약물을 함께 투여하면 기질 약물의 혈중 농도가 높아지기 때문에 조심하여야 한다.

약물의 종류에 따라서 억제제로 작용하는 정도도 다르지만 개인 마다 동종효소의 활성도가 다르기 때문에 억

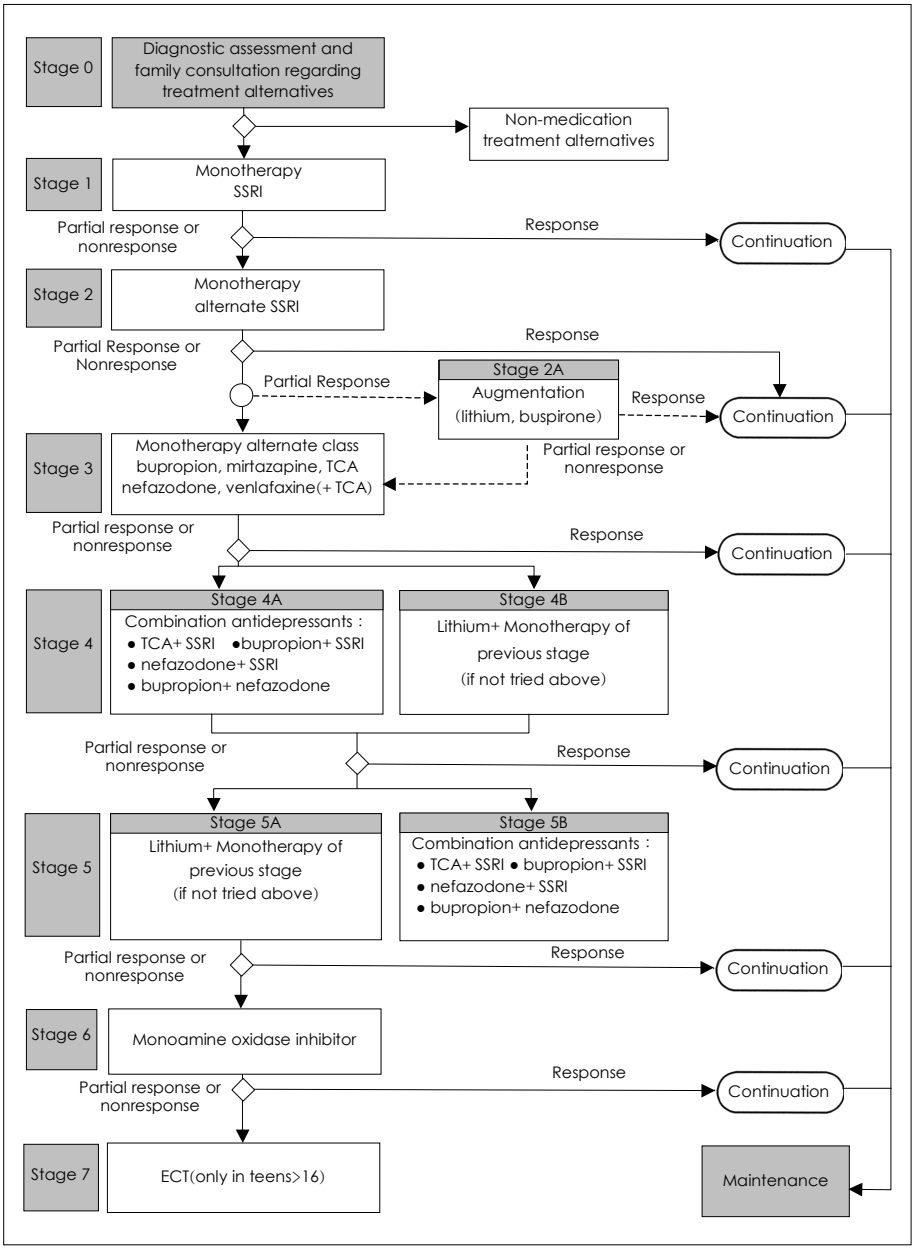

Fig. 2. Flowchart reproduced from The Texas Children's Medication Algorithm Project algorithm for treating children and adolescents with DSM-IV major depressive disorder[20]. SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, TCA : tricyclic antidepressant. Any stage(s) can be skipped depending on the clinical picture.

제제가 기질 약물의 혈중 농도를 얼마나 높일지를 신뢰성을 가지고 예측하기 어렵다. 그러므로 두 개 이상의 약물을 사용할 때는 가급적 약물 상호 작용이 없도록 선택하는 것이 가장 좋겠다. 만약 기질 약물과 억제제를 함께 써야 한다면 기질 약물의 용량을 감량하여야 한다. 항우울제 사용과 관련하여서는 대부분의 SSRI가 억제제로 작용한다는 점을 유념하여야 하겠다. 한편 carbamazepine과 같은 약제는 CYP1A2, 2C9, 3A의 효소가 많이 생성되게 하는 유도체(inducer)로 작용하여 기질 약물의 농도를 떨어뜨리게 된다.

이처럼 약물 상호 작용은 한 가지 항우울제로 치료 반응이 없거나 만족스럽지 않아 두 가지 이상의 약물을 사용할 때 약물 안전성 문제와 관련된다. 그러므로 새로운 정보가 알려질 때마다 혹은 정기적으로 갱신을 하여 진료 현장에 두고 항우울 약물 치료 방침을 정할 때 마다 참조하는 것이 좋겠다(Fig. 3).

우울증 약물 치료 지침

우울증의 평가와 치료를 위한 의사 결정을 돕기 위하여 그 때 까지 임상 정보와 연구 결과를 종합한 일반적인 치료 지침을 여러 고찰에서 다루었다. 그 중에는 임상가가 참조하기 간편하고 일목요연하도록 단계별 의사 결정 분지도(decision tree) 형태의 알고리듬을 제시한 것도 있다. 여기서는 소아청소년 우울증의 약물치료 알고리듬을 포함한 치료 지침을 간단히 소개하고자 한다.

1. 텍사스 소아 약물치료 알고리듬 계획(The Texas children's medication algorithm project)[20]

소아청소년 정신 장애의 약물치료를 판단 결정하는데 합리적이고 간편하며 체계적인 방식을 택하게 하기 위하여 만들어졌다. 소아청소년 우울증 약물치료 알고리듬은 1998년 Dallas consensus conference에서 최신 연구 결과, 패널 토론, 임상가, 소아청소년 소비자와 가족의 경험 등을 종합하여 개발되었다. 이 알고리듬의 원칙은 1) 우울증이 일생을 통하여 나타나며 많은 경우 재발된다는 점을 인식하고 2) 소아 연구 자료와 함께 성인 연구 문헌의 내용을 소아청소년 우울증에까지 늘려 응용하기 위하여 성인의 우울증 치료 알고리듬을 지침으로 삼으며 3) 환자 심리 교육(psychoeducation)이 약물 치료의 필수 요

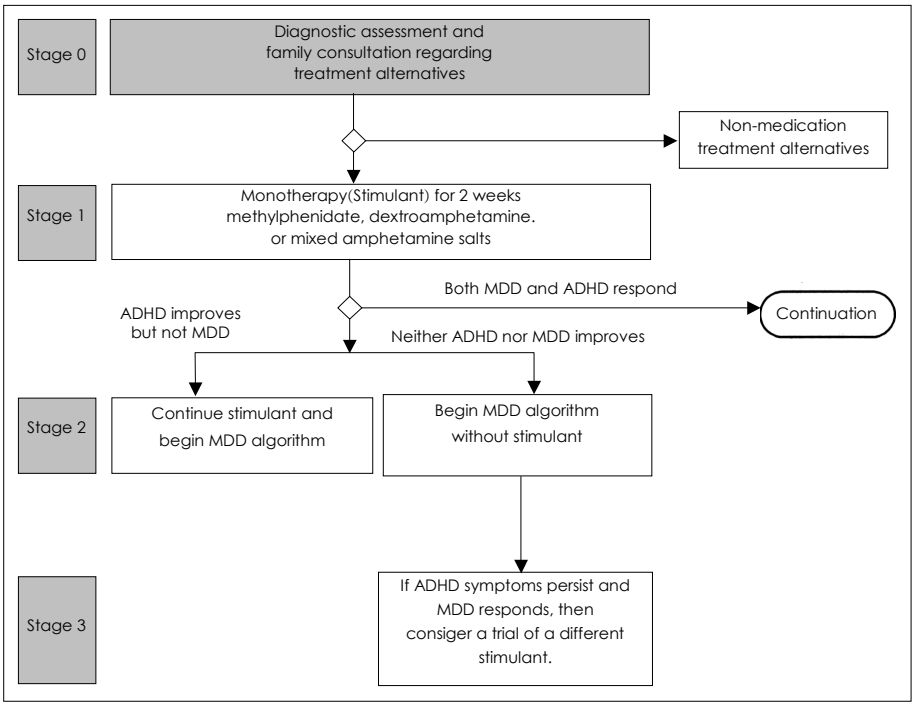

Fig. 3. Medication algorithm for treating children and adolescents with DSM-IV major depressive disorder(MDD) as well as attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD). Reproduced from The Texas Children's Medication Algorithm Project[20]. Any stage(s) can be skipped depending on the clinical picture.

소이고 4) 어린이와 부모에게 비약물적 치료방법 선택에 대한 설명을 해주어야 하겠지만 알고리듬은 약물 치료 방침에 국한하고 5) 약물 치료를 할지 정신치료를 할지는 환자와 가족을 포함시킨 결정 과정에서 임상가의 판단에 맡겨야 한다는 점, 6) 어린이만을 위한 평가와 결과 측정이 중요하다는 점, 7) 성인 알고리듬을 응용할 때 소아청소년기 우울증 고유의 발달학적 측면이 고려되어야 한다는 점, 8) 치료 방침의 결정은 비용보다는 과학적 지식과 임상 전문가의 합의에 바탕을 두어야 한다는 점 등이었다.

치료 알고리듬의 단계(stages)와 분지(differential branching)를 정하는데 필요한 자료를 세 가지 수준으로 무리 지었다. A 수준(Level)은 어린이와 어른 모두에 있는 무작위 대조 임상 시험 결과 자료, B 수준은 개방 시험과 후향적 분석 자료, C수준은 증례 보고와 현행 임상 진료 권장 사항에 관한 패널 합의 등이었다. 치료시기에 따라 급성 치료기, 지속 치료기, 유지 치료기로 나누었다. 이 알고리듬을 이루고 있는 7단계(Stage) 각각의 내용은 다음과 같다.

1) 0단계 : 평가와 가족 고려

소아청소년기 우울증에 고유한 측면을 고려하기 위하여 성인기에는 없는 이 단계를 추가하였다. 치료의 시작을 결정하는 단계에 다루어야 할 네 가지 영역에 역점을 두었다. 첫째, 진단 기준이 어른과 크게 다르지 않으나 진단 과정은 달라서 부모와 어린이에게서 따로 얻은 정보를 종합하여야 한다. 둘째, 간접적인 증거에 따르면 소아청소년은 어른에 비하여 가족, 환경 등 정신사회적 변인의 영향을 받고 비특이적 치료에 반응이 더 크기 때문에 초기 평가 때 약물치료를 시작할지 결정하면서 이러한 발달적 차이를 고려하여야 한다. 셋째, 인지치료, 인지-행동 치료, 인간관계 치료가 최소한 경도나 중등도 우울증에는 약물만큼 효과가 있으므로 치료 계획을 세울 때 약물치료와 심리치료 사이에 결정을 해야 한다. 넷째, 환아와 임상가 사이에 치료적 관계를 첫 단계에 잘 형성하여야 한다.

2) 1단계 : SSRI 단독 치료

이 전에 약물 치료를 받은 적 없거나 현재 주요우울증 삽화에 항우울제를 사용하였어도 효과가 없었을 때 임상가, 환아, 가족이 모두 약물 투여가 필요하다고 동의하여 이 단계가 시작된다. 이 단계에는 A, B, C 수준의 정보에 따라 fluoxetine, paroxetine, sertraline과 같은 SSRI로 시작하는 것이 권장되며 앞으로 연구와 경험이 쌓이면 fluvoxamine이나 citalopram도 포함될 수 있다. 모든 SSRI는 소아와 청소년에서 행동이 불안정해지는 단점이 있어 fluoxetine 10mg와 같이 적은 용량에서 시작하는 것이 좋다.

TCA나 bupropion, nefazodone, venlafaxine, mirtazapine 같은 다른 항우울제는 무작위 대조 연구 결과가 아직 없으므로 1단계에는 권장되지 않는다. 특히 노르에피네린성 항우울제는 소아청소년 우울증에 효과가 없다고 알려져 있고, TCA는 과량 복용할 때 독성의 우려가 있다. 하지만 venlafaxine, mirtazapine, nefazodone 같은 혼합 수용체작용 항우울제는 자료가 추가로 얻어지면 1단계로 올라갈 수도 있다.

3) 2단계 : 다른 SSRI로 대체하기

1단계 동안 증상의 호전이 불만족스럽거나 약물을 감당하기 어려우면 2단계로 들어가는데 증상의 치료 반응이 부족하면 다른 SSRI로 바꾸고, 약물 감당이 안되면 약물은 바꾸거나 줄인다.

4) 2A단계 : SSRI+효과증대약물

약물 간 상승작용이 기대될 때 효과증대약물을 사용하는데 처음 쓰던 약을 중단할 필요가 없고 반응의 지체가 없다는 장점이 있다. 효과증대는 원래 항우울제가 아닌 약물을 사용하며 lithium이나 buspirone이 여기에 속한다. 그 밖에도 갑상샘 호르몬, 저용량 bupropion, 자극제 등이 효과증대에 사용될 수 있지만 아직 소아청소년 우울증에 효능이 있다는 증거가 없어서 이 알고리듬에는 포함되지 않았다.

5) 3단계 : 다른 종류 항우울제의 단독 약물 치료

1, 2단계 SSRI의 효과가 없으면 3단계로 TCA, venlafaxine, nefazodone, bupropion, mirtazapine 등을 사용한다. 소아청소년에게 TCA가 효과 없다고 알려져 있지만, 어른에게 효과가 있을 뿐만 아니라 소아청소년에게 TCA 효과가 없는 이유는 위약 효과가 다양하였기 때문이다.

6) 4A단계와 4B단계 : 항우울제와 효과증대약물의 조합

3단계 치료로 호전이 없거나 약물 부작용을 견딜 수 없을 때 4단계로 진행하는데 소아청소년에 대하여 자료

가 불충분하기 때문에 두 가지로 나누었다. 한 가지 선택은 이전에 해보지 않았다면 마지막 치료 약물에 리튬 효과증대를 하는 것이고 다른 선택은 주로 성인 치료 경험에 근거하여 SSRI+TCA, SSRI+bupropion, SSRI+nefazodone, bupropion +nefazodone, SSRI+venlafaxine을 사용하는 것이다.

7) 5A단계와 5B단계 : 항우울제의 조합

4단계의 선택으로 증상 호전이 만족스럽지 못하거나 부작용을 감당하기 어려워 임상적 호전이 없으면 4단계에서 시도하지 않았던 선택을 5단계에서 한다.

8) 6단계 : MAOI

5단계의 선택으로 증상 호전이 만족스럽지 못하거나 부작용을 감당하기 어려워 임상적 호전이 없을 때 phenelzine 등의 MAOI를 사용한다. 그러나 그 치료 효과를 지지하는 연구 결과가 없고 부작용과 상호작용이 크기 때문에 극도의 주의가 필요하다. 한편 우리나라에서는 가역적 MAOI인 moclobemide를 사용할 수 있으므로 훨씬 부담 없이 이 단계를 시행할 수 있을 것이다.

9) 7단계 : 전기경련요법

6단계 동안 증상 호전이 만족스럽지 못하거나 부작용을 감당하기 어려워 임상적 호전이 없고 우울증이 지속적으로 심각하고 장해를 초래하면 전기경련요법을 사용할 수 있다. 어른에게는 A수준의 효능 자료가 있고 소아청소년에게는 B, C수준의 문헌이 있지만 Texas 주법으로는 16세 이전의 환자에게는 전기경련요법을 허용하지 않기 때문에 가장 최후에 사용할 수 있는 방법이다.

이러한 7개의 치료 단계 가운데 효능 자료가 뒷받침되는 초기 단계에서 대부분의 소아청소년이 도움을 받을 것으로 예상된다. 치료불응 우울증은 나중 단계에서 도움을 받을 수 있겠지만 경험이 없으므로 실제 치료 반응률은 알 수 없다. 나중 단계로 진행할 필요가 있을 때에는 진단의 재평가와 용량, 기간, 순응도의 평가가 필요한 것은 당연하다.

2. 정신병적 양상을 동반하는 주요우울증

정신병적 증상이 있는 주요우울증을 치료할 때는 위에서 살펴 본 방식과 같이 접근하면서 각 단계에 임상가의 판단에 따라 항정신병약물을 첨가한다. 항정신병약물의 선택을 도와줄 자료가 부족한 실정이지만 부작용이 적은 새로운 항정신병약물이 나을 것이라고 의견이 모아졌다. 평가하는 과정에서 물질 남용 때문이 아닌지를 고려하는 것이 중요하며, 3단계까지도 반응이 없으면 양극성 장애의 가능성을 평가하여야 한다.

3. ADHD를 동반하는 주요우울증

1) 0단계

주요우울증의 0단계 권장사항과 같다.

2) 1단계

ADHD 증상이 약물치료를 필요로 할 정도로 심각한 경우 1단계로 methylphenidate, dextroamphetamine, 또는 amphetamine염 혼합 제제 등과 같은 자극제가 권장되는 단독 치료 약물이다. 치료 반응을 적합하게 평가하기 위하여 자극제를 2주간 사용한 다음 단계 결정을 내린다.

3) 2단계

결정 가능성 1 : 자극제에 ADHD 증상과 우울증상이 함께 반응을 하면 우울증 알고리듬을 중단하고 ADHD 알고리듬에 따라 치료한다.

결정 가능성 2 : 자극제 사용으로 ADHD 증상을 좋아지지만 우울 증상이 남으면 주요우울증 알고리듬을 시작하여 자극제에 SSRI를 첨가한다.

결정 가능성 3 : 자극제 사용으로 ADHD 증상과 우울증상 모두 반응하지 않으면 자극제를 끊고 주요우울증 알고리듬에 따라 치료한다. 우울 증상이 반응하면 ADHD 증상이 남아 있는지 재평가한다. 노르에피네프린성 항우울제인 desipramine이나 bupropion은 ADHD 치료에는 효과가 있지만 우울증 치료에는 효과가 제시되지 않았으므로 처음 치료는 노르에피네프린성 항우울제보다는 SSRI를 사용하고 자극제 첨가를 고려한다.

4. 주요우울증 지속치료기

대부분의 자료는 성인 주요우울증 치료에서 온 것이며 약간의 소아청소년에 관한 자료가 있다. 치료 지속 시기의 지침은 없으나 증상이 완화 된 다음 6~9개월 동안 급성치료기 치료 용량 그대로 약물 투여를 지속하는 것이 권장되는데 최소한 3개월에 한 번씩 재평가하여야 한다. 첫 번째 주요우울증 삽화라면 지속치료기 후 약물을 서서히 줄여 끊는 것을 고려한다. 이전에 주요우울증 삽화가 있었으면 유지치료를 고려하여야 한다. 약을 줄일

때는 일주일에 25% 미만씩 줄이도록 한다.

5. 주요우울증 유지치료기

성인기 주요우울증 환자의 경우 첫 삽화 후 재발 될 확률은 50%이고 세 번째 삽화 후에는 재발률이 90%가 된다. 소아청소년에서는 직접적인 자료는 없으나 소아청소년기와 성인기 사이에 주요우울증의 연속성이 인정되며 재발률은 대략 60~70%가 될 것으로 추산된다. 그러므로 세 번의 우울증 삽화가 있었던 경우나 위험 인자에 따라 두 번의 우울증 삽화가 있었던 환자는 유지치료를 하여야 한다. 치료 약물의 용량은 지속치료기와 같이 치료 용량을 사용하며 기간은 확립되어있지 않지만 위험 인자에 따라 3년 이상 평생 지속할 필요가 있다.

미국 소아청소년 정신의학회(American Academy of Child and Adolescent Psychiatry)

미국 소아청소년 정신의학회의 소아청소년 우울 장애 평가 및 치료의 진료 매개변인(Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Depressive Disorders)[21]에서는 약물치료와 정신치료의 통합까지 고려한 포괄적인 지침을 제시하고 있다. 이 지침은 단계별 알고리듬을 제공하지는 않았지만 약물치료 부분의 주요 골자는 텍사스 알고리듬과 크게 다르지 않아서 주요우울장애의 임상 경과에서 재귀와 재발을 구분하였고, 치료시기에 따라 급성 치료기, 지속 치료기, 유지 치료기를 나눴으며, SSRI를 우울장애의 일차 치료 약물로 삼았다.

요약과 맺음말

임상 및 기초 연구와 임상 경험을 종합하여 볼 때 소아청소년 우울증의 약물 치료 지침과 관련된 사실을 요약하면 다음과 같다. 1) 우울 장애의 치료 효과는 반응, 완화, 회복의 세 수준으로 구분할 수 있고 이 중 반응이 좋지 않은 경우는 부분반응과 치료저항이 있다. 2) 우울 장애의 치료 경과 중 악화는 시기와 임상 상태에 따라 재귀와 재발로 나눌 수 있다. 3) 우울 장애의 치료는 시기에 따라 급성치료기, 지속치료기, 유지치료기로 나누어 치료 여부를 판단할 수 있다. 4) 소아청소년기 특히 소아기 우울 장애는 위약에 대한 반응이 다양하여 치료 반응에 심리사회적 환경과 같은 비약물 요인이 크게 작용한다고 할 수 있다. 5) TCA는 치료 효과가 좋지 않고 유해 작용이 큰 반면 SSRI는 치료 효과가 적어도 부분적으로 입증되었고 상대적으로 안전하기 때문에 소아청소년 우울장애의 일차 치료제로 권장 된다. 6) 새로운 항우울제는 아직 소아청소년에게 치료 경험과 임상 연구 결과가 부족하지만 각각 특징에 따른 효과에 관한 정보가 추가 되면 유용한 치료제로 선택될 가능성이 있다. 7) SSRI와 새로운 항우울제들은 두 개 이상을 병용할 때 다양한 약력학적 기전에 따라 상승효과 또는 부작용 상쇄 효과를 얻을 수도 있다. 8) SSRI와 새로운 항우울제들은 두 가지 이상을 병용할 때 대사효소(CYP450)에 대하여 다양한 약동학적 상호 작용을 일으킬 수 있다.

소아청소년기의 항우울제를 합리적으로 선택하고 사용하기 위하여서는 항우울제의 약리작용과 관련하여 발달적 측면을 반드시 고려하여야 할 것이다. 약동학적 측면에서 약물 대사에 관여하는 CYP450의 발달 시기에 따른 활성도 차이가 있어 약물 상호작용도 나이에 따라 다소 다르리라는 것을 추측할 수 있다. 그러나 약력학적 측면으로 발달에 따른 신경전달물질계 변화의 직접적 증거는 동물 실험에서 얻어진 것이고 사람에게는 간접적인 증거만이 있을 뿐이다.

이러한 사실들을 바탕으로 임상가의 진료에 능률을 높이고 합리적인 판단의 지침이 될 근거중심의 알고리듬을 구성할 수 있을 것이다. 약물 치료 알고리듬은 다른 저자들이 지적한 바와 같이 모든 경우에 들어맞는 절대 법칙이 아니며 개개 환자의 치료 방침을 정할 때는 모든 정보를 종합하여 결정하여야 한다. 또 앞으로 축적될 최신 연구 결과를 지속적으로 반영하기 위하여 알고리듬이나 지침 가운데 정기적으로 개정 될 부분을 미리 명시하는 것도 필요할 것이다.

References

1) **Department of Health and Human Services**(2002) : Obtaining timely pediatric studies od and adedequate pediatric labeling for human drugs and biologics. Food and Drug Administration. 21 CFR Parts 201, 312, 314, and 601[Docket No. 02N-0152] http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/oc02105.pdf

2) **Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA,**

Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B(1996a) : Childhood and adolescent depression : a review of past 10 years. Part I. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 35 : 1427-1439

3) **Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J**(1996b) : Childhood and adolescent depression : a review of past 10 years. Part II. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 35 : 1427-1439

4) **Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG** (2002) : Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents : a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002 Oct ; 41(10) : 1205-1215

5) **Kaufman J, Martin A, King RA, Charney D**(2001) : Are child-, adolescent-, and adult-old depression one and the same disorder? Biol Psychiatry 49 : 980-1001

6) **Angold A, Costello EJ, Erkanli A**(1999) : Comorbidity. J Child Psychol Psychiatry 40 : 57-87

7) **Ryan ND**(2001) : Diagnosing pediatric depression. Biol Psychiatry 49 : 1054-1059

8) **Stahl SM**(2000) : Depression and bipolar disorders. In : Essential Psychopharmacology. 2nd ed., Cambridge, Cambridge Univesity Press, pp135-197

9) **Park RJ, Goodyer IM**(2000) : Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry 9 : 147-161

10) **Wing YK**(2000) : Recent advances in the management of depression and psychopharmacology. HKMJ 6 : 85-92

11) **Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D**(2002) : Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 4. Oxford : Update Software

12) **McConvillie BJ, Chaney RO, Browne KL, Friedman L, Cottingham E, Nelson D**(1998) : Newer antidepressants. beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. Pediatr Clin North Am 45 : 1157-1171

13) **Findling RL, Michael DR, Blumer JL**(1999) : Pharmacological treatment of depression in children and adolescents. Paediatr Drugs 1 : 161-182

14) **Wagner KD, Ambrosini PJ**(2001) : Chidlhood depression : pharmacological therapy/treatment(pharmacotherapy of childhooddepression). J Clin Child Psychology 30 : 88-97

15) **Weller EB, Weller RA, Davis GP**(2000) : Use of venlafaxine in children and adolescents : a review of current literature. Depress Anxiety 12 : 85-89

16) **Carrey N**(2001) : Developmental neurobiology : an implication for pediatric psychopharmacology. Can J Psychiatry 46 : 810-818

17) **Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kobayashi S**(1997) : A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. Life Sci 61 : 2567-2674

18) **Oesterheld JR**(1998) : A review of developmental aspects of cytochrome P450. J Child Adolesc Psychopharmacology 8 : 161-174

19) **de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN**(1999) : Cytochrome P450 3A : ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet 37 : 485-505

20) **Hughes CW, Emslie GJ, Crismon L, Wagner KD, Birmaher B, Geller B, Pliszka SR, Ryan ND, Strober M, Trivedi MH, Toprac MG, Sedillo A, Llana ME, Lopea M, Rush AJ**(1999) : The Texas Children's Medication Algorithm Project : report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38 : 1442-1454

21) **American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**(1998) : Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 37(suppl) : 63S-83S

ABSTRACT — Korean J Child & Adol Psychiatr 14 : 12~25, 2003

NEW ANTIDEPRESSANTS IN CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY

Soo-Jung Lee, M.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Kangnam St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

Objectives : As increasing number of new antidepressants have been being introduced in clinical practice, pharmacological understanding has been broadened. These changes mandate new information and theories to be incorporated into the treatment process of children with depressive disorders. In light of newly coming knowledge, this review intended to recapitulate the characteristics of new antidepressants and to consider the pivotal issues to develope guidelines for the treatment of depression in childhood and adolescence.

Methods : Searching the Pub-Med online database for the articles with the key words of "new", "antidepressants", and "children", ninety-seven headings of review articles were obtained. The author selected the articles of pertinent subjects in terms of either treatment guideline or psychopharmacology of new antidepressants. When required, articles about the clinical effectiveness of individual antidepressants were separatedly searched. In addition, the safety information of new antidepressants was acquired by browsing the official sites of the United States Food and Drugs Administration and Department of Health and Human Services.

Results : 1) For the clinical course, treatment phase, and treatment outcome, the reviews or treatment guidelines adopted the information from adult treatment guidelines. 2) Systematic and critical reviews unambiguously concluded that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) excelled tricyclic antidepressants (TCAs) for both efficacy and side effect profiles, and were recommend for the first-line choice for the treatment of children with depressive disorders. 3) New antidepressants generally lacked treatment experiences and randomized controlled clinical trials. 4) SSRIs and other new antidepressants, when used together, might result in pharmacokinetic and/or pharmacodynamic drug-to-drug interaction. 5) The difference of the clinical effectiveness of antidepressants between children and adults should be addressed from developmental aspects, which required further evidence.

Conclusion : Treatment guidelines for the pharmacological treatment of childhood and adolescence depression could be constructed on the basis of clinical trial findings and practical experiences. Treatment guidelines are to best serve as the frame of reference for a clinician to make reasonable decisions for a particular therapeutic situation. In order to fulfill this role, guidelines should be updated as soon as new research data become available.

KEY WORDS : Child · Adolescent · Antidepressane.