

2024 한국형 범불안장애 치료지침 III: 치료 반응이 불충분한 경우 및 공존질환이 존재하는 경우 치료 전략

서준호¹ · 박천일² · 김민경³ · 문은수⁴ · 안명희⁵ · 이현아⁶ · 장윤영⁷ · 김 원⁷ · 이경욱⁸ · 서호석⁹

¹연세대학교 원주의과대학 정신건강의학교실, ²연세대학교 의과대학 정신과학교실, ³차의과학대학교 정신건강의학교실,
⁴부산대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁵서울아산병원 건강의학과, ⁶순천향대학교 의과대학 정신건강의학교실,
⁷인제대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁸가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실, ⁹서호석연세정신건강의학과

Korean Guidelines for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder 2024 Part III: Strategies for Insufficient Treatment Response and Comorbidities

June-ho Seo¹, Chun Il Park², Min-Kyoung Kim³, Eunsoo Moon⁴, Myung Hee Ahn⁵, Hyeon-Ah Lee⁶, Yoon Young Chang⁷, Won Kim⁷, Kyoung-Uk Lee⁸, and Ho-Suk Suh⁹

¹Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju,

²Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

³Department of Psychiatry, CHA Ilsan Medical Center, CHA University, Ilsan,

⁴Department of Psychiatry, Pusan National University School of Medicine, Busan,

⁵Division of Psychiatry, Health Screening and Promotion Center, Asan Medical Center, Seoul,

⁶Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan,

⁷Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul,

⁸Department of Psychiatry, Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Uijeongbu,

⁹Suh Hosuk Yonsei Psychiatry Clinic for Healthy Mind, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : This study aimed to establish expert consensus on treatment strategies for generalized anxiety disorder (GAD) when treatment response is insufficient and when comorbid conditions are present as part of developing the 2024 Korean guidelines for the treatment of GAD.

Methods : The executive committee developed a questionnaire based on existing international and Korean treatment guidelines and academic literature. Sixty-five experts participated in a survey. Responses were analyzed using chi-squared test and 95% confidence intervals to determine the level of consensus. Treatment strategies were categorized into first-line, second-line, and third-line choices.

Results : For patients with an insufficient treatment response, combining pharmacotherapy and psychotherapy was the most preferred first-line strategy. Experts recommended switching to or augmenting with a different class of antidepressants, adding benzodiazepines or azapirones, and augmenting with atypical antipsychotics as first-line pharmacotherapy adjustments. Suitable psychotherapies included cognitive behavioral therapy (CBT), mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), acceptance and commitment therapy (ACT), and applied relaxation. For patients with comorbid conditions such as depression, other anxiety disorders, or alcohol and substance use disorders, a combination of pharmacotherapy and psychotherapy was also the most preferred first-line treatment. In these cases, the use of antidepressants alone or in combination with benzodiazepines, azapirones, or atypical antipsychotics was recommended.

Conclusion : This expert consensus reflects current clinical practices and experiences in Korea, providing valuable insights for clinicians treating GAD patients who have insufficient treatment responses or comorbidities. Findings of this study emphasize the importance of a multimodal treatment approach, including both pharmacotherapy and psychotherapy. They also offer specific recommendations for adjusting treatment strategies in these complex cases. (Anxiety and Mood 2024;20(2):72-81)

KEYWORDS : Generalized anxiety disorder; Treatment guidelines; Insufficient treatment response; Comorbidities; Expert consensus.

Received : October 3, 2024 / Revised : October 23, 2024 / Accepted : October 23, 2024

Address for correspondence

Ho-Suk Suh, M.D., Ph.D., Suh Hosuk Yonsei Psychiatry Clinic for Healthy Mind, 513 Sunreung-ro, Gangnam-gu, Seoul, Korea

Tel : +82-2-557-3330, E-mail : freudsuh@naver.com

서 론

범불안장애는 6개월 이상 다양한 사건이나 활동에 대해 과도한 불안과 걱정을 지속적으로 경험하고 이러한 걱정을 통제하기 어려워하는 특징을 보이는 불안장애로, 전세계적으로 1년 유병률이 0.3%–4.3%, 평생유병률이 0.3%–6.2%로 비교적 흔한 정신질환이다.^{1,2} 범불안장애는 적절한 초기 치료에 대한 치료 반응이 40%–70%로 나타나지만 만성적이고 재발이 흔하여 절반 이상의 환자가 재발을 경험하고, 호전되었더라도 오랜 시간이 지난 후 재발할 수 있다.^{3,4} 또한 범불안장애는 다른 정신질환과의 공존률이 높아 약 90%에서 평생 1개 이상의 정신과적 공존질환이 나타나는 것으로 알려져 있다. 구체적으로는 우울장애(62.4%), 타 불안장애(23.5%–35.1%), 알코올 등 물질사용장애(27.6%–37.6%)가 흔한 공존질환으로 알려져 있다.⁵ 특히 우울장애나 물질사용장애와 같은 공존질환이 있는 경우, 공존질환이 없는 경우에 비해 치료반응이 더 낮고 범불안장애의 심각도 및 만성화 경향이 높다.^{6–9}

범불안장애에서 “치료 반응이 불충분한 경우”에 대해 세계적으로 널리 받아들여지는 기준은 없지만 흔히 활용되는 척도(예: 해밀턴 불안 척도)에서 절반 이상의 개선이 없는 경우를 “치료 반응이 불충분한 경우”로 정의한 연구들이 많다.^{2,10,11} 그러나 범불안장애가 만성화되기 쉽고 재발이 잦다는 점을 고려할 때, 이러한 기준으로만 치료반응 불충분을 정의하는 것은 복잡한 임상상황을 반영하기 어려울 수 있다. 실제 임상에서는 약물치료의 순응도나 용량의 문제, 정신치료의 경우에는 불충분한 회기수나 모든 유용한 기법들이 충분히 포함되지 못하는 문제로 인해 불충분한 치료 반응이 나타나는 경우가 많을 수 있다. 따라서 치료 반응이 불충분하다고 판단하기 전, 초기 치료가 충분히 이루어졌는지와 치료 순응도 문제는 없었는지 등을 검토할 필요가 있다. 임상 연구에서는 치료 반응에 대해 간결하고 일관된 기준을 적용해야 하기 때문에 실제로는 여러 가지를 고려해야 하는 임상 현실이 충분히 반영되지 않을 수 있다. 이러한 제한점과 아직까지 범불안장애의 치료 반응이 불충분한 경우에 대한 임상 연구가 많지 않은 점 때문에, 치료 반응이 불충분한 경우에 대한 근거 중심의 치료 지침을 만들기에는 제한점이 많다.

국내에서는 2009년에 ‘한국형 범불안장애 약물치료 알고리즘(KMAP-GAD 2009)’이 개발되어 GAD 치료에 대한 지침을 제공하였으나, 치료 반응이 불충분한 경우나 공존질환이 있는 경우에 대한 구체적인 권고안은 부족하였다.¹² 이에 본 연구는 치료 반응이 불충분한 경우와 공존질환이 있는 경우의 범불안장애 치료 지침을 마련하는 것을 목표로, 최근의 해외 치료 지침과 임상연구 결과를 바탕으로 설문지를 제작하

고 국내 전문가들을 대상으로 의견 조사를 하였다. “치료 반응이 불충분한 경우”는 “1차 선택으로 고려한 치료 전략에 따라 충분한 기간, 충분한 용량의 약물치료 또는 충분한 기간과 질로 시행한 정신치료에도 치료 반응이 부족한 경우”로 정의하였고, 공존질환이 있는 경우는 범불안장애에서 가장 흔한 공존질환인 우울장애, 타 불안장애(특정공포증, 사회불안장애, 공황장애, 광장공포증) 및 알코올 등 물질사용장애 3가지로 국한하여 조사하였다.

대상 및 방법

설문의 작성 방법

2009년 한국형 범불안장애 약물치료 지침서(KMAP-GAD 2009) 개발 이후 외국에서 발표된 임상지침서들과 학술 논문들을 토대로, 치료 반응이 불충분한 경우 및 공존질환이 있는 경우의 치료 전략에 관한 문항과 선택지를 작성하였다. 특히 최근 10년간 발표된 Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)의 치료 지침서에 제시된 각 치료 선택에 대한 증거 수준(level of evidence)과 권고 등급(grade of recommendation)을 참조하였고, 최근의 임상 연구 결과를 함께 고려하여 설문 문항 및 선택지 선정에 적극적으로 반영하였다.

설문내용

첫째, 치료 반응이 불충분할 때의 치료 전략의 경우, 먼저 전반적인 치료 전략을 평가하였다. 이는 약물치료, 정신치료, 기타 생물학적 치료의 단독 또는 병합 여부를 포함한 전체적인 치료 접근법에 대한 전문가들의 선호도를 파악하는 방식으로 이루어졌다. 이어서, 구체적인 약물치료 조정 전략을 조사하였다. 약물의 증량, 다른 약물로의 교체, 다른 약물의 추가 또는 병합 등 다양한 전략을 세분화하여 분석하였으며, 특히 초기 약물치료가 ‘항우울제 단독일 경우와 ‘항우울제+Benzodiazepine계 항불안제’일 경우로 나누어 다음 단계의 약물치료 전략을 조사하였다. 또한, 초기 선택된 항우울제의 계열(예: SSRI, SNRI, NaSSA 등)에 따라 다음 단계에서의 항우울제 교체 또는 추가 전략을 제시함으로써 초기 약물 선택에 따른 후속 치료 전략의 차이를 반영하고자 하였다. 마지막으로, 기존에 시행하던 정신치료의 지속 여부와 함께, 치료 반응이 불충분한 경우 적용할 수 있는 다른 정신치료 기법의 추가 또는 교체에 대한 적절성을 평가하였다. 이를 위해 인지행동치료, 마인드풀니스 기반 인지치료, 수용전념치료, 응용이완법 등 다양한 정신치료 요법의 유용성을 조사하였다.

둘째, 공존질환이 있을 때의 치료 전략의 경우, 우울장애, 다른 불안장애, 알코올 및 물질사용장애의 공존 유무에 따라 각각의 치료 접근 방식을 구별하여 조사하였다. 먼저, 전반적인 치료 전략으로서 약물치료와 정신치료의 병행 여부 및 기타 치료 접근법에 대해 평가하였다. 이어서, 공존질환의 특성에 맞춘 약물치료 조정 방법과 약물 병합 전략을 세분화하여 조사하였다. 마지막으로, 공존질환이 있는 경우 범불안장애의 증상 완화에 효과적인 항우울제를 평가하였다.

전문가 검토위원회의 구성

국내에서 범불안장애에 대한 풍부한 임상 경험과 학술적 업적을 가진 정신건강의학과 전문의를 대상으로 전문가 검토 위원회를 구성하였다. 개발위원회의 추천을 받아 대학병원, 종합병원, 전문병원, 개인의원 등 다양한 진료 현장에서 활동하는 전문가 127명에게 설문지를 의뢰하였으며, 이 중 65명이 설문지에 참여하였다. 본 연구는 인간 대상 연구가 아니므로 별도의 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받지 않았다. 그러나 모든 참여 전문가들에게 연구의 목적과 절차를 설명하고, 자발적인 참여 의사를 확인하였다.

설문지 평가 척도의 합의 수준 분석 방법

설문 문항에 대한 전문가들의 의견을 수집하기 위해, 각 문항에 대해 1점(전혀 적합하지 않다)부터 9점(매우 적합하다)까지의 점수를 부여한 9점 리커트(Likert) 척도를 사용하였다. 우선 카이제곱(χ^2) 검정으로 전문가 합의 여부를 판단하여 통계적 유의성이 확인된 경우, 각 문항의 평균 점수와 95% 신뢰구간을 산출하여 1차 선택(First-line), 2차 선택(Second-line), 3차 선택(Third-line)을 결정하였다. 보다 세부적인 사항은 본 치료지침 논문 시리즈의 앞선 파트 논문들과 동일하므로 상세

한 기술은 생략한다.

결 과

치료 반응이 불충분한 경우의 치료 전략

범불안장애(GAD)의 치료 반응이 불충분한 경우 다음 단계의 치료 전략 선택은 기존 치료 전략에 따라 다르게 나타났다. 기존에 약물치료만을 시행했을 때 치료 반응이 불충분한 경우, 전문가들은 약물치료를 조정 또는 유지하며 정신치료를 추가하거나, 약물치료를 조정하며 기타 생물학적 치료를 추가하는 것을 1차 선택 전략으로 합의하였다. 여기에서 기타 생물학적 치료는 경두개자극자극술(rTMS), 바이오피드백(Bio-feedback), 경두개직류전류자극술(tDCS)을 의미한다. 또한, 약물치료 유지와 기타 생물학적 치료의 추가, 약물치료 내 조정은 상위 2차 선택 전략으로 고려되었다. 반면, 기존에 정신치료만을 시행했을 때 치료 반응이 불충분한 경우에는 정신치료 유지와 약물치료의 추가, 정신치료 조정과 약물치료의 추가가 1차 선택 전략으로 합의되었다(Table 1).

약물치료 조정 전략에서는 첫째, 초기 치료가 항우울제 단독이었을 경우, 다른 계열의 항우울제로 교체하거나 추가하는 것, Benzodiazepine계 항불안제를 추가하는 것, Azapirone계 항불안제를 추가하는 것, 비정형 항정신병약물을 추가하는 것이 1차 선택 전략으로 합의되었다. 같은 계열의 다른 항우울제로 교체하거나 추가하는 것, Pregabalin이나 기타 약물을 추가하는 전략은 2차 선택 전략으로 고려되었다. 둘째, 초기 치료가 항우울제와 Benzodiazepine계 항불안제의 병용이었을 경우에도 다른 계열의 항우울제로 교체하거나 추가하는 것, 비정형 항정신병약물을 추가하는 것은 1차 선택 전략으로 합의되었으며, Azapirone계 항불안제의 추가나 Benzodiaze-

Table 1. Next treatment strategies for insufficient treatment response

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
초기 치료로 '약물치료'만 시행한 경우					
약물치료 조정+정신치료 추가	8.30	0.85	8.09-8.51	48.3	48.3
약물치료 유지+정신치료 추가	7.65	1.09	7.38-7.91	21.7	65.0
약물치료 조정+기타 생물학적치료* 추가	7.06	1.32	6.73-7.38	9.3	66.7
약물치료 유지+기타 생물학적치료* 추가	6.85	1.50	6.47-7.22	7.7	63.5
약물치료 내 조정(약물치료만 유지)	6.80	1.78	6.36 - 7.24	11.9	55.9
초기 치료로 '정신치료'만 시행한 경우					
정신치료 유지+약물치료 추가	8.44	0.70	8.27-8.61	54.2	44.1
정신치료 조정+약물치료 추가	8.24	1.02	7.98-8.49	50.9	33.9
정신치료 조정+기타 생물학적치료* 추가	6.40	1.57	6.01-6.79	5.8	21.2
정신치료 유지+기타 생물학적치료* 추가	6.38	1.48	6.01-6.75	1.9	50.9
정신치료 내 조정	5.36	2.15	4.82-5.89	3.6	27.3

*기타 생물학적치료: 경두개자극자극술(rTMS), 바이오피드백(Biofeedback), 경두개직류전류자극술(tDCS). ⑨%: percentage of score ⑨ ('very appropriate') selected, ⑦, ⑧%: percentage of score ⑦, ⑧ ('quite appropriate') selected

pine계 항불안제의 추가는 상위 2차 선택 전략으로, 같은 계열의 다른 항우울제로 교체하거나 추가하는 것, Pregabalin이나 기타 약물을 추가하는 것은 하위 2차 선택 전략으로 고려되었다. 여기에서 기타 약물은 propranolol, valproic acid, lithium, lamotrigine, vigabatrin, trazodone 등을 의미한다(Table 2).

약물치료 조정 전략에 따라 초기 선택 항우울제를 다른 항우울제로 교체하는 경우, SSRI, SNRI, NaSSA (mirtazapine) 중 사용하지 않은 계열의 항우울제로 교체하는 것이 1차 선택으로 합의되었다. 단, 초기 선택 항우울제가 SNRI인 경우에는 다른 SNRI 약물로 교체하는 것도 1차 선택으로 고려되었다. Serotonin modulator (vortioxetine) 약물로 교체하는 것은 상위 2차, 나머지는 하위 2차 선택으로 합의되었다(Supplementary Table 1 in the online-only Data Supplement) 약물치료 조정 전략에 따라 초기 선택 항우울제에 다른 항우울제를 추가하는 경우, SSRI, SNRI, NaSSA (mirtazapine) 중 사용하지 않은 계열의 항우울제를 추가하는 것이 1차 선택 전략으로 합의되었다(Supplementary Table 2 in the online-only Data Supplement). 초기 선택 항우울제에 항우울제 이외의 약물을 추가하는 경우, Azapirones (Buspirone, Tansospirone), 비정형 항정신병약물, Benzodiazepine계 항불안제가 1차 선택으

로 합의되었으며, Propranolol은 상위 2차 선택, 나머지는 하위 2차 선택으로 합의되었다(Supplementary Table 3 in the online-only Data Supplement).

치료 반응이 불충분한 경우 정신치료 전략은 초기 정신치료 1차 선택으로 합의된 정신치료 요법들과 다르지 않았다. 범불안장애의 초기 치료에 정신치료를 포함해야 한다는 응답이 91.7%로 높았으며, 초기 치료로 충분한 기간과 용량의 약물치료 또는 충분한 기간과 질의 정신치료를 시행했음에도 불충분한 반응이 있을 경우, 다음 단계의 정신치료 전략으로 인지행동치료(CBT), 마인드풀니스 기반 인지치료(MBCT), 수용전념치료(ACT), 응용이완법 순으로 선호되었다.

공존질환이 있는 경우의 치료 전략

공존질환이 우울장애일 경우, 타 불안장애일 경우, 알코올 등 물질사용장애일 경우 모두 범불안장애에 대한 전반적인 치료전략으로, 약물치료와 정신치료를 병행하는 전략이 최우선 치료로 합의되었다. 이외 '약물치료+정신치료+기타 생물학적치료', '약물단독치료'도 1차 선택으로 합의되었다. '약물치료+기타 생물학적치료'의 경우 공존질환이 우울장애일 경우에만 1차 선택으로 합의되었고, 나머지 경우에는 상위 2차 선

Table 2. Next-step pharmacotherapy strategies when initial treatment was antidepressant monotherapy or "antidepressant+benzodiazepine"

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
초기 약물치료가 항우울제 단독 사용					
다른 계열 [‡] 항우울제로 교체	8.08	0.95	7.85-8.32	42.4	54.2
다른 계열 [‡] 항우울제를 추가	7.71	1.29	7.39-8.03	28.8	55.9
Benzodiazepine계 항불안제 추가	7.05	1.81	6.60-7.50	17.0	59.3
Azapirone계 항불안제* 추가	7.05	1.51	6.68-7.43	17.9	50.0
비정형 항정신병약물 추가	6.98	1.57	6.59-7.37	15.0	51.7
같은 계열 [‡] 다른 항우울제로 교체	6.07	1.79	5.62-6.51	5.1	44.1
같은 계열 [‡] 다른 항우울제를 추가	5.69	2.13	5.16-6.22	5.2	37.9
기타 약물**을 추가	5.66	2.05	5.15-6.17	5.4	37.5
GABA유사체 항경련제(Pregabalin) 추가	5.47	2.16	4.94-6.01	9.8	25.5
초기 약물치료가 "항우울제+Benzodiazepine계 항불안제"					
다른 계열 [‡] 항우울제로 교체	8.02	1.04	7.76-8.28	40.7	49.2
다른 계열 [‡] 항우울제를 추가	7.81	1.11	7.54-8.09	32.2	50.8
비정형 항정신병약물 추가	6.97	1.76	6.53-7.40	18.3	50.0
Azapirone계 항불안제* 추가	6.80	1.90	6.33-7.27	21.4	41.1
Benzodiazepine계 항불안제 추가	6.12	1.97	5.63-6.61	8.5	44.1
같은 계열 [‡] 다른 항우울제로 교체	5.98	1.95	5.50-6.47	0.0	49.2
같은 계열 [‡] 다른 항우울제를 추가	5.85	2.05	5.34-6.36	1.7	45.8
기타 약물 [‡] 을 추가	5.56	1.97	5.08-6.05	5.5	29.1
GABA유사체 항경련제(pregabalin) 추가	5.43	2.08	4.92-5.95	7.8	21.6

*Azapirone계 항불안제: Buspirone, Tansospirone; [‡]기타 약물: propranolol, valproic acid, lithium, lamotrigine, vigabatrin, trazodone 등; [‡]항우울제 계열: SSRI, SNRI, NaSSA, NDRI, Melatonergic antidepressant, Serotonin modulator, Glutamate modulator, TCA. ⑨%: percentage of score ⑨ ('very appropriate') selected, ⑦, ⑧%: percentage of score ⑦, ⑧ ('quite appropriate') selected

택으로 고려되었다(Table 3).

공존질환이 있는 범불안장애에 대한 약물치료 전략의 경우, 공존질환이 우울장애일 경우, 타 불안장애일 경우, 알코올 등 물질사용장애일 경우 모두 ‘항우울제+Benzodiazepine계 항불안제’, ‘항우울제+Azapirone계 항불안제’, ‘항우울제+비정형 항정신병약물’이 1차 선택으로 합의되었다. 공존질환이 우울장애일 경우와 타 불안장애일 경우에는 ‘항우울제 단독치료’도 1차 선택으로 적합하였으나 공존질환이 알코올 등 물질사용장애일 경우에는 상위 2차 선택으로 합의되었다(Table 4). 공존질환이 있는 범불안장애에 대한 항우울제 선택에 대해서는, 공존질환이 우울장애일 경우, 타 불안장애일 경우 및 알코올 등 물질사용장애일 경우 모두 ‘Escitalopram, Desvenlafaxine, Sertraline, Venlafaxine, Paroxetine, Duloxetine, Fluoxetine, Mirtazapine’이 1차 선택으로 합의되었다. 이 중 ‘Mirtazapine, Duloxetine, Fluoxetine’은 초기 및 유지치료에서 1차 선택으로 고려되지 않았던 약물이었다(Supplementary Table 4 in the online-only Data Supplement).

고찰

범불안장애에서 치료반응이 불충분한 경우 여러 치료 전략

을 병행하는 것이 한가지 치료 전략만 사용하는 것에 비해 더 치료효과가 있는지에 대한 연구는 불충분하다. 아직까지 범불안장애 초기치료로 치료 전략 병행이 이득이 있는지에 대한 연구도 많지 않다. 한 연구에서는, 범불안장애의 초기치료로 venlafaxine 단독 사용과 venlafaxine 사용과 인지행동치료를 병행한 경우 치료효과에 유의한 차이가 없었다.¹³ 그러나 이번 국내 전문가 합의 조사 결과에서는, 치료 반응이 불충분한 경우 한가지 치료전략보다는 약물치료와 정신치료, 또는 약물치료와 기타 생물학적치료를 병행하는 것이 선호되었다. 이는 단일 치료보다는 복합적인 치료 접근이 효과적이라는 국내 전문가들의 임상 경험을 반영한 결과로 해석할 수 있다. 마찬가지로, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)의 범불안장애 치료지침에서도 치료불응성인 경우 약물치료와 정신치료를 병행할 것을 권고한 바 있다.¹⁴ 기타 생물학적치료의 경우, 최근 경두개자극자극술(rTMS)의 범불안장애에 대한 치료효과 근거가 많이 쌓였으며, 약물치료 중인 범불안장애 환자에서 추가적인 치료효과가 확인되었다.¹⁵ 치료 반응이 불충분한 경우 약물치료와 다른 치료 전략을 병행하는 것은 연구가 아직 충분하지는 않으나, 정신치료 또는 기타 생물학적치료를 병행하는 것이 부작용 우려가 적으며 치료적 이득을 기대할 수 있을 것이다. 앞으로 이와 관련하여

Table 3. Overall treatment strategies for generalized anxiety disorder with comorbidities

	평균	표준편차	95% 신뢰구간	⑨%	⑦,⑧%
범불안장애에 우울장애가 동반된 경우					
약물치료+정신치료	8.57	0.68	8.40–8.74	67.2	32.8
약물치료+정신치료+기타 생물학적치료*	7.33	1.39	6.99–7.68	16.7	66.7
약물단독치료	7.17	1.60	6.78–7.57	19.0	53.5
약물치료+기타 생물학적치료*	6.93	1.56	6.54–7.31	14.8	59.3
정신치료 단독치료	5.09	2.19	4.54–5.63	5.2	19.0
기타 생물학적치료* 단독치료	4.56	2.23	4.01–5.12	5.5	18.2
범불안장애에 타 불안장애가 동반된 경우					
약물치료+정신치료	8.59	0.70	8.41–8.76	69.0	29.3
약물치료+정신치료+기타 생물학적치료*	7.42	1.50	7.05–7.79	18.2	60.0
약물단독치료	7.16	1.58	6.77–7.55	12.3	66.7
약물치료+기타 생물학적치료*	6.84	1.57	6.45–7.23	10.9	58.2
정신치료 단독치료	5.50	2.07	4.99–6.01	5.4	26.8
기타 생물학적치료* 단독치료	4.82	1.85	4.36–5.28	0.0	14.6
범불안장애에 알코올 등 물질사용장애가 동반된 경우					
약물치료+정신치료	8.64	0.61	8.49–8.79	70.7	29.3
약물치료+정신치료+기타 생물학적치료*	7.52	1.44	7.16–7.87	21.4	62.5
약물단독치료	6.95	1.61	6.55–7.35	12.3	63.2
약물치료+기타 생물학적치료*	6.87	1.61	6.47–7.27	7.3	65.5
정신치료 단독치료	4.98	2.13	4.45–5.51	1.8	24.6
기타 생물학적치료* 단독치료	4.58	2.09	4.06–5.10	0.0	23.6

*기타 생물학적치료: 경두개자극자극술(rTMS), 바이오피드백(Biofeedback), 경두개직류전류자극술(tDCS). ⑨%: percentage of score ⑨ ('very appropriate') selected, ⑦, ⑧%: percentage of score ⑦, ⑧ ('quite appropriate') selected

Table 4. Pharmacotherapy strategies for generalized anxiety disorder with comorbidities

	평 균	표준편차	95% 신뢰구간	㉑%	㉗,㉘%
범불안장애에 우울장애가 동반된 경우					
항우울제+Benzodiazepine계 항불안제	7.62	1.39	7.28-7.96	32.8	46.6
항우울제 단독치료	7.4	1.25	7.09-7.71	24.6	45.6
항우울제+Azapirone계* 항불안제	7.35	1.48	6.98-7.71	20.0	58.2
항우울제+비정형 항정신병약물	7.31	1.31	6.98-7.64	17.2	60.3
항우울제+기타 약물†	5.93	1.72	5.50-6.35	3.6	45.5
항우울제+Pregabalin	5.9	1.56	5.51-6.29	0.0	40.0
Azapirone계* 항불안제 단독치료	4.02	1.9	3.55-4.49	0.0	5.5
Pregabalin 단독치료	3.93	1.84	3.48-4.39	0.0	2.2
Benzodiazepine계 항불안제 단독치료	3.63	1.9	3.16-4.10	0.0	1.8
범불안장애에 타 불안장애가 동반된 경우					
항우울제+Benzodiazepine계 항불안제	8.00	1.08	7.73-8.27	43.1	46.6
항우울제+Azapirone계* 항불안제	7.73	1.18	7.44-8.02	30.9	52.7
항우울제+비정형 항정신병약물	7.31	1.39	6.97-7.66	17.2	60.3
항우울제 단독치료	7.19	1.49	6.82-7.56	14.0	63.2
항우울제+기타 약물†	5.91	1.79	5.47-6.35	3.6	40.0
항우울제+Pregabalin	5.84	1.81	5.39-6.28	4.1	34.7
Azapirone계* 항불안제 단독치료	4.75	1.77	4.31-5.18	0.0	12.7
Benzodiazepine계 항불안제 단독치료	4.25	1.93	3.77-4.72	0.0	12.3
Pregabalin 단독치료	4.00	1.98	3.51-4.49	0.0	8.5
범불안장애에 알코올 등 물질사용장애가 동반된 경우					
항우울제+Benzodiazepine계 항불안제	7.52	1.40	7.17-7.87	29.3	50.0
항우울제+비정형 항정신병약물	7.50	1.11	7.22-7.78	20.7	62.1
항우울제+Azapirone계* 항불안제	7.45	1.24	7.15-7.76	27.3	54.5
항우울제 단독치료	6.91	1.91	6.44-7.39	17.5	52.6
항우울제+기타 약물†	6.27	1.99	5.78-6.76	5.5	56.4
항우울제+Pregabalin	5.75	1.86	5.29-6.21	4.2	37.5
Azapirone계* 항불안제 단독치료	4.87	1.90	4.40-5.34	1.8	21.8
Pregabalin 단독치료	4.09	2.05	3.58-4.60	0.0	10.9
Benzodiazepine계 항불안제 단독치료	3.96	1.82	3.51-4.42	0.0	7.0

*Azapirone계 항불안제: Buspirone, Tansospirone; †기타 약물: propranolol, valproic acid, lithium, lamotrigine, vigabatrin, trazodone 등.
 ㉑%: percentage of score ㉑ ('very appropriate') selected, ㉗, ㉘%: percentage of score ㉗, ㉘ ('quite appropriate') selected

근거를 명확히 하는 연구들이 필요하다.

치료반응이 불충분한 경우 약물조정 전략에서, 항우울제를 교체하는 것이 추가하는 것보다 조금 더 높은 적합도 점수를 받기는 했으나 항우울제 교체와 추가 모두 1차 선택으로 합의 되었다. 반면 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)의 범불안장애 임상진료지침에서는 치료반응 불충분으로 약물치료 변경 시 약물병합요법이나 추가보다는 교체를 우선시할 것을 권유하였는데, 이는 어떤 치료가 효과가 있는지를 명확히 하고 부작용을 최소화하기 위함이라 밝힌 바 있다.¹⁶ 실제 임상 상황에서는 치료반응이 불충분하더라도 사용 중인 약물이 아무런 효과가 없다고 보기에는 어려운 경우가 많은데, 약물을 교체하면 기존의 치료 효과를 기대하기 어렵다는 단점이 있을 수 있다. 항우울제의 교

체와 추가 중 어느 전략이 더 적합한지에 대해서는 치료지침마다 일관되지 않으며, 증상의 심각도 및 치료반응 정도, 공존질환 유무, 연령 및 내과적 상태 등 개별 환자의 맥락에 따른 임상가의 판단이 중요할 것이다.

치료반응이 불충분한 경우 “비정형 항정신병약물 추가”가 이번에 1차 선택으로 합의된 것은 해외 치료지침과 구별되는 중요한 특징이다. RANZCP와 NICE에서는 범불안장애의 치료로 비정형 항정신병약물을 권유하지 않는다. 반면, Canadian Psychiatric Association (CPA)의 범불안장애 임상진료지침에서는 quetiapine XR이 2차 선택, 보조 약물로 aripiprazole, olanzapine, quetiapine, quetiapine XR, risperidone이 3차 선택으로 권고된다.¹⁷ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)에서는 치료불응성 범불안장

에에서 olanzapine을 항우울제에 추가하는 것을 비록 Level of evidence B, 약한 추천등급(recommendation grade 3)으로 제시했으나, 치료불응성 범불안장애 약물치료로 이보다 더 근거가 있거나 추천되는 선택지를 제시하지 않았다.² 상기 대부분의 해외 임상진료지침들은 치료 반응 불충분 시 먼저 1차 선택 내에서 다른 약물들을 선택하도록 되어있으므로, 비정형 항정신병약물은 보다 나중에 고려하게 된다. 이는 quetiapine XR, olanzapine이 범불안장애 치료효과에 근거가 있음에도,¹⁸⁻²¹ 비정형 항정신병약물의 부작용을 우려하여 우선순위를 뒤에 둔 것이라 볼 수 있다. 이번 국내 전문가 의견 조사에서도 초기 및 유지약물치료로 비정형 항정신병약물을 단독으로 사용하는 것은 하위 2차 및 3차 선택으로 우선순위가 낮았다. 그러나 비정형 항정신병약물을 항우울제의 보조 약물로서 사용하는 것은 초기 및 유지약물치료에서는 상위 2차 선택, 치료반응이 불충분한 경우에는 1차 선택으로 합의되어 다른 나라의 치료지침에 비해 비정형 항정신병약물을 보조 약물로 사용하는 것에 대한 선호도가 높았다. 국내에서는 임상현장에서 범불안장애의 치료반응이 불충분한 경우 비정형 항정신병약물의 효과를 경험한 전문가들이 적극적으로 사용하고 있는 것으로 보인다. 항정신병 약물 개별 약물 선택에 대한 전문가 의견 조사는 하지 않았으나, 기존 연구에서는 비정형 항정신병약물 중 olanzapine을 추가하는 것이 치료 반응이 불충분한 범불안장애 무작위 대조군 연구에서 효과를 보인 바 있다.²¹ Risperidone 추가는 소규모의 무작위 대조군 연구에서는 효과가 있었으나 보다 큰 규모의 무작위 대조군 연구에서는 유의한 치료효과를 보이지 않았다.^{22,23} Quetiapine과 Aripiprazole 추가 역시 결과가 일관되지 않거나 무작위 대조군 연구로 충분히 입증되지 않았다.^{2,11,24-27} Ziprasidone의 경우에는 단독 사용이나 추가 사용이나 부정적인 결과를 보였다.^{28,29} 초기 및 유지 약물치료 전략에 대한 전문가 조사에서는 비정형 항정신병약물 중 Aripiprazole, Quetiapine이 1차 선택, Olanzapine, Risperidone이 2차 선택으로 합의되고 Amisulpride, Clozapine, Ziprasidone은 추천되지 않는 것으로 나타난 바 있다. 따라서 아직 근거는 충분치 않지만 기존 연구들과 초기 및 유지 약물치료에서의 전문가 합의를 참조할 때, 치료반응이 불충분한 경우 비정형 항정신병약물 추가 전략으로 Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Aripiprazole을 고려할 수 있겠다.

치료 반응이 불충분한 경우 항우울제를 교체하거나 추가하는 데 있어 이번 국내 전문가 합의 결과의 중요한 특징 중 하나는 NaSSA (mirtazapine)를 1차 선택으로 권고한 것이다. 기존 한국형 범불안장애 약물치료 지침서 2009 (KMAP-GAD 2009)에서 mirtazapine으로의 교체 또는 추가는 치료

지침 전체 6개의 단계 중 네 번째에서 고려되어 치료 반응이 불충분한 경우에도 우선순위가 떨어지는 선택지였다.¹² WFSBP와 NICE, RANZCP에서는 범불안장애의 치료로 mirtazapine에 대한 언급이 없고, CPA에서는 3차 선택으로 권유되고 있다. 이번 범불안장애에 대한 초기 및 유지 약물치료 전문가 의견 조사에서는 mirtazapine이 2차 선택으로 합의되었는데, 치료반응이 불충분한 경우 1차 선택으로 합의된 것은, 치료반응이 불충분한 경우에는 내약성보다 치료효과를 더 중시했기 때문일 수 있다. 범불안장애 치료에 대한 최근 네트워크 메타분석 연구에 의하면 mirtazapine의 치료효과 크기는 SSRI, SNRI보다도 크게 나타났다.³⁰ 해당 연구에 활용된 mirtazapine의 범불안장애 치료에 대한 연구가 2개뿐이었기 때문에 근거수준이 강하다고 보기는 어렵지만, 이번 조사에서 1차 선택으로 합의된 점은 mirtazapine이 실제 임상현장에서 치료반응이 불충분한 범불안장애 환자에게 치료효과가 있음을 시사한다.

한편, 항우울제 교체 전략에서 Vortioxetine은 상위 2차, Agomelatine은 하위 2차 선택으로 나타났는데, 이는 WFSBP와 CPA에서 Agomelatine이 1차, Vortioxetine이 2차 선택 약물로 권고된 것과 대비된다. Agomelatine은 범불안장애에 대한 치료 연구에서 일관되게 치료효과가 있으며 근거 수준이 높은데도,^{31,32} 이러한 결과가 나타난 것은 국내 전문가들이 아직 Agomelatine의 범불안장애 적용에 대한 충분한 임상경험과 확신이 없어서일 수 있다. 이에 기존 근거기반 치료지침들과 그 기반이 된 연구들을 고려하여, Agomelatine을 하위 2차가 아닌 상위 2차 선택으로 권고하고자 한다. 최근 국내에서도 Agomelatine이 범불안장애의 치료 약물로 승인받았으므로, 앞으로 전문가들의 Agomelatine에 대한 범불안장애 치료 경험이 늘어날 것으로 기대된다. 한편 Vortioxetine의 경우, 범불안장애에 대한 무작위 대조군 연구들은 치료 효과에 대해 일관된 결과를 보이지 않았다.³³⁻³⁷

치료 반응이 불충분한 경우 기존 항우울제에 항우울제 이외 약물을 추가하는 전략에서는 1차 선택 없이 Propranolol만 상위 2차 선택으로 고려되고 Pregabalin은 하위 2차 선택으로 나타났다. 이는 다른 나라의 치료지침이나 연구 결과들과 다소 차이가 있다. WFSBP, RANZCP, BAP, CPA 모두 Pregabalin을 범불안장애 약물치료의 1차 선택으로 권고하고 있다. 범불안장애의 치료 반응이 불충분한 경우 항우울제에 Pregabalin을 추가하는 것이 효과적으로 나타난 바 있으며,³⁸ British Association for Psychopharmacology (BAP)에서는 치료 반응 불충분시 Benzodiazepine계 항불안제 추가보다 Pregabalin 추가를 우선으로 권고한다.³⁹ 그러나 국내 전문가들은 Pregabalin을 추가하는 것을 하위 2차 선택으로 고려하였는데, 이는 국내 사회제도적 여건상 정신과 영역에서 Pre-

gabalin에 대한 접근성이 떨어지기 때문일 수 있다. 국내에서도 Pregabalin의 범불안장애 치료 적용에 대해 고려할 필요가 있다. 한편, Propranolol은 불안장애의 치료로 부정적 결과를 보인 바 있으며,⁴⁰ WFSBP, BAP, CPA, RANZCP 모두 범불안장애의 치료로 Propranolol을 권유하지 않거나 언급하지 않았다. 그러나 본 조사에서는 Propranolol이 치료반응이 불충분한 경우 항우울제 이외 약물추가 전략 상위 2차 선택으로 합의되어 차이를 보였다.

공존질환이 있는 범불안장애 치료 전략의 경우, 공존질환이 우울장애이거나 타 불안장애이거나 알코올 등 물질사용장애이거나 관계없이 모두 범불안장애에 대한 전반적 치료 전략 및 약물치료 전략, 항우울제 선택이 유사하게 합의되었다. 세 가지 공존질환의 경우 모두 전반적 치료 전략으로 약물치료와 정신치료의 병행이 최우선 치료로 합의되었다. 또한 세 가지 공존질환의 경우 모두 항우울제와 비정형 항정신병약물 병용이 1차 선택으로 합의되었는데, 이는 초기 및 유지 약물치료 전략 합의 결과와 다른 점이다. 특히 공존질환이 알코올 등 물질사용장애인 경우에는 비정형 항정신병약물 병용이 1차 선택 중에도 2번째 순위로 Azapirone계 항불안제 병용보다 적합하다고 합의되었다. 이는 이러한 약물이 충동성 조절과 기분 안정에 도움이 될 수 있기 때문으로 생각된다. ‘항우울제 단독치료’가 우울장애나 다른 불안장애가 공존하는 경우에는 1차 선택으로 합의되었는데 알코올 등 물질사용장애가 공존하는 경우에는 1차가 아닌 상위 2차 선택으로 합의된 점도, 알코올 등 물질사용장애가 동반된 범불안장애는 다른 치료적 접근이 필요하다는 국내 전문가들의 인식을 보여준다.

공존질환이 있는 경우의 치료전략이 대체로 치료 반응이 불충분한 경우의 치료전략과 유사한 측면이 있는데, 이는 공존질환이 있는 경우 치료 반응이 불충분한 경향이 있으므로 어느 정도 필연적인 결과일 수 있다. 범불안장애에 대한 다른 나라의 치료지침들은 대체로 공존질환이 존재하는 경우의 치료전략을 따로 다루지는 않았고, 공존질환이 있는 경우에 심각도, 치료반응 및 예후에 부정적인 영향을 줄 수 있다고 언급하였다. NICE에서는 우울장애나 타 불안장애가 동반된 경우, 범불안장애와 공존질환 중 심각도가 더 높은 것으로 판단되는 질환을 우선 치료할 것을 권고하였다. 그러나 공존질환의 심각도가 더 높은 경우에도 범불안장애가 공존질환의 심각도 및 예후에 영향을 줄 수 있으며, 특히 일부 우울장애 환자군에서는 범불안장애가 선행질환으로 의심되기도 한다.⁴¹ 따라서 범불안장애에 대한 치료를 우선 또는 병행하는 것이 공존질환의 치료에 도움이 될 수 있으며, 심각도만 고려할 수는 없다. 범불안장애와 공존질환 중 어디에 더 임상적 초점을 맞추는 각 임상가의 판단이 중요할 것이다.

본 연구는 범불안장애 치료지침 개정판 개발의 일부로서 국내 범불안장애 치료 전문가들의 합의를 통해 치료 반응이 불충분한 경우와 공존질환이 있는 경우의 치료 전략을 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 치료 반응이 불충분한 경우와 공존질환이 있는 경우를 따로 제시한 것은 기존 지침들이 자세히 다루지 못한 부분으로, 임상 현장에서 활용할 수 있는 구체적인 권고안을 마련하고자 하였다. 그러나 몇 가지 한계점이 존재하여 주의를 요한다. 첫째, 전문가 합의에 기반한 지침이므로 근거 중심의 임상 연구에 비해 객관성이 떨어질 수 있다. 다만 근거 중심의 해외 문헌들과 최신 해외 지침들을 최대한 반영한 설문을 기반으로 하였고, 전문가 집단의 경험과 국내 임상 환경을 반영하였다는 장점이 있을 수 있다. 고찰에서 언급한 해외 지침들과 본 연구결과 간 세부적인 차이를 보이는 부분들은 일부는 전문가들의 경험적 요인, 일부는 국내 임상 환경적 요인들과 관련이 있을 것이다. 둘째, 설문에 참여한 전문가의 수가 충분히 많지 않았고 이번 조사에 참여한 전문가들 중 2/3 이상이 대학병원 교수였기 때문에 국내 모든 범불안장애 치료자를 대표했다고 보기 어려울 수 있다. 셋째, 공존질환이 있는 경우에 대해 범불안장애에서 가장 흔한 3가지 공존질환의 경우만을 다루었고 양극성 장애나 인격 장애가 동반된 경우 등은 다루지 못하였다. 특히 양극성 장애가 동반된 범불안장애의 경우 범불안장애의 치료에 항우울제를 사용하기 어려우므로 다른 공존질환이 있는 경우와 치료 접근에 큰 차이가 있을 수밖에 없는데, 아직까지 전세계적으로 이에 대한 연구가 부족하고 공식적인 치료지침도 존재하지 않는다. 양극성장애 환자들의 범불안장애 공존율이 상당히 높고 범불안장애가 동반된 경우의 자살위험이 높고 예후가 좋지 않다는 점을 고려할 때,^{42,43} 앞으로 관련 연구와 치료지침 개발이 필요할 것이다.

결론

본 연구는 범불안장애의 치료 반응이 불충분한 경우와 공존질환이 있는 경우의 치료 전략에 대한 전문가 합의 결과를 제시하였다. 본 연구를 기반으로 제작한 치료 지침이 가장 최선의 치료 전략을 의미하는 것은 아니지만, 국내 현실에서 범불안장애 환자를 대상으로 효과적인 치료를 위한 근거를 제공할 것으로 기대된다. 향후 치료지침 개발에서는 치료 반응이 불충분한 경우를 보다 세분화하고, 다양한 공존질환의 종류를 추가로 반영함으로써 지침을 더욱 발전시킬 수 있을 것이다.

중심 단어 : 범불안장애; 치료지침; 치료 반응 불충분; 공존질환.

Supplementary Materials

The online-only Data Supplement is available with this article at <https://doi.org/10.24986/anxmod.2024.20.2.006>.

REFERENCES

- McEvoy PM, Grove R, Slade T. Epidemiology of anxiety disorders in the Australian general population: findings of the 2007 Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:957-967.
- Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa D, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders-version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:79-117.
- Tyrer P, Tyrer H, Johnson T, Yang M. Thirty-year outcome of anxiety and depressive disorders and personality status: comprehensive evaluation of mixed symptoms and the general neurotic syndrome in the follow-up of a randomised controlled trial. *Psychol Med* 2021; 12:1-10.
- Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety* 2002;16:162-171.
- Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:355-364.
- Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Hwang I, Sampson N, Yonkers KA. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med* 2008;38: 365-374.
- Andrews G, Slade T, Issakidis C. Deconstructing current comorbidity: data from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Br J Psychiatry* 2002;181:306-314.
- Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, et al. Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:651-660.
- Zhu B, Zhao Z, Ye W, Marciniak MD, Swindle R. The cost of comorbid depression and pain for individuals diagnosed with generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:136-139.
- De Salas-Cansado M, Olivares JM, Alvarez E, Carrasco JL, Barrueta A, Rejas J. Pregabalin versus SSRIs and SNRIs in benzodiazepine-refractory outpatients with generalized anxiety disorder: a post hoc cost-effectiveness analysis in usual medical practice in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012;4:157-168.
- Hoge EA, Worthington JJ, 3rd, Kaufman RE, DeLong HR, Pollack MH, Simon NM. Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder. *CNS Spectr* 2008; 13:522-527.
- Lee JY, Kim MS, Lee SH, Yang JC, Kim CH, Yoo BH, et al. Korean Medication Algorithm Project for Generalized Anxiety Disorder 2009 (II): medication algorithm & long-term medication treatment strategy. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2010;49:553-563.
- Crits-Christoph P, Newman MG, Rickels K, Gallop R, Gibbons MB, Hamilton JL, et al. Combined medication and cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2011;25:1087-1094.
- National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vCopyright © NICE 2020;2019.
- Sagliano L, Atripaldi D, De Vita D, D'Olimpio F, Trojano L. Non-invasive brain stimulation in generalized anxiety disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;93:31-38.
- Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2018;52:1109-1172.
- Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1.
- Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:305-320.
- Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggens I, Baldytcheva I, Eriksson H. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:418-428.
- Stein DJ, Bandelow B, Merideth C, Olausson B, Szamosi J, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalised anxiety disorder: an analysis of pooled data from three 8-week placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:614-628.
- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington JJ, Hoge EA, Mick E, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 2006;59:211-215.
- Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1321-1325.
- Pandina GJ, Canuso CM, Turkoz I, Kujawa M, Mahmoud RA. Adjunctive risperidone in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:41-57.
- Simon NM, Connor KM, LeBeau RT, Hoge EA, Worthington JJ, 3rd, Zhang W, et al. Quetiapine augmentation of paroxetine CR for the treatment of refractory generalized anxiety disorder: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197:675-681.
- Katzman MA, Vermani M, Jacobs L, Marcus M, Kong B, Lessard S, et al. Quetiapine as an adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: a flexible-dose, open-label pilot trial. *J Anxiety Disord* 2008;22:1480-1486.
- Altamura AC, Serati M, Buoli M, Dell'Osso B. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:201-205.
- Menza MA, Dobkin RD, Marin H. An open-label trial of aripiprazole augmentation for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:207-210.
- Lohoff FW, Etamad B, Mandos LA, Gallop R, Rickels K. Ziprasidone treatment of refractory generalized anxiety disorder: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:185-189.
- Snyderman SH, Rynn MA, Rickels K. Open-label pilot study of ziprasidone for refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:497-499.
- Chen TR, Huang HC, Hsu JH, Ouyang WC, Lin KC. Pharmacological and psychological interventions for generalized anxiety disorder in adults: a network meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2019;118:73-83.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:561-566.
- Stein DJ, Khoo JP, Ahokas A, Jarema M, Van Ameringen M, Vavrusova L, et al. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25-50 mg/day) versus escitalopram (10-20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:970-979.
- Bidzan L, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:847-857.

34. Baldwin DS, Loft H, Florea I. Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the prevention of relapse in adult patients with generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:197-207.
35. Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract* 2014;68:49-59.
36. Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 2014;29:64-72.
37. Rothschild AJ, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22:858-866.
38. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:142-150.
39. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403-439.
40. Meibach RC, Dunner D, Wilson LG, Ishiki D, Dager SR. Comparative efficacy of propranolol, chlordiazepoxide, and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1987;48:355-358.
41. Hetttema JM. The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression. *Depress Anxiety* 2008;25:300-316.
42. Preti A, Vrublevska J, Veroniki AA, Huedo-Medina TB, Fountoulakis KN. Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health* 2016;19:73-81.
43. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552.