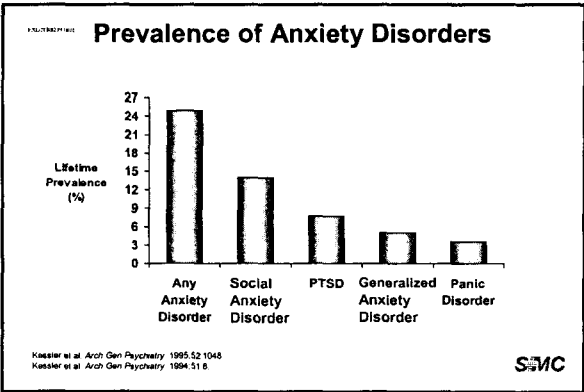
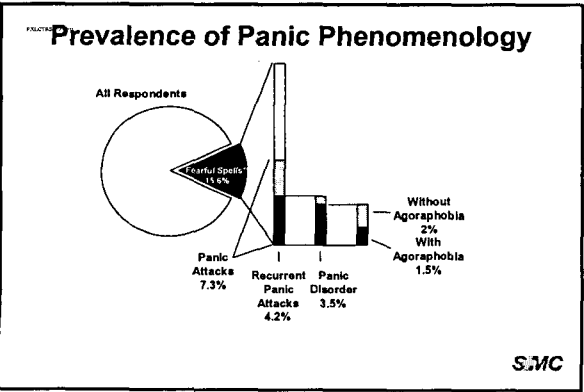


공황장애의 약물치료

성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 정신과
유 범 희

S.M.C





DSM-IV-TR criteria for panic attacks

- 다음 중 4가지 이상의 증상이 갑작스럽게 발생하며 10분 이내에 증상이 최고조에 이른다.
- 1. 심계항진, 가슴이 심하게 두근거림, 빈맥
- 2. 발한
- 3. 몸이 떨리거나 후들거림
- 4. 숨이 가쁘거나 답답한 느낌
- 5. 숨막히는 느낌
- 6. 흉통 또는 가슴의 불편감
- 7. 메스꺼움 또는 복부 불편감
- 8. 어지럽거나 불안정하거나, 멍한 느낌이 들거나 쓰러질 것 같음
- 9. 이인증 또는 비현실감
- 10. 스스로 통제할 할 수 없거나 미칠 것 같은데 대한 두려움
- 11. 죽을 것 같은 공포감
- 12. 감각이상(감각이 둔해지거나 따끔거리는 느낌)
- 13. 출거나 화끈거리는 느낌

S.M.C

DSM-IV-TR criteria for panic disorder

- A. 다음의 (1), (2)가 모두 존재한다.
- (1) 반복적이고 예기치 못한 공황발작
- (2) 최소한 한번 이상의 공황발작과 더불어 한 달 이내에 다음 중 한 가지 이상의 증상이 있음.
 - (a) 또 다른 발작이 유효 까봐 계속 염려함
 - (b) 발작이나 그 결과의 함축된 의미(스스로에 대한 통제를 잃어버리거나 심장발작이 오거나 혹은 미쳐버리지 않을까)에 대해 걱정함
 - (c) 공황발작과 관련된 행동에 있어 뚜렷한 변화가 온다.
- B. 광장공포증이 없거나 혹은 있다.
- C. 공황발작은 물질(술관성 물질의 남용이나 약물투여 등)이나 일반적인 의학적 상태(갑상선기능항진증 등)의 직접적인 생리적 영향 때문이 아니다.
- D. 공황발작이 사회공포증, 특수공포증, 강박장애, 외상후 스트레스장애, 분리불안장애와 같은 다른 정신질환에 의해 더 잘 설명되지 않는다.

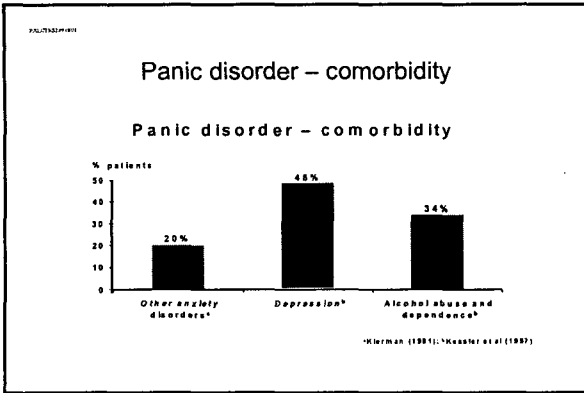
S.M.C

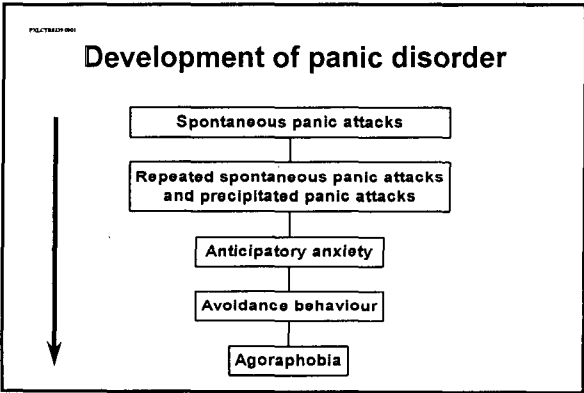
Morbidity of panic disorder
Data from ECA survey

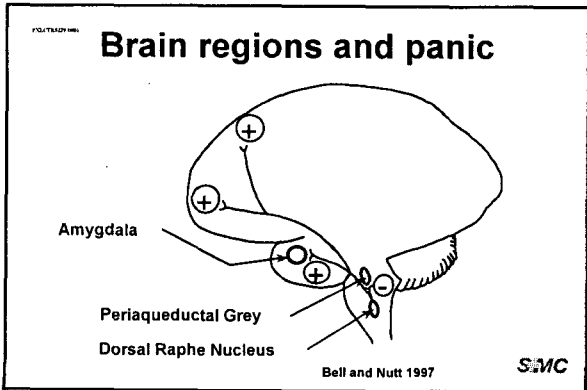
Many panic disorder sufferers also experience:

Condition	% of patients
Depression	35
Social impairment	50
Poor health perception	38
Financial dependence	30
Emergency room visits	28
Alcohol abuse	25
Suicide attempts	20

Markowitz. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 984-92





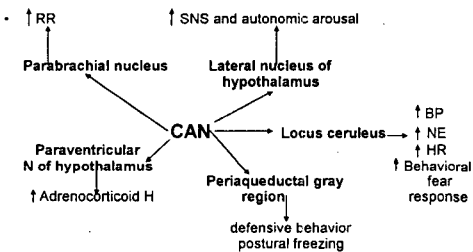


Abnormal fear network in PD

- Panic originates in an abnormally-sensitive fear network
- Fear network includes
Prefrontal cortex, Insula, Thalamus, Amygdala,
Amygdala projections to brainstem, Hypothalamus
- Panicogens is not interacting with a specific brainstem autonomic area but, rather, activating entire fear network

S.MC

Targets of efferents of CAN



S.MC

Antipanic medications

- SSRI
- Benzodiazepines
- Tricyclic antidepressants
- MAOIs
- Other pharmacotherapeutic agents

S.MC

SSRIs

- 모든 SSRIs가 항공황 효과가 있는 것으로 알려짐
- 미국 FDA로부터 anti-panic drug으로 공인된 약물 : Paroxetine, Sertraline
- TCAs나 benzodiazepine 제제들에 비해 치료효과 우수
- 치료효과
 약물투여 후 4주 후부터 본격적으로 나타남
 일부에서는 8-12주가 걸리는 경우도 있음

S.M.C

SSRIs-cont'd

- 유지요법
 8-12개월 유지
 이후 4-6개월에 걸쳐 약물을 감량해서 중단함
 tapering시 증상의 재발과 일시적인 rebound 현상의 감별 필요
 → 감별 위해 최소한 3주 정도의 증상의 경과관찰 필요
- 약물 중단시 2회 이상 증상이 재발하면
 인지행동요법을 병용하면서 다시 약물 감량을 시도
 무기한 약물요법을 지속함

S.M.C

Antipanic Effect of SSRIs

- First-line medication for panic disorder
- Inhibit serotonin transporter protein transporting 5-HT back into the presynaptic neurons
- Increase the amount of 5-HT to bind both pre- and postsynaptic receptors in the synapse

S.M.C

Paradox of SSRIs

- Increased 5-HT in the brain induces fear and avoidance
- 5-HT precursors or agonists appear to increase anxiety rather than reduce it

S.MC

Antipanic mechanism of SSRIs

- SSRIs stimulate the 5-HT_{1A} receptor that may inhibit the postsynaptic neuronal excitability in the amygdala and prefrontal cortex
- SSRIs interfere with the synthesis of endogenous neuroactive steroids that allosterically modulate GABA_A receptor function

S.MC

3 main serotonergic projections in brainstem raphe nucleus

- 5-HT projections to locus coeruleus is inhibitory
increased 5-HT activity → decreased NE activity
- 5-HT projections to periaqueductal gray region(PAG) modify defense and escape behavior
increased 5-HT release in PAG region → diminish PAG activity
- Inhibitory projections to hypothalamic CRF release
CRF increases firing rate of the locus coeruleus
CRF antagonists are being developed as anxiolytics

S.MC

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

- Fluoxetine : 5mg/day--> 20mg/day
- Sertraline : 25mg/day--> 200mg/day
- Paroxetine : 10-20mg/day--> 40mg/day
- Fluvoxamine : 50mg/day--> 300mg/day
- Citalopram : 10mg/day--> 20-30mg/day

S.MC

SSRIs in panic disorder

Agent	Number of controlled trials	n	Results
Fluoxetine	1	243	FLX>PBO
Sertraline	4	664	SER (all doses) > PBO
Paroxetine	3	774	PAR (40 mg)=CMI>PBO
Fluvoxamine	3	176	FLV>CBT, RIT, PBO
Citalopram	1	475	CIT(20-30 mg)=CMI>PBO

Side effects of SSRIs

- Headache
- Irritability
- Nausea
- Other GI complaints
- Insomnia
- Sexual dysfunction
- Increased anxiety
- Drowsiness
- Tremor

S.MC

PAROXETINE 900

SSRI withdrawal syndrome due to abrupt discontinuation

- dizziness
- Incoordination
- Headache
- Irritability
- nausea

begin within 24 hours, peak at day 5, and resolve by day 14

S:MC

PAROXETINE 900

Paroxetine

- 현재 가장 널리 사용되는 공황장애 치료제임
- 국내 환자들의 경우 대개 20-40mg의 용량에서 panic-free state를 보임
- 다른 SSRI 제제에 비해 asthenia, 구갈, 변비, 체중증가 같은 부작용이 더 흔하게 나타남
- (1주) (2주) (3주) (4주)
10mg → 20mg → 30mg → 40mg
- 드물게 일부에서는 10mg/day에서도 과민반응을 보일 수 있음
- 가끔 skin allergic reaction 등의 부작용이 나타나기도 한다.

S:MC

PAROXETINE 900

Sertraline

- 적정용량
대개 50-100mg/day이 적절
- Paroxetine을 쓰기 어렵거나 부작용이 예상되는 환자에서 우선적으로 일차약물로 권장됨
- 특히 오심, 설사 같은 소화기계 부작용이 흔함
- 초기용량은 대개 25mg/day가 적절함

S:MC

FLUOXETIN 500

Fluoxetine

- 급성기 치료효과 → 50%
1년 정도 치료시 치료효과 → 76%
- 일반적으로 paroxetine보다는 다소 치료효과가 낮다는 보고가 있으나 paroxetine을 쓰기 어려운 환자들에 유용할 수 있음
- 초기사용시 불안이나 흥분 같은 부작용이 많아 치료에서 조기탈락할 가능성이 높음
- 시작용량 5mg/day → 10mg/day → 20mg/day

S.MC

FLUVOXAMIN 500

Fluvoxamine

- 대개 150mg-300mg/day가 적절용량으로 알려짐
- 위약군은 물론, 인지행동요법 치료군에 비해서도 치료효과가 더 좋게 보고됨
- 초기 시작용량은 50mg/day로 시작함
- 흔한 부작용
오심, 두통, 졸림, 어지럼증, 구갈, 불안, 불면, 초조감, 떨림 등

S.MC

CITALOPRAM 500

Citalopram

- 대개 20-30mg/day가 적정용량으로 알려짐
- 초기용량은 10mg/day가 권장됨
불안증상을 일시적으로 악화시킬 가능성 있음
- 오심, 두통, 발한 등의 부작용이 흔함
- 8주 F/U 시 치료반응율 → 약 67%
40주 F/U 시 치료반응율 → 약 78%

S.MC

POLYTRAP 000

Benzodiazepines

- enhance GABAergic transmission
신속한 항공황 효과와 예기불안에 대해 좋은 반응
- Alprazolam과 Clonazepam이 가장 많이 사용됨
- 약물의존성 및 내성의 문제
→ 따라서 SSRIs의 보조적 치료제로 사용할 것을 권장
- 4-6주만 사용해도 약물중단시 심한 rebound 현상
6개월 이상 사용시는 대부분 신체적 의존을 보임

S.M.C

POLYTRAP 000

Benzodiazepines-cont'd

- 장기복용시 50% 이상에서 약물의 완전한 중단이 어렵다.
- 알코올이나 물질중독의 병력이나 가족력이 있는 공황장애 환자의 경우 Bdz 제제의 남용 위험도가 높음
- 부작용
진정, 피로감, 조화운동 불능(ataxia), 어눌한 말씨, 기억장애, 전신쇠약감 등

S.M.C

POLYTRAP 000

Alprazolam

- 상대적으로 부작용이 적어 약물내의 순응도가 높음
- 2주 이내에 치료효과를 보이며 치료 탈락율도 낮음
- 국내환자들의 경우 대개 1.5mg/day 이내의 용량에서 좋은 치료반응을 보임
- 약물의 강할시 0.25mg/week 이하의 속도로 3개월 이상에 걸쳐 천천히 강량해야 재발과 rebound 현상의 예방이 가능함

S.M.C

PG&T/TEAM 0001

Clonazepam 및 other benzodiazepines

- 반감기가 길어 대개 하루에 1회 내지 2회 투여로 충분
- 1.0-2.0mg/day의 용량이 가장 적절함
- Alprazolam에 효과를 보지 못하는 환자들 중 일부는 clonazepam에 좋은 치료반응을 보이기도 함
- Lorazepam(3-7mg/day), diazepam(5-40mg/day)이 항공황효과를 보일 수 있으나 아직 충분히 검증되지 않음

S.MC

PG&T/TEAM 0001

TCAs

- TCA 사용시 증상의 호전 순서
공황발작 증상 → 예기불안 → 공포증적 회피 증상
- 대개 4주 이상 지나야 약물효과를 기대, 일부에서는 8-12주 정도가 걸리기도 함. 따라서 약 6주 정도는 치료효과를 기다려보는 것이 좋음
- Imipramine, clomipramine이 좋은 치료효과를 보임
Imipramine : start with 12.5mg/day → increase up to 150mg/day
Clomipramine : start with 10-25mg/day
increase by 25mg every 3 days up to 150mg/day

S.MC

PG&T/TEAM 0001

TCAs-cont'd

- 장기추적연구에서 SSRI보다 치료효과가 떨어진다고 보고됨
- 드물게는 약물 사용 초기에 과잉자극을 일으켜 공황발작이 일시적으로 악화되기도 함
- 흔한 부작용
구갈, 변비, 배뇨장애, 심박동수의 증가, 시야가 흐려짐, 땀이 많이 남, 불면증, 기립성 저혈압, 어지럼증, 피로감, 식욕감, 인지기능 장애, 체중증가, 성기능장애

(Contra-ix of TCA medication)

1. Narrow angle glaucoma
2. Prostate hypertrophy,
3. Cardiac conduction abnormality

S.MC

POLYTECHN 001

Monoamine oxidase inhibitors

- Moclobemide : 450mg/day
Phenelzine : 45mg/day
- 충분한 항공황효과 판정을 위해서는 최소한 몇주간 관찰이 필요 (대략 12주 정도까지)
- 다른 공황장애 치료제에 반응을 보이지 않는 환자에서 좋은 치료효과를 보일 수 있음

S.MC

POLYTECHN 001

Monoamine oxidase inhibitors- cont'd 1

- 부작용
 - hypotension, weight gain, sexual dysfunction, paresthesia, sleep disturbance, myoclonic jerk, dry mouth, edema, etc
 - electric shock sensation or carpal tunnel syndrome (need 100-300mg vit B₆ and/or dose reduction)

S.MC

POLYTECHN 001

Monoamine oxidase inhibitors- cont'd 2

- Serious drug interactions with tyramine-rich diet, sympathomimetic amines, decongestants, dextromethorphan, SSRIs
 - acute hypertensive crisis

S.MC

Other pharmacotherapeutic agents

- Venlafaxine
50-75mg/day – 150mg/day에서 항공황 효과를 보임
- Nefazodone
100-600mg/day에서 항공황 효과를 보임
- Mirtazapine
30mg/day에서 항공황 효과를 보임

S.MC

Other pharmacotherapeutic agents -cont'd 1

- Valproic acid
혈중농도 45-90ug/ml에서 항공황효과를 보이나 각종 소화기계 부작용과 어지럼증, 오심, 떨림, 탈모 등의 부작용이 있어 권장되지 않음
- Propranolol
독자적인 치료효과보다는 다른 약물과 병용요법으로 효과
- Calcium channel blockers
Verapamil이 치료효과 있다는 일부 보고 있었으나 아직 불확실
- Inositol
12-18g/day에서 항공황 효과 보이고 천연물질이라는 장점이 있지만 아직 충분한 연구결과가 나오지 않음

S.MC

Other pharmacotherapeutic agents -cont'd 2

- Vigabatrin
enhance endogenous GABA through the blockade of the GABA transaminase
- Tiagabine
enhance endogenous GABA by inhibiting GABA transporters

S.MC

Long-term treatment issues

- Long-term observations show that 50-80% of patients have residual panic-related anxiety 40% have panic attacks, 20% remain unimproved
- Sexual side effects in most antidepressants and Bdz (cf)
 1. bethanechol 30-100mg/day, cyproheptadine 4-12mg/day, yohimbine 16.2mg/day, sildenafil 50-100mg/day
 2. Adding bupropion(100-200mg/day) or buspirone(30-60mg/day)

S:MC

Panic disorder treatment in pregnancy

- All medications should be avoided during 1st trimester
- CBT is a good alternative
- Daily Bdz may cause physiological dependence and withdrawal in the newborn
- As-needed use of Bdz after 1st trimester is unlikely to cause significant problems, but should be avoided, if possible
- Antipanic agents in the SSRIs and TCA class appear to be safe and effective
- Treatment with antidepressants may be reinstated during the last trimester in women with a history of postpartum depression

S:MC

Factors to predict antipanic effects

20-40% of panic patients are non-responders to pharmacotherapy

(Predictors of non-responders)

- Long duration of illness
- Agoraphobic avoidance
- Personality disorder or personality trait
- Comorbid depression or other anxiety disorders
- Genetic polymorphism: COMT L/L type
- Reduced HRV: Reduced total spectrum and low frequency power

S:MC

PSLCTRA02P 0001

임상 증례

S.MC

PSLCTRA02P 0001

임상증례 1-1

- 28세 남자
- 어지럼증을 주소로 이비인후과 내원하여 검사 후 특별한 이상 없으며 <심인성>인 것 같으니 정신과로 가볼 것 권유 받고 내원함
- 2년 전 증견회사 입사하여 6개월 가량 과로가 누적된 상태였을 때 어지럼증 증상이 처음 발병함. 처음엔 머리가 쪼는 듯한 느낌과 함께 팔다리에 힘이 빠지며 쓰러질 것 같은 느낌으로 시작함. 지속 시간은 5-10분 정도였으며 하루에 한두 차례씩 한달 가량 반복됨.

S.MC

PSLCTRA02P 0001

임상증례 1-2

- 내과 의사로부터 과로인 것 같으니 쉬라는 소리 듣고 업무량 줄이고 부서를 옮긴 후 한동안 견참함.
- 내원 3개월 전부터 다시 머리가 어쩔거리어 쓰러질 것 같은 느낌과 더불어 온몸에 맥이 통하는 느낌이 들어 뇌졸중이 아닌가 걱정되어 신경과 방문하여 검사했으나 이상 없었음.
- 휴식을 취해도 증상이 지속되자 다시 이비인후과 방문하여 검사했으나 귀에는 이상 없다는 소리 들음.
- 이런 증상 이외에도 가슴이 답답하고 속이 울렁거리는 증상이 있었으며 증상의 지속시간은 10분 이내였으나 하루에도 몇 차례씩 증상이 반복됨. 증상이 있을 때마다 이리다가 큰일이나 나는 것이 아닌가 몹시 불안해 했고 일에 대한 집중력도 현저히 떨어져 직장에서도 어려움을 겪고 있었음

S.MC

PSY-TRAIN-001

임상증례 1-3

- 이비인후과에서 alprazolam 0.75mg/day 복용 후 어떨거리는 느낌은 다소 호전된 상태로 내원함.
- 공황장애 진단인상 하에 paroxetine 40mg/day, alprazolam 0.5mg/day 투여하면서 4개월만에 증상의 완전한 관해가 있음. 이후 alprazolam은 tapering-off 하였고 이후 6개월간 paroxetine 40mg/day로만 유지함.
- 이후 환자는 임의로 약물투여를 중단했는데, paroxetine 중단 후 3개월 만에 다시 증상이 이전보다는 강도가 약하지만 조금씩 재발하기 시작함. 다시 병원을 찾아와 1년 이상 유지요법을 계속할 것 권유 받았고 현재 paroxetine 20mg/day로 특별한 증상 없이 잘 지내고 있음.

S.MC

PSY-TRAIN-001

임상증례 2-1

- 45세 된 여자환자
- 3개월 전부터 갑자기 시작된 반복적인 흉통과 숨을 쉬기 어렵다는 증상, 손발이 저리고 온몸에 힘이 빠지는 증상 때문에 가정의학과 외래를 방문함
- 여러 가지 임상검사 시행 후 공황장애라 진단 받고 paroxetine 20mg/day로 처방 받음. 그러나 약물 복용 후 3일 동안 이런 증상은 별로 호전되지 않고 오히려 기분이 더 없고 어지러우며 잠을 자기 어렵다는 증상까지 동반되자 임의로 약물을 중단하였고 이후 정신과로 진료의뢰 되어 음.

S.MC

PSY-TRAIN-001

임상증례 2-2

- 공황장애 진단 인상하에 sertraline 25mg/day, clonazepam 1.0mg/day 로 투약 시작하였고 투약 2주째부터는 sertraline 50mg/day으로 투여하면서 clonazepam은 점차 tapering 함.
- 현재 공황발작 증상은 모두 소실되었고 sertraline 50mg/day 단독투여로 잘 지내고 있음.

S.MC

임상증례 3-1

- 35세 여자
- 빈맥과 만성 불안감 등을 주소로 내원함
- 5년 전 빈맥과 은움에 기운이 빠지는 증상이 있어 순환기내과 방문하여 부정맥이 있다는 진단 받음. 이후 atenolol 50mg/day 복용하면서 증상 호전되어 그럭저럭 지내음.
- 3년 전 평소 같듯이 있던 시어머니 사망 후 상을 치르면서 시누이들과 다툼이 있었고 이후 다시 빈맥과 불안감 뿐 아니라, 만성 피로감, 불면증, 긴장감, 위장장애, 우울감 등의 증상이 심해짐.
- PSY local clinic을 방문하여 우울증이 있다는 소리 듣고 nefazodone 200mg/day 처방받아 2개월 정도 복용한 후 부분적으로 증상이 호전됨. 하지만 이후에도 스트레스를 받을 때마다 상기 증상이 자주 악화함.

S.MC

임상증례 3-2

- 2년 전부터는 상기 증상 이외에도 머리가 무겁고 쓰러질 것 같은 느낌, 숨이 잘 안 쉬어지는 듯한 답답한 느낌, 손발에 기운이 빠지면서 힘이 없이 주저앉게 되는 증상들이 같이 동반되어 순환기내과에서 여러 차례 정밀검사 받았으나 부정맥 이외에 특이질환은 발견되지 않음.
- 내과 의사로부터 <신경성>, <스트레스성> 인 것 같다는 소리 들었으며 본인도 수긍하여 처음에 paroxetine 20mg/day를 처방 받음. 투약 후 상기 증상은 다소 호전되었으나 위장장애와 불감증이 심해져 약물복용을 힘들어 함.
- 이후 다시 alprazolam 0.75mg/day로 처방 받았고 투약 후 상기 증상은 상당히 호전되었음. 그러나 스트레스가 심할 때는 아직도 증상이 간헐적으로 나타남.

S.MC

임상증례 3-3

- 본원에 건강검진차 방문했을 때 순환기내과 검진 후 정신과 진료 받아 볼 것을 권유받고 정신과 방문하게 됨. 범불안장애와 공황장애가 겹쳐져 있다는 진단하에 venlafaxine 37.5mg/day, metoclopramide 5mg/day, alprazolam 0.75mg/day, atenolol 50mg/day로 투약 시작하였고 투약 2개월이 지나면서부터 증상의 본격적인 호전이 있었음.
- 현재 1년째 venlafaxine 75mg/day, metoclopramide 5mg/day, alprazolam 0.25mg/day, atenolol 50mg/day로 유지하면서 특이증상 없이 잘 지내고 있으나, 약물의 감항에 대해 민감한 반응을 보이고 주된 스트레스 요인인 시댁식구들과의 갈등을 해결하기 위해 정신치료를 함께 병행해서 받아볼 것을 권유함.

S.MC

Take home messages

- Long-term treatment is necessary, effective and safe
- Full benefits may take months
- SSRI generally preferable to TCA and BZ
- The starting dose of SSRI should be low and gradual titration up to full dose is necessary
- Withdrawal of medication should be slow, planned and individualised

S.M.C

Take home messages-cont'd

- Some will require indefinite duration of treatment
- Possible complementary benefits from psychosocial treatment
- Panic patients have a high relapse rate(50%) even after acute response to pharmacotherapy, despite continued treatment

S.M.C

Take home messages-cont'd

- The use of combined pharmacotherapy(antidepressant + Bdz) don not appear to provide greater protection from relapse than monotherapy
- Indications of continuing medication
 1. High levels of persisting symptoms
 2. Comorbidity
 3. Previous relapses with serious repercussions
 4. Multiple stresses
- Relapse occur most frequently within 6-12 months

S.M.C
