

## 항우울제의 복용 순응도\*

이문수<sup>1)2)</sup> · 고영훈<sup>1)2)</sup> 조숙행<sup>1)2)†</sup>

## Treatment Compliance of Antidepressants\*

Moon-Soo Lee, M.D.,<sup>1)2)</sup> Young-Hoon Ko, M.D.,<sup>1)2)</sup> Sook-Haeng Joe, M.D.<sup>1)2)†</sup>

## ABSTRACT

Depressive disorder is a chronic disabling condition with recurrent episodes. Medication noncompliance is a significant problem for effective management of depressive disorder. However, compliance with antidepressant medication is poor. There are difficulties in assessing compliance accurately. Various methods for assessing compliance are in use. A patient's compliance with antidepressant may be affected by many factors including the clinical characteristics of depression, pharmacologic properties of antidepressants, patients' characteristics, accessibility treatment, and doctor-patient relationships. For enhancing the treatment compliance, psychotherapeutic considerations in patient-therapist relationship are needed.

**KEY WORDS** : Depression · Treatment compliance · Pharmacotherapy.

## 서 론

우울장애는 공중 보건상 중요하다.<sup>1)</sup> 단극성 우울증의 경우 세계적으로 가장 중요한 장애의 원인들 중 하나이

\*본 논문의 요지는 2009년 2월 15일 고려대학교 연수강좌 'Strategies for enhancing the treatment compliance of antidepressants' 에서 발표되었음.

<sup>1)</sup> 고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

*Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea*

<sup>2)</sup> 고려대학교 정신건강연구소

*Research Institute of Mental Health, Korea University, Seoul, Korea*

†교신저자 : 조숙행, 152-703 서울 구로구 구로동길 97번지 전화) (02) 2626-3161, 전송) (02) 852-193 E-mail) shaeng@korea.ac.kr

다.<sup>2)</sup> 한국의 경우 우울장애 중에서 대표적인 주요우울증의 평생 유병률은 4.3%, 12개월간의 유병률은 1.7%로 보고된 바 있다.<sup>3)</sup> 우울증이 적절하게 치료되지 못할 경우에는 치료 실패, 만성화, 여러 동반이환 질환(comorbidities)들의 발생, 결과적인 의료비의 상승, 업무 수행능력 및 다른 일상생활 능력의 저하와 같은 결과들을 가져오게 된다. 자살의 위험성은 우울삽화와 관련된 가장 심각한 결과들 중 하나이다. 또한 만성 질환이 있는 사람들이 우울증으로 고통을 받을 확률은 만성 질환이 없는 사람들 보다 더 유의하게 높다.<sup>4)</sup> 이러한 환자들에서의 자기 돌봄 행동(self-care behavior) 및 건강 관련 행동들(운동, 흡연, 체중 조절)에도 부정적인 영향을 미치게 되어서 결과적으로 만성 신체질환의 효율적인 관리에도 주된 장애물로 역할을 하게 된다.

우울증은 급성의 시간이 지나면 자연스럽게 호전이 되

는 제한된 유효기간을 갖는 질환으로 간주되어 왔으나, 이제는 대부분의 환자들에서 만성적이고 잦은 재발이 일어나는 질환으로 점차 인식되고 있다.<sup>5)</sup> 기분장애가 있는 환자들의 대다수는 2회 이상의 기분삽화를 갖게 된다. 지표가 되는 기분삽화에서 관해된 이후에, 회복된 상태로 남아 있는 비율은 시간이 지남에 따라 감소하여, 6개월 이후에는 76%, 1년이 지나서는 63%, 5년이 지나서는 25%만이 관해된 상태를 유지하게 된다고 한다.<sup>6)</sup>

따라서 재발의 위험을 감소시키기 위하여 현재의 치료 가이드라인에 따르면 환자들은 항우울제 치료 초발의 경우 적어도 6개월 정도는 지속적으로 유지하여야 한다.<sup>7,8)</sup> 또한 환자들에서 치료적 효과를 얻은 뒤에도 유지 용량을 감량하는 것보다 급성기의 치료 용량으로 유지하는 것이 유리하다고 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 실제로 우울삽화가 성공적으로 치료되었던 환자들이 항우울제를 위약으로 대체하였을 경우에 3년 간의 유지기 동안에 70~90%에서 재발을 경험한 반면에 imipramine 처방을 지속적으로 받은 경우에는 15~20%에서만 재발을 경험하였다고 한다.<sup>9)</sup>

많은 새로운 항우울제들이 개발되고 있으며 이러한 약물들은 과거의 삼환계 항우울제에 비하여 좀 더 뛰어난 안전성을 보이고 있다. 새로운 항우울제들은 우울증의 치료를 극적으로 단순화시켰으며 항우울제를 처방받는 환자들의 비율을 증가시켰다. 그러나, 새로운 약물들의 증가된 안전성과 내약성에도 불구하고, 이들은 환자들 약물을 지속적으로 복용할 때에만 작용할 뿐이며, 현재 처방 가능한 약물들의 기능을 회복시킬 수 있으나, 질병 그 자체를 치유(cure)시키지는 못한다.<sup>10)</sup> 따라서, 약물들이 치료효과와 내약성에서 개선된다하더라도 지속적인 약물의 복용 및 충분한 약물 순응도가 얻어지지 못한다면 이러한 약물의 특성에서의 개선은 실제 임상에서는 무의미할 것이다.<sup>11)</sup> 또한 보고되지 않은 비순응의 경우 담당의사는 약물의 효과가 부족하거나, 아니면 용량이 적다고 잘못된 임상적인 판단을 하게 함으로써 결과적으로 환자에게 과도한 용량의 처방 또는 불필요한 약물 교체 등을 유도할 수 있는 위험성을 가져 올 수 있다.

이처럼 주요 우울증에 대한 지속적인 치료가 절대적으로 필요함을 많은 임상 연구결과들이 보여주고 있으며, 항우울제의 효능(efficacy)이 입증되었음에도 불구하고, 많은 우울증 환자들은 적절한 용량으로 충분한 기간 동안 치료를 받지 못하고 있다.<sup>12)</sup> 기존의 연구 보

고들 중에서 순응도와 관련한 연구들을 통계내어 보았더니, 항우울제 처방을 받는 환자들의 경우 권장 용량의 평균 65% 정도(40~90% 범위)를 복용한다고 보고되었다.<sup>13)</sup> 대부분의 우울증 환자들은 항우울제를 처방받은지 첫 180일 이내에 항우울제를 중단한다고 한다.<sup>14)</sup> Lind 등<sup>15)</sup>의 관찰 연구에 따르면 1개월 째에는 28%, 3개월 째에는 44%의 환자들에서 약물 중단이 보고되고 있다. 미국의 대표적인 보건의료패널인 Medical Expenditure Panel Survey에서 1996년부터 2001년까지의 자료를 분석한 바에 따르면, 항우울제로 치료를 시작하는 성인들 중에서 42%는 그들의 약물을 첫 30일 이내에 중단하고, 72%는 첫 90일 이내에 약물을 중단한다고 한다.<sup>16)</sup> 이처럼 자연적인 연구(naturalistic study)에서의 결과들은 일차 의료 환경에서의 치료기간이 일반적으로 짧고 치료에서의 탈락률(drop-out rate)은 높다고 보고하고 있다.<sup>17)</sup> 국내에서는 Lee 등이 후향적으로 항우울제 복용 중인 환자에서 조기 치료중단율과 위험요인을 살펴본 연구를 수행하였는데, 대학병원에서 치료받는 환자들을 6주간 관찰한 바에 따르면 43.5%의 환자가 치료를 중단하였다.<sup>18)</sup> 또한, 건강보험심사평가원에서 건강보험자료를 이용하여 조사한 보고에서도 우울증 환자의 투약 순응도는 외국의 1/3~1/2 정도 수준에 불과하면서 재발·재삽화 발생이 높다고 나타나고 있어서 국내에서도 항우울제 치료에 대한 권고안과 실제 진료현실 사이에서 상당한 괴리가 있다는 점은 유사하게 나타나고 있다.<sup>19)</sup>

이러한 우울증 치료에 대한 비순응은 처방되는 모든 종류의 항우울제에서 공통적으로 나타난다고 한다. 점차 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)와 같은 부작용의 측면에서 좀 더 유리한 약물들의 처방이 증가하고 있으나, 그럼에도 불구하고 순응도는 예상만큼 두드러지게 향상되지 않았다. 이는 여러 인자들이 약물 순응도에 영향을 미치고 있으며 순응도의 문제가 단순하지 않음을 나타내는 것이다. Keith와 Kane는 20명의 정신과 의사를 대상으로 치료적 이득을 얻기 위하여 각기 다양한 질환에서 충분한 순응도를 얻는데 드는 어려움의 정도를 1에서 100까지 정도를 매겨보는 설문을 한 바 있는데, 그에 따르면 우울증의 경우에는 정신분열병보다는 난이도가 낮지만, 천식보다는 난이도가 높은 것으로 조사되었다.<sup>20)</sup> 본 원고에서는 항우울제의 복용 순응도에 대하여 기존의 연

구 결과들을 정리하여 보고, 이를 종합하여 순응도를 높이기 위한 방안들에 대하여 논의하고자 한다.

## 본 론

### 1. 순응도의 정의

순응도(compliance)란 한 개인의 행동, 즉 약물 복용, 생활 습관, 병원 방문 등의 행위가 얼마나 의사 또는 의료진의 권고와 일치하는가 하는 정도를 뜻하며 약물 순응도(medication compliance)는 보건의료 서비스 제공자의 지도에 환자의 투약 행태가 일치하는 정도로 정의된다.<sup>21)</sup> 순응도를 지칭하는 여러 단어들이 영어에서 존재한다. 부착도(adherence)는 일반적으로 권고되는 건강 행동을 따르는 것으로 정의된다. 일치도(concordance)도 이러한 뜻을 반영하나, 치료적 관계 내에서 발생하고 환자와 의사 사이에서 의견 일치가 있을 때의 adherence를 지칭하기 위하여 사용된다. Adherence가 보다 상호협동적이고 위계가 없는 치료 관계를 나타내는 반면, 제일 많이 쓰이는 용어인 compliance는 권위적 치료자와 수동적 환자 사이의 관계를 나타내고, 환자의 수동적인 측면이 강하게 나타나는 용어라고 볼 수 있다. 순응도라는 말이 의사-환자 관계를 일반적으로 지시하고 복종하는 상하관계로 보는 것 같은 뉘앙스를 주기 때문에 이보다는 수평적인 의사-환자 관계를 상징한 adherence, concordance, 또는 용납(acceptance) 등의 용어를 선호하는 경우도 있다. 예를 들면, Frank 등은 compliance보다는 adherence가 의사 쪽에서 치료적 유대를 형성하고 환자 쪽에서는 좀 더 능동적으로 치료에 참여한다는 점에서 adherence라는 단어의 사용을 옹호하였다.<sup>22)</sup> 그럼에도 불구하고 임상적으로 가장 많이 쓰이는 것은 compliance이다.<sup>23)</sup> 영어와 달리 한국어를 사용할 경우에는 이러한 경향은 좀 더 두드러져서 한국어에서는 거의 순응도로 통일하여 사용된다. 본고에서도 일반적인 용어인 순응도라는 단어를 사용하도록 하겠다.

### 2. 순응도의 평가 방법

치료 순응도를 보는 몇 가지 방법들이 사용되고 있으나 정확한 측정은 하기 어렵다. 현재까지 알려진 복약 순응도 측정 방법으로는 첫째, 혈중 약물농도 또는 약리학 적 표식자 측정법, 둘째, 남은 약의 수를 세는 알약 수 계수 법(pill count), 셋째, 전자적 모니터 방법, 넷째, 환

자 면담에 의한 측정법 등이 있다.

첫 번째 방법은 혈중 약물농도의 직접적인 측정 또는 약물을 직접 분석하는 방법의 변형으로써 약물에 극소량의 표지자(tracer) 약물을 첨가하는 방법은 연구자들과 임상사들이 종종 사용한다. 삼환계 항우울제의 경우 혈중 농도 측정법은 어느 정도 일반화되어서 amitriptyline, imipramine, nortriptyline 등의 약물을 대상으로 사용되고 있다.<sup>24)</sup> 그러나 일차 의료에서 현재 사용되는 이를 테면, SSRI와 같은 다양한 항우울제의 혈중 농도들을 측정하는 것은 현실적으로 거의 불가능하며, 동시에 측정이 가능하다고 해도 개인들 간의 약역동학적인 다양성 때문에 유용하지 않을 때가 많다.

두 번째 방법으로 pill count법이 있는데, “[처방된 알 수( )]-남은 알 수( )]/처방된 알 수( )”의 수식을 사용하여 값을 구한다. 이 방법도 매일의 일상 진료에서는 그 유용성이 제한된다. 보통의 임상사들이 외국의 경우처럼 약을 세기 위해서 환자들의 집을 일일이 방문할 수는 없고, 또한 환자들에게 진료실에 올 때 약을 가져오라고 하여도, 의사를 실망시키지 않으려 약을 일부만 가져올 수 있기 때문에 역시 한계가 있다.

세 번째로 사용되는 방법은 현재 순응도의 표준으로 이용되고 있는 것으로, 특수한 용기를 이용한 전자적 모니터 방법인데, 이를 총칭하여 Medication Event Monitoring System(이하 MEMS)이라고 한다.<sup>25)</sup> MEMS는 특별히 고안된 용기로서 병뚜껑을 열 때마다 그 날짜와 시간이 기록되게 되며 이를 PC와 연결하여 데이터를 다운로드를 받아서 분석할 수 있다. 병뚜껑을 개봉한 시간을 기록할 뿐 실제로 환자가 약을 복용했는지는 알 길이 없다는 약점이 있기는 하나, 여러 가지 문제점들을 가지고 있는 다른 방법들에 비하여 신뢰성 있는 순응도 측정 방법이므로 표준으로 간주되고 있다. 그러나 별도의 전자 장비를 구비하여야 하고, 여기에 사용되는 용기들은 대체가 불가능한 내장 배터리로 운용되므로 일정 기한이 지나면 폐기할 수밖에 없어 결국 비용적인 문제가 발생한다는 단점은 여전히 갖고 있다.

마지막으로, 약물을 잘 복용하고 있는 지를 환자에게 직접 질문하거나 기존에 만들어진 설문지에 환자가 답하게 하거나, 환자와의 면담을 통하여 임상사가 평가하는 순응도 측정법이다. 연구 목적으로는 신뢰도의 문제 때문에 적용에 한계가 있지만, 다른 측정법들에 비해서 이 방법은 모든 진료 환경에서 시행이 용이하고 단순하여

시간을 절약할 수 있다는 무시할 수 없는 장점이 있다. 질문으로 환자의 반응을 이끌어내는 경우, 간략하게 환자에게 0~100%까지의 범위 중에서 자신의 약물 순응도를 평가하여 답하게 하는 방법을 예로 들어 볼 수 있다. 많은 환자들은 의사가 실망하고, 비평하고, 화를 내거나 자신이 의사를 거부한다고 의사가 받아들일 것이라고 생각하여 보고하기를 꺼린다. Demyttenaere 등에 의한 연구에서는 24%의 환자들이 담당의사에게 자신이 항우울제를 중단하였음을 보고하지 않았다고 한다.<sup>26)</sup> 그래서 비순응의 정도를 알기 위해서는 단편적인 질문으로는 불충분하고, 비판단적으로 받아들여지게끔 어느 정도의 용량을 복용하고 얼마나 자주 복용하는지를 구체적으로 질문하는 것이 좋다. 또 환자가 순응 여부를 잘 드러내지 않으면 의사는 이런 문제는 통상적으로 일어날 수 있다고 말하면서 일반화시킴으로써 환자의 답변에 대한 부담을 덜어주어서, 좀 더 정확한 순응도 평가를 얻을 수 있다.<sup>27)</sup> 또한 순응도의 평가를 위하여 기존에 고안된 설문지를 사용할 수도 있다. 국내에서 쉽게 사용할 수 있는 복약 순응도 측정 설문지로는 Morisky의 자가보고 설문지 있다. 이는 4문항으로 구성된 것으로 원래에는 고혈압 환자들을 대상으로 하여 개발된 것이다.<sup>28)</sup> 이 설문은 국내에서는 Kim 등에 의하여 고혈압 환자에서의 복약 순응도를 측정하기 위하여 한국어로 번역하여 타당도가 검증된 바가 있다.<sup>29)</sup> 원래 고혈압 환자를 대상으로 하였으나, 문항의 원 구성이 다른 종류의 약물들의 복약 순응도를 측정하기 위하여 사용함에도 무리가 없다. George 등은 삼환계 항우울제의 순응도를 평가하는 데 이 척도를 사용한 바 있으며, 다른 순응도 평가 도구들과 비교하여 이 척도가 타당도와 민감도 측면에서 유용한 선별도구가 될 수 있음을 보고한 바 있다.<sup>24)</sup> 이 척도에서는 모든 문항을 부정함, 즉 약을 잘 복용하고 있다

고 보고한 환자를 순응군으로 하고, 한 문항 이상에서 긍정적으로 답한 환자들을, 즉 어떤 이유에서건 약을 잘 복용하고 있지 않다고 보고한 환자들을 비순응군으로 간주한다.

기타 연구 목적으로 사용되는 척도로 임상가가 환자와의 면담을 통하여 평가한 다음에 순응도를 평가하는 순응도 척도가 있다(표 1).<sup>30)31)</sup> 환자의 증상, 자신의 안녕감, 기능 상태, 약을 먹는 것에 대한 태도, 약물의 부작용 및 특정 질문들(환자가 지난 4주간 약을 먹은 날짜들)을 하여 순응도를 평가하며 4점 이하이면 비순응으로 간주한다.

### 3. 항우울제의 순응도에 영향을 미치는 인자들

환자의 순응도는 다양한 인자들에 의하여 영향을 받을 수 있다. 약물 순응도에 영향을 미치는 인자들로는 치료적 관계의 성질, 약물 부작용, 경제적 자원, 무질서한 생활방식, 기억장애, 동시 이환(특히 물질남용), 고통의 결여, 증상이나 문제의 부인, 가족, 친구, 직장 동료들과의 상호작용, 이전 치료 경험, 진료 중단, 인터넷을 포함한 대중매체로부터의 잘못된 정보 등이 있다.<sup>32)</sup> 이와 같이 순응도에 영향을 미치는 인자들은 다양하게 구분을 하여 볼 수 있다. Tasman 등은 고통의 정도, 약물의 효과, 치료 접근성, 치료관계의 4가지 측면으로 기술하였으며,<sup>33)</sup> Fawcett은 임상가들의 입장에서 비순응이 일어나는 다양한 이유들에 대하여 제시하였다(표 2).<sup>34)</sup> 또한 Kaplan에 따르면, 환자들 쪽에서도 다양한 이유들이 비순응의 원인으로 있을 수 있다(표 3).<sup>35)</sup> 환자들이 자신의 치료를 중단하게 만드는 인자들 중에서 임상 연구에서 주로 초점을 맞추는 것은 약물효과의 부족과 약물 부작용이다. 그러나 임상 연구와 실제 임상에서는 현실적인 차이가 존재한다. 실제 일차 진료에서 주요우울삽화

**Table 1.** Clinician rating scale of compliance<sup>30)</sup>

Compliance definitions	Rating
Complete refusal	1
Partial refusal or acceptance of only minimum dose	2
Reluctant acceptance : accepts only because compulsory, or very reluctant/ requires persuasion, or questions need often (e.g. every 2 days)	3
Occasional reluctance (e.g. questions need once a week)	4
Passive acceptance	5
Moderate participation : some knowledge and interest in medication and no prompting required	6
Active participation : readily accepts, and shows some responsibility for regimen	7

**Table 2.** Reasons for patient noncompliance, according to physician's experience<sup>34)</sup>

Reluctant to take medication due to guilt
Physician fails to provide reassurance and hope
Lack of continuity of care, including follow-up
Complex treatment regimen
High cost of medical care
Chronic illness
Comorbid symptoms such as panic attacks, severe anxiety, and alcohol and drug abuse
Displeased with treatment response (efficacy)

**Table 3.** Reasons patients say they are noncompliant<sup>35)</sup>

Unaware of the importance of consistently taking the medicine
Perceive lack of a friendly relationship with the physician
Too much waiting room time
Need to take medicine 3 or 4 times daily
Side effects

로 항우울제를 처방받고 있는 272명의 환자들을 대상으로 매월 전화를 걸어서, 6개월까지 Demyttenaere 등이 순응도를 조사한 자연 연구에서는 치료 탈락에 대한 이유들을 조사하여 보았더니, 예상과는 달리 치료에 대한 효과를 보아서, 기분이 더 나아졌다는 것이 가장 흔한 원인이었다고 한다.<sup>26)</sup> 또한 치료가 시작된 이후에 각 시기별로 약물 순응도에 대한 이유가 달라서, Demyttenaere 등은 약물 비순응의 원인에 대해서 6개월까지의 추적 조사를 하였는데, 연구 기간 동안 시기별로 각기 다른 이유가 약물 중단에 대하여 보고되었다(표 4).<sup>26)</sup> 다음에는 환자의 순응도에 영향을 미치는 인자들을 5가지로 나누어서, 각 인자들에 대하여 기술하겠다.

### 1) 질병의 특성

환자는 고통이나 불편을 느끼지 않는다면 치료를 적극적으로 받으려 하지 않는다. 그리고 증상이 너무 심하여 환자가 무력하여 진다면 역시 순응도에 문제가 생길 수 있다. 또한 증상이 공포증이나 공황장애처럼 특정 또는 일시적 상황에서만 발생한다면 순응문제가 일어나게 된다. 또한 증상이 없으면서 장기간의 치료를 요하는 우울증과 같은 경우 순응도 문제가 발생하기 쉽다. 만성 질환에서는 관해(remission) 기간이 길수록 순응도는 더 낮아진다.<sup>36)</sup> Sirey 등<sup>37)</sup>은 3개월간의 항우울제 치료 후

**Table 4.** Reason versus timing of discontinuation<sup>26)</sup>

Adverse events	6.5 weeks
Lack of efficacy	7 weeks
Fear of drug dependence	8 weeks
"I have to do it myself"	10.5 weeks
Feeling better	11 weeks
"GP told me to do so"	12 weeks
Uncomfortable feeling	13 weeks

에 순응도는 자가 평가된 질병의 심각도(self-rated severity of illness)가 더 높을수록 높았다고 보고하였다.

### 2) 약물의 특성

처방횟수는 비순응과 관련이 있어서 이를 감안하면, 하루 한 번 처방이 가능한 긴 반감기를 갖는 약물이 짧은 반감기를 갖는 약물보다 선호된다.<sup>5)</sup> 약물들의 제형이 순응도에 미치는 영향들에 대해서는, 새로운 약물들이 개발될 때마다 꾸준히 조사가 되어 왔다. 약물들이 처음에 개발될 때에는 경구용으로 캡슐(capsule)이나 정제(tablet)의 형태, 또는 경구 현탁액(oral suspension)이나 정주 제형(IV formulation)으로 개발되고 도중에 새로운 제형이 개발된다. 주 1회 처방을 가능하게 한 fluoxetine의 경우에 환자들이 자신이 약물에 대해서 덜 의존적이라고 느꼈다고 한다.<sup>38)</sup> 처방된 약물의 지각적인 측면(크기, 숫자, 색깔)에 대해서는 상대적으로 연구가 적은 편인데, 적색, 오렌지색, 노란색은 자극제(stimulant) 작용과, 청색(blue), 녹색(green)은 진정작용과 연상이 되어서, 약물의 색깔이 약의 작용에 영향을 주고 약물의 효과에도 영향을 주는 것으로 보인다.<sup>39)</sup> 또한, 캡슐 제제는 일반적으로 알약보다 더 약효가 세고, 크기가 클수록 약효가 더 클 것으로 지각된다고 한다.<sup>40)</sup> 부작용은 치료 초기에 보통 나타나며, 투약 초기에 약물을 중단하는 환자들의 대다수에서 투약중단의 이유가 된다. Lin 등<sup>15)</sup>은 첫 1개월 이내에 약물을 중단한 환자들의 62%에서 약물 중단을 심한 부작용 탓으로 돌렸다고 보고하였다.

### 3) 환자의 특성

Sirey 등은 3개월간의 약물 치료 이후에 약물 순응도를 본 결과, 약물 순응도는 인격의 병리적인 요소가 없을 때, 60세 이상일 때에 향상된다고 하였다.<sup>37)</sup> 그러나 일반적으로 노인 인구가 복용하는 약물들이 많고 투약 방법이 복잡하기 때문에 젊은 환자들에 비하여 좀 더 순

응도가 떨어진다고 간주되고 있다. 노인 인구에서의 비순응은 유의한 건강 관련 부담을 가져오게 되므로 중요한 임상적인 문제이다. 또한 노인들의 경우에는 약물치료에의 순응도 유지에 보호자들의 역할이 중요하다. 그러나 보호자들의 경우에 실제 조사에서 우울증에 대한 지식이 부족하고 이들이 항우울제 약물에 대하여 충분한 지식을 갖고 있지 못하다고 보고되었었다.<sup>41)</sup> 일부 연구에서는 비순응이 여성에서 보다 많고,<sup>5)</sup> 남성보다 여성에서 비순응으로 인한 입원이 더 많다<sup>42)</sup>고 보고가 되기도 하였으나, 일차 의료에서의 항우울제 사용에 대한 연구에서는 성은 비순응의 정도의 예측인자로서의 역할은 크지 않다고 보고된 연구<sup>15)</sup>도 있다.

항우울제의 순응도와 관련하여 환자들의 인격적인 특성을 연관지어 보려는 시도가 있었다. NEO-PI 성격검사-개정판(NEO-five factor inventory-revised)은 5개의 요인과 30개의 하위요인으로 구성되어 있다. 신경증(neuroticism)이 높은 사람들은 정서적으로 안정되지 못하고, 충동을 잘 조절하지 못한다. 외향성(extraversion)이 높은 사람들은 사교적이고 모임을 좋아하며 적극적이고 자기 주장적이다. 경험에 대한 개방성(openness-to-experience)이 높은 사람들은 내적, 외적 세계에 대한 호기심이 많고 새로운 아이디어와 가치관에 개방적이다. 친화성(agreeableness)이 높은 사람들은 타인을 신뢰하고 순응적이며 이타성을 지닌다. 성실성(conscientiousness)이 높은 사람은 사려깊고 분별력이 있으며, 자신의 의무이행에 철저하다. 이를 사용한 연구에서 5가지 요인들 중에서, 외향성 요인의 활동성(activity) 항목과 경험에 대한 개방성 요인의 감정(feelings) 항목의 경향이 높은 사람들의 경우에, 특히 순응도가 떨어진다고 보고되었는데, 이는 이들의 경우 정력적이고, 급하면서, 열정적이고, 단정적, 공격적이고 활동적인데, 너무나도 바쁘거나 틈이 없이 몰두하는 경우가 많아서 장기간에 걸쳐서 규칙적으로 약을 먹는 것에 우선 순위를 두어서 기억하고 실천하지 못하는 경우가 많기 때문으로 예상되었다. 친화성 요인의 조심성(modesty) 항목 점수가 높은 경우에는 자신의 주장을 덜 내세우고 권위에 잘 따르는 경향을 보이기 때문에 순응도가 높아지는 경향이 있었다고 한다.<sup>43)</sup> 다른 연구에서도 유사하게 감각 추구 인격(sensation-seeking personality)이 항우울제에 대한 비순응과 관련이 있다고 보고되었었다.<sup>44)</sup>

정신역동적인 측면에서 비순응은 심각한 현실 왜곡의

방어기체에서부터 정도의 대응 전략(coping strategy)에 이르기까지 하나의 방어 기전으로도 간주된다.<sup>45)</sup> 편집성인 환자들은 투사기전에 의하여 약물의 투약을 해로운 물질의 섭취로 경험할 수 있으며, 이들은 구강 건조나 시력의 흐려짐이 있을 때에 자신이 중독되었다든지 마취되거나 또는 악의적으로 통제된다는 느낌을 받아서 쉽게 약물을 중단할 수 있다. 약물을 중단하거나 투약을 잇는 것은 또한 만성적인 질환이 있는 것을 부정하려 하거나 우울장애로 고통을 받는 다른 가족구성원들과의 동일시를 회피하려는 시도에서 나올 수도 있다. 임상가의 비순응에 대한 각기 다양한 반응도 역전이의 맥락에서 이해할 수 있다.<sup>5)</sup>

#### 4) 치료진 측면의 특성

치료자의 직무에 대한 만족도, 주당 진료 환자 수는 환자의 순응도에 대한 예측인자가 된다고 한다. 그러나 정확한 관계는 아직 분명하지 않다.<sup>46)</sup> 치료자의 성별의 영향은 아직 확실하지 않다. 외래에서의 대기 시간을 줄이는 것과 규칙적인 외래 방문을 통한 치료의 연속성을 높이는 것은 순응도를 높이기 위한 중요한 예측인자가 된다.<sup>5)</sup> 치료접근성은 순응도에 중요하다. 편리한 외래방문 시간과 전화를 통한 접근성의 확보도 순응도에 도움이 된다. 증상, 경과 및 예후에 대하여 분명한 정보를 제공하는 것이 순응도를 높인다고 한다. 치료비 문제나 의사의 근무지 이동도 순응도에 영향을 줄 수 있다. 우울증의 경우 환자들의 주의집중력이 저하되어서, 환자들은 자신들이 듣는 세 문장들 중의 단지 첫 번째만 제대로 기억할 정도이기 때문에,<sup>47)</sup> 정보를 제공할 수 있는 다양한 보조자료들을 동원하는 것이 도움이 된다.

#### 5) 치료 관계

환자-의사 사이에 신뢰 관계를 유지하는 것이 순응문제를 해결하는 가장 중요한 인자가 된다. 환자들은 첫 면담 후 65%만이 다음 약속을 지켰는데, 이때 치료진에게 자신이 이해받았다는 느낌이나 면담에 만족한 환자가 다음의 약속을 지켰다. 그래서 환자의 요구가 무엇인지를 이해하는 것은 대단히 중요한 문제이다.<sup>33)</sup>

#### 4. 항우울제의 순응도를 높이기 위한 전략들

항우울제의 복용순응도를 호전시키기 위한 많은 방법들이 있어왔다. 다음에 Kaplan이 제시한 구분을 참조하

여 각 항목에 대해서 구체적으로 논하도록 하겠다.<sup>35)</sup>

### 1) 환자 교육

환자들은 자신들이 약을 매일 먹는 것이 중요하다는 것을 이해하지 못하였기 때문에 일시적으로 치료를 중단하거나 약물을 건너뛰고는 하였다고 보고하기 때문에 임상가는 환자들에게 교육을 하는데 시간을 할애하여야 한다. 질병에 대한 설명은 약물을 사용하는 타당성, 환자의 항우울제 복용에 대한 주저함과 두려움에 대한 질문까지 포함하여야 한다. 가능한 약물의 부작용에 대해서 환자와 가족들을 안심시킬 필요가 있다. 환자들은 특정 부작용에 대해 알 권리가 있고 이를 통해 부작용과 관련된 불안과 위험을 흔히 막을 수 있다. 그러나 기술적으로는 부작용을 부당하게 강조해서는 안 되고, 부작용에 대해 의논하기 전에 항상 이로운 점을 먼저 논의해야 한다. 부작용에 대한 지나친 강조는 약물이 이로운 것보다는 더 위험하다는 믿음을 주게 되어서 두려움을 키우게 하고, 부작용에 대한 생각을 너무 많이 하게 하여 정상적인 신체 감각을 부작용으로 보고하는 결과를 낳게 한다.

동시에, 약물이 작용할 때까지 걸리는 시간 및 전체적인 치료기간 등도 설명되어야 한다. 우울증 환자와 그들의 보호자들은 항우울제의 반응이 2~4주는 걸려야 나타나고, 적어도 치료를 4~9개월 정도 지속하지 않으면 재발(recurrence)의 위험성이 높다는 점을 주지시켜야 한다. 기존의 연구들은 의료 제공자가 환자들에게 추가적인 교육을 위한 시간을 할애할 때, 환자들이 교육 모임에 참석할 때, 환자들이 자신의 약물들에 대하여 구체화된 안내들을(우울증의 생물학, 항우울제의 작용에 관한 내용을 담은 팸플렛 및 팸플렛의 정보를 보완하여 주는 비디오테이프 시청) 받았을 때 순응도가 증가하였다고 보고하고 있다.<sup>48)49)</sup> 이러한 교육에 대해서는 의사

가 아닌 다른 직군들(임상심리사, 사회사업가, 간호사)을 활용하는 것도 유용하였다고 한다.<sup>47)</sup> 또한, 이전의 항우울제들의 복용 여부에 대하여 구체적인 질문을 환자들이 받는 경우 항우울제들의 순응도가 증가한다고 한다.<sup>15)</sup>

### 2) 각 처방 약물을 꾸준히 복용하여야 하는 필요성을 납득시킨다

각 처방을 빼먹지 않고 복용하여야 하는 이유들을 환자들이 납득하게 된다면 순응도가 증가할 수 있다. 이러한 이유들로서는 다음과 같은 것이 있다. 1) 항우울제의 치료효과는 수주가 지나서야 나타나게 된다. 2) 치료가 초기에 중단될 때 발생할 수 있는 증상의 재발현은 치료에 대한 저항성이 장시간에 걸쳐서 발생할 수 있는 가능성을 증가시킨다. 3) 약물이 갑작스럽게 중단되거나 일부를 빼먹게 되면, 불연속 증상(discontinuation symptoms)들이 발생할 수 있다. 갑작스러운 약물 중단에 따른 증상들이 설명되어야 하고 환자들에게 특히 짧은 반감기를 갖는 paroxetine과 venlafaxine 등에서 약물을 건너 뛰는 것에 대해서는 경고가 되어야 한다. 일반인들은 약물에 대해서 거의 즉시 작용을 하는 진통제의 개념으로 생각하는 경우가 많기 때문에, 환자들이 임의로 약물을 조기중단하고 불연속성 증상들을 경험하게 될 위험성을 줄이기 위해서는 항우울제의 효과가 나타날 때까지 시간이 걸림을 설명해 주어야 한다. 표 5에 순응도를 높이기 위하여 환자에게 주어져야 하는 사항들이 정리되어 있다.<sup>15)</sup>

### 3) 대안이 될 수 있는 치료법들(Alternative treatments)에 대하여 논하라

치료를 시작할 때나 호전이 보일 때에 전체적인 치료 계획이 설명되어야 한다. 질병에 대한 명확한 그림을 그려 주고, 치료를 위한 가능한 옵션들을 제공하여 주는 것이다. 특히 불쾌기분장애 환자들의 경우 치료 계획의 강화를 필요로 한다. 치료 계획은 효과적이거나 효과적이지 않은 경우, 각기 얼마간의 시간 동안 어떠한 약물을 시도할 것인지, 특정 항우울제 용량을 시도하려는 예정 투약 기간, 그리고 지속기(continuation phase)와 유지기(maintenance phase) 둘 다 포함하는 총 치료기간 등이 이야기되어야 한다. 계획은 구체적이어야 하고 환자가 쉽게 이해할 수 있어야 하기 때문에 각 환자에 따라서 주어지는 정보의 양과 복잡성은 가감이 필요하다.

**Table 5.** Specific educational messages to improve compliance<sup>15)</sup>

It will take 2 to 4 weeks before you notice beneficial effects
You should continue taking the medication even after you begin to feel better
Check with your physician before you stop taking the antidepressant
Take the medication as directed
Call your physician with questions

항우울제는 가능한 불연속성 증상들을 피하기 위하여 서서히 감량되어야 한다는 점을 설명하여야 한다. 장기적 치료 계획을 제시하는 것은 환자가 기분이 나아지기 시작할 때 약물을 임의로 중단하고는 불연속성 증상들을 경험하면서 이를 증상이 되풀이 되는 것(relapse)으로 오인하는 경우가 많기 때문에, 장기간의 치료의 필요성을 받아들이도록 하기 위하여서 특히 필요한 접근법이다.

#### 4) 효과적인 의사소통

순응도는 의사가 공감과 지지, 환자에 대한 이해를 전달할 때에 증가한다. 환자와 치료진간의 치료적 동맹 관계를 형성하는 것이 필요하다. 문제들이 종종 환자와의 건전한 치료 동맹을 수립하지 못하기 때문에 생긴다. 환자와의 효과적인 의사소통을 위하여 전화를 사용하는 것은 유용하다. 최근에 전자우편의 발달도 또한 이러한 도구를 사용하는 데에 익숙한 환자들에 한한다는 제한점은 있으나, 의사의 입장에서 실시간으로 응대를 하여야 하는 부담을 줄일 수가 있기에 유용하다.

#### 5. 순응도를 높이기 위한 전략들의 효용성

순응도를 높이는 것은 단순하지 않다. 순응도를 높이기 위한 다양한 전략들[치료의 접근성을 높이기, 추가적인 정보 제공, 복약상담, 환기를 시키기 위한 독촉장(reminders) 사용, 자기-감시 방법, 강화(reinforcement)의 사용, 가족 치료, 추가적인 감독 및 주의를 끌기 위한 유인물 사용, 전화하기]이 다수 시도되었으며, 이러한 기법들이 때로는 병용하여 사용되어 왔다. 이러한 기법들의 결과가 순응도에 미치는 영향에 대해서 체계적으로 분석한 결과에 의하면 이러한 기법들의 효과는 기껏해야 중등도에 불과하였다고 한다.<sup>50)</sup> 그러나, 이 결과의 해석에 대해서는 신중할 필요가 있는데 이러한 순응도를 높이기 위한 임상 연구에서는 표준화된 절차가 도입이 되어짐에 따라서, 약물 순응도에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각되는 개별적인 치료자-환자 관계의 측면에 대한 고려에는 한계가 있을 수 있기 때문이다. 또한 항우울제 복약 상담(antidepressant counseling)을 통하여 일차 진료에서의 복약 순응도에의 영향을 본 연구가 Peveler 등<sup>51)</sup>에 의하여 수행되었는데, 이 연구에서는 복약 상담이 자가보고와 MEMS로의 측정상 유의한 순응도의 향상을 가져왔는 데에도 불구하고, 전체적으로는 우울증의 임상적인 결과에는 별다른 영향을 주지 못하

였다. 그러나 고용량의 항우울제를 처방 받는 환자들에게서는 순응도 향상과 우울증의 양상 변화는 유의한 상관관을 보였다. 최근에 우울증에서의 순응도를 향상시키기 위한 방법들을 기술한 서술형 고찰(narrative review) 논문들을 분석한 연구에 따르면 가장 많이 권고되는 것은 환자 교육, 환자-의사 간의 공감/유대 관계 형성, 가족의 교육 순이었다. 그러나, 이러한 순응도에 대한 권고안들이 무작위대조시험(randomized controlled trial)이나 메타분석(meta-analysis)과 같은 근거들에 기초한 비율은 단지 23%에 지나지 않았다고 하여, 다소 실망스럽다고 연구자는 보고하고 있다.<sup>52)</sup> 이는 향후 우울증에서의 순응도를 증가시키기 위한 전략들을 좀 더 엄밀하게 평가할 수 있는 임상 연구들이 추가적으로 필요함을 의미한다.

## 결론

우울장애 약물 치료의 성패에 순응도는 중요한 열쇠를 쥐고 있다. 따라서, 임상가는 환자에서의 복약 순응도를 높이기 위하여 주의를 기울일 필요가 있다. 환자의 약물 순응도를 높이기 위해서는 우울장애 자체의 특성, 항우울제의 특성, 환자 각 개인의 역학적, 인격적 및 정신역동상의 특성, 치료진 측면의 특성 및 환자-의사 사이의 치료적 관계 등의 여러 가지 사항들에 대한 고려가 있어야 하며, 정신치료적인 접근이 함께 수반되어야 한다.

**중심 단어 :** 우울장애 · 순응도 · 약물치료.

## 참고문헌

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.
2. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry 2004;184:386-392.
3. Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ, Suh T, Chung IW, Hong JP, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. J Nerv Ment Dis 2007;195:203-210.
4. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys.



- Lancet 2007;370:851-858.
5. **Demyttenaere K.** Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997;43:27-39.
  6. **Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Locrace S, Magliano L.** Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 1992;149:795-800.
  7. **Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K.** The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1128-1132.
  8. **Paykel ES, Priest RG.** Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ* 1992;305:1198-1202.
  9. **Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al.** Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-1099.
  10. **Delgado PL.** Approaches to the enhancement of patient adherence to antidepressant medication treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:6-9.
  11. **Colom F, Vieta E.** Non-adherence in psychiatric disorders: misbehaviour or clinical feature? *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:161-163.
  12. **Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J.** Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care* 1992;30:67-76.
  13. **Cramer JA, Rosenheck R.** Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196-201.
  14. **Simon GE, VonKorff M, Wagner EH, Barlow W.** Patterns of antidepressant use in community practice. *Gen Hosp Psychiatry* 1993;15:399-408.
  15. **Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, et al.** The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33:67-74.
  16. **Olsson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ.** Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* 2006;163:101-108.
  17. **Dunn RL, Donoghue JM, Ozminkowski RJ, Stephenson D, Hylan TR.** Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: comparison with treatment guidelines. *J Psychopharmacol* 1999;13:136-143.
  18. **Lee KU, Kim W, Min KJ, Shin YC, Chung SK, Bahk WM.** The rate and risk factors of early discontinuation of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:550-556.
  19. **Kim NS, Kim KH, Lee SM, Paik JW, Lee BR, Hwang JH.** Health services utilization and depression care quality among depressed patients. Seoul: Health insurance review and assessment service;2008.
  20. **Keith SJ, Kane JM.** Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1308-1315.
  21. **Haynes R, Taylor D, Sackett D.** Compliance in Health Care. Baltimore: Johns Hopkins University Press;1979.
  22. **Frank E, Perel JM, Mallinger AG, Thase ME, Kupfer DJ.** Relationship of pharmacologic compliance to long-term prophylaxis in recurrent depression. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:231-235.
  23. **Byrne N, Regan C, Livingston G.** Adherence to treatment in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:44-49.
  24. **George CF, Peveler RC, Heiliger S, Thompson C.** Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:166-171.
  25. **Kruse W, Weber E.** Dynamics of drug regimen compliance--its assessment by microprocessor-based monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:561-565.
  26. **Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, et al.** Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001;62:30-33.
  27. **Kim JB.** A Cognitive Therapy Approach to Enhance Medication Compliance (in Korean). *J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry* 2002;8:34-39.
  28. **Morisky DE, Green LW, Levine DM.** Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
  29. **Kim SW, Kim MY, Yoo TW, Huh BR.** Concurrent validity of the Korean version of self-reported questionnaire (in Korean). *J Korean Acad Fam Med* 1995;16:172-180.
  30. **Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al.** A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:129-133.
  31. **Kemp R, Hayward P, Applewhaite G, Everitt B, David A.** Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312:345-349.
  32. **Park MC.** Psychodynamic Approach for Adherence (in Korean). *J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry* 2002;8:40-45.
  33. **Tasman A, Riba MB, Silk KR.** The doctor-patient relationship in pharmacotherapy: improving treatment effectiveness. New York: The Guilford Press;2000.
  34. **Fawcett J.** Compliance: definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995;56:4-8.
  35. **Kaplan EM.** Antidepressant noncompliance as a factor in the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58:31-35.
  36. **Blackwell B.** Treatment adherence. *Br J Psychiatry* 1976;129:513-531.
  37. **Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Friedman SJ, Meyers BS.** Stigma as a barrier to reco-

- very: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence. *Psychiatr Serv* 2001;52:1615-1620.
38. Judge R. Patient perspectives on once-weekly fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2001;62:53-57.
  39. de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ* 1996;313:1624-1626.
  40. Buckalew LW, Coffield KE. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J Clin Psychopharmacol* 1982;2:245-248.
  41. Boyle E, Chambers M. Medication compliance in older individuals with depression: gaining the views of family carers. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2000;7:515-522.
  42. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-845.
  43. Cohen NL, Ross EC, Bagby RM, Farvolden P, Kennedy SH. The 5-factor model of personality and antidepressant medication compliance. *Can J Psychiatry* 2004;49:106-113.
  44. Ekselius L, Bengtsson F, von Knorring L. Non-compliance with pharmacotherapy of depression is associated with a sensation seeking personality. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:273-278.
  45. Book HE. Some psychodynamics of non-compliance. *Can J Psychiatry* 1987;32:115-117.
  46. DiMatteo MR, Sherbourne CD, Hays RD, Ordway L, Kravitz RL, McGlynn EA, et al. Physicians' characteristics influence patients' adherence to medical treatment: results from the Medical Outcomes Study. *Health Psychol* 1993;12:93-102.
  47. Frank E, Kupfer DJ, Siegel LR. Alliance not compliance: a philosophy of outpatient care. *J Clin Psychiatry* 1995;56:11-16.
  48. Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995;273:1026-1031.
  49. Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:924-932.
  50. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-2879.
  51. Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:612-615.
  52. Bollini P, Pampallona S, Kupelnick B, Tibaldi G, Munizza C. Improving compliance in depression: a systematic review of narrative reviews. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:253-260.