

Prozac의 약물요법

Pharmacological Therapy of Prozac

류 인 균 · 이 지 영 · 이 정 현 | 서울의대 정신과 | In Kyoon Lyoo, MD, PhD · Jee Young Lee, MD · Jung Hyun Lee, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine

E-mail : inkylyoo@snu.ac.kr · jeeyrhee@yahoo.com · junghyunlee1@yahoo.com

J Korean Med Assoc 2008; 51(3): 273 - 282

Abstract

Fluoxetine (Prozac[®]) has been reported to have equivalent efficacy and less side effects compared to the tricyclic antidepressants. It has become a new trend in the treatment of major depressive disorder since 1980's. Efficacy of fluoxetine has been shown not only in major depressive disorder, but also in obsessive compulsive disorder, panic disorder, bulimia nervosa, premenstrual dysphoric disorder, obesity, premature ejaculation, pain syndrome and other medical/psychiatric diseases. Fluoxetine is known to have more activating or stimulating effect than other selective serotonin reuptake inhibitors, which might be beneficial in treating the atypical feature of depression. It is also effective in diminishing appetite and carbohydrate craving. However, this effect is believed to be transient. Regarding the adverse effects, fluoxetine has the lower risk of discontinuation syndrome in comparison with other antidepressants, due to its long half-life. However, long half-life can be problematic when adverse effects become intolerable. Caution should be made when there is a possibility of drug interaction especially in the elderly. When it is prescribed to children and adolescents, monitoring for suicidal intent should be made.

Keywords : Fluoxetine; Prozac[®]; Selective serotonin reuptake inhibitor; Major depressive disorder; Antidepressant

핵심 용어 : 프로작; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제; 주요 우울장애; 항우울제

서론

1950년대부터 삼환계 항우울제는 세로토닌과 노르에피네프린의 시냅스 내 농도를 증가시키는 기전을 통해 효과적인 우울증의 1차 치료제로 사용되기 시작했다. 그러나 1980년대 중반 이후에 비슷한 효과를 보이면서도 부작용과 안전성 측면에서 우월한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 출시되면서 우울증 치료의 커다란 변화를 가져왔다.

Fluoxetine은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 중에서도 가장 먼저 출시되었으며, 현재까지도 명실공히 우울증의 1차 치료제의 자리를 지키고 있다. Fluoxetine의 상품명인 '프로작(Prozac[®])'은 당시 신문과 방송의 도움을 받아 대중들에게 친숙한 이름이 되었고, 일명 '프로작 붐(Prozac[®] boom)'이라는 하나의 사회 현상으로 명명될 만큼 우울증 치료에 대한 획기적인 인식 변화를 가져왔다. Fluoxetine의 인기는 단순한 사회 현상으로 끝나지 않고 선택적 세로토닌 재

흡수 억제제 중에는 처음으로 미국 식품의약청을 통해 주요 우울장애의 1차 약물로 공인을 받았다. 이후에 강박장애, 공황장애, 신경성 폭식증, 월경전 불쾌장애 뿐 아니라, olanza-pine과 복합제제로 출시되어 양극성 장애의 우울삽화에 대해 공인을 받아 사용되고 있다. 소아의 경우 강박 장애와 주요 우울장애에 대해서 공인을 받은 바 있다. 그 외에도 기분 부전 장애, 공황장애, 사회불안 장애에 대해서도 효과가 있는 것으로 보고되며, 비만이나 통증 증후군에 대해서도 치료 이득을 기대할 수 있어 임상적으로 다양한 질환에서 사용할 수 있는 약물이다(1, 2). 본 약물요법에서는 fluoxe-tine의 기본적인 약리학적 특성, 각 질환에서 효능 및 용법, 부작용과 주의점에 대해서 다룰 것이다.

약력학적 특성 및 약동학적 특성

Fluoxetine의 생체 이용률은 경구 복용시 72~90% 정도이며, 간에서 탈메틸화를 거쳐 활성화 대사물질인 nor-fluoxetine으로 대사된다. Fluoxetine 40mg을 복용시, 최고 혈장 농도에 도달하기까지 6~8시간이 걸린다. 음식은 최고 혈장 농도에 영향을 주지 않지만 최고 농도에 이르는 시간을 1~2시간 정도 지연시킨다. Fluoxetine의 반감기는 초기 복용 시에는 1~3일이며 꾸준히 복용했을 때에는 4~6일이다. Norfluoxetine의 경우에는 4~16일의 긴 반감기를 가진다. 따라서 약을 중단한 후에도 오랜기간 동안 약물 상호 작용이 일어날 가능성이 있으며, 한편으로는 갑자기 약물을 중단했을 경우에 발생할 수 있는 금단 현상이 다른 약물에 비해 상대적으로 적게 발생한다(1, 3). 주로 간에서 대사가 되기 때문에 주요 간 질환이 있는 경우 약의 용량을 감량하는 것이 좋다. 반면, 신장 질환의 경우는 fluoxetine이나 nor-fluoxetine의 혈장 농도에 큰 영향을 주지 않는 것으로 보고되고 있다. 노인도 젊은 성인에 비해 혈장 농도의 차이는 크지 않은 것으로 알려져 있다. Fluoxetine은 세포의 시냅스 전 말단에서의 세로토닌 재흡수를 특이적으로 억제함으로써 시냅스 내에 세로토닌이 오래 머물게 하여 초기 시냅스 내 세로토닌 농도를 높인다. 약하게 노르에피네프린 재흡수를 억제하고 5-HT_{2C} 수용체에 길항작용을 하기도

한다. 무스카린, 콜린, 히스타민 수용체에는 친화성이 없어 삼환계 항우울제와 달리 항콜린성 부작용 및 일반적인 부작용이 적고 과량 복용시에도 심장 독성에 비교적 안전하다(3).

적응증

1. 주요 우울장애 및 양극성 장애의 우울삽화

DSM-IV에 의하면 주요 우울삽화는 2주 이상 우울한 기분 또는 흥미나 즐거움의 상실이 있고 이에 더하여 식욕, 체중, 수면, 활동성, 에너지의 감소, 죄책감, 생각하거나 결정하는 데 있어서 어려움, 반복적인 죽음 또는 자살에 대한 생각 등의 증상 중 최소 4가지 이상 있을 경우를 말한다. 주요 우울장애는 조증 삽화, 혼재성 삽화, 경조증 삽화가 없으면서 최소한 1회 이상 주요 우울삽화를 겪었을 때 진단할 수 있다. 주요 우울장애의 병인으로는 생물학적 요인과 정신사회학적 요인(환경적 스트레스나 성격적 요인 등)이 있다. 생물학적 요인으로 모노아민계열 신경전달물질(노르에피네프린, 도파민, 세로토닌, 히스타민)이 병인으로 거론되고 있는데, 그 중에서 노르에피네프린과 세로토닌이 기분 장애에서 중요한 역할을 하는 신경전달물질이라고 알려져 있다(1).

삼환계 항우울제와 마찬가지로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 세로토닌의 시냅스 내 농도를 증가시켜 우울 증상을 효과적으로 치료한다. 그 중 fluoxetine은 중등도 이상의 주요 우울장애에서 실제로 효과적인 치료제임이 많은 연구들을 통해 입증되었다. 뿐만 아니라 기존의 삼환계 항우울제 및 다른 항우울제들과 치료 효과, 부작용 및 안전성을 비교한 많은 연구들이 발표되고 있다.

Fluoxetine과 위약과 비교한 이중맹검연구상, 위약군에 비해 첫 2주에 우울 증상의 유의한 감소가 있었다. 그러한 이러한 변화는 Fluoxetine 20mg, 40mg, 60mg 각각의 용량에 따라서는 큰 차이가 없었고, 혈장 농도와 증상의 개선 사이의 유의한 관련성도 찾지 못하였다. 오히려 고용량을 사용했을 때 부작용으로 인하여 연구에서 탈락한 경우가 많았다. 다른 항우울제들과의 비교 연구에서는 효능이나 부작용의 차이가 연구 디자인 등에 따라 다소 차이가 있는 편이지만, 삼환계 항우울제와 비교한 연구들에서는 동등한 효능

에 부작용은 적은 것으로 보고되었다(1, 2).

Fluoxetine을 불안 증상을 동반한 우울증에서 불안, 초조를 감소시키는 효과가 있지만, 한편으로 타 항우울제와 비교할 때 초기에 불안 증상이나 불면을 오히려 증가시킬 수도 있다. 이는 '활성화'시키는 효과 때문이라고 생각되는데, 임상에서 초기 투약시 이러한 변화가 있을 경우에는 다른 항우울제를 고려하거나 벤조디아제핀 계열을 함께 투약하는 것이 좋다. 또한 식욕과다, 과수면, 피로감을 특징으로 하는 비전형 우울증상에서는 오히려 이러한 특징이 치료에 도움될 것을 기대할 수 있겠다. 44세 이하의 젊은 여성 환자들의 비전형 우울증상에 대한 효과가 삼환계 항우울제보다 좋다는 결과가 있었다. 전통적으로 항우울의 효과가 나타나기까지는 약물 시작 후에 6~8주가 걸린다고 알려져 있다. 그러나 외래 환자 182명을 대상으로 fluoxetine을 투약한 연구에서 55.5%의 환자가 첫 2주에 유의미한 우울 증상의 감소를 보였다. 실제 임상에서도 우울증의 약물에 대한 반응이 6~8주보다는 빨리 나타나는 것으로 인식되고 있는 점을 고려하면, 초기에 약물 반응이 전혀 없는 환자에서 오랜 기간 동일한 약물을 유지하며 기다리는 것은 불필요할 수도 있다. 그러나 초기 반응 이후에 우울증이 완전히 회복되는 데에는 4~12주 정도가 걸린다는 것을 염두에 두어야 한다. Fluoxetine의 유지 요법은 다른 항우울제와 마찬가지로 우울증 삽화의 재발과 심각성을 감소시킨다는 측면에서 의미가 있다. 4~5개월 이상 fluoxetine을 유지한 환자군에서 위약을 유지한 군에 비해 재발이 유의하게 적었다는 보고가 있다. 유지 기간에 대해서는 최소 6개월을 고려하거나 우울증 삽화의 기간에 따라 선택할 수 있다. 매일 약물을 복용해야 하는 번거로움 때문에 치료 순응도가 감소한다면 서방형 제제를 1주일에 한번 복용하는 것을 고려할 수 있다(2).

소아와 청소년의 우울증에 있어서도 fluoxetine의 효과가 입증되었다. 소아, 청소년의 우울증은 성인 우울증과 비슷한 증상을 포함하면서 과민성, 신체증상 호소 등의 증상이 많이 호소하며 성인에 비해 재발률과 심각성이 높다. 삼환계 항우울제의 경우 대부분의 연구에서 위약과 비교하여 소아, 청소년 우울증의 증상 호전의 차이가 없는 것으로 보고되었다. 반면에 fluoxetine은 위약과 비교하여 소아, 청소년

우울 증상의 유의미한 호전을 보여 현재 미국식품의약청의 공인을 받은 바 있다. 그러나 소아, 청소년에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 사용으로 자살 위험성, 불안, 과민성 등이 증가할 수 있다는 보고가 있어 면밀한 관찰이 요구된다 (1). 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 관련된 자살 위험성 증가에 대해서는 앞으로 추가적인 연구와 토론이 필요하다.

항우울제의 사용은 때로 경조증 또는 조증을 유발할 가능성이 있어 주의가 필요하다. Fluoxetine의 경우 주요 우울 장애와 강박장애 환자들 중 약 0.1~1%에서 경조증 및 조증 삽화가 유발되었다는 보고가 있다. 실제 양극성 장애를 가진 환자들에서 항우울제를 사용에 대한 견해는 아직 확립되지 않은 것 같다. 2002년 미국정신의학회(American Psychiatry Association)에서 심각한 우울증상을 보고하는 양극성 장애 환자들에게만 항우울제를 사용하고 이후에 가능한 빨리 항우울제를 중단할 것을 권고한 바 있다. 그러나 이 권고에 대해, 유럽의 Munich 그룹은 양극성 장애의 우울삽화에서 항우울제의 입증된 효과를 주장하며 반대 의사를 표명하였다. Fluoxetine 역시 연구 디자인 및 통계 분석의 차이에 따라 경조증 또는 조증의 유발 정도가 각각 다르게 보고되고 있다(5). 최근에는 fluoxetine과 olanzapine의 혼합 제제가 출시되어, 양극성 장애의 우울삽화 환자의 위약 비교 연구에서 위약군 및 olanzapine만 사용한 군보다 우울 증상의 유의한 호전을 보였다. 이 혼합 제제는 현재 양극성 장애의 우울삽화에 대해 미국식품의약청의 공인을 받았다.

2. 강박장애

강박장애를 가진 환자들은 지속적이고 반복적인 침투 사고, 충동, 이미지를 경험하고 외적, 내적으로 발생하는 불편감이나 불안을 감소시키거나 막기 위해 반복적인 행동을 한다. 이러한 사고와 생각은 환자들 스스로도 불합리하다고 생각하면서도 반복하게 되는 것이다. 강박장애는 일반 인구에서 1~3% 정도로 알려져 있고 치료로는 약물치료, 행동치료, 정신치료 등이 있다. 강박장애의 병인에 대해서는 다양한 가설이 제시되고 있는데, 그 중 세로토닌계의 이상에 대한 가설을 지지하는 많은 보고들이 있다. 상대적으로 세로토닌 재흡수를 억제하는 역할이 많은 clomipramine이 다

른 삼환계 항우울제보다 강박장애에 효과적이었다. 많은 임상 연구에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 의한 강박 증상의 호전 및 뇌척수액의 세로토닌 농도의 변화를 보고하였다. 기능적 뇌영상 연구에서도 fluoxetine의 약물치료로 강박장애 환자의 안와 부위 뇌 영역의 대사 감소와 미상핵 기능 이상이 정상으로 회복되는 것을 관찰되어 세로토닌계의 이상에 대한 가설을 지지하고 있다. 이러한 호전은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에 의한 세로토닌 과민성 감소에 기인할 것으로 추정되고 있다(1). Clomipramine이 강박장애에서 가장 먼저 미국식품의약청의 공인을 받았지만, 효과적이면서도 부작용이 적고 안전하다는 측면에서 fluoxetine을 포함한 많은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제들이 이미 공인을 받아 사용되고 있다. Fluoxetine의 경우, 위약 비교 연구에서 5주째에 위약군보다 유의한 호전을 보였고 용량이 높을수록 치료 효과도 더 큰 것으로 나타났다. 사실상 강박장애 치료에 사용되는 항우울제들은 우울 증상에 사용되는 것보다 고용량이 추천되고 있다. 임상적으로 강박장애 환자들이 기분장애나 다른 불안장애 환자들에 비해 부작용에 잘 견디는 편이라고 생각되나, 초기에 고용량을 사용하게 되면 부작용으로 치료 순응도가 감소할 수 있으므로 저용량에서 고용량으로 차차 증량하는 것이 좋다. Fluoxetine의 과clomipramine의 치료 효과의 차이에 대해서는 메타 분석에 따라서 비슷하거나 clomipramine이 약간 우수하다고 보고하는 등 다소 다른 결과를 나타냈다. 반면, 부작용으로 인한 탈락한 비율은 fluoxetine이 유의하게 적은 것으로 보고되었다(2). 일반적으로 강박장애에서 항우울제 치료의 효과는 4~6주에 시작되는 것으로 알려져 있고, fluoxetine 역시 우울증의 치료보다 더 오랜기간 사용하는 것이 추천된다. 강박장애의 급성기 증상을 치료 후 약물을 중단하였을 때 많은 환자들이 재발을 경험한다. 강박장애 환자에서 항우울제 중단 후 재발률을 비교하는 개방표지 연구에서 fluoxetine이 다른 항우울제에 비해 3개월 후의 재발률이 유의하게 적었다. 이는 fluoxetine 반감기가 상대적으로 길기 때문이라는 주장도 있다. 그러나 상기 연구의 2년 후의 추적 관찰에서는 fluoxetine을 포함한 대부분의 항우울제에서 재발률이 75%에 이르렀다(1, 2). 사실

약물 중단시의 높은 재발률 때문에 항우울제 단독치료에 대해서는 논란의 여지가 있다. 약물치료에 반응이 없거나 강박행동이 두드러지는 경우에는 약물치료와 행동치료를 병행하는 것이 좋다는 보고가 있다. 행동치료와 약물치료를 비교한 연구가 많은 것을 아니지만, 대부분의 연구에서 약물치료와 행동치료의 효과는 비슷한 것으로 보고된다. 또한 치료 저항성 강박장애나 다른 정신 질환을 동반했을 때, 항정신병약물, lithium, trazodone, clonazepam 등 한 가지 이상의 약물을 병합 투여하는 경우도 있다(1). 소아의 경우, 강박장애에서의 fluoxetine의 효과 연구가 제한적이지만 위약 비교 연구에서 fluoxetine을 사용한 군에서 유의한 강박 증상의 호전 뿐 아니라, 호전된 상태가 잘 유지되는 것을 관찰하였다(1, 2). 소아에서 fluoxetine의 단독치료 효과에 대해서는 앞으로의 연구가 더 필요하다. 그 외에도 강박장애 연장선 상의 질환이라고 여겨지는 발모광, 신체이형장애, 뚜렛 증후군에 대해서도 부분적인 효과가 보고되었고 향후 대규모 연구가 필요하다.

3. 공황장애

공황발작이란 심각한 공포를 갑작스럽게 경험하는 것으로 공황 발작시 숨가쁨, 가슴 두근거림, 가슴 통증, 떨림, 질식감, 땀흘림, 어지러움, 화끈거림, 구역질, 비현실감, 마비감 등의 신체증상을 동반한다. 공황장애는 이러한 예측할 수 없는 공황발작을 반복적으로 경험하고, 공황발작이 없는 시기에도 발작이 발생할 것에 대한 두려움을 느끼며 발작 후 결과에 대한 걱정, 행동 변화를 수반한다. 공황장애의 생물학적 원인 중 신경전달물질과 관련하여 노르에피네프린, 세로토닌, 감마아미노부티르산 등이 거론되고 있는데, 이중 세로토닌계의 이상에 대한 가설을 지지하는 많은 연구들이 있다. 공황장애의 치료 방법은 크게 약물치료와 인지행동치료로 나눌 수 있다. 치료에 효과가 있다고 알려진 약물은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 벤조디아제핀 계열의 약물이다. 그 중 alprazolam과 paroxetine이 공황장애에서 가장 먼저 미국식품의약청의 공인을 받았다(1). 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 벤조디아제핀 계열의 약물보다 치료 효과가 늦게 나타나지만, 우울증을 동반할 경우에 장

기적으로 우수한 효과가 있다. 임상적으로는 다른 약물들에 비해 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 clomipramine 인 비교적 효과적이라는 인상을 준다.

Fluoxetine은 우울증이 동반된 공황장애 환자의 장기적인 치료에서 효과적이다. Fluoxetine과 위약 비교 연구에서 위약군에 비해 공황발작에 대해서 탁월한 효과를 보였다. 대부분의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 공황장애에서 사용될 때에 저용량부터 증량하는 것이 필요하다. 고용량을 사용하면 오히려 증상이 나빠지기도 하며 fluoxetine의 경우 초기의 불안, 초조를 유발하여 마치 공황발작으로 혼동 될 수 있으니 유념해야 한다(3). Fluoxetine은 5~10mg의 저용량에서 시작하고 최적의 효과를 얻기 위해서는 천천히 우울증 치료 용량까지 증량한다.

4. 외상 후 스트레스 장애

외상 후 스트레스 장애란 격심한 스트레스를 겪은 사람들이 사고 상황에 대한 재경험, 회피, 각성 등으로 지속적인 고통을 겪는 것이다. 외상 후 스트레스 장애의 1차적인 약물치료는 sertraline과 paroxetine과 같은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제이다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 사용하면 초기 증상들이 완화되고 적어도 1년간 약물 유지 치료가 필요하다고 알려져 있다. 많은 연구들에서 세로토닌 재흡수 억제제를 유지하는 것이 증상의 재발을 막고 환자의 삶의 질을 향상시켜 준다고 보고하였다. 증상이 심한 사람일수록 더 오래 유지치료를 하는 것이 좋다(1, 4).

Fluoxetine 역시 효과적인 치료제로 알려져 있다. 전쟁과 관련된 외상 후 스트레스 장애 환자들의 위약 비교 연구에서 효과가 있었는데, 평균 용량은 1일 57mg이었다.

5. 신경성 폭식증

신경성 폭식증 환자들은 폭식을 하면서도 조절을 하지 못하고 한편으로는 체중 감량을 위하여 구토, 하제 사용, 과도한 운동을 끊임없이 한다. 신경성 폭식증은 우울증을 동반하는 경우가 많고 항우울제 사용으로 호전되었다는 많은 보고들이 있다. 그러나 항우울제 사용시에 우울 증상의 호전보다 폭식과 구토, 하제 사용 자체가 감소하였다는 보고들이

많다. 이는 항우울제가 신경성 폭식증에서 단순한 우울 증상 치료 외에 다른 기전을 통한 치료적 효과를 나타냈을 가능성을 시사한다. 신경성 폭식증에서 세로토닌계의 이상은 아직 잘 알려지지 않았지만, 불안과 충동조절장애를 조절해주는 작용 또는 섭식 행위에 직접 작용할 가능성, 여러 기전이 복합적으로 작용할 가능성 등이 제시되고 있다(1, 2). 따라서 전통적으로 신경성 폭식증 치료에서 중요시되어 왔던 정신치료(역동적 정신치료, 인지행동치료 등) 뿐 아니라 약물치료의 효과, 특히 세로토닌계에 작용하는 약물에 대해서 연구가 계속 되고 있다. Fluoxetine은 신경성 폭식증에서 많이 사용되고 있고, 일반적으로 60mg의 고용량이 효과가 있다고 알려져 있다. 이 용량에서 위약 비교 연구를 했을 때 8주간의 치료 효과뿐 아니라, 장기적으로 유지치료를 했을 때에도 위약군에 비해 재발의 시기를 현저하게 늦출 수 있었다. 인지행동치료 등에 실패한 환자군에게 투약했을 때에 위약군에 비해 유의미한 증상 호전을 보였다(1).

6. 월경 전 불쾌장애

일반 여성 인구의 5%에서 보고되는 월경 전 불쾌장애는 월경 시작 약 1주일 전(후기 황체기)부터 불쾌한 기분과 행동 변화, 신체적 증상이 있고 이로 인해 정상적인 생활이 어려워 지는 질환을 말한다. 아직 기전이 밝혀지지는 않았지만, 여성 호르몬을 비롯한 다양한 신경전달물질의 장애에서 비롯된 것으로 추측하고 있다. 일반적으로는 환자가 호소하는 증상에 대해 대증적인 치료를 할 수 있는데, 기분의 변화를 동반한다는 점 등에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 많이 사용되고 있다. 동물실험을 포함한 여러 연구들에서 여성 호르몬이 세로토닌에 영향을 준다는 보고들이 있고, 실제 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 월경 전 불쾌장애에 치료적 효과가 있다는 점들은 흥미롭다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 중에도 특히 fluoxetine은 그 효과가 상대적으로 많이 보고되었고 현재 미국식품의약청의 공인을 받은 상태이다. 대규모 이중맹검 위약 비교 연구에서 20mg 복용군이 위약 및 10mg 복용군이 신체적 증상에 유의한 호전을 보였다. 서방형 제제 역시, 위약 비교하여 유의한 효과가 있었다. 일반적으로는 월경 14일 전에 복용하게 한다(1).

7. 물질 의존 장애

(1) 알코올 의존

알코올 의존의 검증된 치료는 크게 세가지로 나눌 수 있다. 갈망과 알코올로 인한 보상효과를 감소시키는 아편길항제 naltrexone, 알코올 섭취시 불쾌감을 유발하는 disulfiram, 글루타메이트와 감마아미노부티르산에 작용하는 acamprosate가 있다. 세로토닌이 알코올 의존에 어떻게 작용하는지는 아직 명확히 규명되지 않았다. 그러나 알코올 환자의 뇌척수액에서 세로토닌의 대사물질의 농도 감소가 관찰되고, 동물실험에서 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 투여하자 쥐의 알코올 섭취가 감소하였다.

또한 뇌의 세로토닌 대사물질의 농도가 낮은 쥐가 알코올 의존에 더욱 취약하였다. 이러한 세로토닌 농도의 변화는 우울증 환자와 유사한 면이 있다. 실제로 알코올 의존 환자에서 우울증이 동반되는 경우가 28~75%까지 보고되고 있으며, 자살 사고를 동반하는 경우는 평균 17.7% 정도이다. 이러한 사실들이 알코올 의존과 세로토닌과의 관계에 대한 가설을 지지할 수 있으나, 앞에 언급한 세 가지 알코올 치료 외에 다른 약물들은 아직 알코올 의존에서의 효과가 충분히 입증되지 않았다(1). Fluoxetine은 소규모의 위약 비교 연구에서 우울증을 동반한 알코올 의존에 단기 치료 및 1년 뒤 추적 관찰에서 위약보다 우수한 효과를 보였다. 그러나 아직 소규모 연구 뿐이어서 fluoxetine의 효용성을 대변하기는 어렵다(1, 2).

(2) 금연

금연 보조 치료제로 사용되고 있는 대표적인 항우울제는 bupropion이고 2차 약으로는 nortriptyline이 주로 사용되고 있다. Fluoxetine은 위약 비교 연구에서 30mg 또는 60mg의 fluoxetine을 사용한 군이 위약군에 비해 금연한 비율이 높았다는 보고가 있다(1).

8. 비만

비만은 당뇨나 심혈관계 질환처럼 신체적 건강에 좋지 않은 영향을 끼치고, 개인에 따라서는 심리적인 스트레스로 작용하기도 한다. 현재 미국식품의약청의 비만 치료제로 공인을 받은 약물은 위와 췌장의 효소에 작용하여 지방의 흡

수를 감소시키는 orlistat와 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 sibutramine이 있다(1).

우울증 환자에서 fluoxetine 사용하면서 약간의 체중 감소를 보인다는 것이 알려지면서, 비만한 사람들에게 체중 조절 목적으로 이 약을 사용할 수 있을 것이라는 기대가 있었다. 당뇨 환자를 대상으로 한 fluoxetine의 연구들에서는 비만 여부와 상관없이 체중 감량 효과 및 혈당 조절 개선 효과를 보고하였다. 사실상 fluoxetine은 배고픔과 음식섭취에 조기에 효과가 있는 것 같지만 장기적인 효과는 떨어지는 것으로 나타나 비만 치료에 사용하는 것을 재고해 보아야 한다. 비만 환자를 대상으로 한 다기관 이중맹검 연구한 보고에서는 첫 2주부터 fluoxetine이 유의한 체중 감소 효과를 보이다가 20주 이후에는 오히려 체중이 증가하기 시작하여 결과적으로는 유의한 체중 감소가 없었다(1, 2). 이러한 결과들은 비만에서 fluoxetine의 단독치료보다 행동치료 병합이나 다른 약물치료가 필요함을 시사한다.

9. 기타 질환

(1) 조루증

선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 사용하는 환자들 중에 사정이 잘 되지 않거나 발기가 되지 않는다는 성기능 장애를 호소하는 경우가 있다. 이러한 부작용을 이용하여 남성 조루증 치료에 fluoxetine을 사용하는 경우가 있다. Fluoxetine은 소규모의 개방형 연구에서 자가 보고 및 배우자 보고에서 조루증의 호전을 보였다. 다른 이중맹검 위약 비교 연구에서는 질내 사정의 잠재기 연장을 보고하였다. 그러나 적정 용량이나 효용성의 입증은 위해서는 대규모의 연구가 필요하다(1, 2).

(2) 통증 증후군

Fluoxetine이 당뇨 신경병증과 섬유근통에 효과가 있다는 보고와 편두통에서 횡수를 감소시킨다는 보고가 있다. 전통적으로 통증 치료에서 많이 사용되는 amitriptyline과 병합 요법하면 단독요법보다 더 효과가 있다고 알려져 있다(1).

(3) 레이노 현상

Nifedipine과 fluoxetine을 비교한 연구에서 레이노 현상의 정도나 횡수를 감소시키는데 fluoxetine이 효과적이

있으며 여성이거나 1차적 레이노 현상일 때 더 효과가 있는 경향이 있었다(1).

(4) 폐경기 증후군

폐경기의 화끈거림을 호소하는 81명의 환자를 대상으로 한 교차 연구에서 20mg의 fluoxetine 사용으로 화끈거림의 회수와 정도가 감소하였다. 효용성이 좀 더 확립된다면 여성 호르몬 치료를 받기 어려운 환자나 거부감이 있는 환자에게서 사용해 볼 수 있을 것이다(1).

(5) 뇌졸중 후 우울증

뇌졸중 후 우울증에서 예방을 목적으로 항우울제 사용이 도움이 된다고 알려져 있다. Fluoxetine의 경우는 무작위 위약 비교 연구에서 투약한 지 3개월 이후부터 위약군보다 우울증 예방 효과가 있다고 보고되었다(1).

부작용 및 독성

앞에서 여러 번 언급한 것처럼 fluoxetine은 부작용과 독성이 적은 약으로 알려져 있고 대부분의 부작용도 경미한 정도이다. 또한 긴 반감기 때문에 약물을 중단한 후에도 대부분의 환자들은 불편감을 호소하지 않는다. 일반적으로 많이 호소하는 부작용은 오심, 신경질, 불면, 진정, 두통, 구갈, 어지러움, 변비, 설사, 성기능 감소, 식욕 감소, 발한, 진전 등이다. 오심은 가장 흔하게 호소하는 부작용으로 약 24%에서 보고된다. 신경질이나 불면도 15%정도에서 발생한다. 약 3% 정도에서 보고되는 발진은 위험한 부작용이므로 이 경우에는 약을 끊는 것이 좋다. 그 외 드문 부작용으로 출혈장애, 저나트륨혈증, 운동장애 등이 보고되기도 하였다. 전마케팅 임상 연구에서 부작용으로 투약을 중단한 환자는 전체의 15% 정도였다. 초기 투약과 장기 투약시 발생하는 부작용의 양상이 다를 수 있는데, 초기의 부작용들은 대부분 일시적이고 시간이 지나면서 호전되는 경우가 많다(1, 3).

1. 위장관 부작용

선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 위장관의 세로토닌 5HT₃ 수용체에 영향을 주어 오심, 설사 등의 부작용을 일으

킬 수 있다. Fluoxetine은 비교적 오심으로 인한 약물 중단이 적은 약이다. 보통 오심은 용량과 비례하여 초기 몇 주에 심하며 시간이 지나면서 저절로 호전되는 경우가 대부분이다. 따라서 초기 용량을 적게 시작하는 것이 좋다. 초기 투약 시에 음식과 함께 복용하여 최고 혈장 농도에 이르는 시간을 지연시키는 것도 추천되고 있다. 설사를 하는 부작용의 경우는 서방형 제제에서 두 배 이상 많았다(3).

2. 중추신경계 부작용

중추신경계 부작용으로 불안, 과민함, 불면, 졸림, 진전, 어지러움, 피로, 추체외로 증상 등이 있다. 이러한 부작용은 전마케팅 임상 연구에서는 7% 미만으로 보고되었으나, 다른 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 비교했을 때에 fluoxetine은 불안, 과민함, 불면, 두통을 비교적 많이 호소하는 것으로 알려져 있다. 중추신경계 부작용 역시 투약 초기에 나타났다가 점차 호전되는 경우가 많아, 초기에 몇 주간 벤조디아제핀 계열을 병용 투약하면서 조절할 수 있겠다(1, 3).

수면과 관련하여 불면과 졸림을 둘 다 보고하고 있다. 다른 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 마찬가지로 비정상적이거나 생생한 꿈을 꾸는 등 수면의 변화와 총 수면 시간, 렘 수면 시간의 감소 및 1단계 수면의 증가가 나타나기도 한다. Sertraline과 paroxetine같은 다른 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 비교했을 때 수면과 관련된 부작용에서 큰 차이가 없는 것으로 나타났다(2). 근이상 긴장증, 파킨슨증, 정좌불능증같은 추체외로 부작용이 흔하지는 않지만 종종 보고되고 있다. 투약 후 불안과 안절부절 못하는 증상을 호소하는 환자의 경우 정좌불능증의 가능성을 염두에 두어야 한다. 장기적으로 복용했을 때 환자들은 예전의 우울증상과는 다른 감정의 둔마를 느낀다고 호소하기도 하는데, 이는 세로토닌 증가에 오래동안 노출되어 도파민 기능이 떨어지는 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 이러한 부작용으로 결국 약물을 중단하는 경우도 있다(1, 2). 소아, 청소년 우울증의 치료에서 언급하였듯이, fluoxetine이 자살 위험성을 더 증가시킨다는 연구 결과들이 제시되면서 논쟁이 지속되고 있다. 성인의 경우 위약, 삼환계 항우울제, fluoxetine 간의 자살 사고의 발생을 비교한 연구에서 다른 두 군보다

fluoxetine이 자살 사고가 덜 발생했다는 결과를 보고하였다. 아직 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

전마케팅 연구에서 약 0.2%에서 간질 발작이 발생하였는데 이는 다른 항우울제와 비슷한 비율이다(1).

3. 성기능 이상

성기능 이상은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 오래 사용하였을 때 50~80%에서 나타나는 흔한 부작용이다. 여자의 경우 성욕의 감소, 불감증을 호소하였고 남자의 경우 성욕의 감소, 발기 부전, 불감증, 사정지연 등을 호소하였다. 전반적으로 남자에서 조금 더 많이 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 이 때문에 약을 끊게 되는 경우도 많다. 앞서 말한 초기 부작용들이 시간 경과에 따라 호전되는 경우가 많은 반면, 성기능 이상은 대부분의 환자에서 약을 복용하는 동안에 지속되는 것이 일반적이다. 그러나 성기능 이상은 다른 부작용에 비해 환자들이 자발적으로 보고하지 않는 편이며, 우울증에 의한 성기능 이상과 혼동되어 임상에서 간과되는 경우가 있으니 유념해야 한다. Fluoxetine에서 성기능 이상의 발생률은 다른 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 비슷하다(1). 항우울제에 의한 성기능 이상은 우선 우울증이 충분히 치료된 후에 평가되어야 한다. 약물에 의한 부작용인 경우에 초기 치료 기간에는 자연적으로 호전되는지 기다려볼 필요가 있다. 성기능 이상이 지속되는 경우에는 용량을 감량하거나 다른 항우울제로의 교체를 생각해 볼 수 있다. 일반적으로 bupropion이나 mirtazapine이 성기능 이상의 부작용이 적다고 알려져 있다. 또한 bupropion, buspirone, yohimbine, amantadine, cyproheptadine, psychostimulants을 함께 사용하는 것이 효과적이라는 보고들이 있으나, 아직 명백하게 증명된 치료 방법은 없다(1~3).

4. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 중단 증후군

선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 갑자기 끊을 때 독감 유사 증상, 위장관계 불편감, 불안, 불면, 피로감, 짜증, 감각 이상, 운동 이상 등의 신체적, 정신적 증상이 생길 수 있다. 이러한 증상은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 뿐만 아니라 다른 종류의 항우울제를 중단하였을 때에도 나타날 수

있다. 주로 반감기가 짧은 항우울제를 갑자기 끊거나 환자가 약을 복용하지 않은 경우에 발생하는데, 혹시 우울증의 재발이 아닌지에 대해서 면밀히 평가할 필요가 있다(1, 2). 일반적으로 항우울제 중단과 관련되어 있다면, 약물 중단한 후에 바로 증상이 나타나고 재투약하면 바로 호전되는 경우가 많다. Fluoxetine은 금단 증상이 거의 생기지 않는 것으로 알려져 있다. 그 이유는 fluoxetine 뿐 아니라 활성화 대사물질인 norfluoxetine 역시 긴 반감기를 가지므로 약을 갑자기 끊은 경우이라도 서서히 약을 줄여나가는 것과 비슷한 효과를 가지기 때문이다. 그러나 가능하다면 서서히 약물을 줄여나가는 것을 권고한다(2).

5. 세로토닌 증후군

세로토닌 증후군은 fluoxetine을 포함한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제에서 가장 치명적인 부작용이다. 혈중 세로토닌의 농도가 증가하면서 복통, 설사, 식은땀, 고열, 고혈압, 빈맥, 의식 저하, 간대성 근경련, 예민함, 폭력성, 기분 변화, 심혈관계 쇼크 등의 독성 증상을 보이며 심하면 사망에까지 이른다. 모노아민옥시다아제 억제제 또는 트립토판을 동시에 복용하는 것은 세로토닌 농도를 과도하게 증가시켜서 세로토닌 증후군의 위험성을 높인다.

치료는 일단 투약하는 모든 약물을 중단하고 대증적 치료를 하는 것이다. 예방을 위해서는 모노아민옥시다아제 억제제와는 동시에 투약하지 않도록 하며 만약 모노아민옥시다아제 억제제를 사용하던 중에 fluoxetine으로 교체해야 하는 경우에는 최소한 3주의 공백기를 가진 후에 fluoxetine을 투약해야 한다. 반대의 경우에는 fluoxetine과 활성화 대사물 norfluoxetine의 긴 반감기를 고려해서 최소한 5주 이상의 공백기를 가져야 한다(1, 3).

약물 상호 작용

Fluoxetine은 혈장 단백질 결합과 강하게 결합하는 약물이며, CYP 2C와 CYP 2D6 효소를 억제하여 간 대사 과정인 CYP 동종 효소 시스템에 관여한다. 현재 미국식품의약청에서는 모노아민옥시다아제 억제제, pimozide, thiori-

dazine을 fluoxetine과 병용 금지하였다. 앞서 말한 세로토닌 증후군 등의 위험성 때문에 모노아민옥시다아제 억제제 동시 투여는 금기이다. Pimozide와 thioridazine은 QTc 증가 위험성을 높이므로 금기이다. 또한 thioridazine은 CYP2D6에 의해 대사되어 fluoxetine과 병용 투여시 약물 농도가 증가되어 위험하다(1, 3). Warfarin, aspirin, 비스테로이드 소염제, 기타 혈액응고에 영향을 주는 약물을 병용하였을 때, 비정상적 출혈을 보고되어 유념해야 한다. Warfarin이나 digoxin처럼 치료 지수가 좁으면서 혈장 단백질과 결합력이 강한 약물은 fluoxetine에 의해 약물 농도가 영향을 받을 수 있다. 항부정맥제인 flecainide, quinidine, propafenone 등과 삼환계 항우울제, 일부 항정신병 약물, carbamazepine과 같은 약물들 역시 CYP 2C와 CYP 2D6 효소와 관련하여 약물 농도에 영향을 받을 수 있으므로 주의해야 한다. Lithium, 일부 벤조디아제핀 계열 약물 역시 fluoxetine과 함께 투여시 농도가 증가한다는 보고가 있다. 그러나 ethanol의 농도는 크게 변화시키지 않는 것으로 알려져 적당한 양의 술 섭취는 허용이 된다. 치료받고 있는 당뇨 환자에서 fluoxetine 투여시 저혈당을 유발 할 수 있으므로 혈당 조절 약물의 용량의 조절이 필요할 수 있다(1).

Fluoxetine의 반감기가 길기 때문에 오랜기간 동안 CYP 동종 효소를 억제할 수 있으므로 약물을 중단하고 나서도 잠재적인 약물 상호 작용의 가능성을 고려해야 한다.

용법 및 용량

Fluoxetine은 일반적으로 하루에 한번 복용하며 불면을 발생시킬 수 있으므로 오전이나 낮에 시간에 복용하는 것이 좋다.

1. 주요 우울장애

주요 우울장애에 효과가 있다고 보고된 용량은 5mg부터 80mg이다. 1일 용량 20mg이 추천되는 초기 용량이다. 반감기가 길기 때문에 용량을 조절하고 나서 새로운 항정 상태에 도달하는데 다른 항우울제보다 오래 걸린다. 그러므로 용량 조절 후, 꽤 오랜 시간이 지나고 나서야 부작용이 나타날 수 있다(1, 2).

2. 강박장애

보통은 우울증보다 높은 용량을 오래동안 써야 하며 20~80mg까지 추천되나 많은 연구들에서 80mg의 고용량에서 효과를 보이고 있다. 초기 용량은 주요 우울장애와 마찬가지로 1일 20mg을 사용하여 부작용을 줄일 수 있다(1).

3. 신경성 폭식증

1일 60mg이 치료에 효과적이며 그 이상의 용량에 대해서는 아직 연구가 충분치 않다. 우울증이나 강박장애, 간 질환을 가진 환자에서는 소량에서 차차 증량할 수도 있다(1, 2).

4. 공황장애

우울증보다 적은 용량인 1일 5mg 또는 10mg부터 시작해서 천천히 증량하는 것이 좋다. Fluoxetine이 항정 상태에 도달하는 시간이 걸리므로 초기 치료시 벤조디아제핀과 동시 투약하는 것도 좋은 방법이다.

5. 월경전 불쾌장애

일반적인 초기 용량은 1일 10mg 또는 20mg이다(1).

6. 소아, 청소년 및 노인

1일 용량 10mg부터 사용할 수 있다. 일반적으로 성인의 용량과 비슷하게 생각하여도 되나, 체중이 적은 소아에서는 소량에서 시작하여 경과를 관찰하면서 증량하는 것이 좋다. 소아와 청소년에게 fluoxetine을 투약하면서 조증과 자살 사고 가능성을 염두에 두어야 하며 이에 대해 부모의 협조를 얻도록 해야 한다. 소아에 사용했을 경우에 성장이 지연된다는 보고가 있는데, 아직 장기간의 효과에 대해서는 밝혀지지 않았다.

7. 임신부

그 간의 연구 결과에서는 임신시에 비교적 안전하고 기형을 일으킨다는 증거가 충분하지 않아 미국식품의약청 분류 C에 해당한다. 임신 3기에 복용하였을 때 입원 기간의 증가, 호흡기 보조, 튜브 식이 등의 문제가 종종 보고되며 고용량 사용시에 저체중 출산의 위험이 다소 증가한다는 보고도 있다.

분만 직전의 복용이 산모의 출혈 경향과 신생아의 과민성, 진정에 영향을 줄 수 있다. 임신 초기 3개월과 마지막 3개월의 투약은 위험-이익을 고려하여 신중히 결정해야 한다(1, 2).

결 론

Fluoxetine은 삼환계 항우울제에 비해 비교적 부작용이 적고 효과가 좋다. 현재 주요 우울장애, 강박장애, 신경성 폭식증, 공황장애, 월경전 불쾌장애에 공인을 받았을 뿐 아니라, 비만, 조루증, 통증 증후군 등 다양한 질병에 대해서도 효과를 기대하고 있다. Fluoxetine은 상당히 긴 반감기를 가지고 있고 용량 조정 후에도 항정 상태에 느리게 도달하므로 임상에서 이를 고려한 약물 처방이 반드시 필요하다. 긴 반감기 때문에 급단 증상이 거의 없는 장점이 있지만, 약물을 끊은 후에도 약물 상호 작용이 있을 수 있어 주의해야 한다. 다른 항우울제에 비해 활성화 작용이 있어 일부 환자에는 초기 투약시 불안, 불면, 짜증 등을 일으키는 것으로 알려져 있다. 그러나 피로감과 과다 수면 증상이 있는 환자라면 오히려 fluoxetine의 투약이 다른 약물보다 효과적일 수 있다. 또한 음식 섭취 욕구를 떨어뜨리고 실제로 초기에 체중 감량의 효과가 있기 때문에 과식을 동반한 우울증이나 신경성 폭식증 환자의 치료에서도 유용하게 사용될 수 있다. 소아 우울증과 강박장애에서도 우선적으로 사용해 볼 수 있으나 조증, 자살 위험성, 폭력 행동 등의 변화에 대해

서 치료자나 부모가 유념하여 관찰해야 한다. 장기적인 사용으로 인해 감정의 둔마나 성기능 이상은 자칫 우울증상의 의한 것으로 간과되어 약물을 오히려 증량하게 되는 우를 범할 수 있다. 우선 우울 증상의 의한 것인지 감별이 중요하고, 필요시 약물 용량 조절이나 교체를 해야 한다.

본 논문은 21세기프론티어연구개발사업인 뇌기능활용및 뇌질환치료기술개발연구사업단의 연구비 지원[과제번호 #M103KV010021-07K2201-02110]에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Kelsey JE. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor. In: Sadock BJ, Sadock VA, ed. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2887-2914.
2. Rosenbaum JF, Tollefson GD. Fluoxetine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, ed. Essentials of Clinical Psychopharmacology. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2006: 31-46.
3. Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine Tenth Anniversary Update: The Progress Continues. Clin Ther 1997; 19: 1135-1250.
4. Davis LL, Frazier EC, Williford RB, Newell JM. Long-Term Pharmacotherapy for Post-Traumatic Stress Disorder. CNS Drugs 2006; 20: 465-476.
5. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in Bipolar Disorder: the Case for Caution. Bipolar Disord 2003; 5: 421-433.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 사회적인 관심이 증가되고 있는 우울장애의 가장 대표적인 치료제인 최초의 SSRI 계통 항우울제인 Prozac (fluoxetine)의 약리학적 특성과 임상적 효용성, 구체적인 사용방법에 대해 포괄적이고 실제적인 내용을 다루고 있다. 특히 우울장애와 강박장애와 같은 대표적인 치료 대상 질환 뿐 아니라 소아 우울증, 비만 및 통증, 금연과 같은 보다 흔한 질환에 대한 기존 연구 결과를 소개함으로써 폭넓은 정보를 제공하고 있다. 또한 여러 종류의 약물이 투여되는 경우에 발생할 수 있는 혈중농도의 변화에 따른 제반 현상에 대한 임상적 중요성을 강조하고 있다. 전체적으로 현재 임상 영역에서 가장 중요한 질환으로 부각되고 있는 우울장애의 약물치료를 효과적으로 도와줄 수 있을 것으로 기대된다.

[정리: 편집위원회]