



# 노인 정신질환 약물치료

원 왕 연 · 이 창 옥\* | 가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

## Pharmacological treatment of psychiatric disorders of the elderly

Wang-Youn Won, MD · Chang-Uk Lee, MD\*

Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

\* Corresponding author: Chang-Uk Lee, E-mail: jihan@catholic.ac.kr

Received October 12, 2010 Accepted October 26, 2010

### Abstract

Psychiatric disturbances in the elderly are complicated. Dementia and depression are serious causes of global impairment in the elderly. Aging is characterized by a progressive functional impairment of multiple organs, a reduction of homeostatic mechanisms, and a changed sensitivity or capacity of neurotransmitter receptors. Understanding the influence of age-dependent changes in the composition and function of the body on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs is important before prescribing drugs to elderly patients. However, there is little clinical pharmacological information available to guide pharmacotherapy for late-life psychiatric disorders. Treatment of dementia is based on the cognitive decline and behavioral symptoms that accompany dementia. Currently prescribed antidepressants have similar efficacies but the side effect profiles vary. Comprehension of the normal aging process and understanding the characteristics of each of the psychotropics are essential in geriatric psychopharmacology. Up to the present, most studies are confirmations or reproductions of previous results on efficacy or safety. Future directions for psychopharmacological research should include discovering newer drugs, treatment of resistance or nonresponders, and combination or adjunctive therapies. This review focused on the geriatric pharmacokinetic/pharmacodynamic changes and clinical information regarding currently prescribed psychotropic medications.

**Keywords:** Geriatric psychiatry; Psychopharmacology; Therapeutics; Dementia; Depression

### 서 론

#### 1. 노화의 일반적인 특성과 노년기의 정신질환

노인의 정신질환에 대한 약물치료는 약물에 대한 이해와 더불어 노화로 인한 일반적인 변화 및 특성, 그리고 노년기에 발생 또는 변화하는 다양한 정신질환의 양상에 대한 이해까지 함께 고려해야 하는 복잡한 과정이다. 노년기

의 우울증상은 그 자체로서는 성인기와 크게 다르지 않지만, 노인들은 만성질환이나 내과적 상태에 더 자주 마주치게 되므로 반복과 재발의 경과를 더 자주 경험하는 것처럼 보인다. 노년기의 불안장애는 약 2-19%의 유병률을 보이지만 진단기준에 부합하지 않는 불안증상까지 고려하면 추가로 20% 정도의 분포를 보인다. 약 10-70%의 치매환자들은 초조, 공격성, 정신병적 증상 등의 행동심리 증상

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 동반하는 것으로 보고된다[1]. 노년기의 정신질환은 각종 장애의 위험성을 증가시키고 만성기관의 재원율을 올리기도 하며 또한 인지기능의 저하와 함께 다양한 신경학적 후유증, 나아가서는 자살의 위험성까지도 증가시킬 수 있다[2].

20% 이상의 노인인구에서 항정신성 의약품을 복용하고 있다는 최근의 연구보고가 있다[3]. 만성 기관 재원환자에서는 그 복용률이 20.9-44.3%까지 보고되기도 한다[4]. 항정신성의약품의 복용에 대한 이해는 노인에서의 다양한 약물부작용에 대한 예방의 근거를 제공한다. 예를 들면, 노인에서의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 복용은 상부위장관 출혈의 위험성을 높일 수 있다. 이러한 출혈은 혈소판 응집 기능에 SSRI가 직접적으로 영향을 미쳐서이기도 하지만[5] nonsteroidal antiinflammatory drug나 저용량의 아스피린 복용 때문에 그 위험성이 더 증가되기도 한다[6]. 372개의 임상시험을 분석한 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)의 연구결과에 의하면 65세 이상의 노인에서 자살 경향성의 감소를 긍정적으로 보고하기도 하였지만[7], 반면에 실제 처방자료를 근거로 한 또 다른 연구결과에 의하면 SSRI를 처방 받은 첫 한 달 사이에 우울장애 환자의 실제 자살 위험률이 증가한다는 보고도 있다[8].

노인 정신의학에서 정신약물학적 치료의 가장 큰 특징은 노화에 따른 종합적 생리현상으로 약동학(pharmacokinetics)과 약역학(pharmacodynamics)의 변화에 의한 약물의 수용능력과 약물의 효능에 차이를 나타낸다는 점이다. 또한 이러한 노화에 의한 생리현상은 개인에 따른 차이가 있으며, 개인에서도 장기나 조직의 노화 정도도 다르다. 따라서 노인환자에서 항정신성약물의 선택이나 효능에 대한 평가는 단순히 나이에 따르기 보다는 환자 개인의 상세한 과거력, 신체 및 정신상태검사, 기능의 평가, 적절한 실험실검사 등에 근거를 두어야 한다.

위와 같이 노인의 정신질환에 대한 치료는 단순한 이슈가 아니다. 정신장애의 증상에 대한 치료계획의 수립에는 다양한 요소들을 함께 고려해야 하는 복합적인 전략이 필요하다. 본 고에서는 노화에 의한 변화와 노인의 정신질환에서

흔히 사용되는 약물에 대해 살펴보고 노인의 정신질환의 약물치료에 대해 알아보고자 한다.

## 2. 노화에 따른 약동학적 변화

### (1) 흡 수

정상적으로 노화가 진행됨에 따라 위장관 기능의 변화에 의해 당분, 무기질, 비타민과 같이 위장관을 능동적으로 통과하는 물질들은 흡수가 지연되지만, 대부분의 정신약물은 수동적으로 흡수되므로 흡수속도는 약간 지연되는 경향을 보인다. 이러한 지연은 전체적으로 약물의 반응에는 큰 영향을 미치지 않으나, 약물의 분해 및 흡수에 중요한 영향을 미치는 신체적인 상태가 동반되거나 병용약물과의 상호작용에 따른 이차적인 효과가 우려되면 신중하게 고려되어야 한다.

### (2) 분 포

흡수된 약물의 인체 내 분포는 체내의 조성, 혈장단백질과의 결합 및 여러 장기로 가는 혈류의 양 등에 의해 영향을 받는다. 노인의 경우 인체 내 총 수분량의 감소, 마른 체중의 감소로 인해 수용성 약물의 경우 분포용적이 작아지므로 약물투여 후 초기의 혈장농도는 증가하게 된다. 반면 노인에서는 체지방이 상대적으로 증가하게 되어 지용성 약물의 분포용적은 증가하게 된다. 상당수의 정신약물의 경우 지용성에 해당하므로 분포용적이 커져서 약물의 혈중농도가 낮아지고 반감기가 길어지며 작용시간이 늘어나므로 주의가 필요하다. 혈장의 유리 약물 농도는 약물의 분포와 제거에 중요한 결정인자 이므로 약물이 혈장단백질, 적혈구 또는 다른 조직들과 결합하는 정도에 따라 약동학적인 변화가 나타난다. 혈청 알부민은 노인에서 감소하며, 만성질환이 있는 경우에는 그 감소가 더욱 두드러지므로 주의가 필요하다.

### (3) 대 사

간에서의 약물 청소율은 약물 대사에 관여하는 효소의 활성도와 간 혈류량에 의해 결정된다. 노인에서는 대사효소에 의한 약물의 대사와 간 혈류량에 의한 약물의 제거가 다소 저하되어 있다. 이러한 변화는 여러 약물들의 간 고유의 대사능력에 영향을 미쳐 간 청소율의 감소 및 제거 반감기의 증가를 유발한다.

#### (4) 배 설

노인에서의 약동학적 변화 중 가장 두드러진 특징은 신장 배설능력의 감소이다. 신장기능이 상대적으로 정상에 해당하는 노인에서도 신혈류량, 사구체 여과율 및 세뇨관 분비율은 감소하고, 크레아티닌 청소율 또한 따라서 감소하게 된다. 이러한 변화로 인해 많은 약물들의 반감기가 상당히 길어지게 되므로 약물독성이 발생하지 않도록 하기 위해서는 약물의 용량이나 투여 횟수를 줄여야 한다.

### 3. 노화에 따른 약역학적 변화

위에서 기술한 약동학적 변화 이외에도 체내 장기 및 조직의 반응성 및 항상성 유지에도 많은 변화가 발생한다. 노화가 진행됨에 따라 도파민이나 아세틸콜린의 감소와 신경세포의 변화가 유발되며 이에 의해 도파민 D2 수용체 길항제(dopamine D2 receptor antagonists) 항무스카린성 약물에 대한 수용체 민감도가 변화될 수 있다. 노화에 따른 대뇌피질의 도파민 D2, 세로토닌(5-HT) 수용체의 감소는 항정신병약물과 일부 항우울제의 효과에도 영향을 미친다. 전형 항정신병약물로 인해 유발되는 만발성 운동장애(tardive dyskinesia)가 성인에 비해 더 초기에 흔하게 발생할 수 있다. 입마름, 심계항진, 시야 흐림, 요정제, 변비와 같은 항콜린성 증상은 삶의 질 저하와 연관이 된다. 의식의 변화도 다양한 정도로 발현되는데 특히 치매환자의 경우에는 더욱 심각한 문제가 된다.

### 4. 약물상호작용

노인의 정신약물치료에서 또 한가지 유의해야 하는 점은 약물 사이의 상호작용에 관한 이해이다. 대표적인 정신약물의 대사효소를 몇 가지만 살펴보고자 한다. 많은 수의 항우울제와 항정신병약물들이 cytochrome P450 (CYP) 2D6에 의해 대사된다[9]. 노화가 진행되면서 이 효소의 활성 자체가 저하되는 것 같지는 않지만, 흔히 복용하는 약물들 사이에서 경쟁적 또는 비경쟁적으로 중요한 약물상호작용이 일어날 수 있다. CYP2C19는 diazepam, escitalopram, phenytoin 등과 같은 약물을 대사시킨다[10]. 삼환계 항우울제의 경우 부분적으로 이 효소에 의해 대사되며, fluoxe-

tine에 의해 대사가 억제되기도 한다. CYP2C19는 노화에 따라 활성이 감소한다[11]. CYP3A4를 통해 대사되는 sertraline, mirtazapine, alprazolam, triazolam과 같은 약물들은 나이나 성별에 따라 영향을 받는다. Fluvoxamine이나 fluoxetine에 의해 유의하게 활성이 저하된다.

## 노인환자에서 사용되는 정신약물의 약리학 및 특성

### 1. 인지기능개선제

인지기능의 감퇴를 치료하기 위한 약물은 다양성과 효과 면에서 많은 한계를 가지고 있다. 현재까지 개발된 인지기능개선제는 대부분 기억력저하를 주된 증상으로 보이는 알츠하이머병의 신경병태생리에 기초하고 있다. 알츠하이머병 환자의 뇌에서 일관되게 관찰되는 콜린성 신경전달의 저하는 최초의 알츠하이머병 치료제인 tacrine의 개발로 이어졌다. 그러나 콜린에스터라아제 억제제(cholinesterase inhibitors)를 비롯한 콜린성 약물(cholinergic drugs)은 인지기능 개선효과 면에서 한계가 있어, 최근에는 비콜린성 신경전달 장애를 보완하는 새로운 인지기능개선제의 개발이 활발하며, NMDA 수용체 길항제인 memantine이 알츠하이머병의 치료제로 인정받게 되었다. 기타 치매의 치료제로 항산화제, 에스트로젠, cholesterol lowering agent, A $\beta$  vaccination, 항염증약물, A $\beta$  fibril 형성억제제 등의 사용을 연구 중이다. 이들 중 대표적인 치매의 치료약물에 대해 살펴보고자 한다.

#### (1) Donepezil (Aricept)

Piperidine 유도체인 donepezil (Aricept, Eisai, Tokyo, Japan)은 1996년 미국 FDA로부터 알츠하이머병 치료제로 인정받았다. Donepezil은 경쟁적-비경쟁적 혼합 방식을 통해 아세틸콜린에스터라아제를 선택적으로 억제한다. 경구투여 후 잘 흡수되며, 정상 노인의 경우 평균 5.2 $\pm$  2.8시간 내에 최대혈장농도에 도달한다. 거의 대부분 혈장 단백질과 결합하며, 주로 간에서 대사된다. 반감기가 50-72시간으로 매우 길어 하루에 한번 투여하면 된다. 최대혈장농도에 도달하는 시간과 반감기는 모두 연령 증가와 더불어

어 증가하여, 노인의 경우 평균 반감기가  $103.8 \pm 40.6$ 시간에 이른다. 투여 용량은 하루 5 mg으로 시작하여 1-4주에 걸쳐 최고 하루 10 mg까지 증량할 수 있으며, 인지기능 개선효과는 용량 의존적이다. 최근에는 알츠하이머병의 치매 뿐 아니라 혈관성 치매에도 적응증을 인정받았다. 오심, 구토, 설사 등이 가장 흔한 부작용이다.

## (2) Rivastigmine (Exelon)

Carbamate형의 아세틸콜린에스테라아제 억제제인 rivastigmine (Exelon, Novartis, Basel, Switzerland)은 1999년 미국 FDA로부터 알츠하이머병 치료제로 승인 받았다. Rivastigmine은 가역 비가역성 콜린에스테라아제 억제제(pseudo-irreversible cholinesterase inhibitor)로, 아세틸콜린에스테라아제와 부티릴(butyryl)콜린에스테라아제를 모두 억제한다. 아세틸콜린에스테라아제 억제효과는 투약 후 30분이면 나타나기 시작하며, 3 mg을 단독투여할 경우 중추 아세틸콜린에스테라아제의 활성이 30-40% 정도 억제된다.

## (3) Galantamine (Reminyl)

Phenothrene군의 삼차 아민인 galantamine (Reminyl, Janssen, Titusville, NJ, USA)은 2001년 미국 FDA로부터 알츠하이머병 치료제로 인정 받았다. 경구로 투여할 경우 30분 이내에 아세틸콜린에스테라아제를 최대한 억제하는 강력한 아세틸콜린에스테라아제 억제제이다. 아울러 galantamine은 시냅스전 니코틴 수용체(presynaptic nicotinic receptor)의 알로스테릭 조정자(allosteric modulator)이기 때문에 이론상 donepezil이나 rivastigmine에 비해 약효가 장기간 유지될 수 있다.

## (4) Tetrahydroaminoacridine (tacrine, Cognex)

Acridine 유도체인 tacrine (Cognex, Novartis, Basel, Switzerland)은 1993년에 알츠하이머병 치료제로 공인 받은 최초의 약물이다. Physostigmine과 마찬가지로 중추뿐만 아니라 말초의 아세틸콜린에스테라아제, 부티릴콜린에스테라아제 및 다른 종류의 콜린에스테라아제를 모두 가역적으로 억제하는 1세대 콜린에스테라아제 억제제이다. 그러나 아세틸콜린에스테라아제의 축매 부위에 직접 작용하는 physostigmine과는 달리 알로스테릭하게 아세틸콜린에스

테라아제를 억제하는 것이 특징이다. 간독성 등의 심각한 부작용 때문에 최근에는 거의 처방되지 않는다.

## (5) Memantine

비경쟁적 NMDA 수용체 길항제인 memantine (1-amino-3, 5-dimethyl adamantadine)은 가장 최근에 FDA에서 승인을 받은 치매치료제이다. Memantine은 알츠하이머병뿐만 아니라 혈관성치매에도 치료적 효과를 보이며, 경도 내지 중등도 알츠하이머병뿐만 아니라 중증 알츠하이머병에도 효과가 있고, 인지감퇴, 정신행동증상에도 일부 효과를 보인다

## 2. 항정신병약물

전형(typical) 및 비전형(atypical) 항정신병약으로 나누어지며, 치료효과에서는 큰 차이가 없으나 부작용 면에서는 개인마다 차이가 크다. 전형 항정신병약은 1950년대에 chlorpromazine이 처음 정신과 임상영역에 도입되었으며, 이를 계기로 치료효능, 부작용, 내성 및 안전성이 개선된 새로운 약물들이 개발되었다. 전형 항정신병약물로는 phenothiazine계 약물로 chlorpromazine, thioridazine 등이 있으며, butyrophenone계의 haloperidol 및 thioxanthene, diphenylbutylpiperidine계 약물들이 있다. 이들 약물의 치료효과는 시냅스후 도파민 수용체 차단효과와 연관이 되며, phenothiazine계 약은 D1과 D2 수용체에 대한 차단작용이 크고, 이에 비해 butyrophenone과 diphenylbutylpiperidine계는 D2 수용체에 대한 친화력이 크다. 이외에 세로토닌, 아드레날린, 무수카린 및 히스타민 수용체들에 차단작용을 하며, 이들 수용체의 차단작용의 차이가 약물선택의 지침이 되기도 한다. 비전형 항정신병약물로는 clozapine이 먼저 소개 되었으며, risperidone, olanzapine, quetiapine, amisulpride, zotepine, ziprasidone, aripiprazole 등이 이에 속한다.

## 3. 항우울제

### (1) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제

SSRI는 노인에서 현재 가장 많이 사용되고 있는 항우울제이다. 과거에는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant,

TCA)가 주로 사용되었으나 최근까지의 노인에서의 SSRI의 효과 및 안전성에 대한 연구결과들을 보면 SSRI가 더 많이 처방되고 있는 상황이다. SSRI는 TCA와 비슷한 임상효과를 가지고 있으면서도 항콜린, 심혈관 및 진정 등의 부작용은 더 적은 것으로 알려져 있다. 2006년에 발표된 Cochrane 보고서에 의하면 SSRI가 TCA와 동등하거나 우월한 효과를 가지고 부작용의 측면에서도 더 유리함을 메타분석을 통해 보고한 바 있다[12]. SSRI의 주된 부작용은 오심, 구토, 두통, 수면장애 및 체중저하 등이다. SSRI는 신경세포의 시냅스전 세로토닌의 재흡수에 대한 억제제로 작용하여 시냅스내에 세로토닌의 함량을 증가시킨다. SSRI의 생체이용률(bioavailability)은 일반적으로 높고 최대 혈중농도에 도달하는 시간은 2-8시간이다. SSRI는 주로 간으로 대사되고, 그들의 대사물은 소변으로 배설된다.

#### 1) Fluoxetine

Fluoxetine은 1988년에 시판된 첫 SSRI이다. Fluoxetine은 중추신경계의 신경말단에서 세로토닌 재흡수를 선택적으로 차단한다. 도파민, norepinephrine (NE) 같은 다른 신경전달물질이나 그 대사경로에는 별 영향을 미치지 않는다. Fluoxetine은 세로토닌 수용체에 대한 친화성은 거의 없으므로, 그 작용은 단지 재흡수 차단에 있다. Fluoxetine은 또한 muscarinic receptor, histamin 1 receptor,  $\alpha$ -adrenergic receptor에도 거의 작용이 없어 이에 대한 부작용이 적다. Fluoxetine은 세로토닌 재흡수 차단 효과에 있어 다른 유사한 약물들 중에서 강력한 편에 속한다. 흔한 부작용은 오심, 예민, 불안 및 불면증으로 알려져 있다. 따라서 불면증이 심한 우울증 환자의 치료 초기에 수면제를 병용할 필요성이 있다.

#### 2) Sertraline

Sertraline은 다른 SSRI들 보다도 세로토닌 흡수에 대한 상대적 선택성이 매우 강력한 것으로 알려져 있다. 반면에 dopaminergic 5-HT1, 5-HT2, muscarinic,  $\alpha$ -,  $\beta$ -adrenergic, 그리고 histaminergic 수용체에 대한 친화력이 매우 약하기 때문에 이들 수용체와 관련된 항콜린부작용, 진정작용, 저혈압 및 체중증가 등의 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 전반적으로 sertraline의 임상효과나 부작용은 fluoxetine과 유사하다.

#### 3) Paroxetine

Paroxetine은 phenylpiperidine계 화합물로서 세로토닌의 재흡수를 차단하는 약물로서 paroxetine과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 부작용은 중추신경계 및 위장관 증상으로 불면, 현훈, 졸리움, 진전, 오심, 구갈, 설사, 변비 및 식욕부진 등이다. 이외도 두통, 발한, 호흡기 증상, 시력장애, 사정 지연 등이 보고되었다.

#### 4) Citalopram과 escitalopram

Citalopram의 특허가 2003년 만료되면서 새로운 제형인 escitalopram이 발매되었고 현재 한국에서도 성인 우울증뿐 아니라 노인의 우울장애의 치료제로 주목을 받는 약물이다. 가장 큰 특징으로는 동일한 SSRI 계열의 약물 중 다른 약물과의 상호작용이 가장 적은 것으로 보고되어 노인이나 만성질환이 동반된 환자에게 유용한 선택이 될 수 있다.

#### (2) Bupropion

Bupropion은 NE와 도파민의 재흡수를 선택적으로 차단하여 이러한 신경전달물질들을 증가시킨다. Bupropion은 대조연구에서 SSRI나 TCA에 비교하여 유사한 치료효과를 보였다. 항우울효과 이외에도 금연치료제로서 효과가 인정되었으며, 성기능장애의 위험이 높은 환자에게 사용이 권장된다. 또한 심장에 독성이 적고, 혈압에도 미치는 영향이 적어, 특히 노인들에게 좋은 선택이 될 수 있다. 부작용으로는 두통, 구갈, 오심, 불면 등이 있으며, 고용량(300 mg 이상)에서 경련의 위험이 있다.

#### (3) Mirtazapine

Mirtazapine은 구조적으로 mianserine과 유사하며, piperazinoazepine 계통의 사환계 약물이다. Mirtazapine은 central  $\alpha$ 2-adrenergic autoreceptor와 heteroreceptor에 대한 강한 길항제이며, 5-HT2 수용체와 5-HT3 수용체에 대한 길항제로 작용하므로, 단가 아민의 재흡수에는 별 영향을 주지 않는다. 약리학적으로 NE와 5-HT1A 수용체의 활성을 증가시켜 항우울효과를 나타낸다. Mirtazapine은 다른 항우울제들과 비교해서 그 효과가 동등하거나 우수하며, 특히 불안이나 초조를 동반한 경우 효과가 좋고, 성기능개선의 효과도 있다. 주된 부작용은 졸림, 진정, 구갈, 식욕 항진, 체중 증가 등이 있다. 주간의 졸림 혹은 진

정을 치료하기 위해 취침 전 복용을 하고, 체중 증가 시 감량하거나 투약을 중단시킨다. 초기용량은 15 mg, 사용 용량은 15-45 mg을 권고하고 있다.

#### (4) Venlafaxine

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)로 분류되며, 세로토닌과 NE의 재흡수를 선택적으로 차단하는 약물이다. 세로토닌 재흡수 차단은 낮은 용량(200 mg 이하)에서 이루어지며, 그 이상에서는 NE 재흡수의 차단이 시작된다. 대조연구들은 venlafaxine이 TCA 혹은 SSRI와 같거나 우수한 항우울효과를 보고하였다. 반응속도 면에서도 venlafaxine이 SSRI보다 빠른 치료효과를 나타낸다고 보고되기도 한다. 부작용은 오심, 두통, 불면 등이 있으나 심각한 부작용을 초래하지는 않는다. 하루 한번 아침 식후 투여가 추천된다. 중등도의 우울증의 경우 75-225 mg, 심각한 우울증인 경우 350-375 mg까지 투여할 수 있다. 간기능과 신장기능이 저하된 환자는 50%까지 감량하여 사용한다.

#### (5) Duloxetine

2004년에 미국 FDA에서 우울장애의 치료제로 승인받은 SNRI 계열의 약물로 venlafaxine과 동등한 항우울효과를 보이는 것으로 보고되고 있다. 현재는 generalized anxiety disorder (GAD)의 치료제로서도 승인이 되어있는 상태다. 노인인 대한 임상연구는 아직 충분치 않다.

#### (6) 삼환계 항우울제, 단가 아민 산화효소 억제제(MAOI)

TCA는 세로토닌과 NE 신경세포의 시냅스전 부위에서 재흡수를 차단하여 시냅스내에 이들 신경전달물질의 농도를 증가시킨다. TCA를 장기간으로 투여할 경우 약력학적으로  $\beta$ -NE 수용체와 5-HT<sub>2</sub> 수용체의 수가 줄어드는 down-regulation이 일어난다. TCA는 2차 아민과 3차 아민으로 분류되는데, 2차 아민 TCA는 NE에 대한 재흡수 차단작용이 크고 정신운동을 활성화시키는 반면, 3차 아민 TCA는 세로토닌의 재흡수 차단과  $\alpha$ -NE 수용체에 대한 친화력이 있어 진정작용과 혈압을 낮추는 효과가 있다. 2차 아민은 3차 아민보다 부작용이 더 적기 때문에 환자들이 더 잘 견딜 수 있다. 2차 아민에는 nortriptyline, desipramine 등이 속하고, 3차 아민에는 imipramine, amitriptyline, clomi-

pramine 등이 있다. Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)의 대표적인 약물로는 moclobemide가 있다.

### 4. 기분 조절제(Mood-stabilizing therapy)

#### (1) 리튬(Lithium)

리튬은 급성 조증, 경조증 그리고 분열정동장애에서 사용된다. 또한 재발을 반복하는 단극성우울증과 양극성장애 환자의 치료와 예방에도 적용이 된다. 리튬은 거의 대부분 신장을 통해서 배설되기 때문에 신장기능이 저하되어 있는 노인에서는 리튬 투여에 주의를 요한다. 정상 성인의 리튬의 반감기는 대략 20시간이지만 75세 이상의 노인에서는 제거율이 두 배 이상 감소되기 때문에 36-49시간으로 증가된다. 따라서 노인에서는 성인 용량의 반으로 투여하는 것이 바람직하다.

#### (2) Valproate

Valproate (혹은 divalproex)는 항경련제이며, 기분조절제로서 리튬을 대신할 수 있는 약물로 주목을 받고 있다. Valproate는 노인의 급성조증의 치료와 재발의 예방을 위해 처방될 수 있으며, 리튬에 불응하는 단기순환성양극성 환자에게 단독, 또는 리튬과 병합하여 사용할 수 있다. 이외에도 valproate는 노인에서 초조성정신병, 기질성뇌증후군의 치료에도 유용할 수 있다. 1일 용량은 1,000-1,500 mg이며, 치료적 혈중농도는 50-100 ng/mL 범위이다. 주요한 부작용으로는 진정, 위장관 불편감, 탈모, 체중변화, 진전 및 실조증이 있을 수 있다. 간 독성은 흔하지는 않지만 1-2개월에 한번씩 간기능 검사를 권유한다. 간기능 수치가 약간 상승하는 것은 별 문제가 되지 않지만, bilirubin이 유의하게 증가될 수 있다. 잠재적인 부작용은 약물상호작용을 통해 나타날 수 있다. Valproate는 혈중에서 단백질 결합이 높고 CYP2D6 효소를 억제하기 때문에 삼환계 항우울제 혹은 디아제팜 등의 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. Valproate는 다른 기분조절제와 병용하여 사용될 수 있다. 다만 valproate를 clonazepam과 병용투여 했을 때 소발작(status petit mal)이 생길 가능성이 있다. Valproic acid 중에서 enteric-coated divalproex sodium은 위장관 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.

### (3) Carbamazepine

Carbamazepine은 항조증 효과뿐 아니라 조증에 대한 예방효과도 있다. Carbamazepine은 CYP2D6 효소의 강력한 유도물질이고 단백질 결합이 높기 때문에 할로페리돌과 같은 약물을 병용했을 때는 carbamazepine이 이들 약물의 혈중농도와 반감기를 낮출 수도 있다. 이와 같은 효과는 경구 피임약, steroid, theophylline, alprazolam, warfarin에서도 일어난다. 반면에 fluoxetine, cimetidine, erythromycin, calcium channel blocker들은 carbamazepine의 혈중농도를 증가시킨다. 시작 용량은 하루에 100 mg이며 2-3일마다 서서히 증량하여 혈중농도가 8-12 ng/mL이 되도록 한다. Carbamazepine 자신을 대사시키는 효소가 생기기 때문에 6주 후에 용량을 증가시킬 필요가 있고 주기적인 간기능검사가 추천된다. 임상 실재에서 carbamazepine은 노인에서 신경독성이 심하기 때문에 9 g/mL 이하의 혈중농도를 유지하는 것이 좋다는 보고가 있다. Carbamazepine을 복용하고 있는 환자 125,000명 중 한 명에게 백혈구 무과립증(agranulocytosis)이 발생된다. 따라서 투약 전에 혈액검사를 시행해야 하고, 4-8주 간격으로 연속해서 검사를 하여야 한다. 만일 환자가 발열, 인후통, 혹은 멍이 자주 든다면 이것은 골수억제로 인해 나타나는 증상일 수 있으므로 신속한 의학적 조치를 취해야 한다.

### (4) Lamotrigine

Lamotrigine은 시냅스전 글루타메이트의 유리를 억제하여 효과를 나타내는 항 경련제이다. 양극성장애 혹은 우울증에서 lamotrigine의 효능에 대한 보고들이 있다. 또한 lamotrigine은 단기 순환성 양극성 환자에서 divalproex와 병합투여시 효과를 나타낸다.

## 5. 항불안제 및 수면제

흔히 사용되는 항불안제 및 수면제는 다음과 같다.

### (1) Benzodiazepines

노년기에 불안을 호소하는 환자에서 급성기에 가장 많이 사용된다. Benzodiazepine계 약물은 약물에 따라 약동학에 있어 차이가 있다. 노인의 경우 대사물로 인하여 배설이 지연되는 약물들은 체내에 축적되어 과다진정, 혼수, 인지

기능장애와 같은 부작용을 일으킬 수 있다. Lorazepam, oxazepam, temazepam과 같이 간에서 direct conjugation을 통하여 대사되는 약물들은 노화의 영향을 받지 않으며, 지방친화도가 적어 지방세포에 축적되지 않으므로 상대적으로 안전하다. Diazepam, clorazepate, prazepam, flurazepam 등은 산화작용을 거쳐 대사물을 만들고 체내 작용시간이 길어 각종 부작용을 일으킬 수 있다.

### (2) Buspirone

5-HT<sub>1A</sub> 효현제(agonist)인 buspirone은 범불안장애의 치료에 효과적이다. Buspirone은 불안의 핵심 증상 외에 걱정, 염려, 짜증, 집중력저하 같은 부수적 증상에도 효과적이다. Buspirone은 azapirone계 약물로 benzodiazepine계 약물의 진정, 항경련, 근이완 작용이 없다. 항우울제와 유사하게 최고 치료효과가 나타나기까지 3-6주의 시간이 필요하다. 치료용량은 5-20 mg/day이며 고용량에서 특별한 독성 없이 치매환자의 초조증상에도 효과적이라는 보고가 있다. Buspirone의 약동학은 노화에 의해 변화되지 않는다. 또한 진정작용, 정신 운동장애 등의 부작용이 없고 대부분의 다른 약물과 상호작용을 일으키지 않으므로 노인에서 널리 사용된다.

### (3) 베타수용체 차단제(Beta blocker)

베타수용체 차단제는 불안장애 치료에 단독으로 또는 보조 치료제로 사용된다. Propranolol 등은 자율신경계 증상을 억제하는데 효과적이므로, 사회공포와 같이 심각한 수행 불안(performance anxiety)을 보이는 환자에서 단기간 사용된다. 베타수용체 차단제는 노인 환자에서 폐질환, 심장질환, 당뇨, 신장질환, 말초혈관질환을 악화시킬 수 있고, 저혈압, 인지기능장애, 혼수, 섬망 등을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다.

### (4) 항히스타민제

Hydroxyzine, diphenhydramine과 같은 항히스타민제가 노인의 불안치료에 사용된다. 특히, 불안증상이 경미하고, 다른 benzodiazepine계 약물을 사용할 수 없거나 치료 반응이 없는 경우 그리고 약물남용이 우려되는 환자에서 주로 사용된다. 그러나 항히스타민제는 혼수를 일으키거나 악화시키고, 시력감퇴, 구갈, 비노기계 증상, 변비, 환각, 빈맥 등의 항콜린성 부작용을 유발할 수 있다.

### (5) Zolpidem

Zolpidem은 non-benzodiazepine계 수면제로 노인 및 내과적 질환을 갖고 있는 환자에게 유용한 약물이다. Zolpidem은 imidazolpyrine계 약물로 근육이완, 항불안, 항경련 작용이 없다. Zolpidem은 빠르게 흡수되어 복용 후 2시간에 농도가 최고조에 이른다. 혈장단백질에 결합하여 체내에 축적되지 않으며 노인에서 반감기가 2.5시간 정도로 낮시간 졸림이나 기억장애 등을 일으키지 않는다. 용량은 5-10 mg을 밤시간에 투여한다. 대표적인 부작용은 졸림, 현훈, 두통 등이다.

## 노인 정신질환의 약물치료

### 1. 노인의 약물치료의 일반적 지침

연령이 증가됨에 따라 약동학과 약역학도 함께 변화하기 때문에 대부분의 약물은 고령일수록 더 낮은 용량으로 투여되어야 한다. 더욱이 유전적 소인과 체질에 따른 개인의 차이는 약물의 치료효과와 부작용을 예측하기 어렵게 만들 수 있다. 따라서 노인의 정신약물치료에서는 “낮은 용량으로 시작하고 서서히 증량(start low-go slow)” 원칙을 명심해야 한다. 또한 약동학적 측면에서 노인은 성인보다 치료에 대한 반응이 늦게 나타날 수 있다. 예를 들어 우울증의 경우 성인에서는 치료반응이 나타나기까지 4주 정도의 기간이 소요되는 반면, 노인에서는 6주에서 8주의 기간이 필요할 수 있다.

약물을 선택할 때에는 몇 가지 원칙을 준수해야 한다.

- 이전의 정신과적 치료에 관해서 질문을 해야 한다. 이전 치료의 반응정도, 부작용의 종류와 정도, 그리고 약에 대한 내성 등을 주의 깊게 청취해야 한다
- 만일 가족 중 한 사람이 정신과 약물을 투여 받았다면 그 치료반응을 알아보는 것이 좋다. 이렇게 하면 어떤 약물이 환자에게 적합한 지에 관한 유용한 정보를 얻을 수 있다.
- 환자가 어떤 다른 약들을 복용하고 있는지는 것도 중요하다. 환자에게 복용중인 약물을 모두 가져오도록 권유하고, 그 약물들을 모으는데 가족의 협조를 구하는 것이 도움이 될 것이다. 특히 한약을 복용하고 있는지도 꼭 물어볼 필요가 있다.
- 노인들은 한 가지 약물에 부분적으로 반응을 하거나 전혀

반응하지 않을 수 있다. 이러한 경우, 질환이나 상태에 따라 몇 가지 치료제를 병합투여를 하면 더 좋은 효과를 얻을 수 있다. 따라서 의사는 효과적인 병합치료 방법을 모색하고 병합투여시 발생할 수 있는 문제들에 관해 잘 알고 있어야 한다.

· 약물을 선택할 때 부작용, 안전성, 환자의 내성, 그리고 금기 등을 고려해야 한다. 위와 같은 일반적인 지침을 염두에 두고 가장 흔한 노인 정신질환인 치매와 정신병적장애, 기분장애의 치료에 대해 살펴보도록 하겠다.

## 2. 치 매

### (1) 인지장애의 치료

현재까지 많은 약물들이 치료제로 시도되었으나 아직까지 원인적인 치료가 성공한 약물은 없다. 치매의 인지기능 저하 증상이 주로 대뇌기저부의 콜린성 신경세포들의 손상에 기인한 것이라는 가설과 함께 여러 가지 기전을 갖는 콜린성 약물들이 개발되었다. 대표적인 것은 콜린에스트라제 억제제로 초기 및 중기의 알츠하이머병 환자에서 약 25-40%의 범위에서 인지기능의 호전을 보였으나, 고도치매의 경우는 치료효과가 떨어지므로 치매치료의 경우는 치료시기가 무엇보다도 중요한 것으로 인식되고 있다.

항치매약물은 치매환자의 인지기능 저하를 예방하고 회복시키며 아울러 생활기능을 증진시키는 약물이다. 대표적인 콜린에스테라제 차단제인 tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, MAO-B 차단제인 selegiline, 혈관확장제, 뇌영양제 등이 여기에 속한다[13,14]. 그 외에 여성호르몬보충제, 비타민 등도 인지기능 저하를 치료하는 약물로 제안되고 있다.

치매의 초기약제의 적합한 선택은 부작용 없이 안전하게 효율적인 증상의 완화에 있다. 즉 기억, 언어, 인식 및 실행 장애를 주소로 하는 인지기능 장애와 공격적 행동, 배회, 환각, 망상 등을 주 증상으로 하는 비인지기능 장애인 행동. 정신증상의 치료에 중점이 주어진다. 일반적으로 인지기능 장애에는 Aricept (donepezil)가 일일 5-10 mg이 사용되며, Exelon (rivastigmine)이 6-12 mg의 범위에서 사용된다. Galantamine (reminyl)은 16-24 mg의 범위에서 사용된다. Memantine은 일일 10-20 mg의 범위에서 투여한다

[15, 16]. 인지기능개선제는 초기, 중기, 중·고도까지 유지되어야 한다. 단, 치매가 중증으로 진행되어 인지기능의 호전을 기대하기 어려울 경우는 약물사용을 중단할 수 있다. 반면, 비인지기능치료제로 사용하는 항정신병약물, 항불안제 및 항우울제, 수면제 등은 환자의 상태에 따라 담당의사가 조절 내지는 중단할 수 있다.

치료반응의 평가는 초기의 추적관리는 약물의 안전성을 위하여 특히 중요하다. 인지기능개선제는 약물치료 후 약 1-2주에서 4주까지의 기간에 약물의 부작용을 조심스럽고 주의 깊게 살펴보아야 한다. 임상적 효과의 추적관리는 6-8주에서 시작되어 분기별로 실시한다. 일반적으로 인지기능의 치료평가는 대표적으로 Mini-Mental State Exam 및 Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive, 행동증상의 치료평가는 neuropsychiatric inventory, 기능의 평가에는 Activities of Daily Living 평가도구를 사용한다.

일반적으로 인지기능개선제로 사용되는 콜린에스테라제 억제제의 사용시 약물 부작용으로는 구토, 설사, 어지럼증을 유념해서 관찰하여야 한다. 임상적으로 약 10%의 내외에서 약물의 부작용이 보고되고 있다. 또한 항정신병약물을 사용할 경우 추체외로증상 등의 부작용에 유의하여야 한다.

#### (2) 비인지장애 및 이상행동의 치료, 정신증상 및 공격행동의 치료

대표적으로 알츠하이머병에서 정신병적 증상의 이환율은 30-40%이며, 중등도 이상 및 말기로 진행될수록 더 높아지는데, 대개 피해망상이 흔하고 이로 인한 언어적 혹은 신체적 공격성, 초조, 비협조, 흥분, 파괴적 행동 등이 나타날 수 있다. 이러한 다양한 정신증상 및 문제행동은 치매의 인지기능을 악화시키며 질병을 빠르게 진행시킬 수 있기 때문에 적절한 치료를 필요로 한다. 아울러 치매환자는 복잡한 환경에 적응하기 어려워 더욱 많은 문제행동을 일으키므로 되도록 안전하고 복잡하지 않은 환경에서 생활할 수 있도록 환경을 조성하고는 것이 권유된다.

행동·정신증상에 사용할 수 있는 약물은 항정신병약물로 기존에는 haloperidol이 사용되어 왔지만, 최근에는 비전형 항정신병약물인 risperidone, olanzapine, quetiapine 등의 사용이 권장되고 있다. 그 외 기분안정제로 carbamazepine이나 sodium valproate가 사용될 수 있다. 수

면장애가 동반될 경우는 zolpidem 5-10 mg이 사용될 수 있다. 심한 흥분 시는 haloperidol 및 lorazepam 근육주사가 사용될 수 있다.

### 3. 노년기 정신병적 장애, 후기발병 정신분열병의 약물치료

노인환자에서 항정신병약물의 치료는 연령의 변화에 따른 체중과 체구성을 고려하여야 한다. 또한 약력학과 약동학적 변화도 충분히 숙지하여야 한다. 전형적 항정신병약물을 사용한 후기발병 정신분열병의 치료는 추체외로증상이 흔하고 장기간 사용시 지연운동이상증의 위험이 증가하는 단점이 있다. 또한 노인들에게서 녹내장과 전립선 비대증을 악화시킬 수 있고 혈압에도 영향을 미쳐 낙상의 위험을 높일 수 있다. 비전형적 항정신병 약물은 추체외로증상의 부작용이 적고 지연운동이상증의 위험성이 감소하지만 치료비가 증가하는 단점이 있다. 일반적으로 노인들에게는 '낮은 용량으로 시작하고 천천히 증량하되 유지하는' 용법이 바람직하다. Risperidone은 비전형적 항정신병약물 중에서 임상적 자료가 가장 풍부한 편이다. 하루 0.5-2 mg 정도의 저용량에서 노인환자의 환각과 망상, 공격적인 행동에 효과적인 것으로 보고되고 있다. 기존의 항정신병약물과 비교해서 인지기능의 개선을 보였고 지연운동이상증의 발생률이 유의하게 낮았다. 추체외로증상, 저혈압, 졸음의 위험성 때문에 하루 2 mg 이상의 처방은 주의하는 것이 좋다. Olanzapine은 2.5 mg/day로 시작하고 부작용이 없다면 10 mg/day까지 증량할 수 있다. Risperidone보다 추체외로증상이 적다는 보고가 있지만 진정작용과 체중증가는 더 흔하게 발생한다. 결국 이 두 약물의 처방은 개인의 경험에 상당히 의존할 수밖에 없다. 최근에는 quetiapine을 비롯한 새로운 비전형 항정신병약물들이 노인의 정신병적 증상의 치료제로 주목을 받고 있다.

### 4. 기분장애

#### (1) 우울장애

최근의 노인 우울증에 대한 약물처방경향은 기존의 TCA 중심에서 SSRI와 SNRI를 포함한 새로운 약물들을 중심으로 변화되고 있다. 노인 인구집단만을 대상으로 국한하여 진행

된 이중맹검의 항우울제의 약물임상시험은 그 수나 증거가 그리 충분치는 않다. 2009년에 보고된 SSRI와 SNRI의 효과에 대한 systematic review에 의하면 두 가지 계열 약물 모두 노인의 우울장애에서 효과가 있는 것으로 보고되었다. TCA와 SSRI를 비교한 두 개의 연구결과는 유의한 차이를 보이지 않았다[17, 18]. Venlafaxine은 SSRI와 비교하여 유사한 효과를 보이는 것으로 나타났다. 가장 최근에 처방이 되고 있는 duloxetine에 대한 연구는 SSRI와 비교한 연구가 아직 없어 매우 제한적이지만 위약에 비해서 우수한 효과를 보였다[19, 20].

SSRI는 노인우울장애에서 내성이 좋고 부작용이 적으며 효과적인 약물이다. Fluoxetine이 우울장애에서 회복된 노인환자에게 재발을 방지해 준다는 증거가 있다. Paroxetine의 경우 초조를 동반하는 우울증상의 치료에 효과적이고 escitalopram의 경우 약물상호작용의 측면에서 안전하므로 널리 사용되고 있다. Bupropion은 노인인구에서 광범위하게 연구되지 않았다. 그러나 심장문제를 가진 환자에서 bupropion은 내성이 좋으므로, 심장질환을 가진 환자에서는 이 약물을 고려할 수 있다. Venlafaxine이나 mirtazapine 등의 약물도 노인의 우울증치료에 많이 사용된다. Venlafaxine의 경우, 약물의 기전상 통증 등의 신체증상에 좋은 효과를 보일 수 있기 때문에 신체증상을 많이 호소하는 노인 우울증환자에게 도움을 줄 것으로 예상된다. 하지만 고혈압을 발생시킬 수 있다는 보고가 있으므로 주의가 필요하다. Duloxetine의 경우 venlafaxine과 임상적 반응양상이 유사한 것으로 알려져 있다.

삼환계 약물 중 노인 우울장애에서 가장 흔히 사용되는 약물은 nortriptyline이나 desipramine 등의 2차 아민 약물이다. Amitriptyline과 imipramine의 혈중농도는 젊은 성인에 비해 노인에서 더 높으며, 혈중농도의 정도는 항우울제 반응 정도와는 큰 관련이 없다. 이는 doxepin과 trazodone에서도 마찬가지이다. 일반적으로 노인환자에서도 젊은 성인과 비슷한 항우울제 혈중농도가 요구된다.

노인은 젊은 성인에 비해서 항우울제에 대한 반응이 늦게 나타나기 때문에 투약 6-9주가 지나기 전까지는 항우울제 약물투여가 충분하다고 볼 수 없다. 항우울제 치료기간 동

안에는 고위 지적 기능, 기립성 저혈압, 심전도, 그리고 배뇨 등에 대해 자주 검사하여야 한다. 일단 우울증 삽화(episode)가 종결된 후에는 이 삽화의 악화를 방지하기 위하여 지속적인 항우울제 지속치료가 필요하다. 지속치료는 대개 급성삽화 동안 사용되었던 동일 약물을 동일 용량으로 6개월간 사용하는 것이며, 유지치료란 회복 6개월 이후의 항우울제 사용을 말하는데, 대개 새로운 우울삽화의 발생을 예방하기 위한 것이다. 리튬과 삼환계 약물 및 SSRIs 모두 주요 우울장애의 재발을 방지하는 유지치료약물로서 효과적이다. 과거 여러 차례 삽화가 있었거나, 늦은 연령에 발병한 노인 환자들은 재발의 위험이 특히 높기 때문에 유지치료를 고려해야 한다.

## (2) 조 증

리튬은 노인 조증환자에게 효과적인 치료법이다. 하지만, 신경과 및 내과적 장애가 합병된 조증환자에게는 덜 효과적이다. 노화에 따른 신장소율의 감소 때문에 노인환자에서는 상대적으로 낮은 리튬 용량에서도 혈중 농도가 높게 나오기 때문에 젊은 성인에서 요구되는 용량의 1/2-2/3 정도라도 노인환자에서는 충분한 혈중농도를 유지할 수 있다. 노인에게는 0.3-0.6 mEq/L 정도의 혈중농도가 임상적으로 효과적이다. 60대 노인에서 리튬의 반감기는 약 24시간 정도이다. 따라서 일일용량이 안정된 후 5일이면 항정상태에 도달한다. 리튬의 작용은 느려서 수 일에서 수 주가 필요하다. 따라서 급성 초조성 노인 조증환자의 초기 치료에는 lorazepam이나 저용량의 고역가 항정신병약물이 사용될 수 있다. 하지만, 노인은 리튬에 대해 매우 민감하여, 젊은 성인에서의 치료적 혈중농도 정도에서도 미세한 진전이나 근강직 등의 부작용이 발생할 수 있다는 점에 유의하여야 한다. 리튬은 인지기능의 손상을 유발하거나 악화시킬 수 있는데, 이 부작용은 치매환자에서 더욱 두드러진다. 노인 조증환자에서는 리튬의 치료적 혈중농도 이하에서도 섬망이 발생할 수 있다. 특히, 파킨슨병 환자와 신경이완제를 투여 받는 환자에서 리튬 유발성 섬망이 발생하기 쉽다. 섬망과 소뇌 기능장애는 리튬을 중단한 이후에도 수 주간 지속될 수 있다. 리튬은 파킨슨병 환자의 진전과 경직을 악화시킬 수 있으며, 심지어는 신경학적으로 정상인 환자에게

도 파킨슨 증후군을 유발할 수 있다. 리튬에 의해 동방차단이 발생할 수 있다. 강심제나  $\beta$ 차단제 등의 심장약들은 동방차단의 위험을 높인다. 구토나 설사에 의한 염분소실, thiazide계 이뇨제, 비스테로이드성 소염제, angio-tensin-converting enzyme 등은 리튬의 혈중농도를 증가시켜 독성을 일으킬 수 있다. 양극성장애 환자의 경우 리튬 유지치료는 조울삽화의 재발을 50% 감소시킨다.

Carbamazepine과 sodium valproate와 같은 항경련제는 젊은 성인에서와 마찬가지로 노인 조증환자에게도 효과적이다. 불쾌기분성조증을 가진 급속 순환성 환자에서는 카바마제핀과 발프로에이트가 리튬보다 효과적이다. 신경학적 뇌질환을 가진 환자는 발프로에이트에 반응할 수 있다. 카바마제핀과 발프로에이트를 사용하기 전에는 혈액학적 검사와 간기능 검사를 확인하여야 한다. 노인 조증환자는 젊은 환자에 비해 혈중 자유 발프로에이트 비율(valproate free fraction)이 높지만, 이러한 높은 자유 발프로에이트 비율의 임상적 의미는 확실치 않다. 카바마제핀은 용량에 비례하여 진정, 혼돈, 운동실조 등을 유발한다. 또한, 카바마제핀은 약 2%에서 백혈구감소증을 일으킬 수 있으므로, 이 약물을 투여받는 환자에게는 혈액학적 검사를 자주 시행하여야 한다. 카바마제핀에 투여에 의한 백혈구감소증 환자의 약 절반이 치료 첫 16일 이내에 백혈구 수가 떨어진다. 발프로에이트는 0.4%에서 백혈구감소증을 일으키며, 이는 삼환계 항우울제와 비슷한 비율이다. 이 외에도 topiramate나 lamotrigine 등의 항경련 약물을 사용하여 조증증상의 치료나 재발방지에 도움을 줄 수 있다.

## 결 론

위에서 살펴본 바와 같이 노인 정신질환의 약물치료는 노화에 따른 생리적인 변화와 노인이 겪게되는 다양한 신체적인 질환에 따라 약물의 선택이나 용량, 용법의 조절에 대해 고려해야 할 것들이 많다. 또한 현재 진행되고 있는 다양한 정신약물에 대한 임상시험들은 이러한 약물의 선택뿐만 아니라 개체의 약물에 대한 반응 및 예후를 예측하기 위한 지표의 발견에도 초점을 맞추고 있다. 따라서 앞으로는 개인

의 유전적인 특성, 문화적인 특성 등에 따라 보다 적합한 약물을 선택할 수 있는 가이드라인이 제시될 수도 있다. 증상에 대한 완화뿐만 아니라 부작용이나 독성에 의한 노인의 삶의 질까지도 배려할 수 있는 임상 의사의 판단이 요구된다.

**핵심용어:** 노인정신의학; 정신약물학; 치료; 치매; 우울증

## REFERENCES

- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
- Ostir GV, Goodwin JS. High anxiety is associated with an increased risk of death in an older tri-ethnic population. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 534-540.
- Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 671-677.
- Snowdon J, Day S, Baker W. Current use of psychotropic medication in nursing homes. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 241-250.
- Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137-140.
- Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* 2006; 20: 143-151.
- Friedman RA, Leon AC. Expanding the black box: depression, antidepressants, and the risk of suicide. *N Engl J Med* 2007; 356: 2343-2346.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 813-821.
- Sjoqvist F, Eliasson E. The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 899-902.
- Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation: current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 192-209.
- Bebia Z, Buch SC, Wilson JW, Frye RF, Romkes M, Cecchetti A, Chaves-Gnecco D, Branch RA. Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 618-627.
- Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003491.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.

- Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD005593.
14. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
  15. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 83-89.
  16. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
  17. Rosenberg C, Lauritzen L, Brix J, Jorgensen JB, Kofod P, Bayer LB. Citalopram versus amitriptyline in elderly depressed patients with or without mild cognitive dysfunction: a danish multicentre trial in general practice. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 63-73.
  18. Wehmeier PM, Kluge M, Maras A, Riemann D, Berger M, Kohlen R, Dittmann RW, Gattaz WF. Fluoxetine versus trimipramine in the treatment of depression in geriatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 13-16.
  19. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, Datto CJ, Weintraub D, DiFilippo S, Katz IR. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 875-882.
  20. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 32-38.



### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 노인 정신질환의 약물치료 지침을 비교적 객관적으로 서술하였으며 아울러 각 질환별 약물치료의 내용과 사용 시 지침을 근거에 맞게 소개하고 있다. 또한 약물 처방에서 고려되어야 할 노화 자체의 생리적 변화, 동반 신체질환에서의 유의점 및 약물상호작용 등을 제시하고 있다. 향후 개인의 유전적 특성 및 약물 반응의 특성 즉 약역학 및 약동학에 따른 임상 의사에게 환자에 적합한 일차 약물 선택지침의 수립이 기대되며, 각 질환의 치료에 있어 치료 효과의 부족이나 부분적 반응을 나타낼 때 알고리즘을 제시한다면 노인 정신질환을 치료하는 임상 의사에게 유용할 것이다. 아울러 노인에서 약물 치료의 반응, 예후, 부작용을 예측하는 생물학적, 심리사회적 인자에 대한 연구가 수행되어야 할 필요가 있겠다.

[정리: 편집위원회]