

우울증의 약물요법

Pharmacological Treatment of Depression

이민수

고려의대 안암병원 정신과

서울 성북구 안암동 5가 126 - 1

Min Soo Lee, M.D.

Department of Neuropsychiatry

Korea University College of Medicine,

Anam Hospital

E-mail : leeminso@korea.ac.kr

Abstract

This paper is to summarize the specific form of pharmacological treatments that have been developed to deal with depressive disorder. Specific antidepressants including monoamine oxidase inhibitors(MAOIs), tricyclic antidepressants(TCAs), selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs), norepinephrine and dopamine reuptake blockers(NDRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors(SNRIs), serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitors (SARI), noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) and selective serotonin reuptake enhancer (SSRE) are reviewed. There are several side effects of antidepressants that should be considered, such as dizziness, sedation, anticholinergic effect, weight gain, sexual dysfunction, cardiovascular effect, insomnia, anxiety, etc. Treatment courses of depressive disorder can be divided into remission in acute phase, continuation phase, and maintenance period, so that medication of antidepressants should be optimized for each phases.

Key words : Depression; Pharmacological Approach;**Side effects****핵심용어 : 우울증; 약물요법; 작용기전; 부작용**

주요 우울증에 이환된 사람들을 적절히 치료하기 위해서는 환자의 내과적, 정신과적 병력과 심리학적 요인, 생활 스트레스, 문화적 환경 등을 포함하여 환자의 완벽한 정보를 얻는 것이 필수적이다. 정신과 의사의 임무는 증상의 호전을 일으키고 유지하는 일이다. 우울증 치료의 과정은 관해(remission)가 일어나는 급성기와 관해가 유지되는 연장기(continuation phase), 그리고 우울삽화의 재발(recurrence)을 방지하는 시기인 유지기(maintenance phase)로 나뉜다. 우울증 삽화를 치료하게 되는 정신과 의사들은 다양한 종류의 정신치료적 접근방식과 많은 종류의 항우울제, 전기충격치료, 광치료 등 많은 치료방식중에서 가장 효과적인 치료방식을 선택해야만 한다. 또한, 이들 치료방식들은 단독으로 사용할 수도 있고, 몇가지 이상을 병합하여 사용할 수도 있다. 이런 여러 치료 중에서 특히 약물요법 치료의 지침을 정리하고자 한다.

항우울제 치료의 일반적인 고려점들

약물학적 치료를 시작하기 전에 항우울제 치료에 약물 상호작용의 위험성이 있으므로 동반된 물질 사용 질환의 가능성과 일반적 의학적 상태들의 존재 여부에 대하여 알고 있어야 한다. 첫 3주에 10~15%의 환자들이 약물치료에서 탈락된다. 이 기간이 지나서 약물치료를 계속하는 환자들에

약물요법 *Pharmacotherapeutics*

서 반응률은 60~70%로 높은 편이지만 완전 관해의 비율은 실제로 더 낮을 수도 있다. 환자들은 첫 주 후반부터 어느 정도의 호전을 보일 수도 있지만 4~6주 이상의 기간에도 충분히 반응하지 않을 수도 있다(4). 그러므로 반응이 적절한 지는 이 시기가 끝날 때까지 판단할 수 없다. 약물의 선택은 환자의 정신과적, 의학적 병력, 정신 질환의 가족력, 그리고 각각의 치료에 대한 반응 뿐 아니라, 부작용을 일으키는 약의 성질 등을 모두 포함해서 고려해야 한다. 어떤 환자들은 약제들의 비용까지 고려하길 원할 수도 있다. SSRIs, bupropion 등은 기존의 항우울제들에 비교하여 같은 치료 효과를 가지고 있는 반면, 상대적으로 과량복용에 안전하다는 장점을 가지고 있다. 약물의 장점과 부작용의 성격, 가능성, 그리고 심한 정도 등이 환자들마다 다양하므로 모든 환자들에게 공통적으로 적합한 약제는 없다.

항우울제

1. Monoamine Oxidase Inhibitors(MAOIs)

가장 먼저 임상에서 사용되기 시작한 항우울제로서 결핵 치료를 받는 우울증 환자에서 항우울 효과를 보이는 것이 우연히 발견되었다. 초기에 개발된 MAOI는 모든 효소를 비가역적으로 차단하는 것이었다. MAO는 A와 B 두가지의 아형이 있는데, A형은 serotonin과 norepinephrine 등 우울증과 관련한 단가아민들을 대사하며, 또한 혈압조절에도 영향을 미칠 수 있다. 그렇기 때문에 MAOI를 사용할 때는 원하지 않는 혈압 상승의 부작용도 나타낼 수 있었으며, tyramine이 함유된 음식에 대한 주의가 필요하였다.

MAO B형은 일부 아민의 기질인 protoxin을 대사하여 신경계에 독성을 일으킨다. 따라서 MAO B의 억제제는 파킨슨병에서 보이는 신경변성 과정을 방지할 수 있다. 근

래에는 MAO A나 MAO B를 선택적으로 억제하는 약물과 가역적으로 MAO A를 억제하는 약물(reversible inhibitors of MAO A: RIMA)이 개발되어서 혈압 상승에 대한 걱정 없이 비교적 안전하게 사용할 수 있게 되었다(5).

2. Tricyclic Antidepressants (TCAs)

삼환계 항우울제(TCA)는 그의 화학적 구조가 세 개의環(ring)을 가지고 있기 때문에 명명되게 되었다. 이 약물들은 chlorpromazine과 비슷한 시기에 합성되어 초반에는 항정신병 약물로 실험되다가 항우울 효과가 탁월함이 발견되어 우울증에 본격적으로 사용되기 시작하였다. TCA는 serotonin과 norephrine의 재흡수를 억제하고 dopamine의 재흡수도 일부 억제한다. 이 억제효과에 의해 치료효과가 나타나고, muscarinic cholinergic, H1 histamine, alpha 1 adrenergic 수용체에 대한 억제작용 때문에 부작용이 나타난다.

3. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

SSRIs는 효과면에서는 TCAs에 비해 우월하지 않았으나 부작용과 안전성 면에서는 우수하다. SSRIs는 매우 약한 H₁, α_1 , dopamine₂, muscarinic 수용체 차단효과를 가지므로 TCAs에서 흔히 나타나는 부작용들이 적다. 그러나 TCAs와 비교하여 SSRIs는 소화기계 장애, 식욕 저하, 성기능 장애, 불안의 증가 등의 부작용이 나타난다. SSRIs는 단가아민 산화효소억제제(monoamine oxidase inhibitors; MAOIs) tryptophan, fenfluramine과 같이 투여할 경우에 생명에 위협적일 수도 있는 세로토닌 증후군이 나타날 수 있다. Fluoxetine, sertraline과 paroxetine 등의 SSRIs는 단백질 결합률이 95% 이상이기 때문에 다른 약물의 단백질 결합을 방해하여

혈중농도를 증가시킬 수 있다. 또 다른 SSRIs의 약물 상호작용으로는 사이토크롬 P450의 효소들을 억제하여서 다양한 약물들의 혈중농도를 상당한 정도로 상승시킨다.

4. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Blockers (NDRIs)

가장 대표적인 NDRI는 bupropion이다. bupropion 자체는 dopamine과 NE에 대한 약한 차단작용을 가지고 있기 때문에 약물의 항우울 효과를 모두 설명하기에는 미약하다. 따라서 약물효과에 대한 설명을 하기 위해서는 bupropion이 dopamine과 NE에 대하여 어떤 모호한 조절작용을 한다는 가정을 해야만 했다. 최근에는 bupropion이 대사되어 강한 활성을 지닌 대사물(hydroxybupropion)로 되며, bupropion보다 강한 차단작용을 가지고 뇌 내에 축적된다는 것이 밝혀졌다. 그러므로 실질적으로 dopamine과 NE를 차단하여 항우울 효과를 나타내는 약물은 bupropion이 아니라 그의 hydroxylated active metabolite라는 것이다. 이 대사물의 항우울효과는 장기적인 noradrenergic 효과에 의한 것으로 보이며, 세로토닌계에 의한 것은 아니다. 이 약물이 보이는 약한 중추신경 활성효과는 약한 도파민성 기전에 의한 것이다.

Bupropion은 다른 항우울제에 비하여 경련발작(seizure)의 발생빈도가 높지만 근래 서방형 제제가 개발되어 혈중 최고농도에 의한 부작용을 피할 수 있게 되었고, 세로토닌성 부작용에 견디지 못하는 환자들에게 효과적으로 사용될 수 있다(5).

5. Serotonin - norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI: Venlafaxine, Milnacipran)

Venlafaxine은 처음 소개된 SNRI로서 norepinephrine과 5HT에 대한 차단작용과 dopamine에 대한

약한 차단작용을 보이며, alpha 1, cholinergic, histamine 수용체에 대한 차단작용은 보이지 않는다. 용량에 따라 다른 수용체 차단작용을 보여서 5HT에 대한 차단작용이 가장 강하며 저용량에서 작용을 보이고, norepinephrine에 대해서는 중등도의 강도로 고용량 사용할 때, dopamine에 대해서는 가장 약한 차단작용을 보이며 고용량 사용할 때 나타난다. Venlafaxine의 항우울 효과가 증명되고 있으며(2), 현재 venlafaxine, milnacipran같은 SNRI가 SSRI나 NDRI보다 빠른 효과를 보일 것인가에 대한 연구가 진행중이며, 다른 항우울제와의 효능 비교 연구도 진행중에 있다(5).

6. Serotonin-2 Antagonist / Reuptake Inhibitors (SARI: Trazodone, Nefazodone)

Trazodone은 진정효과가 크면서도 항콜린성 작용이 적어 항우울제에 의한 불면증에 처방된다. 그러나 기립성 저혈압을 유발할 수 있다. Nefazodone은 세로토닌 재흡수 차단과 수용체 차단 작용을 동시에 가지는 약물로서 기존의 SSRIs에 비해 5-HT₂ 수용체의 길항작용이 포함되어 SSRIs에서 나타나던 불안, 불면, 성기능 장애 등을 개선시키는 장점이 있다. 어지러움과 시력장애, 졸리움, 두통과 오심 등이 흔한 부작용이며 CYP 3A4 효소를 억제하게 되는데 CYP 3A4 효소를 통해 대사는 되는 다른 약물(예: ketoconazole)과는 약력학적인 상호작용이 일어날 수 있어서 nefazodone의 반감기가 길어질 수 있다.

7. Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA: Mirtazapine)

Mirtazapine은 노르에피네프린 신경말단의 alpha₂ autoreceptor를 차단하여 노르에피네프린 신경말단의

약물요법 *Pharmacotherapeutics*

firing을 증가시키고, 세로토닌 신경말단의 alpha2 heteroreceptor를 차단하여 세로토닌의 방출을 증가시키는 작용을 한다. 역시 이중작용기전을 갖는 약물이며 더불어 5-HT3 수용체에 대한 차단 작용을 하여 오심, 구토와 같은 SSRIs에서 문제가 되는 부작용을 방지한다. 흔한 부작용은 과다한 주간 졸리움과 체중 증가, 어지러움 등이다. 진정작용은 5-HT2, 5-HT3 수용체를 차단하기 때문에 생기지만 더욱 중요한 이유는 이 약물이 인체 내에서 강한 H₂ 히스타민 수용체 차단작용을 하기 때문이다.

8. Selective Serotonin Reuptake Enhancer (SSRE; Tianeptine)

SSRE는 SSRIs와는 정반대의 작용기전을 가지나 임상 연구결과 TCA 또는 fluoxetine 등의 SSRIs와 동일한 항우울 효과를 나타낸다. Tianeptine이 멜랑콜리아나 정신병적 양상을 동반하지 않은 노년기 우울증이나 기분부전 장애 또는 알콜 금단 후의 우울증에 효과적이라는 보고도 있었다. Tianeptine은 항콜린성 작용, 진정작용, 체위성 저혈압, 심장 독성 등이 적으므로 노인 우울증 환자에서보다 우월하다. 가장 흔한 부작용은 구갈, 변비이다.

항우울제의 투여

항우울제를 선택하고 용량을 조절할 때는 해당 약물의 부작용과 효과적 용량의 범위, 환자의 나이, 건강상태를 고려해야 한다. 초기용량은 효과적 용량에 도달할 때까지 점진적으로 증량하여야 한다. 약물의 증량 속도나 하루 투여 용량은 개인에 따라 다르다. 항우울제의 혈중농도는 약물의 효능이나 독성과 비례하며, 특히 nortriptyline, desipramine, imipramine에서 더 그렇다. 혈중농도의 측정이 필수적이지는 않지만 약물 상호작용이 가능한 여러 약물

을 먹는다면, 약물반응이 적절치 않다면, 약물의 첨가를 고려하는 경우, 환자의 약물 순응도가 의심될 때에는 혈중농도의 측정을 하는 것이 좋다(1).

항우울제, 특히 TCA는 과용량 복용시에 치명적이 될 수 있다. TCA를 200mg/day 복용하는 환자가 열흘치의 약을 한꺼번에 먹으면 생명이 위험하며, 보다 적은 용량도 위험하다고 할 수 있다. 반면에, 최근의 약물인 trazodone, bupropion, sertraline, fluoxetine은 TCA에 비해 과량 복용시에도 비교적 안전하다. 정신과 의사는 항상 환자를 관찰하면서 치료법의 타당성이나 약화의 가능성, 치료법 변화의 가능성을 고려해야 한다. 또한, 만성적인 우울증 치료시에는 정신치료나 집단치료를 병행하는 것이 도움을 줄 수 있다.

항우울제의 부작용

1. 어지러움, 진정작용

일반적으로 환자들은 약을 복용하면서 나타나는 다양한 불쾌한 느낌들을 표현한다. 많은 환자들은 약 때문에 머리가 어지럽다거나 몽롱하고 정신이 없다는 식으로 자신의 느낌을 표현한다. 이런 증상을 호소하는 환자들이 기립시에 심한 혈압의 저하를 보인다면 약물을 바꾸어야겠지만, 그렇지 않은 경우에는 익숙해질 때까지 몇 주 동안 기다리는 것이 좋다. 생각이 몽롱하고 흐릿하다(feeling foggy)는 경우에는 항콜린성 효과에 의해 인지기능이 떨어진 것일 수도 있다. 항콜린성 효과를 보이는 정신과 약물을 복용하는 경우에 치매가 아니면서도 경미한 기억력 감소를 보이는 경우도 있다. 이런 증상이 심한 경우에는 muscarinic 차단 효과가 없는 약물로 바꾸는 것이 좋다. 많은 항우울제들은 실제로 진정작용을 일으키며, amitriptyline, doxepine, trazodone의 진정효과가 가장 크다. 그 다음이

nortriptyline, amozapine이고, fluoxetine, sertraline, bupropion, protriptyline, desipramine은 가장 진정효과가 적은 항우울제이다. 하지만, 항우울제의 진정효과는 대개 첫 일주일이나 지나면서 경감되기 때문에 약물을 바꾸기 전에 좀 더 기다려보도록 환자를 설득하는 것이 좋다. 일부 환자들은 저녁에 한번만 먹도록 처방하였을 때 좀 더 잘 견디기도 한다(1).

2. 항콜린성 부작용

모든 항우울제가 정도의 차이는 있지만 항무스카린성 작용을 보이며, 그 중 가장 항무스카린성 효과가 적은 항우울제는 desipramine이다. MAOI의 경우 항콜린성 효과

3. 체중 증가

TCA, MAOI, lithium은 체중 증가의 가능성을 가지고 있다. Bupropion, fluoxetine, sertraline, trazodone은 일반적으로 체중의 증가를 일으키지 않으며, fluoxetine이나 bupropion, sertraline은 어느 정도(대개 일시적으로) 입맛을 떨어뜨리기까지 한다(1).

4. 성기능 장애

발기부전이나 사정 장애, 성욕감퇴 등의 성기능 장애는 모든 항우울제를 쓸 때 나타날 가능성이 있지만 MAOI나 fluoxetine을 쓸 때에 가장 흔히 나타나며, sertraline을 사용할 때도 나타날 수 있다. 그리고 bupropion은 성기능

약물 중단 시기나 방법에 대해서는 체계적으로 정리되어 있지 않다. 그러나 갑자기 약물을 중단하게 되면 콜린성 반동증상과 증상 재발의 가능성이 있으므로 서서히 감량해 나가는 것이 좋다.

는 없지만 약물의 부작용이 항콜린성 부작용과 유사하게 나타날 수 있다. 가장 흔한 항콜린성 부작용은 구갈, 집중력 저하, 변비, 배뇨장애 등이다. 시간이 지날수록 환자들은 대개 이들 부작용에 대해 내성(tolerance)을 가지게 되지만 약물 순응도에 영향을 미칠 정도의 부작용이라면 반드시 치료해야 한다. 배뇨장애에 대해서는 bethanechol 30~200mg을 하루 두 번에 나누어 처방하는데, 이때는 용량조절에 주의하여 콜린성 과다에 의한 복통, 오심, 설사 등이 생기지 않도록 하여야 한다. 구갈을 호소하는 환자들은 무설탕검이나 사탕을 먹도록 교육하거나 1% pilocarpine용액으로 입을 행구게 하는 것이 효과적이다. Bethanechol을 경구투여하는 것도 도움을 줄 수 있다. 항콜린성 효과가 없는 항우울제로는 bupropion, fluoxetine, sertraline, trazodone 등이다(1).

장애가 가장 적은 것으로 되어 있다. 이 증상이 나타나면 정신과 의사는 우선 이 성기능 장애가 약물에 의한 것인지, 혹은 우울증 때문이 아닌지를 감별하여야 한다. Trazodone은 흔하지는 않지만 priapism을 일으켜 impotence를 유발할 수도 있다(1).

5. 신경학적 부작용

일부 항우울제는 경련을 일으킬 수 있는데, 위험요소가 없는 환자에게 적정용량의 항우울제를 사용했을 때 나타날 수 있는 간질발작의 빈도는 대략 1% 미만이다. 이 때 고려해야 될 위험요인에는 항우울제 혈중농도, 간질의 기왕력 및 가족력, 기질성 뇌장애, 술이나 다른 약물의 남용, 다른 약물과의 병용 등이 포함된다. 경련발작의 위험은 대개 약물의 용량에 비례해서 증가하며, fluoxetine, sertraline,

약물요법 *Pharmacotherapeutics*

trazodone, MAOI는 경련발작의 가능성이 가장 적은 약물이다. 고용량의 TCA 투여시 독성증상에 의한 confusion 상태에 빠지는 수가 있는데, 이때는 단순히 용량을 감소하는 것만으로도 조절이 된다.

6. 심혈관계 효과

기립성 저혈압은 삼환계 항우울제와 trazodone, MAOI에서 흔하게 나타나는 부작용으로서 용량을 천천히 증량하면 피할 수 있다. 기립성 저혈압은 특히 노인이나 심혈관계 부작용이 있는 환자에서 조심하여야 한다. 항우울제를 복용할 때는 염분이 부족할 때 저혈압이 나타날 수 있으므로 특별한 경우가 아니라면 식사시 염분제한을 하지 않도록 교육하여야 한다. 치료적 용량의 삼환계 항우울제는 QT interval을 연장시킬 수 있는데, 이렇게 되면 ventricular tachycardia를 일으킬 가능성이 높아진다.

7. 불면증과 불안

Fluoxetine은 일부 환자에서 불안증상이나 수면장애를 악화시킬 수 있다. 이때, 불안증상은 항우울제를 보다 적은 용량으로 사용하면 방지되며, 수면장애가 있을 때는 trazodone을 잠자리에 들기 전에 최고 100mg까지 같이 복용하면 호전이 된다. 불안증상을 야기하는 다른 항우울제로는 desipramine, bupropion 등이 있다.

연장치료 (Continuation Treatment)

주우울삽화의 첫 발병시에 항우울제 투여에 의해 증상이 완화(full remission)되더라도 치료적 용량의 약물을 이후 16~20주 동안 계속 투여하여야 한다(3). 특히 증상이 해소된 이후의 첫 8주간은 재발할 가능성이 높기 때문에 조심해야 한다. 만약에 환자가 이전에 여러번 주우울삽화에

이환되었던 병력이 있는 경우라면 유지치료(maintenance therapy)를 고려해야만 한다. 이 기간 동안에는 증상의 악화를 줄 만한 스트레스나 생활사건들에 대처하도록 하기 위해 정신치료나 집단치료 등을 시행할 수 있고, 약물 순응도의 변화에 대해 유념하여야 한다.

유지치료 (Maintenance Therapy)

우울증은 재발이 잘 되는 질환으로서 주우울삽화를 겪은 환자들의 50%내지 85%가 주로 2~3년 내에 적어도 한 번은 재발을 경험한다. 재발 가능성에 영향을 미치는 요인들에는 과거 우울삽화 횟수와 심각도, 연장치료의 효과와 부작용, 재발삽화가 환자의 생활에 미칠 영향 등이 포함되는데, 지속적인 기분저하 증상이 있거나 기분장애 외의 다른 정신장애가 있는 경우, 만성 내과 질환이 있는 경우, 여러번 재발을 경험한 경우에는 우울증이 재발할 가능성이 높다고 하겠다(1). 우울증 환자에게 부작용이 없다면 약물을 치료용량대로 유지하여 투여하면서 앞서 말한 여러가지 요인을 고려하여 투여기간을 결정하는 것이 좋다. 물론, 일부 환자는 재발이 너무 잦아서 평생동안 유지치료를 해야 하는 경우도 있을 수 있다. 약물 중단 시기나 방법에 대해서는 체계적으로 정리되어 있지 않다. 그러나 갑자기 약물을 중단하게 되면 콜린성 반동증상과 증상재발의 가능성이 있으므로 서서히 감량해 나가는 것이 좋다. ㉠

참고문헌

1. American Psychiatric Association(APA 1996). Practice guidelines. Washington, DC, American Psychiatric Association
2. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Hearst E, et al. A comparison of venlafaxin,

trazodone, and placebo in major depression. J Clin Psychopharmacol 1994;14:99-106

3. Prien RF and Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes; how long should it be maintained? Am J Psychiatry 1986;143:18-23
4. Quitkin FM, Rabkin JG, Markowitz JM, Stewart JW,

McGrath PJ, Harrison W. Use of pattern analysis to identify true drug response. Arch Gen Psychiatry 1987;44:259-64

5. Stahl SM. Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and clinical application. New York, Cambridge university press. 1996

자율학습 12월호 (천식 치료의 치침 및 유의사항) 정답 및 해설

1. 라)

60대 노인의 경우 10%, 70대 노인의 경우 15%에 이른다.

2. 라)

증상이 없는 안정된 상태에서도 증상의 재발을 막기 위한 항염증치료가 필요하다.

3. 다)

호중구보다는 호산구의 침윤이 뚜렷한 알레르기 염증반응이 수반된다. 그 외에도 점막부종, 배상세포의 증식 및 혈관 신생 등이 관찰된다.

4. 다)

위식도역류, 비염, 부비동염 등은 천식을 악화시킬 수 있으므로 반드시 함께 치료한다.

5. 나)

6. 라)

7. 다)

Fluticasone이 동량의 Beclomethasone이나 Budesonide에 비해 2배 정도 작용이 강하며, Triamcinolon acetonide에 비해서는 4배 정도 강하다.

8. 라)

흡입스테로이드는 기도의 베타 2 수용체의 발현을 증가시켜 동일한 양의 베타 2 자극제에 의한 기도확장효과를 최대화하며, 베타 2 자극제는 스테로이드 수용체의 활성화 과정에 참여하여 흡입 스테로이드의 항염증작용을 최대화 시킨다.

9. 나)

경증 지속성 천식 환자로 지속적인 항염증치료가 필요하다.

10. 다)

포도주와 야채 샐러드에 많이 함유된 셀레늄과 과민성의 가능성이 가장 높다.