

주요우울증에서 Fluoxetine과 Amitriptyline의 치료효과에 대한 이중맹검법 비교연구*

정희연*** · 배재남** · 권준수** · 조두영**

Double-blind Comparative Trial of Fluoxetine and Amitriptyline in Major Depression

Hee Yeon Jung, M.D.,*** Jae Nam Bae, M.D.,**
Jun Soo Kwon, M.D.,** Doo Young Cho, M.D.**

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine* 3(1) : 11-18, 1995 —

The efficacy of fluoxetine was evaluated in 32 patients with major depression in double-blind amitriptyline-controlled clinical trials. Patients were randomly assigned to 6 weeks of treatment with 20mg/day of fluoxetine and 25-100mg/day of amitriptyline. We used the Hamilton rating scale for depression(HAM-D) and the Clinical Global Improvement(CGI) to evaluate the improvement of depression. In addition, we also used the Covi Anxiety Scale and the Anxiety/Somatization subscale of HAM-D to investigate the relieving effect of anxiety.

The improvement by fluoxetine in mean total score of HAM-D and CGI was comparable to amitriptyline. Fluoxetine also reduced anxiety significantly, but there was no difference between fluoxetine and amitriptyline in relieving anxiety symptoms.

Fluoxetine showed considerably less adverse effects, especially anticholinergic effect and weight gain than amitriptyline.

In conclusion, 20mg/day of fluoxetine was sufficiently effective in the treatment of depressive patients and was better tolerated than amitriptyline.

KEY WORDS : Fluoxetine · Amitriptyline · Depression · Anxiety.

* 본 연구는 서울대학교병원 위탁연구비(06-94-036) 지원에 의한 것임
This study was supported by a grant No. 06-94-036 from Seoul National University Hospital Research Fund

** 서울대학교병원 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

*** 서울특별시립 보라매병원 정신과
Department of Psychiatry, Seoul City Boramae Hospital, Seoul, Korea

서 론

우울증의 치료에서 최근 세로토닌계와의 관련성에 대한 연구가 활발해지면서, 선택적으로 세로토닌 재흡수를 차단하는 약물(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)들이 많이 개발되어 임상에서 유용하게 사용되고 있다. 이들 약물은 항우울 효과가 있으면서 기존의 항우울제가 가지고 있는 부작용을 최소화한 것으로 알려져 새로운 우울증 치료제로서 각광을 받아왔다. 이러한 SSRI제제로는 fluoxetine(Prozac®), sertraline, paroxetine등이 있는데 그 중 fluoxetine이 가장 먼저 우울증 치료에 도입되어서 이미 상당히 많이 사용되고 있다(Stokes 1993).

Fluoxetine은 항우울 효과에 있어서는 기존의 항우울제와 비슷하나 기존의 삼환계 항우울제에서 보이는 부작용이 거의 없어서 임상에서 사용하기가 비교적 편리하여 충분한 치료효과를 볼 수 있다는 것과 하루 한번 복용하므로 환자의 약물 순응도(drug compliance)를 높일 수 있다는 장점이 있다(Feighner 1985; Stark와 Hardison 1985a; Cohn과 Wilcox 1985). 특히 다른 신체적 질환을 갖고 있는 환자에게 사용하거나, 과용량을 사용하여도 비교적 안전한 약물로 알려져 있다(Haddad 1992; Wernicke 1985).

이미 잘 알려진 바와 같이 우울증에서 불안증상이 공존하는 경우가 많고 또한 우울증상 자체가 불안장애의 합병증으로 나오는 비율이 상당히 높다(Carver등 1989). 순수한 불안장애와 비교시 불안증상을 동반한 우울증에서 더 심한 불안과 기능장애를 겪고 예후가 좋지 않다는 보고도 있다(Tollefson등 1993). 이러한 환자들의 치료에 있어서 불안증상과 우울증상을 같이 치료할 수 있는 약제를 선택하는 것이 여러 약물에 의한 부작용이나 약물 상호작용을 줄이고 또한 약물 순응도를 높이는 데 도움이 될 것이다. 여러 연구에서 기존의 삼환계 항우울제만으로도 항불안제에 필적할만한 효과가 있다는 것과 세로토닌 재흡수 차단제가 회피적이고 강박적인 불안증상에 특별히 효과적이라는 보고가 있다(Dubovsky 1990; Leibowitz 등 1988). 또한 fluoxetine이 우울증에 흔히 동반되는 불안증상에 대해서도 기존의 삼환계 항우울제와 비슷한 정도의 효과를 나타낸다는 연구 결과도 있다(Feighner 1985).

현재까지 전세계적으로 일만여명 이상의 환자가 fluoxetine의 임상시험에 참여하였고 900만명 가량이 복용하고 있는 것으로 알려져 있다(Stokes 1993). 그러나 국내에서는 최근 연세대학교 의과대학 정신과학 교실에서 행한 개방연구에 의한 항우울 작용과 부작용을 평가한 연구가 있었으나(남궁기와 유계준 1994, 민성길 등 1989) 대조군을 선정한 연구가 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 우울증 환자에서 대표적인 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 fluoxetine의 항우울 효과 및 항불안 효과와 부작용을 평가하기 위하여 기존의 대표적인 삼환계 항우울제인 amitriptyline과 이중맹검법(double blind controlled study)을 통하여 비교 검토하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상환자

대상환자는 1994년 10월부터 1995년 4월까지 서울대학교병원 신경정신과를 방문한 환자로 DSM-III-R(APA 1987)의 주요우울증 진단기준에 맞는 32명을 다음과 같은 기준으로 선정하였다. 연령은 18~65세 사이로 연구시작 전 평가에서 Hamilton Depression Rating Scale(이하 HAM-D; Hamilton 1960) 21항목 측정시 최소 20점 이상인 환자들 중 임상시험에 대한 동의서를 받은 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자는 연구도중 본인이 원하는 경우 즉시 대상환자에서 제외될 수 있도록 하였다.

다음과 같은 경우에는 대상환자에서 제외하였다.

1) 임신부나 피임이 불가능한 자, 2) 수유부, 3) 자살의 위험이 높은 환자, 4) 녹내장 환자, 5) 간, 신, 호흡계 및 내분비, 신경계, 혈액질환을 포함하는 중증 환자, 6) guanethidine, reserpine, clonidine, methyl-dopa등으로 치료받는 고혈압 환자, 8) 심장질환 특히 전도장애 환자, 8) 간질발작의 경험이 있는 환자, 9) 심각한 알레르기 환자, 10) 항정신병약물 복용자, 11) 지난 4주간 연구용 약물을 투여받은 자, 12) fluoxetine 연구에 이미 참여하였던 환자, 13) 2주 이내에 MAO 억제제를 사용한 환자였다.

총 32명이 연구에 참가하였으나 6명이 중도 탈락하여 6주간의 약물 복용 기간을 다 마친 환자는 26명이었다.

2. 연구방법

1) 약물투여 방법

약물투여는 총 6주간의 이중맹검법으로 실시되었다. Fluoxetine인 경우에는 1일 20mg의 고정된 용량으로 6주간 유지하고, amitriptyline의 경우 25mg에서 시작하여 매주 환자상태에 따라 증량하여 1일 최고 100mg까지 투여가능하게 하였는데, 6주간의 약물복용기간에서 마지막 2주 동안은 이전 용량을 그대로 유지하도록 하였다. Fluoxetine은 20mg을 오전에 일회 복용하고 용량 증량시 위약이 저녁시간에 추가되었고, amitriptyline은 1일 2~3회 분복하도록 하였다. 약물의 투여는 평가자인 정신과 전문의는 환자가 어떤 약물을 복용하는지 모르도록 약사에 의하여 무작위로 선정되어 투여되었다. 연구도중 최소량에서도 중증 부작용이 나거나, 연구계획상 금지된 약물을 복용해야 하는 경우, 환자의 거부나 비협조, 임상검사에서 이상소견이나 신체적인 부작용이 나타난 경우, 또는 환자가 원치 않는 경우에 즉시 약물 투여를 중단하였다. 야간에 수면장애를 조절하기 위하여, 반감기가 비교적 짧은 benzodiazepine인 triazolam을 불가피한 경우 0.125~0.25mg 사용하였다.

2) 환자의 평가

우울증상의 평가는 21문항으로 된 HAM-D를 사용하여 연구 시작 전, 약물투여 후 1, 2, 4 및 6주에 각각 평가하였고, 부작용은 부작용 기록지에 의거하여 작성하였다. 또한 우울증상의 정도를 평가하기 위하여 각 7점씩으로 된 3문항의 Clinical Global Impression (이하 CGI: Guy 1976)을 사용하고, 특별히 불안증상에 대한 fluoxetine의 효과를 평가하기 위해 5점씩 3항목으로 구성된 Covi Anxiety Scale(Lipman 1982)을 이용하여 HAM-D와 같은 시기에 각각 평가하였다.

활력증상은 연구 시작 전, 약물투여 후 1, 2, 4 및 6주마다 체중, 체온 및 기립상태와 앙와위에서의 혈압과 맥박수를 측정하였다. 그리고 약물 투여 전과 약물투여 6주 후에 일반 혈액검사, 간기능검사, 요검사 및 심전도 검사를 실시하였다.

3) 자료의 분석

치료가간이 2주 이하인 환자와 계획서상 선정기준에서 벗어나는 환자, 심각한 부작용을 일으킨 환자는 제외하였다. 그래서 2주 이상 참가하고 도중 탈락한

6명과 6주를 완수한 26명, 총 32명이 본 연구의 분석대상이 되었다.

전체 대상환자를 fluoxetine과 amitriptyline을 투여한 두군으로 나누어 연구 시작 전과 6주간의 약물투여가 끝난 시점에서 시행한 HAM-D의 총점수의 평균을 구하여 연구 시작 전에서 양군간에 차이가 있는지, 연구 시작 전에는 약물투여 6주 후의 점수 변화를 구한 후 양군간에 차이가 있는지를 t-test로 검증하였다. 또 각 군에서 약물투여로 유의한 수준의 증상의 개선이 있는지 연구 시작 전과 6주 후를 비교하고, 각군에서 매주 우울증의 호전도가 의미있는 수준으로 변하는지를 보기 위해 paired t-test를 실시하였다. CGI 역시 같은 방법으로 비교하였다. 약물에 의한 불안증상의 변화를 보기 위해 HAM-D에서 불안/신체화 척도(HAM-D anxiety/somatization items 10-13, 15 and 17, 0-18)와 Covi Anxiety Scale의 호전도에서 연구 시작 전에는 양군간에 차이가 있는지, 6주간의 약물투여 후 양군간에 차이가 있는지를 t-test로 검증하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

부작용 발현 정도를 비교하기 위하여 양군간의 부작용 발현 빈도를 χ^2 검증법으로 비교하였고 각 부작용의 종류 및 빈도를 조사하였다.

결 과

1. 연구 대상의 특성

전체 환자는 총 32명(남 8명, 여 24명)으로 인구학적 및 임상적 특징은 Table 1과 같다. 평균연령과 성별 뿐 아니라 이번 에피소드를 포함한 과거력상 우울증 발병횟수, 현재 우울증이 지속된 기간 및 첫 발병시의 연령에서 fluoxetine군과 amitriptyline군 사이에 의미있는 차이는 없었다. 총 32명중 6주의 연구기간을 모두 마치지 못한 환자는 fluoxetine군에서 3명, amitriptyline군에서 3명이었다.

2. 유지 약물용량과 병용투여 약물

Fluoxetine군은 6주간 하루 20mg의 고정된 용량을 사용하였고 amitriptyline군은 25~100mg(평균 60.71 \pm 4.1mg)을 복용하였다.

1명의 환자에서 수면 조절을 위해 triazolam 0.25mg을 연구 시작 초기 3일간 사용하였고, 3명은 약물치료로 발생한 변비를 해소하기 위해 prepulse,

Table 1. Demographic characteristics of subjects

Characteristics	Fluoxetine(N=18)	Amitriptyline(N=14)
Age(mean±SD)	48.2±2.5	44.5±2.8
Sex		
male	4	4
female	14	10
Number of previous episodes of depression(mean±SD)	1.5±0.3	1.4±0.32
Onset of symptoms of present episode		
1 month-3 months	4	3
3 months-6 months	1	2
6 months-12 months	3	3
>1 year	10	6
Age of onset of first episode of depression		
<12 years	0	0
12-20 years	1	0
21-30 years	1	0
31-40 years	2	3
41-60 years	7	6
>60 years	7	5

SD : standard deviation

Table 2. Endpoint analysis of efficacy parameters : baseline means and mean change to last visit

	baseline(±SD)			change from baseline(±SD)		
	FU(N=14)	AMI(N=12)	P value	FU(N=14)	AMI(N=12)	P value
HAM-D						
total	25.5±1.6	24.9±1.7	0.81	-15.2±1.8	-18.3±2.0	0.26
anxiety/somatization	9.8±0.4	10.5±0.5	0.28	-5.6±0.8	-6.8±0.9	0.32
CGI	4.3±0.3	4.3±0.3	0.98	-1.1±0.3	-1.5±0.4	0.48
Covi Anxiety Scale	8.1±0.5	8.8±0.5	0.30	-3.6±0.6	-4.8±0.7	0.22

FU : Fluoxetine

AMI : Amitriptyline

SD : standard deviation

MgO 혹은 alaxyl을 병용하였다. 그 밖에 esidrex와 zantac, 여성호르몬제, 인슐린주사, propranolol과 flunarizine 및 종류 미상의 한약을 복용중인 사람이 각각 한 명씩 있었다.

3. 치료효과

Fluoxetine군에서 6주간의 치료후에 측정된 HAM-D 총점에서 연구 시작 전(baseline)과 비교시 우울 증상이 59.6% ($t=7.21$, $d.f.=13$, $P=0.000$), Amitriptyline군에서는 73.5% 호전되어($t=11.84$, $d.f.=11$, $P=0.000$) 두 약물 모두 유의한 수준의 우울증상 호전도를 보였다. CGI의 우울증의 정도(severity of depression) 척도에서도 각각 25.6% ($t=3.66$, $d.f.=13$, $P=0.03$), 34.9% ($t=3.76$, $d.f.=11$, $P=0.003$)의 유

의한 수준의 우울증 호전도를 보였다. 양군에서 연구 시작 전 HAM-D 총점과 CGI의 우울증의 정도(severity of depression)의 점수를 비교시 유의한 차이가 없었고 약물투여 6주 후의 점수 변화를 구하여 양군 간에 서로 비교하였을 때도 그 호전정도에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 따라서 두 약물 모두 충분한 항우울 효과가 있었고 우울증상의 호전 정도에서 서로 차이가 없었다.

두 약물의 항불안 효과를 비교하기 위해 HAM-D에서 불안/신체화 척도와 Covi Anxiety Scale의 점수를 비교하면 양군 모두 연구 시작 전과 6주간의 치료 후를 비교하면 유의한 수준의 불안증상 호전이 있었으나 ($P=0.000$), 연구 시작 전과 6주후의 변화정도에서 두군간을 비교할 경우 통계적으로 유의한 차이는 불

수 없었다. 우울증상과 마찬가지로 두 약물 모두 항 불안 효과가 있으나 불안증상의 호전도에서 서로 차이가 없었다(Table 2).

두 약물에 의한 우울증상 호전정도를 주별로 분석하면 Fig. 1과 같다. HAM-D점수의 변화에서 fluoxetine군에서는 약물복용 첫주에서 4주까지 매시점마다 유의한 수준의 증상 호전이 있었고 amitriptyline군에서는 첫주에서 6주째까지 매주 유의한 수준의 변화가 있었다($P < 0.05$). 양군 모두 1주 복용 후 통계적으로 가장 의미있는 수준으로 우울증상이 감소하였다($P < 0.001$). Fluoxetine군과 amitriptyline군에서 매주마다 HAM-D 평균 점수에서도 두 약물사이에 통계적으로 의미있는 차이는 없었다.

4. 활력 증후와 임상검사 소견

기립시와 앙와위에서 측정된 혈압, 맥박 및 체온은 연구 시작 전, 약물투여하는 동안 및 연구 종료 시점을 비교할 경우 특별한 변화는 없었다.

그러나 평균체중은 연구 시작 전 fluoxetine군은 60.

2 ± 2.5 kg, amitriptyline군은 61.0 ± 2.6 kg으로 양군간에 차이가 없었으나 6주간 치료 후 fluoxetine군은 0.012 ± 0.59 kg, amitriptyline군은 2.21 ± 0.62 kg의 체중 증가를 보여 amitriptyline군에서 통계적으로 유의한 수준의 체중증가가 있었다($t=2.44$, $d.f.=23$, $P=0.022$).

Fluoxetine군과 amitriptyline군 모두에서 연구 시작 전에 임상적으로 의미있는 이상 소견은 없었고 6주간의 임상시험이 종료된 후에도 모든 환자에서 약물투여로 인한 임상검사상의 변화로 의심되는 소견은 없었다.

5. 부작용

Fluoxetine군 18명 중 8명(44%), amitriptyline군에서는 14명 중 11명(79%)이 부작용을 경험하여 fluoxetine군에서 부작용의 발현이 상당히 적은 경향을 보였다($X^2=3.802$, $d.f.=1$, $P=0.051$), 특히 항콜린성 부작용과 졸리움(drowsiness)은 fluoxetine군에서 월등히 적게 나타났고, 오심 및 소화불량등의 소화기

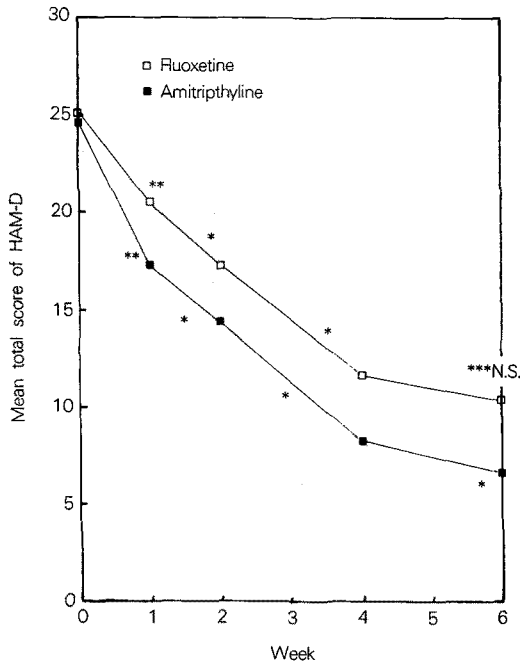


Fig. 1. Mean total score of HAM-D during 6 weeks treatment with 20mg of fluoxetine(N=18) or 25 to 100mg of amitriptyline(N=14) in patients with major depression.

** $P < 0.001$, * $P < 0.05$

***N.S. : There is no significance between fluoxetine and amitriptyline group.

Table 3. Frequency of adverse effects reported by patients with major depression during 6 weeks' treatment with 20mg of fluoxetine or 25 to 100mg of amitriptyline

	Fluoxetine (N=18)	Amitriptyline (N=14)
Anticholinergic		
dry mouth	4(22%)	10(71%)
constipation	4(22%)	2(14%)
blurred vision		2(14%)
urinary difficulty		1(7%)
CNS	3(17%)	7(50%)
tremor		1(7%)
drowsiness	3(17%)	5(36%)
anxiety		
nervousness		1(7%)
Autonomic	9(50%)	1(7%)
nausea	5(28%)	
dizziness	2(11%)	1(7%)
dyspepsia	2(11%)	
Others		
rash		1(7%)
loose stool	1(6%)	
anorexia	2(11%)	
weight gain		1(7%)
headache	1(6%)	

장애는 fluoxetine군에서 많이 나타났다(Table 3).

고 찰

우울증 치료에 SSRI제제가 도입된 이후 현재까지 fluoxetine을 비롯하여 citalopram, fluvoxamine, paroxetine 및 sertraline이 소개되었다. 이들은 선택적으로 스냅스전 세로토닌 재흡수를 차단하는 효과를 갖는 공통점이 있으나 서로 구조가 약간씩 다르고 그에 따라 약물 흡수속도, 단백질 결합 및 반감기에서 차이가 난다. 대체로 이들 약물은 위장관내 흡수가 잘 되는 편이고 단백질에 대한 친화도는 강하지 않아 쉽게 재겨되는 특성이 있다. 반감기는 fluoxetine이 1~3일로 가장 길고 다음은 sertraline으로 1일, 가장 짧은 것은 fluvoxamine으로 15시간 정도인 것으로 알려져 있다. 최근까지의 많은 연구에 의하면 fluoxetine을 비롯한 SSRI 제제들은 약물 대사가 저하된 노인 뿐 아니라 신장기능 저하시에서도 통상 용량에서 비교적 안전하게 사용될 수 있다고 한다. 또한 간의 동중효소인 cytochrome P450 2D6에 의해 대사되는 약물인 항정신병 약물이나 삼환계 항우울제 및 일부 심혈관계 치료제들과 상호작용을 할 수 있으나, 이들 약물의 치료역(therapeutic margin)이 넓기 때문에 실제의 위험성이 비교적 적다고 알려져 있다. 최근에는 SSRI의 적응증이 더 확대되어 우울증 뿐 아니라 강박신경증과 공황장애에도 상당한 효과가 있고, 대식증 및 탈력발작에도 유용하게 사용될 가능성이 있다고 한다(Hale 1993; Leonard 1993).

Fluoxetine은 SSRI중 가장 먼저 임상에 도입된 약물로 중추신경계에서 선택적으로 시냅스전 세로토닌 재흡수를 차단하는 효과가 주된 작용기전으로 노르에피네프린이나 도파민에 대한 작용은 거의 없다. 따라서 주로 세로토닌과 노르에피네프린 흡수를 차단하는 작용을 하는 것으로 알려진 삼환계 항우울제가 갖는 졸림, 항콜린성 및 심혈관계에 미치는 효과 등 여러가지 부작용이 적다는 이점 때문에 이상적인 우울증 치료제로 각광을 받아왔다(Stark등 1985b). Fluoxetine이 도입된 이후 지난 10여년간 수 많은 임상시험이 행하여져 왔다. 우울증 치료효과에서 위 약과의 비교연구 뿐 아니라 대표적인 항우울제인 amitriptyline이나 imipramine과의 대조연구를 비롯하여 clomipramine, doxepine, nortriptyline 및 mianse-

rine등 기존의 항우울제들과 비교한 연구들이 많이 있다. 이러한 연구들의 결론은 fluoxetine이 기존의 항우울제와 비슷한 항우울효과가 있으면서 부작용이 적고 그 이용대상의 범위가 넓어서 임상적으로 더 유용하다는 것이었다(Bremner 1984; Chouinard 1985; Cohn과 Wilcox 1985; Fabre 1991; Feighner 1985; Feighner와 Cohn 1985; Ginestet 1989; Judd 1991; Lu등 1991; Masco와 Sheetz 1985; Muijen등 1988; Stark and Hardison 1985a).

이미 보고되어 있는 연구결과들과 마찬가지로 본 연구에서도 하루 20mg의 fluoxetine이 HAM-D와 CGI로 평가한 우울증상의 개선에 효과가 있었고, 기존의 대표적인 삼환계 항우울제인 amitriptyline과 항우울효과에서 차이가 나지 않았다(Chouinard 1985; Feighner 1985; Judd 1991; Masco와 Sheetz 1985). 또한 Aroon등(1991)이 fluoxetine 복용 2주 후부터 확실한 임상적 호전을 보였다고 주장하였는데 본 연구에서도 약물복용 1주후에 가장 유의한 수준의 우울증상 감소를 보여서 fluoxetine 복용 초기부터 우울증상의 치료에 효과가 큰 것으로 보였다.

한편 최근에는 항우울제들에 의한 항불안효과에 대한 연구도 관심을 끌고 있다. Feighner(1985)의 연구에서는 fluoxetine이 amitriptyline과 비슷한 정도의 항불안 효과가 있다고 하였고, Tollefson등(1994a, b)은 fluoxetine이 불안증상을 가진 우울증에서 삼환계 항우울제와 비슷한 효과를 갖고 있으나 전체적으로 봐서 위험/이익의 비율로 따지면 fluoxetine이 더 우월하며 초초성 우울에서도 사용 가능하다고 주장하였다. 본 연구결과에서도 이러한 연구들과 마찬가지로 fluoxetine과 amitriptyline은 명백한 항불안 효과가 있었으며, 두 약물간에는 유의한 차이는 없었다. 따라서 fluoxetine의 항우울효과 및 항불안효과는 기존의 대표적인 삼환계 항우울제인 amitriptyline과 비슷한 효과가 있음을 알 수 있다.

그러나 fluoxetine군에서 부작용의 발현 빈도는 amitriptyline군에 비해 통계적으로 유의하게 낮았고 특히 임상에서 가장 큰 문제가 되는 항콜린성 부작용, 졸림 및 체중증가가 상당히 적었다. 일부 환자에서는 오심, 식욕부진, 소화불량, 변비 등의 부작용이 있었으나 약물투여를 중단할 정도는 아니었다. 과거 행해진 여러 연구에서는 일부 환자들에서 fluoxetine의 부작용으로 오심, 신경과민, 불면, 두통, 불안 등의

순으로 자주 나온다고 하였다(Bremner 1984 ; Chouinard 1985 ; Feighner 1985 ; Feighner과 Cohn 1985 ; Masco와 Sheetz 1985 ; Stark과 Hardison 1985a ; Wernicke 1985).

이와 같은 부작용 발현 양상을 고려하면 fluoxetine은 노인이나 여러가지 신체적 질환을 앓고 있는 우울증 환자의 치료에 비교적 안전하게 사용할 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한 기존의 삼환계 항우울제로 치료에 실패한 우울증 환자들에서 상당수는 항콜린성 부작용을 견디내지 못한 환자들이므로 fluoxetine은 이들의 치료에도 상당히 유용하다는 보고도 있다(Rogers 1991). 그리고 최근 삼환계 항우울제에 반응하지 않은 우울증 환자의 일부에서 fluoxetine과 리튬, 전기경련 충격 요법, 혹은 nortriptyline을 병용하는 것이 효과적이라는 보고도 있다(Ontiveros 1991 ; Pope 1988 ; Rogers 1991).

Fluoxetine의 치료용량에 관한 연구에서, Aroon등(1991)은 fluoxetine 20mg으로도 충분한 항우울효과를 보고하였고 Judd(1991)는 fluoxetine 20mg과 amitriptyline 150~200mg을 비교시 양군간에 우울증의 호전 정도에 차이가 없었고, 하루 20mg에 반응한 사람은 그 후 5개월간에 걸친 치료에서도 지속적인 호전을 보이고 부작용이 적어서 적은 양으로 유지가 가능하다고 하였다. 그 밖에 Lu등(1991)은 fluoxetine 20mg과 imipramine 150mg을 비교시 치료면에서 차이가 없었다고 하였다. 본 연구에서는 6주간의 임상 시험기간동안 fluoxetine을 하루 20mg을 사용하였는데 이들 결과가 일치되게 fluoxetine 20mg과 amitriptyline 25~100mg(평균 60.71 ± 4.1 mg)을 사용하였으나 항우울 효과나 항불안 효과에서 유의한 차이가 없었다. 본 연구에서 fluoxetine군에서 환자의 반응에 따라 증량하여 사용하였을 경우 더 많은 증상의 호전을 보였을 가능성도 생각할 수 있다. 그러나 Rogers(1991)가 fluoxetine을 하루 40mg이상 복용할 경우 오심과 초조 등 부작용 발현이 상당히 증가한다고 보고한 것을 고려하면, 하루 20mg에서도 충분한 항우울효과가 있으므로 적은 용량을 유지하는 것이 더 나을 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서 DSM-III-R 주요우울증 환자에서 6주

간의 이중맹검법 임상 시험을 한 결과 fluoxetine 하루 20mg은 대표적인 삼환계 항우울제인 amitriptyline (25~100mg)과 비슷한 항우울 효과 및 항불안 효과가 있었다. 그러나 대표적인 삼환계 항우울제인 amitriptyline에 비해 부작용이 의미있는 수준으로 적게 나타나며, 특히 가장 큰 문제가 되는 체중증가나 항콜린성 부작용이 현저히 적었다. 따라서 fluoxetine을 비교적 적은 용량인 20mg을 하루 한번 복용함으로써 우울증 치료 효과가 있을 뿐만아니라 부작용이 적고 사용하기에도 편리하다는 장점이 있었다.

REFERENCES

- 남궁기 · 유계준(1994) : 주요우울증에 대한 fluoxetine의 효과. 대한정신약물학회지 5(1) : 11-17
 민성길 · 김중주 · 신정호 · 이호영(1989) : Fluoxetine의 임상시험. 최신의학 32(1) : 116-122
 American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, 3rd ed-revised. The Association, Washington, DC
 Aroon S, Nipatt K, Thani S(1991) : A clinical study of fluoxetine hydrochloride. JAMA(Suppl) : 39-40
 Bremner JD(1984) : Fluoxetine in depressed patients : A comparison with imipramine. J Clin Psychiatry 45 : 414-419
 Chouinard G(1985) : A double-blind controlled clinical trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 46(3) : 32-37
 Cohn JB and Wilcox C(1985) : A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 46(3) : 26-31
 Dubovsky SL(1990) : Understanding and treating depression in anxious patients. J Clin Psychiatry 51 (Suppl 10) : 3-8
 Fabre LF, Scharf MB and Itil TM(1991)Comparative efficacy and safety of nortriptyline and fluoxetine in the treatment of major depression : A clinical study. J Clin Psychiatry 52(Suppl 6)62-67
 Feighner JP(1985) : A comparative trial of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 46 : 369-372
 Feighner JP and Cohn JB(1985) : Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepine in geria-

- tric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 46(3) : 2025
- Garvey M, Cook B, Noyes R(1989)** : Comparison of major depressive patients with a predominantly sad versus anxious mood. *J Affect Disord* 17 : 183-187
- Ginestet D(1989)** : Fluoxetine in endogenous depression and melancholia versus clomipramine. *Clin Psychopharm* 4(Suppl 1) : 37-34
- Guy W(1976)** : ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. NIMH Publ. DHEW Publ. No.(ADM) 76-338. Rockville, MD, PP217-222
- Haddad LM(1992)** : Managing tricyclic antidepressant overdose. *Am Fam Phys* 46(1) : 153-159
- Hale AS(1993)** : New antidepressants : Use in high risk patients. *J Clin Psychiatry* 54(Suppl 8) : 61-70
- Hamilton M(1960)** : A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 56-62
- Judd F(1991)** : Preliminary report of a double-blind study comparing fluoxetine and amitriptyline in the treatment of depression. *JAMA(suppl)* : 31-33
- Leonard BE(1993)** : The comparative pharmacology of new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 54(suppl 8) : 3-15
- Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, Campeas RB, Sandberg DP, Hollander EH, Papp LA, Klein DF (1988)** : Tricyclic therapy of the DSM anxiety disorders : A review with implications for future research. *J Psychiat Res* 22(suppl 1) : 7-31
- Lipman RS(1982)** : Differentiating anxiety and depression in anxiety disorders : Use of rating scales. *Psychopharmacol Bull* 18 : 69-77
- Lu RB, Ko HC, Huang CC and Lin YT(1991)** : Comparison of the clinical efficacy and safety of fluoxetine and imipramine in major depressive disorder. *JAMA(suppl)* : 41-45
- Masco HL, Sheetz MS(1985)** : Double-blind comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depressive illness. *Adv in therapy* 2(6) : 275-284
- Muijen M, Roy D, Silverstone T, Mehmet A, Christie M(1988)** : A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserine and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 78 : 384-390
- Pope HG Jr, McElroy SL, Nixon RA(1988)** : Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am J Psychiatry* 145(10) : 1292-1294
- Rogers J(1991)** : Clinical experience with fluoxetine in the treatment of depression. *JAMA(suppl)* : 46-48
- Ontiveros A, Fontaine R, Elie R(1991)** : Refractory depression : The addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr Scand* 83(3) : 188-192
- Stark P, Hardsion CD(1985a)** : A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 46(3) : 53-58
- Stark P, Fuller RW, Wong DT(1985b)** : The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 46(3) : 7-13
- Stokes PE(1993)** : Fluoxetine : A five-year review. *Clin Ther* 15(2) : 216-243
- Tollefson GD, Souetre E, Thomander L, Potvin JH (1993)** : Comorbid anxious sign and symptoms in major depression : Impaction on functional work capacity and comparative treatment outcomes. *Int Clin Psychopharmacol* 8(4) : 281-293
- Tollefson GD, Greist JH, Jefferson JW, Heiligenstein JH, Saylor ME, Tollefson S, Koback K(1994a)** : Is baseline agitation a relative contraindication for a selective serotonin reuptake inhibitor : A comparative trial of fluoxetine vs imipramine. *J Clin Pharm* 14(6) : 385-391
- Tollefson GD, Holman SL, Saylor ME, Potvin JA(1994 b)** : Fluoxetine, placebo and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry* 55(2) : 50-59
- Wernicke JF(1985)** : The side effect profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 46(3) : 59-67