우울증 치료에 있어서 약물의 Combination과 Augmentation 전략

김 형 섭*

Combination & Augmentation Strategies in the Treatment of Depressive Disorder

Hyeong-Seob Kim, M.D.*

ABSTRACT

Even the pharmacotherapy is more effective than placebo for the treatment of depression, the outcome of pharmacoltherapy remains unsatisfactory for many patients. Apart from side effects, there are two major limitations of antidepressant therapy. One is the delayed onset of improvement and another is partial response. In order to address these clinical dilemmas, many psychiatrists more commonly employ add - on therapy. In past, the practice of using multiple drugs to enhance treatment response was called polypharamcy, and was disparaged as poor clinical practice. However, with improved understanding of how drugs affects the central nervous system and increased communication in journals and on computer networks about the relative merits of specific combinations, the scientific basis for the combining drugs is being defined. Indeed, the use of multiple medications as a strategy to enhance response has become both acceptable and widespread now a days. It is now referred to more positively as add - on therapy, co - medication, combination therapy, or drug augmentation.

Thus, as the methods of practical strategies for treatment of depression, switching classes antidepressant drugs, combination therapy, augmentation strategies and brief treatment algorithm will be presented with items of considerations.

However, when combination of drugs being tried, knowledges about the action of mechanism, pharamcokinetics, and pharmacodynamics are essential to cope with the possible adversive reactions and to get the appropriate responses for the treatment of depressive symptoms.

KEY WORDS : Depression · Pharmacotherapy · Combination · Augmentation.

서 론

우울증의 치료에 있어서 항우울제(Antidepressant ; 이하 AD)들이 위약(placebo)에 비해 우수한 치료효과를 나타낸다는 것은 보편적인 사실로 받아들여지고 있다. 그러나 항우울제 치료에 반응을 나타내지 않는 경우가 40 50%정도나 되며, 무엇보다 약물의 투여 후 치료반응이 나타나기까지의 기간이 4 6주 정도 필요하다는 것은 여전히 우울증의 약물치료에 있어 어려움으로 남아 있다.

한편 우울증을 이질적 질환(heterogenous disease)으로 생각하면서도 약물투여는 가능하면 한가지로 해야 한다고 생각해 왔고, 여러 가지 제한점으로 약물의 병합은 금기사항처럼 되어 왔다(표 1). 그러나 근래 항우울증 약물들의 작용기전과 뇌신경전달물질들의 작용기전이 밝혀짐에 따라 다음과 같은 목적으로 약물의 병합에 관한 관심이 증대, 수용되고 있는 추세이다. 즉, 약물의 효과를 촉진시키거나 강화하기 위하여, 서로 다른 목표증상(target symptom)이나 상반되는 임상양상을 치료하기 위하여, 약물의 부작용을 경감시키기 위하여, 특히 치료저항성 우울증에서 효과적인 방법으로 인식되고 있다(표 2). 따라서 여

*용인정신병원 *Yong-In Mental Hospital, Yong-In, Korea*
†교신저자 : 김형섭, 449 - 910 경기도 용인시 구성면 상하리 4
전화) (0331) 288 - 0218, 전송) (0331) 288 - 0184
E - mail : hyeong_seobk@yahoo.com

러 약물의 병합이라는 단순한 의미로 사용되어져 왔던 다약요법(polypharmacy)이라는 용어는 이제 add-on therapy, co-medication, combination therapy 혹은 drug augmen-tation이라는 명칭으로 바뀌면서 우울증의 약물치료방법의 하나로 확산되고 있다.

하지만 이들 용어가 통일된 의미로 사용되고 있지는 않다. 일반적으로 다약요법이란 두 가지 이상의 약물을 동시에 적용하여 동일한 증상들을 개선시키기 위한 것을 통틀어 지칭하는 용어이다. 좀 더 세분하면 병용(combination)이란 각기 다른 계열(classes)이나 군(group)에 속하며 상이한 작용을 나타내는 두 개 이상의 약물을 각기 다른 증상의 개선을 목적으로 적용할 경우를 의미하며(eg. 삼환계 항우울약물 plus 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 혹은 항우울 약물 plus 항정신병 약물), 증강(augmentation)이란 적절한 용량과 기간동안 AD를 투여했음에도 불구하고 치료반응이 부분적이거나 불충분한 경우 고려되는 것으로 주요 약물의 효과를 증대시키는 방법을 의미한다. 이에 엄밀하게 말하자면 다른 효과를 기대하여 사용되는 병합약물은 augmentation에 해당된다고 볼 수 없다. 하지만 부작용을 감소시킴으로써 궁극적으로 기본약물의 효과를 증가시켜 주는 것이라면 augmentation에 해당된다고 볼 수도 있다. 아울러 우울증에서 흔히 문제가 되는 수면이나 진정작용을 위해 진정-수면제를 부가하는(adjunctive) 것은 병용이나 증강의 범주에서 제외시키기도 하는 등 아직은 명확한 개념정리가 되지 못하고 있는 것은 사실이다. 따라서 우울증 치료에 있어서 약물의 병합은 여전히 그 작용기전이 명확하지 못하고, 적절하고 타당성 있는 연구방법에 의해 효과가 검증되지 못함에 따라 예상하지 못한 부작용이나 위험을 배제할 수 없어 현재가지 소개되고 있는 모든 병합방법들이 완전히 안심하고 적용할 수 있지는 못하다.

Table 1. Potential disadvantages of multiple medications

1. Risk of adverse effects
a. increased side effects of each drugs
b. potential for rare but serious adversive events
2. Decreased patient compliance due to increased regimen complexity
3. Limited available database
a. comparative efficacy and safety of drug combination
b. absence of long-term data
4. high cost(compared with monotherapy)

Table 2. The reasons of augmentation

1. Speed-up of response ;
a. prevention of aggravation during washout
b. acceleration of effects
2. Enhanced degree of the response
a. enhanced clinical efficacy ; comorbid conditions or complicating factors
b. broaden therapeutic neurochemical profile ; pharmacodynamic action
c. altering pharmacokinetic profile
3. Increased duration of response
a. drug compliance
b. preventing relapse

이러한 가운데 약물병합의 필요성과 타당성이 높아지고 있는 것은 당면한 과제이며 현실이기도 하다. 이에 우울증의 약물치료에 있어 약물의 여러 병합치료방법을 소개하고 주의할 점들에 대해 기술함으로써 우울증 치료의 약물병합에 대한 이해를 도모하고자 한다.

본 론

1. 병합치료에 앞선 약물치료 전략

일반적으로 항우울제에 적절하게 반응을 나타내지 않는 이유는 다음과 같다.

1) 진단상의 문제(eg. depression with psychosis)
2) 부적절한 약물의 투여
3) 약물에 대한 치료반응의 지연
4) 약물 복용 거부
5) 약물역동학적 요소들
6) 인지되지 못한 복합적 요소들(eg. comorbid medical conditions or substance or alcohol abuse)
7) 정신사회적 요소들(psychosocial factors)

이러한 사항들을 감안하면, 약물의 병합을 시도하기 이전에 먼저 생각하여야 할 것은 다음과 같다.

1) 항우울제 치료의 적절성 확인

치료를 위해 투여되고 있는 AD의 용량이 충분히 적절한 치료용량인가를 확인하는 것은 기본적인 작업이다. 그러나 그에 못지 않게 중요한 것은 약물의 효과여부를 판정하기 위한 평가 기간을 충분히 잡는 것이다. 일반적으로 AD의 치료효과가 4내지 6주에서 발현된다는 것은 널리 알려진 사실이다. 그러나 Quitkin 등(1996)은 693명의 우울증 환자들을 대상으로 한 연구에서 적절한 용량의 AD에 대해 3, 4주째에 약물에 반응을 보이지 않던 환자들 중 6주 이상에서는 상당수가 반응을 보였다고 하였다. 따라서 4내지 6주째에 약간이라도 반응을 보이는 환자들의 경우는 좀 더 시간을 두고 기다려 보는 편이 유리하다.

한편 충분한 용량의 AD 투여가 중요하지만 약물을 치료용량이상으로 증량하는 문제에 대해서는 신중히 고려해야 한다. Fava 등(1994)이 8주 동안 fluoxetine(20mg/day)을 투여하여 반응을 보이지 않던 환자들을 대상으로 한 연구에서 용량을 증량(60mg/day까지)하는 방법이 lithium이나 desipramine을 병용

하는 경우보다 효과적이었다는 보고를 하였지만 대부분의 세로토닌 재흡수차단제들(selective serotonin reuptakeinhibitors ; SSRIs)의 경우 적은 용량에서나 많은 용량에서나 비슷한 효과를 나타낸다는 보고(Dunbar 등 1992)를 감안하면 단정하기 어렵다. 더구나 대부분의 TCAs은 혈장 농도와 치료반응간에 상관관계가 있고, 약물의 부작용은 용량에 정비례하여 증가되므로 무조건적인 증량은 주의하여야 한다. 따라서 적절한 용량을 평가하기에 충분한 기간 동안 투여한 경우라면 더 이상의 증량에 대하여서는 미련을 갖지 않는 것이 좋다.

2) 다른 약물로의 치환(Switch)

다음으로 생각하여야 할 방법은 약물의 switch이다. 약물에 대한 반응이 없을 때 TCA에서 다른 heterocyclic AD로 바꾸는 것은 별 효용성이 없다. 그러나 MAOI로 바꾸는 것은 매우 성공적인 전략이 될 수 있다. 예를 들면 TCA에 반응을 보이지 않던 221명의 환자들중 138명(62%)이 MAOI로 바꾸어 호전되었다는 보고(Thase와 Rush 1995) 및 TCAs에서 SSRIs로 혹은 paroxetine에 반응하지 않는 환자들 17명에게 imipramine으로 치환한 결과 11명(65%)에서 호전되었다는 보고(Peselow 등 1989)와 같이 SSRIs에서 TCAs로 switch하여 좋은 결과를 얻었다는 보고들이 다수 있다. 이 경우 평균 반응율은 43 75%정도이다. 그러나 fluoxetine의 부작용을 견디지 못하는 85명의 환자에게 sertraline(최소 용량 50mg/day)으로 바꿔 투여한 후 76%에서 긍정적인 결과를 나타냈다는 보고(Brown와 Harrison 1992)와 같이 특별한 목적을 위해 동일한 계열내에서의 치환도 고려할 수는 있다. 또한 근래 venlafaxine이나 mirtazapine 등과 같이 단일약제로서 세로토닌(serotonin)계와 노르아드레날린(noradrenalin)계에 동시에 작용하는 약물들이 우울증에 더욱 효과적이라고 보고됨에 따라 약물의 선택 폭이 넓어져 약물의 종류를 바꿔보는 것은 더욱 효율적인 방법으로 생각되고 있다.

그러나 무조건 다른 계열의 약물로 바꾸는 것보다 주요 약물의 효과를 증강시키는 방법이 ① 다른 약물로 치환하기 위하여 필요한 약물배설(wash-out) 기간동안 증상이 악화되거나 발생될 수 있는 위험을 줄일 수 있다. ② 경제적인 손실이 적다. 특히 새로 나오는 고가의 약물을 투여하는 것보다는 경제적이다. ③ Comorbid conditions 혹은 complicated factors들을 치료하기가 용이하다는 장점 때문에 치환보다 먼저 시행되기도 한다.

2. 우울증 치료를 위한 약물병합 방법

여기서는 앞서 구분한 증강(augmentation)과 병합(combination)등 용어의 의미에 관계없이 우울증에 대한 치료효과를 증가시키기 위한 약물병합 방법을 통합하여 기술할 것이다.

1) 세로토닌 기능의 항진

(1) Lithium

Lithium은 기분 안정제로 분류되지만 그 자체로 항우울 효과와 우울증의 예방효과를 나타내고, 항우울약물과의 병합시 항우울효과를 증가시킨다. 아울러 AD에 lithium을 병합하는 방법은 가장 많이 연구가 되어 온 방법으로서 안전성이나 효능에 대한 검증이 입증된 비교적 확실한 방법이다.

작용기전은 세로토닌의 생성을 증가시키거나 calcium의 turnover를 촉진하여 수용체의 적응을 변화시킴으로서 세로토닌 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Lenox 등 1995). 따라서 lithium은 어떤 종류의 항우울제와도 병합이 가능하지만 TCA의 경우 amitriptyline과 같이 세로토닌 활성이 좀 더 많은 약물에서 효과가 좋다.

반응율은 TCA와 병합시 약 69%, Bupropion과 병합시 43%, trazodone과의 병합시 22%, fluvoxamine과의 병합시 45%, MAOI의 경우 90% 정도라고 보고(Price 등 1986)된 바 있지만 대상환자들이 모두 치료저항성 환자들이 많아 단언할 수 없으며, 좀 더 다양한 자료를 근거로 하면 치료반응율의 평균은 약 50%정도이다. 반응이 나타나기까지의 기간은 빠른 경우 48시간(Montigny 등 1983)에서 늦은 경우 6주(Katona 등 1995)까지 보고되었다.

부작용으로는 lithium 사용시 나타나는 일반적인 부작용으로 진전, 오심, 다뇨, 체중 증가 등이 있고 lithium 독성에 의한 혼동, 실행불능증, 기억력 장애, 경련, EKG 이상소견, 간대성 근경련증(myoclonus) 등을 주의하여야 한다. 특히 세로토닌 활성이 강한 약물과의 병합시에는 세로토닌 증후군을 주의하여야 한다. 또한 간혹 조증이나 경조증이 발생되기도 한다.

용량은 300 1200mg/day, 유효혈중 농도는 0.4 1.1mEq/L 정도로서 비교적 낮은 용량에서도 반응을 보인다. 따라서 lithium의 병합은 300mg/day에서부터 서서히 증량하는 것이 좋다.

(2) 5-HT1A 수용체 길항제 ; pindolol

SSRIs와 함께 pindolol을 병합할 경우 SSRIs의 효과가 나타나기까지의 통상적인 기간을 앞당긴다. Artigas 등(1996)과 Blier와 Bergeron(1995b)은 SSRIs와 pindolol을 병합사용하여 약효가 1주이내에 나타났다고 보고하였다. 작용기전은 dorsal raphe nucleus(DRN)에 위치하는 5-HT1A 수용체는 presynaptic 수용체로서 5-HT neuronal firing을 억제하는 작용을 하기 때문에 선택적 presynaptic 5-HT1A 수용체 길항제인 pindolol은 short-loop negative feedback system을 차단하여 5-HT neuronal firing을 증가시키고 세로토닌 분비를 증가시킨 결과라고 설명이 되고 있다. Pindolol의 이러한 효과는 MAOI와의 병합에서도 나타나지만 TCA와의 병합에서는 나

타나지 않으며 오히려 증상이 악화되는 양상이 나내어 NE보다는 세로토닌의 작용과 관계 있다는 설명을 뒷받침한다.

Pindolol의 용량은 1일 7.5mg t.i.d.이며 천식, 심한 allergy, 심장 전도(cardiac conduction)에 문제가 있는 환자에게는 금기이다.

(3) 5-HT1A 수용체 부분적 효현제 ; Buspiron

Presyanptic 수용체와는 달리 postsynaptic 5-HT1A 수용체도 세로토닌 분비에 관여하며 신경내분비(neuroendocrine) 반응에 관여한다. 따라서 postsynaptic 5-HT1A 수용체에 효현제로 작용하는 buspiron은 5-HT 분비를 증가시켜 항우울 효과 및 항불안효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 특히 buspiron의 대사물인 1-pyrimidinepiperazine(1-PP)는 α 2 adrenergic 길항제로 작용하여 NE분비를 촉진시켜 항우울효과를 나타낸다(Howland 1994). 이러한 이유로 buspiron과의 병합은 nonmelacholic 환자에서 보다 melancholic 환자에서 효과적이다. 또한 buspiron의 병합은 SSRIs의 부작용인 성기능장애, 이갈이(bruxism), 정좌불능증의 개선에 효과적이라는 보고도 있다(Joffe와 Schuller 1993).

용량은 30mg/day이며 3주가량 투여하여 효과가 나타난다. 치료반응율은 59 68%정도이다. 부작용은 거의 없는 것으로 알려져 있으며, 특히 알콜이나 중추신경계 억제제와의 상호작용이 거의 없어 비교적 안전한 조합이라고 할 수 있다. 그러나 조증, 세로토닌 증후군, 성기능장애, 현훈, 오심, 두통, 신경과민, 기면증, 흥분 등의 부작용이 나타날 수 있다.

(4) 5-HT2 수용체 길항제 ; cyproheptadine, nefazodone, trazodone

항히스타민제제로 알려진 cyproheptadine은 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 수용체에 길항제로도 작용하며, 주로 SSRIs복용시 발생되는 성기능장애의 개선을 위해 병합된다. 용량은 4 16mg/day이나 SSRIs의 항우울 효과를 역행시키는 효과를 나타내기도 하여 우울증의 치료목적으로는 별로 바람직한 조합은 아니다.

Nefazodone은 병합 투여되는 모든 종류의 SSRI가 CYP2D6를 억제하므로 nefazodone의 대사물인 mCPP(metaChlorphenylpiperazine)의 혈중 농도를 증가시킨다. 이 mCPP는 5-HT2 길항제인 동시에 불안증 및 우울증을 악화시키며 시력장애를 발생시킨다. 따라서 이 역시 별로 권장할 만한 조합은 아니다.

Trazodone과의 병합은 주로 수면의 개선을 위해 적용되나 일반적으로 우울증상의 개선에는 별로 효과를 보이지 않는다. Trazodone은 약 100mg/day 정도 병합하는 것이 보통이나 이 용량으로 세로토닌 증후군이 발생되었다는 보고도 있어 주의를 요한다. 따라서 50 75mg/day 정도가 적절할 것으로 사료된다.

(5) 5-HT1D 수용체 효현제 ; sumatriptan

Cleare 등(1998)은 주요우울증 환자에서 5-HT1D 수용체의 비정상적 기능에 대해 보고한 바 있다. 아울러 편두통(migrain)과 우울증은 흔히 보이는 복합장애 상태(comorbid condition)로서 SSRIs를 투여할 경우 초기에 두통을 악화시킨다. 따라서 SSRIs를 투여할 경우 두통의 악화를 방지하기 위하여 sumatriptan를 병용할 수 있다. Fluoxetine과와의 병합이 serotonergic syndrome을 비롯한 약물 상호작용을 일으킨다는 보고(Joffe와 Sokolov 1997)가 있지만 Blier와 Bergeron(1995a) 및 Pomp(1998)은 SSRIs와 sumatriptan의 병합이 안전하다고 하였다. 그러나 항우울 효과를 증가시키는 방법으로서의 검증은 아직까지 없었다.

(6) 5-HT3 수용체 길항제 ; cisapride, ondanstrone

Ondanstrone은 주로 항암제 치료환자에서 구토와 오심을 개선시키기 위해 사용되는 약물로서, 5-HT3 수용체에 길항제로 작용하여 5-HT의 분비를 증가시킨다. 따라서 세로토닌의 증가로 항우울 효과를 기대할 수 있으나 아직은 단독 혹은 병합사용으로 항우울 효과가 검증된 바 없다. 다만 cisapride는 SSRI 투여에 의한 위장관계 장애를 개선시키는 목적으로 병용된다. 그러나 Koriech(1995)는 fluoxetine과 ondasetrone을 병합사용할 경우 ondansetrone의 항구토 작용이 감소된다고 보고하였으며, 특히 cisapride와 nefazodone의 병합은 CYP3A3/4의 억제로 cisapride의 대사가 억제되어 심장독성을 유발하므로 주의를 요한다.

2) 도파민 제제 및 흥분제(Dopaminergic agents & stimulants)

(1) 도파민 제제 ; bupropion, bromocriptine

DA transporter inhibitor로 작용하는 bupropion은 자체로 항우울 효과가 있으나, 3개월 이상 투여할 수 없다는 이유로 사용상 제한이 되어 왔다. 따라서 주로 SSRIs 투여시 발생되는 성기능장애의 개선을 위해 단기간 병합 사용되어 왔다. 1993년 Boyer와 Feighner는 fluoxetine(20 60mg/day)과 bupropion(150 450mg/day)을 병합하여 35%의 반응율을 보고하였으나 39%의 환자가 부작용으로 병합치료를 감당하지 못하였다고 보고하였다. 반면 Bodkin 등(1997)은 70%의 반응율을 보였다고 보고한 바 있다.

Bupropion은 에너지와 인지기능 개선에 효과적이며 SSRIs는 불안과 습관적 걱정, 강박증상에 탁월한 효과를 나타내어 우울증 치료의 조화를 이룬다. Bupropion의 용량은 하루 150 300

mg정도이다.

도파민 효현제로 작용하는 bromocriptine은 AD와 병합사용시 57%정도의 반응율을 보이며, 단독투여로도 imipramine이나 amitriptyline과 비슷한 항우울효과를 보인다(Bouras와 Bridges 1982). 단독 사용시 용량은 1.25mg/day를 하루 2번 투여하며 매 2주마다 1.25mg씩 증량하여 최고 20 30mg/day까지 투여할 수 있다. 그러나 일반적인 병합 방법은 아니다.

(2) 흥분제 ; dextroamphetamine, methylphenydate, pemoline

Dextroamphetamine, methylphenydate, pemoline은 모두 DA와 NE의 분비를 증가시키며 동시에 재흡수를 차단한다. 이들 흥분제는 복합 장애(comorbidity)가 없는 환자들을 대상으로 한 연구에서 위약에 비해 효과가 없었으나(Warneke 1990), 일부에서는 효과가 있는 것으로 보고되기도 하여 특별한 군에서는 적용가능성을 시사한다. 대조군이 없는 연구에서 dextroamphetamine의 경우 5 40mg/day 투여로 57%정도 반응율을 나타내며, pemoline은 10 15mg/day 투여로 50% 정도의 반응율을, methylphenydate는 18.75 112.5mg/day 투여로 60%의 반응을 나타냈다고 보고된 바 있다(Feighner 등 1985 ; Fawcett 등 1991).

하지만 이 약물들은 중독 및 남용의 소지가 많아 병합사용 및 단독사용이 권장되는 편은 아니다. 다만 초기 약물의 순응도를 높이고 치료효과를 증가시키기 위한 전략의 하나로 사용된다.

병합시 흔히 나타나는 부작용으로는 조루, 기립성 저혈압, 혈압상승, 몸 떨림현상(pemoline), 기억력 장애, parkinson양 증후군, 몽유병(dextroamphetamine), 피로, 불안정한 걸음걸이, 체중 증가, 경조증 혹은 조증의 발생 등이 있다.

3) Hormon 제제

(1) AD와 갑상선 호르몬 제제 ; T3, T4

T3와 TCAs의 병합효과는 lithium과 비슷한 것으로 보고되었다(Joffe 등 1993). 작용기전으로는 T3가 noradrenergic 수용체 민감성 증가, noradrenergic neurotransmission의 효능의 증가, 미묘한 갑상선기능 이상을 개선시켜 항우울효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. Thyroxine(T4)은 T3에 비해 반감기가 길지만 T3병합시 반응율은 53%정도인 반면 T4의 경우 19%정도로서 T3의 병합이 효율적이다. T3와 AD의 병합시 효과는 빠르면 1주이내에 나타난다(Goodwin 등 1982).

T3의 병용은 하루 25 50ug의 용량으로 시작하여 1주이내에 반응이 없으면 50ug으로 증량한다. 반응이 나타나면 60일간 투여한 후 매 3일마다 12.5ug씩 감량한다. 만약 증상이 재발되면 다시 T3의 투여를 해야 한다. 특히 T3 50um/day의 투여는 ECT시행에 따른 효과를 괄목할 만큼 빠르게 나타낸다고 보고된 바 있다(Goodwin 등 1982).

그러나 관상동맥질환이나 고혈압, 부정맥, 갑상선질환이 있는 환자에서는 주의하여 사용해야 한다.

(2) Estrogen

갱년기나 산후 우울증에서 estrogen 단독 투여 혹은 항우울제와 병합사용의 항우울효과는 불분명하다. 다만 난치성 우울증 여자환자에서 estrogen과 항우울제와의 병합이 효과가 있다는 보고(Sherwin 1991)가 있으며, 특히 재발성 산후 정동장애에서 estrogen이 예방효과가 있는 것으로 알려져 있다(Sichel 등 1995). 이때 estrogen의 하루 용량은 5 25mg 정도이다.

작용기전으로는 rat를 이용한 실험으로 estrogen이 striatum, hippocampus, substantia nigra, hypothalamus에서 도파민과 세로토닌의 modulation에 작용하며, binding site를 변화시키고, pre-와 postsynaptic 수용체에 영향을 미치며, 효소(enzyme)의 파괴를 활성화하고, neuronal firing에 직접 관여한다는 보고(Clarke와 Maayani 1990) 등으로 추정할 수 있다.

그러나 estrogen은 양극성 장애에서 주기를 가속화시키고, TCAs의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

(3) Sterid 억제제 ; aminoglutethimide, ketoconazole, metyrapone

우울증에서 HPA(Hypothalamic-Pituitary-adrenal) axis의 이상이 있을 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. 따라서 steroid 억제약물들과 AD를 병용할 경우 HPA axis의 이상을 복원시켜 우울증상이 개선될 수 있다. 실제로 부분적 개선 혹은 치료저항성 우울증 환자들에서 steroid 억제제를 병용투여 하여 호전되었다는 보고가 있다(Murphy 등 1991 ; Amsterdam 등 1994). 따라서 steroid 억제제는 향후 단독으로 혹은 병용투여로 항우울 효과를 나타낼 것으로 기대되는 약물이다.

4) 선택적 cAMP phosphodiesterase 차단제 ; rolipram

내인성 우울증에서는 noradrenaline(NA) 수용체와 adenylate cyclase/cAMP-phosphodiesterase 계의 활성이 증가된다는 이론에 근거한 방법이다. Horowski와 Sastre(1985)는 200명의 내인성 우울증 환자를 대상으로한 개방성 연구에서 선택적 cAMP phosphodiesterase 억제제인 rolipram(3mg/day)을 투여하여 12시간에서 10일 사이에 150명이 상당히 호전되었다고 보고하였다. 아직 충분한 자료가 없어 단언하기에 어려움이 있지만 이 방법 역시 관심을 가질 수 있을 것이다.

5) 항경련제(Anticonvulasants)

기분안정제(Mood stabilizer)로도 분류되는 항경련제제들의 기본적인 작용기전은 ① sodium, potassium, calcium cond-

uctance에 대한 transmembrane ionic effects(Heinemann 등 1995) ② 1차 신경전달물질과 cyclase를 포함한 2차신경전달물질, inositol mechanism, calcium 길항, G protein 기능에 작용하는 것이다(Schmutz 등 1992 ; Walden 등 1992).

Carbamazepine은 기분 안정제의 기본적 작용 이외에 β-receptor mRNA를 upregulation시키는 것에 의해 tertiary neurotransmission을 조절하여 항우울 효과를 나타낸다(Chen 등 1992). 이에 1주동안 imipramine과 carbamazepine을 병합 투여한 경우가 4주 동안 imipramine 단독 투여한 경우보다 우수하다는 보고(Sethi와 Tiwari 1984)도 있다. 특히 치료저항성 혹은 신체증상을 호소하는 만성우울증 환자, 양극성 우울증에서 효과적이다. 그러나 TCA와의 병합시 hydroxy TCA metabolites를 증가시켜 심장독성을 발생시킬 수 있다. 반면 SSRIs와 병합시 carbamazepine의 혈중 농도에는 변화가 없다. 따라서 carbamazepine은 항우울제와 함께 주로 저녁에 한번 100 400mg/day 정도 투여한다. 하지만 간 및 심장 질환자, 혈액이상증(blood dyscrasia) 환자에게는 금기이다.

Valproate은 자체가 GABAergic 효과를 나타내어 항우울효과를 나타낸다(Davis 등 1996). 주로 bipolar type I, schizoaffective, cyclothymia, bipolar type II, rapid cycling unipolar affective disorder 환자에서의 우울증상들의 예방 및 치료에 효과적이다. 하루 용량 1200 1500mg에서 66% 치료반응율을 보인다. 간 기능 저하환자에게서는 금기이다. 특히 fluoxetine과의 병합시 valproate의 혈중 농도가 증가되므로 주의를 요한다.

최근 lamotrigine, gabapentine도 항조증 및 항우울 효과가 있다고 알려지고 있다. 특히 gabapentine은 안전하고 tolerable하다. 그러나 lamotrigine은 아직 용량을 정하기 어렵고 위중한 피부발진(rash) 등의 부작용으로 철저히 주의를 해야 하므로 안심할 수 없다. 우울증 치료를 위한 병합을 목적으로 이 두 약물이 병합 사용된 예는 없다.

7) 항정신병 약물들

정신병적 우울증(psychotic depression)이 25%정도 된다고 하여도 항정신병 약물의 병합이 정신병적 증상을 목표로 하는 것만은 아니다. 그 경우에도 AD를 병용 투여하는 편이 훨씬 효과적이다. 주요 작용기전은 병합한 AD의 대사를 경쟁적으로 억제하여 AD의 혈중 농도를 높이는 것으로 알려져 있다.

AD와의 병합을 위해 주로 perphenazine이(4 20mg/day)이 사용되어져 왔으며, haloperidol과의 병합은 중등도의 반응율(약 20 30%)을 보인다. 임상에서는 stelazine이 정신작용을 명료하게 해준다는 이유로 병용되는 경우도 흔하다.

비전형적 항정신병 약물이 지닌 5-HT2 수용체 차단효과는 항우울효과를 기대할 수 있다. Dassa 등(1993)은 정신병적 증세가 동반된 치료저항성 우울증 환자로서 여러 약물뿐 아니라 ECT로도 증세의 개선이 없던 40세 여자환자에게 clozapine을 투여하여 호전시켰다고 보고한 바 있으며 Jacobsen(1995)은 4명의 우울증 환자가 포함된 20명의 정동자애 환자들 중 17명에서 AD와 risperidone을 병용 투여하여 우울증 환자 4명 전원이 완전 관해된 결과를 보고하여 향후 비전형적 항정신병 약물들은 적어도 치료저항성 우울증 환자에게 유효할 것임을 시사하고 있다. 그러나 cloza[ine, risperidone, olazapine이 AD와 병합사용된 보고들이 몇 있으나 기대하는 만큼의 효과는 나타나지 않았다. 또한 clozapine은 강박장애환자 및 bulimia 환자의 증상을 악화시키며, 심각한 체중증가를 유발하므로 주의를 요한다.

8) 다른 계통의 항우울 약물 병합

(1) TCAs(or SSRIs) plus MAOIs

일반적으로 TCAs와 MAOIs의 병합은 위험한 것으로 알려진 것과는 달리 비교적 안전하고 효과적인 조합이다(Bernstein 1995). MAOIs와 TCAs의 병합이 효과가 없는 경우는 위험으로 인한 심리적 부담으로 용량이 매우 적었던 경우가 대부분이다. 따라서 충분한 용량을 사용할 필요가 있다. 다만 MAOIs를 투여받고 있던 환자에게 TCAs를 병용하는 경우가 반대의 경우

Table 3. Time to augment

1. maximally tolerated therapeutic dosage
2. duration ; 4 - 6 weeks
3. response ; partial or non responder
4. for specific purpose

Table 4. Clinical considerations for selecting antidepressants augmentation

Treatment	level of supporting evidence	Safety	Tolerability	Caution or special monitoring
lithium	+++	++	++	lithium level., thyroid & renal function
T3	+++	++	++	Thyroid function
Buspiron	++	+++	+++	No specific safety concern
Pindolol	++	+	++	BP, Heart rate, asthma, severe allergy, cardiac conduction
Da agonist	+	+	+	Abuse, nausea, BP change
Anticonvulsants	+	+	++	Pharmacokinetic interaction
Antidepressants	+	+	+	Safety varies according to combination, risk of drug interaction

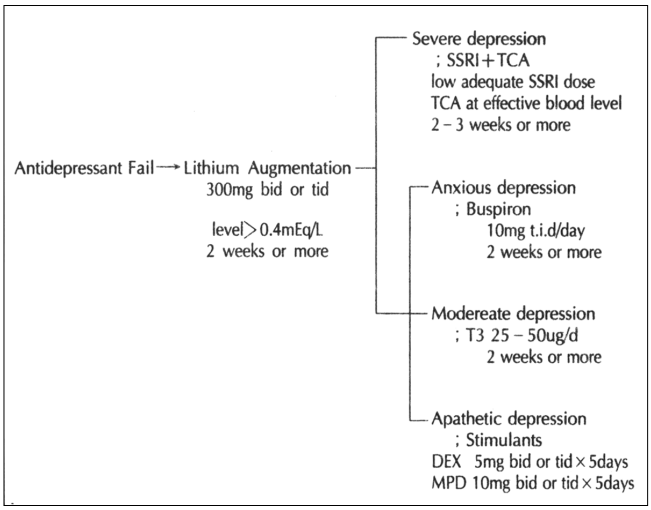

Fig. 1. Algorithm for selection of an augmentation strategy. DEX : dextroamphetamine, MPD : methylphenidate.

보다 위험하므로 TCAs는 소량씩 서서히 증량해야 한다. Amitriptyline이나 trimipramine과 MAOIs의 병합은 고혈압 위기나 세로토닌 증후군발생위험이 비교적 적은 조합이며 특히 MAOIs 가운데 phenelzine이 다른 약제들보다 안전하다.

Clomipramine과 SSRIs는 MAOIs와 병합시 세로토닌 증후군의 위험성이 크므로 피하는 것이 좋다. 일반적으로 MAOI들은 SSRIs와의 병합시 치명적인 세로토닌 증후군의 위험이 있다. 그러나 11명의 환자를 대상으로한 moclobemide와의 병합연구(Joffe와 Bakish 1994)에서 불면증이 주요 부작용이었지만 8명에서 호전되었으며 안전했다는 보고도 있다.

(2) SSRIs plus TCAs

Desipramine과 fluoxetine의 병합이 각 약물을 단독 투여했을 때보다 중추신경계의 β-receptors의 down regulation을 좀 더 빨리 유발시킨다는 보고(Baron 등 1988) 이후 TCA와 SSRI의 조합이 유효하다는 결과들이 있었다. Seth 등(1992)은 nortriptyline과 fluoxetine, sertraline, fluvoxamine을 병합한 모든 환자에서 증상이 호전되었다고 보고하였다. 또한 Nelson 등(1991)은 desipramine과 fluoxetine의 조합이 가장 빨리 효과를(1주 이내) 보였다고 하였다. 그러나 아직 더 많은 대조연구가 필요하다.

SSRIs는 24시간 이내에 TCAs의 혈중 농도를 급격히 증가시킬 수 있다. 따라서 TCAs를 투여받고 있던 환자에게 SSRIs를 병용할 경우는 TCAs를 먼저 서서히 감량한 후(nortriptyline의 경우 1일 30mg, imipramine의 경우 1일 50 75mg까지) SSRIs를 병합하는 것이 안전하며, SSRIs를 투여받고 있던 환자에게 TCAs를 병용할 경우는 TCAs를 소량에서부터 서서히 증량하여야 한다.

(3) SSRIs plus beta-adrenergic agonist ; propranolol

Propranolol은 presynaptic 5-HT 분비를 증가시킨다. 그러나 augmentation을 위해 흔히 사용되는 약제는 아니다. 다만 propranolol의 병합이 fluoxetine에 의한 정좌불능증 및 그와 관련된 자살사고를 개선시킨다는 보고가 있다(Fleischhacker 1991). 병합시 부작용으로 심장마비가 발생될 수 있다.

3. 병합치료의 시기 및 방법선택

우울증의 약물의 병합치료는 아직 제한점이 있어 일단은 단독 약물치료방법을 충분하고 적절하게 시행되고 난 후 선택되어져야 한다. 아울러 병합의 방식은 일단 증강(augmentation)의 방법이 안전할 것이다(표 3). 또한 약물의 병합 사용시 많은 여전히 주의를 기울여야 할 필요가 있다(표 4).

이상의 내용에 따른 우울증 치료를 위한 약물병합치료의 개괄적인 지침은 그림 1에 나타내었다.

결 론

우울증에서 약물치료가 효과적이나 몇 가지 단점이 여전히 지속되는 가운데 약물의 병합투여는 관심이 증대되고 있다. 이에 우울증의 약물병합 치료를 이해하기 위하여 몇 가지 전략들을 검토하였다.

하지만 아직 분명한 기전과 안전성이 확증되지 못한 상태이다. 향후 중추신경계의 신경전달물질(neurotransmitter)들 사이의 좀 더 분명한 상호작용을 이해하고, 생물학적 배경에 근거한 우울증의 아형분류 등에 대한 좀 더 많은 연구가 이루어지면 우울증의 치료목표, 증상에 초점을 맞춘 약물병합의 임상적 경험들이 축적될 것이며, 그에 따라 약물병합의 타당성과 안전하고 효과적인 방법들이 마련될 것이다.

따라서 현재로서는 비교적 많은 자료들이 있는 lithium, T3, pindolol 정도가 우선 선택될 수 있는 방법들이다.

중심 단어 : 우울증 · 약물치료 · 병합 · 증강.

참고문헌

Amsterdam JD, Rosenweig M, Mozley PD(1994) : *Assessment of adrenocortical activity in refractory depression ; steroid suppression with ketoconazole. In ; Nolen WA, Zohar J, Roose SP, et al. Refractory Depression ; Current strategies and future directions. Lodon, England ; John Wiley & Sons, pp199-210*

Artigas F, Romero L, Perez V, Alvarez E(1996) : *Augmenttaion of antidepressant effects with 5-HT1A antagonists. Basic and clinical studies. European Neuropsychopharmacology 6 : 16*

Baron BM, Ogden AM, Siegel BW, Stegman J, Ursillo RC, Dudley MW(1988) : *Rapid down regulation of b-adrenoreceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. Europian J Ph-*

armacology 154：125-134

Bernstein JG(1995)： *Handbook of drug therapy in psychiatry. 3rd ed., St. Louis, Mosby, pp112-152*

Blier P, Bergeron R(1995a)： *The safety of concomitant use of sumatriptan and antidepressant treatment. J Clin Psychopharmacol 15：106-109*

Blier P, Bergeron R(1995b)： *Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacology 15：217-222*

Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, et al(1997)： *Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. J Clin Psychiatry 58：137-145*

Bouras N, Bridges PK(1982)： *Bromocriptine and depression. Curr Med Res Opin 8：150-153*

Boyert WF, Feigner JP(1995)： *The combination of fluoxetine and bupropion. Presented at the Annual meeting of the APA, May 27*

Brown, Harrison(1992)： *Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? Psychopharmacol Bull 28：253-256*

Chen G, Hough C, Manji H, et al(1992)： *Desipramine and carbamazepine modulate beta adrenergic receptors and beta mRNA in vitro. Clin Pharmacol Ther 51：190*

Clarke WP, Maayani(1990)： *Estrogen effects on 5-HT1A receptors in hippocampal membranes from ovariectomized rats；Functional and binding studied. Brain Res 518：287-291*

Cleare AJ, Murray RM, Sherwood RA, Okeane V(1998)： *Abnormal 5-HT1D receptor function in major depression；a neuropharmacological challenge study using sumatriptan. Psychol Med 28(2)：295-300*

Dassa D, Kaldjian A, Azorin JM, et al(1993)： *Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. Br J Psychiatry 163：822-824*

Davis LL, Kabel D, Patel D, et al(1996)： *Valproate as a antidepressant in major depressive disorder. Psychopharmacol Bull 32：647-652*

Dunner DL, Dunbar GC(1992)： *Optimal dose regimen of paroxetine. J Clin Psychiatry 53(Sup 2)：21-26*

Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM(1994)： *Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression；double blind, controlled study. Am J Psychiatry 151：1372-1374*

Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, et al(1991)： *CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment refractory depression. J Clin Psychopharmacol 11：127-132*

Feighner JP, Herbstein J, Damllouji N(1985)： *Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy of treatment resistant depression. J Clin Psychiatry 46：206-209*

Fleischhacker WW(1991)： *Propranolol for fluoxetine induced akathisia. Bio Psychiatry 30：531-532*

Goodwin FK, Prange AJ, Post RM, Muscettola G, Lipton MA(1982)： *Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic non-responders. Am J Psychiatry 139：34-38*

Heninger GK(1986)： *Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. Am J Psychiatry 143：1387-1392*

Horowski R, Sastre HM(1985)： *Clincal effects of the neurotropic selective cAMP phosphodiesterase inhibitor Rolipram in depressed patients：Global evaluation of the preliminary reports. Current Therapeutic Research 38(1)：23-29*

Howland RH(1994)： *Biochemical and clinical effects of buspirone augmentation. J Clin Psychiatry 55：264*

Jacobsen FM(1995)： *Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 56：423-429*

Joffe RT, Bakish D(1994)： *Combined SSRI-Moclobemide treatment of psychiatric illness. J Clin Psychiatry 55(1)：24-25*

Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, McDonald C(1993)： *A placebo controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of TCA in unipolar refractory depression. Arch Gen Psychiatry 50：387-393*

Joffe RT, Schuller DR(1993)： *An open study of buspiron augmentation of SSRI in refractory depression. J Clin Psychiatry 54：269-271*

Joffe RT, Sokolov ST(1997)： *Coadministration of fluoxetine and sumatriptan；the Canadian experience. Acta Psychiatry Scand 95：551-552*

Katona CLE, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al(1995)： *Placebo controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lefepramine. Br J Psychiatry 166：80-86*

Koriech OM(1995)： *Fluoxetine treatment compromise the antiemetic efficacy of ondansetron in cancer patients. Clin Oncol 7：371-372*

Lenox RH, Maaj HK, Mememoth CB(1993)： *Textbook of Psychopharmacology. Washington DC；APA Press, pp379-430*

Montigny C, Cournoyer G, Motistte R, Langlois R, Caille G(1983)： *Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant resistant unipolar depression. Arch Gen Psychiatry 40：1327-1334*

Murphy BE, Dhar V, Ghardirian AM, et al(1991)： *Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. J Clin Psychopharmacology 11：121-126*

Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jatlow PI(1991)： *A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. Arch Gen Psychiatry 48：303-307*

Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, et al(1989)： *The short and long term efficacy of paroxetine HCl, B；data from a double blind cross over study and from a year long trial vs imipramine and placebo. Psychopharmacol Bull 25：272-276*

Pomp E(1998)： *Interaction between sumatriptan and SSRIs. Tidsskr Nor Laegeforen 118(18)：2809-2810*

Quitkin FM, McGrath JP, Stewart JW, et al(1996)： *Chronological milestones to guide drug change；when should clinicians switch antidepressant? Arch Gen Psychiatry 53：785-792*

Schmutz M, BruggerF, Bukri H, et al(1992)： *Antiepileptics and the hippocampus. In：Trimble MR, Bowig TG, eds. The temporal Lobes and the Limbic System. Petersfield, UK：Wrightson Biomedical Publishing, pp91-99*

Seth R, Jennings AL, Bindman J, Phillips J, Bergman K(1992)： *Combination treatment with noradreneraline and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. Br J Psychiatry 161：562-565*

Sethi BB, Tiwari Sc(1984)： *Carbamazepine in affective disorders. In：Emrich HM, Okuma T, Muller AA, eds. Anticonvulsants in affective disorders. Amsterdam, The Netherlands：Excerpta Medica, pp167-176*

Sherwin BB(1991)： *Estrogen in refractory depression, In；Adv-*

ances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2. Ed by Amsterdam JD, New York, Raven Press, pp209-218

Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, Ruttenberg A, Rosenbaum JF(1995)：*Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. Biol Psychiatry 38：814-818*

Thase, Rush AJ(1995)：*Treatment resistant depression. In；Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology；The 4th Generation of Progress. New York, NY；Raven Press, pp1081-1097*

Warneke L(1990)：*Psychostimulants in psychiatry. Can J Psychiatry 35：3-10*

Walden J, Grunze H, Bingmann D, et al(1992)：*Calcium anta-gonistic effects of carbamazepine as a mechanism of action in neuropsychiatric disorders；studies in calcium dependent model epilepsies. Eur Neuropsychopharmacol 2：455-462*