



최 호 진

한양대구리병원 신경과

New antidepressants and antipsychotics

Hojin Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

The antidepressant and antipsychotic drugs are a set of agents with a wide range of different pharmacologic effects. It is used for symptomatic treatment in various neurological diseases. Antidepressants are commonly used in the clinical treatment of depression and anxiety. However, the mechanism of action of medications used in the treatment of neurological disorders remains unclear. Atypical antipsychotics cause fewer extrapyramidal problems than typical antipsychotics, but they can cause still many side effects such as heart problem or metabolic disturbances. Understanding the mechanisms of action and clarifying the diagnosis may enhance the treatment outcome in neurological diseases. In this review, we analyzed clinical pharmacology for each drug within a class and discussed clinical strategies for administering currently available antidepressants and antipsychotics widely used for various neurological diseases.

Key Words: antidepressant, antipsychotics, clinical pharmacology

서론

최근 뇌졸중, 뇌전증, 치매 혹은 파킨슨병과 같은 퇴행성 질환에서 동반되는 우울증이나 행동장애에 대한 증상 관리에 관심이 많아지면서 신경과 영역에서도 항우울증약물이나 항정신병약물의 투여가 점차 늘어나고 있다. 특히 지난 20여 년동안 새로운 항우울증약물과 항정신병약물이 개발되면서 우울증이나 주요 행동장애에 대한 약물치료도 급격히 변화하고 있다. 본문에서는 최근 임상 진료 현장에서 주로 쓰이는 항우울증약물과 항정신병약물에 대해서 알아보려고 한다.

본론

1. 항우울증약물

과거에는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)를 가장 많이 사용되어 왔지만 최근에는 선택적 serotonin 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)가 가장 널리 쓰이고 있다. 특히 지난 2017년부터 신경과 전문의도 4대 신경계 질환에 동반된 우울증에 대해서는 SSRI의 투약 제한이 없어지면서 더더욱 처방이 늘어나고 있다. 그 외에도 선택적 serotonin norepinephrine 재흡수 억제제(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)의 사용도 증가하는 추세이다. 일반적으로 항우울제간에 항우울 효과는 큰 차이가 없는 것으로 여겨 지고 있지만, 약리적 작용에 따라 항우울 효과 및 부작용 측면에서는 다양한 특성을 보인다

1) Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI

SSRI는 시냅스 전 신경세포에서 serotonin 재흡수를 선택적으로 차단하여 serotonergic effects를 항진시킨다. SSRI계 약물

Address for correspondence: Hojin Choi, MD, PhD
Department of Neurology, Hanyang University Guri Hospital, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea Tel: +82-31-560-2260 Fax: +82-31-560-2267 E-mail: chj@hanyang.ac.kr

개개의 특성에 따라 norepinephrine 재흡수 차단, dopamine 재흡수 차단, anticholinergic 효과는 서로 다르게 나타난다. SSRI에는 paroxetine, fluoxetine, sertraline, escitalopram 등이 있다. SSRI는 우울증상과 불안장애를 조절하는데 널리 쓰이고 있다. 이외 공황장애, 사회불안장애, 범불안장애, 외상후 스트레스장애 등 다양한 불안장애에서도 SSRI가 효과적이다. 식이장애에서 탄수화물에 대한 갈망, 체중, 음식 섭취 등을 조절하여 주는 효과가 있으며 동반된 기분장애에도 효과적이다. 또한 인격장애와 관련된 분노, 충동성, 공격성에도 효과적이다. SSRI는 부작용 측면에서 이전의 항우울제보다 상대적으로 안전하다는 면에서 사용이 증가되어 왔다. 과잉 투여시에도 치명적인 결과는 드물고, TCA에 비하여 부작용으로 인한 약물 중단율도 낮다. 그러나 특히 초기에 고용량 투여시 위장관계 부작용이 흔하고 중추신경계활성화 때문에 환자들이 불면, 불안, 흥분을 경험하기도 한다. 최근에는 성기능 장애, 위장관계 출혈 가능성 등의 부작용에 대한 관심도 증가하고 있다.

2) Selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI

SNRI는 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제하는 이중 기전 항우울제로 현재까지 venlafaxine, duloxetine 등이 개발되어 사용되고 있다. Venlafaxine은 SSRI에 비하여 우울증상의 개선에 빠른 효과를 보이고 반응률과 관해율이 높다는 연구결과들이 있었으나 아직까지 충분한 근거는 부족하다. SNRI 계열 약물 역시 불안장애에 효과적인 것으로 알려져 있으며 특히 venlafaxine의 경우 범불안장애에 대한 효과와 함께 주의력결핍과잉행동장애, 사회공포증 등에도 효과적이라는 보고가 있다. Duloxetine은 효과 면에서는 venlafaxine과 유사하며 부작용 측면에서는 대부분 SSRI와 유사한 양상을 보인다. 그러나 venlafaxine에서 SSRI와 다른 부작용 중 하나는 고혈압이다. 이는 noradrenergic system에 대한 venlafaxine의 영향 때문으로 생각되는데, 용량 의존적으로 발생한다. Duloxetine의 경우 혈압 상승은 없는 것으로 알려져 있으나 venlafaxine에 비하여 위장관계 부작용은 좀 더 흔하다.

3) 다른 기전의 항우울증약물들

Bupropion은 dopamine, norepinephrine의 재흡수를 억제하는 항우울제로 여러 유형의 우울 증상에 효과적이다. Bupropion은 또한 금연 치료 약물로 FDA 승인을 받았으며 성기능 장애가 드물기 때문에 SSRI 치료 중 성기능 장애가 발생한 환자에서 사용될 수 있다. 그러나 고용량의 경우 뇌전증의 위험성이 증가된다는 보고가 있어서 주의가 필요하다. Mirtazapine은 시냅스

전 alpha2-adrenergic receptor를 길항하여 norepinephrine의 방출을 증가시키며, 이는 serotonin 신경 세포의 alpha1-adrenergic receptor를 자극하여 serotonin 방출을 증가시킨다. 또한 5-HT2, 5-HT3, H1 수용체를 억제한다. 효과 측면에서 SSRI와 비교할 때 신속한 항우울, 항불안 효과를 보인다는 결과들이 있으며 우울증 이외에 공황장애, 범불안장애, 외상후 스트레스장애 등 다양한 불안장애에도 효과적이다. 그러나 절반 가까운 환자에서 나타나는 과도한 진정 작용과 일부 환자에서 나타나는 식욕 증가 및 체중 증가는 장기 복용의 경우 문제가 될 수 있다.

2. 항정신병약물

Haloperidol, chlorpromazine 등 정형 항정신병약물은 오랫동안 조현병 등의 치료에 사용 되어 왔으며, 최근에는 추체의외로 증상 발생 등의 부작용이 적은 비정형 항정신병약물이 활발하게 사용되고 있다. 정형 항정신병약물은 dopamine-2 (D2) 수용체 길항제로 주로 작용하는 반면 비정형 항정신병 약물은 D2 수용체 이외에도 serotonin-2a (5-HT2a) 수용체 길항제로도 주 작용을 한다. 비정형 항정신병약물에는 risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole 등의 약물이 있다.

1) Risperidone

Risperidone은 D2 수용체에 강한 길항작용을 나타낸다. 조현병과 양극성 조증 환자에서 흔히 사용되며, 치매환자의 초조(agitation) 증상에 대하여 사용될 수 있는데 이 경우에는 1-3mg/day의 저용량이 투여된다. Risperidone은 아직까지 우울증이나 불안장애에 허가되지는 않았지만, 일부 연구들에 의하면 저용량의 risperidone 부가요법은 치료저항성 우울증에 효과적이었다.

2) Olanzapine

Olanzapine은 D2, 5-HT2a 수용체뿐만 아니라 5-HT2c 수용체를 차단한다. 이론적으로 5-HT2c 수용체 차단은 dorsolateral prefrontal cortex의 dopamine 활성을 증가시켜 주의, 집중, 실행 기능 등을 향상시킨다. 한편으로는 histamine-1 수용체, muscarine 수용체를 차단하여 변비, 졸음, 체중 증가, 대사성 부작용 등의 위험성을 높일 수 있다. Olanzapine은 조현병, 양극성 장애 조증, 우울증 및 혼재성 삽화에 효과적이며 양극성 장애의 유지기 치료에도 효과적으로 알려져 있다.

3) Quetiapine

Quetiapine은 D2 수용체에는 낮은 친화도를 보이며 5-HT2a,

5-HT_{2c}에는 높은 친화도를 보여 추체외로계 부작용이 적고 인지 기능 저하 증상이 덜한 효과가 있다. 이 때문에 섬망의 치료나 치매환자의 이상행동 치료에 우선적으로 선택되고 있는 약물 중의 하나이다. 또한 quetiapine의 대사체인 norquetiapine은 항불안제인 buspirone과 유사한 5-HT_{1a} 수용체 작용 효과와, 항우울제인 venlafaxine, duloxetine 등과 유사한 norepinephrine 재흡수 억제 효과를 보여 항우울, 항불안 효과가 있는 것으로 생각된다. Quetiapine의 부작용으로는 과도한 진정효과가 가장 흔하며, 추체외로계 부작용과 대사성 부작용의 위험성은 상대적으로 낮다

4) Aripiprazole

Aripiprazole은 D₂, D₃ 수용체의 부분 작용제로 대부분의 비정형 항정신병약물과는 다른 작용 기전을 가지고 있다. D₂ 수용체에 대한 작용은 정신병적 증상이나 조증 증상에 대한 효과와 관련되며 D₃ 수용체에 대한 작용은 인지기능 저하 방지와 항우울 효과와 관계되어 있을 것으로 생각된다. 또한 aripiprazole은 5-HT_{2a}, 5-HT_{1a}에 대한 작용 역시 가지고 있어 인지기능 유지, 항우울 효과와 더불어 추체외로계 부작용의 감소 효과를 보일 것으로 기대된다. 부작용을 살펴 보면 좌불안석증(akathisia)의 발현 빈도가 높다는 점이 특징적이어서 이 부분

에 대한 주의가 필요하며 체중 증가나 대사성 부작용의 가능성은 매우 낮은 것으로 알려져 있다.

결론

이상에서 살펴본 바와 같이 항우울증약물과 항정신병약물은 각각의 약제마다 작용 기전이 다양하고 이에 따라 효과와 부작용도 달라진다. 따라서 이러한 약제를 적절히 사용하기 위해서는 각 약물의 특성에 대한 이해가 필수적이다. 각 약물에 대한 보다 깊은 이해를 통해서 환자의 특성에 맞는 약물의 선택이 이루어질 수 있도록 많은 노력이 지속되어야 할 것이다.

References

1. Schwartz TL, Stahl SM. Treatment strategies for dosing the second generation antipsychotics. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:110-117
2. Lee HS. *Clinical neuropsychopharmacology*. Seoul: ML Communication; 2009.
3. Woo YS, Bahk WM. Recent advances in the pharmacotherapy of psychiatric disorders. *J Korean Med Assoc* 2011; 54: 1061-1069.
4. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353:1819-1834.