우울증 치료에서의 어려운 문제들*

민 경 준**†

Difficult Clinical Problems of Treatment in Depression*

Kyung-Joon Min, M.D.**†

ABSTRACT

Whenever a clinician manages the patients with depression, he may meet various problems that make it difficult to treat them. Even though he has good skills and knowledge about depression, some barriers will be appear during his practice. In general, the difficulties in treating depression are treatment-resistance, adverse effects of antidepressants, pregnancy in female patients, comorbid medical conditions, poor compliance, drug-drug interactions, and so on, which are related with pharmacological treatments. Here, only the two of them, the treatment-resistant depression and difficult problems concerned with pregnancy, were discussed.

Some level of treatment resistance is the norm rather than the exception. As the treatment failure stems from inadequate treatment, it is important that the clinician should prescribe medications with sufficient doseage and adequate duration. And to overcome the treatment resistant depression the polypharmacy is necessary, in that case, the side effects and toxicities should be explored and managed immediately. So the clinician have to learn more about the pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms of each drugs used in treatment of depression.

When the risk of the fetus by the exposure is higher than the risk of untreated maternal psychiatric disorder, psychotropic medications should be used during pregnancy. Women who are maintained on psychotropics and become pregnant, as well as women with the new onset of psychiatric symptoms during pregnancy, should be carefully reassessed. However, data concerning the potential risk of long-term behavioral changes following prenatal exposure to psychotropics is rare, so further longitudinal follow-up studies are needed.

KEY WORDS : Depression · Treatment-resistance · Pregnancy.

서 론

어느 분야에서나 마찬가지로 초심자에게는 모든 것이 어렵지만 많은 것을 경험한 숙련가들은 남보다 많은 자신감을 갖게 된다. 따라서 환자 치료에 있어 임상적인 어려운 문제라는 것은 개인적인 경험에 따라 그 내용이 다를 수 있다.

일반적으로 치료 저항이 우울증 치료에서 어려운 문제 중의 하나일 것이다. 뿐만 아니라 약물에 대한 부작용, 임신과 연관된 문제, 신체적인 질병이 동반된 경우, 약물 상호 작용의 문제 등 우울증의 약물 치료에 있어 고려해야 할 점들이 많이 있다. 이러한 것들 하나 하나가 다 중요한 문제로 다루어질 수 있는 내용들이나 여기서는 치료 저항과 임신에 관한 것을 다루고자 한다.

*본문의 요지는 2001년도 대한생물정신의학회 춘계학술대회에서 발표하였음

**중앙대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea
†교신저자 : 민경준, 100-272 서울시 중구 필동 2가 82-1
전화) (02) 2260-2172, 전송) (02) 2279-8474
E-mail) mind61@chollian.net

우울증은 치료에 대한 반응이 양호한 것으로 되어 있어 임상가들이 비교적 안심을 하게 된다. 그러나 통상적으로 항우울제에 대한 반응율은 60~70%에 불과하며, 장기적인 추적 조사에 따르면 우울증 환자의 15%는 결국에는 거의 모든 항우울제에 대해 치료 저항을 가지게 되므로 치료가 쉽지 않다는 것을 알 수 있다(Fawcett 1994 ; Keller 등 1992 ; Roose 등 1986).

선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors ; SSRIs)가 정신과 치료에 도입된 이래로, SSRIs가 일차진료기관, 특히 정신과 이외의 타과에서 널리 처방됨에 따라 부적당한 치료가 늘어나므로 정신과 의사들은 불충분한 항우울제 치료와 치료 저항 우울증에 대한 관심을 더 기울여야 한다(Clary 등 1990 ; Nelson과 Dunner 1993). 대부분의 환자가 치료를 잘 받아서 성공적인 결과를 얻지만, 실제적으로는 잔여 증상을 가진다. 따라서 임상가들은 이러한 치료 저항의 문제에 많은 관심과 주의를 기울여야 한다.

한편 임신을 했거나 임신을 원하는 환자들의 경우 치료 계획을 세우기가 쉽지 않다. 임신 중 정신장애의 유병율이 높고 약물 중단에 따른 재발의 위험성이 높아서 약물이 더 필요해지지만, 약물투여를 지속하는 경우 태아의 안전이 보장되지 않기 때문이다(Cohen 1997).

이러한 치료 저항과 임신에 관한 문제들은 앞으로 여러 가지 신약이 개발되고 있으므로 이런 문제들을 해결하기 위해서는 충분한 연구가 지속되어야 한다.

본 론

1. 치료저항 우울증(Treatment-resistant depression ; TRD)

1) 치료저항 우울증의 정의(Definition of treatment-resistant depression)

TRD에 대한 명확한 정의는 여러 사람들간에 의견의 일치가 부족한 실정이다(Fava와 Davidson 1996). 더욱이 20년 전에는 충분한 치료로 간주되었던 것이 현재는 불충분한 치료로 여겨진다(Halbreich와 Montgomery 2000). 1974년 세계정신의학회 심포지움에서 절대적 치료저항 우울증(absolute TRD)과 상대적 치료저항 우울증(relative TRD)이라는 용어가 제안되었다(Heimann 1974). 절대적 치료저항 우울증은 한가지 항우울제를 가지고 imipramine 당량 150mg/day으로 4주간 치료했을 때 치료 반응이 없음을 의미한다. 상대적 치료저항 우울증은 불충분한 치료를 말한다. 후자는 명백하게 치료 저항이라 볼 수는 없다. 이러한 환자들은 오히려 가성 치료저항 우울증(pseudo - TRD)라고 하는 것이 옳을 것 같다(Halbreich와 Montgomery 2000). TRD라는 용어는 전부 아니면 전무 현상(all or none phenomenon)으로 보기보다는 연속선상의 일부분으로 생각해야 한다(Nierenberg와 Amsterdam 1990). 표 1은 TRD를 분류하는데 도움이 될 것이다(Thase와 Rush 1997).

Table 1. A simple system for staging antidepressant resistance

Stage Ⅰ	Failure of at least one adequate trial of one major class of antidepressants
Stage Ⅱ	Failure of at least two adequate trials of at least two distinctly different classes of antidepressants
Stage Ⅲ	Stage Ⅱ resistance plus failure of an adequate trial of a TCA
Stage Ⅳ	Stage Ⅲ resistance plus failure of an adequate trial of an MAOI
Stage Ⅴ	Stage Ⅳ resistance plus a course of bilateral ECT

Note ; ECT : elcetroconvulsive therapy, MAOI : monoamine oxidase inhibitor, TCA : tricyclic antidepressant
Source ; Adapted from Thase and Rush 1997

2) 충분한 항우울제 투여(Adequate antidepressant trial)

충분한 치료에 대한 정의는 1974년 이래로 엄격해졌다. 고려되어야 할 요소는 치료 용량, 치료 기간, 약력학 및 약동학의 문제를 포함한다(Halbreich와 Montgomery 2000). 초기에는 충분한 용량으로 4주간의 치료를 충분한 기간으로 보았다(Schatzberg 등 1983). 그러나 늦게 반응을 보이는 환자가 많아서 보통 4 내지 6주 사이에 반응을 보이는데, 4주째는 33%, 6주째는 53%의 반응을 보였으며, 이는 치료 기간에 따라 반응이 증가하는 양상이었다. 따라서, 4주까지 호전되지 않은 환자라도 6주까지는 40%까지 회복될 기회가 있다(Quitkin 등 1984). 이런 이유로 Quitkin(1985)은 최소한 imipramine 당량 300mg/day나 phenelzine 90mg/day로 6주간 쓰기 전에는 TRD로 간주하지 않았다. 6주란 기간은 대다수의 임상적인 연구에서 반응을 판단하는 최소한의 기간이다(Fava와 Davidson 1996). Imipramine 당량 150~300mg/day로 10주간 치료한 후 50% 반응을 보인 환자가 있으며, 17주까지 치료하면 반응하는 환자는 75%까지 증가한다고 한다(Greenhouse 등 1987). 이런 연구들로 인해 임상가들은 최대 용량으로 4주 이상 치료한 환자에서 반응이 전혀 없더라도 무반응의 환자로 생각하는데 혼란이 생겼다. 그래서 부분적으로나마 반응하는 환자에서는 약물을 바꾸기보다는 좀더 같은 약물을 써 보는 것이 좋을 것 같다(Halbreich와 Montgomery 2000).

과거 20년 동안 임상가 사이에는 초기 치료부터 적극적으로 약물을 충분한 용량으로 사용하자는 것에 대해서 별 이견이 없으며, imipramine 당량 300mg/day나 phenelzine 당량 90mg/day을 충분한 치료 용량으로 보고 있다(Ravaris 등 1976 ; Simpson 등 1976). 각 개인의 치료 순응도와 약력학적인 차이가 있기 때문에 치료 용량의 범위보다 혈중 농도를 우선시하

고 있다. SSRI에 대해서는 치료 용량과 치료 기간에 대해서는 명확하지 않다. Fluoxetine 20mg으로 3주간 치료해서 반응이 없던 환자는 40~60mg으로 5주간 더 치료하더라도 마찬가지였다(Schweizer 등 1990). 이런 환자들에서는 용량을 증량하는 것보다 차라리 최소한 8주까지 치료하는 것이 더 중요하다는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 치료 초기에 반응을 하지 않는 환자에서 용량을 증량하는 것보다는 치료 기간을 충분히 갖는 것이 더 중요하다는 것을 보여준다(Halbreich와 Montgomery 2000). 충분한 기간의 치료에도 반응하지 않는 환자는 40mg으로 증량하는 것도 도움이 된다. 한편 아직까지는 proxetine이나 sertaline은 fluoxetine처럼 TRD를 치료하는데 있어서의 지침이 없는 실정이다.

표 2는 항우울제 치료에 대한 충분함에 대한 기준을 예시하였다. 4~6주간의 치료 기간은 " probably " adequate, 6주간의 치료기간은 " definite " adequate 치료로 정의하였다(Nirenberg 등 1994).

Table 2. Criteria for adequacy of antidepressant trials

Treatment	Daily dose	
	Definite adequacy (duration〉 6 weeks)	Probable adequacy (duration between 4 and 6 weeks)
Tricyclics		
IMI, DMI	>250mg (or plasma levels >125ng/ml) DMI >200ng/ml IMI	200 - 249mg
Nortryptyline	>100 mg (or plasma levels in 50 - 150ng/ml range)	>75 - 99mg
AMI, doxepin	>250mg	200 - 249mg
Protryptyline	> 60mg	40 - 59
MAOIs		
Phenelzine	> 60mg	40 - 59mg
Tranylcypromine	> 40mg	30 - 39mg
Fluoxetine	> 20mg	5 - 19mg
Bupropion	>400mg	300 - 399mg
Trazodone	>300 mg	200 - 299mg
Lithium	(plasma level 0.7 - 1.1mEq/L)	(Level 0.4 - 0.69mEq/L)
ECT	(>12 total, at least 6 bilateral)	(>9 - 11 unilateral)
Augmenting agents		
Lithium	(Plasma level 0.7 - 1.1 mEq/L)	D-Amphetamine 10mg
T4	O.1mg	Methylphenidate 15mg
T3	25 μg	L-Tryptophan 2.0g

Note ; AMI : amytryptyline, DMI : desipramine, ECT : electroconvulsive therapy, IMI : imipramine, MAOI : monoamine oxidase inhibitor, T3 : triiodothyromine, T4 : Thyroxine
Source ; Adapted from Nirenberg et al. 1994

3) 치료 저항의 기전(Mechanism of treatment resistance)

치료 저항을 보이는 환자에서 고려해야 될 요소는 치료의 적절성, 우울증의 아형 진단에 대한 문제, 정신과적 공존 질환, 내과적 공존 질환, 의인성 요인(예를 들어 새로운 치료를 할 때마다 반응률이 감소하는 것 ; decreasing response over time to each new treatment) 등이다(Amsterdam 등 1994).

(1) 치료의 적절성 또는 가성 치료 저항(Adequacy of treatment considerations or pseudoresistance to treatment)

많은 환자들은 초기에 충분한 치료를 받지 않았음에도 불구하고 치료 저항으로 낙인 찍힌다. TRD로 의뢰된 110명의 환자 기록을 조사했는데, 170가지의 항우울제로 치료한 것 중 단지 39%만이 충분한 치료를 받은 것으로 판명됐다(4주동안 최고 추천 용량의 2/3)(Schatzberg 등 1983). 지역사회 연구 조사에서도 충분한 치료는 50% 미만이었다(Nelsen과 Dunner 1993). 더구나 많은 가정의학과 의사나 일반 정신과 의사는 비전형 우울증에도 MAOI를 거의 처방하지 않는다(Clary 등 1990). 이러한 원인에 의해 환자들은 너무 성급하게 치료저항으로 여겨지게 된다.

치료 실패는 또한 치료에 대한 비내성(intolerance)일 수 있다. 이는 치료 효과를 보일 수 있는 기간동안 충분한 용량으로 치료하는데 환자가 견디지 못한 것이다. 치료 저항의 20% 정도가 이러한 intolerance이라고 밝혀졌다(Schatzberg 등 1983). 따라서 임상가는 치료 저항을 보이는 환자에서 충분한 치료를 받았는지의 여부를 고려해야 하고, 치료에 가성 저항을 보이는 환자를 인식해서 적절한 치료를 해야 한다.

(2) 진단적 고려 사항(Diagnostic considerations)

주요 우울 장애는 여러 다른 원인을 가지는 증후군으로 나타난다. 따라서 다양한 우울증의 아형은 각각 다른 치료에 다르게 반응한다. 불행하게도 특정 아형에 적합한 치료가 있다는 것이 알려져 있지는 않다. 따라서 stage I TRD는 치료 부적합(treatment mismatching)일 수 있다(Halbreich와 Montgomery 2000).

① 비전형 우울증(Atypical depression)

여러 연구에서 보면 MAOIs가 TCA 보다 더 잘 반응한다(Liebowitz 등 1984 ; McGrath 등 1987). 하지만 얼마나 많은 정신과 의사가 비전형 우울증에 MAOI를 1차 치료제로 처방하는지는 의문이다.

② 양극성 우울증(Bipolar depression)

양극성 우울증의 치료에 대한 적합한 지침에 대한 자료는 부족한 실정이다. 몇몇의 연구에서 MAOIs가 TCAs보다 효과적이라고는 하지만(Nierenberg와 Amsterdam 1990), 이런 경우 Lithium이 효과적인 항우울제일 수 있다(Nelson과 Mazure

1986).

③ 정신병적 우울증(Major depression with psychotic feature)

무작위 이중맹검연구에서 amitriptyline과 perphenazine을 병용 투여했을 때가 perphenazine 단독 투여보다 효과가 우수했다(Spiker 등 1985). SSRIs가 효과적이라는 연구가 있지만(Nierenberg 1994), 전향성 연구에서 확인되어야 한다. 정신병적인 증상을 가진 TRD에 대해서는 80%의 반응률을 보여 1차 치료로서 ECT가 제안되기도 한다(Kroessler 1985).

(3) 정신과적 공존 질환(Psychiatric comorbidity considerations)

TRD와 정신과적 공존 질환과의 연관성에 대한 많은 연구가 있었다. 임상적인 상황에서 불안과 우울증은 동반하는 경우가 흔하다. 우울증에 동반하는 불안의 존재가 예후인자가 된다. 예를 들면, 공황 발작이 있었던 우울증 환자에 대한 전향성 연구에서 보면, 공황 발작은 불량한 예후와 관련이 있었다(Coryell 등 1988). 강박장애가 동반된 경우는 치료에 잘 반응하지 않으며 심지어 SSRIs에도 반응이 좋지 않다(Hollander 등 1991)

우울증에서 물질 남용이 흔한데, 이것 또한 TRD의 원인이 되기도 한다. 이 뿐만 아니라 간질환이 생기기 때문에 항우울제의 약역학을 바꾸기 때문에 치료를 더욱 어렵게 만든다(Ciraulo와 Jaffe 1981 ; Mason과 Kocsis 1991). 이러한 연유로 해서 SSRI가 선호된다(Invernizzi 등 1994).

공존하는 인격 장애가 TRD와 관련이 있다. 순수한 우울증은 50%의 치료율을 보이는데 반해서 우울증과 인격장애가 같이 있는 환자는 16%의 반응률에 불과하다는 보고가 있었다(Pfohl 등 1984). 이럴 경우에 가장 좋은 치료는 정신치료와 약물 치료를 병행하는 것이다.

(4) 내과적 공존 질환(Medical comorbidity considerations)

기질적인 요소가 정동 장애 환자의 50%까지 원인이 될 수 있다(Hall 등 1981). TRD의 경우 반드시 기저의 내과적 질환을 배제해야만 한다. 더군다나 의인성 우울증이 내과 질환 때문에 투여 받고 있는 약물에 의해 생길 수 있다는 것을 명심해야 한다(Metzger와 Friedman 1994). 표 3에 여러 가지 기질적인 원인을 나열하였다.

(5) 치료에 의한 반응의 저하(Therapeutic decrement)

항우울제로 반복적으로 치료받은 환자는 점차로 ECT를 포함하는 치료 전략에 저항을 보이게 된다(Amsterdam 등 1994). 재발성 우울 삽화의 점진적인 악성화(progressive virulence), 신경 수용체의 조절 기전(neuronal receptor regulatory mechanism)의 가변성(plasticity)의 감소, 만성 우울증 환자에서의 이차성 우울증 발생이 이러한 상황을 야기한다. 표 4에는 치료에 의한 반응의 저하를 보이는 몇몇의 임상 상황들이 있다(Halbreich와 Montgomery 2000).

4) 치료 전략(Therapeutic strategies)

치료에 반응이 없는 환자와 단지 부분적인 반응만 보이는 환자에 대해서는 다른 항우울제로 교체하거나 강화 전략을 사용한다. 그리고 하나 이상의 항우울제를 병합투여하는 것이 유용할 수 있다. 다음은 각각의 전략에 대해 기술하였다.

(1) Alternating

한가지 항우울제에 반응이 전혀 없는 경우 다른 항우울제로 대체한다. 약물 치료에 반응이 없었거나 견딜 수 없었던 병력이 있는 경우, 심한 우울증일 경우 등에서는 ECT를 고려한다.

Table 3. Medical illness associated with treatment-resistant depression

Illness	Reference
Endocrine disease	
Hypothyroidism and hyperthyroidism	Gadde and Krishnan 1994 ; Jain 1972 ; Joff and Levitt 1992 ; Reus 1993 ; Targum et al. 1984
Hypoadrenalism and hyperadrenalism	Amsterdam et al. 1987a, 1987b ; Hornig-Rohan et al. 1994 ; Reus and Berlant 1986
Neurological disorders	
Strokes	Cummings 1994
Parkinson's disease	Cummings 1992 ; Hantz et al 1994
Huntington's disease	Lishman 1987b
Seizure disorder	Himmelboch 1984
Dementias, brain tumor, multiple sclerosis	Caplan and Ahmed 1992 ; Skuster et al. 1992
Neoplasm	
Pancreatic carcinoma	A.I. Green and Austin 1993
Lympoma, broncogenic carcinoma	Lishman 1998
Infectious diseases	
AIDS	G. R. Brown and Rundell 1993
Inflenza, Epstein-Barr virus	Lishman 1987a
Lyme disease	J.F. Jones 1993

Note ; ECT : elcetroconvulsive therapy, MAOI : monoamine oxidase inhibitor, TCA : tricyclic antidepressant
Source ; Adapted from Thase and Rush 1997

Table 4. Syndrome characterized by therapeutic decrement

Progressive treatment resistance to successive antidepressant drugs trials
Progressive drug intolerance to successive antidepressant trials
Antidepressant tachyphylaxis("poop out") or partial relapse during maintenance therapy
Loss of efficacy on switching antidepressants caused by adverse events

(2) Augmentation

항우울제에 부분적 반응을 보일 경우 다른 약물을 추가할 수 있다.

① 항우울제+기분 안정제

가) 항우울제+lithium

Lithium의 농도는 0.5~0.8mEq/L가 적절하지만 반응이 없으면 0.8~1.2mEq/L까지 올려야 한다(Phillips와 Nierenberg 1994). 혈중 농도를 항정상태로 유지하는 것이 치료를 성공적으로 이끌 수 있다.

TCA와 lithium의 병용투여는 40~65%의 반응률을 보인다(Austin 등 1991 ; Heninger 1983). Lithium 자체가 항우울 효과와 우울증 예방 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Goodwin 등 1972). 일반적으로 3주 후에 반응이 나타나며, 빠르게는 72시간 내에 호전되기도 하지만 반응이 나타나는데 6주가 필요하다는 연구도 있다(Dinan 1993 ; Thase 등 1989). 투여기간은 3~6주 정도이다(Stein과 Bernadt 1993).

MAOI와 lithium의 병용투여도 효과적이라고 한다(Zall 1971). SSRI와 lithium의 병합은 다른 항우울제와의 병합에 비교하면 반응율과 작용시기에 있어 비슷하다(Dinan 1993).

나) 항우울제+carbamazepine

Carbamazepine도 단독 또는 병합 사용시 항우울 효과가 있다고 알려져 있다(Post 등 1994). Lithium를 사용하기 어려운 경우에 이용되며, carbamazepine이 간의 대사 효소를 유도해서 TCA의 혈중 농도를 낮추므로 주의해야 한다.

다) 항우울제+valproate

초조성 우울증에 효과적이라는 보고가 있으며, 노인 환자에게 도움이 된다고 한다(Schatzberg 등 1996).

② 항우울제+호르몬

가) T3(Triiodothyronine)

50~90%에서 효과적이라는 보고가 있다(Prange 등 1969 ; Wheatley 1972). 효과는 1주 내에 나타나지만 2주 후에 나타나는 경우도 있다. 25ug/day로 시작 1주내에 반응이 없으면 50ug/day로 증량을 한다. 최소 3주 이상 시도해야 한다(Halbreich와 Montgomery 2000). 반응이 있는 경우 T3를 60일 더 사용한 후 매 3일 마다 12.5ug/day씩 감량한다. 재발하면 재투여하는 것이 좋다. 부작용은 많지 않지 않으나 관상동맥질환, 고혈압, 부정맥이 있는 환자에서는 주의해야 한다.

TCA와의 병합은 lithium 병합 요법과 비슷한 효과를 나타낸다. MAOI와의 병합은 MAOI와 lithium의 병합 투여가 효과가 없을 때 사용해 볼 수 있다(Hillet과 Bidder 1983). SSRI와의 병합도 효과적이라는 보고들이 있다(Gupta 등 1991 ; Joffe 1992).

나) Estrogen

재발성 산후 정동 장애에서 예방 효과가 있다(Sichel 등 1995). 치료 용량은 5~25mg/day이다. 그러나 양극성 장애에서 주기를 가속화 시키고 TCA의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

③ 항우울제+정신자극제

우울증의 단기 치료에 상당히 효과적이다. 특히 노인 환자, 신체질환이 있는 경우, 항우울제에 대한 부작용이 심하거나 효과가 없었던 경우에 유용하다(Chiarello와 Cole 1987). TCA나 SSRI와 병용 투여할 수 있으며, 반응율을 높이고 반응의 속도도 빠르게 한다.

Dextroamphetamine은 5mg을 1~3회/day, pemoline은 18.75~37.5mg을 1~2회/day, methylphenidate은 5~10mg을 1~3회/day 투여한다.

MAOI와 병합 사용도 효과가 있었으나 20%에서 조증이나 경조증이 유발될 수 있다(Fawcett 등 1991). 뿐만 아니라 고혈압 반응에 대한 두려움 때문에 사용이 기피되고 있으나 임상적으로 심각한 혈압의 상승이나 다른 부작용은 없었다고 한다.

④ 항우울제+항정신병 약물

주요우울증의 약 25%는 정신병적 우울증이다. 정신병적 우울증의 경우 항정신병 약물과의 병합이 효과적이다(Anton과 Bruch 1990). 그런데 SSRI의 경우 항정신병 약물의 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의를 해야한다. 정신병적 증상이 없는 난치성 우울증에서도 소량의 항정신병 약물과의 병합이 효과적이라는 보고도 있다(Stern과 Mendels 1981).

⑤ 항우울제+기타 약물

Bromocriptine, pergolide 같은 도파민성 약물(dopaminergic drugs)이 항우울제에 추가될 수 있으며, 이들은 단독으로도 우울증 치료에 이용될 수 있다. Beta - adrenergic antagonist인 pindolol도 항우울제에 부가적(add - on)으로 이용된다(Blier와 Bergeson 1995). Buspirone(Joffe와 Schuller 1993), fenfluramine(Hollander 등 1990)도 사용된다.

(3) 병합 요법(Combination)

두가지 이상의 서로 다른 종류의 항우울제를 병합한다.

① TCA+MAOI

비교적 안전하고 효과적인 것으로 알려져 있으며(Bernstein 1995), 충분한 용량으로 사용하는 것이 효과적이라고 한다. MAOI 사용 중 TCA를 추가하는 것이 반대의 경우보다 위험하며 이 경우 TCA를 소량으로 서서히 증량해야 한다. Clomipramine의 경우 세로토닌 증후군(serotonin syndrome)의 위험성이 높으므로 MAOI와의 병용은 금기이다(Amsterdam 등 1995).

② TCA+SSRI

SSRI를 사용 중인 경우 TCA를 서서히 증량하는 것이 좋으며, TCA를 사용 중인 경우는 TCA를 감량 후(imipramine 50 mg/day) SSRI를 투여하는 것이 안전하다(Nelson 등 1991).

③ SSRI+기타 항우울제

Trazodone, phenylalanine, tryptophan, inositol 등이 SSRI와 같이 병용 투여될 수 있다(Nierenberg 등 1992 ; Thase와 Rush 1995 ; Schweitzer 1997).

2. 임 신(Pregnancy)

임신 중에 정신과 약물의 사용은 임상가를 곤혹스럽게 한다. 대부분의 연구에서 약물 사용에 따른 기형의 위험성이 낮은 것으로 보고하고 있지만 기관 이상형성(organ dysgenesis)에 대한 절대적 위험성을 결정하기에는 자료가 불충분하며 산전 노출(prenatal exposure) 후 장기간의 미세한 신경행동학적 후유증에 대한 것은 더욱 부족하다(Cohen 등 1997).

결국 치료를 못하게 되는 정신장애의 위험성과 태아 노출(fetal exposure)의 위험성을 비교해서 약물 사용을 결정해야 한다(Miller 1991). 이것이 임상가로 하여금 기형아 출산과 임상적 곤경 사이의 진퇴양란에 빠지게 한다.

1) 약물 치료의 위험성(Risks of pharmacotherapy)

산전 노출의 위험성은 기형발생(teratogenicity), 직접적인 신생아에 대한 독성 작용(direct neonatal toxicity), 행동적 기형발생(behavioral teratogenicity), 수유받는 태아(breast-feeding infant)에 미치는 위험성 등이 있다. 기형발생은 육안으로 보이는 기관의 기형(gross organ malformation)의 가능성을 의미하며, 직접적인 신생아에 대한 독성 작용은 일련의 주산기 증후군(perinatal syndromes)을 야기하는 것이며, 행동적 기형발생은 장기적인 행동적 후유증(long-term behavioral sequalae)을 야기하는 것을 말한다.

(1) 기형발생의 위험(Teratogenic risk)

선천성 기형(congenital malformation)의 기본 발생률(baseline incidence)은 3~4%이다(Fabro 1987). 기관 기형은 임신 첫 12주 동안에 발생한다(Dicke 1989). 이 시기에 산전 노출 후 선천성 기형의 위험성이 높아지면 그 약물은 teratogen으로 여겨진다. 사실 임신 2주 전의 독성 노출(toxic exposure)는 기관 이형성의 위험성 증가와 별 연관은 없다. 따라서 임신된 것을 빨리 알면 발달상 중요한 시기 동안의 태아 노출을 피하기 위해 특정 약물을 중단할 수 있는 시간적 여유를 가질 수 있다. 그러나 반감기가 긴 약물은 배출기간(washout period)이 길어서 산전 노출을 피하기 어렵다(Cohen 1997).

(2) 행동적 기형발생(Behavioral teratogenesis)

산전 노출 후 장기적 신경행동적 결과(long-term neurobehavioral consequences)가 발생할 수 있다(Vernadakis와 Parker 1980). 동물실험에서 정신과 약물에 산전 노출 후 행동의 변화가 있지만 일치되지 않았다(Coyle등 1976). 정신활성 약물에 자궁 속에서 노출된 후 NE, DA, Ach, 5-HT 등의 기능 상 변화가 보고된다(Montero 등 1990 ; Lauer 등 1989). 그러나 사람에서는 이런 결과들에 대한 보고는 없다.

(3) 주산기 증후군(Perinatal syndromes)

초기 신생아기에 다양한 신체적 행동적 증상들이 나타날 수 있다. 출생시 혹은 출산 무렵의 약물 노출 때문에 발생하는데, 정신과 약물과 연관된 일시적인 신생아 피로 증후군(transient neonatal distress syndromes)의 증례보고가 있다(Eggermont 1972 ; Schimmel 등 1991). 이런 증상들의 발병율은 낮은 것으로 알려져 있다. 이러한 문제가 생기는 이유는 태아의 미성숙한 CNS로 인해 취약성이 높아지고, 감소된 간의 마이크로좀 활성도(hepatic microsomal activity)에 의한 2차적인 약물 효과의 연장과 강화 때문이다(Cohen 1997). 뿐만 아니라 혈장 단백질과 단백질 결합 친화도의 감소로 유리 약물(free drug)의 양 증가하는 것도 임신 말기나 분만 중 정신활성 물질에 노출된 후 발생하는 일시적인 신생아 독성(transient neonatal toxicity)의 위험성을 높인다(Nahas와 Goujard 1978).

(4) 모유 수유의 효과

모든 정신약물은 태반을 통과한다. 이런 약물들이 모유에서 측정되지만 농축되는 정도는 확실하지 않다. 정신과 약물을 복용 중인 산모의 모유를 먹은 어린이에서 독성이 나타난 증례보고가 있으나 드물다(Matheson 등 1985). 비록 이런 노출의 강도가 낮더라도 지속적인 약물 노출이 발달 중에 있는 영아의 뇌에 미치는 장기간의 영향도 있을 수 있다는 것을 고려해야 한다(Cohen 1997).

2) 정신 장애와 연관된 위험(Risks associated with psychiatric illness)

임신의 경우 치료되지 않았을 때 문제가 되는 정신장애의 위험성은 종종 평가절하되거나 완전히 무시되는 경향이 있다. 오히려 정신 약물에 대한 태아 노출의 잠재적 위험성에 대한 염려가 주 관심의 대상이다. 그런데 정신 활성 약물에 자궁 내 노출의 절대적인 위험성도 수량화하기 곤란하지만, 치료되지 않은 정신장애의 위험성은 수량화하기 힘들다(Cohen 1997). 또한 치료되지 않은 정신장애의 유병율과 이로 인한 사망률은 약물에 대한 산전 노출의 위험성과 비교 평가해야 한다.

임신 중 정신장애는 나쁜 영향을 초래하므로 다음과 같은 경우는 임신 중의 약물 사용을 고려해야 한다. 우선 스스로 위생관리를 못하게 되고 산전 지침을 따르지 못하여 임신의 결과에 악영향을 미칠 수 있는 경우, 우울증과 연관된 자살의 위험성과 조증 상태의 충동적 행동을 보이는 경우, 그리고 재발하는 정신장애가 만성화와 치료에 대한 저항의 위험성을 높이는 경우 등이 있다(Tohen 등 1991).

3) 임신 중의 항우울제 치료

임신 중의 주요우울증에 관한 가장 적절한 치료 알고리즘은 기저의 장애의 심각성에 달려 있다. 임신중의 항우울제의 사용은 neurovegetative symptoms이 산모의 안녕 상태를 방해하기 시작한 경우에 한해야 한다(Cohen 1997). 가벼운 우울 증상이 생긴 경우는 신체적 치료 대신에 약물을 사용하지 않는 치료가 이로울 수 있다. 이 경우 항우울제 투여 전에 인지치료나 대인관계치료를 시도하는 것이 좋다(Beck 등 1979 ; Kerman 등 1984). 이런 시도는 항우울제 사용 중에 임신이 되거나 임신을 원하는 경우에 경도에서 중등도의 우울증 병력이 있는 환자에게 적절할 수 있다. 또한 약물을 감량해서 끊는 것은 이런 환자들에게 적절할 수 있다. 중등도에서 중증의 우울 증상을 보이는 경우 음식 섭취의 감소, 자살의 위험성, 정신증 등의 증상을 보이면 약물치료가 적절하다(Cohen 1997). 심한 주요우울증의 병력이 있는 환자는 임신 3기의 후반부 동안이나 분만 직후에 항우울제를 다시 사용하는 것이 좋다. 왜냐하면 우울증의 과거력이나 임신 중의 우울증이 산욕기의 기분 악화와 연관되기 때문이다. 따라서 우울증의 병력이 있는 환자가 임신 중 약물 사용을 중단한 경우에는 출산 후에 증상이 재발할 가능성을 고려해야 한다. 항우울제를 중단해서 우울증이 재발하는 병력이 있는 경우 임신을 시도하는 동안 그리고 임신 기간 동안 이전의 항우울제를 계속 사용하는 것이 적절할 것이다(O'Hara 1995). 자살의 위험이 높거나 정신증을 보이는 심한 우울증의 경우 입원치료가 필요한데 전기경련요법(ECT)을 사용하여 신속하게 치료하는 것이 좋다(Cohen 1997). 여러 연구에서 임신 중 ECT 사용의 치료효과와 안전성을 인정하였는데, 특히 조증과 연관된 충동성이나 정신병적 우울증에서 보이는 정신증 같은 정신장애로 발생하는 위험성으로 인해 신속한 치료를 요하는 상황에서는 꼭 필요하다. ECT 사용 후 태반 분리(placental abruption)의 증례가 보고되었지만, 정신과, 산부인과, 마취과 의사가 함께 치료에 참여하면 안전하다고 한다.

4) 분만 전 항우울제의 중단

드물기는 하지만 발생할 수 있는 주산기 증후군을 피하기 위해 분만 전에 항우울제를 끊는 것이 좋다고 주장된 적도 있으나, 이런 방법은 환자에게서 정동장애의 위험성이 많은 시기로 들어가는 바로 그 시기에 치료를 중단하게 되기 때문에 타당성이 적다(O'Hara 1995 ; O'Hara 등 1984).

5) 임신 중 항우울제의 선택

(1) 삼환계 항우울제(TCA)

Desipramine 또는 nortriptyline 같은 2차 아민 TCA가 항콜린성 효과가 더 적고 기립성 저혈압이 적다는 장점이 있다. TCA로 인해서 사지 기형의 위험이 증가된다는 보고가 있었으나 이후 연구에서 확인되지는 않았다(McBride 1972). 기형의 위험성이 증가한다는 연구는 없으나 증례보고에서 다양한 주산기 증후군이 보고되었다(Cohen 1997).

(2) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)

Fluoxetine의 안정성을 지지하는 연구결과로 인해 사용이 증가하고 있다(Cohen 1997). 임신 중 sertraline이나 paroxetine을 사용할 수 있다. 시판후 조사에서 임신 중 이들 약물을 사용한 경우 태아 기형의 빈도가 증가하지 않았다. Paroxetine의 경우 다른 연구에서도 이런 결과가 입증되었다(Inman 등 1993). 특히 임신을 시도하고 있는 경도에서 중등도 사이의 우울증 환자에서 sertraline이나 paroxetine을 계속 사용하다가 임신 확인 후에 중단할 수 있다. 작용시간이 더 짧은 SSRIs를 갑자기 중단하면 현훈, 구토, 두통, 안절부절 등의 금단현상이 발생할 수 있다(Stoukides와 Stoukides 1991). 그러나 이처럼 반감기가 짧은 SSRIs를 중단하면 태아 태반 순환(fetoplacental circulation) 시작 전에 약물과 대사물의 배출이 가능하다. 이런 방법을 쓰면 임신하기 전 치료기간을 가장 길게 유지하고 환자의 정서적 안녕 상태를 잘 유지할 수 있다. 이런 선택은 fluoxetine 같은 반감기가 긴 SSRIs로는 불가능하다(Cohen 1997).

(3) MAOIs, bupropion, venlafaxine, nefazodone, fluvoxamine 등

MAOIs의 안전성에 관한 정보가 거의 없으므로 이런 약물은 피해야 한다. bupropion, venlafaxine, nefazodone, fluvoxamine 등에 대한 자료 역시 아직은 불충분하므로 이들의 사용도 피하는 것이 좋다(Cohen 1997).

6) 임신 중 약물 사용에 있어 정신과 의사의 자세

임신 중의 정신과 약물 사용의 유병률을 고려하면 의사가 이런 약제의 사용에 대해 미리 준비하고 있는 것이 중요하다. 여러 면에서 자료가 충분하지 않으므로 훌륭한 전향적 자료가 나올 때까지 신중하게 대처해야 하며, 임상가는 부분적으로 계산된 위험성에 근거를 두고 결정을 내려야 한다(Cohen 1989). 환자, 배우자, 산부인과 의사, 정신과 의사 사이의 조화된 관리가 중요하며, 산전 노출의 위험성을 검토하여 환자와 보호자에게 설명하고 임신을 원하는 경우나 임신중의 약물사용에 대한 치료 지침을 마련하고 가족에게 제시해야 한다. 마지막으로 세심한 의무기록도 중요하다.

결 론

우울증을 치료함에 있어서 흔히 부딪히는 문제로서 치료 저항 우울증과 임신과 연관된 어려움에 대해 알아보았다. 치료 저

항 우울증은 예외적이라기 보다는 우울증 환자를 치료 하는 중에 드물지 않게 접하게 되는 일상적인 경우로 받아들이는 것이 타당하다. 약물 치료에 실패하는 경우의 상당수는 부적당한 치료에서 비롯되는 예가 많으므로 충분한 용량으로 충분한 기간 동안 사용하고 병합 요법을 사용하는 경우에도 충분한 용량을 쓰는 적극적인 자세가 중요하다. 단일 요법(monopharmacy)은 약물치료의 기본 원칙으로 꼽히고 있다. 그러나 서로 다른 목표 증상이나 상반되는 임상 양상을 치료하기 위해 그리고 약물의 부작용을 경감시키기 위해 두 가지 이상의 약물을 적절하게 병용하는 병합 요법(polypharmacy)도 치료 저항 우울증을 해결하는데 필요한 경우가 많다. 이런 경우 부작용이나 독성 작용의 가능성이 높으므로 약물 역동과 약동학에 대한 지식을 충분히 갖추어 이런 문제들을 해결해야 할 것이다.

임신과 관련된 문제들의 경우 임신 중의 약물치료는 산모의 정신장애가 치료되지 않았을 때의 위험성이 약물에 의한 태아의 위험성보다 많을 때 시행해야 한다. 약물을 중단하는 것이 정신장애 환자의 안녕에 심각한 장애를 초래할 수 있으므로 임신 중에 새로운 정신과적 증상이 시작된 환자 뿐 아니라 정신과 약물을 유지하면서 임신을 하는 여성은 주의 깊은 재평가가 필요하다. 약물 사용 후에 발생하는 장기간의 행동적 변화에 대한 자료는 앞으로 더 연구되어야 한다.

중심 단어 : 우울증 · 치료저항 · 임신.

참고문헌

Amsterdam JD, Maislin G, Potter L(1994) : *Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 18 : 243-261*

Amsterdam JD, Rosenzweig M, Hornig-Rohan M(1995) : *Clomipramine augmentation in refractory depression. Proceedings of the Third International Conference of Refractroy Depression, Napa Valley, CA, October*

Anton RF, Bruch EA(1990) : *Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. Am J Psychiatry 147 : 1203-1208*

Austin MPV, Souza FGM, Goodwin GM(1991) : *Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. a quantitative analysis. Br J Psychiatry 159 : 510-514*

Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G(1979) : *Cognitive Therapy of Depression. New York, Guilford Press*

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

Blier P, Bergeson R(1995) : *effectiveness of pindolol with selected antidepressant drug in the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 15 : 217-222*

Ciraulo DA, Jaffe JH(1994) : *Tricyclic antidepressants in the treatment of depression associated with alcoholism. Clin Psychopharmacol 1 : 146*

Clary C, Mandos LA, Schweizer E(1994) : *Results of a brief survey on the prescribing practices for monoamine oxidase inhibitor antidepressants. J Clin Psychopharmacol 9 : 139-143*

Cohen LS, Heller VL, Resenbaum JF(1989) : *Treatment guidelines for psychotropic drug use in pregnancy. Pychosomatics 30 : 25-33*

Cohen LS, Heller VL, Resenbaum J(1997) : *Psychotropic drug use in pregnancy. In : The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs, Ed by Gelenberg AJ, Bassuk EL, New York, Plenum Publishing Corporation, pp417-440*

Coyle I, Wayner MJ, Singer G(1976) : *Behavioral teratogenesis : A critical evaluation. Pharmacol Biochem Behav 4 : 191-200*

Dicke J.M(1989) : *Teratology : principles and practice. Med Clin North Am 73 : 567-581*

Dinan TG(1993) : *Lithium augmentation in sertraline-resistant depression : A preliminary dose response study. Acta Psychiatr Scand 88 : 300-301*

Eggermont E(1992) : *Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal psychotropic medication and neonatal behavior. Neurooxicol teratol 14 : 399-406*

Fabro SE(1987) : *Clinical Obstetrics. New York, John Wiley*

Fava M, Davidson KG(1996) : *Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am 19 : 179-200*

Fawectt J(1994) : *Progress in treatment resistant depression : we have a long way to go. Psychiatric Annals 24 : 214-216*

Greenhouse JB, Kupfer DJ, Frank E, Jarrett DB, Rejman KA(1987) : *Analysis of time to stabilization in the treatment of depression : biological and clinical correlates. J Affect Disord 13 : 259-266*

Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL(1972) : *Lithium response in unipolar versus bipolar depression. Am J Psychiatry 129 : 44-47*

Gupta S, Masand P, Tanquary S(1991) : *Thuroid hormone supplementation of fluoxetine in the treatment of a major deprssion. Br J Psychiatry 159 : 866-867*

Hall RC, Gardner ER, Popkin MK, Lecann AF, Stickney SK(1981) : *Unrecognized physical illness prompting psychiatric admission : A prospective study. Am J Psychiatry 138 : 629-635*

Heinonen O, Sloan D, Shapiro S(1997) : *Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, Mass, Publishing Services Group*

Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE(1983) : *Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. Arch Gen Psychiatry 40 : 1335-1342*

Hillet FJ, Bidder TG(1983) : *Phenelzine plus triiodothyronine combination in a case of refractory depression. J Nerv Ment Dis 171 : 318-320*

Hollander E, DeCaria CM, Schneier FR, Schneier HA, Lieowitz MR, Klein DF(1990) : *Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. J Clin Psychiatry 51 : 119-123*

Inman W, Kobotu K, Perarce G(1993) : *Prescription event monitoring of paroxetine. PEM Reports PXL 1206 : 1-44*

Joffe RT(1992) : *T3 potentiation of fluoxetine. Can J Psychiatry 37 : 48-50*

Joffe RT, Schuller DR(1993) : *An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 54 : 269-271*

Keller MB, Labori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T(1992)：*Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. Arch Gen Psychiatry 49：809-816*

Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ(1984)：*Interpersonal psychotherapy of depression. New York, Basic Books*

Kroessler D(1985)：*Relative efficacy rates for therapies of delusional depression. Convulsive Therapy 1：173-182*

Lauer JA, Adams PM, Johnson KM(1989)：*Perinatal diazepam exposure：behavioral and neurochemical consequences. Neurotoxicology and teratology 9：213-219*

Liebowitz MR, Quikin FM, Stewart JW, McGrath RJ, Harrison WM, Markowitz JS, Rabkin JG, Tricamo E, Goetz DM, Klein DF(1988)：*Antidepressant specificity in atypical depression. Arch Gen Psychiatry 45：129-137*

Mason BJ, Kocsis MD(1991)：*Desipramine treatment of alcoholism. Psychopharmacol Bull 27：155-161*

Matheson I, Panele H, Alertson AR(1985)：*Respiraory depression caused by M-desmethyldoxepin in breast milk. Lancet 2：1124*

McBride WG(1972)：*Limb deformities associated with ininodibenzyl hydrochloride(letter). Med J Aust 1：492*

McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Quitkin FM(1987)：*Treatment of tricyclic refractory depression with a monoamine oxidase inhibitor. Psychopharmacol Bull 23：169-172*

Metzger ED, Friedman RS(1994)：*Treatment-related depression. Psychiatric Annals 24：540-544*

Miller L(1991)：*Clinical strategies for the use of psychotropic drugs during pregnancy. Psychiatr Med 9：275-298*

Montero D, DeCeballos M, DelRio J(1990)：*Down-regulation of 3H-imipramine binding sites in rat cerebral cortex after prenatal exposure to antidepressants. Life Sci 46：1619-1626*

Nahas C, Goujard J(1978)：*Phenothiazines, benzodiazepines and the fetus. In：Reviews in Perinatal Medicine, Ed by Scarpelli EM, Cosmi EV, New York, Raven Press*

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*

Nelson JC, Mazure CM(1986)：*Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. Am J Psychiary 143：363-366*

Nelson MR, Dunner DL(1993)：*Treatment resistance in unipolar depression and other disorders：diagnostic concerns and treatment possibilities. Psychiatr Clin North Am 16：541-566*

Nierenberg AA, Amsterdam JD(1990)：*Treatment-resistant depression：Definition and treatment approaches. J Clin Psychiatry 51：39-47*

Nierenberg AA, Cole JO, Glass L(1992)：*Possible trazodone potentiation of fluoxetine：A case series. J Clin Psychiatry 53：83-85*

O'Hara MW(1995)：*Postpartum Depression：Causes and Consequences. New York, Springer-Verlag*

O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM(1984)：*Prospective study of postpartum depression：prevalence, course, and predictive factors. J Abnorm Psychol 93：158-171*

Pfohl B, Stangl D, Zimmerman M(1984)：*The implications of DSM Ⅲ personality disorders for patients with major depression. J Affect Disord 7：309-318*

Phillips KA, Nierenberg AA(1994)：*The assessment and treatment of refractory depressio. J Clin Psychiatry 55(suppl)：20-26*

Post RM, Weiss SRB, Chuang D(1994)：*Mechanisms of action of carbamazepine in seizure and affective disorders, In：Anticonvulsants in Mood Disorders. Ed by Joffe RT, Calabrese JR, New York, Marcel Dekker, pp43-92*

Prange A, Wilson I, Rabon A, Lipton MA(1969)：*Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. Am J Psychiatry 126：457-460*

Ravaris CL, Nies A, Robinson D, Ives JO, Lamborn KR, Korson L(1976)：*A multiple-dose, controlled study of phenelzine in depression-anxiety states. Arch Gen Psychiatry 33：347-350*

Roose SP, Glassman AH, Walsh BT, Woodring S(1986)：*Tricyclic nonresponders：phenomenology and treatment. Am J Psychiatry 143：345-348*

Schatzberg AF, Cole JO, Cohen BM(1983)：*Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment. In：The Affective Disorders, Ed by Davis JM, Maas JW, Washington DC, American Psychiatric Press, pp 73-85*

Schimmel M, Katz E, Shaag Y, Pastuszak A, Koren G(1991)：*Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. Clin Toxicol 29：479-484*

Schweitzer E, Rickels K, Amsterdam JD, Fox I, Puzzuoli G, Weise C(1990)：*What constitutes an adequate antidepressant trial of fluoxetine? J Clin Psychiatry 51：8-11*

Schweitzer I, Tuckwell V, Johnson G(1997)：*A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression：implications for the clinician. Aust & NZ J Psychiatry 31：340-352*

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

Simpson GM, Lee JH, Cuculica A, Kellner R(1976)：*Two dosages of imipramine in hospitalized endogenous and neurotic depressives. Arch Fen Psychiatry 33：1093-1102*

Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ(1985)：*The pharmacological treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 142：430-436*

Stein G, Bernadt M(1993)：*Lithium augmenatation therapy in tricyclic-resistant depression：A controlled trial using lithium in low and norman doses. Br J Psychiatry 162：634-640*

Stern SI, Mendels J(1981)：*Drug combinations in the treatment of refractory depression：A review. J Clin Psychiatry 42：368-373*

Stoukides JA, Stoukides CA(1991)：*Extrapyramidal symptoms upon discontinuation of fluoxetine(letter). Am J Psychiatry 148：1263*

Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, Jarrett DB(1989)：*Treatment of imipramine-resistant recurrent depression. II. An open clinical trial of lithium augmentation. J Clin Psychiatry 50：413-417*

Thase ME, Rush AJ(1995)：*Treatment-resistant depression. In：Psychopharmacology：The Fourth Generation of Progress, Ed by Bloom FE, Kupfer DJ, New York, Raven Press, pp 1081-1097*

Thase ME, Rush AJ(1997)：*When at first you don't succeed：*

sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry 58(suppl 13)：23-29

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT(1990)：*Outcome in mania. a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. Arch Gen Psychiatry 47：1106-1111*

Vernadakis A, Parker K(1980)：*Drugs and the developing central nervous system. Pharmacol Ther 11：593-647*

Wheatley D(1972)：*Potentiation of amitriptyline by thyroid hormone. Arch Gen Psychiatry 26：229-233*

Zall H(1971)：*Lithium carbonate and isocarboxazid- an effective drug approach in severe depression. Am J Psychiatry 127：1400-1403*