

항우울제의 부작용과 대처 방안(1)*

- 성기능 장애를 중심으로 -

김 정 기**† · 이 수 진**

Antidepressant-Induced Adverse Effects and Management Strategy*

- Focused on Sexual Dysfunction -

Jeong-Gee Kim, M.D., Ph.D.,**† Soo Jin Lee, M.D.**

ABSTRACT

Sexual dysfunction is a relatively common adverse effect in the use of antidepressants. The sexual side effects may result in a lack of compliance with the prescribed antidepressants. The author reviewed the prevalence and updated treatment for the antidepressant-induced adverse effects focusing on sexual dysfunction.

The incidence of sexual dysfunction is reported to exceed more than 50% especially with SSRIs. In order to obtain a quantified baseline and as an ongoing evaluation tool, clinicians may use some of the established questionnaires and validated instruments such as the Arizona Sexual Experience scale and Changes in Sexual Functioning Questionnaire.

Clinicians should be aware that delayed ejaculation and orgasm, symptoms most frequently associated with antidepressants, are not usually associated with depression itself.

Although many antidotes have been proposed, few have been subjected to double-blind trials. Some evidences have suggested that bupropion and buspiron may be the effective antidotes for SSRI induced sexual dysfunction.

Additional trials will be required to define what role, if any, bupropion and buspiron might have in the treatment of SSRI-induced sexual side effects.

The available evidence is rather limited, with only small number of trials assessing each strategy. While further randomized data is awaited, for men with antidepressant induced erectile dysfunction, the addition of sildenafil or tadalafil may appear to be an effective strategy.

KEY WORDS : Antidepressant · Adverse effect · Sexual dysfunction · Management.

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 : A050047).

This study was supported by a grant of the Korean Health 21 R & D Project, Ministry of health and Welfare, republic of Korea(A050047).

**메리놀병원 정신과

Maryknoll General Hospital, Department of Psychiatry, Busan, Korea

†교신저자 : 김정기, 600-074 부산광역시 중구 대청동 4가 12

전화) (051) 461-2507, 전송) (051) 465-7470 E-mail) kjg567@korea.com

서론

항우울제는 1950~60년대부터 사용되어온 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants, TCAs), MAO 억제제(Monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)를 비롯하여 1980년대 이후에 우울증의 원인이라고 생각되는 특정 신경전달물질에 선택적인 약리학적 효능을 가진 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), 세로토닌-노에피네프린 재흡수 차단제(Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) 등의 항우울제가 속속 등장하였다. 이들 새로운 항우울제들은 치료의 효과면에서는 별다른 진전을 가져오지 못했으나 약물의 부작용 등이 연관이 된 내인성이 이전의 약물보다 개선되었다. 그럼에도 불구하고 이들 약제들이 부작용이 전혀 없는 것은 아니다.¹⁾

주요 우울증의 경과에 대한 12년간의 장기간 추적 연구에서 전체의 절반 이상에서 주요 우울증상이나 경한 우울증상을 가지고 있었고 절반 이하의 기간 동안만 정상적인상태를 보였다.²⁾ 또한 항우울제 복용을 조기 중단하는 경우 증상의 재발과 만성화로 이어지기 쉽다. 즉 재발 또는 3회 이상의 우울증삽화가 있는 경우에는 재발 병율이 80~90%에 이르렀다.³⁾ 그러나 항우울제를 지속적으로 복용하고 있는 환자에서는 70%에서 재발의 위험을 낮추었고, 위약을 복용한 군에 비해 절반 이하의 재발율을 보였다.⁴⁾ 따라서 최근에는 발병 이후 유지기를 포함하여 1년 이상의 약물 치료가 필요하다는 주장도 있으며 특히 노년에 발생한 우울장애의 경우 보다 장기간의 치료가 좋다고 추천된다.⁵⁾ 약물 사용기간의 변화에 따라서 약물 치료 시 나타날 수 있는 부작용들의 발생과 처치도 달라질 수 있다. 즉 약물 복용 초기에 발생하여 일시적으로 있다가 완화되는 것이나 혹은 초기 발생하여 다소 경미하게 지속되는 것이 있고, 약물 복용 후 어느 정도 기간이 지난 뒤 발생하거나 문제가 되어 지속되는 부작용들이 있다.⁶⁾ 장기 유지 치료에서는 체중증가와 성기능장애등의 부작용이 순응도를 낮추는 가장 큰 문제로 생각되고 있다.⁷⁾⁸⁾ 이런 부작용들은 환자들의 치료에 대한 순응을 떨어뜨릴 뿐만 아니라 장기 약물 복용이 계속되는 한 지속적으로 나타나므로 결과적으로 치료에 부정적인 영향을 주게 되어 치료중단과 재발로 이어지게 되는 경우가 많다. 따라서 장기 치료시 발생하는

부작용들은 환자의 치료 탈락이나 가족과의 관계의 어려움, 사회, 및 직업적 능력을 감퇴시켜 삶의 질을 떨어뜨린다.⁸⁻¹⁰⁾ 특히 이런 문제는 우울증의 초기 치료단계에서는 우울증의 여러 가지 고통으로부터 벗어나려는 문제가 더 시급하고 또한 우울증 자체의 증상으로 나타나기도 하므로 별반 문제가 되지 않다가 초기 우울증상이 전반적으로 완화되는데도 불구하고 지속될 경우 문제가 될 수 있다.

따라서 본 논문에서는 항우울제를 장기적으로 복용할 때, 즉 주요우울장애로 인하여 최소한 수개월 이상 투약을 받아 우울증상에는 치료반응을 보이나 약물복용이후 성기능장애를 호소하는 항우울제에 의해 유발된 성기능장애의 기전과 대처방안을 알아보고자 한다.

성기능 장애의 역학과 원인

Kennedy 등¹¹⁾의 연구에 의하면 주요 우울증을 가진 남성의 40%, 여성의 50%에서 성욕이 감소되었다는 보고가 있으며, 이전에 항우울제를 복용한 환자의 15~20%에서 절정감에 문제가 있다고 보고하였다. 또한 환자의 약 36%에서 항우울제로 야기된 성기능 장애로 치료를 중단하였다.¹²⁾ 이러한 자료는 항우울제가 성기능 장애의 주된 기여 인자라는 것을 보여 준다. Nofzinger 등¹³⁾은 남성 우울증 환자를 대상으로 NPT(nocturnal penile tumescences)를 이용한 발기능력평가에서 30% 정도에서 병적인 범위로 감소되었다고 하였다. 많은 수에서 기분과 성적 만족이 호전되어도 NPT 감소가 지속되므로 기분 의존적이지 않을 수 있으며, 비록 우울한 동안에 성기능에 대한 만족도는 떨어지나, 기대와 달리 성적인 욕동, 활동 또는 관심은 떨어지지 않는다고 하였다.

성기능 장애의 빈도가 높은 것은 MAOIs, SSRIs, venlafaxine, TCAs 등이다. 항우울제를 복용하는 환자들은 자신의 성기능 장애에 대한 담당 의사에서 자발적으로 보고하는 경우는 14.2%에 불과하고, 의사의 직접적인 질문을 받을 경우 훨씬 많은 58.1%에서 성기능 장애를 보고한다.¹⁴⁾ Valerie 등¹⁵⁾의 보고에 의하면 영국과 프랑스에서 실시된 항우울제로 인한 성기능 장애의 발생 빈도 조사에서 영국인 39.2%, 프랑스인 26.6%가 항우울제로 인한 성기능 장애가 있는 것으로 나타났다. 남성은 34.2%, 여성은 32.5%를 나타낸다고 하였다. 이들은 이러한 성기능 장애로 인하여 자존감, 기분, 성 과

트너와의 관계, 그리고 삶의 질적인 면에서 부정적인 영향을 주는 것으로 보고하였다.

국내의 연구에서는 김정웅 등이 77명의 환자 중 SSRIs 사용환자 중 30명(39%)에서성기능장애가 발생하였고 여성에서 더욱 심각하다고 보고하였고, 조성일 등이 항우울제를 사용한 122명의 환자 중 37.7% 인 46명에서 성기능 장애를 보고하였고, 발생 빈도에는 성별 차이가 없는 것으로 보고하였다.¹⁶⁾

성기능 장애에는 여러 인자들이 기여할 수 있다. 첫째는 우울증 그 자체가 원인이 될 수 있다. 우울증은 리비도나 쾌감을 경험하는 능력을 포함한 신체적인 욕구를 감소시킨다. 따라서 급성 우울증 환자의 경우 성에 대해 관심이 없으므로 이에 대한 호소를 하지 않는다. 둘째, 정신분열병, 물질남용, 인격 장애를 포함한 다른 정신과적인 질환이 우울증에 병합되는 경우가 많다. 셋째, 갑상선 질환, 심혈관계 질환, 당뇨를 포함한 여러 신체적 질환이 성기능 장애와 연관된다. 넷째, 이노제, clonidine, b-blocker, H2-blocker, phenytoin 등 일반 신체 질환에 사용되는 약제 이외에도, 항정신병약물, 벤조디아제핀 등의 항불안제, narcotics 등도 연관된다. 다섯째, 우울증 환자에서 원발성 성기능 장애가 발생할 수 있다. 마지막으로 정신사회 및 상황적 변화가 약물 및 알코올 남용 등과 같이 성기능 장애를 일으키는 요인이 될 수 있다.¹⁷⁾ 예를 들면, 우울증 환자의 배우자는 감소된 가계의 수입을 보충하기 위해 일을 하게 되고, 이로 인하여 우울증이나 치료와는 관계없이 성적인 불만족이 증가할 수 있다.

항우울제 유발성 성기능 장애의 기전

1. 항우울제와 연관된 성기능 장애의 가설들

항우울제는 다음의 기전을 통하여 성기능 장애를 유발할 수 있다. 첫째, 성욕과 성기능에 감소를 가져오는 등

의 중추신경계의 불특정한 효과, 둘째, 투약이 중추신경계 신경전달물질의 기능에 영향을 주어 성욕을 감소시키거나 성기능 부전을 일으키는 중추신경계 특정 효과, 셋째, 최종 장기에서 성기능을 증대하는 특정 신경 전달 물질을 감소시키는 약물에 의한 말초신경계 효과, 넷째, 호르몬 효과이다.⁹⁾¹⁸⁾ 예를 들면 여성에서 estrogen testosterone, progesterone은 모두 성적인 기능의 생리학적인 요소이나, 남성에서는 testosterone이 가장 우선되는 생리학적인 요소이다. Oxytocin은 orgasm과 연관되어 있고, 성욕에 영향을 줄 수 있다.

2. 성기능 장애에 대한 신경 전달 물질의 효과

기분 조절과 인지에 주된 역할을 하는 신경 전달 물질이 성기능 장애에 또한 중요한 역할을 한다. 도파민과 노르에피네프린은 우울증에서 성적인 욕구와 각성에 영향을 준다. 도파민은 동기 유발과 연관될 뿐만 아니라 욕구에 영향을 주어 성적인 활동에 참여하는 능력에 영향을 주고 성적인 흥미를 유지하는 역할을 수행한다.¹⁹⁾ 노르에피네프린은 성적인 각성과 질 수축을 자극한다. 또한 이완 없이 지속적인 각성 상태를 피하기 위하여 세로토닌 시스템이 활성화되어 각성 상태를 중단시키는 등의 기전으로 성적인 기능을 조절 한다.²⁰⁾ 더불어 세로토닌은 nitric oxide function을 감소시키고 성기 자극을 감소시킨다(표 1).²¹⁾

3. NO-cGMP pathway와 연관된 성기능의 기전

Sildenafil(Viagra[®])이 male erectile dysfunction 치료제로 발매되면서 성기의 발기와 이완에 중요한 작용을 하는 신경전달물질로 각광을 받게된 Nitric oxide(NO)는 cyclic guanosine monophosphate(cGMP) 형성을 촉발해 대뇌의 성적 흥분을 말초의 penile/clitoral erection으로 바꾸어 준다. SSRIs는 NO synthetase inhibitor로 작용하여 성기능 장애를 유발하며, Ginkgo Biloba를 포함한 antidote는 NO synthetase의 enhancer로 SSRIs

Table 1. Neurophysiology of sexual dysfunction²²⁾

	DA	5-HT	NE	ACh	Clinical correlation
Erection	↑	○	α, β ↑ ↓	M	Antipsychotics may lead to erectile dysfunction (DA block) ; DA agonists may lead to enhanced erection and libido ; priapism with trazodone ($\alpha 1$ block) ; β -blockers may lead to impotence
Ejaculation & orgasm	○	± ↓	$\alpha 1$ ↑	M	$\alpha 1$ -blockers (tricyclic drugs, MAOIs, thioridazine) may lead to impaired ejaculation ; 5-HT agents may inhibit orgasm

↑ : facilitates, ↓ : inhibits or decreases, ± : some, Ach : acetylcholine, DA : dopamine, 5-HT : serotonin, M : modulates, NE : norepinephrine, ○ : minimal

유발성 성기능장애를 호전시키는 것으로 생각된다.²³⁻²⁷⁾

대처방안

항우울제로 유발된 성기능 장애는 흔히 관심의 대상이 되지 않는다. ELIXIR 연구²⁸⁾는 4,557명의 환자에서 SSRIs로 유발된 성기능 장애에 대한 치료 전략을 조사하였고 그들은 대개 적절한 치료를 받지 않는다고 결론지었다. 환자의 42%는 자연적인 회복을 수동적으로 기다렸고 39%는 다른 항우울제로 교체되었다. 또한 일부 환자에서 약물의 용량 조절, 약물휴일, 약물대체, 해독제치료, 약물의 첨가, 비약물학적 방법이 시도되었으나 대부분의 경우에서 그들의 효용성이 충분하게 입증되지는 않았다.

1. 자연적 회복을 기다리는 것

약물의 부작용이 지속되지 않을 수 있다. 이것은 치료 초기에는 적용해 볼 수 있다. 이것은 약 5~10%미만의 환자가 경험하기 때문이다. 한 연구에 의하면 SRI induced sexual dysfunction 의 자연 관해는 6개월 내에 5.8%, 38개월간 지속적으로 치료 받은 환자에서 9.8%에서 일어난다고 보고하였다.²⁹⁾ 또 다른 연구에서는 SSRI를 처방 받은 156명의 환자에서 4~6개월 간 19% 만이 중등도 이상의 호전을 보고하였다.³⁰⁾ 이는 자연 관해가 드물다는 것을 설명한다. 따라서 자연적인 호전이 일어나기를 기다리는 것은 비효과적인 전략이다.

2. 약물의 용량 조절

항우울제로 야기된 성적인 부작용은 용량과 연관될 수 있으며, 용량의 점진적인 감소는 일부 환자에서 유용하다. 이런 조절 전략은 특히 다른 부작용을 함께 경험하고 있는 환자에서 유용할 수 있다. 그러나 이것은 약물에 잘 반응하고 순응하는 환자에게만 시도 되어 질 수 있으며, 용량조절시기와 유지기에 환자의 증상 재발을 방지를 위해서 임상가의 세심한 관찰이 필요하다.³¹⁾

3. 약물 휴일

약물을 하루 혹은 이틀 동안 거르도록 환자에게 충고하는 약물 휴일은 효과적일 수 있으나 치료 호응도를 약화시킬 수 있다.³¹⁾ 예를 들면 환자가 주말을 제외하고 매일 약물을 복용하도록 처방받는다 고 해도 환자는 다른 날에도 약물을 건너 뛸 수 있다. 더욱이 반감기가 짧은 SSRIs를 복용하고 있는 경우 약물휴일은 약물중단증상

이나 우울증상의 재발을 가져 올 수 있다.

4. 추가적인 약물 치료

항우울제로 야기된 성기능 장애 치료에 효과적인 선택이 될 수 있다. 그러나 이런 결과를 지지할 만한 체계적인 자료가 부족하다. 추가적인 약물의 사용 혹은 해독 치료가 효율적인 항우울제 치료 처방을 고수하도록 환자를 격려하면서 성기능장애의 증상을 경감시킬 수 있는 방법으로 사용될 수 있다.

1) Bupropion augmentation

일반적으로 SRI 치료를 받는 동안에 발생한 성기능장애에서 Bupropion을 첨가하는 것이 효과적일 수 있다고 알려져 있다. 또한 병용치료에 일반적으로 내인성이 좋다. Clayton 등³²⁾은 endpoint changes in sexual functioning Questionnaire (CSFQ) desire-frequency가 bupropion을 사용한 환자들에서 더 호전되었다고 보고하였다. Masand 등³³⁾은 Arizona Sexual experiences scale (ASEX) 상 50% 호전이 이루어지지 않는 참가자들의 수가 placebo와 비교하여 의미 있는 차이가 없다고 하였다. 또 다른 연구에서 DeBattista 등³⁴⁾은 bupropion으로 치료한 군에서 sexual arousal 호전을 보고하였으나 치료 효과 및 방법론에 대한 내용이 명확하지 않았다. 최진혁 등³⁵⁾은 SSRI로 치료받고 있는 주요우울증 환자 중 성기능장애가 발생한 14명의 환자를 Bupropion SR로 대체 투여 8주 후 11명에서 성기능장애의 유의한 감소를 보고했다.

그러나 최근의 연구에서 효과 여부에 대한 연구들이 대부분 적은 수의 대상자를 포함하고 있고 그 결과들이 일관적이지 않아 대규모의 체계적인 연구가 향후 필요할 것으로 생각된다.

2) Sildenafil augmentation

남성에 항우울제로 유발된 성기능 장애에 항우울제에 sildenafil 추가가 효과가 있다는 보고가 일관적으로 되고있다. Numberg^{36,37)}와 Ginsberg 등은 international index of erectile function(IIEF)나 ASEX 등을 사용한 연구에서 성기능 장애가 덜 해졌음을 보고하였다. 또한 Massachusetts central hospital sexual functioning questionnaire (MGH-SFQ) 및 Erectile dysfunction inventory of treatment satisfaction score (EDITS)에서도 호전이 있다고 하였다. 이러한 것들은 발기 부전을 호

전시킬 뿐만 아니라 전반적인 성적만족을 가져오는 것으로 보고되었다. 최근 Fava 등³⁸⁾의 연구에서도 같은 결과를 보고하였다.

3) Tadalafil augmentation

Se Graves 등³⁹⁾에 의하면 남성의 발기 부전에서 Tadalafil을 추가하는 것이 IIEF를 사용하여 평가한 뒤 상당한 호전이 있다는 것을 보고하였다. 또한 발기 부전의 보고가 덜 되는 것 같다고 하였다.

4) Yohimbine augmentation

Michelson 등⁴⁰⁾의 보고에서 여성에게 항우울제에 Yohimbine을 추가하는 경우 성기능 장애에 효과가 있는 것 같지 않다는 보고가 있었다. 또 다른 연구에서 기전은 확실치 않으나 SSRIs 사용으로 유발된 성욕감퇴, 발기 부전, 절정감장애등에 5.4~16.2mg을 사용했으나 효과가 없었다.

5) Cyproheptadine augmentation

SSRIs를 사용한 남성에서 발생한 무절정감, 발기 기능 장애에 경우에 따라 2~16mg을 사용해 효과가 있다는 보고²³⁾가 있었으나 sedation이 과도하게 되었다. 이에 대한 좀 더 대규모의 연구가 요구된다.

6) Ginkgo biloba augmentation

Kang 등의 연구에서 질문지를 통한 조사에서 위약과 비교시 대부분의 지표에서 차이가 없는 것으로 나타났다.⁴¹⁾ 그러나 satisfaction to orgasm 지표에서는 위약에 비하여 더 나은 것으로 평가하였다. 하루 평균 209mg (60mg/qd-120mg/bid)를 사용하였다.

7) Ephedrine augmentation

Meston 등은 Brief index of sexual functioning for women을 사용한 조사에서 위약과 의미 있는 차이가 없다고 하였다.⁴²⁾

8) Buspirone augmentation

Landen 등은 항우울제에 반응이 없는 남녀를 대상으로, 4주 경과 뒤 위약과 비교하여 성기능 장애가 remission 되는 것은 차이가 없었다.⁴³⁾⁴⁴⁾ 그러나 Michelson 등은 우울증이 회복된 여성을 대상으로 한 조사에서 buspirone을 추가한 경우 보다 호전되었다고는 하였으나 치료를 한 군과 위약군 사이에 의미 있는 차이가 없다고 하였다.³⁹⁾

9) Amantadine augmentation

Michelson 등은 여성에서 amantadine을 추가하는 경우, visual analogue scale을 사용하여 측정시 전반적인 성기능에서 위약과 의미 있는 차이가 없었다.⁴⁵⁾ 또한 buspirone과 비교하는 경우에도 두 군 간에 의미 있는 차이가 있는 것은 아니라고 하였다.

10) Mirtazapine augmentation

Michelson은 여성에서 mirtazapine과 위약을 추가한 연구에서 mirtazapine군이 면담이나 diary 등으로 조사시 성기능 장애에 향상이 없다고 하였다.⁴⁰⁾

11) Granisetron augmentation

Jesperperson과 Nelson 등은 granisetron을 항우울제에 추가하는 연구에서 Sexual side effects scale(SSES)에서 기저치와 차이가 없다고 하였다.⁴⁶⁾⁴⁷⁾ 더불어 ASEX나 Feiger sexual function and satisfaction(FSFSQ)에서 차이가 없다고 보고하였다.

5. 약물의 Switching

항우울제로 유발된 성기능 장애는 항우울제의 특정 작용 기전이 중요한 역할을 한다는 가설은 SSRIs, Bupropion, Mirtazapine을 비교하는 연구들을 입증되고 있다.

주요우울증 환자 456명의 무작위 연구에서 성기능 장애에 대한 bupropion SR, fluoxetine, placebo의 효과를 검토하였다. 성기능장애, 특히 절정감 장애는 fluoxetine 복용환자의 30%에서 치료시도 2주 이내에 일어났으며 연구 기간 내내 지속되었다.⁴⁹⁾ 또한 bupropion SR이나 위약을 복용한 환자와 비교했을 때 sertraline을 복용한 환자에서 보다 높은 비율에서 절정감 장애를 경험했다(10% bupropion SR VS 11% placebo VS 36% sertraline : p<.05) 환자의 보다 10~11%에서 더 많이 나타났다(p<.001).⁵⁰⁾

Escitalopram, bupropion XR 혹은 placebo를 복용하는 우울증환자를 인터뷰 방식으로 성장장애에대한 비교 연구 결과에서 bupropion, placebo로 치료 받는 환자와 비교해 escitalopram을 투여 받은 환자는 치료 첫 주에 절정감 장애를 경험하는 환자의 수가 의미 있게 많다는 것이 입증되었다. 이런 차이는 8주 연구에서 일관되게 지속되었으며, CSFQ 전체 점수에서 자가 측정 변화들에서도 반영되어졌다.⁵¹⁾

SSRIs로 치료하여 우울증이 호전된 환자들 중에서 SS-

RIIs로 야기된 성기능장애를 가진 19명의 환자에게 mirtazapine으로 바꾸어 6주 이상 사용하였다. 이들 환자 중에 11명은 정상적인 성기능으로 돌아왔고, 그리고 2명은 상당한 개선을 보였다. 다른 연구에서 mirtazapine으로 치료받은 우울증환자를 6개월 동안 자연적인 경과를 추적해보았더니 baseline에서 78명 중 48명(61.6%) 환자는 성기능장애를 경험하였고, 6개월 경과 추적을 완료한 38명 중 27명(71.1%)에서 이 문제가 해결되었다.⁵²⁾

즉 사용하는 SSRIs에서 다른 종류의 SSRIs로 대체하는 것은 성적인 부작용을 없애는데 몇몇 환자에게(약 10%) 도움을 줄 수 있다. 그러나 bupropion, nefazodone, mirtazapine을 포함해 기전이 다른 약물로 대체하는 것이 보다 더 효과적인 선택이 될 수 있다.

6. 비약물학적 치료

몇몇 비약물학적 치료들은 어떤 환자에서 성기능장애를 경감시키는 것을 도울 수 있다. 그들의 성적인 문제에 관해서 대화를 하는 것만으로도 어떤 환자에서는 도움이 되나, 다른 환자에게는 배우자와 함께 성치료를 받게 하거나 정신분석치료, 최면요법, 인지행동치료 등을 시행하거나 자위행위, 기구의 사용등 다른 성적인 기술을 시도하도록 해야 할 때도 있다. 또한 임상에서는 환자가 성생활을 회피 하지 않고 유지하는 것이 성적인 기능의 개선에 도움이 된다.

토 론

항우울제 사용으로 유발되는 성기능 장애, 특히 SSRIs의 경우 50% 이상에서 보고되고있다. 이는 장기간의 치료가 필요한 우울증의 약물 치료시 비순응의 요소가 된다. 치료자는 이를 염두에 두고 초기부터 관심을 가지는 것이 필요하다. 그러나 단순히 관심을 가지고 면담을 하는 것 보다는 객관적이든 주관적인 보고에 의한 것이든지 이를 인지하고 측정 할 수 있도록 하는 질문지의 개발 및 활용이 필요할 것으로 생각된다.

아직 항우울제로 유발된 성기능 장애를 치료하는 확립된 방법은 충분하지 않은 것 같다. 심리치료적인 개입, 기계적인 장치, 약물을 감량하거나 약물 휴지기를 갖는 것에 대한 평가는 적절히 이루어지지 않았다.

항우울제로 유발된 성기능 장애의 경우 각 약제별로 처방에 따라 수용성 등에 차이가 있을 것이라고 기대하였

으나, 그 차이는 없었다. 단지 mirtazapine을 추가한 경우 성기능 장애로 인한 탈락률이 떨어졌다는 보고가 있었다. 그러나 이에 대한 대규모의 체계적인 연구가 필요하다.

1. 항우울제의 교체

SSRI (sertraline)로 유발된 성기능 장애에 nefazodone으로 교체하는 것이 효과적이라는 근거가 있다. 하지만 임상인들의 측정에서는 분명한 효과가 있다고 하였으나, 반면에 환자들은 그렇지 않다고 보고하였다. 또한 유럽에서는 nefazodone의 사용이 중단되었고, 그 사용이 제한적이다.

2. 항우울제에 다른 약제를 추가

항우울제로 유발된 발기 부전의 경우 sildenafil을 추가하는 것이 효과적이라는 보고가 일관적이다. 또한 비슷한 작용 기전을 가진 tadalafil에서도 동일한 결과가 보고 되고 있다.

일반적으로 항우울제로 유발된 성기능 장애에 효과가 있다고 알려져 있는 bupropion이나 buspirone을 추가하는 것은 소규모 연구에서 그 효과가 있음을 보고하기도 하고, 그렇지 않다는 보고가 있는 등 결과가 일관적이지 않다. 최근의 연구에서 bupropion을 사용하는 것이 다소 효과가 있다는 보고가 늘어나고 있다. 그러나 보다 정확한 결과를 얻기 위해서는 이에 대한 대규모의 체계적인 연구가 필요하다.

Mirtazapine, yohimbine, amantadine, Gingko biloba 등은 현재는 추가하는 것이 효과가 있는지 여부가 확실히 증명되지 않고 있는 상태이다.

결 론

최근까지 항우울제로 유발된 성기능 장애의 치료에 대한 연구는 현재까지 그 개입 각각에 대한 자료가 제한적이고 소규모의 수준에서 진행되고 있다. 따라서 이 문제에 대처하려면 첫째, 가장 중요한 것이 임상 의사가 이 문제에 관심을 가지는 것이다. 이는 면담이나 질문지 등을 통하여 장애 여부를 정확하게 인지하는 것이 그 첫 단계이다. 둘째, 이에 대한 대처로 성기능 장애가 발생시 저절로 호전되는 것을 기다려 볼 수 있으나, 이는 10% 미만의 낮은 빈도에서 나타나므로 적극적인 개입을 하는 것이 좋다. 셋째, 심리적 접근 및 약물 휴일 등과 같은 개입방법에 대한 것은 연구가 더 이루어져야 하므로 이에 대한 언급을 하기는 충분하지 않지만, 성기

능에 대해 심리적인 측면까지는 중요성을 고려하면 효과가 있을 것으로 기대된다. 넷째, 항우울제를 사용하고 있는 약물에서 다른 종류의 약물로 교체하거나 다른 약물을 추가하는 것은 현재까지는 가장 효과적으로 널리 사용되는 방법이나 환자의 증상 등 다양한 요소를 고려해야 사용하여야한다. 다양한 약물들이 그 효과가 있음을 언급하고 있으나, 현재까지 일관되게 효과가 입증되고 있는 것은 항우울제 사용 후 발생한 남성의 발기 부전에 sildenafil을 추가하는 것이다. 하지만 bupropion, tadalafil, bupropion 등을 추가하는 방법에 대한 결론을 내리기 위해서는 충분한 연구가 더 필요한 것으로 생각된다.

중심 단어 : 항우울제 · 역효과 · 성기능 장애 · 처치.

참고문헌

1. Bahk WM, Lim W. Long-Term Tolerability of New Antidepressants: Focusing on Bupropion SR (Wellbutrin SR[®]) Kor J Psychopharma 2005;16:16-24.
2. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12-year study of sub-syndromal and syndromal depressive symptomatology in unipolar depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1998;55:694-701.
3. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991;52:28-34.
4. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. The Lancet 2003;361:653-661.
5. Khan A, Detke M, Khan SR. Mallinckrodt: placebo response and antidepressant clinical trial outcome. J Nerv Ment Dis 2003;191:211-218.
6. Balon R, Yerağani V, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. J Clin Psychiatry 1993;54:209-212.
7. Adam Keller Ashton, Brenda D. Jamerson, Wendy L. Weinstein. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. Current Therapeutic Research 2005;66:96-106.
8. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability Primary Care Companion. J Clin Psychiatry 2001;3:1.
9. Lee SJ, Kang BJ. Antidepressant-induced sexual dysfunction: Focused on Serotonin-specific Reuptake inhibitors. J the Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry 1989;5:167-177.
10. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. Am J Psychiatry 1995;152:1514-1516.
11. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. J Affect Disord 1999;56:201-208.
12. Lawrence AL. Sex and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. Psychiatr Ann 1999;29:571-579.
13. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF 3rd, Frank E, Jennings JR, Garamoni GL, et al. Sexual function in depressed men: assessment by self-report, behavioural and nocturnal penile tumescence measures before and after treatment with cognitive behavioral therapy. Arch Gen Psychiatry 1993;50:24-30.
14. Motejo-Gonzalez AL, Liorca G, Izquierdo JA. SSRI induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. J Sex Marital Ther 1997;23:176-194.
15. Williams VS, Baldwin DS, Hogue SL, Fehnel SE, Hollis KA, Edin HM, et al. Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced Sexual Dysfunction in 2 European Countries: A Cross-Sectional Patient Survey. J Clin Psychiatry 2006;67:204-210.
16. Cho SI, Lee YS, Suh DS, Na Ch, Min KJ. A Survey of Sexual Dysfunction by Antidepressants. Kor J Psychosomatic Med 2003;11: 44-51.
17. Kang BJ. Drugs and Human Sexual Function. Kor J Psychopharma 1993;4:27-32.
18. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology and treatment approaches. J Clin Psychiatry 1994;55:406-413.
19. Segraves T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. Arch Gen Psychiatry 1989;46: 275-284.
20. Birtan D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. Neurosci Biobehav Rev 1987;11: 365-389.
21. Sussman N, Ginsberg D. Rethinking side effects of the selective serotonin reuptake inhibitor: Sexual dysfunction and weight gain. Psychiatry Ann 1998;28:89-97.
22. Benjamin James Sadok. Virginia Alcott Sadok Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins:p709.
23. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: A Physiologic mediator of penile erection. Science;1992.
24. Raifer J, Anderson WJ, Bush PA, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to noradrenergic, noncholinergic neurotransmission. N Eng J Med 1992;326:90-94.
25. Boolell M, Gepi-Attee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil: A novel effective oral therapy for male erectile disorder. Br J Urol 1996;78:257-261.
26. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. J Urol 2002;167:1197-1203.
27. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side effects of antipsy-

- chotic medication: evaluation and intervention. *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1238-1241.
28. **Bonierbale M, Lancon C, Tignol J.** The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003;19:114-124.
 29. **Ashton AK, Rosen RC.** Accommodation to serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1998;24:191-192.
 30. **John Zajecka MD.** Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 3).
 31. **Hirschfeld RMA.** Management of Sexual side effects of antidepressant therapy *J Clin Psychiatry* 1996;60 (Supp 14):27-30.
 32. **Clayton AH, Warnock J, Kornstein SG, Pinkerson R, Sheldon-Keller A, Mc Garvey EL.** A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:62-67.
 33. **Masand PS, Ashton AK, Gupta S, Frank B.** Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:805-807.
 34. **DeBattista C, Solvason HB, Fleming S, Kendrick W, Schatzberg A.** A placebo controlled, double blinded study of bupropion SR in the treatment of SSRI induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2005;66:844-848.
 35. **Choi JH, Jae YM, Lee DS.** A Study on the Changes of Sexual Dysfunction after Substitution of a Serotonin Reuptake Inhibitor (SRI) with Bupropion Sustained Release in Major Depressive Disorder Patients With SRI-induced Sexual Dysfunction. *J the Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry.* 2005;11:62-68.
 36. **Nurnberg HG, Gelenberg A, Hargreave TB, Harrison WM, Siege RL, Smith MD.** Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *American Journal of Psychiatry* 2001;158:1926-1928.
 37. **Nurnberg HG, Henley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriella J, Paine S.** Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil. *AMA* 2003;289:56-64.
 38. **Fava M, Nurnberg G, Seidmanman SN, Holloway W, Tseng LJ, Stecher V.** Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressants-associated erectile dysfunction results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:240-246.
 39. **Carson CC, Rajfer J, Eardley I, Carrier S, Denne JS, Walker DJ, Seagraves, et al.** The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU International* 2004;93:1276-1281.
 40. **Michelson D, Kociban K, Tamura R, Morrison ME.** Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin female sexual dysfunction: a randomised, placebo controlled trial. *Journal of Psychiatric Research* 2002;36:147-152.
 41. **Kang BJ, Lee SJ, Kim MD, Cho MJ.** A placebo-controlled, double blind trial of Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Human Psychopharmacology* 2002;17:279-284.
 42. **Meston CM, Derogatis LR.** Validated instruments for assessing female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2002;28 Suppl 1:155-164.
 43. **Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:664-668.
 44. **Landen M, Eriksson E, Agren H, Fahlen T.** Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:268-271.
 45. **Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R.** Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: A random placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:239-243.
 46. **Jespersen S, Berk M, Van Wyk C, Dean O, Dodd S, Szabo CP, et al.** A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study of granisetron in the treatment of sexual dysfunction in women associated with antidepressant use. *International Clinical Psychopharmacol* 2004;19:161-164.
 47. **Nelson EB, Shah VN, Welge JA, Keck PE.** A placebo-controlled, crossover trial of granisetron in SRI-induced sexual dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62:469-473.
 48. **Lisa Rudkin, Matthew J Taylor, Keith Hawton.** Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *The Cochrane Database of Systemic Review* 2004 issue 4.
 49. **Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Seagraves RT, Richard N, et al.** A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-1058.
 50. **Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, et al.** Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:205-215.
 51. **Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al.** Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736-746.
 52. **Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, et al.** Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000;61:356-360.