

새로운 항우울제의 부작용 ; 오심 및 구토, 체중증가, 성 기능장애 - 발병기전, 역학, 약물학적 처치를 중심으로 -

단국대학교 의과대학 정신건강의학교실
이 경 규

Adverse Effect of Newer Antidepressant ; Nausea and Vomiting, Weight Gain, Sexual Dysfunction - Mechanisms, Epidemiology, and Pharmacological Management -

Kyung-Kyu Lee M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Medical College, Dankook University, Cheonan, Korea

ABSTRACT

Newer antidepressants are commonly used in clinical practice to treat psychiatric disorder and psychosomatic disorder including chronic pain syndrome, fibromyalgia, headache. However there are many unexpected adverse effects of these drugs such as nausea and vomiting, weight gain, sexual dysfunction. These are 3 most well-recognized common adverse effects of newer antidepressant and are most common causes of treatment failure. I reviewed mechanisms, epidemiology, and pharmacological management of these adverse effects of newer antidepressants. In this paper, newer antidepressants include selective serotonin reuptake inhibitor(fluxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, sertraline, paroxetine), serotonin norepinephrine reuptake inhibitor(venlafaxine, duloxetine), norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor(bupropion), noradrenergic and specific serotonergic antidepressant(mirtazapine), and reversible inhibitor of MAO-A(moclobemide). I suggest that psychiatrists and clinicians in the psychosomatic field should know mechanisms, epidemiology, and management of these common and well-recognized adverse effects of newer antidepressants. Therefore it will be helpful to recognize easily and treat well for patients with psychiatric disorder and psychosomatic disorder using newer antidepressants.

KEY WORDS : Newer antidepressant · Nausea and vomiting · Weight gain · Sexual dysfunction.

서 론

1950년 초 항결핵제로 사용되던 단가아민효소차단제(Mo-

Received: November 21, 2013 / Revised: December 25, 2013

Accepted: December 26, 2013

Corresponding author: **Kyung-Kyu Lee**, Department of Psychiatry, Medical College, Dankook University, San 27 Anseo-dong, Cheonan 330-714, Korea

Tel : 041) 550-3948 · Fax : 041) 561-3007

E-mail : kykylee2@gmail.com

noamine Oxidase Inhibitor)의 일종인 iproniazid가 우울한 기분을 향상시킨다는 보고¹⁾ 이후로 항우울제의 새로운 지평이 열렸으나 고혈압위기관 위험한 부작용 때문에 임상적으로 많이 사용되지 않았다. 그러던 중 1950년대 말 항정신병약물로 개발하던 chlorpromazine의 유도체인 imipramine이 항정신병효과는 떨어지나 우울증 치료에 효과적이란 것이 밝혀지면서 임상적으로 사용하게 되었고²⁾ 많은 삼환계 항우울제(Tricyclic Antidepressant ; 이하 TCA)를 포함한 다양한 다환계 항우울제(Heterocyclic Antidepressant)가 개발되어 임

상에서 많이 사용하였다. 그러나 이 약물들도 항콜린성 부작용, 진정작용, 심장에 미치는 영향, 체중증가, 과량복용 시의 위험성 및 많은 약물상호작용이 밝혀졌고 이러한 부작용으로 인하여 임상적으로 사용하기 불편하였다. 1988년 기존의 항우울제에 비해 효과는 비슷하지만 부작용은 적고 일일 1회의 투여가 가능하여 임상에서 손쉽고 편리하게 사용할 수 있는 fluoxetine이 처음 소개된 이후 fluvoxamine, sertraline, citalopram, paroxetine, escitalopram 등의 많은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ; 이하 SSRI) 계열의 항우울제가 개발되고 다른 약리학적 작용을 가진 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 차단제(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor ; 이하 SNRI)인 venlafaxine, duloxetine 등의 약물, 노르에피네프린과 도파민 차단제(Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor)인 bupropion, 노르아드레날린과 특수 세로토닌 항우울제(Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)인 mirtazapine, 그리고 단가아민산화효소제 A형 선택적 억제 항우울제(reversible Inhibitor of MAO-A)인 moclobemide 등의 수많은 항우울제가 개발되었다. 이들 새로운 항우울제는 우울증을 위시하여 사회공포증, 강박장애, 공황장애, 범불안장애 등의 불안장애, 섭식장애, 월경전증후군, 인격장애 환자에서의 분노 및 충동적 공격성의 조절 등의 정신과적 질환뿐만 아니라 만성통증후군, 섬유근통증후군, 두통 등의 많은 정신신체질환 그리고 신체질환자의 적응장애 및 우울증 등의 자문조정정신의학 영역에서도 다양하게 자주 사용되고 있다.

다양한 정신의학적인 질환을 치료하기 위해 처방하는 새로운 항우울제의 사용 시 치료중단의 가장 큰 원인 역시 약물부작용이다.³⁻⁶⁾ 이들 새로운 항우울제에 관한 연구에서 초기에는 알지 못하였던 다양한 기전과 각 기전에 따른 부작용들에 대한 증례보고, 기초 및 임상연구 등이 발표되었고 이 부작용들의 심각성에 대한 관심이 증가하면서 해결방법이 제시되고 있다.

이 논문은 현재 우리나라에서 널리 사용되고 있는 새로운 항우울제 사용 시 나타나는 부작용들 중 정신신체학과 자문조정정신의학영역에서 관심을 가져야 할 매우 빈번하게 나타나는 세 가지 부작용인 오심과 구토, 체중증가, 성기능장애에 대한 발생기전, 발생빈도, 그리고 약물학적 처치를 위주로 한 해결방안을 알아보려고 하였다. 흔하게 나타나기는 하지만 두통이나 변비 같은 약물연구 거의 모두에서 나타나는 비특이적인 흔한 부작용과 빈번하지 않은 부작용은 다루지 않았다.

저자는 이 논문을 통하여 정신건강의학과 의사만이 아니라 정신신체의학 영역에 관심을 가지거나 자문조정정신의학

과 연계되는 타과 영역의 의사들이 새로운 항우울제를 사용할 때 빈번하게 나타나서 삶의 질을 떨어뜨리고 치료중단을 일으킬 수 있는 이 약물들의 부작용을 잘 인지함으로써 이를 조기에 발견하고 적절히 해결하여 환자 치료에 도움을 주고자 하였다.

오심 및 구토

오심과 구토는 가장 빈번하게 발생하는 새로운 항우울제의 부작용의 하나로 약물의 변경이나 치료초기에 약물투여의 중단을 자주 일으키는 원인의 하나이다.⁷⁻⁹⁾ 이와 관련된 다양한 자율신경계 변화의 조절은 뇌줄기(brain stem)의 연수와 마름뇌(rhombencephalon)에서 이뤄진다. 화학감지 수용체(chemosensitive receptor)는 혈액내의 구토유발물질을 탐지하고 맨아래구역(area postrema)의 신경세포에 의해 인접한 nucleus tractus solitarius(NTS)로 정보를 전달한다. 장 내강의 내용물과 위 긴장도를 탐색하는 복부의 구심성 미주신경세포들도 NTS에서 종결한다. NTS는 국부적으로 조직화되어 삼킴(subnucleus centralis), 위장의 지각(subnucleus gelatinosus), 후두와 인두의 지각(intermediate and interstitial NTS), 압력수용기의 기능(medial NTS), 그리고 호흡(ventrolateral NTS)과 관련된 다양한 기능에 보조하는 역할을 한다. NTS에서 유래한 신경세포들은 직접적으로 복측 연수와 시상하부로 다양한 신경세포 뭉치들을 보낼 뿐만 아니라 구토 시 보이는 일련의 행동을 조정하는 central pattern generator(CPG)로도 투사된다. 구토는 하나로 존재하는 구토중추에 의한 것이 아니라 CPG에 의해 일련의 활성화가 일어나는 느슨하게 조직화된 신경세포들의 집단에 의해 발생한다. 즉, 장내 세로토닌(serotonin ; 이하 HT)이 증가하면 구심성 미주신경세포의 HT₃ 수용체를 자극하여 이 신경세포의 탈분극화가 일어나서 뇌간 내의 HT의 농도가 증가하여 구토를 유발하게 된다. 새로운 항구토제들은 구심성 미주신경세포들의 신경말단부위의 수용체를 차단하여 구토자극의 지각을 감소시키고 후방 미주신경세포 복합체에 작용하여 항구토효과를 나타낸다. HT₃ 수용체 길항제들의 주요 작용부위는 구심성 미주신경세포이다.¹⁰⁾ 그러므로 5-HT₃ 수용체 길항효과를 보이는 mirtazapine이 항구토작용을 나타낸다.¹¹⁻¹³⁾

Neurokinin-1 수용체 길항제들도 후방 미주신경세포 복합체에 작용하여 항구토효과를 나타낸다. 이러한 항구토효과는 부분적으로 위바닥 이완을 막는 운동성 미주신경세포들을 억제함으로써 나타난다. 마리화나의 주요 정신자극성분인 Delta 9-tetrahydrocannabinol(Δ 9-THC)도 항구토효과를 나타내는데, Δ 9-THC가 후방 미주신경세포 복합체에 존재하는 cannabinoid CB₁ 수용체들에 작용하여 위바닥의 긴

장도와 위방의 운동성을 감소시키기 때문이다.¹⁰⁾

구토의 유발과 지속에 관련된 신경전달물질에 대해서는 잘 알려져 있지 않은데 다만 도파민(Dopamine ; 이하 DA), HT, 히스타민(Histamine 이하 ; H), neurokinin 그리고 vasopression 등이 관계한다고 알려져 있으며 HT₃와 DA가 구토에 중요한 역할을 하는 신경전달물질이라고 한다.¹⁴⁾ HT₄ 수용체도 구토와 관계하는데 이 수용체를 자극하면 HT의 분비를 억제한다.¹⁵⁾ HT₃ 수용체는 장에서 중추신경계로 투사하는 내장신경세포에 주로 작용을 하고 HT₄ 수용체는 장운동과 장 분비기능에 작용한다.¹⁶⁾ DA 수용체 강화제의 구토작용은 chemoreceptor trigger zone(CTZ)에 위치한 D₂ 수용체와 미주신경세포의 NTS에 작용함으로써 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 이 구토작용은 metoclopramide와 domperidone 같은 D₂ 수용체 길항제에 의해 억제된다.¹⁸⁻²⁰⁾ HT의 분비는 베타-아드레날린 수용체에 의해 강화되고 알파-2-아드레날린 수용체에 의해 억제된다.²¹⁾ 히스타민은 H₃ 수용체를 통하여 HT의 분비를 억제한다.²²⁾ Substance P는 HT₃ 수용체의 탈분극화와 관계되고 neurokinin B는 5-HT₄ 수용체를 자극한다.²³⁾ NK₁ 수용체 길항제는 항구토효과가 있다.^{24,25)} HT의 증가는 vasoactive intestinal polypeptide를 유리시켜 설사를 유발하기도 한다.^{17,26)} Muscarine 수용체와 nicotine 수용체의 자극은 HT의 분비를 증가시킨다.²⁷⁾

거의 모든 항우울제가 오심과 구토의 부작용을 일으키는 데 mirtazapine만은 예외로 HT₃ 수용체 길항효과가 있어서 항구토작용을 나타낸다.¹¹⁻¹³⁾ 새로운 항우울제 중에서 SNRI 계열의 항우울제들이 SSRI 계열의 항우울제보다 오심의 빈도가 더 높은 것으로 알려져 있다.^{8,9)} 그리고 SSRI 계열의 항우울제가 TCA보다 오심과 구토의 빈도가 더 높으며 SSRI 중에서는 fluoxetine이 가장 빈도가 높다.²⁸⁾ Bupropion은 직접적으로 HT의 증가를 일으키지는 않으나 DA의 증가를 일으키므로 오심과 구토가 발생할 수 있으며, 속효형은 13~23%, 서방형은 8~19%로 오심을 일으킨다고 보고되었다.²⁹⁾ 이론적으로 서방형 제제가 약물농도의 피크가 없이 일정하게 유지하므로 오심이나 구토가 덜 발생할 것이다.⁷⁾ Paroxetine, bupropion, 그리고 venlafaxine은 서방형 제제를 사용한 경우 초기의 오심과 구토가 적은 것으로 나타났으나 fluoxetine은 차이가 없었다.

오심과 구토에 대한 처치를 알아보면 다음과 같다. 음식 섭취한 직후에 약을 복용하는 것도 도움이 된다. 또한 속효형 제제를 서방형 제제로 바꾸는 것도 효과적이다. 오심이나 구토가 심한 경우에는 단기간의 항구토제를 사용하는 것도 도움이 된다.³⁰⁾ Dexamethasone과 HT₃ 수용체 길항제들(ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, and ramosetron)은 오심과 구토에 효과적인 항구토약물이다.³¹⁾ 강력한

HT₃ 길항제인 ondansetron 4mg 혹은 8mg을 하루 2~4회 투여하는 것이 효과적이다.^{32,33)} 전통적 항구토제인 metoclopramide, promethazine 및 prochlorperazine는 ondansetron보다 효과가 적으며,³⁴⁾ 다양한 수용체에 작용하기 때문에 부작용도 많은 편이다.³⁵⁾ Ondansetron을 사용하는 경우 가격이 비쌀 뿐만 아니라 HT₃ 수용체를 탈민감화 시키므로 며칠 간만 사용하고 중단하여야 한다.⁸⁾ Diphenhydramine과 dimenhydrinate같은 항히스타민제도 HT₃ 길항제에 비해 효과는 떨어지지만 비용/효과 측면에서 시도할만한 치료법이다.^{36,37)} Dexamethasone도 오심과 구토에 효과적인 항구토약물이다.³¹⁾ Olanzapine은 비정형 항정신신병 약물로 HT₃ 수용체, 알파-1 아드레날린 수용체, muscarine 수용체 및 H₁ 수용체를 차단하는 작용이 있기 때문에 항구토작용을 하며 항암요법에 의한 구토의 치료에 사용되기도 한다.^{38,39)}

체중증가

체중증가는 항우울제를 사용하는 경우에 치료순응도를 낮추는 큰 이유 중의 하나이다. 6개월간 삼환계 항우울제 사용 환자 중 amitriptyline 사용 시 44%, 그리고 nortriptyline 사용 시 70%의 환자에서 체중증가 때문에 치료순응도가 떨어지게 된다고 한다.⁴⁰⁾ 대개 항우울제에 의한 체중증가는 용량의존적이며 약물투여 기간과 관련이 있다. 그리고 치료초기에 체중증가가 있는 경우에는 장기간의 치료에도 체중증가가 있는 경우가 많다.

체중증가의 원인 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았는데 기본적으로 칼로리 소비와 신체활동량 및 기초대사량(basal metabolic rate ; BMR)과 관련이 있으며 또한 당대사도 관여한다. 최근의 개념에 의하면 식욕과 영양은 신경전달물질, leptine과 알파-중양괴사인자(tumor necrosis factor ; TNF-a) 등의 다양한 신경조절물질(neuromodulator), cytokines, 그리고 호르몬 등으로 이뤄진 복잡하고 매우 중첩된 망에 의해 조절된다. 시상하부 여러 부위에서의 상호작용은 배고픔이나 포만감이란 통합된 신호를 만들어 대뇌피질로 전달한다.⁴¹⁻⁴³⁾ 체중증가에는 다양한 기전이 작용하기 때문에 항우울제에 의한 체중증가를 판정하기에는 상당한 어려움이 있다. 즉 질환과 관련된 요인(신체활동의 변화, 내분비이상, 대사이상, 식욕의 변화), 상태 호전과 관련된 요인(식사 변화, 신체활동의 변화, 내분비 혹은 대사상태의 정상화 혹은 호전), 그리고 약물과 관련된 요인(단가아민 전달체계에의 영향, 내분비계에 미치는 영향, 신경펩타이드계의 변화) 등 모두를 고려하여야 한다.⁴³⁾ 우울증을 포함한 많은 정신질환에서 체중변화(대개 체중감소)가 나타나는데,⁴⁴⁾ 우울증의 상태가 호전되면서 체중변화도 회복된다. 하지만 병전상태의 체중과는 다른

변화가 나타나는 것을 보면 단순히 질환과 관련된 것으로만은 볼 수 없다.⁴⁵⁾

약물유발성 체중증가에는 급작스럽게 주로 달고 기름진 음식에 대한 식욕의 증가가 선행한다.⁴⁶⁾ Paykel 등은 이런 현상을 처음으로 기술하고 이를 'carbohydrate craving'이라 명명하였다.⁴⁷⁾ 이러한 식탐 증가에 따른 음식 섭취의 증가는 체중 증가 원인의 하나가 된다. 약물유발성 체중증가는 식욕과 음식섭취를 조절하는 특정 중추신경계의 되먹임체계를 방해하기 때문이라고도 한다.⁴³⁾ TCA를 2~4주간 복용한 환자 10명을 대상으로 한 연구에서 약물투여 전에 비해 5~24%의 기초대사량의 감소가 있고 3.5kg의 체중증가가 나타났다는 결과와 fluvoxamine을 2~4주간 복용한 우울증 환자에서 24~40%의 기초에너지 회전율의 증가가 있고 0.5~2kg의 체중감소가 있었다는 연구결과는 휴식대사량(resting metabolic rate)의 변화도 약물유발성 체중증가의 원인의 하나라는 증거가 된다.^{48,49)}

혈중 leptin 농도는 체중 및 BMI와 밀접한 관련이 있다.^{50,51)} Leptin은 insulin과 함께 에너지 축적에 대한 중추신경계의 핵심 신호전달정보의 역할을 하여 식욕유발과 식욕억제 체계의 복잡한 망을 조절하는 것으로 알려져 있다.⁵²⁾ 지방세포에서의 leptin의 분비로 인한 혈중 leptin의 증가도 항정신성약물에 의한 체중증가와 관련이 있다.⁴³⁾

체중증가에 영향을 미치는 신경전달물질과 관련된 기전은 현재까지 명확하게 알려져 있지 않지만 현재까지 인정받는 이론들을 살펴보면 다음과 같다. 5-HT_{2C} 수용체의 활성화는 식사행동을 감소시킨다.⁵³⁾ 그러므로 5-HT_{2C} 차단효과가 있는 mirtazapine 같은 약물은 체중을 증가시킨다. 일반적으로 알파-아드레날린 수용체의 강화는 식욕을 증가시키지만 베타-아드레날린, 히스타민, DA와 HT 수용체의 강화는 포만감을 느끼게 한다.⁵⁴⁾

지방조직에 존재하는 베타-3 아드레날린 수용체는 NE에 반응하여 지방을 에너지로 전환시킴으로써 체중조절에 중요한 역할을 한다.⁵⁵⁾ 임상적으로 알파-아드레날린 수용체가 체중증가와 관련된다는 자료는 없지만, 이 수용체에 높은 친화력을 갖는 TCA 같은 약물들은 체중증가가 있고 낮은 친화력을 갖는 SSRI 같은 약물들은 체중증가가 적다는 사실은 이들도 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 제시한다.⁵⁶⁾ H₁ 수용체를 차단하는 효과가 큰 약물들은 체중증가의 가능성이 높는데 이는 뇌의 포만중추를 비활성화시킴으로써 나타난다고 본다.⁵⁷⁾ 콜린성 수용체는 식욕조절과 특별한 관련성이 없다.⁵⁸⁾

새로운 항우울제들은 기전에 따라 단기 및 장기 치료 시 체중에 대해 감소 및 증가를 보인다. 기존의 TCA는 히스타민 H₁ 차단작용에 의해 장·단기 치료 거의 모든 약물에서 체중증가를 보인다. SSRI 계열의 약물들은 HT계에 작용을 하기 때문에 초기에는 이론적으로 체중감소를 증진시킬 것으로 예

측되었지만, 이후의 연구에서는 장기간 사용 시 대부분의 SSRI도 TCA와 비슷한 수준의 체중증가를 일으키는 것으로 나타났다.⁵⁹⁻⁶¹⁾ SSRI 중에서 paroxetine이 체중증가가 가장 많고, fluoxetine과 citalopram이 가장 덜 하다.^{62,63)} SSRI의 HT_{2C} 작용제 효과, H₁ 수용체, glutamate, NO 그리고 leptin에 미치는 영향이 체중증가의 기전으로 제시되고 있지만 SSRI 간에 차이가 나타나는 이유는 명확히 밝혀지지 않았다. 그리고 SSRI를 장기간 사용할 때 체중증가가 나타나는 이유에 대한 기전은 명확히 밝혀지지 않았는데 장기간 사용 시에는 세로토닌보다는 다른 수용체와의 상호작용이 더 문제가 된다.⁶⁴⁾ Venlafaxine은 HT_{2C} 작용제 효과 및 베타-3 아드레날린 효과로 인해 장기치료 시 환자에 따라 체중증가 혹은 체중감소의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.⁶³⁻⁶⁵⁾ 그리고 duloxetine은 HT_{2C} 작용제 효과로 초기에는 체중감소 혹은 체중증가가 없으나 장기치료 시에는 체중증가가 있다.^{66,67)} Bupropion은 DA 및 베타-3 아드레날린 작용제 효과로 인해 단기 및 장기 치료 시 체중감소가 있으며,⁶⁸⁻⁷⁰⁾ moclobemide는 체중증가가 없는 것으로 알려져 있다.^{62,71)} 새로운 항우울제 중에서 체중증가가 가장 문제가 되는 약물은 mirtazapine인데, 이는 H₁ 및 HT_{2C} 차단효과에 의해 장·단기 치료 모두에서 식욕증가 및 체중증가를 보인다.⁶³⁻⁶⁵⁾ 새로운 항우울제의 장·단기 체중증가에 대하여 요약하여 정리한 것은 Table 1에 있다.

체중증가에 대한 처치법은 다음과 같다. 약물유발성 체중증가 및 비만의 예방에는 조기개입이 최선의 방법이다. 가장 먼저 체중증가를 유발하는 약물의 감량이나 중단, 체중증가가 적은 약물로의 변경 등을 시도하면서 식사, 운동, 행동요법과 같은 비약물적 요법의 병행이다.^{43,72)} 식사, 운동, 행동요법으로 3~6개월간 시도해 보았으나 충분한 체중 감량(원래 체중의 5~10% 또는 1주에 0.5kg의 체중 감량)이 없을 경우 약물요법을 고려하는데,⁷³⁾ 우리나라 사람을 포함한 아시아인에서는 체질량지수가 25kg/m² 이상인 경우, 혹은 23kg/m² 이상이면서 심혈관계 합병증(고혈압, 당뇨, 이상 지질혈증 등)이나 수면무호흡증 같은 합병증이 동반된 경우에 치료를 고려한다.⁷⁴⁾

Table 1. Effects of newer antidepressants on body weight

Drug	Short-term	long-term
SSRI	-	+
Venlafaxine	-	±
Duloxetine	-	+
Bupropion	--	-
Moclobemide	-	±
Mirtazapine	+	++
Tricyclic antidepressant	+	++

+ : minimal Wt gain, ++ : moderate Wt gain, ± : Wt gain or loss, - : minimal Wt loss, -- : moderate Wt loss

비만에 대한 치료제로 쓰이는 약물은 크게 비만치료에 장기간의 사용에 대해 허가를 받은 orlistat, 비만치료의 단기간 보조약물제로의 사용허가를 받은 식욕억제제인 phentermine, diethylpropion, mazindol, phendimetrazine 등의 약물, 허가를 받지 않았으나 체중유지 및 감량에 효과가 있는 것으로 알려진 amantadine, nizatidine, topiramate, zonisamide, fluoxetine, bupropion 등의 약물 군으로 크게 나누어 생각해 볼 수 있다.⁷⁵⁾ 항우울제에 대해서는 이미 다루었으므로 fluoxetine과 bupropion에 대한 내용은 제외하기로 한다. Orlistat는 성분명이 tetrahydrolipstatin이며, 현재 장기간 사용을 통한 체중유지에 대한 허가를 받은 유일한 지방 혹은 지질분해 효소 차단제인 비만치료제이다. 위와 췌장의 지질분해효소와 공유결합을 하여 이 효소들의 기능을 억제함으로써 장내 지질의 흡수를 감소시켜 체중감소 효과를 보인다. Orlistat와 췌장 리파제 사이의 공유결합은 가수분해 될 수 있고, 췌장 리파제는 음식을 섭취할 때마다 새로 분비되기 때문에 orlistat의 약리작용은 가역적이다.^{76,77)} 여러 연구에서 orlistat의 비만 치료효과는 입증되었다.⁷⁸⁻⁸⁰⁾ Orlistat의 체중감량효과는 용량의존적이므로 충분용량을 지속적으로 투여해야 효과적이다. Orlistat 120mg을 하루 세 번 식사 후 1시간 이내 경구 투여하는데 비타민 결핍을 예방하기 위하여 종합비타민과 같이 복용하면서 저지방 식사를 해야 한다. 부작용으로는 변비, 기름변과 이와 관련된 대변실금 및 장 불편감, 그리고 비타민 A와 E 결핍증 등이 있다.^{81,82)}

열량섭취를 감소시키는 식욕감퇴제나 식욕억제제는 식욕을 감소시키거나 포만감을 증가시킨다. 중추성으로 작용하는 교감신경흥분제(sympathomimetic agents) 혹은 세로토닌성 약물(serotonergic agents)로 분류한다. 교감신경흥분제에는 phentermine, mazindol, phendimetrazine, diethylpropion, amphetamine, 그리고 phenylpropanolamine 등이 있다.⁸³⁾ Phentermine은 amphetamine의 식욕억제 작용과 유사한 약리작용을 가지는 교감신경작용 아민계 약물로 중추신경계에서 NE의 분비를 촉진하여 식욕을 억제하며 30mg을 1일 1회 투여하며 시작용량은 통상용량의 절반이다. 불면증을 일으킬 수 있으므로 주로 오전에 투여한다. Mazindol은 중추신경계에서 단가아민 산화효소를 억제하여 NE의 재흡수를 방해하여 식욕을 억제하는 약물로 1일 3회 식사 1시간 전에 1~2mg을 4주 이내의 단기간 투약하며 시작용량은 하루 2회 0.5mg이다. Phendimetrazine은 1일 2~3회 식사 1시간 전에 35mg을 투여하는데 의존성이 발생할 가능성이 다소 높다. Diethylpropion은 amphetamine과 유사한 식욕억제제로 시상하부를 자극하여 중추신경계의 catecholamine의 분비를 촉진하여 식욕감퇴를 일으키고, NE과 DA 대사에 의한 식욕억제 작용 및 활동성 증가로 인한 체중감소 작용을 하

는 약물로 1회 25mg 1일 3회 식사 1시간 전에 4주 이하 경구 투여 한다. Amphetamine은 남용의 우려 때문에 비만치료제로 추천되지 않는다.⁸³⁾ 그리고 phenylpropanolamine은 출혈성 뇌졸중의 위험으로 인해 2000년 미국 식약청에서 이 성분을 함유한 모든 의약품을 시장에서 회수하고 사용을 금지하였다.⁸⁴⁾ 세로토닌성 약물로는 fenfluramine과 dexfenfluramine 등이 있는데 이 약물들은 심장판막 질환과의 관련성 때문에 사용이 금지되었다.⁸⁵⁾ 비만치료제로 미국식품안전청의 승인을 취득하고 각광을 받았던 HT과 NE 재흡수차단제인 sibutramine도 심혈관질환 위험도가 높은 사람에서 위약에 비해 심혈관질환 발병을 다소 높인다는 결과를 보여 2010년에 판매 중단되었다.⁸⁶⁾

식약처의 허가를 받지 않았으나 체중유지 및 감량에 효과가 있는 것으로 알려진 amantadine, nizatidine, naltrexone, topiramate, zonisamide 등에 대하여 살펴보면 다음과 같다. Olanzapine 사용으로 인해 평균 7.3kg의 체중증가가 있는 12명의 환자들에게 1일 300mg의 amantadine을 투여한 연구에서 3~6개월간에 3.5kg의 체중감소가 있었으며 임상적으로 정신병적 증상의 악화도 없었고 특별한 부작용도 없었다고 하였다.⁸⁷⁾ H₂ 수용체 길항제인 nizatidine, ranitidine, famotidine은 위 분비의 변화와 식욕을 자극하는 H₁ 수용체 매개기전과의 상호작용을 통하여 식욕을 저하시킨다. 일정한 결과를 보이지는 않았지만 이 약물들을 항정신병약물과 같이 사용한 경우 체중증가를 중단시키거나 증가된 체중을 감량시킨다는 보고가 있는데 주로 nizatidine에 대한 보고들이다.⁸⁸⁻⁹²⁾ 이를 항우울제에 의한 체중증가에도 적용할 수 있을 것이다. Naltrexone과 같은 opioid peptide는 음식 섭취에서 음식 자체의 쾌락적인 측면을 조절하여 맛있는 식품에 대한 즐거움이 감소되고 주관적 허기감이 감소되어 식욕을 억제한다고 한다. Opioid 길항제인 naltrexone을 일일 50mg 사용하는 경우 TCA나 lithium에 의해 유발된 달고 기름진 음식에 대한 욕구 및 허기를 회복시켜 체중을 감소시킨다. 항우울제에 의해 6kg 이상의 체중증가가 있는 8명의 여성 환자를 대상으로 항우울제와 naltrexone을 일일 50mg 사용한 연구에서 8주 후에 5명의 환자에서 체중증가가 호전되었으며, 2명은 체중증가가 멈췄고 1명은 체중증가가 줄어들었다. 그러나 naltrexone 투여중단 후 14주 내에 1.5±2.7kg의 체중증가가 다시 나타났다.⁹³⁾ Metformin은 간에서의 포도당 생산을 억제하는 당뇨병 치료제로 olanzapine, valproate, risperidone 등에 의한 체중증가에 대해 체중감소를 보이는 약물이다.⁹⁴⁾ 이 약물은 항정신성 약물을 복용하는 소아환자의 체중증가 치료에 효과적이다. 항정신병약물에 의해 10% 이상의 체중증가를 보이는 10~18세의 19명의 환자에게 항정신병약물을 투여하면서 12주 동안 metformin 500mg을 하루 3회 투여하

였는데 15명은 체중감소를, 3명은 체중증가를, 1명은 체중의 변화가 없는 결과를 보였다. 산발적으로 설사를 일으키기는 하였지만 이는 시간이 경과하면서 호전되었다. 젓산산증에 대한 안전성 검사에서 특별한 문제는 없었다.⁹⁵⁾ 이후의 연구에서도 체중감소에 효과가 있는 것으로 나타났다.⁹⁶⁾ Topiramate는 기분장애를 가진 비만환자에서 효과적으로 사용할 수 있다는 예비연구가 있으며, 양극성 장애 환자에게 topiramate를 추가한 경우 33~55%의 환자에서 10~15lbs의 체중감소를 보였다는 연구도 있다. 또한 clozapine에 의해 체중증가를 보이는 29세의 조현병을 앓는 남자 환자에게 topiramate를 투여한 결과 정신병적 증상의 호전과 함께 지속적인 체중감소를 보였다는 증례보고도 있다.⁹⁷⁾ Topiramate를 하루 100~400mg 사용하는 경우 피로감, 인지기능의 저하, 운동실조증, 녹내장, 발한감소와 땀의 산성화가 부작용으로 나타났다. Topiramate와 zonisamide는 모두 항진간제로 개발된 약물들로 복합적인 기전에 의해 항간질효과를 나타낸다. 간질 치료 중 체중을 감량시키는 효과가 있다는 것이 밝혀졌는데 체중감량을 나타내는 기전은 명확히 밝혀지지 않고 있다. 중추신경계에 작용하여 식욕을 억제하기도 하면서, 지질형성 기전에 작용하는 세포질 carbonic anhydrase 및 미토콘드리아 carbonic anhydrase를 억제하는 효과도 있다. Zonisamide는 HT과 DA의 농도를 올려서 식욕에 영향을 주는 효과도 있다. 대부분의 만성 질환들은 약물병합요법을 많이 사용하지만 비만에 대한 치료에서는 병합요법의 안전성에 관한 문제 때문에 아직까지 예외다.⁷⁴⁾ 체중증가를 억제하거나 증가된 체중을 감소시키는 약물에 대한 요약은 Table 2에 있다.

성기능장애

인간의 성 기능의 기전을 살펴보면 부교감신경(특히, 골반 내장신경)과 교감신경 모두가 상호상승작용으로 음경 해면체의 평활근을 이완시켜 음경동맥들을 팽창시킴으로써 음경팽

창을 일으킨다. 음핵충혈과 질윤활 역시 생식세포로 가는 혈류를 증가시키는 부교감신경의 자극에 의한다. 아드레날린성 교감신경계는 남성의 사정과 여성 성극치기의 질, 요도, 자궁의 수축과 관계있다. 몇 종류의 신경전달물질도 성적 반응에 관여하는 것으로 알려져 있는데, DA은 성욕을 증가시키고 발기를 유발하지만 HT은 사정과 성극치감을 방해한다. 척수의 시냅스이후 5HT_{2C} 수용체가 활성화되면 남성과 여성의 성극치감을 방해하여 무극치감증을 유발한다. 베타 아드레날린 수용체에의 자극은 발기를 강화시키지만, 알파-1 아드레날린 수용체의 자극은 음경팽창을 감소시킨다. 산화질소(nitric oxide ; 이하 NO)는 평활근을 이완시켜 남성과 여성 모두에서 성적흥분에 관여한다.⁹⁸⁾

SSRI에 의한 성기능장애는 잘 알려져 있는 부작용 중의 하나이다. 대략 20% 정도의 환자에서 성욕의 감퇴를 느끼며⁹⁹⁾ 10%정도의 환자에서 발기부전의 부작용을 경험한다.¹⁰⁰⁾ 그리고 가장 흔한 성기능장애는 여성에서는 성흥분부전증이고 남성에서는 사정불능이나 지연사정인데 이는 대략 30~40%의 환자에서 나타난다.¹⁰¹⁾

새로운 항우울제가 성기능장애를 일으키는 각각의 작용기전을 살펴보면 다음과 같다. SSRI는 주로 HT계에 작용을 하지만 각 약물마다 역가가 다르다. Sertraline과 paroxetine은 역가가 높은 편이며, citalopram은 가장 선택적으로 작용을 하고 fluoxetine은 가장 덜 선택적으로 작용을 한다.¹⁰²⁾ SSRI가 선택적이기는 하지만 DA이나 NE 같은 다른 단가아민에도 영향을 미치는데, sertraline은 고용량에서 DA 재흡수를 막음으로써 성기능장애가 덜 나타나게 된다.¹⁰³⁾ Paroxetine은 D₂ 차단효과가 있는데 dopaminergic mesolimbic 보상체계에 영향을 미치고,¹⁰⁴⁾ 또한 고프로락틴증의 가능성을 높인다.^{105,106)} 그리고 음경의 혈관확장에 필요한 nitric oxidase 활동 역시 손상을 입는다.¹⁰⁷⁾ SNRI 중에서 venlafaxine은 저용량에서는 serotonin의 재흡수만을 차단하지만 고용량에서는 NE의 재흡수도 차단하고 매우 높은 용량에서는 DA 재흡수

Table 2. Drugs for weight reduction

Drug	Initial dose	Usual dose
Drugs approved for weight reduction		
Orlistat	120mg t.i.d.	120mg t.i.d.
Phentermine	15-30mg q.d.	30mg q.d.
Mazindol	0.5mg b.i.d. or 1mg q.d.	1mg t.i.d.
Phendimetrazine	17.5mg b.i.d. or t.i.d	35mg b.i.d. or t.i.d
Diethylpropion	12.5mg b.i.d. or t.i.d	25mg. t.i.d.
Drugs not approved for weight reduction		
Nizatidine	150mg b.i.d. or 300mg q.d.	150mg b.i.d. or 300mg q.d.
Naltrexone	12.5 or 25mg q.d.	50mg q.d.
Metformin	500mg b.i.d. or t.i.d.	500mg t.i.d.
Topiramate	25mg q.d.	The effective lowest dose
Zonisamide	≤ 100mg/day, as divided dose	The effective lowest dose

Table 3. Effects of newer antidepressants on sexual dysfunction

Low	Medium	High
Bupropion	Sertraline	Paroxetine
Moclobemide	Citalopram	Fluoxetine
Mirtazapine	Duloxetine	Venlafaxine

도 차단한다.¹⁰⁴ 그러므로 용량이 증가할수록 성기능관련 부작용은 줄어든다. Duloxetine은 HT과 NE 재흡수 차단효과가 평형이 잘 이뤄져 있으므로 상대적으로 성기능 부작용이 적게 나타난다.¹⁰⁸ Mirtazapine은 알파-2 아드레날린 차단제로 HT과 NE의 신경전달을 강화시키지만 5HT_{2b}와 5HT₃ 수용체의 차단특성이 성기능장애 특히 무극치감증을 감소시킨다. 그리고 NE의 작용이 증가하기 때문에 발기부전이 나타나기도 한다.¹⁰⁹ 성기능장애를 덜 일으키는 새로운 항우울제로는 bupropion¹¹⁰과 moclobemide¹¹¹가 있다. Bupropion은 NE과 DA 재흡수의 약한 차단제로 NE 분비가 더 큰 역할을 한다.^{112,113} HT 활동은 없고 NE과 DA계에서 하는 역할은 성기능장애 부작용의 발현을 적게 하지만, 성기능장애 부작용의 발현가능성은 용량 의존적이다. Moclobemide는 성기능을 강화시키는 DA을 증가시키지만 HT에 대한 효과는 성욕구 및 사정을 포함하는 성적 흥분기능을 감소시킨다.¹¹⁴ 새로운 항우울제의 성기능장애를 일으키는 정도에 대한 요약은 Table 3에 있다.

항우울제에 의한 성기능장애의 자연관해율은 10%, 시간경과에 따른 부분관해율은 10%정도로 알려져 전체 성기능장애 부작용이 발생한 환자의 80% 가량에서 문제가 지속된다. 이러한 환자들에 대한 처치법을 살펴보면 다음과 같다. 단기간 약물투여를 중단하는 drug holiday란 방법을 이용할 수도 있으나 항우울제 금단증상이 문제가 될 수도 있다. 환자에 대한 약물 부작용 및 성교육을 시행할 수도 있고, 성기능장애에 대한 철저한 검사를 시행하기도 하며, 그리고 항우울제 치료 이전의 성기능장애에 대한 치료의 과거력에 대한 조사 및 신체적 심리적 상태에 따른 이차적인 성기능장애에 대한 조사도 필요하다. 필요에 따라 부부상담을 시행할 수도 있다.¹¹⁰ 상기 방법으로도 조절되지 않고 문제가 지속된다면 사용하는 항우울제의 감량이나 bupropion이나 moclobemide 혹은 mirtazapine 같은 성기능장애 부작용이 적은 약물로 교체해 볼 수도 있다.¹¹⁵ 성기능장애를 줄일 수 있는 다른 약물의 투여도 고려해 볼 수 있는데 이는 성기능장애와 관련된 수용체에서의 작용을 목표로 하여 사용한다. 항히스타민과 항세로토닌 작용을 갖고 있는 cyproheptadine, DA 작용제인 amantadine과 apomorphine, 중추성 알파-2 아드레날린 길항제인 yohimbine, DA과 아드레날린에 영향을 미치는 methylphenidate나 dextroamphetamine 등을 사용하기도 한다. 항우울제에 의한 발기부전에 가장 효과적이고 안전하다고 인정되어 가장

추천되는 약물사용 방법은 sildenafil(viagra[®]),¹¹⁶ vardenafil(levitra[®]),¹¹⁷ tadalafil(cialis[®])¹¹⁸같은 인산에스테르분해효소 억제제(phosphodiesterase inhibitor)와 SSRI의 복합사용이다.^{119,120} 이는 여성의 항우울제에 의한 성기능장애에도 효과가 있다.¹²¹

결론

기존의 항우울제에 비해 효과는 비슷하지만 부작용은 적고 일일 1회의 투여가 가능하여 임상에서 손쉽고 편리하게 사용할 수 있는 fluoxetine이 처음 소개된 이후 많은 새로운 항우울제가 개발되었다. 이 새로운 항우울제는 우울증을 위시하여 다양한 정신과적 질환뿐만 아니라 만성통증후군, 섬유근통증후군, 두통 등의 많은 정신신체질환 그리고 신체질환자의 적응장애 및 우울증 등의 자문조정정신의학 영역에서도 다양하게 자주 사용되고 있다.

이들 새로운 항우울제에 관한 연구에서 초기에는 알지 못하였던 다양한 기전과 각 기전에 따른 부작용들이 보고되었고 이 부작용들의 심각성에 대한 관심이 증가하면서 해결방법이 제시되고 있다.

이 논문은 현재 우리나라에서 널리 사용되고 있는 새로운 항우울제 사용 시 나타나는 부작용들 중 정신신체의학과 자문조정정신의학영역에서 관심을 가져야 할 매우 빈번하게 나타나는 세 가지 부작용인 오심과 구토, 체중증가, 성기능장애에 대한 발생기전, 발생빈도, 그리고 약물학적 처치를 위주로 한 해결방안을 알아보고자 하였다.

저자는 이 논문을 통하여 정신건강의학과 의사만이 아니라 정신신체의학 영역에 관심을 가지거나 자문조정정신의학과 연계되는 타과 영역의 의사들이 새로운 항우울제를 사용할 때 빈번하게 나타나서 삶의 질을 떨어뜨리고 치료중단을 일으킬 수 있는 이 약물들의 부작용을 잘 인지함으로써 이를 조기에 발견하고 적절히 해결하여 환자 치료에 도움을 주고자 하였다.

REFERENCES

- (1) Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. Toxicity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the chemotherapy of human tuberculosis. Quarterly Bulletin of SeaView Hospital 1952;13:17-26.
- (2) Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiatry 1958;115:459-464.
- (3) Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: A meta-analysis. BMJ 1995;310:1433-

1438.

- (4) **Dunn RL, Donoghue JM, Ozminkowski RJ, Stephenson D, Hylan TR.** Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: Comparison with treatment guidelines. *J Psychopharmacol* 1999;13:136-143.
- (5) **Rosholm JU, Andersen M, Gram LF.** Are there differences in the use of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants? A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:923-929.
- (6) **Lee YM, Lee KU.** Time to discontinuation among the three second-generation antidepressants in a naturalistic outpatient setting of depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011;65:630-637.
- (7) **DeVane CL.** Immediate-release versus controlled-release formulations: pharmacokinetics of newer antidepressants in relation to nausea. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 18):14-19.
- (8) **Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J.** Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther* 2004;26:1446-1455.
- (9) **Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M.** SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005;10:732-747.
- (10) **Hornby PJ.** Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):106-112.
- (11) **Miner WD, Sanger GJ.** Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J Pharmacol* 1986;88:497-499.
- (12) **Kast RE.** Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001; 9:469-470.
- (13) **Teixeira FV, Novaretti TM, Pilon B, Pereira PG, Breda MF.** Mirtazapine(Remeron) as treatment for non-mechanical vomiting after gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:707-709.
- (14) **Minami M, Endo T, Hirafuji M, Hamaue N, Liu Y, Hiroshige T, Nemoto M, Saito H, Yoshioka M.** Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. *Pharmacol Ther* 2003;99:149-165.
- (15) **Gebauer A, Merger M, Kilbinger H.** Modulation by 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea-pig small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993;347:137-140.
- (16) **Sanger GJ.** 5-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* 1996;8:319-331.
- (17) **Andrews PLR, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L.** The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: Pathways, pharmacology and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:325-345.
- (18) **Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS.** Metoclopramide: A review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1976;12:81-131.
- (19) **Mitchelson F.** Pharmacological agents affecting emesis. A review(Part I). *Drugs* 1992;43:295-315.
- (20) **Andrews PLR, Bhandari P.** The 5-hydroxytryptamine receptor antagonists as antiemetics: Preclinical evaluation and mechanism of action. *Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl):11-16.
- (21) **Racké K, Schwörer H, Kilringer H.** Adrenergic modulation of the release of 5-hydroxytryptamine from the vascularly perfused ileum of the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1988;95: 923-931.
- (22) **Schwörer H, Katsoulis S, Racké K.** Histamine inhibits 5-hydroxytryptamine release from the porcine small intestine: Involvement of H3 receptors. *Gastroenterology* 1992;102:1906-1912.
- (23) **Ramirez MJ, Cenarruzabeitia E, Ri JD, Lashera B.** Involvement of neurokinins in the non-cholinergic response to activation of 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors in guinea pig ileum. *Br J Pharmacol* 1994;111:419-424.
- (24) **Watson JW, Gonsalves SF, Fossa AA, Mclean S, Seeger T, Obach S, Andrews PLR.** The anti-emetic effects of CP-99, 994 in the ferret and the dog: Role of the NK1 receptor. *Br J Pharmacol* 1995;115:84-94.
- (25) **Minami M, Endo T, Kikuchi K, Ihira E, Hirafuji M, Hamaue N, Monma Y, Sakurada T, Tanno K, Kisara K.** Antiemetic effects of sendide, a peptide tachykinin NK1 receptor antagonist, in the ferret. *Eur J Pharmacol* 1998;363:49-55.
- (26) **Jaffe BM.** Prostaglandins and serotonin: Nonpeptide diarrheogenic hormones. *World J Surg* 1979;3:565-578.
- (27) **Schwörer H, Racké K, Kilringer H.** Cholinergic modulation of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987;336: 127-132.
- (28) **Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C.** Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRI, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:69-77.
- (29) **Dhillon S, Yang LPH, Curran MP.** Bupropion; A Review of its Use in the Management of Major Depressive Disorder. *Drugs* 2008;68:653-689.
- (30) **Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP.** AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001;120: 263-286.
- (31) **Fujii Y.** The utility of antiemetics in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy. *Curr Pharm Des* 2005; 11:3173-3183.
- (32) **Wilde MI, Markham A.** Ondansetron. A review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. *Drugs* 1996;52:773-794.
- (33) **Lara DR, Busnello ED, Souza DO.** Ondansetron rather than metoclopramide for bupropion-induced nausea. *Can J Psychiatry* 2001;46:371.
- (34) **Loewen PS, Marra CA, Zed PJ.** 5-HT₃ receptor antagonists vs traditional agents for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000;47:1008-1018.
- (35) **Kovac AL.** Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-243.
- (36) **Hamid SK, Selby IR, Sikich N, Lerman J.** Vomiting after adenotonsillectomy in children: A comparison of ondansetron

- tron, dimenhydrinate, and placebo. *Anesth Analg* 1998;86:496-500.
- (37) **Fraga XF, Malagelada JR.** Nausea and vomiting. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002;5:241-250.
- (38) **Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Passik SD, Vinson J, McClean J, Chowhan N, Hanna NH, Johnsonet CS.** A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2007;15:1285-1291.
- (39) **Navari RM, Gray SE, Kerr AC.** Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9:188-195.
- (40) **Berken GH, Weinstein DO, Stern WC.** Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1984;7:133-138.
- (41) **Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS.** Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68-100.
- (42) **Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG.** Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-671.
- (43) **Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T.** Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 2003;37:193-220.
- (44) **Stunkard AJ, Fernstrom MH, Price A, Frank E, Kupfer DJ.** Direction of weight change in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:857-860.
- (45) **Baptista T.** Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
- (46) **Kazes M, Danion JM, Grange D, Pradignac A, Simon C, Burrus-Mehl F, Schlienger JL, Singer L.** Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J Affect Disord* 1994;30:193-207.
- (47) **Paykel ES, Mueller PS, de la Vergne PM.** Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatry* 1973;123:501-507.
- (48) **Fernstrom MH.** Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995;3(Suppl 4):435-439.
- (49) **Fernstrom MH, Epstein LH, Spiker DG, Kupfer DJ.** Resting metabolic rate is reduced in patients treated with antidepressants. *Biol Psychiatry* 1985;20:692-695.
- (50) **McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C, Lang RE.** Radiomunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996;137:1501-1504.
- (51) **Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-1161.
- (52) **Friedman JM.** leptin, leptin receptors and the control of body weight. *Eur J Med Res* 1997;2:7-13.
- (53) **Curzon G, Gibson EL, Oluyomi AO.** Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:21-25.
- (54) **Garland EJ, Remick RA, Zis AP.** Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:323-330.
- (55) **Strosberg AD, Pietri-Rouxel F.** Function and regulation of the β 3-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:373-381.
- (56) **Goodwin GM.** How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs. *J Clin Psychiatry* 1996;57:9-13.
- (57) **Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL.** H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:519-526.
- (58) **Wetterling T, Mussigbrodt HE.** Weight gain: side effect of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:316-321.
- (59) **Bouwer CD, Harvey BH.** Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11: 273-278.
- (60) **Kivimaki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J, Virtanen M, Vahtera J.** Antidepressant medication use, weightgain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611-2616.
- (61) **Serretti A, Mandelli L.** Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1259-1272.
- (62) **Fava M.** Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 11):37-41.
- (63) **Deshmukh R, Franco K.** Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med* 2003;70:614-618.
- (64) **Harvey BH, Bouwer CD.** Neuropharmacology of paradoxical weight gain with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:90-97.
- (65) **Ness-Abramof R, Apovian CM.** Drug-induced weight gain. *Drugs Today* 2005;41:547-555.
- (66) **Wise TN, Perahia DGS, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG.** Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:269-278.
- (67) **Gaynor P, McCarberg B, Zheng W, Shoemaker S, Duenas H.** Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J Clin Pract* 2011;65:341-349.
- (68) **Stahl SM.** Basic psychopharmacology of antidepressants, part I: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):5-14.
- (69) **Dunner DL, Kwong WJ, Houser TL, Richard NE, Donahue RMJ, Khan AM.** Improved health-related quality of life and reduced productivity loss after treatment with bupropion

- sustained release: A study in patients with major depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:10-16.
- (70) **Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, Metz A.** Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002;24:662-672.
- (71) **Gagliano CA, Müller FGM, de Kock RF, Schall R.** Moclobemide in continuation treatment of major depressive episodes: an open follow-up study over six months. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Suppl):46-50.
- (72) **Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL.** Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. *J Obesity* 2011; Special section:1-9.
- (73) **Weiss D.** How to help your patients lose weight: current therapy for obesity. *Cleve Clin J Med* 2000;67:739-754.
- (74) **Kim KK.** Pharmacotherapy for obesity. *J Korean Med Assoc* 2011;54:409-418.
- (75) **Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandia I, Tálamo E, Araujo de Baptista E, Beaulieu S.** Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs* 2008;22:477-495.
- (76) **Lookene A, Skottova N, Olivecrona G.** Interactions of lipoprotein lipase with the active-site inhibitor tetrahydrolipstatin (Orlistat). *Eur J Biochem* 1994;222:395-403.
- (77) **Guerciolini R.** Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl):12-13.
- (78) **Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K.** A double-blind randomized placebo controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4:263-270.
- (79) **Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J.** The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in human volunteers. *J Clin Pharm* 1996;36:647-653.
- (80) **Schwartz TL, Beale M.** Psychotropic induced weight gain alleviated with orlistat. *Psychopharm Bull* 2003;37:5-8.
- (81) **McNeely W, Benfield P.** Orlistat. *Drugs* 1998;56:241-249.
- (82) **Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T.** Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight gain in patients. *Lancet* 1998;352:167-172.
- (83) **Bray GA.** Use and abuse of appetite suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:707-713.
- (84) **Stier BG, Hennekens CH.** Phenylpropanolamine and Hemorrhagic Stroke in the Hemorrhagic Stroke Project: A Reappraisal in the Context of Science, the Food and Drug Administration, and the Law. *Ann Epidemiol* 2006;16:49-52.
- (85) **Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV.** Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;227:581-588.
- (86) **Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, Mendels J, Ryan DH, Schwartz SL, Scheinbaum ML, Seaton TB.** Sibutramine-dose and long-term efficacy in weight loss, a double-blind study. *Obes Res* 1994;18:60-64.
- (87) **Floris M, Lejeune J, Deberdt W.** Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:181-182.
- (88) **Sacchetti E, Guarneri L, Bravi D.** H2 antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:167-168.
- (89) **Pae CU, Kim JJ, Lee KU, Lee CU, Bahk WM, Lee SJ, Lee C, Paik IH.** Effect of nizatidine on olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients in Korea: a pilot study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003;18:453-456.
- (90) **Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E.** Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine induced weight gain. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2003;18:457-461.
- (91) **Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Kilic N.** Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:37-40.
- (92) **Poyurovsky M, Tal V, Maayan R, Gil-Ad I, Fuchs C, Weizman A.** The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:332-336.
- (93) **Zimmermann U, Rechlin T, Plaskacewicz GJ, Barock A, Wildt L, Kaschka WP.** Effect of naltrexone on weight gain and food craving induced by tricyclic antidepressants and lithium: an open study. *Biol Psychiatry* 1997;41:747-749.
- (94) **Chen CH, Chiu CC, Huang MC, Wu TH, Liu HC, Lu ML.** Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:925-931.
- (95) **Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA.** Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002;159:655-657.
- (96) **Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, Barton BA, Morrison JA.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:2072-2079.
- (97) **Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilabert A, Garcia-Pares G, Rodriguez A, Cadevall J, Garcia-Castrillon J, Lusilla P, Arrufat F.** Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:431-435.
- (98) **Saks BR, Gillespie MA.** Psychotropic medication and sexual function in women: an update. *Arch Womens Ment Health* 2002;4:139-144.
- (99) **Seagraves R.** Recognising and reversing sexual side effects of medications. In: Levine SC, Risen C, Althof S, editors. *Handbook of clinical sexuality for mental health professionals*. New York: Brunner-Routledge;2003. p.377-392.
- (100) **Seagraves R, Kavoussi R, Hughes A, Sharyn BR, Andrew JJ, Rafe D, John AA.** Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:122-128.
- (101) **Seagraves R.** Sexual dysfunction associated with antidepressants.

- sant therapy. *Urol Clin North Am* 2007;34:575-579.
- (102) **Sanchez C, Hyttel J.** Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467-489.
- (103) **Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, Vidailhet P, Sterck R, Andreoli A, Beyenburg S.** Dopamine dependent side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1064-1068.
- (104) **Stahl SM.** The psychopharmacology of sex, Part 1: Neurotransmitters and the 3 phases of the human sexual response. *J Clin Psychiatry* 2001;62:80-81.
- (105) **Goodnick PJ, Chaudry T, Artadi J, Arcey S.** Women's issues in mood disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:903-916.
- (106) **Nadeem HS, Attenburrow MJ, Cowen PJ.** Comparison of the effects of citalopram and escitalopram on 5-HT mediated neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1699-1703.
- (107) **Angulo J, Peiro C, Sanchez-Ferrer CF, Gabancho S, Cuevas P, Gupta S, de Tejada IS.** Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *Br J Pharmacol* 2001;134:1190-1194.
- (108) **Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT.** Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:871-880.
- (109) **Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F.** Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 3):10-21.
- (110) **Schweitzer I, Maguire K, Ng C.** Sexual side-effects of con-temporary antidepressants: review. *Aust NZ J Psychiatry* 2009;43:795-808.
- (111) **Bonnet U.** Moclobemide: Therapeutic Use and Clinical Studies. *CNS Drug Rev* 2003;91:97-140.
- (112) **Gobbi G, Slater S, Boucher N, Debonnel G, Blier P.** Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. *Clin Psychopharmacol* 2003;23:233-239.
- (113) **Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, Aschera J, Schmitha VD, Långstrom B.** In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003; 54:800-805.
- (114) **Yamada M, Yasuhara H.** Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology* 2004;25:215-221.
- (115) **Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A.** Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants *J Clin Psychiatry* 2002;63:357-366.
- (116) **Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ.** Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;24:1349-1360.
- (117) **Ashton AK.** Vardenafil reversal of female anorgasmia. *Am J Psychiatry* 2004;161:2133.
- (118) **Carson CC, Rajfer J, Eardley I, Carrier S, Denne JS, Walker DJ, Shen W, Cordell WH.** The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU Int* 2004;93:1276-1281.
- (119) **Werneke U, Northey S, Bhugra D.** Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-397.
- (120) **Tignol J, Furlan PM, Gomez-Beneyto M, Opsomer R, Schreiber W, Sweeney M, Wohlhuter C.** Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men in remission from depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:191-199.
- (121) **Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman JR, Croft HA, Debatista C, Paine S.** Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomised controlled trial. *JAMA* 2008;300:395-404.

국문 초록

새로운 항우울제가 개발되고 임상에서 정신과적 질환뿐만이 아니라 만성통증증후군, 섬유근통증증후군, 두통 등의 많은 정신신체질환 그리고 신체질환자의 적응장애 및 우울증 등의 자문조정정신의학 영역에서도 다양하게 자주 사용되고 있다. 다양한 정신의학적 질환을 치료하기 위해 처방하는 새로운 항우울제의 사용 시 치료 중단 의 가장 큰 원인은 약물부작용이다. 이 논문은 현재 우리나라에서 널리 사용되고 있는 새로운 항우울제 사용 시 나타나는 부작용들 중 정신신체의학과 자문조정정신의학영역에서 관심을 가져야 할 매우 빈번하게 나타나는 세 가지 부작용인 오심과 구토, 체중증가, 성기능장애에 대한 발생기전, 발생빈도, 그리고 약물학적 처치를 위주로 한 해결방안을 알아보았다. 저자는 이 논문을 통하여 정신건강의학과 의사만이 아니라 정신신체의학 영역에 관심을 가지거나 자문조정정신학과 연계되는 타과 영역의 의사들이 새로운 항우울제를 사용할 때 빈번하게 나타나서 삶의 질을 떨어뜨리고 치료중단을 일으킬 수 있는 이 약물들의 부작용을 잘 인지함으로써 이를 조기에 발견하고 적절히 해결하여 환자 치료에 도움을 주고자 하였다.

중심 단어 : 새로운 항우울제 · 오심 및 구토 · 체중증가 · 성기능장애.