

주요 우울증 환자에서의 Paroxetine의 항우울 효과

이홍식* · 민성길* · 김찬형* · 송동호* · 남궁기* · 전우택*

The Antidepressant Effects of Paroxetine in Major Depression

Hong-Shick Lee, M.D.,* Sung-Kil Min, M.D.,* Chan-Hyung Kim, M.D.,*
Dong-Ho Song, M.D.,* Kee Namkoong, M.D.,* Woo-Taek Jeon, M.D.*

Thirty patients with DSM-III-R diagnosis of major depression completed the 6-week open-trial study to evaluate the efficacy of paroxetine, which is a potent and selective inhibitor of serotonin reuptake. After two weeks of placebo wash-out period, patients were assigned to receive paroxetine, which was given once-daily 20mg for 2 weeks, and then patients were titrated to 40mg depending on either the clinical response or the side effects. The overall clinical efficacy was assessed at the 1st, 2nd, 4th, and 6th week of the treatment using the Hamilton Rating Scale for Depression(HAM-D), the Hamilton Rating Scale for Anxiety(HAM-A), and the Clinical Global Impression Scale. Safety and tolerability were assessed by the UKU side effect rating scale, the Simpson-Angus rating scale for extrapyramidal side effects, the vital signs, and the laboratory data including CBC, urinalysis, liver function test, and ECG. All rating scores on the end point demonstrated a statistically significant improvement compared with baseline. A clinically significant improvement in both HAM-D and HAM-A was seen as early as week 1, and maintained improvement in both scales was noted for all the 6 weeks of treatment. 77% of the patients treated with paroxetine was categorized as responders, who showed at least a 50% decrease in total HAM-D at the end point of the study. Side effects associated with paroxetine were mild, transient and easily managed. Adverse events reported by 10% or more of patients treated with paroxetine(N=63) were nausea/vomiting(13%) dizziness(13%), reduced duration of sleep(11%), and indigestion(10%). But the anticholinergic and cardiovascular side effects were very low. These results suggest that paroxetine may be safe and effective in the treatment of major depression.

Key words : Paroxetine · Antidepressant effect · Major Depression.

서 론

우울증은 신체적 문제 뿐 아니라, 자살 등의 사회적 문제까지 동반하는 만성적이고 재발이 흔한 질환으로써 어려운 정신과적 질환 중의 하나이다. 우울증 환자의 약

20~30%에서는 기존의 대표적인 항우울제인 삼환계 항우울제를 적절하게 투여하여도 치료적 반응을 나타내지 않으며, 특히 삼환계 약물의 항콜린성 효과인 졸음, 구갈, 시력장애, 뇨정체 등의 부작용은 우울증 약물치료의 큰 부담이 되고 있다(Baldessarini 1989). 최근 우울증의 세로토닌 가설과 관련하여 이상의 단점을 보완하는 여러종류의 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : 이하

*연세대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

대상 및 방법

SSRI)가 새로운 항우울제로서 소개되어 임상에게 관심의 대상이 되고 있다.

Paroxetine은 새로운 SSRI제제로서 기존 SSRI제제(예 : fluoxetine, fluvoxamine, sertraline)와는 구조적으로 다른 phenylpiperidine 유도체이다. 이 약물은 현재 국내에서 사용되고 있는 다른 SSRI 계열의 약물(예 : fluoxetine, sertraline)이나 삼환계 항우울제(예 : clomipramine, imipramine, amitriptyline)와 비교할 때 세로토닌 재흡수 억제효과가 가장 강력하고 선택적인 반면(Bourin과 Turpault 1991; Thomas등 1986), 아드레날린이나 히스타민 수용체에는 거의 친화력이 없는 것으로 알려져 있다(Thomas등 1986; Tulloch와 Johnson 1992). 이 약물은 다른 SSRI제제와 같이 세로토닌의 능동적 운반기전(active transport mechanism)을 억제하여 연결틈새(synaptic cleft)에서 세로토닌의 신경전달을 항진시킴으로써 항우울효과를 나타낸다고 제안되고 있다(Tulloch와 Johnson 1992).

외국에서 paroxetine의 항우울 효과에 관한 다수의 임상 비교연구가 시행되었다. Paroxetine은 주요 우울증 환자에서 위약(placebo)에 비하여 유의하게 우수하며, 또한 삼환계 항우울제와 유사한 항우울효과가 있음이 보고되었다(Bascara 1989; Dunbar 1989; Feigner와 Boyer 1989). 특히 전형적인 삼환계 항우울제와 비교할 때 항콜린성 효과와 심혈관계 부작용이 유의하게 적다고 보고되고 있다(Dunbar 1989).

Paroxetine은 위장관에서 흡수되어 간장에서 대사되며 다른 SSRI제제와 달리 평균 반감기는 24시간으로 짧고 활성 대사물이 없다는 약동학적 특성을 갖고 있다(Guthrie 1991; Haddock등 1989; Kaye등 1989). 항정상태에 도달하는데 걸리는 시간은 4~14일이 필요하며, 하루 일회 투여가 가능한 약물로서 혈중농도와 임상적 효과는 유의한 상관관계가 없는 것으로 보고되고 있다(Tulloch와 Johnson 1992). 또한 paroxetine은 단독 투여 시, 혹은 알코올이나 벤조디아제핀과 같은 중추신경억제제와 병용 투여하여도 정신운동능력에는 영향울 주지 않는 것이 장점이다(Cooper등 1989).

본 임상연구는 우리나라에 새로이 소개되는 paroxetine을 한국인 피험자에게 투여하여 그 항우울 효과 및 부작용을 검증하기 위하여 시행되었다.

본 임상연구는 paroxetine을 6주간 투여하는 open trial로 시행되었다.

1. 연구대상

대상환자는 연세의대부속 신촌 및 영동세브란스병원 정신과에서 입원 혹은 외래치료 받은 환자들로서 다음과 같은 기준에 의해 선정되었다.

환자 포함기준은 1) 18세에서 65세에 해당되는 환자, 2) DSM-III-R(American Psychiatric Association 1987) 진단기준에 의해 주요 우울증(major depression)으로 진단된 환자, 3) 약물투여 전 기초평가에서 21항목의 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) 점수가 18점 이상인 환자, 4) 본 연구의 목적, 방법 및 가능한 부작용 등에 관해 충분한 설명을 듣고 서면으로 동의한 환자였다.

제외기준은 1) 임신 또는 수유중인 여성이나 적절한 피임을 하지 않고 있는 가임 여성, 2) 심각한 심장질환, 간질환 또는 위장질환이 있는 환자, 3) 조절되지않는(uncontrolled) 고혈압과 허혈성 질환을 포함하여 심각한 심혈관계 질환이 있는 환자, 4) 파킨슨 증후군이나 기질적 뇌병변을 포함하여 심각한 신경과적 질환이 있는 환자, 5) 조절이 안되는 심한 당뇨나 감상선기능저하증이 있는 환자, 6) 심각한 약물과민반응 병력이 있었던 환자, 7) 지난 2주 간에 경구로 항정신병약물을 투여 받았거나 지난 6개월 이내에 depot 항정신병약물을 투여받았던 환자, 8) 지난 8주 이내에 lithium을 투여 받았던 환자, 9) 지난 3주 이내에 MAO 억제제를 투여받았던 환자, 10) 지난 7일 이내에 삼환계 또는 사환계 항우울제, 항불안제, 수면제 혹은 베타 차단제를 투여받았던 환자, 11) 지난 8주 이내에 전기충격요법을 받았던 환자 12) 지난 4주 이내에 다른 SSRI제제를 투여받았던 환자, 13) 경구 항응고제를 복용중인 환자, 14) Type IC 항부정맥약물을 복용중인 환자, 15) 지난 3개월 이내에 다른 연구약물을 투여받았던 환자, 16) 연구자의 판단으로 현재 자살 위험성이 높은 환자, 17) 정신분열증이나 치매 환자, 18) 알코올이나 기타 불법약물남용 환자, 19) 혈액 검사나 임상 화학적 검사에서 임상적으로 유의한 이상소견이 있는 환자, 20) 2주 간의 위약투여 기간 중 HAM-D 전체점수에서 20% 이상의 호전을 보인 환자였다.

2. 약물투여

1) Paroxetine

대상 환자는 2주 간의 위약 투여기(placebo phase) 동안 paroxetine(20mg)와 동일한 제형의 위약을 투여 받은 뒤, 6주간 paroxetine을 투여받는 시험약물 투여기(active phase)에 들어 갔다. 첫 투여용량은 paroxetine 20mg을 1일 1회 아침에 경구투여로 시작했다. 약물 투여 2주후 각 피험자의 임상적 반응과 부작용을 고려하여 연구자의 임상적 판단에 의해 1일 paroxetine의 용량을 유지하거나 혹은 40mg까지 증량했다.

2) 기타 약물투여 및 치료

모든 항정신성 약물의 투여는 원칙적으로 금지되었으며 불면을 심하게 호소하는 환자에게만 반감기가 매우 짧은 benzodiazepine계 약물인 triazolam(Halcion[®])을 연구자의 임상적 판단에 의해 p.r.n.으로 부분적으로만 허용하였다. 임상시험 중 정신치료를 위시한 전형적인 다른 정신과적 치료요법은 시행되지 않았다. 임상연구 도중 불면이나 불안, 우울이 심하여 다른 약물을 첨가하거나 대치할 필요가 있다고 판단된 경우는 탈락시켰다.

3. 임상효과 평가

2주 간의 위약투여(placebo)기간을 가진 뒤 기초(baseline)상태를 측정하였다. 약물 투여 전의 기초평가는 생명징후(혈압, 맥박, 체온 및 체중)측정과 함께 혈액 검사(complete blood count with platelet count), 소변 검사, 간기능 검사(생화학적 검사) 및 심전도(ECG)를 시행하였다. 이상의 이학적 검사에서 임상적 의미가 있는 명백한 이상조건을 보이는 환자는 연구대상에서 제외되었다. Paroxetine의 임상적 치료효과 평가는 검사 도구에 숙련된 정신과 전문의에 의해 Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D: Hamilton 1960), Hamilton Anxiety Rating Scale(HAM-A: Hamilton 1959), Clinical Global Impression(CGI: Guy 1976)을 이용하여 시행되었다. 이상의 임상적도 검사는 기초상태, 약물투여 1주, 2주, 4주, 6주 후에 같은 방법으로 반복 평가하였다.

4. 안전성 평가

1) 임상 실험실 검사

임상시험 개시 및 종료시 임상 실험실 검사를 반복 실

시하였다. 검사치가 비정상적일 경우에는 확인을 위해 검사를 반복하였다. 만일 반복 검사에서도 비정상조건일 경우에는 가능한 한 원인규명 및 확인을 위해 추가적인 검사를 실시하였으며, 비정상적 수치에 대한 임상적 의의 및 paroxetine과의 관련성에 대한 의견을 기록하였다.

2) 부작용

약물의 부작용에 대한 평가는 환자의 면담과 연구자의 관찰을 통해 객관적인 도구인 UKU side effect rating scale(Lingjaerde 1987)을 이용하여 평가하였다. 부작용 평가 역시 생명징후(혈압, 맥박, 체온)와 함께 약물투여 1주, 2주, 4주 및 6주(최종평가)에 반복 시행하였다.

5. 통계처리

임상시험 계획서 위반환자(예, 포함/제외 기준에 벗어난, 용법 및 용량 계획에서 벗어난)들은 최종 대상환자의 항우울치료효과 분석에서는 제외시켰다. 치료 기간에 따른 약물의 효과 판정을 위하여 반복측정 분산분석을 실시하였으며 사후검정으로는 paired t-test를 시행하였다. 모든 통계분석은 양측검정을 시행하였으며 유의수준은 0.01이하로 정하였다. 치료반응군(responders)의 기준을 치료전에 비해 6주 치료후 HAM-D 전체점수가 최소한 50% 감소된 경우와 약물투여 6주후에 CGI 호전 점수가 2점 이상인 경우로 정하였다. 부작용은 UKU 부작용 척도 평가시점상 지난 3일간 각각 부작용 증상발현 정도가 'Degree' 항목에서 1점(경도) 이상이고 'Causal relationship' 평가항목에서 'possible' 혹은 'probable' 수준에 기록된 증상들을 선택해 빈도표를 작성하였다.

6. 윤리적 측면

임상시험 연구자는 본 임상시험을 '헬싱키 선언'의 원칙에 입각하여 실시하였다. 따라서 환자가 원하면 언제든지 약물투여를 중단하였다. 임상시험 연구자는 대상환자에게 본 임상시험의 목적, 방법, 참가시의 이점, 부작용 가능성 등을 설명하였으며 임상시험 도중 어느 시기에나 참가와 탈락이 자유롭다는 것을 이해시킨 뒤 서면 동의를 얻었다.

결 과

1. 대상환자의 특성

연구계획위반(protocol violation) 30명을 제외한 총

41명의 대상환자 중 11명이 중도탈락되었다. 탈락의 이유는 실험동의 중도철회 7명, 부작용 2명, 치료반응 불량 1명, 기타 1명이었다(Table 1). 부작용으로 중도탈락한 환자 2명 중 1명은 오심, 구토, 현훈, 두통을, 그리고 다른 1명은 오심과 소화장애로 탈락하였다.

최종적으로 6주 동안의 paroxetine을 복용하고 항우울효과에 관한 연구를 마친 환자는 총 30명이었다. 연구 대상 환자의 평균 연령은 43.7(±10.0)세 이고 남자 7명, 여자 23명 이었다. 약물 투여전 평균 HAM-D 점수는 27.5(±6.0)이었으며, 평균 체중은 55.3(±9.2) kg이었다. 대상환자의 평균이환 기간은 426일 이었다 (Table 2).

2. 항우울 효과

항우울효과 평가를 위한 분석 결과, Hamilton 우울척도 전체점수는 물론 우울감, 지체(retardation), 수면, 그리고 신체화(somatization) 소항목 점수 모두 paroxetine 약물 투여전에 비해 약물 투여 1주후 부터 통계적으로 유의한 호전이 있었다($p < 0.01$)(Table 3). 치료반응군 기준으로 paroxetine 투여 6주후 HAM-D 전체 점수가 투여 전에 비해 50%이상 감소되고, CGI 호전척도

Table 1. Reasons of drop-out patients (N=11)

Reasons	N
Withdrawal of consent	7
Adverse events*	2
Insufficient response	1
Other reasons	1

*Pat.No.11 : nausea, vomiting, dizziness, headache

*Pat.No.12 : nausea, indigestion, belching

Table 3. Improvement in primary variables in 30 patients with major depression*

Variables	Initial	Baseline	Week of study			
			Week 1**	Week 2**	Week 4**	Week 6**
HAM-D						
Total	28.7 (6.2)	27.5 (6.0)	20.7 (7.9)	15.7 (7.9)	11.5 (7.9)	9.2 (7.3)
Depressed mood	3.0 (0.5)	2.7 (0.6)	1.9 (0.8)	1.5 (0.7)	1.2 (0.7)	1.0 (0.7)
Retardation	2.1 (0.7)	1.9 (0.8)	1.4 (0.8)	1.9 (1.9)	1.0 (0.8)	0.7 (0.8)
Sleep	1.1 (0.7)	1.0 (0.7)	0.8 (0.7)	0.6 (0.6)	0.4 (0.6)	0.3 (0.5)
Somatization	1.3 (0.6)	1.3 (0.7)	1.0 (0.7)	0.8 (0.7)	0.5 (0.6)	0.4 (0.5)
HAM-A						
Total	21.1 (6.7)	19.7 (6.2)	14.7 (6.0)	11.2 (7.2)	8.5 (6.1)	6.9 (5.9)
CGI improvement***		0	1.0 (0.8)	1.6 (0.9)	2.2 (0.7)	2.4 (0.8)

*Values represent mean (±SD)

** $P < 0.01$ compared to baseline by post-hoc paired t-test in above all variables

***CGI improvement : 0=no change, 1=mildly improved, 2=much improved, 3=very much improved

Abbreviations : HAM-D=Hamilton rating scale for depression ; HAM-A=Hamilton rating scale for anxiety ; CGI=Clinical Global Impression

점수가 2점 이상 호전된 경우로 하였을 때 분석대상 환자 30명중 23명(77%)으로서 우수한 치료 반응효과를 보였다. 전반적 임상호전 정도를 평가하는 CGI 호전점수 역시 paroxetine 투여전에 비해 약물투여 1주후부터 6주에 걸쳐 유의한 호전이 있었다($P < 0.01$).

Hamilton 불안척도 평가에서도 우울척도 평가와 마찬가지로 전체 점수가 약물투여전에 비해 약물투여 1주 후부터 유의한 감소를 보여 항우울효과와 함께 항불안효과가 있음을 제시하였다($P < 0.01$).

3. 부작용

대체로 환자들은 투여 약물에 비교적 잘 적응하였다. 6주간 paroxetine투여를 마친 환자(N=30)와 함께 1회 이상 paroxetine복용 경험이 있었던 연구계획위반 및 중도탈락자(N=33)들이 포함된 총63명에 대해 부작용이 평가되었다. 가장 흔한 부작용은 오심 및 구토 13% (8명), 현훈 13%(8명), 불면 11%(7명), 소화장애 10% (6명)순 이었으며 그의 졸리움, 발한, 나른함, 변비, 두통이 각각 5명, 빈맥 2명이 있었다. 그리고 시력 불선명.

Table 2. Patient characteristics*

Characteristics	
Number of patients (N=30)	
Male	7
Female	23
Mean age (year)	43.7 (10.0)
Mean weight (kg)	55.3 (9.2)
Baseline HAM-D total score	27.5 (6.0)
Duration of present illness (day)	426

*Values represent frequency or mean (±SD)

Table 4. Adverse events (N=63)

Adverse reactions	N (%)
Nausea/Vomiting	8 (13)
Orthostatic dizziness	8 (13)
Reduced duration of sleep	7 (11)
Indigestion	6 (10)
Sleepiness/Sedation	5 (8)
Increased tendency to sweating	5 (8)
Asthenia/Lassitude/Increased fatiguability	5 (8)
Constipation	5 (8)
Headache	5 (8)
Palpitations/Tachycardia	2 (3)
Anorexia	1 (2)
Accommodation disturbances	1 (2)
Diarrhea	1 (2)
Increased dream activity	1 (2)
Reduced salivation	1 (2)
Concentration difficulties	1 (2)
Weight loss	1 (2)

실사, 집중력저하, 체중감소, 입마름, 꿈증가, 식욕부진을 각각 1명씩 호소 하였다(Table 4). 이상의 부작용은 대상 환자의 일상생활에 큰 지장을 줄 정도는 아니었으며 대개 약물투여 수일내에 나타나 1~2주일이 경과하면 대개 자연적으로 소멸되었다.

4. 안전성

맥박수, 혈압, 체중은 paroxetine 투여전에 비해 약물투여 기간동안 유의한 차이가 없었다($p > 0.01$) (Table 5). 최종 paroxetine의 항우울 효과 평가대상에서 제외된 연구계획위반 환자까지 포함된 42명을 대상으로 약물 투여전과 투여종료후에 실시한 혈액검사, 심전도검사, 생화학적 검사 및 소변검사 등의 임상실험실검사 모두에서도 약물투여와 관련된 특이한 이상 소견이 발견되지 않았으며 검사치 간에도 유의한 차이가 없었다($p > 0.01$) (Table 6).

Table 5. Changes in vital signs in depressed patients (N=30) treated with paroxetine*

Variables**	Baseline	Week 2	Week 4	Week 6
Blood pressure (mmHg)				
SBP	120.2 (14.7)	121.1 (15.8)	119.5 (15.1)	120.3 (14.3)
DBP	78.4 (10.4)	79.9 (9.9)	80.8 (12.5)	80.2 (9.1)
Heart rate	76.0 (7.0)	76.3 (7.0)	75.9 (7.3)	76.8 (7.8)
Body temp (°C)	36.4 (0.5)	36.5 (0.2)	36.4 (0.2)	36.4 (0.2)
Body Wt (kg)	55.6 (9.3)	55.3 (9.4)	55.4 (9.5)	55.4 (9.6)

*Values represent mean (\pm SD)

**All variables are not significant by paired t-test

Table 6. Laboratory parameters in depressed patients (N=42) treated with paroxetine*

Item (Unit)	Pre-treatment	Post-treatment	P
Hemoglobin (g/dl)	13.7 (1.4)	13.5 (2.3)	NS**
Hematocrit (%)	40.4 (3.8)	40.3 (3.9)	NS
WBC count (/mm ³)	6251.1 (1581.7)	6206.7 (1924.7)	NS
Neutrophil (%)	58.0 (10.7)	55.9 (12.1)	NS
Eosinophil (%)	2.4 (2.8)	3.1 (3.2)	NS
Basophil (%)	0.7 (0.5)	0.8 (0.6)	NS
Lymphocyte (%)	33.1 (9.2)	33.2 (9.8)	NS
Monocyte (%)	5.6 (2.5)	6.7 (2.5)	NS
Platelet count ($\times 10000$)	25.8 (7.0)	25.3 (6.1)	NS
ALT (SGPT) (U/l)	21.9 (20.9)	22.1 (19.1)	NS
AST (SGOT) (U/l)	20.1 (10.3)	20.5 (11.5)	NS
Alk. phosphatase (U/l)	64.8 (21.6)	67.7 (23.2)	NS
Serum urea (g/dl)	11.4 (4.4)	13.0 (4.0)	NS
Total bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.4)	0.6 (0.4)	NS
Total protein (g/dl)	7.6 (0.5)	7.6 (0.3)	NS
Sodium (mmol/l)	140.5 (2.3)	140.3 (2.2)	NS
Potassium (mmol/l)	4.1 (0.4)	4.2 (0.4)	NS

*Values represent mean (\pm SD)**NS : no significant difference ($P > 0.01$) between pretreatment and posttreatment conditions by paired t-test

고 찰

Paroxetine의 항우울효과에 대한 단기간 개방연구를 시행한 결과 우수한 항우울 효과를 나타냈다. 삼환계 항우울제에서 흔한 항콜린성 부작용은 거의 없었으며, 반면 현훈, 오심, 소화불량, 불면 등이 주요 부작용이었다. 이상의 본 연구결과는 이전의 여러 paroxetine의 항우울 효과에 대한 임상연구결과들을 지지하였다(Claghorn 등 1992; Kiev 1992; Rickels 등 1992).

Claghorn 등(1992)은 paroxetine과 위약과의 이중맹 대조연구에서 paroxetine이 투약 2주후부터 위약에 비해 유의하게 우울증상을 호전시켰다고 보고하였다. Dunbar 등(1991)은 paroxetine과 대표적인 삼환계 항우울제인 imipramine과의 6주간 이중맹 비교연구에서 항우울효과를 paroxetine과 imipramine이 대등하였으며, 내약성은 paroxetine이 더 우수하였다고 보고하였다. 또한 기존 항우울제인 amitriptyline(Bascara 1989; Laursen 등 1985)이나 mianserine(Mertens와 Pintens 1988)과의 비교연구에서도 유사한 결과가 보고된 바 있다.

최근 Tignol(1993)은 입원된 178명의 주요우울증 환자를 대상으로 대표적인 SSRI제제인 fluoxetine과 paroxetine을 이중맹 고정용량(각각 경구 20mg씩 투여) 방법으로 비교하는 흥미로운 연구를 시행하였다. 그 결과 항우울효과면에서는 두 약물 모두 차이가 없이 유사한 항우울효과가 있었음을 보고하였다.

본 연구에서는 약물투여전에 비해 paroxetine 투여 6주후 Hamilton 우울척도의 전체 점수가 50%이상 감소된 경우인 치료반응환자(therapeutic responder)가 대상환자의 77%(23명)로 높은 치료반응률을 보였다. 최근 DeWilde 등(1993)은 우울증 환자를 대상으로 paroxetine과 fluoxetine을 무작위 이중맹방법으로 단기 치료효과를 비교한 결과 두 약물 모두 유사한 항우울 효과가 있었으나 약물투여 3주째 평가에서 paroxetine을 더 선호한 환자가 통계적으로 유의하게 많았다고 보고하였다. 특히 Hamilton 우울척도 전체점수가 50% 이상 감소된 치료반응환자는 paroxetine치료군이 fluoxetine치료군보다 유의하게 많았다고 보고하였다. 한편 본 연구결과가 국내에서 같은 연구방법과 같은 반응군 기준을 적용하여 시행된 fluoxetine의 경우 63%(민성길 등 1989)보다는 높고, sertraline의 87%(이홍

식 등 1992) 보다는 낮았다. 그러나 이들 연구 모두 개방연구라는 제한성 때문에 직접적인 비교는 불가능하며 보다 객관적인 해석을 위해서는 향후 이들 SSRI제제 간의 이중맹 비교연구가 필요하다고 생각한다.

기존 삼환계 항우울제의 항우울효과의 발현은 보통 최소한 2~3주 후에 나타나는 것으로 알려져 있다(Baldessarini 1989; Bielski와 Friedel 1976). 그러나 본 연구결과에서는 paroxetine투여 1주일 후부터 항우울효과가 유의하게 나타난 점을 미루어 항우울효과의 발현이 삼환계 항우울제보다는 다소 빨리 나타날 가능성이 있음을 시사하였다. 또한 이전 국내에서 시행된 기존 SSRI제제인 fluoxetine(민성길 등 1989)이나 sertraline 개방연구(이홍식 등 1992)에서 두 약물 모두 약물투여 2주후부터 항우울효과가 나타나기 시작했다고 보고하였으나 두 연구 모두 약물투여 1주째 항우울효과에 대한 평가가 없었기 때문에 비교하기가 어렵다고 본다.

본 연구에서 흥미로운 것은 Hamilton 우울평가 척도상 전체점수의 호전 뿐 아니라 수면, 신체화 및 지체, 소항목에서 모두 유의한 호전을 보였는데, 이는 paroxetine이 수면장애, 신체화 증상, 그리고 심한 정신운동지체를 동반한 우울증 환자에서 효과적인 약물일 수 있음을 시사한다. 또한 항우울효과와 항불안효과가 함께 있었는데 이는 paroxetine이 불안증이 함께 있는 우울증 환자에서 유용한 SSRI제제일 가능성을 시사해 주었다(Nemeroff 1993).

세계 여러나라에서 시행되었던 paroxetine 임상연구 자료(N=4126) 분석에 의하면(Boyer와 Blumhardt 1992) paroxetine의 가장 흔한 부작용은 오심이며, 10% 이상의 빈도를 보이는 대표적인 부작용은 두통, 졸림, 구갈, 나른함, 불면, 발한, 변비, 현기증, 진정, 사정곤란 등으로 보고되고 있다. 본 연구에서 paroxetine 투여에 따른 부작용은 오심 및 구토와 현기증이 제일 많았고 소화장애, 불면등이 대표적 부작용으로 기존 연구와 거의 일치하였다.

본 연구에서 부작용은 주로 치료 초기 1~2주에 나타났으며 환자들의 내성은 양호한 편이었고 특별한 치료를 하지 않아도 투여 기간이 지속됨에 따라 대부분 완화되거나 소멸되었다. 오심이나 위장장애를 보인 환자 중 5명은 투여시간을 식사 직후로 바꿈으로써 부작용이나 불편감의 호소가 줄어들었음을 관찰하였다. 본 연구의 경험에 의하면 paroxetine의 부작용은 비교적 경미하

고, 일시적이며 쉽게 조절이 가능하다고 사료된다. Claghorn등(1992)은 다기관 연구결과를 통해 paroxetine의 부작용은 다른 SSRI제제와 유사하다고 주장하였다. 이들은 연구기간 동안 부작용때문에 약물투여를 중단하는 경우는 매우 드물었으며, paroxetine 투여환자 168명중 16명(10%)만이 부작용 때문에 약물복용을 중단하였다. 이는 위약 투여환자 169명중 11명(7%)이 부작용 때문에 약물복용을 중단한 것과 비교할 때 큰 차이가 없었다. 다른 임상연구들에서도 대개 일치되는 결과가 보고되었다(Kiev 1992; Rickels등 1992; Claghorn 1992; Smith와 Glaudin 1992). 그러나 부작용에 대한 본 연구결과에 의하면 fluoxetine이나 sertraline과 같은 다른 SSRI제제에 비해(Rickels 및 Schweizer 1990) 흔히 나타나는 오심이나 구토 발현빈도가 상대적으로 적었을 뿐아니라(이홍식 등 1992) 초조감, 식욕감퇴, 성기능장애 등의 부작용을 호소한 환자가 거의 없었다. 부작용에 대한 발현빈도의 차이는 부작용 평가방법의 차이로 인한 가능성과 paroxetine과 다른 SSRI제제와의 세로토닌 수용체에 대한 약동학적 차이의 가능성으로 추정된다(Bourin과 Turpault 1991). 또한 paroxetine은 muscarinic 수용체, histaminic 수용체 및 adrenergic 수용체에 대한 효과가 극히 미약하므로(Tulloch와 Johnson 1992) 항콜린성 부작용, 진정 작용, 저혈압 및 체중 증가등의 부작용이 적은 것으로 생각된다.

본 연구결과 paroxetine투여기간 동안 생명징후, 혈액검사, 간기능검사 및 심진도 상 유의한 변화는 없었다. 그러므로 심혈관계 부작용이 거의 없다는 장점은 고혈압, 부정맥, 심근경색과 같은 심혈관계 질환이 있는 우울증 환자나 노인 우울증 환자에서 안전한 항우울제로 사료된다. 한편 paroxetine 과량복용으로 사망한 임상증례는 아직 보고된 바 없다. 특히 과량 복용 환자에서도 짧은 시간에 후유증 없이 모두 회복되었다는 연구결과는(Boyer와 Blumhardt 1992) 삼환계 항우울제보다 안전하고 자살 위험성이 높은 우울증 환자에서도 권장될 수 있는 약물임을 시사한다(Cohn 등 1990).

결론적으로 본 연구결과에 의하면 paroxetine은 항우울효과가 우수할 뿐 아니라 안전하였다. 다른 SSRI제제와 비교해 세로토닌 재흡수억제 효과가 더욱 선택적이고 반감기는 짧으면서 활성 대사물이 생성되지 않는 약리학 적 특성을 고려할 때 임상외에게 paroxetine은 새로운

항우울제로서 선택의 폭을 넓혀준다고 본다. 향후 paroxetine의 항우울효과의 객관적인 검증을 위하여 삼환계 항우울제와 비교연구가 필요하고 나아가 기존 SSRI 제제와의 유사성 및 차이점을 규명하기 위하여 보다 체계적인 임상연구가 필요하다고 본다.

요 약

본 연구는 우리나라에 새로이 소개되는 SSRI 계열 약물인 paroxetine을 한국인 주요우울증 환자에게 투여하여 그 항우울 효과 및 부작용을 알아보기 위해 시행되었다. 2주간의 위약투여기를 가진 후 6주간 paroxetine을 투여하였으며 41명의 대상환자 중 최종적으로 30명의 환자에서 항우울효과를 검증하였다.

Paroxetine 약물투여 1주 후부터 Hamilton 우울척도의 전체점수, Hamilton 불안척도의 전체점수 및 CGI의 호전점수, 모두에서 투여 전에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다. Hamilton 우울척도점수가 투여 전에 비해 50% 이상 감소하고 CGI 점수가 2점 이상 호전된 경우인 약물 반응율은 77%(23명)로서 우수한 항우울 효과가 있었다. Paroxetine을 한번이상 복용한 환자(N=63)를 대상으로 평가된 부작용은 오심 및 구토(13%), 현훈(13%)이 가장 많았으며 그의 불면(1%), 소화장애(10%) 순이었다. 이들 부작용은 대부분 치료초기에 나타났고 약물투여가 계속되면서 소실되거나 경미해졌다. 항콜린성 부작용이나 심혈관계 부작용은 드물었고 약물투여에 따른 혈압, 맥박, 체중과 함께 임상 기본 이학적검사에도 유의한 영향은 없었다. 이상의 결과로 paroxetine은 우울증 환자에게 효과적이고 내약성이 우수한 약물로 생각된다.

참고 문헌

- 민성길 · 김종주 · 신정호 · 이효영(1989) : Fluoxetine의 임상 시험. *최신의학* 32 : 61-67
- 이홍식 · 김지현 · 유계준 · 이효영(1992) : 우울증 환자에서의 sertraline의 항우울효과. *대한정신약물학회지* 3 : 122-127
- American Psychiatric Association(1987) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised 3rd ed.* Washington DC, American Psychiatric Association, USA
- Baldessarini RJ(1989) : *Current status of antidepressants : clinical pharmacology and therapy.* *J Clin Psychiatry* 50 : 117-126

- Bascara L(1989) : *A double-blind study to compare the effectiveness and tolerability of paroxetine and amitriptyline in depressed patients. Acta Psychiatr Scand 80(suppl 350) : 141-142*
- Bielski RJ, Friedel RO(1976) : *Prediction of tricyclic antidepressant response. Arch Gen Psychiatry 33 : 1479-1489*
- Bourin M, Turpault T(1991) : *Pharmacologie d'un nouvel inhibiteur de la recapture de la serotonine : la paroxetine. Psychol Med 23 : 1079-1094*
- Boyer WF, Blumhardt CL(1992) : *The safety profile of paroxetine. J Clin Psychiatry 53(suppl 2) : 61-66*
- Claghorn JL(1992) : *The safety and efficacy of paroxetine compared with placebo in a double-blind trial of depressed outpatients. J Clin Psychiatry 53(suppl 2) : 33-35*
- Claghorn JL, Kiev A, Rickeks K, Smith WT, Dunbar GC (1992) : *Paroxetine versus placebo : a double-blind comparison in depressed patients. J Clin Psychiatry 53 : 434-438*
- Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J(1990) : *Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. J Clin Psychiatry 51 : 28-33*
- Cooper SM, Jackson D, London JM(1989) : *The psychomotor effects of paroxetine alone and in combination with haloperidol, amylobarbiturate, oxazepam or alcohol. Acta Psychiatr Scand 80(suppl 350) : 53-55*
- DeWilde J, Spiers R, Mertens C, Bartholome F, Schotte G, Leyman S(1993) : *A double-blind, comparative, multicenter study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. Acta Psychiatr Scand 87 : 141-145*
- Dunbar GA(1989) : *An interim overview of the safety and tolerability of paroxetine. Acta Psychiatr Scand 80(suppl 350) : 135-137*
- Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF, Feighner JP, Eieve RR, Mendels J, Shrivastava RK(1991) : *A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. Br J Psychiatry 159 : 394-398*
- Feighner JP, Boyer WF(1989) : *Paroxetine in the treatment of major depression. Acta Psychiatr Scand 80(suppl 350) : 125-129*
- Guthrie SK(1991) : *Sertraline : a new specific serotonin reuptake blocker. DICP Ann Pharmacother 25 : 952-961*
- Guy W(1976) : *ECDEU Assessment Manual. Rockville, U.S. Dept of Health and Welfare*
- Haddock RE, Johnson AM, Langley PE(1989) : *Metabolic pathway of paroxetine in animals and man and the comparative pharmacological properties of its metabolites. Acta Psychiatr Scand 80(suppl 350) : 24-26*
- Hamilton M(1959) : *The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 32 : 50-55*
- Hamilton M(1960) : *A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23 : 164-173*
- Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, Mellows G, Tasker TC, Zussman BD, Greb WH(1989) : *A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. Acta Psychiatr Scand 80(suppl 350) : 60-75*
- Kiev A(1992) : *A double-blind, placebo-controlled study of paroxetine in depressed outpatients. J Clin Psychiatry 53(suppl 2) : 27-29*
- Lauersen AL, Mikkelsen PL, Rasmussen S, Le Fevre Honore P(1985) : *Paroxetine in the treatment of depression : A randomized comparison with amitriptyline. Acta Psychiatr Scand 71 : 249-255*
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Denker SJ, Elgen K (1987) : *The UKU side effect rating scale. Acta Psychiatr Scand 76(suppl 334) : 81-94*
- Mertens C, Pintens H(1988) : *Paroxetine in the treatment of depression : A double-blind multicenter study versus imipramine. Acta Psychiatr Scand 77 : 683-688*
- Nemeroff CB(1993) : *Paroxetine : an overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 13(suppl 2) : 10S-17S*
- Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK(1990) : *Antidepressant efficacy of sertraline : A double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 51 : 18-27*
- Rickels K, Amsterdam J, Clay C, Fox I, Schweizer E, Weise C(1992) : *The efficacy and safety of paroxetine compared with placebo in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 53(suppl 2) : 30-32*
- Rickels K, Schweizer E(1990) : *Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 51(suppl B) : 9-12*
- Smith WT, Glaudin V(1992) : *A placebo-controlled trial of paroxetine in the treatment of depression. J Clin Psychiatry 53(suppl 2) : 36-39*
- Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM(1986) : *Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. Psychopharmacology 93 : 193-200*
- Tignol J(1993) : *A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, multicenter study of paroxetine in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 13 : 18S-22S*
- Tulloch IF, Johnson AM(1992) : *The pharmacologic profile of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. J Clin Psychiatry 53(suppl 2) : 7-12*