



항우울제의 이노베이션, ‘브린텔릭스’

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

덴마크 룬드벡이 개발한 항우울제 ‘브린텔릭스’(Brintellix)는 항우울제로 인지기능장애증상 감소 효과로 우울증 재발 차단에 효과적이라 한다. 새로운 다중양식(multimodality) 항우울제의 일종인 브린텔릭스는 ‘몽고메리-아스베리 우울증 평가지수’(MADRS) 및 ‘해밀튼 우울증 평가지수’(HAMD) 등의 전통적인 우울증 평가 척도들을 적용했을 때 성인 우울증 환자들에게서 괄목할 만한 효과가 입증된 바 있다.

우울증은 극심한 사회적 기능저하와 자살을 초래하는 심각한 질환이며, 나날이 환자 수가 늘어나는 주요 정신질환이다. 또한 우울증은 대부분 주의력 및 집중력 곤란, 판단력 저하 및 의사결정 장애 등 인지기능에 갖가지 문제점을 나타낸다.

현재 여러 가지 항우울제가 치료에 사용되고 있으나 여전히 완전 관해(remission)를 보이는 비율은 낮은 편이며, 부작용으로 인한 복약 순응도에 문제가 있다. 또한 우울 증상이 관해된 후에도 잔류증상으로 많이 나타나는 인지기능저하에 ‘브린텔릭스’가 주목되고 있다.

따라서 현재 사용되고 있는 항우울제 SSRIs(selective serotonin reuptake inhibitors)와SNRIs(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors)계열에 적절히 반응하지 않는 환자에게 2차적으로 시용할 수 있다.



그림 1. Brintellix™ (Vortioxetine) Film-coated tablets

우울증이란 무엇인가?

주요우울장애(Major depressive disorder, MDD)는 유전적 요인, 신경생화학적 요인, 환경적 요인 등 여러 원인에 의한 복합적인 질환으로 단순한 기분 변화뿐만 아니라 신체적 및 정신적, 행동적 변화나 어려움이 지속적으로 나타나는 질환이다. 또한 단순히 정서적이 문제가 아니라 개인이 인생 전반에 영향을 주며, 결국 사회적 비용이 증가하는 질환이기도 하다. 주요우울장애는 일반적으로 만성적이고, 재발성 삽화를 보이므로 여러 우울장애 치료 기준에서 급성기 치료 이후에도 지속기 및 유지기 치료, 혹은 예방적 치료를 권고하고 있다.

우울증은 어떻게 진단하는가?

주요우울장애의 진단분류체계는 정신장애의 진단 및 통계편람 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-V; American Psychiatric Association)과 국제질병분류(International Classification of Mental Disorders, 10th Edition, ICD-10; WHO)에 따른다.

DSM-V에 따르면, 주요우울장애로 진단하기 위해 최소한 2주간 지속되는 9개의 우울 증상 '기분저하(depressed mood)를 비롯하여 흥미소실(diminished interest or pleasure), 현저한 체중 또는 식욕변화(significant weight change or change in appetite), 수면습관 변화(change in sleep), 활동력 변화(change in activity), 피로감 또는 에너지 저하(fatigue or loss of energy), 죄책감/가치감 상실(guilt/worthlessness), 집중력 저하(concentration), 자살시도(suicidality)'중 동시에 5개 이상이 최소한 2주 이상 있어야 한다. 또한 이 우울 증상들로 인해 사회적, 직업적 및 기타 중요한 기능 영역에서 심각한 고통이나 기능 장애를 보여야 한다. 세부 진단으로는 증상의 심각도, 정신병적 증상 유무, 관해 정도, 만성, 주요우울삽화의 특정 임상 양상이며, 재발성 삽화의 경우에는 장기 임상 경과를 평가 진단한다.

어떤 우울증 증상이 있는가?

우울증의 증상들은 다음과 같이 4가지로 분류할 수 있다. 기분 증상으로는 우울감, 무감동, 흥미나 즐거움의 상실 등이 있다. 인지 증상으로는 집중력과 주의력 저하, 부정적 사고, 죄책감, 자살 사고 등이 흔하게 나타난다. 정신운동 증상은 신체 활동 및 정신적, 감정적 활성의 변화로 나타나고, 정신운동초조와 정신운동지체로 구분할 수 있다. 생장 증상은 우울증의 증상 중 가장 생물학적인 증상으로, 식사나 성기능 장애, 에너지

저하, 통증, 피로감, 신체적 불편감 등을 포함한다.

우울증 증상 중 인지기능 장애(cognitive dysfunction)는 왜 중요한가?

인지기능 장애는 기능적 저하, 삶의 질 저하를 나타낼 뿐 아니라 재발 가능성을 높이는 등 임상 결과에 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 확인된다. 이러한 인지기능 장애는 우울증 환자의 일상생활의 정상적인 영위 및 직업적 능력 수행에 지장을 줄 수 있다. 또한 인지기능 장애는 치매로 오인되기 쉽기 때문에 가성치매라고도 불리운다.

기본적으로 우울증이 호전되면, 인지기능장애도 호전된다. 그러나 실제 기존의 항우울제로 완전히 호전되지 못하고, 증상이 잔존하는 경우가 많아 우울삽화(depressive episode)와 우울삽화 간 환자의 44%가 인지장애를 보인다. 또한 SSRI에 반응하였으나 관해에 도달하지 못한 71%의 환자들이 약제 투여로 인해 집중력 저하 및 판단력 저하를 경험한다고 보고되었다. 즉 인지기능 장애는 현재 임상에서 사용 중인 다른 항우울제로 적절히 치료되지 못하고 있는 상황이다.

우울증 증상은 어떻게 평가하는가?

우울증상을 평가하는 척도에는 미국에서 쓰는 Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 혹은 HDRS), 유럽에서 쓰는 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)가 대표적이며 흔히 임상 시험 등에서 사용되는 척도(scale)이다. QIDS scale은 DSM-IV의 진단기준에 준거하여 개발된 평가척도로 임상상의 평가형식인 QIDS-C16과 자기보고(Self Report) 형식인 QIDS-SR16으로 구분된다.

대개 HAM-D의 경우 7점 이하, MADRS는 10점 이하, QIDS-SR16은 5점 이하를 '관해' 상태로 정의한다.

우울증의 치료목표는 무엇인가?

주요우울장애의 치료 목표는 궁극적으로 우울증상의 완전한 관해(증상의 완전한 소실이 지난 2개월 이상 유지)와 기능의 회복 그리고 재발 방지가 우선이다. 따라서, 급성기의 치료 목표는 증상의 관해 상태로 만드는 것이며, 이후 재발을 방지하기 위해 평균 6-9개월 이상 지속 투여하는 것이다. 이 기간에는 재발 방지 이외에 잔류 증상(residual symptoms)의 제거와 기존의 기능 회복을 목표로 한다. 특히 잔류 증상이

있는 경우, 재발 위험이 매우 높아지므로 이에 대한 평가와 치료가 필요하다.

항우울제 선택의 원칙은 무엇인가?

첫째, 항우울제를 사용하여 우울 증상을 치료할 때에는 적절한 항우울제를 개인의 특정한 증상과 여러 임상적 요인을 고려하여 선택하여야 한다.

둘째, 항우울제의 작용기전이나 화학적 구조에 의해 약물학적 특성, 용량 적정, 치료 지수 등이 다르기 때문에, 환자의 임상적 요인에 따라 개별 약물의 특징을 적절히 고려하여 최선의 약물을 선택하여야 한다.

셋째, 항우울제의 약물의 부작용(성기능 장애, 졸림, 체중증가, 수면, 소화기 증상 등)과 안전성(고혈압, 저혈압, 간질, 부장맥 등의 위험성 등)을 고려하여 선택하여야 한다.

넷째, 환자의 약물 순응도가 매우 중요하다.

항우울제에 대한 순응도는 환자의 임상적 효과와 직결되므로 여러 치료 요인 중에서 순응도를 높일 수 있는 치료 약물을 우선적으로 고려하여 선택하여야 한다.

우울증에 대한 어떤 치료지침이 있는가?

국내외 주요우울장애 약물치료 가이드라인에 따르면, 일반적으로 경도에서 중등도의 주요우울장애에서는 SSRI가 1차 선택약제로 선호된다. 두 가지 이상의 신경전달물질에 관여하는 작용기전을 가지고 있는 SNRI(venlafaxine)의 경우 중증의 주요우울장애에서 SSRI에 비해 치료 효과가 더 우수한 것으로 평가되어 중증에서 1차 약제로 선호되고 있다.

APA(American Psychiatric Association) 및 한국형 우울장애 약물치료 지침서(KMAP DD 2012년)에 따르면 정신병적 양상을 동반하지 않는 주요우울삽화의 초기 치료에 대해서는 경도 및 중등도 삽화일 경우, 항우울제 단독치료가 1차 선택제이다. 주로 SSRI(flvoxamine 제외)와 SNRI(milnacipran 제외) 및 mirtazapine이 1차 약물로 선호되었다. 중증 삽화에서는 SSRI(flvoxamine과 fluoxetine 제외)와 SNRI(milnacipran 제외), mirtazapine을 1차로 선호되었다. 초기 치료에 치료반응이 불충분한 경우, 다른 항우울제로 교체하는 것과 다른 항우울제를 추가하는 것을 1차 치료계획이었다.

그 다음으로 비정형 항정신병 약물을 추가하거나, 항경련제, lithium, buspirone, pindolol, psychostimulant,

thyroid hormone 등의 강화약물을 추가하는 것을 고려하는 것으로 나타났다. 여기서 초기 치료에 전형 반응이 없는 경우는 항우울제를 다른 계열로 교체하거나 다른 항우울제를 추가하는 쪽으로, 부분적인 반응이 있는 경우에는 다른 항우울제나 비정형 항정신병 약물을 추가하는 쪽으로 치료 전략을 선호하는 것으로 보고되었다.

WFSBP(World Federation of Societies of Biological Psychiatry) 가이드라인에서, 약물치료에 있어 SSRI와 더불어 새로운 기전의 약제를 모두 1차 선택약제로 권고하고 있으며, amitriptyline, clomipramine, SNRI 등 약제가 SSRI 약제에 비해 중증 우울증 입원 환자군에게 약간 더 효과적인 것으로 평가하였다.

NICE(The National Institute for Health and Care Excellence) 가이드라인에서, 제네릭 SSRI를 초기 치료를 위한 1차 치료제로 권고하고 있으나, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine 등은 상호작용 발생 가능성이 높다는 것을 고려하여야 한다고 하고 있다.

우울증은 어느 기간 정도 치료해야 하는가?

우울증 급성기에 대해 일반적으로 6주 정도의 항우울제 투여가 적절한 기간으로 평가되는데, 약 2~3주간 최소유효용량을 유지한 후 환자의 반응 및 내약성에 기반하여 용량을 서서히 증가시키는 것이 일반적이다. 최소 6주간의 항우울제 투여 후 효과가 미약할 경우 비반응군으로 분류하여 약물을 변경하거나 추가하는 것을 고려한다. 재발을 방지하기 위해서는 급성기 이후 평균 6~9개월 이상 지속투여하는 것이 필요하고, 재발 가능성이 높거나 장기 환자에서는 보다 장기적으로 1~2년 이상 유지치료가 필요하다. 우리나라의 경우, 우울증 치료를 조기에 중단하는 경우가 빈번하며 이는 환자의 50% 이상에서 재발 삽화를 경험하고 있으며, 총 10~20%의 환자가 만성적으로 된다.

항우울제에는 어떤 종류가 있는가?

-단가아민 산화억제제(monoamine oxidase inhibitors, MAOI)

1950년대 아이소니아지드(isoniazid)는 항결핵약으로써, 임상에 처음 도입된 항우울제다. 이 약으로 장기간 치료받는 결핵 환자들이 기분이 들뜨는 현상이 발견됐다. 이 약은 뇌에 있는 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌 등과 같은 단가아민들의 대사효소를 억제하여 뇌내 단가아민들의 활성을 높였다. 이로서 MAOI들이 많이 개발되어 임상에 사용된다. 이 계열에 속하는 약물들이 phenelzine, tranylcypromine 등이 있었는데, 이

약제들은 혈압상승 치명적인 결함이 있어 국내에서는 사용하지 않았다. MAO는 A와 B 두 가지의 아형이 있는데, A형은 serotonin과 norepinephrine 등 우울증과 관련한 단가아민들을 대사하며, 또한 혈압조절에도 영향을 미칠 수 있다. 그렇기 때문에 MAOI를 사용할 때는 원하지 않는 혈압 상승의 부작용도 나타낼 수 있었으며, MAO B형은 일부 아민의 기질인 protoxin을 대사하여 신경계에 독성을 일으킨다. 따라서 MAO B의 억제제는 파킨슨병에서 보이는 신경변성 과정을 방지할 수 있다. 근래에는 MAO A나 MAO B를 선택적으로 억제하는 약제와 가역적 MAO A 억제제(Reversible inhibitors of MAO A, RIMA)인 moclobemide이 개발되어서 혈압 상승에 대한 걱정 없이 비교적 안전하게 사용할 수 있게 되었다. 흔한 부작용은 두통, 나른함, 구강건조, 체중증가, 기립성 저혈압, 성기능 장애 등이다. 또한 약물상호작용과 약물-음식간 상호작용도 나타난다. tyramine 함유 음식은 피해야 한다. tyramine이 저장된 catecholamine을 유출시켜 그에 따른 두통, 메스꺼움 등의 부작용을 나타내기 때문이다.

-삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)

1958년에 삼환계 항우울제인 imipramine이 처음 개발된 이래 항우울제가 우울증의 치료에 기초가 되었다. 현재 amitriptyline, nortriptyline, clomipramine 등이 사용되고 있다. TCA는 그의 화학적 구조가 세 개의環(ring)을 가지고 있기 때문에 명명되게 되었다. 이 약제들은 chlorpromazine과 비슷한 시기에 합성되어 초반에는 항정신병 약물로 실험되다가 항우울 효과가 탁월함이 발견되어 우울증에 본격적으로 사용되기 시작하였다. TCA는 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제하고 도파민의 재흡수도 일부 억제한다. 이 억제효과에 의해 치료효과가 나타나고, 무스카린성 콜린, H1 히스타민, 알파-아드레날린 수용체에 대한 억제작용 때문에 부작용이 나타난다.

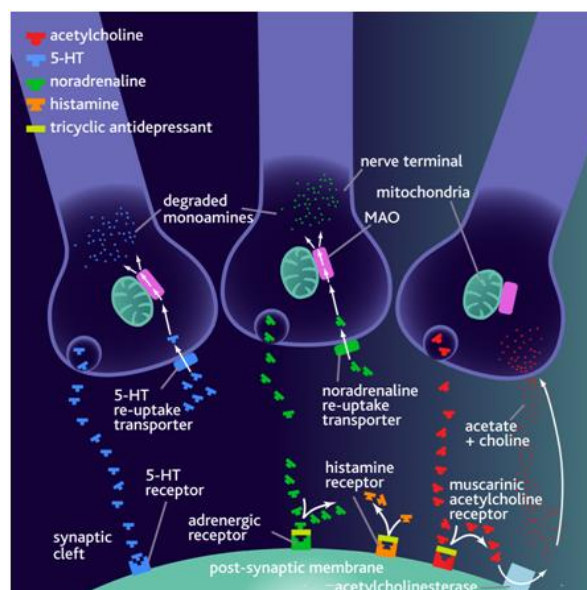


그림 2. Tricyclic Antidepressant(출처: www.CNSforum.com)

-세로토닌길항제재흡수억제제(Serotonine Antagonist and Reuptake Inhibitor, SARI)

대표적으로 trazodone이 있다. SARI는 세로토닌(5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) 수용체를 길항하며 5-HT 재흡수를 억제한다. SSRI와 효과는 유사하지만 성기능장애와 수면관련 부작용이 적다.

주요우울장애, 불안이 동반된 우울증, 만성 통증 등에 효과가 있다. 부작용은 두통이 가장 흔하고, 입마름, 졸림, 구역, 어지러움, 불면, 초조 등의 증상이 흔하게 나타난다.

-노르에피네프린 도파민 재흡수억제제(Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor, NDRI)

대표적으로 bupropion이 있다. Bupropion은 세로토닌에 직접적인 효과가 없지만 항우울 효과는 TCA나 SSRI와 유사하며 SSRI에서 흔한 부작용인 구역, 설사, 졸림, 성기능장애 등이 적다는 장점이 있다. 또한 도파민에 작용하기 때문에 다양한 우울증상 중에서 의욕저하 및 피로 등의 증상에 효과적이다. 하지만 경련이나 발작 유발 가능성이 다른 항우울제보다 높으며 특히 고용량에서 위험성이 증가한다. 서방형제제는 경련의 발생률을 낮춘 것으로 알려져 있다.

-노르아드레날린성 선택적 세로토닌 항우울제(Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, NaSSA)

대표적으로 mirtazapine이 있다. Mirtazapine은 세로토닌(5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 5-HT₃), 히스타민 수용체를 차단하며, α_2 자가수용체(autoreceptor)를 차단함으로써 노르에피네프린의 방출을 촉진시킨다. α_2 자가수용체 차단으로 5-HT 증진효과를 나타냄으로써 5-HT_{1A} 수용체를 자극하여 항우울효과를 나타낸다. 또한 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 및 5-HT₃의 차단 효과로 성기능장애 또는 수면회복 효과에 대해 영향이 적지만 진정작용이 크다. 체중 증가, 혈중 지질 수치의 증가, 간효소의 증가, 무과립 백혈구증 등을 유발 할 수 있다.

-선택적 세로토닌 재흡수 촉진제(Selective Serotonin Reuptake Enhancer, SSRE)

대표적으로 tianeptine이 있다. 새로운 신경생화학적 특성을 갖는 항우울제로 대부분의 항우울제와 달리 뇌에서 세로토닌의 재흡수를 오히려 촉진시키고 스트레스에 유발된 신경원의 수지돌기의 위축을 감소시킨다. 주요 우울장애, 양극성 우울증, 기분부전증 또는 적응 장애에 사용될 수 있다. Tianeptine은 인지기능, 정신운동기능, 수면, 심혈관계 또는 체중에 대한 부작용이 없고, 남용가능성도 적다. 부작용은 SSRI와 비슷하며, 흔한 부작용은 구역, 변비, 복통, 두통, 어지러움, 꿈의 증가 등이다. TCA에 비하여 항콜린성 부작용은 드물다.

-선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI)

Fluoxetine을 비롯하여 paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram 등이 있다. SSRI는 노르에피네프린과 도파민의 재흡수에는 영향을 주지 않고, 선택적으로 5-HT 재흡수 과정을 차단하여 항우울 효과를 나타내며, 무스카린성, 히스타민, 그리고 α_1 아드레날린 수용체 차단 작용이 없는 항우울제로서 개발되었다. 또한 SSRI

는 경련의 역치를 낮추지 않으며 심전도에도 영향을 미치지 않으므로 간질이나 심장 전도장애가 있는 환자에게 안전하다. 따라서 TCA에 비해 약물 순응도가 좋고 치료 중단율도 낮다. 하지만 부작용으로 오심, 구토 등의 소화기 증상, 초조, 수면 장애, 성기능 장애, 두통 등은 흔히 나타난다. 또한 fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine는 강력한 간 대사효소 억제제이다. 이들 약제들과 병용하는 약물들의 혈중 농도를 크게 증가시키기 때문에 주의하여야 한다.

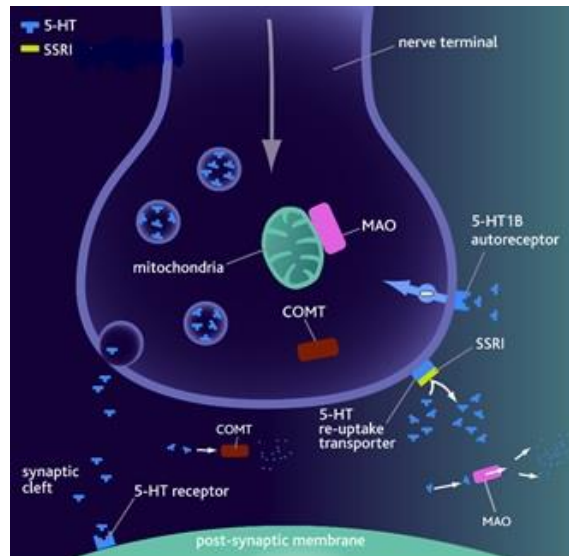


그림 3. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor(출처: www.CNSforum.com)

-세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)

Venlafaxine를 비롯하여 duloxetine, milnacipran이 있다. SSRI는 5-HT 수용체에만 선택적으로 작용하여 TCA보다 부작용 면에서 매우 큰 강점을 보이나 단일기전(mono action)으로서 TCA보다 항우울효과는 미흡하다. SNRI는 TCA와 SSRI의 단점을 보완하기 위해 선택적으로 5-HT와 NE의 재흡수에만 작용하는 이중기전(dual action) 항우울제로 개발되었다. 이들 약제들은 각각 5-HT, NE 재흡수에 대한 선택성에서 차이가 있다 즉 5-HT 재흡수 억제작용이 NE보다 venlafaxine은 30배 이상으로 크며 duloxetine은 10배정도, milnacipran은 약간 크다. 이러한 차이에서 약물의 순응도 및 효과에 다소 차이가 있겠다. 약물순응도면에서는 venlafaxine이 5-HT 관련 부작용 오심, 성기능장애, 금단증상과 용량-의존적인 혈압상승 등의 부작용이 흔한 것으로 알려져 있다. Duloxetine은 효과면에서 venlafaxine과 유사한 것으로 보고되고 있으며 부작용면에서는 혈압상승 부작용이 없는 것이 장점이나 오심과 어지러움증이 상대적으로 보다 흔한 것으로 알려져 있다. 약물 순응도면에서는 milnacipran이 가장 우수한 것으로 판단된다.

SNRI는 우울증에서의 신체증상 및 우울증과 관련 없는 만성 통증에 효과적이며 duloxetine은 당뇨병성 신

경통증치료제로 승인 받은 약물이다. 이는 NE 재흡수억제와 관련된 기전으로 설명될 수 있으며 이러한 기전이 우울증 증상중의 하나인 인지기능저하에도 효과적인 것으로 예상된다.

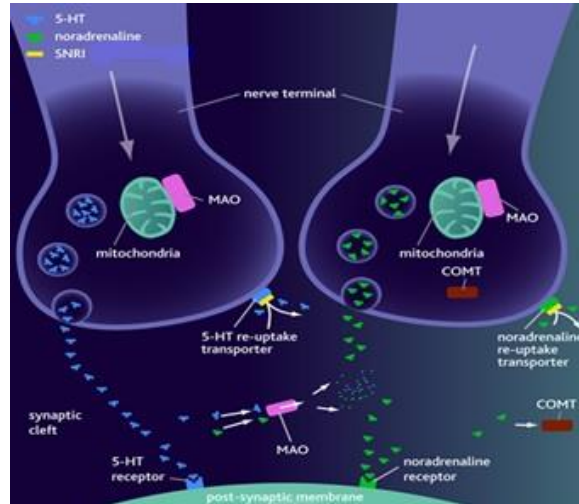


그림 4. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor(출처: www.CNSforum.com)

-멜라토닌 수용체 작용제(Melatonin receptor agonist)

대표적으로 agomelatine이 있다. Agomelatine은 멜라토닌 수용체인 MT1 및 MT2 수용체에 작용하는 최초의 항우울제로, 세로토닌에는 영향을 주지 않으면서 우울증을 개선시킬 수 있는 새로운 접근 방식의 치료제이다. 다양한 위약대비 또는 대조약 대비 임상연구에서 agomelatine은 우울증의 주요 증상 및 비특이적 증상들을 신속하고 지속적으로 개선시켜 환자들의 일상생활을 유지하는 기능과 에너지를 유의하게 호전시켰다. 이 효과는 고령자 환자뿐만 아니라 심한 중증 우울증 환자에서도 일관성 있게 나타났다. agomelatine은 우수한 내약성 프로파일을 나타내며, 특히 성기능에 대한 영향이 없다. Agomelatine의 독특한 효능 및 내약성 프로파일은 치료 순응도를 개선시키는 결과를 낳았다. Agomelatine은 범불안장애 및 양극성 우울증에도 효과가 있으며, 이에 대한 임상연구들의 결과를 기대하고 있다.

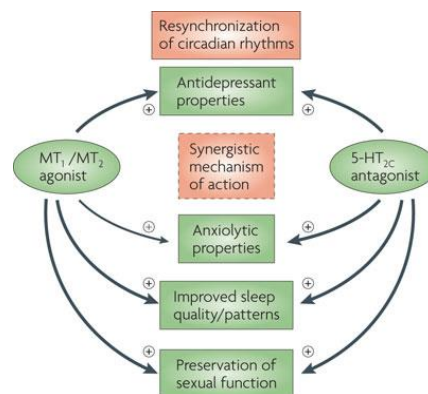


그림 5. Agomelatine(출처: www.nature.com)

우울증 치료시 각 약제별로 문제점이 무엇인가?

각 약물 선택 시 주요하게 고려되는 요인 중 하나는 내약성이다. 즉, 부작용, 금단증상, 사용 경험, 이전 약물에 대한 반응 등이다. SNRI는 불면, 체중 감소, 고혈압 등의 부작용이 대표적이지만 TCA의 주요 이상반응인 변비, 구갈, 시야 혼탁, 잔뇨 및 배뇨곤란 등의 항콜린성 작용이 낮아 TCA에 비해 내약성이 우수하고 치료 중단율도 낮다. 한편, SSRI는 오심, 구토, 수면 장애, 성기능 장애, 두통 등의 이상반응이 발생할 수 있고, 장기 사용 시 효능이 저하되는 것이 관찰되었다.

브린텔릭스는 언제 어떻게 승인되었나?

브린텔릭스(Brintellix)는 성분명 보티옥세틴(Vortioxetine)으로 최초 2013년 덴마크의 룬드벡에서 개발하여 유럽 EMEA에서 2014년 1월 승인되었으며, 미 FDA 2014년 9월 승인되었다. 국내는 2014년 8월 21일 '주요 우울장애의 치료'에 승인되었다. 성인 초기용량 및 권장용량은 1일 1회 10mg이며, 환자의 반응에 따라 1일 최대 20mg까지 증량하거나, 최소 5mg까지 감량할 수 있다. 우울증상이 소멸된 후에도 치료 효과를 확실하게 위하여 최소 6개월간의 약물치료가 권장된다. 65세 이상의 고령자에서는 1일 1회 5mg을 초기용량으로 하고, 이 약을 1일 10mg 이상 투여할 경우는 주의 깊게 치료하여야 한다.

브린텔릭스는 어떤 기전을 가지고 있나?

브린텔릭스는 기존의 항우울제와는 달리 다중적인 세로토닌 활성화에 관여하는 multimodal drug(MMD)이다. 즉 세로토닌(5-HT) 수용체 활성화의 직접적인 조절과 세로토닌 수송체의 저해에 의한 것으로 여겨진다. 비임상 시험에서 5-HT₃, 5-HT₇ 및 5-HT_{1D} 수용체 길항제, 5-HT_{1B} 수용체 부분 효능제, 5-HT_{1A} 수용체 효능제, 그리고 세로토닌(5-HT) 수송체의 억제제로서 주로 세로토닌을 조절하지만 노르에피네프린, 도파민, 히스타민, 아세틸콜린, GABA, 글루타메이트 등 다양한 시스템에서 신경전달의 조절을 야기하였다.

이렇게 다양한 작용으로 인하여 보티옥세틴이 동물 시험에서 항우울, 불안완화 효과, 인지 기능 및 학습 개선, 기억력 향상 효과를 나타낸 것으로 보인다. 그러나 개별 작용과 약력학적 특성의 정확한 연관성은 아직 명확하지 않고, 동물 자료를 사람에 직접 외삽할 때는 주의가 필요하다.

용량에 따른 5-HT 수송체 점유율을 정량하기 위해 리간드를 사용한 2개의 PET 시험에서 솔기핵(raphe nuclei)에서의 평균 5-HT 수송체 점유율은 1일 5mg에서 50%, 1일 10mg에서 65%였고 20mg에서는 80%까

지 증가되었다.

따라서 세로토닌과 함께 GABA의 작용을 증진시켜 결과적으로 글루타미에트 활성을 저하시키고, 도파민, 노르에피네프린 등 다양한 신경전달물질의 작용을 억제하여 인지기능 저하로 나타나는 SSRI 기전과는 상반된다.

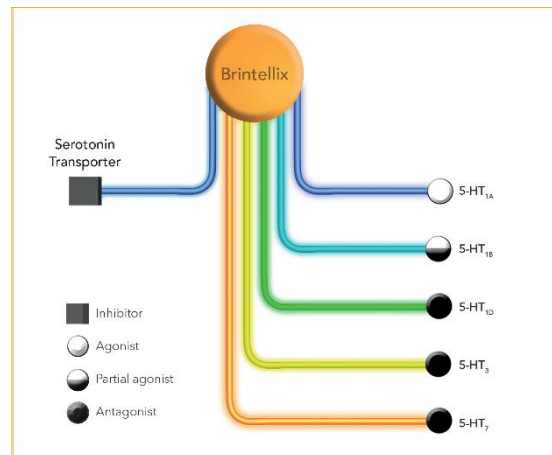


그림 6. Brintellix multimodality(출처: Lundbeck)

브린텔릭스는 어떤 특징을 가지고 있나?

첫째, 우울증에서 나타나는 인지기능 저하의 개선 효과가 있다.

Multi-receptor 조절로 인지기능을 향상시키며, 주요우울장애 환자들의 인지 증상에 대해 위약 대비 임상 시험에서 8주 시험 결과 위약 대비 유의하게 인지 기능을 향상시켰다. 아울러 현재 주요우울장애의 인지기능 장애 증상에 대한 직접적인 치료 효과에 대한 임상적 근거가 제시된 약물이 없기 때문에 이 약을 1차 약제로 사용할 수 있다. 또한 난치성 우울증에서 항정신병 약물이나 인지기능 개선제 부가요법의 필요성을 감소시킬 수 있을 수 있다.

둘째, 중등도에서 중증의 환자군에서도 효과적이다.

임상연구에서 MADRS 총 점수가 30 이상인 중증 환자군, 불안 증상이 높은 환자군, 기존 SSRI 또는 SNRI에 반응하지 않았던 환자군 등에서도 유효성을 나타냈다. 또한 치료하기 어려운 고령환자, 불안이 동반된 환자, 중증 질환 환자 동반질환을 가진 우울증에 효과를 나타내며, 동시에 높은 안전성과 약물 순응도를 가지고 있다.

셋째, 기존치료에 부작용을 경험한 경우 대체 약제가 될 수 있다.

기존의 SSRI에서 흔히 문제가 되는 불안, 불면, 성기능장애와 SNRI에서 문제가 되는 고혈압 등 심혈관계 부작용 등으로 인해 내약성이 좋지 않은 경우와 과도한 진정작용 줄임, 심혈관계 부작용을 특히 우려해야 하는 노인 우울증 환자군에 대해서도 우선적으로 사용이 가능할 것이다. 특히 고혈압 등 심혈관계 질환이 있어서 venlafaxine을 투여할 수 없는 경우가 있다.

넷째, 기존치료에 불충분한 반응을 보이는 경우 대체 약제가 될 수 있다

임상연구 결과, 일반적인 주요우울장애 환자뿐만 아니라 기존의 SSRI 또는 SNRI에 대해 불충분한 반응을 보인 환자에서 임상적으로 효과적이었다. 초기 다른 항우울제에 대해 충분한 반응으로 보이지 않는 환자군에 대해 우선적으로 사용이 가능하다. 또한 경도 및 중등도의 우울증에서 선호되는 SSRI보다는 상대적으로 좀 더 중증이거나 불안증상이 심한 우울증에서 선호되는 SNRI(venlafaxine)를 가 주요 대체 약물일 것으로 예상된다.

다섯째, 투여중단 시 점진적으로 용량을 감량할 필요 없이 즉시 중단할 수 있다.

기존 약들은 약물을 갑작스럽게 중단할 경우 금단증상(Withdrawal Symptoms)이 나타날 수 있는데 브린텔릭스는 이러한 증상이 관찰되지 않아 점진적으로 용량을 감량할 필요가 없다.

브린텔릭스의 임상연구 결과는 어떤가?

SOLUTION study : 한국인을 포함하였던 임상연구에서 브린텔릭스와 벤라팍신을 비교하였을 때, MADRS 총 점수 변화를 일차 변수로 유효성 평가 시 벤라팍신 대비 비열등함을 통계적으로 입증했고, 더 나아가 수치적으로 우월한 것으로 확인되었다. 또한 초기 중단율이 낮았고 이상반응의 발생 빈도도 낮은 우수한 내약성을 보였다. 특히, 국내 환자만을 대상으로 분석한 결과, MADRS 점수 변화가 더 우월한 것으로 보고되었다.

REVIVE study : 기존 SSRI 또는 SNRI로 치료가 어려운 환자를 대상으로 한 직접비교 임상연구에서 우월성을 나타내었다.

또한 8주간의 위약대비 브린텔릭스는 임상시험에서 주요우울장애 환자의 인지기능을 유의하게 개선시켰다. 또한 신경심리학적 검사 결과 브린텔릭스 투여군의 기억력(memory), 수행 능력(executive function), 일처리 속도(speed of processing), 집중력(attention)이 위약 대비 유의하게 개선되었다.

결론

브린텔릭스는 주요우울장애의 치료에서 새로운 작용기전을 통해 유효성과 안전성을 입증한 항우울제이다. 특히 우울증상뿐만 아니라 우울증 환자에게 동반되는 여러 가지 인지기능 장애를 개선함으로써 우울증 치료의 선택의 폭이 넓어 질 것으로 예상된다.

또한 기존 항우울제에서 나타났던 체중증가, 성기능장애, 수면장애와 같은 부작용도 관찰되지 않았기 때문에 기존 우울증 치료제로 충분한 반응이 없거나 부작용으로 인해 투여를 중단하는 환자에게 높은 약물순응도와 약물에 대한 거부감을 낮출 수 있는 새로운 약제가 될 것으로 기대한다.

아울러 기존 항우울제는 갑작스럽게 중단할 경우 약물중단증상이 나타날 수 있지만 브린텔릭스는 이러한 증상이 관찰되지 않아 투약 중단시 점진적으로 용량을 감량할 필요도 없다는 장점도 있다.

브린텔릭스는 SNRI를 대체할 약제로 예상하고 있다. 하지만 venlafaxine은 단일기전의 SSRI보다 항우울효과 특히 관해(remission) 상태도달 및 유지에 보다 우수하다는 연구결과가 많이 있지만 큰 차이가 없다는 연구결과도 있다. 따라서 SNRI중 duloxetine이나 milnacipran와 비교하는 임상연구도 필요할 것이다.

다중 기전이 단일기전보다 우월하다고 확증할 수는 없다. 따라서 임상연구 결과, 기존의 SSRI 또는 SNRI에 대해 불충분한 반응을 보인 환자에서 임상적으로 효과적이었다 하지만 다방면으로 임상연구를 수행하여 SSRI 또는 SNRI보다 우수하다는 확인이 더 필요하겠다.

참고자료

식약처 허가사항
한국형 우울장애 약물치료 지침서(KMAP DD 2012년)
J Korean Med Assoc 2009;52(5): 518-524
기타 인터넷 자료