

COMT inhibitor인 Parkinson's Disease 치료제 Entacapone에 대하여

한국임상약학 편집실
자료제공: 한국 노바티스

Introduction

Parkinson's disease는 65세 이상의 노년층의 약 1~2%에서 발생하는 진행성의 신경 퇴행성 질환이다. 보통 진전, 강직, 무운동/서동을 주증상으로 하며 광범위한 신경원의 소실이 파킨슨씨병의 심각성과 연관 있으며 임상적인 증후들을 보이기 전에 선조체 dopamine의 70~80%의 감소와 흑질 neuron의 60~80%의 손실이 진행된다.

Levodopa는 파킨슨씨병의 진행에 있어 드라마틱한 효과를 내는 약물로 파킨슨씨병 환자들의 삶의 질을 개선시킨다. 그러나 levodopa 치료 시작 5~6년 후에는 50% 이상의 환자들이 'wearing off'를 경험하여 약물에 대한 반응의 변동이나, 운동이상, 근긴장이상을 보이기도 한다.

Levodopa는 aromatic L-amino acid decarboxylase (dopa decarboxylase: AADC)에 의해 대사되어 dopamine이 되고 catechol-O-methyltransferase(COMT)에 의해 3-O-methyldopa가 된다. 이때 3-O-methyldopa의 경우 반감기가 길어 장기간 levodopa의 복용시 추적될 우려가 있고 wearing off와 운동 이상의 원인이 되기도 한다.

Levodopa와 AADC inhibitor(carbidopa, benserazide)와 COMT inhibitor를 병용 투여시 뇌내 levodopa의 이용률이 높아져 결과적으로 약물 반응의 변동 없이 levodopa의 투약 용량과 빈도수를 감소시킬 수 있다.

Pharmacodynamic Properties

Entacapone은 말초의 COMT를 강력하고, 경쟁적, 가역적으로 억제한다. COMT를 50%이상 억제하는 약물의 농도를 보면 rat의 십이지장, 적혈구, 간에서의 IC50 DL 10,20,160 nmol/L로 말초장기에 높은 활성을 가짐을 알 수 있다.

인체에서는 entacapone의 경우 간, 십이지장, 폐, 신장에서 tolcapone에 비해 효과적인 COMT inhibitor이고 건강한 성인을 대상으로 single dose study를 했을 때 용량 의존적으로 COMT inhibition의 효과가 나타났고 투약후 1시간 후에 최고 농도에 도달했으며 8시간 이후에는 baseline으로 떨어졌다.

Entacapone은 뇌내에서의 작용은 거의 없지만 말초

의 COMT inhibition을 통해 순환하는 levodopa의 농도를 증가시켜 결과적으로 대뇌에서 levodopa의 농도를 증가시킨다. 한 실험에서 fluorodopa(an analogue of levodopa)와 탈탄산화를 방지하기 위해 carbidopa를 투여한 파킨슨씨병환자와 건강한들에게 entacapone 200,400,800mg을 투약했을 때 대사되지 않은 fluorodopa의 동맥 혈장농도가 22~56% 상승했고 대뇌에서 대사되지 않은 fluorodopa의 농도 또한 38%까지 상승했다.

Entacapone의 levodopa에 대한 작용을 보면 levodopa의 말초에서의 퇴행을 감소시키고 결론적으로 levodopa의 효과를 강화시키고 연장시킨다.

MPTP(Methylphenyltetrahydropyridine)으로 치료한 marmoset경우 entacapone을 12.5 mg/kg 병용시 levodopa (2.5 mg)/carbidopa를 단독 사용했을 때보다 효과의 강도나 기간이 증가되었다.

그 외에 entacapone은 catecholamine(epinephrine or norepinephrine)의 대사에 영향을 주지 않으며 혈압이나 심박수에도 영향을 주지 않아 안전하게 사용할 수 있다.

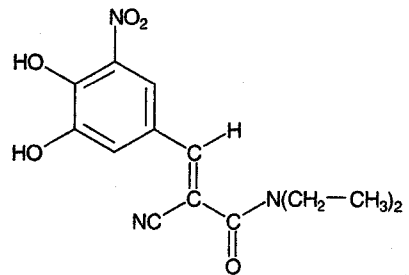


Fig. 1. Structural formula of entacapone

Pharmacokinetics

Entacapone은 경구 투여시 신속하게 흡수되며 파킨슨씨병 환자에게 entacapone 200 mg을 single dose study한 결과에 의하면 C_{max}는 1169~150 µg/L, T_{max}는 0.7~1.3 시간이고 건강한 성인을 대상으로 한 실험 결과, 5~800 mg의 용량 범위에서 C_{max}와 AUC는 용량에 비례하였고 선형의 분포를 보였다. 또한 노인 환자와 젊은 환자의 kinetic이 거의 동일하게 나타나며, 흡수

Table 1. Pharmacokinetics of standard levodopa before and after administration of oral entacapone 200 mg in 14 patient with Parkinson's disease (mean age 63 years)

	Levodopa/ Levodopa/carbidopa	
	(control)	Levodopa/ carbidopa+single dose entacapone 200 mg
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	13.4	13.6
t_{max} (hours)	0.9	0.8
$t_{1/2}$ (hours)	1.3	2.2
AUC_{∞} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	19.5	28.9*

AUC_{∞} = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to C_{max} ; $t_{1/2}$ = elimination half-life. * $p < 0.05$ vs levodopa/carbidopa

율의 경우에도 음식, 성별, 나이 등에 영향 받지 않는다.

분포는 First-pass metabolism을 받으며 배설은 주로 두가지 형의 phase로 진행되는데 90%가 β 형으로 나머지 10%가 γ 형으로 배설된다.

β 형의 반감기($t_{1/2\beta}$)는 0.5~0.7 시간이며 γ 형은 2.4~3.5 시간이고 10~20%는 뇨로, 80~90%는 변으로 배설된다. 5일 동안 entacapone 200 mg을 하루 8번 건강한 성인 남자에게 투약시 약물 축적은 없었으며 36%의 생체 이용율을 나타냈다.

Levodopa의 pharmacokinetic에 대한 entacapone의 영향을 보면 AUC와 반감기는 증가시키지만 levodopa의 C_{max} 와 T_{max} 에는 영향을 주지 않으며 levodopa의 혈장 내 농도를 증가시킴과 동시에 운동이상이나 'wearing off'의 원인이 될 수 있는 levodopa의 대사물인 3-OMD의 농도를 감소시켜 결론적으로 levodopa의 작용 시간을 연장시키고 효과를 증대시키는 역할을 한다.

신장에 환자에게는 안전하게 사용할 수 있으나, 간장에 환자의 경우 C_{max} 가 90%, AUC가 55%증가하므로 사용금지이다.

Clinical experiences

Entacapone은 levodopa의 치료에 대해 end-of-dose deterioration을 보이는('wearing off' 현상) 파킨슨씨병의 치료에 효과적으로 사용되고 있다.

① 'on' and 'off' time의 변화

Scandinavian과 North American study에서 행해진 171명의 파킨슨씨병과 levodopa의 치료에 end-of-dose deterioration을 보이는 환자군에 대해 placebo군과 entacapone 투여군과의 'on' time에 대한 이중맹검 시험을 한 결과 entacapone 200 mg(일일4~10번)을 levodopa/carbidopa 또는 levodopa/benserazide와 병용투여한

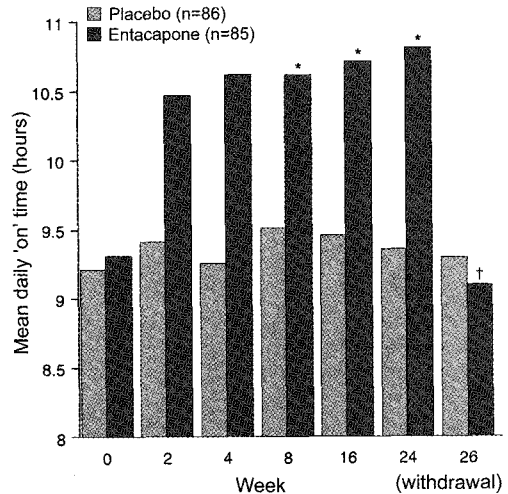


Fig. 2. Effect of 24 weeks' therapy with entacapone or placebo on mean daily 'on' time (assessed from patients' home diaries) in 171 patients with Parkinson's disease and end-of-dose deterioration in response to levodopa.^[47] Entacapone 200 mg was given with each dose of levodopa/carbidopa or levodopa/benserazide (4 to 10 times daily) in this multicentre double-blind randomised trial. Entacapone therapy had been withdrawn for 2 weeks before the assessment at week 26. * $p < 0.001$ vs placebo, † $p < 0.001$ vs week 24.

결과 23명의 환자군이 1개월의 치료기간후 'on' time이 1일 2.1시간 개선되었고 투약 직후 바로 효과를 나타내었다.

한 study에서 보면 'on' time이 55%이하인 환자군에서 entacapone의 투여로 10.3%의 'on' time이 증가되는 것을 보였으며 Scandinavian study 결과 환자의 1일 'off' time 또한 entacapone을 사용한 환자군이(1.3시간) placebo군(0.1시간)에 비해 현저하게 감소되었음이 보고되었다.

Entacapone은 투약을 중지하면 약효가 즉시 사라져 투약 중단 2주후 'on' time은 현저히 감소하며 'off' time은 증가한다.

② UPDRS score의 변화

171명의 파킨슨씨병과 levodopa의 치료에 end-of-dose deterioration을 보이는 환자군에 대해 이중맹검 시험을 한 결과 entacapone을 투여한 환자군은 UPDRS의 I형(행동, mentation, mood)는 거의 변화가 없으나 II형(일상생활 수행능력)과 III형(motor function)은 현저하게 개선되었다. levodopa/carbidopa와 entacapone투여에 selegiline을 추가로 투여시 UPDRS III형의 score가 좀 더 증가되었다.

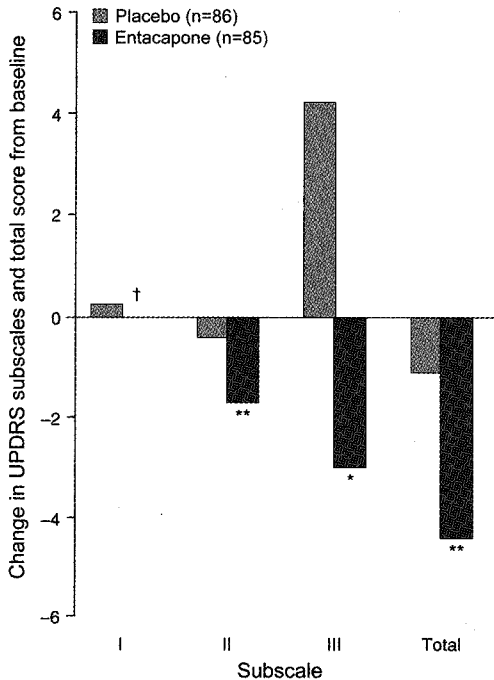


Fig 3. Effect of 24 weeks' therapy with entacapone or placebo on Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores in a multicentre double-blind randomised trial.^[47] UPDRS subscale I (behaviour, mentation and mood), II (activities of daily living) and III (motor function) scores and total UPDRS scores, where a reduction in score represents an improvement, were measured in 171 patients with Parkinson's disease and end-of-dose deterioration in response to levodopa. Entacapone 200 mg was given with each dose of levodopa/carbidopa or levodopa/benserazide (4 to 10 times daily). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs placebo, †No change in UPDRS subscale I score from baseline in entacapone recipients.

③ Other clinical effects

6개월에 걸친 Scandinavian study 결과 Investigators' global assessment에서 entacapone에 우세한 평가가 주어졌고 이것은 1일 levodopa의 용량이 1개월의 연구기간 동안 baseline에 비해 11~16% 감소했다는 것을 의미하고 6개월간의 실험 결과 12% 감소인 약 1일 100 mg의 levodopa 용량 감소를 보였다.

Adverse Reactions

파킨슨씨병과 'wearing off'를 가지는 환자군에서 Levodopa/AADC inhibitor 와 entacapone을 병용시 가장 흔하게 나타나는 부작용은 운동이상과 설사이며 이들 부작용으로 인한 약물 중단률은 낮고 placebo군과 비교시 유사했다(5~7%). Dopaminergic 부작용으로는 운동이상, 오심, 현훈, 환각, 구토, 불면증 등이 있고 이들 부작용의 발생은 대뇌의 혈장내 levodopa의 수치가 증가하여 일어나며 경미하여 별다른 문제점을 일으키지 않는다. Non-dopaminergic 부작용으로는 설사, 복통, 소변의 착색, 변비 등이 있고 설사, 복통이 가장 일반적이며 소변의 착색은 인체에 전혀 무해하다. 그 외 entacapone은 혈압, 심박동에 영향을 미치지 않고 liver monitoring의 필요가 없다.

Drug interactions

Entacapone은 levodopa와 병용시 약물 동력학적으로 levodopa의 효과를 상승시켜 주고 다른 외인성으로 복용된 catecholamine에 대해 COMT inhibition의 효과를 가져 심혈관계의 효과를 보인다.

Entacapone 200 mg과 MAO-A inhibitor 150 mg을 병용하였을 때 epinephrine이나 nor-epinephrine에 주는 혈액동력학적 효과나 혈장 수치에도 다른 변화는 없었고 단독 용량의 entacapone 100 또는 200 mg은 carbidopa와 상호작용을 일으키지 않는다.

Dosage and administration

Entacapone은 파킨슨씨병과 'wearing off'를 가지는 환자들에게 치료를 위해 적용되며 Levodopa/AADC inhibitor를 복용할 때마다 200 mg의 entacapone을 복용하도록 추천되며 권장 일일 최대용량은 2000 mg/day이다.

임상 시험에서 entacapone은 Levodopa/AADC inhibitor를 병용한 경우나 Levodopa/AADC에 inhibitor selegiline 10 mg/day을 병용한 경우 levodopa의 작용을 연장하고 강화시키는 작용을 하며 다른 파킨슨 약물(도파민 길항제, amantadine, 항콜린약, selegiline)의 계속적인 복용을 가능하게 한다.