

Efficacy and Safety of Ziprasidone

Bong G. Yu

CVS Mack Drug of New York 290 Saratoga Road Glenville, NY 12302 U.S.A.

Ziprasidone is equally effective as haloperidol in treating schizophrenia with fewer side effects and drug interactions. Ziprasidone is an atypical antipsychotic agent and works by blocking serotonin and dopamine receptors in the central nervous system, specifically 5-HT_{2A} and D₂ receptors. Low anticholinergic side-effects and low EPS would recommend the drug for use in the elderly. Ziprasidone inhibits reuptake of norepinephrine and serotonin at neurojunction sites *in vitro*, indicating a potential efficacy for depression and negative symptoms which often follow after exacerbation of schizophrenia. Patients with recent acute myocardial infarction and uncompensated heart failure are contraindicated to the drug due to a possibility of QT prolongation. Although ziprasidone is metabolized by cytochrome P450 3A4, there is no significant drug interaction with the drugs that induce or inhibit the isoenzyme. Ziprasidone is safe with coadministration of lithium and there has been no significant drug interaction reported with oral birth control pills.

□ Keywords—Ziprasidone, Schizophrenia, Pharmacokinetics, Extrapyramidal symptom, Drug interactions

정신분열증은 아직도 그 원인이 확실히 밝혀지지 않은 복잡한 뇌질환의 일종으로서 망상 (delusion)과 환각 (hallucination)등을 주요 특징으로 하는 정신질환이다.^{1,2)} 정신분열증은 그 질병이름이 잘못되어 일반인으로 하여금 정신이 “분열된 상태” 또는 “다중 인격상태”라고 인식되어 있다. 이 질환은 또한 잘못된 종교적 견해와 연계되어 마귀가 환자의 육체에 들어와서 생긴 결과라고 생각하고 사회에서 격리되며 낙인이 찍히는 경향이 있다. 그러나, 이 질환은 뇌조직 안에서 도파민, 세로토닌, 글루타메이트 등의 신경전달물질의 조절능력과 관련된 질환으로서 머지않아 치료의 길이 열릴 수 있는 육체적 질환이다. 정신분열증은 아직까지 완치는 안되지만, 최근 개발된 새로운 항정신병약의 복용으로 약 20~35%정도의 환자들은 비교적 정상적인 생활을 누릴 수 있게 되었다. 정신분열증의 분포는 세계인구의 약 1%에 해당하며 미국, 유럽, 일본 등의 국가에서도 같은 분포로서 인종별, 국가별 차이가 없다.^{3,4)} 우리 나라도 이들 나라들과 유사한 분포로서 약 400,000명이 이 질환을 가지고 있는 것으로 추산된다.

1950년대에 소개된 클로르프로마진이 정신분열증 치

료에 처음 이용된 이래 현재에는 여러 가지 계열의 치료제가 사용되고 있다.⁴⁾ 예를 들면 페노치아진 계열 (치오리다진), 치오크산텐 계열 (치오척센), 부티로페논 계열(할로페리돌), 디벤족사제핀 계열(록사핀), 인돌론 계열(폴린돌)등이 있으며 치오리다진을 제외하고는 대부분 심한 추체외로증상의 부작용이 있다 (Table 1). 1990년에는 디벤조디아제핀 계열의 새로운 항정신병약인 클로자핀이 미국 시장에서 허가를 얻었으며, 이 약은 기존의 일반 항정신병약에 대비하여 특수 항정신병약이라고 불린다.⁵⁾ 현재 특수 항정신병약으로 분류되어 시판중인 약은 리스페리돈, 쿠에타이아핀, 올란자핀, 지프라시돈 등이 있다. 이들은 도파민의 메소림빅 (mesolimbic) 경로를 선택적으로 차단하며 기타의 다른 도파민경로들, 예를 들면 니그로스트라이에이탈 (nigrostriatal), 메스코르테컬 (mesocortical), 투베로인폰디불라 (tuberoinfundibular) 경로들은 차단하지 않음으로서 선택적인 약효를 가진다. 특히, 니그로스트라이에이탈 (nigrostriatal) 경로를 차단하지 않음으로서 추체외로증상을 유발하지 않는 것은 이들 특수 항정신병약들의 가장 큰 장점이다. 메스코르테컬 (mesocortical) 경로를 차단하지 않기 때문에 일반 항정신병약의 부작용인 네거티브증상이 없는 것도 주요 장점이다. 일반 항정신병약의 대표적인 부작용을 Table 2에 요약하였다. 특수 항정신병약의 특수성은 5-HT₂ 수용체를 차단하는 능력이 D₂ 수용체를 차단하는 능력보다 큰데서 비롯된다.

교신저자: 유봉규 Pharm.D., Ph.D.
CVS Mack Drug of New York 290 Saratoga Road
Glenville, NY 12302 U.S.A.
TEL (518) 399-0013, FAX (518) 399-0259
E-mail: byoo@nycap.rr.com

Table 1. 일반 항정신병약의 구분 및 부작용 비교표

화학적 계열	약물명	부작용		
		수기	추체외로증상	항콜린작용
페노치아진 계열	클로르프로마진	3	2	2
	치오리다진	3	1	3
치오크산텐 계열	클로르프로치센	3	2	2
	치오치센	1	3	1
부티로페논 계열	할로페리돌	2	3	1
디벤족사제핀 계열	록사핀	2	3	1
인돌론 계열	몰린돈	1	3	1

1=약간, 2=중등도, 3=심함

Table 2. 일반 항정신병약의 부작용 구분

부작용 구분	구체적 부작용
항부교감신경 부작용	구갈, 변비, 뇨저류, 시야몽롱, 발한저해, 성기능 장애
심장혈관계 부작용	저혈압, 빈맥, QT간격연장, T파 변화, torsades de pointes
중추신경계 부작용	추체외로증상, 파킨슨 증상, 지연성 운동 장애, 수기, 인식능력장애, 체온조절 장애, 간질,
간기능 부작용	알레르기성 간염, 담즙저류
내분비기능 부작용	프로락틴 상승, 체중증가, 월경장애
피부 부작용	광과민증, 알레르기성 피부반응, 피부변색
조혈계 부작용	백혈구 감소증, 무과립백혈구증
안과 부작용	망막 색소침착, 안압상승

특수 항정신병약이 부작용 면에서는 이로운 면이 있지만, 문제점이 아주 없는 것은 아니다. 클로자핀의 경우, 무과립백혈구증이 발생할 확률이 약 1% 정도 되고 간질 발생확률은 약 5% 정도나 된다. 특히, 무과립백혈구증은 치사율이 약 50% 정도나 되는 무서운 부작용이다.⁶⁾ 따라서, 클로자핀치료를 시작하면 환자의 분획백혈구 수 측정을 매주 1회씩 반드시 실시하여야 하며 치료도중 만일 한번이라도 총백혈구 수가 3,500 보다 작게 내려가면 매일 실시하여야 한다. 치료기간이 6개월이 될 때까지 치료분획백혈구 수가 3,500이상으로 유지되면, 매주 1회에서 2주에 1회씩으로 감소하여 실시하되 클로자핀 치료가 계속되는 한 계속 실시한다. 클로자핀은 또한 심각한 체중증가를 유발한다. 이 부작용은 투약순응도 (compliance)를 나쁘게 할 뿐만 아니라 나아가 다른 여러 가지 문제를 유발할 수 있다. 체중증가는 기타의 일반 항정신병약에서도 발생하며 제2형 당뇨병 및 고지혈증, 특히 고트리글리세라

이드 혈증을 유발할 수 있다.

항정신병약은 일생전반에 걸쳐 계속 복용해야하며 또한 많은 부작용 문제가 있으므로 치료개시전 신중한 판단을 해야한다. 만일, 부작용과 약물상호작용이 적은 새로운 항정신병약이 개발된다면 바람직할 것이다. 지프라시돈은 2001년 초에 미국 식품의약품안전청 (FDA)으로부터 허가를 받은 새로운 특수 항정신병약으로서 이 점에서 진보된 점이 있으므로 소개하고자 한다. 지프라시돈은 또한 정신분열증 환자에게서 흔히 병발하는 음성 증상의 치료에도 효과가 있다. 본 보의 목적은 지프라시돈을 정신분열증 치료의 관점에서 살펴보고 약리작용, 체내동태, 부작용, 및 약물상호작용 등을 그 동안의 임상실험 및 학술잡지에 발표된 논문 등을 토대로 하여 검토하고자 한다.

약리작용

지프라시돈은 중추신경계의 세로토닌 및 도파민경로를 차단함으로써 약효를 발현하며 특히 5-HT_{2A}와 D₂ 수용체를 차단한다.⁷⁾ 일반적으로 특수 항정신병약은 5-HT_{2A} 수용체 친화력과 D₂ 수용체 친화력의 비율 (5-HT_{2A}/D₂ affinity)이 1 보다 크지만 지프라시돈은 기존의 항정신병약보다 크다. 지프라시돈은 5-HT_{2A} 수용체 결합으로 인한 불수의 경부연축 (involuntary neck twitch)을 길항하는 능력 (5-HT_{2A} 수용체 차단능력의 지표)이 텍스트로임페타민으로 인한 과잉행동 (hyperactivity)을 차단하는 능력 (중추성 도파민수용체 차단능력의 지표)보다 6배나 강력한 효과를 나타낸다.⁸⁾ 5-HT_{2A}/D₂ affinity가 높으면 추체외로증상이 감소하는 것으로 알려져 있으므로 이점에서 지프라시돈은 기존의 다른 특수 항정신병약보다도 진보되었다 할 수 있다.⁹⁾ 지프라시돈은 또한 HT_{1A} 수용체를 차단하여 정신분열증과 관련된 네거티브증상을 감소시켜주는 효과도 있다.

지프라시돈은 교감신경 수용체와 히스타민 수용체에는 친화력이 매우 낮으며 부교감신경 수용체에는 친화력이 거의 없다. 따라서 기립성 저혈압을 유발하지 않으며 항히스타민 효과나 항부교감신경 효과가 없는 장점이 있다. 지프라시돈은 또한 in vitro에서 노르에피네프린 및 세로토닌이 다시 신경말단으로 재흡수되는 과정을 차단한다. 이로 인하여 정신분열증 치료 외에 우울증이나 일반 정신불안증, 특히 기분동요현상 (mood swing)에도 효능이 있을 것으로 예측된다. 따라서 지프라시돈은 정신분열증을 치료하는데 있어서 포지티브증상과 네거티브증상을 동시에 치료할 수 있다. 정신분열증 치료 중에 흔히 발생하는 네거티브증상의 악화는 환자의 투약순응도를 떨어뜨리는 주요한 인자이므로 이점에서 지프라시돈은 이점이 있다.

벤치 등과 헛시맨 등에 의하여 보고된 positron emission tomography (PET)를 이용한 neuroimaging study에서 지프라시돈은 5-HT₂ 수용체와 D₂ 수용체에 흥미로운 수용체 점유율 (receptor occupancy)을 나타내었다.^{10,11} 지프라시돈 40 mg을 투여하고 12시간 후 striatum과 caudate에서의 5-HT₂ 수용체 점유율은 73.1%이었으며 D₂수용체 점유율은 52.8%이었다. 일반 항정신병약은 보통 5-HT₂ 수용체에는 전혀 작용하지 않으며 D₂ 수용체 점유율은 약 65~85%정도이다. 지프라시돈의 5-HT₂ 수용체와 D₂ 수용체 차지율은 대표적인 항정신병약인 클로자핀의 85~90%, 20~60%와 부합된다.¹²

주요 임상실험

지프라시돈의 주요 임상실험으로 보고된 논문은 3편이다.¹³⁻¹⁵ 첫 번째 논문은 고프 등에 의하여 보고된 것으로 미국 정신과의사협회의 정신질환진단 및 통계 기준 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised, DSM-III-R)에 의하여 진단된 90명의 정신분열증 환자를 대상으로 한 실험이다. 환자들은 4가지의 지프라시돈 용량 [1일용량=4 mg (19명), 10 mg (17명), 40 mg (17명), 160 mg (20명)]이나 1가지의 할로페리돌 용량 [1일용량=15 mg (17명)]중에서 한가지로 무작위로 배정되어 4주간 치료 받았다.¹³

효능판정은 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)총점, BPRS Psychosis core items, 및 Clinical Global Impression Severity (CGI-S)점수의 변화량으로 측정하였다. CGI-S점수에서는 지프라시돈의 용량과 반응 사이에 통계학적으로 유의성있는 상관관계가 확인되었다. 그러나, BPRS총점에서는 용량-반응 상관관계가 확인되지 않았다. 지프라시돈 1일용량 160 mg 집단의 경우, BPRS총점의 변화량은 -11.9점이고, BPRS core item와 CGI-S점수의 변화량은 각각 -5.8점, -1.2점이었다. 이는 할로페리돌 1일용량 15 mg 집단에서의 -11.6, -5.4, -1.1점과 유사한 결과이다. BPRS총점과 CGI-S점수에서 반응자로 분류된 환자의 백분율은 지프라시돈 160 mg/day 집단의 경우에 각각 45%와 50%이었으며 이는 할로페리돌 15 mg/day 집단의 경우와 큰 차이가 없었다. 따라서, 고프 등은 지프라시돈 1일용량 160 mg이 할로페리돌 1일용량 15 mg과 비교하여 효능은 거의 비슷하지만 부작용발생은 훨씬 적은 것으로 결론지었다.

두 번째 임상실험은 체크 등에 의한 효능 및 안전성 시험으로서 139명의 악화된 상태의 정신분열증 환자를 대상으로 실시된 이중맹검, 위약대조실험이었다.¹⁴

환자들은 무작위로 지프라시돈 1일용량 40 mg, 120 mg, 및 위약 중 한가지로 배정 받아 4주간 치료를 받았다. 지프라시돈 1일용량 120 mg 집단의 경우 BPRS 총점과 CGI-S점수에서 각각 -10.1점과 -0.6점의 변화를 보였으며 이는 위약집단에서의 -4.1점과 -0.2점에 비하여 통계학적으로 유의성있는 차이였다. 지프라시돈 1일용량 40 mg 집단의 경우에 있어서의 치료효과는 위약에 비하여 유의성이 없었다. BPRS와 CGI Improvement에서 반응자 (치료후 BPRS가 30% 이상 변화되었는지 또는 CGI Improvement 점수가 1~2점인 환자)로 분류된 환자의 백분율은 지프라시돈 1일용량 120 mg 집단의 경우에 있어서 각각 50%, 35%로서 위약의 25%와 12%에 비하여 우수한 성적을 나타내었다. 부작용발생 환자 수는 지프라시돈 1일용량 120 mg 집단에서 47명중 38명 (81%), 지프라시돈 1일용량 40 mg 집단에서 44명중 33명 (75%), 위약집단에서 48명중 36명 (75%)로써 모든 집단에서 거의 유사한 결과를 나타내었다. 치료도중 발생한 부작용은 대부분 경미한 두통, 변비, 졸음, 소화불량, 및 오심이었으며 용량과의 연관성이 없었다. 운동기능관련 부작용은 Simpson-Angus Scale 및 Barnes Akathisia Scale로 평가하였으며 용량과의 연관성이 없었으며 위약과의 차이도 없었다.

세 번째 임상실험은 다니엘 등에 의하여 실시된 실험으로서 이중맹검, 위약대조실험으로서 지프라시돈의 1일용량은 80 mg과 160 mg이었다.¹⁵ 환자는 DSM-III-R에 의하여 진단된 만성 및 아만성 정신분열증의 악화증환자이었으며 무작위로 지프라시돈 1일용량 80 mg과 160 mg 및 위약중 1가지로 배정되어 3~7일동안의 washout기간을 거친 후 6주 동안 치료를 받았다. 치료 후 두 가지의 지프라시돈 용량에서 모두 위약보다 우수한 정신분열증 치료효과를 보였다. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)에 의하여 반응자로 구분된 환자의 백분율은 위약에서는 17.6%이었으며 지프라시돈 1일용량 80 mg에서는 28.8%, 1일용량 160 mg에서는 31.1%이었다. 전체적인 부작용 발생율은 위약과 유사하였다. 부작용으로 인하여 치료를 중지한 환자의 백분율은 위약집단에서는 1.1%이었으며, 지프라시돈 1일용량 80 mg에서는 1.8%, 1일용량 160 mg에서는 7.7%이었다. 가장 흔한 부작용은 대부분 경미한 두통, 수기, 현훈, 변비, 소화불량 등이었다. 임상실험 도중 운동기능 장애로 인하여 벤즈트로핀을 필요로한 환자의 백분율은 지프라시돈 1일용량 80 mg에서는 20%, 1일용량 160 mg에서는 25%이었으며 위약집단에서는 13%이었다. 심전도에서는 유의한 변화가 없었다. 임상실험 도중 베타차단제를 필요로한 환자의 백분율은 지프라시돈 1일용량 80 mg이나 160 mg에서

Table 3. 지프라스돈의 약물체내 동태지표

최고혈중농도 도달시간	Steady state 농도도달시간	반감기 (시간)	생체내 이용율(%)	분포용적 (L/Kg)	단백결합율 (%)	활성대사체
3~8	1~3일	4~10	60	2	>99	없음

Table 4. 임상실험 요약표

	고프 등 (1998)	첵크 등 (1998)	다니엘 등 (1999)
실험유형	2상실험	2상실험	3상실험
환자수(명)	90	139	302
1일용량 (mg)	4,10,40,160	40,120	80,160
대조실험집단	할로페리돌 15 mg/day	위약	위약
연구 설계	r, db, mc	r, db, mc, pc	r, db, mc, pc
연구기간	4주	4주	6주
효능판정	BPRS, CGI-S	BPRS, CGI-S, CGI-I, SANS	BPRS, PANSS, CGI-S, CGI-I, MADRS
부작용판정	Simpson-Angus, Barnes-Akathisia, AIMS	Simpson-Angus, Barnes-Akathisia, AIMS	Simpson-Angus, Barnes-Akathisia, AIMS
결과	지프라스돈 160 mg/day가 할로페리돌 15 mg/day과 상등한 효과를 보였음	지프라스돈 120 mg/day가 위약보다 효과적이었으며 부작용은 용량과 연관성이 없었음	두가지 용량 모두 위약보다 효과적이었으며 부작용은 유사하였음

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale, BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale, CGI-I=Clinical Global Impression Improvement, CGI-S=Clinical Global Impression Scale, db=이중맹, MADRS=Montgomery Asberg Depression Rating Scale, mc=multi-center, PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale, pc=위약대조실험, r=무작위화 SANS=Scales for the Assessment of Negative Symptoms

모두 위약집단과 차이가 없었다. 체중증가 측면에서도 두 가지 용량의 지프라스돈 모두 위약집단과 차이가 없었으며 임상병리 검사결과에서는 두 가지 용량의 지프라스돈에서 모두 일시적인 호산구의 상승이 나타났으나 곧 정상으로 회복되었다. 세 임상실험의 요약을 Table 3에 나타내었다.

약물체내동태

지프라스돈은 위장관에서 비교적 흡수가 잘되는 편이며 1일용량 5~60 mg의 범위에서 최고 혈중농도 도달시간은 3~8시간 (평균 5시간) 정도이며 혈중의 steady state 농도 도달시간은 1~3일이 걸린다. 고지방식(high-fat meal)은 지프라스돈의 생체이용률을 증가시켜준다.¹⁶⁾ 이는 지방질이 많은 음식물과 약물이 혼합되었을 때 약물의 용해도 및 용출성이 증가되기 때문인 것으로 여겨진다. 지프라스돈 20 mg의 경구투여시 절대 생체이용률 (absolute oral bioavailability)은 약 60%이며 분포용적 (V_d)은 약 2 L/Kg (Table 4)이다. 지프라스돈은 99% 이상이 혈장단백질과 결합하며 특히 혈장 알부민 및 알파-1-산성당단백질과 결합한다. 반감기는 4~10시간 (평균 7시간)이며 용량 의존적이다.^{17,18)} 체내에 흡수된 지프라스돈은 대부분 대사를 거치게

되며 약 5%만이 대사 받지 않은 채 뇨중으로 배설된다. 대사과정에 관여하는 효소는 주로 알데하이드 옥시다제 (66%)와 치토크롬P450 3A4 (CYP 3A4, 33%)이며 치토크롬P450 1A2 (CYP 1A2)도 약간 관여한다.¹⁹⁾ 대사된 화합물들은 5-HT₂ 수용체와 D₂ 수용체에 대하여 친화력이 매우 낮으며 따라서 약효가 없는 것으로 알려져 있다. 흡수된 지프라스돈 전체의 약 2/3를 대사시키는 알데하이드 옥시다제는 다른 약물에 의하여 효소가 유도되거나 저해되지 않는다. 이는 지프라스돈과 병용투여된 다른 약물들 사이의 상호작용 가능성이 적음을 의미한다.

사람의 뇨와 혈장에서 확인된 지프라스돈의 대사체는 모두 12개가 확인되었다. 사람의 혈장에서 발견된 대사체는 지프라스돈 설폭사이드와 지프라스돈 설폰이다. 뇨에서 확인된 대사체는 oxindole-acetic acid와 이의 글루쿠로니드 포합체, benzisothiazole-3-yl-piperazine (BITP), BITP-sulfoxide, BITP-sulfone 및 이의 락탐, 지프라스돈 설폭사이드 등이 있다.¹⁹⁾

용량/용법

초기 투여용량은 1회 20 mg씩 1일 2회 식사와 함께 혹은 식후에 복용한다. 용량을 증가시키고자 할 때

는 steady-state 혈중농도 도달시간이 경과된 후 즉, 최소한 2일 후에 증가시킬 수 있지만 보통은 매 3~4주마다 20 mg씩 증가시키는 것이 권장된다. 유지용량은 1회 20~80 mg씩 1일 2회 투여한다. 1일용량 160 mg 이상에 대하여는 임상시험을 통하여 확립된 안전성자료가 없으므로 권장되지 않는다. 나이, 성별, 인종간의 용량차이는 없다. 신부전 또는 간기능이상 환자에게도 보통은 용량을 하향 조정할 필요가 없다.

지프라스돈의 치료기간에 대하여는 아직 확립된 결론이 없으며, 1일 40~160 mg의 용량으로 52주 (1년)의 장기임상시험을 실시한 결과로는 안전성문제가 없었다. 그러나, 52주 이상 치료를 계속하고자할 때는 1년 이상 실시한 임상시험이 아직은 없으므로 신중한 판단이 요구된다.

부작용

추체외로증상 (extrapyramidal symptoms, EPS)

일반 항정신병약으로 치료를 받고 있는 정신분열증 환자의 약 50%정도가 추체외로증상을 겪고 있는 것으로 알려져 있다. 클로자핀, 올란자핀, 쿠에타이아핀, 리스페리돈 등은 치료용량에서 도파민의 니그로스트리아에이탈 (nigrostriatal) 경로를 차단하지 않음으로써 추체외로증상의 부작용이 없거나 있어도 매우 미미한 것으로 밝혀졌다(Table 5).²⁰⁾ 지프라스돈도 기존의 특수 항정신병약과 마찬가지로 추체외로증상은 두드러지지 않은 것으로 밝혀졌다.

제2상 (1일용량 120 mg)과 제3상 (1일용량 160 mg)에서 보고된 추체외로증상의 발생율은 각각 6%와 7%이었으며 이는 위약집단의 1~2%에 비교하여 높은 결과이다. 제3상 실험 중 추체외로증상의 치료목적으로 투여되었던 것으로 여겨지는 벤즈트로핀을 투여받은 환자의 백분율은 1일용량 80 mg과 160 mg에서 각각 20%, 25%이었으며 이는 위약집단에서의 13%에 비하여 두배 가량 높은 결과이다. 벤즈트로핀을 필요로한

환자의 백분율이 지프라스돈의 용량증가에 따라서 증가하는 것으로 보면 지프라스돈과 추체외로증상과의 상관관계가 있는 것으로 볼 수 있다. 그러나, 52주 동안의 유지요법치료 연구결과에서는 환자의 운동기능 부작용을 검사하는 Simpson-Angus점수의 변화가 지프라스돈 집단에서 -2.0 내지 -2.6점으로서 위약집단의 1.7점보다 오히려 낮았다.²¹⁾ 이 두 가지의 상이한 결과로 볼 때 지프라스돈의 추체외로증상 부작용문제는 경미하지만 치료도중 지속적인 관찰이 요구되며 추후 더욱 자세한 평가실험이 요구된다.

보상QT간격 (QTc) 연장

셀턴들의 제1상 임상실험에서 실험지원자 (volunteer)의 심전도를 관찰한 결과 QT간격이 연장되는 현상이 발견된 후 미국 식품의약품안전청 (FDA)은 신약을 허가할 때, 심장혈관계에 미치는 영향을 자세히 보고하도록 요구하고 있다.²²⁾ 그러나, 어느 정도의 QTc 연장이 정상최대치 (Upper Limit of Normal, ULN)인지는 아직 확립되어있지 않다. 일반적으로 보상QT간격 (QTc =QT/(R-R)^{1/2})이 500 밀리초보다 크면 환자를 위태롭게 할 수 있는 torsade de pointes (TdP)를 일으킬 수 있는 것으로 알려져있다.²³⁾

제2상 및 제3상의 임상실험을 종합한 결과를 볼 때, QT간격이 500 밀리초보다 큰 부작용 발생율은 지프라스돈 치료집단에서 3095명중 2명 (0.06%)이었으며 이는 위약집단에서의 440명중 1명 (0.23%)에 비하여 적은 수치이다. 신약허가신청 (New Drug Application, NDA)으로 제출된 신청서를 보면, 4~6주 동안 입원된 정신분열증환자에게 실시된 단기간의 이중맹검, 위약 대조실험에서 지프라스돈은 1일 용량 80 mg, 160 mg에서 QTc가 각각 5.9밀리초, 9.7밀리초가 연장된 것으로 나타나있다.²¹⁾

치토크롬 P450 3A4의 저해제인 케토코나졸은 지프라스돈 (160 mg/day)과 병용투여시 QTc간격을 지프라스돈 단독투여시에 비하여 연장시키지 않았다. 치토크

Table 5. 특수 항정신병약의 부작용비교표

약물	클로자핀	리스페리돈	올란자핀	쿠에타이아핀	지프라스돈
무과립백혈구증	3	0	0	0	0
항콜린작용	4	1	2	1	1
추체외로증상	1	1	1	1	1
기립성 저혈압	4	2	1	2	1
프로락틴증가	0	3	1	1	1
QT간격증가	2	1~2	1~2	1~2	1~2
수기	4	2	3	3	2
간질	3~4	1	1	1	1
체중증가	4	3	4	3	1

0=없음, 1=거의 없음, 2=약간, 3=중등도, 4=심함

롬 P450 3A4의 유도제인 카르바마제핀 역시 QTc간격을 더 이상 연장시키는 효과는 발견되지 않았다. 그러나, 선천적으로 QT간격이 긴 질환이 있거나 혹은 QT간격과 관련된 과거 병력이 있는 환자는 이 약에 금기이다. 최근에 급성심근경색의 경력이 있거나 또는 비보상 심부전증을 가진 환자들이 이에 해당된다.

체중증가

체중증가는 클로자핀에서 특히 문제가 된다.²⁴⁾ 오세르 등에 의하면, 울란자핀도 심각한 체중증가 부작용이 있으며 12주간 치료받은 환자집단에서 평균 6.3%의 체중증가가 나타났다.²⁵⁾ 램베르티 등에 의하여 보고된 retrospective 연구에 의하면 클로자핀을 6개월간 치료받은 환자에서 평균 7.7 킬로그램의 체중증가가 관찰되었으며 4.5 킬로그램 이상의 증가를 나타낸 환자의 백분율은 무려 75%나 되었다.²⁶⁾ 지프라스돈은 1개월 치료 후 단지 0.8 킬로그램의 체중증가만을 보였다.²⁷⁾ 엘리스 등이 발표한 여러 가지 항정신병약의 체중증가에 대한 영향의 연구결과에 의하면, 클로자핀이 가장 컸으며 지프라스돈은 가장 작았다.²⁸⁾ 지프라스돈의 제2상 및 제3상 임상실험의 결과에 의하면 지프라스돈이 체중증가에 미치는 영향은 위약이나 할로페리돌 집단과 비교하여 차이가 없었다. 이상의 결과를 종합할 때, 지프라스돈은 특수 항정신병약들 중에서 가장 체중증가의 부작용이 적은 약이라고 할 수 있다.

특수 항정신병약이 체중증가를 유발하는 자세한 원인은 아직 밝혀져있지 않았지만, 아마도 식욕증가, 대사율변화, 부신피질 호르몬과 인슐린 등의 내분비조절 능력실조와 관련이 있는 것으로 알려져있다.²⁹⁾

기타 부작용

항콜린효과 (변비, 뇨저류, 시야몽롱), 알파아드레날린 효과 (기립성저혈압, 비충혈, 성기능부전) 및 항히스타민 효과 (체중증가, 수기) 등이 특수 항정신병약에서 문제가 되는 부작용이다 (Table 5).^{22,30)} 항콜린효과는 클로자핀과 울란자핀에서 가장 두드러진 반면, 리스페리돈과 지프라스돈에서는 가장 경미하다. 항콜린효과는 치매현상을 촉진하는 것으로 알려져 있으므로 노인환자에서 특히 문제가 된다.²³⁾ 항콜린효과가 적은 항정신병약은 항콜린효과가 강한 항정신병약에 비하여 cognitive impairment를 훨씬 덜 유발한다.³¹⁾ 리스페리돈이 기존의 특수 항정신병약 중에서는 가장 항콜린효과가 적은 약으로 알려져 있어서 노인환자에게는 1차 선택약으로 사용되어 왔다. 이제, 노인환자들의 경우 각자의 상황에 적합한 약물을 선택할 수 있는 폭이 넓어졌다.

수기 부작용은 클로자핀에서 가장 두드러지며 울란

자핀과 쿠에타이아핀에서는 중등도이며, 지프라스돈과 리스페리돈에서 가장 적다.³⁰⁾ 지프라스돈 1일용량 120 mg에서의 수기 발생율은 8.5% 이었으며 이는 위약집단에서의 8.3%과 비교할 때 무시할 수 있는 정도이다.¹⁸⁾

간질은 클로자핀에서 가장 큰 문제가 되며 지프라스돈에서 가장 문제가 적다. 성기능부전 또한 특수 항정신병약의 중요한 부작용이다. 기존의 특수 항정신병약으로 치료를 받고있는 남성 환자의 23%~54%가 발기부전을 경험하였으며 성욕의 상실은 남녀환자 구분 없이 나타난다.³²⁾ 그러나, 지프라스돈과 관련된 성기능부전은 아직까지 발표된 보고가 없다.

지프라스돈의 가장 흔한 부작용은 두통, 변비, 소화불량, 오심이다. 비교적 흔치 않은 부작용으로는 피부발적, 천식, 현훈, 복통 등이 있다. 임상병리검사에 미치는 영향으로는 일시적인 간기능 관련 효소치, 혈중 트리글리세라이드 및 콜레스테롤의 상승이 발견되었으나 임상증상을 수반하지는 않는 것으로 보고되었다.²¹⁾ 혈중 프로락틴은 지프라스돈 투여 후 잠시 증가하지만 다음 투여시간이 되기 전에 원래의 수준으로 다시 돌아오는 것으로 관찰되었다.¹⁰⁾

최근, 클로자핀과 울란자핀으로 치료받는 환자의 경우 비만으로 인한 제2형 당뇨병이 발생할 수 있는 가능성에 대한 관심이 고조되고 있다. 따라서 지프라스돈이 체중증가 부작용의 면에서 기존의 특수 항정신병약들에 비하여 낮다고는 하지만 발매후 처음 2~3년 동안은 발매후감시활동 (post marketing surveillance, PMS)을 통하여 예의 주시하여야 할 것이다.

약물상호작용

정신질환 환자들은 대부분 여러 가지 약물들을 동시에 투여받는 경우가 많기 때문에 약물상호작용은 특히 강조되어야 할 부분이다. 특수 항정신병약과 관련된 약물상호작용을 Table 6에 요약하였다. 특수 항정신병약의 대사에 관여하는 중요한 isoenzyme은 CYP 1A2, CYP 2D6 및 CYP 3A4이다. 만일 어떤 약물이 이들 효소들을 유도하거나 억제하면 이 효소에 의하여 대사되는 약물의 대사과정과 혈중농도에 변화가 오게되므로 약물상호작용이 생긴다. 약물이 여러 가지의 대사경로를 가지면 어떤 하나의 효소가 억제되거나 유도됨으로서 생길 수 있는 충격을 다른 대사경로를 통하여 완화시킬 수 있으므로 상호작용을 피할 수 있는 장점이 있다.

CYP 3A4는 지프라스돈의 약 1/3을 대사시키는 효소이다. 일반적으로 CYP 3A4를 유도하는 약물 (카르바마제핀)들은 지프라스돈의 대사율을 촉진시키고 반대로 CYP 3A4를 억제하는 약물 (씨메티딘, 케토코나

Table 6. 특수 항정신병약의 약물상호작용표

원인약물	대상약물	약물상호작용 기전	약물상호작용 결과
카르바마제핀	클로자핀, 올란자핀, 지프라시돈	CYP 3A4 유도	대상약물의 혈중농도 저하
	클로자핀, 올란자핀	CYP 1A2 저해	대상약물의 혈중농도 증가
씨메티딘	클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈	CYP 2D6 저해	대상약물의 혈중농도 증가
	클로자핀, 올란자핀, 지프라시돈	CYP 3A4 저해	대상약물의 혈중농도 증가
리스페리돈	클로자핀, 올란자핀	CYP 2D6 저해	대상약물의 혈중농도 증가
케토코나졸	클로자핀, 올란자핀, 지프라시돈	CYP 3A4 저해	대상약물의 혈중농도 증가
클로자핀	리스페리돈, 올란자핀	CYP 2D6 상호경합	대상약물의 혈중농도 증가
SSRI's	리스페리돈, 올란자핀	CYP 2D6 상호경합	대상약물의 혈중농도 증가

SSRI's=선택성 세로토닌재흡수억제제 (selective serotonin reabsorption inhibitors)

졸)들은 대사율을 지연시킨다. 미셀리 등은 CYP 3A4를 억제하는 약물인 케토코나졸이 지프라시돈의 체내동태에 미치는 영향을 연구하여 AUC와 C_{max}가 각각 33%와 34% 증가됨을 보고하였다.³³⁾ 이들은 또한 지프라시돈과 카르바마제핀을 병용투여하였을 때 AUC와 C_{max}가 각각 36%와 27% 감소됨을 보고하였다.³⁴⁾ 이 결과로 보아 상호작용의 정도가 그다지 크지 않았으며 임상적으로 특별한 증상을 유발하지는 않았다. 그러나, 이들 약물과 병용해야 할 경우에는 용량을 조절하여 투여할 필요가 있는 것으로 보인다. 특히 환자의 간기능이나 신장기능이 약화된 상태라면 더욱 그럴 것으로 보인다.

압셀로프 등은 지프라시돈이 정신분열증 환자에게 흔히 사용되는 리튬의 신장청소율 (renal clearance) 및 steady-state 혈중농도에 미치는 영향을 관찰한 결과 지프라시돈이 리튬의 체내동태에 그다지 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다.³⁵⁾ 지프라시돈은 혈장 단백질과 대부분 결합하지만, 와르파린과 프로프라놀롤 등에 의하여 영향을 받지 않는다. 역으로, 와르파린과 프로프라놀롤의 혈장단백 결합을 또한 지프라시돈에 의하여 영향을 받지 않는다. 지프라시돈과 경구용 피임약들 사이에 임상적으로 유의한 상호작용은 발견되지 않았다.³⁶⁾ 알루미늄 또는 마그네슘 함유 제산제나 씨메티딘이 지프라시돈의 체내동태에 미치는 영향에 대하여 연구한 결과, 지프라시돈의 AUC, C_{max}, t_{max}, K_{el} 등에 유의한 변화가 없는 것으로 밝혀졌다.

문 헌

- Marder S. Management of schizophrenia. J Clin Psychiatry 1996; 57(suppl 3): 9-13
- Mall A. Understanding symptoms of schizophrenia. Can J Psychiatry 1995; 40(suppl 1): S12-S17
- Worrel J, Marken P, Beckman S, et al. Atypical antipsychotic agents: a critical review. Am J Health-Sys Pharm 2000; 57: 238-255
- Jenssen L. New treatment options for schizophrenia. US Pharmacist 1998; 23: 117-126
- Lieberman J. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. Br J Psychiatry. 1993; 163(suppl 22): 7-18
- Honigfield G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality; 5 years of experience with the Clozaril national registry. J Clin Psychiatry. 1998; 59(suppl 3): 3-7
- Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicalty of atypical antipsychotics. J Psychiatry Neurosci 2000; 25: 137-153
- Seeger T, Seymour P, Schmidt A, et al. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 101-113
- Kapur S. A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. Mol Psychiatry 1998; 3: 135-140
- Bench C, Lammertsma A, Grasby P, et al. The time course of binding to striatal dopamine D2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. Psychopharmacology (Berl) 1996; 124: 141-147
- Fischman A, Bonab A, Babich J, et al. Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamin 2 receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone. J Pharmacol Exp Ther 1996; 279: 939-947
- Bench C, Lammertsma A, Dolan R, et al. Dose dependent occupancy of central dopamine D2 receptors by the novel neuroleptic CP-88,059-1: a study using positron emission tomography and 11C-raclopride. Psychopharmacology (Berl) 1993; 112: 308-314
- Hamelin B, Allard S, Laplante L, et al. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. Pharmacotherapy 1998; 18: 9-15
- Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interac-

- tions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 11): 12-25
15. Markowitz J, Brown C, and Moore T. Atypical antipsychotics Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and Efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 73-85.
 16. Prakash C, Kamel A, Gummerus J, et al. Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in humans. *Drug Metab Disposition* 1997; 25: 863-872
 17. Goff D, Posever T, Herz L, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in Hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 296-304
 18. Keck P, Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998; 140: 173-184
 19. Daniel D, Zimbhoff D, Potkin S, et al. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 491-505
 20. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 235-244
 21. Data on File by Pfizer Inc., Summary of overall benefit risk relationship, March 2, 2001
 22. Brown C, Markowitz J, Moore T, et al. Atypical antipsychotics Part II: adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann. Pharmacother* 1999; 33: 210-217
 23. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of *tosade de pointes*: a study of 10 patients. *Circulation* 1981; 64: 1167-1174
 24. Bustillo J, Buchanan R, Irish D, et al. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 817-819
 25. Osser D, Najarian D, and Dufresne R. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 767-770
 26. Lamberti J, Bellnier T, and Schwarzkopf S. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 689-690
 27. Wetterling T. Bodyweight gain with atypical antipsychotics: A comparative review. *Drug Safety* 2001; 24: 59-73
 28. Allison D, Mentore J, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696
 29. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 3-16
 30. Casey D. Side effect profiles of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 11): 40S-45S
 31. Byerly M, Webber M, Brooks D, et al. Antipsychotic medications and the elderly: effects on cognition and implications for use. *Drugs Aging* 2001; 18: 45-61
 32. Williamson J and Wyandt C. Treating schizophrenia: new strategies. *Drug Topics* 2000; 144(November): 64-71
 33. Miceli J, Smith M, Robarge L, et al. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics-a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl1): 71S-76S
 34. Miceli J, Anziano R, Robarge L, et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1): 65S-70S
 35. Apseloff G, Mullet D, Wilner K, et al. The effects of ziprasidone on steady-state lithium levels and renal clearance of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(suppl 1): 61S-64S
 36. Muirhead G, Harness J, Holt P, et al. Ziprasidone and the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(Suppl 1): 49S-56S