



과민성 방광의 새로운 치료옵션, ‘베타미가’

저자 **최병철**
약학정보원 학술자문위원

머리말

베타미가(Betamiga)는 항무스카린제(Antimuscarinics) 등 기존의 약제들과는 달리, 새로운 기전의 과민성 방광(Overactive Bladder, OAB) 치료 약제이다. 즉, 선택적 $\beta 3$ -교감신경수용체 효능제($\beta 3$ -adrenergic receptor agonist, 이하 $\beta 3$ -수용체 효능제)로써 첫 번째로 개발된, 1일 1회 복용하는 서방형 제제이다.

요절박, 빈뇨, 절박성 요실금 등을 나타내는 OAB는 환자에게 일상생활은 물론, 사회적 활동을 위축시키는 질환이다. OAB의 1차치료는 약물요법과 행동요법이고, 병행시 치료효과를 극대화할 수 있다.

OAB는 주로 노인환자에서 많이 발생하고 해당 약제를 1년 이상 장기간 복용해야 하는 질환이므로 복용 순응도를 향상시키는 것이 중요하다. 따라서 최대의 효과를 나타내면서 부작용 발생은 최소화할 수 있는 약제의 선택이 필요하다.

기존의 항무스카린제들은 부작용으로 구갈이 가장 많이 발생하였고, 이 외에도 가려움증, 변비, 홍반, 시야몽롱(blurred vision) 등이 보고되었다.

베타미가는 구갈 등 부작용이 적을 뿐 아니라, 작용기전이 다른 항무스카린제와의 병용요법시 상승효과를 기대할 수 있으므로 OAB의 새로운 치료 옵션이라 할 수 있다.



베타미가®서방정 50mg

OAB 란 무엇인가?

OAB란 ‘요로감염이 없고 다른 명백한 병인이 없는 조건하에서 절박성 요실금(urgency urinary incontinence, UUI)의 유무에 관계없이 요절박(urgency)이 있는 경우를 말하며 흔히 주간 빈뇨(frequency)와 야간 빈뇨(nocturia)를 동반하는 증상’으로 정의된다.

UUI는 요절박과 동반하여 또는 요절박이 선행된 직후에 불수의적인 요누출의 증상을 호소한다. 요절박이란 강하고 갑작스럽게 요배출 욕구가 일어나 늦출 수 없는 증상이고, 주간 빈뇨는 주간에 환자가 지나치게 자주 배뇨해야 하는 증상이며, 야간 빈뇨는 환자가 배뇨를 위해 1회 이상 일어나는 증상이라 할 수 있다.

OAB 를 일으키는 주요 원인은 무엇인가?

정상적인 방광의 기능은 신경계와 요로의 복합적인 상호작용으로 이루어진다. 방광이 소변으로 차는 저장기에는 요도의 저항이 증가하고, 방광 내의 압력은 낮은 상태로 유지되게 된다.

따라서, 정상적인 배뇨를 시행할 때에는 요도의 압력은 감소하며, 방광의 압력은 증가하여 방광 내의 소변을 밖으로 배출하게 된다. 이때 저장기에서 방광근의 불수의적인 수축은 OAB의 증상 및 요실금을 발생시킨다.

OAB는 ▲근육성 변화 ▲신경학적 변화, 특발성 원인, 그 외에도 요로상피의 변화, 방광 간질세포의 변화 및 다양한 병태생리학적 변화 등이 원인이 된다.

▲ 근육성 변화(배뇨근의 이상)

배뇨근 세포의 변화는 방광내압(intravesical pressure)을 불안정하게 증가시켜 불수의적인 배뇨근의 수축을 유도한다. 이러한 근육성의 변화들은 모두 세포 간 흥분성과 전기적 상호작용(electrical coupling)을 증가시키며, 부분적으로 배뇨근 신경이 차단되면 신경전달물질에 대한 배뇨근의 초민감성(supersensitivity)을 유발하여 결과적으로 자극에 대한 반응을 증가시키게 된다

▲ 신경학적 변화(무스카린수용체, $\beta 3$ -교감신경수용체)

OAB는 뇌와 척수의 중추신경계 억제경로(inhibitory pathway)에 대한 직접적인 손상이나 방광에 존재하는 말초신경계의 구심성 경로(afferent pathway)의 감각(sensitization)에 의해 발생한다. 즉, 교뇌상부 억제신

경(suprapontine inhibition)을 억제시키는 뇌의 손상과 척수(spinal cord)의 축삭경로(axonal pathway)의 손상 등에 의한다. 또한 신경전달물질의 수용체와 연관되어 발생할 수 있다.

-무스카린수용체(Muscarinic receptor)

인체에는 5가지의 무스카린수용체(M1-M5)가 존재한다. 그 중 M2 수용체는 주로 방광근에 분포하고, 교감신경을 차단하여 방광을 이완시키는 작용을 한다. 또한 심장 및 중추신경계에도 분포되어 있다. M3 수용체는 방광근의 수축 및 침샘의 분비에 영향을 미친다.

무스카린수용체는 배뇨근뿐 아니라 요상피 세포에도 분포하는데 요상피를 제거하면 아세틸콜린 분비가 현저히 감소한다. 분비된 아세틸콜린은 신경에서 유래한 것이 아니며 부분적으로는 요상피 세포에서 분비된 것이라고 추측한다. 따라서 저장기에 아세틸콜린은 신경뿐 아니라 요상피세포와 같은 신경계 이외의 장소에서도 분비되어 요상피하층과 배뇨근에 있는 구심신경을 직접, 간접적으로 흥분시킨다.

-β3-교감신경수용체(β3-adrenergic receptor)

β3-수용체는 방광체부에 존재하며 배뇨근의 수축과 이완에 작용한다. 최근에는 요상피세포의 β3-수용체도 방광의 수축과 이완에 관여한다는 이론이 제기되고 있다. 한 연구결과에 의하면, β3-수용체 효능제는 요상피에 작용하여 요상피로부터 억제물질을 분비하고 배뇨근 수축을 억제하는 것으로 나타났다.

OAB는 요실금(Urinary Incontinence, UI)과의 차이점이 무엇인가?

요실금은 크게 복잡성, 절박성 및 복합성으로 증상을 나눌 수 있다.

복합성 요실금(Stress Urinary Incontinence, SUI)은 신체 운동이나 기침, 재채기를 할 때 갑작스런 복압의 상승으로 증가된 방광의 압력이 소변의 누출을 막는 괄약근의 압력보다 높아져 발생한다.

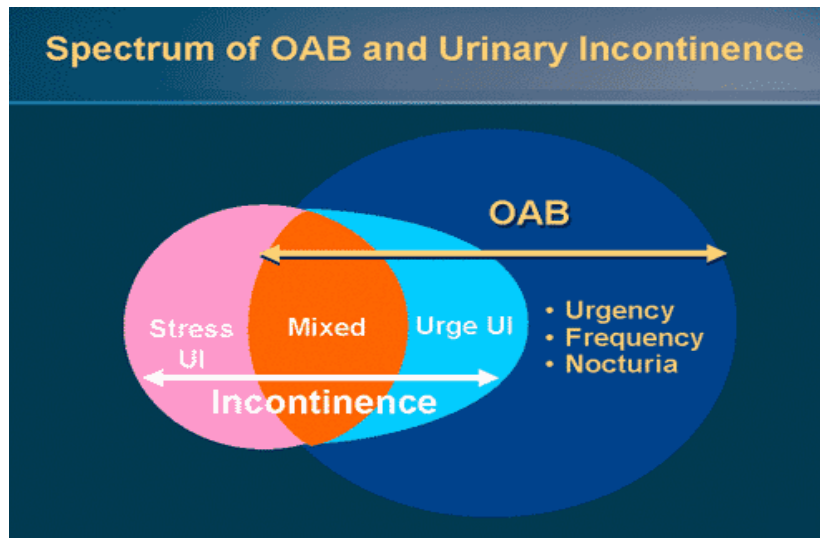
절박성 요실금(Urge Urinary Incontinence, UUI)은 요절박이 발생한 직후 또는 동시에 나타나는데, 요절박이란 ICS 정의로는 '소변 마려운 느낌이 갑자기 온 후 참지 못하고 바로 화장실을 가야 하는 증상'이다.

UUI는 요도 괄약근의 약화로 발생하는 SUI와는 달리 방광 기능의 이상으로 생긴다. 즉, 본인의 의도 없이 신경말단에서 아세틸콜린이 분비되어 배뇨근의 무스카린 수용체를 자극함으로써 불수의적인 배뇨근이 갑자기 수축하거나 방광 자체의 저장 능력이 감소된 경우이며, 신경계의 이상이 있는 경우가 많지만 원인 없이 발생하는 경우도 많다.

복합성 요실금(Mixed Urinary Incontinence, MUI)은 요도 괄약근의 약화와 함께 방광의 기능 이상도 존재하여 SUI와 UUI의 특성을 모두 갖고 있다. 이런 경우 어느 쪽이 원인인지 또는 어느 쪽을 환자가 더 불편해

하는지에 따라 한 쪽을 먼저 치료하는 것이 원칙이다.

따라서, 국제 요실금학회(International Continence Society, ICS)에 따라 OAB는 'UUI 유무에 관계없이 요절박이 있는 증상군으로 대개 주간 빈뇨와 야간 빈뇨를 동반하는 질환'이고 UI는 '본인의 의지와는 관계없이 소변이 누출되어 개인 위생과 사회적인 문제를 발생시키는 질환'이라 할 수 있다.



Spectrum of Overactive Bladder and Urinary Incontinence(출처: www.medscape.com)

OAB 와 신경인성 방광(Neurogenic bladder, NB)의 차이점은 무엇인가?

OAB는 노화의 한 과정은 아니지만 나이가 들어감에 따라 발생할 확률은 증가하며 남녀 비는 비슷하지만, 절박성요실금은 여성에서 더 흔히 발생한다. 반면, NB는 하부요로를 조절하는 신경계에 영향을 주는 다양한 질환이나 사건에 의해 발생할 수 있고 신경학적 병변의 위치와 범위에 의해 결정된다.

즉, NB는 대뇌나 척수의 억제 신경경로에 손상(다발성경화증이나 뇌혈관 질환, 파킨슨질환 등)을 입었거나, 방광의 구심신경말단이 감각되면 원시배뇨반사가 재출현하여 배뇨근과 활동성이 일어난다. 그 원인으로 억제성 신경전달에 이상이 발생하는 연수상부 대뇌의 병변이나, 원시척수-방광반사를 일으키는 축삭손상, C 신경 섬유에 의한 천수신경의 새로 반사경로 형성, 방광의 구심신경 말단의 감각 등이 된다.

따라서 NB는 신경학적 이상을 일으킬 수 있는 선천성, 외상성, 대사성 질환과 요로감염의 경력과 이와 관련된 수술경력 등에 대한 문진이 필요하다. 이외에도 하부요로의 기능에 영향을 줄 수 있는 약물복용 여부와 생리상태, 성기능과 장기능 그리고 산과병력에 대한 내용도 포함되어야 한다.

가족력이나 유전적 요인이 기록되어야 하고 NB를 유발할 수 있는 대사질환이나 신경학적 질환에 대한 증상이 동반되었는지에 대해서 구체적으로 조사해야 한다. 통증, 감염, 혈뇨, 발열 등과 같은 증상들은 정확한

진단을 위한 중요한 단서가 될 수 있다.

따라서 NB는 '하부요로를 조절하는 신경계에 영향을 주는 다양한 질환이나 사건에 의해 발생하는 질환'이고, OAB는 '나이가 들어감에 따라 발생할 수 있는 질환'이라 할 수 있다.

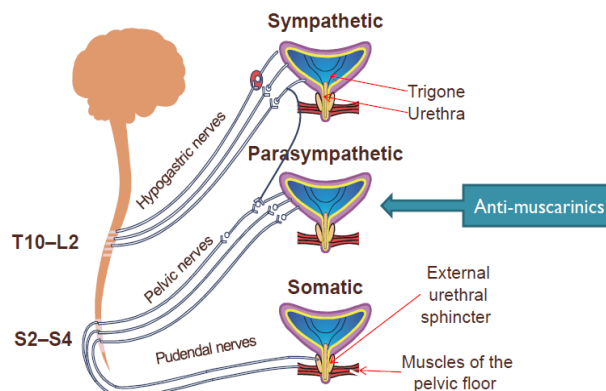
OAB에 현재까지 주로 어떤 약제들이 사용되었나?

약물치료는 방광의 수축을 억제하는 항무스카린제가 중심이 되는데, 임상적으로 흔히 쓰이고 있는 약제로는 tolterodine(제품명: 디트루시톨 에스알), solifenacin(제품명: 베시케어), trospium(제품명: 스파스몰리트 등), Darifenacin, fesoterodine(제품명: 토피애즈), imidafenacin(제품명: 유리토스), glycopyrrolate(제품명: 글리코피롤레이트 등) 등이 있으며, 다른 약제로는 oxybutynin(제품명: 디트로판 등), propiverine(제품명: 비유피-4 등), flavoxate (제품명: 스파게린 등) 등의 복합작용제(drugs with mixed action), imipramine(제품명: 이미프라민 등), amitriptyline(제품명: 에트라빌 등) 등의 삼환계항우울제(tricyclic antidepressant)가 있다.

2004년 요실금에 관한 국제자문회의의 약물분과위원회는 약물에 대해 과학적 증거 수준과 추천 정도를 요약하여 발표하였다. 이들 약제는 정도의 차이는 있으나 대부분 구갈, 변비, 시야 몽롱, 졸림, 인지 장애, 소화기 장애 등의 부작용이 있으므로 약물 선택시 이를 고려하여야 한다. 특히 심각한 부정맥이 있거나 험각, 녹내장, 소화기의 폐색성 질환, 중증 근무력증 등은 금기로 되어 있다

아울러 최근 신약으로 $\beta 3$ -수용체 효능제와 보톡스(Botulinum toxin)가 있으며, 일부 $\alpha 1$ -교감신경 차단제($\alpha 1$ -adrenergic antagonist)는 NB에 사용하고 있다. 기타 bethanechol(제품명: 마이토닌 등) 등도 있다.

항무스카린제(Antimuscarinics)는 어떤 약제인가?



Antimuscarinics(출처: www.health.utah.gov)

항무스카린제는 불수의적 배뇨근 수축 정도를 줄이면서 방광내 용적을 증가시키는 작용을 한다. 배뇨를 위하여 방광이 수축하는 단계에서 많은 양의 아세틸콜린이 분비되기 때문에 치료 용량의 항무스카린제는 배뇨시 배뇨근 수축에는 영향을 미치지 않아 방광의 수축력이 정상인 경우에는 배뇨 후 잔뇨량을 증가시키지 않는다. 그러나 배뇨근 수축력이 약한 환자에게 사용시 잔뇨량이 증가하거나 요폐가 발생할 수 있다.

항무스카린제는 UUI와 같이 갑자기 소변이 마려운 경우 참을 수 있는 시간을 늘리지 못하므로 항상 약제 사용과 함께 '시간에 맞춰 소변보기'나 방광훈련을 같이 하여야 한다.

또한 항무스카린제는 무스카린수용체의 일부 혹은 전부에 작용하여 다양한 효과를 나타내지만 이로 인해 반대로 부작용 또한 발생 한다. 즉 방광만이 아니라, 부교감신경의 분포하는 기관에 영향을 미쳐서 구갈, 변비, 빈맥, 시야 몽롱 등 부작용을 일으킬 수 있다.

Tolterodine(추천도 A)

Tolterodine은 3가 아민으로 비선택적 항무스카린제이지만, 침샘보다 방광에 대해 조직선택성이 우수하므로 구갈 등의 부작용이 경미하다. 또한 비교적 지용성이 낮아 뇌혈관 관문(blood brain barrier, BBB)의 통과가 힘들고, 따라서 인지 기능에의 영향이 적다. 서방형 tolterodine은 속효성과의 위약간 대조연구에 따르면 구갈이 낮게 발생하였다.

Solifenacin(추천도 A)

Solifenacin은 3가 아민으로 경쟁적 항무스카린제이며 비교적 M3 수용체에 선택적으로 작용한다. Oxybutynin이나 tolterodine에 비해 구갈 등의 부작용이 적다. 최근 연구결과에 따르면 서방형 tolterodine에 비해 solifenacin이 요실금 횟수를 감소시키는데 효과적이라고 한다.

Trospium(추천도 A)

Trospium은 다른 비선택적 항무스카린제와 비슷한 효과를 가지며 친수성 4가 아민으로 BBB 를 통과하지 못하므로 중추신경 부작용이 적고 다른 약물과 상호작용이 적다. 그러나 경구 생체이용률은 10% 정도로 낮아 식사와 같이 복용 시 생체 이용률이 유의하게 저하될 수 있으므로 식전에 복용해야 한다.

Darifenacin(추천도 A)

Darifenacin은 중등도의 지방 친화성을 보이는 3가 아민으로서 경구복용 후 장내흡수가 잘되고 방광근의 M3 아형에 매우 선택성이 높은 약제로, 심혈관계 부작용, 인지 기능 저하, 어지러움, 수면 장애 등의 부작용을 호소하는 환자들에게 비교적 안전하게 쓰일 수 있다는 하지만 국내에 아직 도입되지 않았다.

Fesoterodine

Fesoterodine은 tolterodine의 경구복용에 따른 부작용을 극복하기 위해 활성물질의 전구물질(prodrug) 형태로 개발된 항무스카린제이다.

복합작용제 (Drugs with mixed action)는 어떤 약제인가?

항근육성 이완제(Musculotropic relaxant)라고도 하며, papaverine 기전과 유사하게 칼슘통로 차단작용으로 직접 평활근을 이완시켜 항진경작용(spasmolytic action)을 한다. 또한 항콜린 및 국소마취 작용을 같이 갖고 있다. 따라서 나타나는 부작용도 항무스카린제와 유사하다.

Oxybutynin(추천도 A)

Oxybutynin은 3가 아민으로서 비교적 강력한 항콜린작용을 나타내는 전통적인 약제로 항무스카린작용에 직접 평활근이완작용과 국소마취 작용도 가지고 있다. 아울러 BBB를 통과하여 중추 신경계 부작용(인지장애, 기억력 감퇴, 수면 장애 등)을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며, 특히 고령자, 뇌신경질환 환자에서의 사용에는 주의를 요한다.

현재 속방형과 서방형이 있는데, 대부분 서방형 제제로 대체되고 있다. 서방형의 작용은 속방형과 유사하지만 서방형은 복약 순응도를 개선시키고 부작용을 줄일 수 있다.

Propiverine(추천도 A)

Propiverine은 3가 아민으로 칼슘차단작용과 항무스카린작용을 동시에 가지고 있는 약제이며 oxybutynine과 마찬가지로 OAB 및 배뇨근과 활동성에 대한 효과는 주로 항무스카린작용에 의한다.

Flavoxate(추천도 C)

Flavoxate는 방광 평활근에 대한 작용 기전에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않지만, 항무스카린작용은 미미하게 있고 중등도의 칼슘차단작용이 있으며 phosphodiesterase의 저해 작용이나 국소 평활근 마비 작용도 가지고 있다.

삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressant, TCA)는 어떤 약제인가?

TCA는 항무스카린작용, 진정 및 항히스타민작용, 교감신경 말단부의 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제하여 $\alpha 1$ -교감신경을 자극하는 작용들이 있다. 따라서 하부 요로에서 요저장을 촉진하는 작용으로 방광 수축력을 감소시키고 괄약근 저항을 증가시키는 이중작용을 한다. TCA는 기립성 저혈압, 심실성 부정맥

등 심혈관계에 대한 심각한 부작용이 일어날 수 있으므로 주의를 요한다.

특히 여러 연구에서 SUI 환자의 우울증 발생률은 약 13%로 대조군과 유사했던 반면, UII 및 MUI 환자의 우울증 발생은 약 42%로 대조군에 비해 높게 나타났다.

Imipramine(추천도 C)은 약한 항무스카린작용, 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수 저해 작용, 항이노 작용 등이 있다. 그러나 배뇨근 과활동성에 대한 작용에 대한 정확한 기전에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않았다.

보톡스(Botulinum toxin, BTX)는 어떤 약제인가?

Clostridium botulinum 세균에서 생성된 BTX는 콜린신경의 전시냅스(presynapse)에서 아세틸콜린의 방출을 억제함으로써 신경차단 작용을 일으킨다. BTX에는 7가지 종류가 있으며

임상에서 사용되는 것은 BTX-A로 OAB의 새로운 치료법으로 대두되고 있다.

BTX-A 방광내 주입술은 신경인성 및 원발성 배뇨근 과반사에 효과적이며, 배뇨근 수축을 억제함으로써 증상을 완화시킨다. 즉, 방광 내 주입은 방광 내 국소마취 후 방광 내시경하에 주사기를 이용하여 통상 20군데 정도 주사를 하게 된다. 약효 지속기간은 보통 6개월 전후로 보고 있으며 효과가 떨어지면 다시 주사를 하여야 한다.

기타 어떤 약제가 있는가?

$\alpha 1$ -교감신경수용체 차단제($\alpha 1$ -adrenergic receptor blocker, $\alpha 1$ -수용체 차단제)

$\alpha 1$ -수용체 차단제의 전립선에 대한 효과는 $\alpha 1$ -교감신경수용체($\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$)중 $\alpha 1A$ -수용체와, 방광 자극증상에 대한 효과는 $\alpha 1D$ -수용체와 관련된다. 따라서 $\alpha 1A$ 와 $\alpha 1D$ 에 모두 작용하는 terazosin, doxazosin, alfuzosin, silodosin, tamsulosin은 전립선비대증과 NB를 경감시킬 수 있다. 하지만 이들 약제들은 OAB에는 임상적으로 입증되지 않았다.

Bethanechol

Bethanechol은 콜린작용을 기전으로 배뇨근 저활동성(detrusor underactivity) 증상을 개선하여, 수술 후, 분만 후 기능성 요정체, 방광의 신경성 근이완증에 사용한다.

무스카린제의 문제점은 무엇인가?

항무스카린제는 구갈, 변비와 같은 항콜린 부작용으로 인해 환자가 자의로 복용 중지를 하는 빈도가 높으며, 치료가 기대에 미치지 못하는 경우에도 중단하게 된다. 2010년 미국에서 실시된 임상연구에 따르면 항무스카린제 치료를 중단하는 이유 중 부작용으로 인한 중단이 21%를 차지하였고, 치료를 변경하는 비율도 25% 정도로 나타났다.

항무스카린제의 주된 부작용은 광범위한 항콜린작용으로 구갈(구강건조), 변비, 위장관계 기능저하, 요정체, 인지기능의 변화가 초래될 수 있다. 특히 항콜린작용을 가지고 있는 다른 약제(삼환계 항우울제, 항파킨슨병제, 항치매제, 항구토제 등)와 병용할 경우 이러한 부작용이 심하게 나타날 수 있으므로, 만성 내과질환을 가지고 있는 노인환자, 녹내장, 경미한 인지기능 장애 환자에게는 제한적으로 사용하거나, 가능한 적은 용량으로 단기간에 사용하여야 한다.

또한 항무스카린제를 방광출구폐쇄 환자 및 과민성방광 치료를 위해 사용하는 경우, 임상적으로 입증은 되지 않았지만 요저류가 보고되었다.

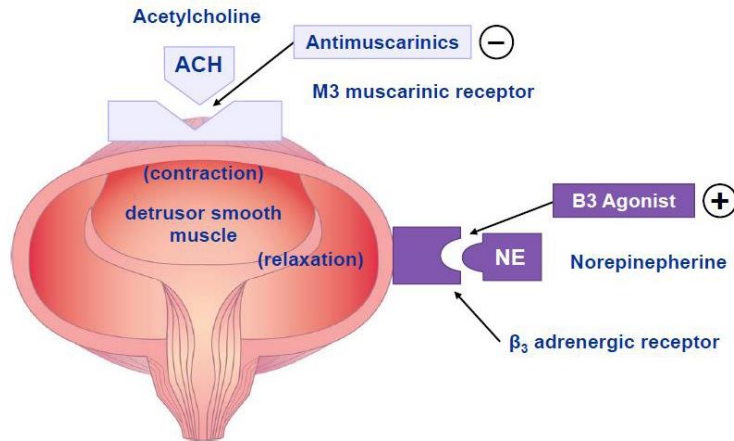
베타미가는 언제 어떻게 승인되었나?

아스텔라스의 베타미가(성분명: 미라베그론, mirabegron) 서방정 25mg과 50mg은 미 FDA 2012년 6월, 유럽 EMEA 2012년 12월, 국내 2013년 12월 '성인의 과민성 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금 증상의 치료'로 승인 받았다.

베타미가는 성인(노인포함)에서 1일 50mg 1회 사용을 원칙으로 한다. 하지만 중증의 신장애(GFR 15-29ml/min/1.73m²)와 중등도 간장애(Child-Pough class B)의 경우 1일 25mg 1회 사용한다. 또한 신장애와 간장애 환자에서 강력한 CYP 3A 저해제를 사용할 경우 권장하지 않는다.

베타미가는 어떤 기전을 가지고 있나?

베타미가는 선택적 $\beta 3$ -수용체 효능제로써 97%가 분포된 방광의 $\beta 3$ -수용체를 활성화시켜 배뇨근을 이완시킨다. 이로 인해 방광의 용적이 확장되고 배뇨 간격이 연장되며, 항무스카린제와는 달리 부교감신경 작용에 영향을 주지 않기 때문에 배뇨 단계에서 급성 요정체(acute urinary retention)의 발생 위험을 감소시킨다.



β_3 -adrenergic Receptor Agonist(출처: www.health.utah.gov)

정상적으로 방광이 이완되면서 발생하는 기계적 자극은 주로 A δ 구심신경섬유(afferent nerve fiber)를 통해 척수로 전달되고 척수에서 뻗어 나온 원심신경섬유(efferent nerve fiber)가 방광을 다시 수축시키게 된다. 이에 베타미가는 A δ 신경섬유를 억제시켜 방광의 미세수축(microcontraction)을 방지함으로써 OAB의 개선이 가능하다.

베타미가의 구갈 등 부작용 발생률은 어떤가?

임상연구에서 OAB 환자들이 가장 많이 호소하는 이상사례는 구갈과 변비인데, 베타미가는 구갈 발생률이 항무스카린제의 1/3 수준으로 낮았고, 변비 발생률은 항 무스카린제와 유사했다. 변비의 개선 효과가 적은 이유는 베타미가가 작용하는 β_3 수용체가 방광뿐 아니라 위장관에도 많이 분포되어 있기 때문일 것이다.

혈압 및 두통 발생률의 경우, 베타미가 50mg 투여군과 tolterodine 4mg 투여군간 유의한 차이가 없었고, 요정체의 경우는 베타미가 50mg 투여군이 tolterodine 4mg 투여군에 비해 감소한 것으로 나타났다.

베타미가의 장점은 무엇인가?

1. 베타미가는 약리학적 특성상 무스카린 수용체를 억제하지 않기 때문에 항무스카린제의 큰 부작용인 구갈의 발생이 적다는 점이다. 또한 항무스카린제와는 달리 급성 요정체의 발생 위험이 적다.
2. 작용기전이 다른 항무스카린제와의 병용요법시 상승 효과를 기대할 수 있다.
3. 특히 요동력학 측정이나 잔뇨 검사에서 방광출구폐쇄증으로 확진 받은 환자의 경우에는 특히 1차 약제

로 선택할 수 있다.

베타미가는 언제 얼마나 사용할 수 있는가?

베타미가는 항무스카린제와 동일하게 1차 치료제로 사용할 수 있다. 또한 여러 항무스카린제 중 한 종류를 4주간 복용 후 치료효과 및 부작용을 평가한 후 또는 그 전이라도 실패라고 판단되면 사용이 가능하다.

투여기간은 여러 임상연구에서 3개월로 하고 평가를 하고 있어 3개월까지 약물치료를 하는 것으로 판단되며 임상적으로 약물에 효과가 있는 환자의 만족도는 처음 1-2개월이 가장 크고 이후 그 상태가 유지되는 경우가 많았다고 보고되었다.

베타미가는 항무스카린제와 병용하면 효과적인가?

정상 방광에서는 A δ 신경섬유가 주로 미세수축에 작용을 하지만, 병적인 상태의 방광에서는 C 신경섬유가 더 많이 활성화되므로 OAB 환자 중 절박뇨가 심한 환자에서는 베타미가의 효과가 다소 감소될 수 있다.

그러므로 작용기전상 β 3-수용체가 방광에서 담당하는 역할은 한계가 있으므로 작용기전이 다른 항무스카린제와의 병용요법시 상승 효과를 기대할 수 있다.

특히 간질성 방광염(interstitial cystitis)이나 동통성 방광증후군(painful bladder syndrome) 환자, OAB 증상 점수가 7~8점 이상이면서 동통을 동반하는 환자에서 충분한 효과가 나타나지 않을 수 있으므로 베타미가의 용량을 더 증량하던지 항무스카린제 병용요법을 시행할 수 있다.

하지만 항무스카린제를 방광출구폐쇄 환자 및 OAB 치료를 위해 사용하는 경우 요저류가 보고되었으므로 이러한 경우에는 병용시 주의하여야 한다.

베타미가의 어떤 주요 임상 연구가 진행되었나?

-노인에 대한 임상 연구

65세 이상 또는 75세 이상의 환자를 대상으로 12주간 무작위배정으로 시행한 3상 연구에서 mirabegron 25mg 및 50mg을 투여 후 빈뇨의 횟수 및 요실금 횟수가 복용 전보다 감소하였다. 또한, 나이 따른 효과의

감소도 관찰되지 않았지만 65세 이상의 환자들에서 발생한 부작용은 고혈압(9.9%), 인후두염(4.1%)과 요로감염(3.1%)이었다.

75세 이상의 환자들에서는 두통, 구갈과 상하지의 통증이었다. 하지만 1년간 발생한 부작용의 빈도를 보면 mirabegron군과 위약군에서 비슷하게 관찰되었다. 구갈의 빈도를 tolterodine과 비교 하였을 때 약 1/6 정도로 나타났다.

-안전성에 대한 임상 연구

Mirabegron 50mg 투여 후 3개의 12주 3상 이중 눈가림 위약 대조연구에서, 가장 흔한 이상반응은 빈맥(1.2%)과 요로감염(2.9%)이었다. 빈맥은 환자 중 0.1%에서 투여를 중단하였고 요로감염으로는 중단하지 않았다.

-단기간 유효성에 대한 임상 연구

OAB 환자를 대상으로 mirabegron 50mg 투여군, tolterodine 4mg 투여군, 위약군으로 나누어 24시간 동안의 배뇨 및 요실금 횟수, 절박성 요실금 횟수, 절박뇨 증상, OAB 증상의 성가심(symptom bother), 치료 만족도, 건강관련 삶의 질에 대해 12주간 비교하여 연구한 결과, mirabegron 50mg 투여군은 위약군 대비 유의한 개선 효과를 보였지만 tolterodine 4 mg 투여군과는 유의한 차이를 보이지 않았다.

-장기간 유효성에 대한 임상 연구

OAB 환자를 대상으로 mirabegron 50mg 및 100mg 투여군, tolterodine 4mg 투여군으로 나누어 1년간 배뇨 및 요실금 횟수, 배뇨량(volume voided)을 비교하여 연구한 결과, mirabegron 투여군이 tolterodine 4mg 투여군에 비해 호전되는 양상을 보였고, mirabegron 100mg의 개선 효과가 mirabegron 50mg 투여군보다 우수한 경향을 보였다

일본인 OAB 환자를 대상으로 mirabegron 50mg 투여군, tolterodine 4mg 투여군, 위약군으로 나누어 배뇨, 절박뇨, 요실금, 절박성 요실금, 야간뇨의 횟수, 배뇨량을 12주간 측정하여 연구한 결과, 야간뇨를 제외한 모든 항목에서 mirabegron 50mg 투여군은 위약군 대비 유의한 개선 효과를 나타냈고, 야간뇨에 대해서도 수치상으로 더 우수하였다

-Solifenacin 단독요법에 반응하지 않는 환자에 대한 임상 연구

Solifenacin 단독요법으로 4주간 투여 후 반응하지 않은 OAB 환자를 대상으로 solifenacin 5mg 및 10mg 투여군, solifenacin 5mg+mirabegron 50mg 병용 투여군으로 나누어 증상 개선 효과에 대해 비교하여 연구한 결과, 병용 투여군이 solifenacin 5mg 투여군에 비해 요실금 및 배뇨 횟수가 유의하게 개선시켰고 배뇨량 및 절박뇨 횟수는 solifenacin 5, 10mg 투여군 모두에 비해 유의하게 개선되었다.

즉, 저용량의 항무스카린제를 작용기전이 다른 mirabegron과 병용 투여시 항무스카린제 단독 투여 시에 비해 OAB 증상 개선 효과가 우수하다는 것을 짐작할 수 있다.

결론

베타미가는 선택적 $\beta 3$ 수용체 효능제로서 OAB 치료 경험이 없거나 항무스카린제에 반응하지 않은 환자에서 항무스카린제와 유사한 효과를 나타내며, 1년간 투여했을 때의 효과 및 안전성연구 결과에 따라 기존 항무스카린제에서 이상사례가 나타났던 환자에게 새로운 대안이 될 것으로 기대한다.

베타미가는 방광출구폐쇄증 환자에서도 요속과 배뇨압에 영향을 미치지 않고, 기존 항무스카린제를 복용한 환자들이 주로 호소했던 구갈을 1/3 수준으로 감소시켜 복용순응도에 긍정적인 영향을 줄 수 있다.

하지만 OAB는 노인 환자가 많으므로 주기적으로 혈압을 모니터링할 필요가 있고 노인환자의 경우 복용하고 있는 약제의 수가 많을 수 있으므로 다른 약제(주로 심혈관계 약제)와의 상호작용에 대한 연구가 필요할 것이다.

또한 지금까지 진행되었던 절박뇨 환자나 고혈압 환자에서의 사용, 항무스카린제와의 병용요법 등에 연구는 한국인을 대상으로 추가적으로 진행되어야 할 것이다.

앞으로 새로운 $\beta 3$ 수용체 효능제의 개발은 방광에 보다 선택적으로 작용하거나 부작용을 줄이는 방법을 모색해야 할 것이고 약제 전달방법과 투입경로에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

아울러 난치성 OAB 환자에 보톡스, resiniferatoxin 등의 방광주입술이 개발되면서 노인환자의 삶의 질이 예전보다 더욱 더 개선될 것이라 기대한다.

참고자료

- 식약처 허가사항
과민성방광 지침서 (2판), 2011
- 대한비뇨기과학회지 제48권 제12호, 2007
- J Korean Med Assoc 2015 October; 58(10): 886-891
- 기타 인터넷자료 등