

## 노인성 뇌기능저하 개선제 Almitrine Raubasine (Duxil<sup>®</sup>)에 대하여

한국임상약학회 편집실  
 자료제공: 한국 세르비에

### Introduction

WHO의 자료에 의하면 2025년에는 60세 이상의 노인인구가 전체의 28.6%로 1990년의 19.6% 보다 현저하게 증가될 것이라고 예상하고 있는데 이러한 것은 단순한 인구의 수적인 증가 뿐만 아니라 노화로 인해 발생 될 수 있는 질병들의 증가를 의미한다. 그 예로 Cerebrovascular disease의 발병율도 10만 명당 1188명으로 크게 증가할 것으로 예상되고 있는데 그 중에서도 노화로 인한 인지기능의 장애는 노인들의 독립적인 삶을 힘들게 할 뿐만 아니라 뇌졸중 및 여러 질병의 예견 인자가 되기도 한다. Almitrine Raubasine (상품명 Duxil<sup>®</sup>)은 이러한 노화로 인한 뇌기능 저하와 신경감각이상에 대응하는 치료요법으로 프랑스 세르비에사에서 개발되었고 1997년 한국에서도 발매되어 현재

세계 49개국에서 사용중이다.

### Chemistry

Almitrine Raubasine은 옅은 분홍색의 코팅 타원형 정제이며 2가지 성분의 복합 유효성이다. Almitrine Bismesylate는 내핵정을 구성하며 분자식은  $C_{26}H_{29}F_2N_7 \cdot 2CH_3SO_3H$ 이고 Raubasine은 Rauwolfia Serpentina에서 추출한 배당체로 외층을 이루며 분자식은  $C_{21}H_{24}N_2O_3$ 이다. Almitrine의 분자량은 629.70 (437.50+192.20) 이며 각각의 구조식은 다음과 같다 (Fig. 1).

### Pharmacology

#### Mode of action

Almitrine은 세르비에 연구소에서 합성하여 얻은 제제로서 동맥 혈액 중에 산소분압을 높여주는 작용을 하며 Raubasine은 혈관 확장제로써 작용시간과 강도면에서 Almitrine의 효능을 강화시킨다.<sup>1)</sup>

노화로 인한 여러 신경생물학적 변화가 있지만 그 중에서도 동맥 내 산소분압 ( $PaO_2$ )은 매년 0.15~0.43 mmHg만큼 감소하게 되는데 Almitrine은 호흡이나 다른 호흡관련 인자에 영향을 끼치지 않으면서, 폐포와 모세혈관 사이의 가스교환 시스템의 효능을 증가시킴으로써 동맥혈내의 산소 함량을 증가시키고 그 결과, 동맥혈내의 산소분압 ( $PaO_2$ )을 유의하게 상승시킨다. 그리고 동맥의 헤모글로빈 포화도 ( $SaO_2$ )을 증가시켜 운동 시 과다 생성될 수 있는 동맥의 산소 불포화도 ( $dSaO_2$ )을 감소시킨다.<sup>2,3)</sup> 그리고 Raubasine은  $\alpha$ -receptor 조절작용에 의해 말초순환을 개선시키고 대뇌 미토콘드리아의 산소소모를 증가시킨다. Almitrine Raubasine은 동맥혈내의 산소분압 ( $PaO_2$ )의 증가 뿐만 아니라 조직의 산소분압 ( $PtO_2$ )을 증가시키며 허혈 상태에서도 ATP 생합성을 증가시켜 세포수준에서의 에너지 균형을 회복, 유지시켜주며 조직 내 글리코젠을 유지함으로써 신경기능과 뇌의 미세구조를 보호하는 것으로 알려져 있다.<sup>4,5)</sup>

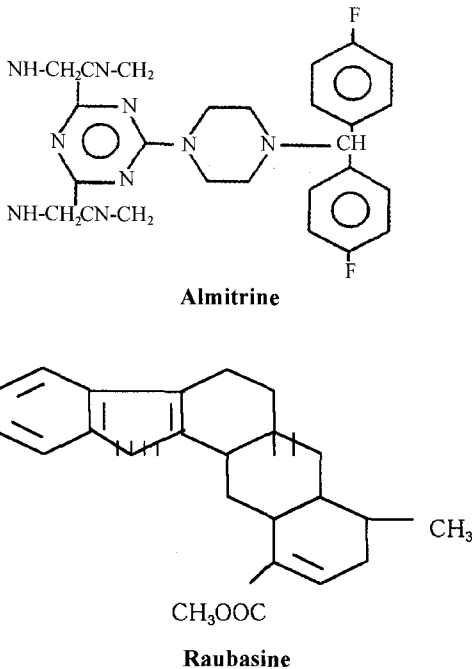


Fig. 1. Almitrine, Raubasine의 구조식

### Clinical effects

Almitrine Raubasine 은 노화로 인해 생길 수 있는 대뇌의 기억력, 주의력, 집중력, 정신운동 조정능력을 개선시켜 노인 환자들의 well-being을 장기간(13개월) 복용에도 증진시키는 것으로 보고 되었다.<sup>6,9)</sup> Almitrine Raubasine은 노화와 관련된 EEG변화를 정상화 시켰으며 뇌졸중 이후의 재활치료에 있어서 PET Scan (Positron and Emission Tomography) 결과, 뇌혈류량과 산소소모가 증가하여 허혈 주변 조직의 회복을 도와 주었다.<sup>10-11)</sup>

또한 Almitrine Raubasine은 신경 감각 조직으로의 산소 공급을 증가시켜 시력, 시야, 색도감, 독서 시 눈의 피로를 감소시키는 것으로 나타났다.<sup>12,13)</sup>

### Clinical Pharmacokinetics

#### Absorption

Almitrine Raubasine 은 흡수가 신속하다. Almitrine 의 최고 혈장 농도는 3-4 시간이며 Raubasine도 1-2 시간 후에 최고에 도달한다. 임상적 적정 혈중 농도는 Almitrine이 79 ng/ml, Raubasine 130 ng/ml이다.

#### Distribution

Almitrine Raubasine은 장간 순환에 기인, 간과 담즙에서 높은 농도가 발견된다.

#### Metabolism

Almitrine Raubasine은 주로 간에서 대사가 되고, 담도를 경유하여 최종적으로 대변으로 배설된다.

#### Elimination

Almitrine의 배설 반감기는 40~80 시간이며 Raubasine은 7~15시간이다. 주로 대변으로 배설되고 일부 불활성형 대사체는 뇨를 통해 배설되기도 한다.

### Clinical Experiences

만성적인 뇌혈관질환을 가진 환자에 있어서 cerebral blood flow (CBF) 개선에 대한 Almitrine Raubasine의 효과를 측정하기 위하여 CVA를 일으킨 후 6-12개월 정도 지난 만성 뇌졸중 휴유증 환자를 대상으로 Almitrine Raubasine과 placebo를 bid로 2달간 투여 하였다. 그 후 SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) 검사와 acetazolamide 의 혈관 확장 반응을 측정 하였는데 placebo와 비교하여 뇌혈관 질환 손상 부위에서 CBF가 13% 증가되었고 acetazolamide에 대한 반응도 50% 증가되었다(Fig. 2).<sup>14)</sup>

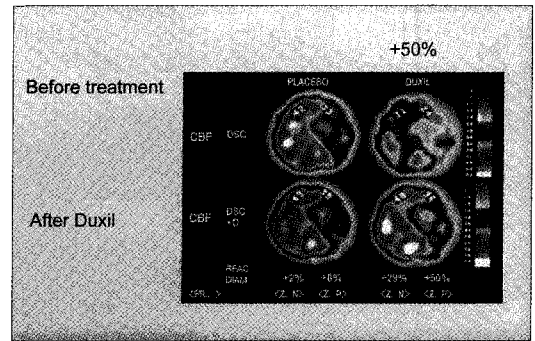


Fig. 2. SPECT 검사 결과 (placebo 와 비교임상)

Age-Associated Memory Impairment (AAMI) 을 가진 50세 이상의 노인 8037명을 대상으로 Almitrine Raubasine의 효과를 측정하기 위하여 bid로 6개월간 복용하였다. 기억장애에 관한 설문지, Story recall test, Digit span test 3가지 test를 실시한 결과, 모든 나이 그룹에서 기억력과 집중력이 개선되었고, 특히 50-59세 group에서 기억 장애 회복이 보다 효과적으로 나타났다. 또한 내성면에서 부작용 발현이 1.6%로 적었으며 주로 위장간 부작용이었다.<sup>15)</sup>

기억력, 집중력 감퇴 및 신경감각 이상이 있는 12,548명의 50~74세의 노인환자를 대상으로 Almitrine Raubasine로 2개월간 치료한 경우 기억력(74%), 집중력(76%) 장애가 70% 이상 개선되었고 이러한 효과는 치료 1개월 만에 나타나서 치료 2개월 후에는 더 나은 효과를 나타내었으며 수용성에서 4.7%의 부작용이 발생하였다.<sup>16)</sup>

허혈성 맥락막막 질환에 효과를 측정하기 위하여 퇴행성 동맥경화나 황반퇴화로 인한 시각 장애가 있는 노인환자를 대상으로 혈관확장제인 pyricabate와 Almitrine Raubasine을 3개월간 투약하였다. 그 결과, 원근시력 및 시야, 색도 개선효과가 혈관확장제보다 통계적으로 유의하게 증가되었다.<sup>17)</sup>

### Safety

Almitrine Raubasine의 부작용 발현은 뇌혈관 질환과 심혈관계 위험인자(고혈압, 비만, 흡연, 당뇨병, 고지혈증 등)를 함께 가진 노인 환자에서 2.5~4.7% 정도로 드물게 나타났고, 장기간 사용 시에도 여러 가지 검사 수치에는 영향을 주지 않았다.<sup>18,19)</sup> Almitrine Raubasine의 부작용은 대부분 경미한 위장관 장애, 수면 장애, 심계항진, 불안, 어지러움증이며 매우 드물게 평균 18개월 이상 장기간 투여 시, 체중 감소,하지에 비정상적 감각을 나타내는 말초성 신경증, 지각 이상

을 나타내었다.<sup>20)</sup> 이러한 효과는 1년 또는 그 이상의 장기간 치료 시 관찰되었고, 이런 경우 치료를 중지해야 한다.

### Clinical Uses

Almitrine Raubasine (1정당 almitrine 30mg, raubasine 10mg)의 용법은 1회 1정, 1일 2회 복용이며 일반적인 만성 뇌혈관 부전(Chronic Cerebrovascular Insufficiency)으로 인한 지적능력 (기억력, 집중력, 경각심 등) 이상, 정신 행동적 이상, 허혈로부터 야기된 시각이상 등의 신경 감각 이상 (neurosensory disorders), 고혈압이나 동맥 경화성 질환을 가진 뇌부전 (cerebral insufficiency)의 초기 증상, 그리고 뇌혈관 사고(cerebrovascular accidents) 이후 기능적 회복을 위해 아침에 한정, 저녁에 한정을 복용한다. 최소 2개월간 투약하고 필요한 경우 계속한다. 임신 시에는 금기 (특히, 임신 초기 3개월간)이며 고혈압 환자에게 항고혈압약 대신 처방 할 수 없다. 그리고 Almitrine을 함유한 다른 약물, MAO inhibitor와의 병용 처방은 피한다.

### References

1. Memin, et al. Press Med. 1983; 12(13): 849~851. Effects of DUXIL on PaO<sub>2</sub> at rest in elderly patients with cerebral impairment. A double blind crossover trial versus placebo.
2. Sancier et al. Gaz. Med. Fr. 1980; 87, 28(suppl): 16-22. Pharmacoclinical study of the action 5023 SE on PaO<sub>2</sub> at SaO<sub>2</sub> at fixed respiratory rate and tidal volume.
3. Sebban CD, Berthaux P. Press Med 1983; 12(13): 847-848. Comparative effects of almitrine, raubasine, and 5023 SE on arterial oxygen saturation during exercise.
4. Charpentier, Praticien 1980; 372(suppl): 15-21. The Pharmacological action of DUXIL.
5. Delorme P. Press Med 1983; 12(13): 830-838. Ultrastructural Study of acute cerebral ischemia. Effects of

- 5023 SE
6. Rapisarda V. Press Med. 1987; 16(23): 1163-1166. Psychometric evaluation of the effects of DUXIL on intellectual deterioration in the elderly. A double-blind, placebo-controlled study
7. Carbonin PV et al. Clin Neuropharmacol. 1990; 13(suppl3): 92-99. Efficacy of almitrine-raubasine in cognitive disorder of aging: a double-blind, placebo-controlled, clinical and psychometric study
8. Pardo A.J. Int Med. 1986; 12(13): 582-855. Therapeutic activity of DUXIL in intellectual and behavioral disorders in chronic cerebral impairment.
9. Guez D. Clin Neuropharmacol. 1990; 13(suppl3): 109-116. Long term effects and safety of DUXIL in age associated cognitive decline
10. Sebban C. Rev Med. Int 1988; 9(suppl): 58-62. Investigation of the effects of DUXIL on the central nervous system by quantitative electroencephalography
11. Depressenx JC and all. Press Med. 1987; 16(23): 1145-1150. Metabolic and circulatory evaluation of acute cerebral ischemic accident in man by position emission tomography
12. Bourgeois H, et al. Rev Ophtalmol Fr. 1983; 39: 23-36. Therapeutic efficacy of DUXIL in chorioretinal ischemic disorders: Double-blind, crossover trial against a reference drug
13. Lemasson C. Ophtal Fr. 1981; 30: 1-7. Treatment of visual disorders associated with aging
14. Guez D. Rev Med Int. 1988; 9(suppl): 33-39. Evaluation of acute and chronic cerebral ischemia in humans by position and single photon emission tomography
15. Poitrenaud. J. Eur Neurol. 1995; 35(suppl): 43-46. Memory disorders in 8037 elderly patients with age associated memory impairment
16. Berthaux P. and all. La Presse Med 1983; 12(13): 852-855
17. Bourgeois et al. Rev Ophtalm Fr 1983; 39: 23-26
18. Guez D. Clin neuropharmacol. 1990; 13(suppl 3): 109-116. Long term effects and safety of DUXIL in age-associated decline
19. Passeron J. Vie Med. 1984; 65(24): 1013-1017
20. Guez D. Clin neuropharmacol. 1990; 13(suppl 3): 109-116. Long term effects and safety of DUXIL in age-associated decline