

당뇨병의 새로운 약제의 적응증

연세대학교 의과대학 내과학교실

이현철 · 강은석

서 론

1990년대에 DCCT와 UKPDS 연구결과에서 확인되었듯이 혈당을 엄격하게 조절하면 당뇨병의 만성합병증을 예방할 수 있다. 따라서 당뇨병 환자의 혈당조절을 위한 여러 가지 약제나 새로운 치료법이 개발되었고 또 개발 중에 있다. 현재 쓰이고 있는 제 2형 당뇨병 치료제는 크게 인슐린 분비 촉진제와 인슐린 감작제로 분류할 수 있다. 고전적인 인슐린 분비 촉진제로서 설폰요소제가 있고 최근에 개발된 레파글리나이드(노보노름)나 나테글리나이드(파스탁)는 굉장히 빠르게 작용하고 작용시간도 짧기 때문에 식후 혈당조절에 매우 유용하다. 새로운 인슐린 감작제로는 로지글리타존(아반디아)과 피오글리타존(액토스)이 있다. 본 강좌에서는 개원의가 일차진료에서 실제적으로 이용하고 응용할 수 있는 새로운 약제의 처방과 보험인정사항에 대해서 살펴보고자 한다.

1. 메글리타나이드계통의 약물

제2형 당뇨병은 인슐린의 분비 이상과 인슐린 저항성 증가에 의해 식후 고혈당이 우선 발생하고 이어서 공복 고혈당으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 공복혈당은 정상이어도 식후 고혈당만으로도 심혈관계 합병증의 위험이 증가된다고 알려져 있어서 식후 고혈당을 치료하는 속효성 혈당강하제의 개발이 필요하게 되었다. 이에 설폰요소제와 작용기전이 비슷하면서 부작용을 줄이고 속효성으로 작용하는 약제인 메글리타나이드계통의 약물이 개발되었다.

메글리타나이드계 약제는 비설폰요소제이면서 인슐린 분비를 촉진시키는 약제로 설폰요소제가 췌장 베타세포의 설폰요소수용체와 결합하는데 비해 메글리타나이드제는 ATP-sensitive K^+ -channel에 선택적으로 결합하여

인슐린분비를 촉진한다. 현재 두 가지 약제가 임상에서 쓰이고 있다.

1) 레파글리나이드(노보넘정, 노보노디스크)

레파글리나이드는 벤조산유도체로서 설폰요소제와 유사하게 인슐린분비를 촉진하나 췌장 베타세포에서의 결합부위가 다르다. 또한 수용체와 상호 작용하는 시간이 짧아 인슐린 분비를 자극하는 효과는 적은 대신 작용 개시 시간이 신속하고 말초조직에서 인슐린 효과를 증대시키는 효과가 크다. 작용시간이 짧아서 저혈당의 발생 빈도가 낮고 고령이나 신부전 환자에서의 안정성도 높다고 알려져 있다. 효과는 단독 사용 시 설폰요소제와 거의 같거나 그 이상이라고 하며, 혈중 지질에 대한 영향을 없다고 한다. 또한 단독사용에서 체중의 증가도 관찰되지 않았다. 설폰요소제와 마찬가지로 베타세포가 현저히 감소하였거나 소실된 환자에서는 혈당 강하 효과가 없다. 제 2형 당뇨병의 초기에 쓸 수 있으며, 약효가 매우 빨라서 식사 바로 직전에 복용한다. 최대 작용 시간은 복용 후 30분에서 1시간($T_{max}=42$ 분)이며 반감기가 짧다($T_{1/2}=60$ 분). 레파글리나이드는 0.5 mg을 매 식전 15분에 투여하며 식사를 하지 않을 경우 투여하지 않을 수 있다. 저혈당의 빈도가 작아서 식사에 따라 유동적으로 조절할 수 있어서 불규칙한 식사습관이 있는 환자에서 유용할 수 있다. 혈당조절 정도에 따라 하루 16 mg, 매 식사 시 4 mg 까지 투여할 수 있다. 또한 주로 간에서 대사되어 담즙으로 배설되고 8%만이 신장으로 배설되므로 신기능장애 환자에서도 사용이 가능하다. 그러나 간 기능장애가 있는 경우 용량을 올릴 때 주의를 기울여야 한다. 약물 상호작용으로 케토코나졸 같은 항진균제나 에리스로마이신 등의 항생제에 의해서 대사가 억제될 수 있고 피노바비탈은 대사를 증가시킨다. 다른 설폰요소제와 같이 약제에

과민성이 있는 사람이나 임산부, 수유부에서는 금기이며 부작용으로는 저혈당(16%, 설펜요소제는 20%), 상기도 감염(16%), 두통(11%)이 보고 되어 있다. 우리나라에서는 노보넴이라는 상품명으로 시판되고 있다. 제제는 한 정당 1 mg으로 되어 있고 최대 용량은 하루 16 mg이나 하루에 6 mg까지만 보험에서 인정되고 있다. 1회 0.5~4 mg씩 식사법에 따라 하루 2~4회 투여할 수 있고, 식전 15분내에 복용해야 효과적이다. 식후 고혈당조절에 효과적이며 제 1형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산혈증, 임산부, 수유부, 12세 미만 어린이, 중증신장애, 간장애 환자에서는 금기이다. 부작용으로는 저혈당, 시각장애(치료초기), 위장관장애, 간효소 상승, 알레르기 등이 있을 수 있다. 약물상호작용으로는 MAO 억제제, 베타차단제, 안지오텐신 전환효소억제제, 비스테로이드 소염제, 살리실산제, 알코올과 병용 시 혈당강화작용이 증강되므로 주의 해야 한다. 보험 사항으로는 다른 인정 사항은 설펜요소제와 동일해 3제요법 시 고가의 1제는 불인정되고 하루 6 mg 초과 분량은 불인정된다. 인슐린과 병용 치료는 인정되지 않는다. 과거에는 설펜요소제로 조절되지 않는 환자만 인정했으나 현재는 1차 약제로도 선택 가능하다. 노보노디스크에서 시판하고 있고 보험수가는 357원이다.

2) 나테글리나이드(파스틱정, 일동제약)

나테글리나이드는 D-phenylamine의 유도체로서 신속하게 흡수되어 단시간 작용한다. 췌장의 설펜요소 수용체에 결합해서 KATP 통로를 닫음으로서 작용을 나타낸다. 빠른 작용은 설펜요소 수용체와의 친화력이 상대적으로 낮기 때문이다. 췌장의 KATP 통로에 매우 특이적으로 작용해 심혈관계의 KATP 통로보다 약 300배 정도의 선택성이 있다. 그러므로 심혈관계의 부작용이 없는 약물농도에서 췌장에서 인슐린 분비능을 증가시키는 효과가 있을 것으로 기대되고 있다. 최근의 연구에 의하면 메트포르민과 병합투여에 의해 메트포르민에 의해 식전 혈당이 감소하고 나테글리나이드에 의해 식후 혈당이 감소되어 전반적으로 좋은 혈당조절의 결과가 보고되었다. 현재 우리나라에서는 파스틱이라는 상품명으로 시판되고 있다. 제 2형 당뇨병에서 식후 혈당개선이 주요 적응증이며 한 정에 90 mg 제제로 되어있다. 90~120 mg을 1일 3회 식전 투여한다. 중증 케톤산혈증, 당뇨병성 혼수, 중증감염증, 수술 전후, 중증의 외상이 있는 환자에서는 금기이며 공복감, 냉한, 현기증, 어지러움증, 방귀증가, 유산상승

의 부작용이 있을 수 있다. 약물상호작용으로 쿠마딘, 플루코나졸, 베타차단제, MAO 억제제와 병용투여시 저혈당 빈도가 증가될 수 있으니 유의하여야 한다. 일동제약에서 시판되고 보험수가 330원이다. 레파글리나이드와 유사하게 3제요법시 고가의 1제는 불인정되고 인슐린과 병용 치료는 인정되지 않는다. 과거에는 설펜요소제로 조절되지 않는 환자만 인정했으나 현재는 1차 약제로도 선택할 수 있다.

2. 글리타존계통의 약물

인슐린의 감수성을 증가시키고 인슐린 저항성을 감소시키는 새로운 계열의 경구 혈당 강하제로서 간의 당 신생을 감소시키고, 지방조직에서 포도당산화와 지방합성을 촉진하며 근육에서 글리코겐합성과 해당작용을 증가시키고 혈중 중성지방과 유리지방산 농도 및 혈압을 감소시킨다. 특히 고 인슐린혈증의 인슐린 저항성 상태에서 효과가 우수하다고 알려져 있다. 초기에 개발된 트로글리타존은 간독성이 2% 이상의 환자에서 발생하고 일부에서 심한 간부전이 발생한 경우가 있어 2000년 3월에 사용이 중단되었다. 현재 우리나라에서는 로시글리타존과 피오글리타존이 임상에서 사용되고 있다. 작용 기전은 핵수용체이자 전사인자인 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)에 강한 선택성을 갖는 강력한 효현제로 작용을 하여 PPAR를 활성화시켜 당수송체 유전자의 발현을 증가시키고 ob 유전자, TNF- α , 간 글루코키나제의 발현을 억제하여 결국 혈당을 감소시킨다. 피오글리타존은 PPAR- γ 뿐만 아니라 PPAR- α 까지 활성화시킨다. 글리타존제제는 평균 혈장량을 6~7% 증가시키고 이로 인한 희석효과로 혈액소 수치도 3~4% 정도 떨어뜨린다. 글리타존제제 투여 환자의 약 5%에서 혈장량 증가로 부종이 발생하므로 울혈성심부전 NYHA class III, IV 환자에서는 글리타존 치료를 하지 않아야 하며 class I, II의 심부전 환자에서 투여 시에는 정기적으로 심부전에 대한 평가가 필요하다. 로시글리타존과 피오글리타존은 각각 0.2%와 0.25%의 간효소 수치의 증가가 보고 되는데, 이는 위약을 투여 받는 군과 거의 차이가 없는 수준이었으며, 아직 급성 간부전의 보고는 없었다. 그러나 미 FDA는 글리타존제제를 투여할 때는 2개월마다 간기능 검사를 하도록 권고하고 있다.

1) 로시글리타존(아반디아정, 글락소스미스클라인)

로시글리타존은 1999년 5월 FDA공인을 받아 현재 제 2형 당뇨병 치료에서 단독요법 또는 설펜요소제, 메트포르민 혹은 인슐린과의 복합요법으로 사용이 증가하고 있다. 로시글리타존은 경구 투여 1시간 후 혈중 최고치에 이르고 음식물 섭취는 로시글리타존의 흡수에 영향을 미치지 않는다. 혈중 반감기는 3~4시간이며 투여 7일 정도에 혈중 농도가 평형상태에 도달한다. 주로 간에서 대사되어 64%는 소변으로 23%는 대변으로 배설된다. PPAR- γ 에 친화력이 매우 높고 간기능에는 크게 영향이 없으며 지방세포에서 lipoprotein lipase의 발현을 유도하고 포도당 수용체인 GLUT-4를 증가시킨다. 로시글리타존은 뚜렷한 중성지방 강하효과는 보이지 않는다고 하며, 저밀도지단백과 고밀도지단백에는 영향을 미치지 않는다. 로시글리타존은 하루 2 mg으로 시작하여 최대 8 mg까지 투여할 수 있다. 제 2형 당뇨병의 혈당조절, 향상을 위한 식사요법 및 운동요법의 보조제로 쓰이며 정당 4 mg의 제제로 되어 있다. 1일 4 mg으로 시작해 8~12주 이후에도 효과가 없을 경우 1일 8 mg까지 증량이 가능하다. 과민증, 제 1형 당뇨병, 당뇨병성 케톤산 혈중에서는 금기이다. 체중증가, 간효소치 상승, 상기도 감염, 두통, 요통, 피로, 부비강염, 설사 등의 부작용이 있을 수 있다. 3제 요법 시 급여 인정이 되지 않고 글리보벳등 합성제제 투여 시 비급여 처방하게 되어있다. 설펜요소제 1종 또는 바이구아나이드 1종과 병용 투여는 인정되나 단독투여는 보험에서 불인정되고 인슐린과 병용 투여 시에도 불인정된다. 하루 4 mg까지 인정된다. 글락소스미스클라인에서 시판하고 보험수가는 1690원이다.

2) 피오글리타존(엑토스정, 릴리)

피오글리타존은 1999년 7월에 FDA공인을 받아 사용되고 있는 약제로 경구 투여 2시간에 혈 중 최고 농도에 도달하며 반감기는 3~7시간이다. 대사는 주로 간에서 이루어지며 사이토크롬 P-450 효소가 작용한다. 피오글리타존은 중성지방을 9% 감소시키고 고밀도지단백을 12~19% 증가시킨다. 저밀도지단백도 10% 정도 증가시키나 저밀도지단백을 산화가 덜 되는 형태로 전환시켜 전반적으로는 동맥경화 예방에 유익한 방향으로 변화시킨다. 또한 피오글리타존은 피하지방에서 지방전세포(preadipocyte)

의 지방세포로의 분화를 촉진시킨다. 내장지방에는 이러한작용이 관찰되지 않았다. 피오글리타존은 PPAR- γ 뿐만 아니라 PPAR- α 까지 활성화시켜 인슐린 저항성 개선효과뿐 아니라 지질 수치 개선효과도 있다. 인슐린 저항성 개선의 결과로 포도당 흡수의 증가 및 간의 포도당생성을 감소시키는 효과가 나타나지만 인슐린분비를 증가시키지는 않는다. 약의 작용이 나타나기 위해서는 2~3개월 정도 투여하여야 한다. 국내에서는 엑토스라는 상품명으로 시판되고 있으며 하루 15 mg으로 시작하여 45 mg까지 투여할 수 있다. 제제는 15 mg/T로 되어있으며 1일 1회 15 mg으로 시작해 30 mg까지 증량할 수 있다. 제 1형 당뇨병 환자, 당뇨병성 케톤산증 환자, 이 약 성분에 과민성이 있는 환자에서는 금기이며 혈색소감소, 상기도 감염, 두통, 부비강염, 근육통, 부종의 부작용이 있을 수 있고 쿠마딘이나 경구피임제와 약물 상호작용을 일으키니 주의하여야 한다. 보험수가는 1,215원이다. 3제 요법 시 비급여되고 글리보벳등 합성제제 투여 시에도 비급여된다. 설펜요소제 1종 또는 바이구아나이드 1종과 병용 투여 시 하루 15 mg까지만 인정되고 단독투여는 공식적으로 보험 불인정, 인슐린과 병용 투여 시에도 불인정된다.

결 론

아직 당뇨병 완치의 방법은 없는 상태에서 당뇨병 환자뿐 아니라 합병증으로 고생하는 환자도 폭발적으로 증가하고 있으므로 당뇨병 환자의 조기진단 및 적절한 투약으로 엄격한 혈당관리를 하여 합병증을 예방하는 것이 당뇨병치료의 목표일 것이다. 당뇨병 환자는 일차진료에서도 쉽게 접할 수 있고 다양한 약제가 개발되어 있으므로 적절한 약제를 선택하여 처방함으로써 당뇨병 환자의 삶의 질을 향상시키는데 노력하여야 할 것이다.

게재목록

- 2004년 1월 : 두드러기
- 2004년 2월 : 관상동맥 질환의 외래치료
- 2004년 3월 : 폐결핵의 약물치료(중폐증심으로)

게재예정목록

- 2004년 5월 : 빈혈의 진단 및 치료
- 2004년 6월 : 일테르기 비염의 치료지침-ARIA 개정판