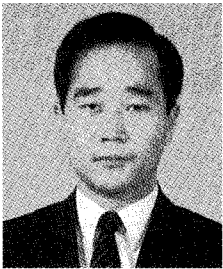


경구혈당강하제의 부작용과 치료



김 동 선

한양대학병원 내분비 내과 전임강사

자신이 복용하는
약물의 이름과
간단한 약리 지식,
부작용에 대해
알고 있어야 한다.

당뇨병 치료제의 발견

고대부터 조갈증 등 여러 가지 이름으로 불리어져 오던 당뇨병에 대한 약물 치료는 당뇨병의 원인과 그 병리 양태가 조금씩 밝혀지고 여러 화학 물질을 이용한 혈당 조절의 가능성을 차츰 생각하게 되면서 시작되었다. 공교롭게도 그 시작은 다른 질환 치료를 위해 약물을 사용하는 도중 우연히 심각한 저혈당 증세의 발생을 발견하고 이 약물의 부작용을 당뇨병환자에서 혈당 감소의 목적으로 시도하여 사용한 것이 그 처음이 되었다.

경구혈당강하제는 1926년 독일에서 신타린이라는 약물이 개발되어 처음 당뇨병환자의 치료에 쓰여진 것이 그 시초이다. 그러나 그 결과는 심한 약제 독성으로 인하여 이 약제

는 더 이상 사용하지 못하게 되었고, 제 2차 세계대전 종전 후 아주 우연한 기회에 지금까지도 흔히 쓰이게 되는 새로운 경구혈당강하제를 개발하게 되었다.

포성과 신음이 한창이던 2차 세계대전 중 독일군 점령하의 한 프랑스 지방에서는 당시 장티푸스가 창궐하였는데 그 시절에는 원시적인 수준의 설파제 외에는 변변한 항생제가 없었으며, 이 만연하는 장티푸스를 치료하기 위해 설폰아마이드 유도체의 항생제를 사용하게 되었다.

그리고 그 중 몇몇 환자에서 발작과 심지어 혼수상태까지 빠지는 부작용을 경험하게 되었고 이러한 부작용은 포도당을 주입함으로써 해소되는 것이 관찰되었다.

그 후 전쟁이 끝나고 폐렴 치료를 위해 좀더 개량된 설폰아마이드 제제가 개발되었는

데 이 약물 역시 저혈당의 부작용이 있음을 알게 되었고 급기야는 이러한 약물이 나타내는 부작용의 효과가 당뇨병을 치료하는데 긍정적으로 쓰여질 수 있을까 하는 연구를 시작하게 되어 설폰요소제의 당뇨병 치료제로서의 역사는 시작된 것이다.

이 설폰요소제군의 약물들은 그 후 계속 개량되어 지금까지도 가장 많이 쓰이는 약물군으로 자리를 잡았으며 많은 당뇨병환자들에게 익숙한 다이아비네스, 다오닐, 다이아미크론, 유글루론, 다이그린, 글루레노름 등이 이에 속한다.

당뇨병 치료제의 부작용

현재 상용되는 설폰요소제 계열 약물들의 부작용 발생은 과거 초기에 비하면 그 빈도나 정도가 상당히 감소되어 약 1~2% 정도의 발생율을 보인다.

피부외의 부작용으로는 피부 발진, 소양증이 가장 흔한데 대부분 일시적인 증세로 끝나나 드물게 결절성 홍반, 다형성 홍반, 자반증, 광과민증 및 박탈성 피부염 같은 심한 피부 질환도 나타날 수 있어 약물복용을 중단해야 하는 경우도 있다.

백혈구 감소증, 적혈구 형성부전, 용혈성 빈혈 같은 혈액 이상 소견, 황달이나 담즙울체, 구역, 구토 같은 간장 이상 소견, 그 외 두통, 빈맥, 홍조 같은 소견을 드물게 볼 수 있고 이 경우도 설폰요소제 사용을 중단하여야 한다.

임신한 산모가 복용시 아직 어떠한 부작용에 관한 보고는 현재까지 없지만, 동물 실험에서 기형아의 발생 보고가 있어 임신 중 당뇨병 치료시에 이 약제의 사용 중단과 대신 인슐린주사요법이 절대적으로 추천된다.

설폰요소제의 실제적으로 가장 흔하고 심각한 부작용은 설폰요소제 고유의 약효에서 기인하는 혈당강하 효과가 지나쳐 저혈당에 빠지게 되는 것이다. 이러한 설폰요소제 유발성 저혈당의 유발인자로는 고령, 음식섭취 감소, 신장, 간 및 심맥관계 질환 등 다른 질환이 병발된 경우가 알려지고 있다.

따라서 설폰요소제를 복용 중인 환자가 의식 혼미나 신경장애 증상을 보이는 경우 즉시 혈당검사를 하여야 하며 설폰요소제만 복용하면서 혈당조절 하는 경우에도 인슐린주사요법시 처럼 항상 저혈당의 발생 가능성을 염두에 두고 대비하여야 한다.

저혈당 발생시는 의식이 명료하여 음식물 섭취가 가능한 경우에는 설탕 약 10그램에 해당되는 당분을 섭취하고 필요시에 간식을 먹게 하지만 증세가 심하여 의식이 혼미할 정도까지 됐을 경우는 가능한 빨리 병원에서 포도당 주사를 맞아야 한다.

특히 혈중 반감기가 길어 작용시간이 긴 다이아비네스 같은 약물은 다른 설폰요소제보다 저혈당 발생 빈도를 3~5배 더 높이고 신장에서 항 이뇨 호르몬의 작용을 증진시켜 체내 수분 저류 같은 심각한 부작용을 일으킬 수 있어 그 사용에 신중을 기해야 한다.

심한 저혈당의 가장 중요한 치료방법은 예

방이다.

설폰요소제를 치료약제로 선택할 경우에는 치료 초기에 소량부터 시작하여 점진적으로 늘려 나가야 하며 특히 노인에서는 저혈당 발생 유무에 관해 좀 더 주의깊은 관심이 요구된다.

설폰요소제 사용할 때에 환자의 약 10~20%는 사용 초기부터 약효를 보이지 않는 1차성 실패가 나타날 수 있는데 이 경우는 반드시 인슐린으로 치료해야 하는 제 1형 인슐린 의존형 당뇨병에서 치료방침이 잘못 선택된 경우이거나 그 외는 원인을 확인하기가 쉽지 않은 경우가 대부분이다.

실제 임상에서 많이 보게 되는 경우는 기존에 설폰요소제로 잘 조절이 되다가 수년 후 약효를 상실하게 되는 2차성 실패로 설폰요소제를 복용하는 환자에서 매년 5~10%의 빈도로 나타난다. 그 기전은 아직 확실하지 않으며 아마도 췌장의 인슐린 분비능력에 장애가 있는 것으로 생각되며 실제 설폰요소제의 사용을 중단해야 하는 제일 흔한 원인이 된다.

따라서 설폰요소제의 부작용과 효과에 관련하여 이 제제의 사용이 금기되어야 하는 경우는 임신부, 과거력상 설폰요소제 혹은 유사 제제에 심한 부작용이 발생되었던 환자, 간장이나 신장 질환이 심하여 저혈당 발생 확률이 높은 환자, 제 1형 인슐린 의존형 당뇨병환자,

그리고 심한 감염, 외상, 혹은 스트레스 상태 하에 놓인 환자 등이 해당된다.

설폰요소제와 함께 당뇨병환자에서 광범위하게 쓰여지는 또 다른 약제는 비구아나이드 제제와 알파글루코시다제 억제제이다.

비구아나이드 제제는 설폰요소제처럼 췌장에서 인슐린 분비를 촉진시켜 혈당을 감소시키는 작용을 하지 않고, 대신 간이나 근육 같은 말초조직에서 기왕에 분비된 인슐린의 감수성을 증진시켜 인슐린의 작용을 강화시킴으로서 혈당조절의 효과를 자아낸다.

이 제제의 첫 출발도 설폰요소제처럼 우연히 구아니딘이라는 물질 중독시에 나타나는 저혈당의 발생에서 힌트를 얻어 1960년대에 처음 당뇨병 치료를 목적으로 제조되었으며 유럽에서 계속 쓰여져 왔다.

한국에서도 최근에는 처방이 흔하게 행해지고 있는 이 비구아나이드 제제들은 유럽지역과 달리 미국에서는 수년 전에야 미국 식품 의약국의 공인을 받아 상용화되었는데 이 제제가 개발되고 20년이나 지난 후에 늦게 미국 식품의약국의 공인을 받게된 데에는 이 제제가 갖는 심각한 부작용에 그 이유가 있다.

초기에 개발된 비구아나이드 제제 중 펜포르민 같은 약물은 드물지만 유산혈증을 유발하여 치명율이 50%가 넘는 심각한 부작용을 나타낼 수가 있어 많은 의사들이 처방을 꺼려왔었고 요즘 개량되어 발매되는 메트포르민(글루코파지, 글루코닐, 글루퍼민 등)은 이러한 위험성을 상당히 감소시켜 미국 식품의약국의 승인을 받게 되었다.

그러나 메트포르민도 유산혈증 발생 위험

률이 상당히 줄기는 하였지만 여전히 상존해 있어 유산혈증의 위험이 조금이라도 있는 경우 즉, 심한 감염, 탈수, 수술시 등에는 사용을 금하며 비교적 고령이나 간, 신장 및 심혈관 질환이 있는 경우에도 피하는 것이 좋다.

만약 메트포르민 복용 중인 환자가 과호흡, 쇼크 증세 등 유산혈증이 의심되는 증세가 조금이라도 나타나면 즉시 복용을 중단하고 병원에서 필요한 검사와 처치를 받아야 한다.

그 외 부작용으로서는 위통, 설사 및 체중 감소가 올 수 있으나 음식물과 함께 복용을 하여 그 발생율을 줄일 수 있다.

최근의 당뇨병 치료제

마지막으로 당뇨병 약으로 최근 흔하게 처방되는 아카보스(글루코바이), 보글리보스(베이슨) 같은 알파글루코시다제 억제제에 대해 언급하면, 이는 일차적으로 소장에서 사람이 보통 음식으로 섭취하는 이탄당이나 전분 같은 복합 탄수화물의 소화와 흡수를 지연, 방해시켜 식후 고혈당 및 고인슐린혈증을 감소시키는 작용을 하며, 콜레스테롤도 감소시킬 수 있어 대부분 식이요법이나 다른 치료제의 보조요법으로 많이 쓰여지고 있다. 이 약제의 주된 부작용으로는 흡수되지 않은 탄수화물이 대장균에 의해 발효되어 가스가 많이 생겨 고창(방구)이 많이 나거나 복부 팽만감, 구역, 설사 등이 있을 수 있으며 전반적으로 심각한 부작용은 없는 편이어서 큰

부담없이 쓰여지는 편이다.

실제 미국 같은데에서는 의사의 처방 없이도 슈퍼마켓 같은데서 쉽게 살 수 있다.

알파글루코시다제 억제제 자체로는 저혈당이 유발되지 않으나 드물게 인슐린주사와 같이 처방되는 경우에 이 알파글루코시다제 억제제를 금방 먹은 상태에서 공교롭게 그 전에 맞은 인슐린 효과가 지나쳐 저혈당 증세가 발생했을 때 설탕물 섭취 같은 응급 대책이 효과를 볼 수 없는 경우가 있을 수 있다.

이는 이 알파글루코시다제 억제제가 응급 처방으로 먹은 설탕물도 즉각 흡수시키지 않아 혈당을 급속히 회복시키지 못할 가능성이 있으며 이때 저혈당이 바로 호전 기미가 보이지 않으면 포도당 주사를 통해 혈당을 상승시키도록 해야 한다. 그리고 장폐색의 병력이 있거나 심한 소화, 흡수 장애가 있는 경우는 사용하지 말아야 한다.

이제까지 전술한 바와 같이 당뇨병 치료제로 쓰이는 약물들은 전부 다소간의 부작용을 나타낼 수 있으며 간혹 심각한 부작용을 유발하기도 하는데 실제로는 과소 평가되는 경향이 있다. 당뇨병은 평생을 관리, 조절해야 하는 만성병으로 장기간의 약물 복용을 요구한다.

따라서 자신이 복용하고 있는 약물의 이름과 간단한 약리 지식, 그리고 부작용의 가능성과 그 대책을 충분히 주지하고 있어야 함이 절대로 필요하다 하겠다. **DAK**