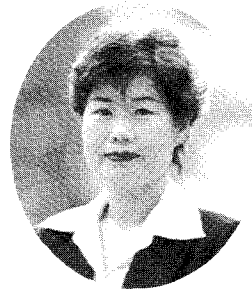


최신의학상식



뇌졸중을 유발시킬 수 있는 감기약; 페닐프로판올아민(PPA) 함유 제제

Potential Apoplexy Cold Drugs; Phenylpropanolamine (PPA) Preparation



덕성여자대학교 약학대학
박명숙

식품의약품안전청(식약청)은 2004년 8월 1일자로 페닐프로판올아민(PPA) 성분이 함유된 167개 품목에 대해서 사용을 중지하고 시중에서 유통되고 있는 의약품들을 신속하게 수거 및 폐기하도록 하는 한편, 제조·수입·출하를 전면 금지토록 조치하였다.

이 발표를 전후해서 식약청(KFDA)은 여론의 빗발치는 비판을 받게 되었다. 왜냐하면 이미 4년 전에 미국식품의약국(FDA)에서는 PPA성분을 식욕억제제로 사용할 경우 출혈성 뇌졸중이 발생할 가능성이 있다고 경고하였는데 우리는 너무 늦장 대응한 것이 아닌가하는 등의 비판의 소리가 컸었기 때문이었다. 이 일로 식약청은 보건복지부의 감사를 받았고, 식약청장이 사임하기에 이르렀다. 이번 사건을 계기로 보건의료계의 종사자는 물론 일반인에 이르기까지 PPA에 관심을 갖게 되었다.

현재 의약시장에는 약리 활성을 갖는 의약품들이 많이 유통되고 있지만 그중 이번에 사회적 물의를 일으키게 된 PPA 성분에 대해 좀더 알아볼 필요가 있다. 필자는 PPA란 어떤 의약품인지 또 이와 관련된 감기약들은 어떤 제제로 생산되었는지 등에 대해 살펴보고자 한다.

1. PPA의 개발 배경

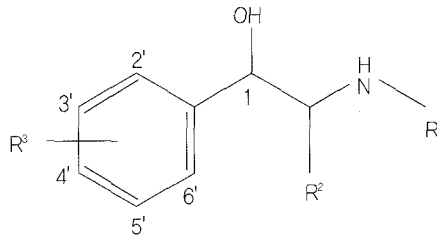
1926년 마황에서 분리된 에페드린이 허가를 받아 약으로 나오자 중국으로부터 마황을 공급받으려는 경쟁이 치열해졌다. 이 경쟁으로 마황의 가격이 상승했으므로 기관지 천식 증상을 나타내는 알레르기 환자가 약을 구하는데 문제가 발생했다. 이때 로스엔젤레스의 알레르기 전문의인 조지 피너스는 그의 실험실의 젊은 화학자 고던 엘러스에게 값싼 에페드린 대체품을 찾아주기를 부탁했다. 엘러스는 몇 개의 화합물을 합성하여 캘리포니아 대학의 약리학 실험실로 보내서 효과를 실험했다. 그 결과 1928년 여름까지 페닐에틸아민을 발견할 수 있었으나 이는 경구투여로는 효과가 없었다.

1930년대까지 많은 제약기업들이 아드레날린 및 에페드린과 관련된 구조의 약에 관심이 있었다. 이들은 새로운 구조를 합성했고 동시에 이전에 슈톨츠, 뢰비, 데일 등이 합성했던 화합물을 재실험했다. 그 결과 미국의 스미스클라인프렌치 (SKF)의 비충혈제거제 페닐프로판올아민(PPA), 독일의 베링거의 페닐에프린 등등이 출현하게 되었던 것이다.

2. 구조-활성 상관관계

에페드린, PPA, 페닐에프린 및 페닐에틸아민들은 구조적인 유사성이 발견되어 현재는 페닐에탄올아민계 교감신경 흥분제로 분류되고 있다.(표 1) 이 부류에 속하는 교감신경 흥분제가 높은 활성을 나타내기 위한 기본 골격 구조는 β-페닐에틸아민으로 1급 또는 2급의 아민(aliphatic amine)이 2개의 탄소를 사이에 두고 치환기가 붙은 벤젠고리와 연결되어 있는 구조를 하고 있다. 공통된 기본구조 외에 결합된 치환기에 따라 작용기전, 수용체에 대한 선택성 및 작용지속시간이 다르다.

표 1. 페닐에탄올아민계 교감신경 흥분제의 예



약물	R ¹	R ²	R ³	주요 수용체 활성 α Receptor	주요 수용체 활성 β Receptor
에페드린	CH ³	CH ³	H	N, P	B, C
페닐에틸아민	H	H	H	-	-
페닐에프린	CH ³	H	3'-OH	N, P	-
페닐프로판올아민(PPA)	H	CH ³	H	N	-

※ N: Nasal Decongestion (비충혈제거작용), P: Pressor (혈관수축작용), B: Bronchodilator (기관지확장작용), C: Cardiac (심장수축작용)

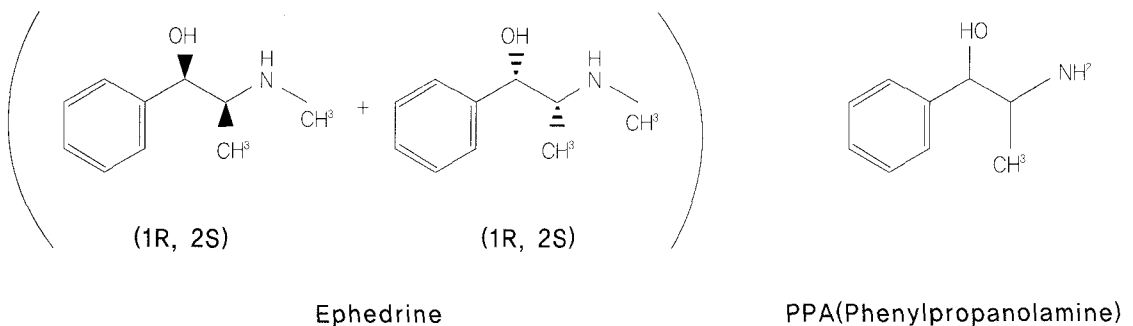
3. PPA는 아드레날린성 효능제이다

심장, 기관지 및 모세혈관의 평활근에 존재하는 아드레날린성 수용체에 결합하여 일련의 생리반응을 유발하는 물질을 아드레날린성 효능제라고 한다. 천연 아드레날린이나 에페드린은 선택성이 부족하여 심장이나 혈관을 수축시키며 동시에 기관지를 이완시킨다. 따라서 높은 선택성을 가지며 동시에 활성이 증가된 물질이 약으로 개발되었다. 혈관의 수용체(알파1-아드레날린성 수용체)에만 선택적으로 작용하는 물질이 항저혈압제 및 비충혈 제거제로 개발되었고 기관지 수용체(베타2-아드레날린성 수용체)에 선택적으로 작용하는 물질이 기관지 확장제로 개발되었다. PPA는 알파1-아드레날린성 수용체(α receptor)에만 선택적으로 작용을 나타내므로 비충혈제거작용과 혈압을 높이는 작용을 갖게 된 것이다.

4. PPA와 에페드린의 구조적 유사성 및 차이점

에페드린은 마황에서 분리된 알칼로이드로 phenyl ring에 치환기가 없어 COMT의 기질로 사용되지 않으며, MAO에 의해 대사되지 않으므로 경구용으로 우수한 약효를 나타낸다. 또한 phenyl기에 수소결합에 관여하는 치환기가 없어 극성이 작으므로 뇌혈관 장벽을 카테콜보다 훨씬 잘 통과하는데 이 때문에 흥분제로 사용되어 왔으며, 뇌에서의 작용과 관련해 부작용도 보인다.

구조적으로 에페드린은 2개의 부제탄소가 있어 4개의 입체이성체가 존재하며 (1R, 2S)와 (1R, 2S)의 혼합물인 erythro-racemate를 에페드린이라 부르며 이를 약물로 사용한다. 천연 에페드린은 D-(-)-에페드린으로 이는 간접 활성을 가질 뿐 아니라 직접활성에 필요한 (1R, 2S)-형태를 가지고 있어 4개의 이성체중 가장 강한 직접활성을 나타내며, (1S, 2R)-형태는 주로 간접 활성을 갖는다. 에페드린은 에피네프린과 유사한 약리작용을 나타내며 그 활성은 에피네프린보다 다소 약하나 작용지속시간이 더 길고 경구투여 시 활성이 우수하다. 기관지확장제, 심장흥분제, 비충혈제거제, 혈관수축제 등으로 널리 이용된다.



PPA는 화학구조상 에페드린과 유사하나, 차이점은 에페드린이 2급아민인데 반해 PPA는 1급아민이라는 것이다. 이와 같은 화학구조상 차이에 의해 PPA는 에페드린보다 혈관수축작

용은 약간 더 강하고, 독성과 중추 흥분작용은 더 약하게 나타난다. 이 약물은 에페드린 대신으로 비충혈제거제로 널리 사용되어왔다. PPA는 에페드린보다 작용지속시간이 더 길고, 또 경구투여시 안정성이 높다.

5. PPA의 물리화학적 성상

- 성분명: 페닐프로판올아민 염산염
(phenylpropanolamine hydrochloride)
- 분자식: $C_9H_{13}NO$, HCl = 187.7 g
- 유럽약전(EP): 흰색 또는 거의 흰색 결정성가루. 물이나 알코올에 잘 녹으며 디클로로메탄에는 잘 녹지 않는다.
- 미국약전(USP): 흰색 결정성가루. 약간의 방향성 냄새가 난다. 이약 1 part는 물 1.1 part, 알코올 7.4 part, 클로로포름 4,100 part에 녹는 정도이다. 3% 수용액의 산도는 4.2~5.5를 나타낸다. 차광 밀폐용기에 저장해야 한다.

6. PPA의 비충혈제거작용 (Nasal Decongestion)

α -아드레날린성 효능약은 널리 알러지와 비염이 있는 환자나 감기에 걸린 급성비염환자에게 비충혈제거제로 이용되어 왔다. 이들 약물은 비점액의 양을 감소시킴으로써 공기의 흐름을 원활하게 한다. 이는 비강조직의 정맥내에 있는 α -아드레날린성 수용체에 작용함으로써 점액 분비량을 감소시키는 것이다.

7. PPA의 식욕감퇴작용

PPA는 다른 약물들과 다르게 약물의 중독성 및 탐닉성의 증거가 보이지 않으면서 식욕을 감퇴시킨다.

8. 부작용 및 주의사항

비충혈제거를 위해 α -아드레날린성 효능약은 경구적으로나 전신적으로 투여되어 왔다. 경구로 사용되는 에페드린은 때때로 중추신경계 부작용을 일으킨다. 에페드린의 입체이성질체인 슈도에페드린(pseudoephedrine)은 중추신경계 자극이나 혈압상승 및 맥박상승작용이 덜하다. 교감신경 흥분성 비충혈제거제는 고혈압환자 및 전립선비대증환자에게 사용해서는 안된다.

MAO억제약을 복용하는 환자에게도 주의가 필요하다. 왜냐하면 예로 티라민(tyramine)은 간접적으로 교감신경계에 작용하는 아민으로 혈압을 올라가게 한다. 이것은 많은 음식에 상당량 들어있다. 예로 치즈, 소의 간, 절인 청어와 같은 음식이다. 티라민은 음식속의 티로신과

페닐알라닌이 세균에 의해 탈카르복시화되어 생성된다. 보통사람은 장벽에 충분한 MAO효소가 존재하므로 비활성대사물로 분해된다. 그러나 MAO억제약을 복용하는 환자는 티라민이 대사되지 않고 흡수되므로 혈압이 갑자기 올라가게 된다. 그 결과 피부 발진, 두통, 뇌내출혈이 있을 수 있다. MAO억제약과 감기약으로 널리 이용되고 있는 에페드린, PPA, 페닐에페드린과 같은 교감신경계에 작용하는 약물 간에 상호작용이 있을 수 있다.

조절이 어려운 고혈압이나 허혈성심장 질환을 가진 환자들은 일반적으로 교감신경흥분제가 들어있는 민간약이나 OTC 품목(over-the counter products)의 사용을 피하도록 권고하고 있다.

9. PPA의 약물상호작용의 예

MAO억제제를 복용하는 환자에게 특히 hypertensive crisis 현상이 일어날 수 있으며, 다른 약물과 병용할 경우 나타나는 약물상호작용의 예는 다음과 같이 보고되었다.

- Amantadine과 PPA를 복용한 환자에게 정신장애가 나타났다.
- Antipsychotics를 PPA 50mg과 함께 복용한 여성환자에게 비정상적 심장 파동이 나타났다.
- Antivirals를 OTC제제로 된 PPA와 함께 투여한 환자에게 hypertensive crisis가 나타났다.
- Bromocriptine과 PPA를 함께 복용한 환자에게 고혈압과 생명을 위협하는 합병증이 보고되었다.
- NSAIDs중 인도메타신을 하루 PPA 85mg을 몇달 동안 복용한 여성 환자에게 투여했을때 심각한 고혈압이 나타났다.

10. PPA의 약물대사

PPA는 위장관을 통해 쉽게 흡수되며 경구투여 후 1-2시간 후 최고 혈중 농도에 도달한다. 간에서 대사되어 활성형인 하이드록시 대사체로 변화한다. 투여용량의 80~90%는 24시간 내에 배설된다. 혈중 반감기는 약 3~5시간이다.

11. PPA의 용도 및 적응증

- PPA는 교감신경에 간접작용하며 에페드린과 비슷하나 중추신경에 작용하는 것은 차이가 있다.
- PPA는 염산염으로 비충혈을 제거하기 위해 경구로 투여되며, 기침이나 감기 증상을 제거하기 위하여 자주 복합제로 사용된다.
- 비충혈제거를 위해 하루 3~4회 경구로 25mg까지 사용하며, 하루 최대 150mg까지 복용할 수 있다.(미국)
- 기타 : PPA는 비만을 치료하기 위한 식욕감퇴제로 이용되어 왔다. 그러나 이를 위해서

는 더 이상 권장하지 않는다.

12. PPA함유 감기약 사용중지 등 조치의 근거

식약청은 8월 1일자로 PPA성분이 함유된 75개업체 감기약 167종에 대해 전면 사용 중지 및 신속 수거, 폐기토록하고 제조, 수입 출하를 전면 금지 조치하였다고 밝혔다. 식약청은 이미 지난 2001년 4월 PPA 성분을 식욕억제제로 사용하는 것을 금지하고, 하루 최대복용량이 100mg을 초과하는 복합제나 단일제를 사용할 수 없도록 조치한 바 있다.

이 조치는 PPA 함유 감기약의 복용 시 출혈성 뇌졸중이 발생할 가능성을 배제할 수 없으며 특히 장기 복용하거나 고혈압 등 출혈 소인을 가진 환자는 위험성이 증가할 수 있다는 2002년 3월~2004년 5월까지 진행된 한국제약협회의 연구사업 보고서에 따른 것이라고 밝혔다.

이 연구사업은 서울대학교 의과대학 신경과 윤병우 교수가 책임을 맡고 있으며, 환자군 996명, 대조군 1,911명을 대상으로 환자-대조군 연구를 하였고, 보고서에 따르면 감기약에 함유된 PPA의 복용이 출혈성 뇌졸중의 위험성을 증가시킬 가능성이 충분하며 이는 30세 이상의 모든 연령에서 공통된 현상으로 특히 여성에게서 뚜렷하다고 결론지었다.

13. PPA 대체 성분인 슈도에페드린 및 페닐에프린

감기약 시장은 PPA제제 파동 이후 대체물질의 개발과 한방제제가 각광을 받는 등 재편될 움직임을 보이고 있다. 제약업계는 비충혈제거를 위한 PPA 대체성분으로 슈도에페드린과 페닐에프린으로 보고 이를 활용한 제품개발에 적극 나서고 있다.

에페드린의 입체이성질체인 슈도에페드린은 PPA제제와 약리작용에서 유사하나 부작용이 적다는 점에서 시장이 확대될 것으로 전망된다. 슈도에페드린은 감기 등 각종 자극에 의한 비강 및 기관지 충혈을 제거하는 혈관 수축작용과 기관지확장작용을 지닌 교감신경흥분제로 PPA와 달리 혈압상승이나 중추신경 자극 등의 부작용이 적다.

14. PPA 함유 제품 목록

유한양행의 콘택600 및 현대약품의 시노카S 등 자세한 내용은 식약청 홈페이지(www.kfda.go.kr)에서 확인할 수 있다.

현재 PPA 함유 감기약에 대한 제약업체들의 수거 및 폐기 활동이 순조롭게 진행되고 있다.

결론

약물은 어떤 것이든지 약작용과 부작용이 함께 나타난다. 이는 약물이 인체와 반응하도록 설계된 화학물질이기 때문이다. 약물은 사용량에 따라 명약이 되기도 하고 독약이 되기도 한

다. 약물이 인체에 위해를 끼치지 않기 위해서는 약용량을 반드시 지켜야 한다. 어떤 약물은 사용량에 따라 다른 용도로 이용되기도 한다. PPA의 경우에도 비만자들에게 식욕감퇴제로 사용하기 위해 일회 100mg이상의 제제가 이용되어 왔고, 종합감기약의 한 성분으로는 일회 25-40mg정도가 사용되었다.

PPA성분은 탁월한 비충혈제거제로 60여년동안 사용해온 장수약물 중의 하나이지만 다른 약물과 병용 투여 시 혈압상승의 부작용이 보고 된 바 있어, 이미 4년 전에 식약청은 100mg 이상 함유제제에 대해 생산금지의 조치를 취했다. 약물은 인종간에 편차가 있으므로 우리나라 실정에 대한 연구가 필요하여 국내 우수연구진에게 PPA제제에 대한 연구 용역을 주게 되었다. 식약청의 PPA함유 감기약의 사용중지 조치는 PPA제제의 국내 연구진의 결과를 토대로 중앙약사심의위원회의 보건전문가 집단의 의견을 반영한 합리적이고 신중한 일이었다.

언론계, 정계 등에서 식약청의 PPA 조치와 관련 전후를 살피지 않고 지나치게 예민하게 반응했던 것은 보건행정에 대한 신뢰를 떨어뜨리고 국민들을 불안하게 만들었다. 현재 우리의 보건의료 행정과 연구도 국제적으로 떨어지지 않는 수준이다. 앞으로, 보건의료계 종사자들은 더욱 분발하여 국민의 신뢰를 회복하도록 더욱 노력해야 할 것이다.

