

혈당강하제 약료 (4)

Metformin 제제와 경구 혈당강하제 병용요법

저자 신용문

대한약사회 학술위원
약학정보원 학술자문위원

개요

경구용 혈당강하제는 인슐린 분비결함과 인슐린 저항성(Insulin resistance)을 개선하는 다양한 약물들이 단일 또는 병용요법으로 사용되고 있다. 제2형 당뇨병 치료에는 Metformin이 1차 선택약으로 추천되고 있으며, 단일요법뿐만 아니라 병용요법에서도 가장 많이 사용되고 있다.

Metformin은 다른 혈당강하제에 비해 저혈당의 위험이 적고, 체중증가 부작용이 낮은 장점이 있다. 이런 특징과 장점으로 인해 Metformin과 다른 작용기전을 가진 혈당강하제의 복합제가 출시되어 사용되고 있다.

키워드

혈당강하제, Metformin, 단일요법, 병용요법, Metformin 복합제, AMPK, Lactic acidosis, VitB12

1. Metformin

Metformin은 1918년 Guanidine의 혈당강하작용 발견 후 1957~1960에 Metformin, Buformin, Phenformin이 개발되었으나 Metformin을 제외한 나머지 성분은 lactic acidosis 부작용으로 인해 1970년에 회수된 후 1995년부터 전 세계적으로 Metformin이 널리 사용되고 있다.

(1) 작용기전

① Metformin의 혈당강하기전은 주로 간의 당생성 억제와 근육에서 인슐린저항성(Insulin resistance)을 개선하는 데 있으며, 이외에도 혈관 등 다양한 효과에 대해 연구가 계속되고 있다. Metformin의 작용기전은 <표1>과 같다.

<표1> Metformin 작용기전

부위	작용기전	효과
간	<ul style="list-style-type: none">포도당 신생성 억제글리코겐 분해 억제	<ul style="list-style-type: none">Hepatic Glucose Overproduction(HGO) 억제공복혈당 감소 가능
근육	<ul style="list-style-type: none">포도당 섭취 및 사용 증가GLUT4 전위 증가	<ul style="list-style-type: none">말초의 인슐린 감수성(Insulin sensitivity) 증가말초 당이용 증가
지방세포	<ul style="list-style-type: none">지방산 산화 감소AMPK 활성화	

② Metformin은 AMPK(AMP-activated protein kinase) 활성화, GLUT4의 수 및 활성증가, 간의 glycogen 합성 증가 등의 기전을 통해 혈당강하작용을 나타낸다.

③ AMPK(AMP-activated protein kinase) : 세포 내의 대사조절에 중요한 기능을 하며, 간의 ATP생성 pathway를 활성화하고, ATP 소모 pathway를 차단하는 작용을 한다. 분포부위는 췌장, 간, 골격근, 심장, 지방 등이며 근육과 심장에서 특히 중요한 기능을 한다.

(2) 특징

① Metformin은 췌장 β -cell에 대한 인슐린 분비자극 효과가 없으므로 저혈당의 발생이 적은 특징이 있으며 말초의 인슐린 저항성을 개선함으로써 췌장 β -cell에 대한 당독성을 감소시킴으로써 간접적으로 인슐린 분비능을 증대시키는 효과를 나타내게 된다.

② Metformin은 혈당감소효과와 관계없이 혈관합병증 예방 가능성이 있고, 다양한 대사관련 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 혈중 GLP-1의 증가와 Metformin의 각종 대사효과가 관련된다는 보고도 있다.

③ Metformin의 효능¹⁾은 평균 당화혈색소(HbA1c)를 1.5% 정도 감소시키고, 혈청지질이나 유리지방산을 감소시키며, 약 2~3kg 정도의 체중 감소효과도 보고되고 있다.

2. Metformin 병용요법

(1) 병용요법

① Metformin은 다른 혈당강하제에 비해 저혈당의 위험이 적고, 체중증가 부작용이 낮은 장점이 있다. 이런 특징과 장점으로 인해 당뇨병 관리에 관한 ADA와 EASD의 공동권고안에서 첫 치료는 생활습관개선과 함께 Metformin을 투여하고, 당화혈색소(HbA1c) 7%에 도달하지 않는 경우 다른 기전의 혈당강하제나 insulin을 병용하도록 권고하고 있다.

② 혈당강하제 선택의 전통적인 방법은 단독요법을 최대용량까지 사용한 후 병용요법을 고려하는 것이었으나 최근에는 초기부터 서로 다른 작용기전을 가진 약제를 병용함으로써 단독요법 최대용량으로 인해 나타나는 부작용을 최소화하고 혈당조절 효과도 기대하는 방법이 선택되기도 한다. 이런 약료변화로 인해 두 가지 서로 다른 성분의 복합제인 혈당강하제가 출시되어 사용되고 있다.

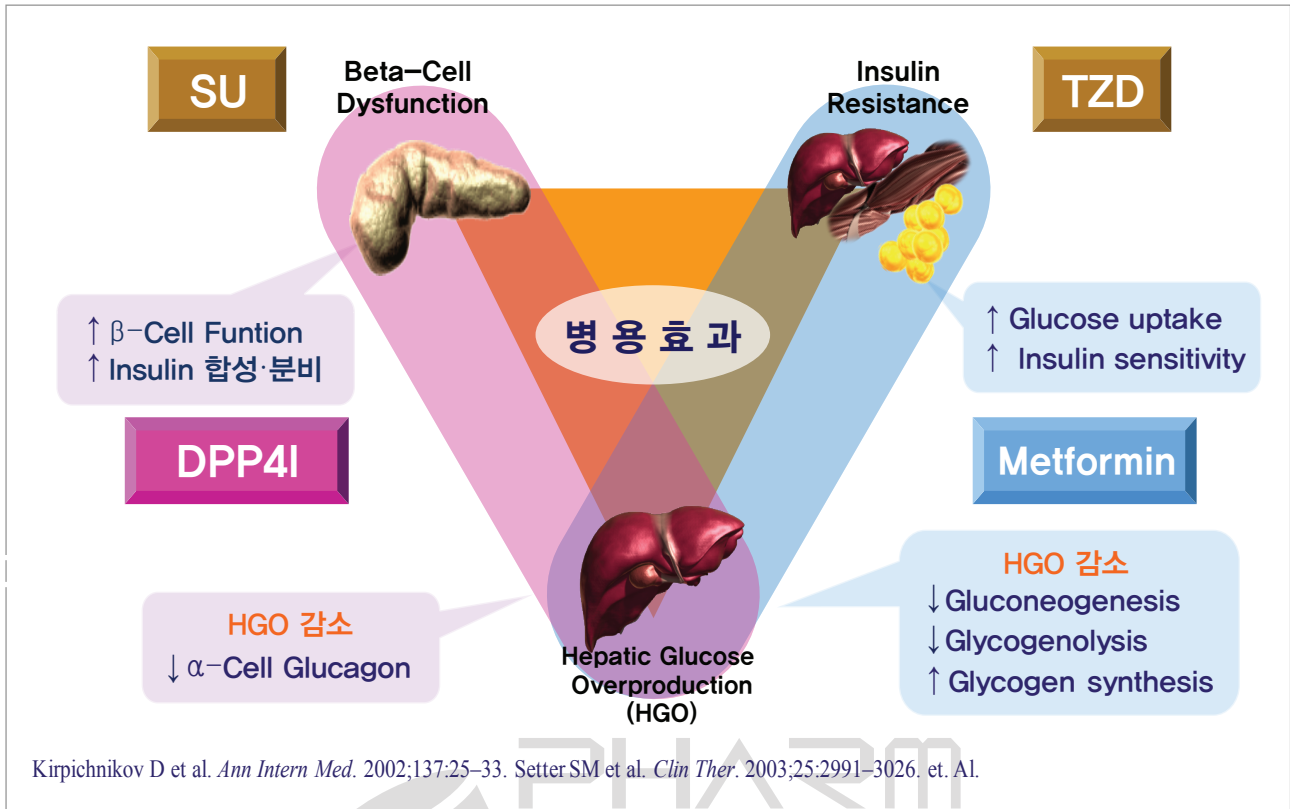
③ 제2형 당뇨병의 병태생리에서 주요 장애는 췌장의 인슐린 분비장애, 간의 포도당 신합성 증가, 표적장기 또는 말초조직(근육, 지방 등)의 인슐린저항성(Insulin resistance) 등인데 Metformin은 이 중 두 가지(간의 포도당 신합성 증가, 말초 인슐린저항성 개선)에 작용하므로 단일요법뿐만 아니라 다른 약제와 병용요법을 할 경우 상승작용을 기대할 수 있다. <그림1>에서 보는바와 같이 Metformin과 DPP4-1의 병용요법으로 '췌장-간-말초'에 모두 작용하는 효과를 얻게 된다.

1) * 연구 중인 Metformin 효능

① 암발생 방지효과에 관해 최근 많은 역학연구들에서 보고되고 있다. (인슐린저항성 개선에 의한 'Insulin-IGF-1-Cancer' 축에 이로운 역할을 할 것이라는 이론)

② AMPK 경로의 활성화가 여러 가지 암에서 새로운 치료전략으로 제시되고 있어 metformin의 새로운 효능에 관심이 모아지고 있다.

〈그림1〉 Metformin 병용요법



(2) Metformin 복합제

현재 사용되고 있는 Metformin 복합제는 〈표2〉와 같다.

〈표2〉 Metformin과 병용요법

병용 약물	종류	품목
Met + SU	+ Glibenclamide	글루코반스정
	+ Gliclazide	글루파콤비정
	+ Glimepiride	아마릴엠정, 아마릴멕서방정
Met + MEG	+ Mitiglinide	다디아엠
Met + TZDs	+ Pioglitazone	엑토스메트
	+ Rosiglitazone	※ 사용중지
MET+DPP4i	+ Saxagliptin	콤비글라이즈서방정
	+ Sitagliptin	자누메트정
	+ Vildagliptin	가브스메트정

3. 복약지도 주의사항

(1) 용법

- ① 각 제제별 용법 확인, 식사와 관계 등
- ② 다이아엠정(제이더블유중외제약)은 식전 tid, 나머지 복합제는 모두 식사와 함께 복용

(2) 부작용

- ① 저혈당 주의 및 대처방법 복약지도
- ② Metformin 복용으로 인한 Vitamin B12 흡수저하(주의 사항 확인!)

약사 Points

1. 혈당강하제 종류 및 기전

- 1) ‘혈당강하제(1) – 경구용 혈당강하제 개요’ 참고
- 2) ‘혈당강하제(2) – DPP4-I & GLP-1 제제’ 참고
- 3) Metformin 복합제 종류

2. Metformin 병용요법

- 1) Metformin 작용기전과 AMPK 이해
- 2) 병용요법의 장점과 단점

::참고문헌::

Joseph L Evans, Oral Agents, Incretins and other "Non-Insulin" Pharmacologic Interventions for Diabetes, 2010, <http://diabetesmanager.pbworks.com>
 Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. Diabetes Metab 2003;29:6S44-52. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug. Mol Cancer Ther 2010;9:1092-9. Bosi E. Metformin—the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us. Diabetes Obes Metab 2009;11 Suppl 2:3-8.