



소강당

# Long-Acting Opioid와 Short-Acting Opioid : 만성통증조절에 적절한 사용

김 철 민

가톨릭의대 호스피스완화학과 / 가정의학과

## 1. Abstract

최근 들어 만성 비암성 통증관리를 위한 마약요법이 골관절염, 신경병증성 통증, 그리고 요통증을 포함하는 다양한 통증조절에 널리 쓰이고 있다.

short-acting opioid와 long acting opioid는 처방하는 사람이 더 효과적으로 환자 개인의 기능적인 목표뿐 아니라 질과 통증의 일시적 개요에 근거한 만성통증을 조절할 수 있도록 도와왔다.

short-actiong opioid와 long actiong opioid가 환자들에게 특별한 이익을 제공하고, 둘 중 어느 것도 다른 것들 보다 뛰어나지 않다는 것을 암시한다.

## 2. Introduction

계대로 엄선된 환자를 살펴보면, 마약성 진통제는 널리 쓰이는 것으로 인식하고 있으며 때로는 다양한 만성통증관리에 있어서 필수적이며 매우 중요한 것으로 인식하고 있다.

최근 만성 비암성통증을 가진 다양한 그룹의 환자들이 opioid를 더 많이 사용하고 있는 것을 볼 수 있다. 마약의 역사적 오명과 오용가능성을 가진 마약을 처방하는 것에 대한 의사의 두려움에도 불구하고, opioid는 비암성 통증증후군의 영역에서 점점 널리 쓰이고 있고, 그 개념 또한 다양한 명성 있는 단체에 의해 지지되고 있다.

이것은 아마 이 약을 가지고 임상시험을 하는 것에 큰 기여를 할 것이다. 환자의 needs에 맞게 치료방법을 더 적합화시킬 수 있는 다른 LAO와 SAO제제의 가능성과 모든 장기 치료의 올바른 인식은 위험성과 수익성과의 비율을 고려하는 것을 요구한다.

게다가 주로 다양한 만성통증환자들에게 처방되는 NSAIDs와 같은 약물들은 상당한 심혈관계 부작용 위험과 관련 있어, 이것은 많은 만성통증을 관리하는 opioid의 역할로 관심을 갖게 한다. 또한 비록 신경통증관리가 임상적 과제로 남아있지만, 최근 신경통, 고통스러운 당뇨병성 신경통 상태에서 multidrug로써 opioid 역할을 지지한다. Health care를 공급하는 사람들은 타당한 증거와 그들이 해본 임상적 경험에서 어떻게 opioid를 잘 사용했는지에 대한 지침서를 제출해야 한다.

많은 수의 제한된 시험은 관절염, 요통, 다양한 신경병증성 통증과 같은 골격근의 질병에서 다른 opioid들의 효능을 입증했다. 그러나 임상시험은 real life의 행동을 반영하는 것과, 어떻게 opioid를 선택하고 이용 가능한 치료를

환자의 needs에 맞게 position하는지에 대한 실질적 guidance를 제공하는 것에 실패한다. 최근 체계적으로 행해진 검사에서 opioid치료와 만성통증조절시 일상에서 장기간 사용되는 제제들을 지지하는 임상시험 data 평가의 어려움을 강조한다.

### 3. LAOs and SAO in chronic pain management

임상의들이 마약요법에 적당한 환자 후보자를 선택할 때 소실 반감기, 진통제의 onset, 진통효과 지속시간 등 다양한 요소들을 고려하여 opioid 약들을 선택한다. 임상의들은 다양한 opioid agonist 중에 하나를 선택해야 하고 또한 LAO와 SAO 둘 중 하나를 택해야 한다. LAO란 길게 작용하는 opioid를 말하며 methadone, levorphanol 등이 이에 속한다.

LAO의 약물동태학적 특성은 SAO에 비해 상대적으로 약 처방 빈도를 줄이고, 일반적으로 무통증 시간을 8~72 유지한다. 즉, LAO는 일관된 통증레벨을 유지하거나, non-opioid 치료요법이 계속해서 실패한 환자의 장기간에 걸친 치료에 큰 효용성을 가진다. 그러나 앞의 의견에 대한 증거는 약하며, 적절한 선택은 주로 임상적인 판단과 환자개인별 평가에 의존한다. 많은 LAO는 modified releas를 통해 무통증을 유지시킨다. 또한 LAO는 약물복용에 대한 향상된 순응성과 환자들이 복용시간 사이에 계속 시계를 쳐다보는 것을 막을 수 있는 가능성을 제공한다.

이와 반대로, SAO는 일반적으로 2~4시간의 작용기간을 갖고 종종 통증이 일정하지 않은 환자에 초기 복용량 titration동안 사용된다.

SAO를 가지고 titration하는 것은 아마 환자들이 오랜 기간 동안 부작용으로 불편함을 느끼는 것을 예방한다. 또한, 많은 환자들의 초기용량은 처방된 LAO의 강도보다는 훨씬 약하기 때문에, titration목적으로 사용하는 SAO를 필요하게 만들 것이다. SAO로 초기용량과 titration을 한 후, 환자는 종종 LAO의 동등 양으로 전환된다. (ATC-around the clock/prn이 필요한 경우 SAO를 계속 사용하기를 원하는 환자 있음.) 참고로, transdermal fentanyl은 opioid를 사용해보지 않았던 환자들에겐 금기라는 것을 주의해야 한다.

경구용 transmucosal fentanyl citrate와 fentanyl buccal tablet과 같은 rapid-onset opioid (ROO)로 알려진 SAO그룹은 암과 관련된 돌발성통증을 위한 약으로 만들어 졌다. ROO의 약물동태학적 특성을 보면 작용의 빠른 onset과 offset을 가지고, 돌발성 통증을 효과적으로 관리하는 것을 볼 수 있다. 그러나 특정 치료는 이 약을 처방할 때 꼭 FDA승인을 받아야 하고 현재는 오직 암과 관련된 돌발성 통증 치료에만 승인이 나있다.

만성 비암성통증을 가진 환자의 돌발성통증에 ROO사용의 허용은 다르다. 비록 단기사용 시 이 약들의 효용과 안전이 증명되어있지만, 여전히 장기간 사용했을 때 효용과 오용가능성에 대한 걱정이 있다.

### 4. relative efficacy of LAOs and SAOs in long-term treatment

직접적으로 LAO와 SAO의 만성통증 조절을 비교한 연구는 거의 없고, 또한 두 종류의 opioid가 무통증, 삶의 질, 이탈행위 예방에 다소 이익이 있다는 강력한 문헌도 없다. 예를 들어, controlled-release (CR) oxycodone을 하루에 두 번 12시간마다 투약하는 것과 immediate release (IR) oxycodone/acetaminophen을 매 시간마다 투여하는 것을 만성 골 관절염을 가진 167명의 피시험자에게 투여하는 것을 비교할 때 통증점수에서 별 차이가 없다는 것을 알 수 있다. CR vs IR oxycodone의 다른 연구에서 비슷한 진통효과는 만성요통환자 47명에서 치료 10일째까지 관찰됐다.



즉, 암성통증과 요통을 지닌 환자에게 oxycodone IR을 하루 4번 복용 vs oxycodone CR 하루 2번 복용하는 것에 대한 두 가지 연구는 두 formulations가 환자의 80%이상은 안정적인 무통증 level에 도달할 수 있다고 결론짓는다.

몇몇 문헌들은 LAO와 SAO 각각의 benefit의 차이점을 명확히 식별하는데 실패했다. 비암성통증에 이런 약들의 효용성과 안전성에 초점을 맞춘 review들 중 하나는 2,500명 이상의 환자를 대상으로 한 무작위로 뽑은 시험 16개와, 8개의 관찰연구를 조사했다. 불충분한 증거는 LAO와 SAO 중 한쪽이 더 효과적이거나, 하나가 나머지 하나보다 더 부작용과 관련되어 있는가를 결정할 수 있게 여기게 했다. 임상시험은 훌륭한 처방/투약계획을 세우고, 환자들의 통증 관리를 위한 장기간 치료계획을 알아내기 보단, 주로 무통증의 효력을 입증하거나 안전성, 내성을 profiling 하는 등 구체적으로 약에 대한 질문의 대답으로 구성된다. 게다가 임상시험은 상대적으로 16주 이하로 짧은 기간 동안 진행되어 opioid의 장기간 사용에 대한 충분한 근거를 제시하지 못한다. 따라서 임상시험의 review들이 만성 통증에 두 종류의 opioid의 장기간 사용을 금기시하거나 지지하는 구체적인 증거를 제공하지 못하는 것은 어쩌면 당연한 일일지 모른다. 많은 review는 연구의 부족과 결과물의 불일치를 입증하기 때문에 이 약물을 매일 사용하기 위한 증거를 모호하게 한다.

임상연구와 일상치료에서 보았듯, 만성통증의 불편함을 감소시키는 것에 대한 opioid의 효능은 대부분 인정하지만 일상에서의 임상시험 데이터, 만성통증조절, 장기적 사용에 대한 관련성은 여전히 많은 질문으로 남아있다.

## 5. 결 론

적절한 물질의 선택과 약물처방, 신중한 적정, 계속 진행되고 있는 평가에 대한 관심은 만성 비암성통증의 다양한 치료의 안전하고 효과 있는 물질로써 opioid에 대한 증가된 허용을 초래했다. 환자의 특징이나 성공적인 opioid 치료를 위한 predictive test의 부재된 상황에서 단기간의 임상시험은 임상가가 구체적인 환자에게 이 약의 안전성과 효용성을 밝힐 수 있는 유일한 방법이다. opioid 임상시험은 만약 시간이 지나도 효과에 대한 꾸준하고 체계적인 follow-up 평가를 포함하는 전반적인 관리계획이 짜여져 있으면 매우 많은 성공 가능성을 가지고 있다. Opioid 치료는 아마 보조진통제와 함께 행동의, 정신의, 기능적인, 건강회복치료들을 포함한 것을 통해서 최대한 적합하게 될 것이다.

게다가 SAO와 LAO제제의 허용가능성은 환자들의 요구에 맞게 치료를 tailoring 할 수 있게 허용한다. 치료의 개별화는 확고한 복용일정에 지나치게 매어있는 것을 줄여줘, 그들의 통증이나 약을 복용하는 것 보다는 환자들이 일상생활과 활동에 더욱 집중할 수 있도록 도와준다. 이것은 전반적으로 행동 조절 프로그램의 한 부분으로 자리 잡고 있으며, “병과 관련된 행동”을 줄이는 것과 만성통증과 관련된 장애에 대한 인식을 올바르게 하는 것이 목표이다.

만성통증에 있어서 환자들의 욕구를 충족시키지 못하고, 만성통증과 관련한 data들간의 차이가 많이 있다. 발표된 증거들은 opioid약들의 효용과 안전성을 입증하지만, 종종 제제를 선택하거나 장기의 이익의 예측가능성에 대한 실질적인 지침을 제공하는 것은 실패한다. 방법론적으로 접근하면, 여러 다른 종류들로 이뤄진 모집단이 잘 구성된 opioid치료의 장기간 임상시험이 요구된다. 그러한 시험들은 임상가가 부적절한 통증조절을 경험하고 있거나, 진통제의 효능에 부적절하게 노출되어 있는 환자 집단의 통증조절을 향상시킬 수 있도록 도울 것이다.

소강당

# 새로 바뀐 당뇨병의 약물 요법

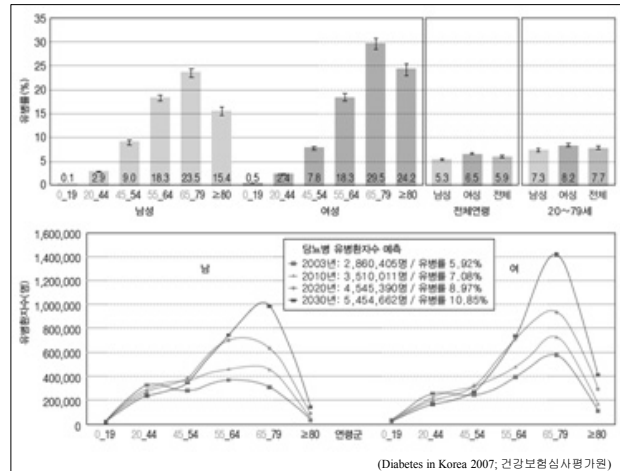
유 병 옥

순천향대학교 서울병원 가정의학과

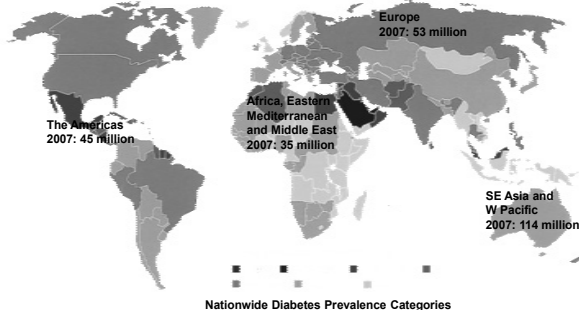
## 일차의료 당뇨병의 역학

- 당뇨병은 신부전증, 망막병증, 신경병증 등의 합병증을 일으키며, 심, 혈관 질환의 주요 위험인자, 우리나라 사망요인 5위 (2007년 기준).
- 인구 10만 명당 22.9명이 사망 (2007년 기준).
- 2003년 우리나라 성인(20~79세) 당뇨병 유병률 7.7%(2,694,220명)
- 당뇨병 유병 환자 예상 2010년 351만명(전 인구의 7.08%), 2020년 455만명(8.97%), 2030년 545만명(10.85%)

(Diabetes in Korea 2007; 건강보험심사평가원)

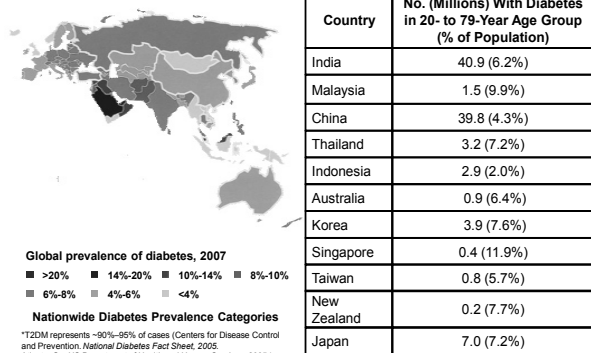


## 전세계적으로 2억4천6백만 명

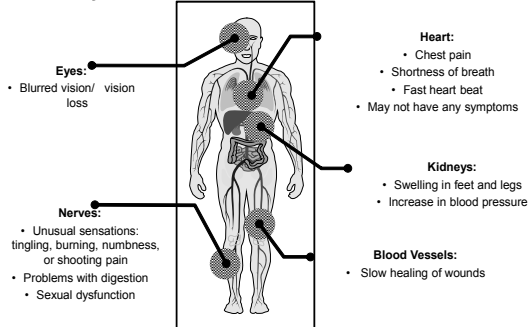


\*T2DM represents ~90%-95% of cases (Centers for Disease Control and Prevention, National Diabetes Fact Sheet, 2005, Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, 2005.)  
Adapted from International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2nd ed. 2003; 3rd ed. 2006.

## 아시아 주요 국가 당뇨 유병률



## Diabetes Can Cause Problems in Many Parts of the Body: What Problems Can You Look For?



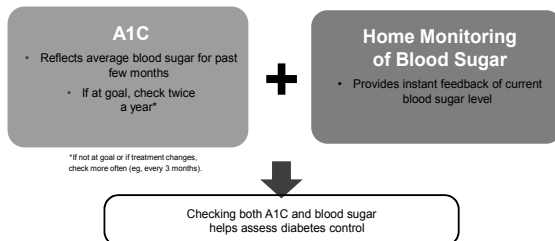
American Diabetes Association. Diabetes Care. 2010;33(suppl 1):S11-S61.

## Diabetes “ABCs”

**A** for A1C Test  
**B** for Blood Pressure  
**C** for Cholesterol

National Diabetes Education Program. Know your diabetes ABCs. (A1c, blood pressure, and cholesterol). <http://ndep.nih.gov/Have-diabetes/KnowYourABCs.aspx>. Accessed 30 April 2010.

## Checking Both A1C and Blood Sugar Is Important



\*If not at goal or if treatment changes, check more often (eg, every 3 months).

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2010;33(suppl 1):S11-S61.

## How Does A1C Compare with Blood Sugar Readings?

A1C (%)	Average Blood Sugar* (mg/dL)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

\*ADA target fasting sugar level: 70-130 mg/dL.

Adapted with permission from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2010;33(suppl 1):S11-S61.

## Criteria for the diagnosis of diabetes

1. **A1C ≥6.5%.** The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.\*
- OR
2. **FPG 126 mg/dl (7.0 mmol/l).** Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.\*
- OR
3. **Two-hour plasma glucose 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT.** The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose solution in water.\*
- OR
4. **In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose 200 mg/dl (11.1 mmol/l).**

\*In the absence of unequivocal hyperglycemia, criteria 1–3 should be confirmed by repeat testing.

## Use of A1C to diagnose diabetes

- A1C ≥6.5% → diagnostic cut value
- Method certified by National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)
- Relationship between A1C and the risk of retinopathy is similar to glucose based tests
- Abnormal RBC turnover → Can't use A1C
- Rapidly evolving diabetes → Can't use A1C
- Practicality > low sensitivity of A1C → Useful

## Use of A1C to diagnose diabetes

- If + -> Repeat test for conformation
- If repeat + -> Diagnose diabetes
- If repeat - -> after 3-6 months F/U test
- If two different tests are discordant(A1C+, FPG-)
  - > Repeat + test and diagnose diabetes based on confirmation test

## Categories of increased risk for diabetes

- FPG 100–125 mg/dl (5.6–6.9 mmol/l) [IFG]
- 2-h PG on the 75-g OGTT 140–199 mg/dl (7.8–11.0 mmol/l) IGT
- A1C 5.7–6.4%

\*For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of the range and becoming disproportionately greater at higher ends of the range.

## Medication Options for Korean Diabetic Patients

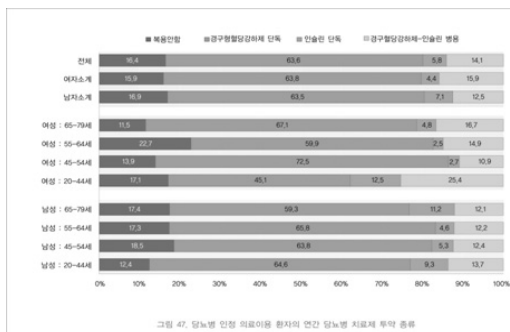


그림 47. 당뇨병 진단을 위한 환자의 연간 당뇨병 치료제 투약률

당뇨병 치료제연구 TFT 보고서, Diabetes in Korea 2007

## Korean Diabetic Patients: Treatment Period

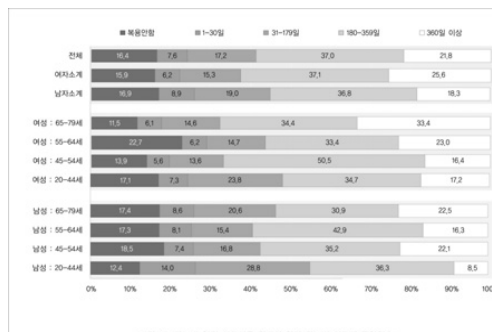
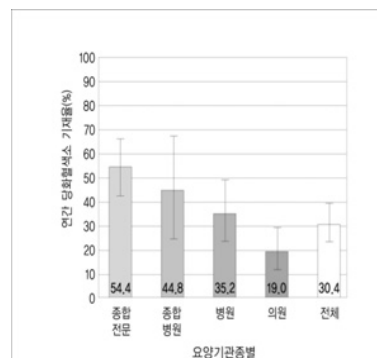


그림 48. 당뇨병 진단을 위한 환자의 연간 당뇨병 치료제 투약률

당뇨병 치료제연구 TFT 보고서, Diabetes in Korea 2007

## Low Examination Rate of Korean Diabetic Patients: HbA1c



당뇨병 치료제연구 TFT 보고서, Diabetes in Korea 2007

## Korean Diabetic Patients Target Achievement Rate: HbA1c, BP, LDL

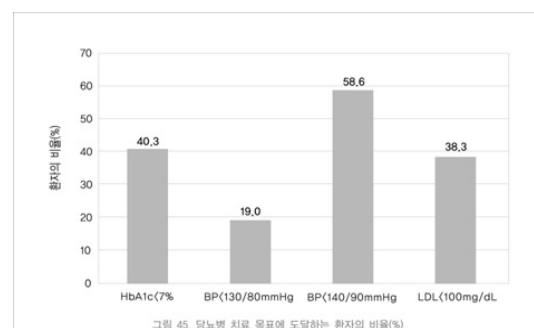
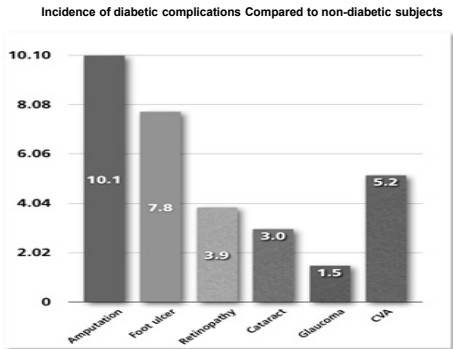


그림 49. 당뇨병 치료 목표에 도달하는 환자의 비율

당뇨병 치료제연구 TFT 보고서, Diabetes in Korea 2007

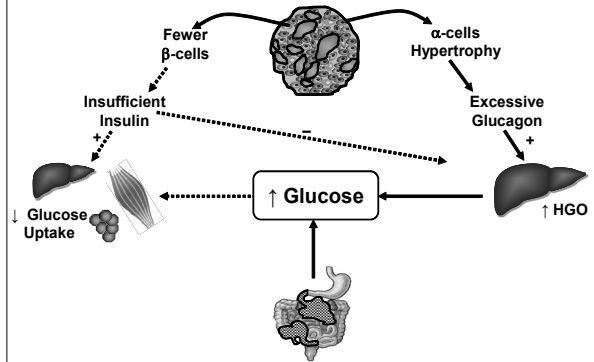


## Burden of Diabetic Complications



Diabetes in Korea, 2007

## 췌장의 섬세포(Islet cell) 이상



HGO=hepatic glucose output  
Adapted from Ohneda A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46: 504-510; Gomis R, et al. *Diabetes Res Clin Pract*. 1989; 6: 191-198.

## 당뇨병 치료 지침

Glycemic Control	
HbA1c	<7.0%
Preprandial plasma glucose	70-130 mg/dL
Postprandial plasma glucose	<180 mg/dL
Blood pressure	<130/80 mmHg
Lipids	
LDL-Cholesterol	<100 mg/dL (<70 mg/dL)
Triglycerides	<150 mg/dL
HDL	Men: >40 mg/dL; Women: >50 mg/dL
Aspirin therapy	Adults, age of 30-40 y
Smoking cessation	Universal

Diabetes Care 2009;29:S10

## 당뇨진단에서의 HbA1c 사용

- HbA1c  $\geq 6.5\%$  이상이 당뇨 진단
  - 반복 HbA1c 검사를 통한 확진
  - 당뇨의 증상이 있으면서 FPG  $> 200$  mg/dL 인 경우 확진을 위한 검사는 불필요
- HbA1c 검사를 할 수 없는 상황이라면 기존의 결과를 이용
- 임신부에서는 신뢰 할 수 있는 검사 방법이 아님
- 당뇨전 상태에서 예방적 중재로 HbA1c  $\geq 6.0\%$  을 추천
- HbA1c: 장기간 혈당 수치 측정에서 공복 혈당 보다 변동 이 적어 신뢰 할 수 있으며, 하루 중 어느 시간에도 채혈 가능 환자에게 보다 편리한 검사법

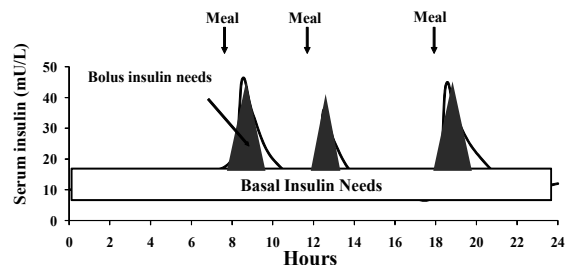
July 2009, International Committee, American Diabetes Association & International Diabetes Federation

## 성인 당뇨병 환자의 혈당조절 목표

- HbA1c를 7% 이하로 낮추면 미세혈관병증, 신경병증을 줄일 수 있다.  
임신을 제외한 HbA1c의 목표는 7%이다.(A)
- 당뇨병이 진단된 후 HbA1c 를 7% 이하로 조절하면 대혈관 합병증 위험을 줄일 수 있다. (DCCT 및 UKPDS 연구를 연장하여 추적 결과)  
대혈관 합병증 감소를 일반적 혈당 관리 목표는 HbA1c의 목표는 7%이다.(B)

(원규장 : Korean J Fam Med. Vol. 30, No. 3 Suppl 2009, DIABETES CARE, VOLUME 32, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2009)

## Normal Insulin Secretion

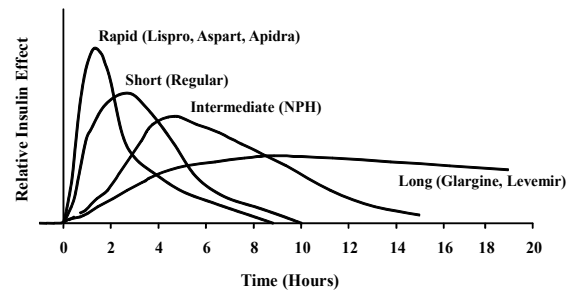


Kendall DM. *N Engl J Med* 322:898, 1990  
Copyright 2009 International Diabetes Center, Minneapolis, MN, USA

## 인슐린 치료

인슐린 종류	작용 시점	최대 작용 시점	효과 점검 시점
<b>Bolus Insulin</b>			
Lispro (Humalog)	<15 min	0.5-1.5 h	2 h
Aspart (Novolog)	<15 min	0.5-1.5 h	2 h
Glulisine (Apidra)	<15 min	0.5-1.5 h	2 h
Regular	30-60 min	2-3 h	4 h (next meal)
<b>Basal Insulin</b>			
Glargine (Lantus)	~1 h	peakless	10-12 h
Determir (Levemir)	1-2 g	peakless	10-12 h
NPH	2-4 h	6-10 h	8-12 h
<b>Mixtures</b>			
70/25 NPL/Lispro	<15 min	Dual	
50/50 NPL/Lispro	<15 min	Dual	
70/30 NPA/Aspart	<15 min	Dual	
70/30 NPH/Regular	0.5-1 h	Dual	

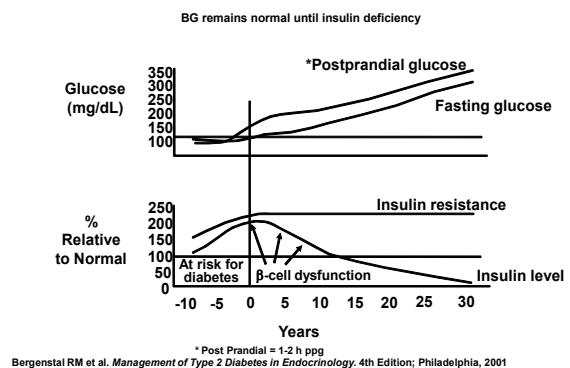
## Insulin Time Action Curves



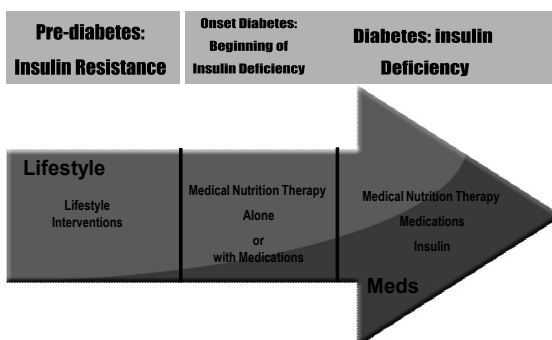
## Type 1 Diabetes: Insulin Adjustments

- Mealtime (prandial) insulin dose based on:
  - Insulin-to-carbohydrate ratios
  - Correction factor (supplemental dose): uses the 1800 Rule for rapid-acting insulin to add to mealtime insulin doses
    - $1800 \div \text{total daily insulin dose} = \text{blood glucose} \downarrow$  from 1 unit of rapid-acting insulin
- Example
  - $1800 \div 60 \text{ units} = 30 \text{ mg/dL}$
  - 150-180 mg/dL +1 unit of rapid-acting insulin
  - 180-210 mg/dL +2 units
  - 210-240 mg/dL +3 units
  - 240-270 mg/dL +4 units
  - 270-300 mg/dL +5 units

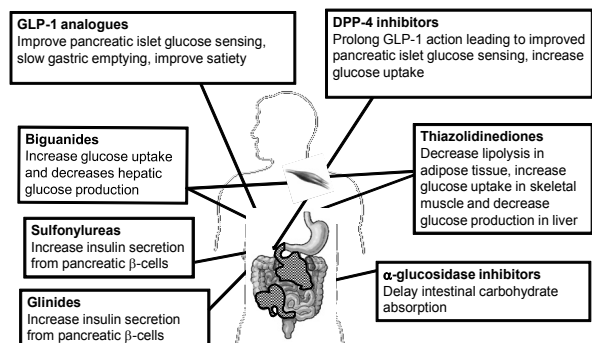
## Type 2 Diabetes: A Progressive Disease



## Type 2 Diabetes: A Progressive Disease



## 제 2형 당뇨병 인론 과 약물 작용 기관



DDP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1; T2DM=type 2 diabetes mellitus  
Adapted from Cheng AY, Fantus IG. CMAJ. 2005; 172: 213-226.  
Ahren B, Foley JE. Int J Clin Pract 2008; 62: 8-14.



## 제 2형 당뇨 치료제

Class	Route	Example	Action	↓ A1c
<b>Insulin Increasing:</b>				
Sulfonylureas	Oral	Glyburide, glipizide, glimepiride	↑ Insulin	1-2%
Non-sulfonylurea secretagogues	Oral	Repaglinide, nateglinide	↑ Insulin	1-1.5%
Insulin	Injection		↑ Insulin	
GLP-1 agonists	Injection	Exenatide	↑ Insulin ↓ Glucagon ↓ Gastric emptying ↑ Satiety	1%
DDP-4 inhibitors	Oral	Sitagliptin, Vildagliptin	↑ Insulin ↓ Glucagon	.6- .8%
GLP = glucagon-like peptide DPP = dipeptidyl peptidase				

## 제 2형 당뇨 치료제

Class	Route	Example	Action	↓ A1C
<b>Other Target Actions:</b>				
Biguanides	Oral	Metformin	↓ Hepatic glucose output; ↓ Insulin resistance	1-2%
Alpha-glucosidase inhibitors	Oral	Acarbose, miglitol	↓ CHO absorption	.5-1%
Thiazolidine-diones	Oral	Pioglitazone, rosiglitazone	↓ Insulin resistance	1-1.5%

Inzucchi, 2009

## 제 2형 당뇨 치료제

계열(주요작용기전)	WHO (DDD)	추천 대상환자	주의사항
성분			
Sulfonylurea 계(인슐린 분비 증가)			
Glibenclamide	10mg	BMI <30kg/m <sup>2</sup> FPG 140~250 mg/dL 이내	케톤증 또는 케톤산증, 간장애 (정상치의 3배, 신장질환 Cr>2.0mg/dL)
Gliclazide	160mg		
Glimepiride	2mg		
Glipizide	10mg		
Gliclazide	60mg		
Meglitinide 계(인슐린 분비 증가)			
Mitiglinide	-	식후 고혈당	당뇨병성 케톤산증, 간기능 이상인 환자에서는 용량조절 필요
Nateglinide	360mg		
Repaglinide	4mg		
Biguanide 계(당생성 저하)			
Metformin	2g	FPG 140~250 mg/dL 비만인 당뇨병 환자	유산증 노인, 신장질환(Cr>1.5mg/dL(남), Cr>1.4mg/dL(여), 방사선조영검사제에 용량조절 및 주의 필요
• GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1, GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, BMI : Body Mass Index, FPG : Fasting Plasma Glucose			
• WHO(DDD): 성인에게 주적용량 치료에 필요한 하루 평균 유지 용량을 가정한 것으로, 개별환자의 치료용량은 DDD와 다를 수 있으며 개별 환자의 특성(나이, 체중)과 약동학적 특성을 고려하여야 함.			

## 제 2형 당뇨 치료제

계열(주요작용기전)	WHO (DDD)	추천 대상환자	주의사항
성분			
Thiazolidinedione 계(인슐린 저항성 감소)			
Pioglitazone	30mg	대사증후군 위험인자를 가진 환자	당뇨병성 케톤산증, 심부전(NYHA분류 3,4)시 급기, 매우 심한 골다공증 또는 골질의 위험이 매우 높은 경우 사용시 주의 요함
Rosiglitazone	6mg		
α-glucosidase inhibitor 계(당 흡수 감소)			
Acarbose	300mg	단독요법시 당화혈색소 <8%, 식후 고혈당 180~225mg/dL	신질환(Cr>2.0mg/dL), 간질환, 영증성 정질환
Voglibose	-		
DPP-4 inhibitor 계(GLP-1, GIP 농도유지)			
Sitagliptin	100mg	-	-
Vildagliptin	100mg		

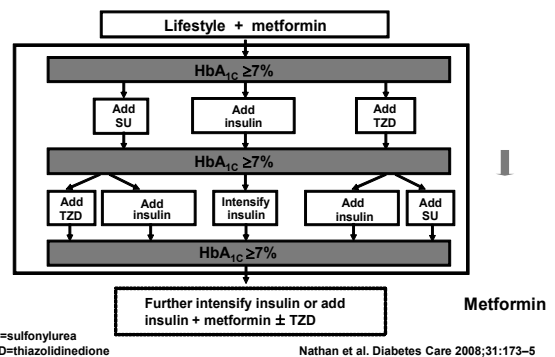
당뇨병 진료지침\_대한당뇨병학회 2007, WHO ATC code  
(<http://www.who.int/atcddd/>)  
Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition, Cecil medicine 23rd

## 혈당 조절 목표

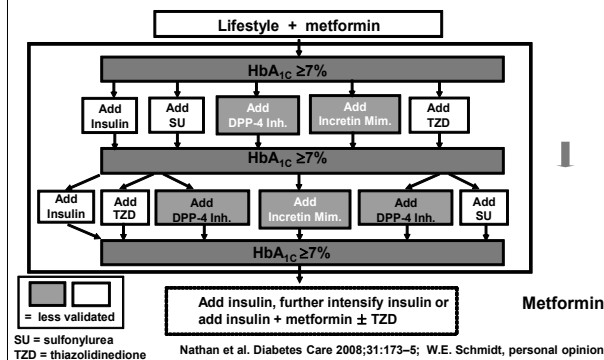
	ADA <sup>1</sup>	ACE <sup>2</sup>	IDF <sup>3</sup>
HbA1c	<7.0% (general goal)	≤6.5%	<6.5%
Preprandial capillary plasma glucose	70~130 mg/dL (3.9~7.2 mmol/L)	<110 mg/dL (<6.0 mmol/L)	<110 mg/dL (<6.0 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose	<180 mg/dL (<10.0 mmol/L)	<140 mg/dL (<7.7 mmol/L)	<145 mg/dL (<8.0 mmol/L)

ACE=American College of Endocrinology; ADA=American Diabetes Association; HbA1c=hemoglobin A1c; IDF=International Diabetes Federation  
 Adapted from: <sup>1</sup>ADA / EASD consensus statement: Nathan DM, et al. *Diabetes Care*. 2002; 25:193-203;  
<sup>2</sup>American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2002; 8 (Suppl 1): 5-11;  
<sup>3</sup>International Diabetes Federation. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.

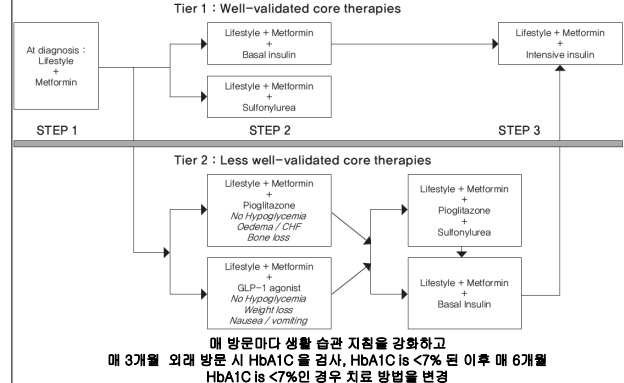
## 미국(ADA)·유럽(EASD) 당뇨병학회 진료지침(2008년 9월)



## 미국(ADA)·유럽(EASD) 당뇨병학회 진료지침(2008년 11월)



## 미국(ADA)·유럽(EASD) 당뇨병학회 진료지침(2009)

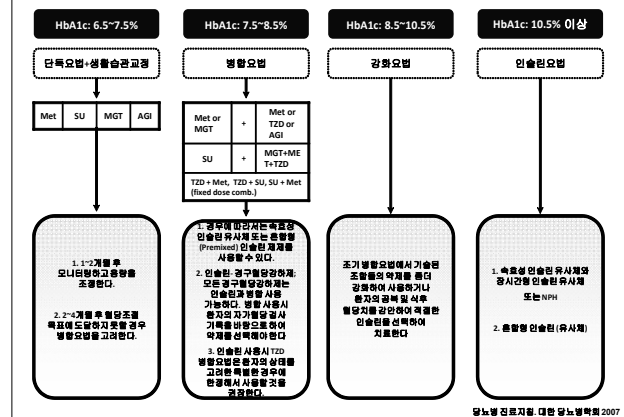


## 약물요법 지침

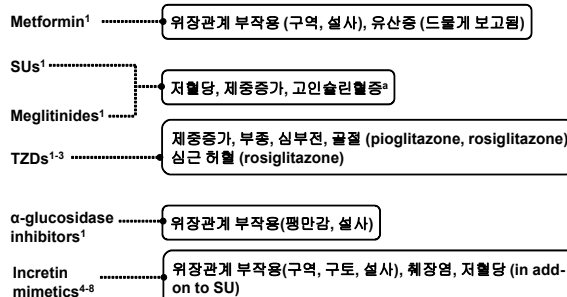
혈당조절 상태	권고 치료 사항	비고
HbA <sub>1c</sub> ≤ 6.5%	치료적 생활습관 교정	식생활 습관 개선으로 HbA <sub>1c</sub> 1~1.5% 감소 가능
6.5% < HbA <sub>1c</sub> ≤ 7.5%	치료적 생활습관 교정 또는 동시에 단독요법	단독요법시 MET, SU, αGI, MGT 중 하나를 선택하여 사용 1~2개월 후 모니터링하고 용량을 조정 2~4개월 후 혈당조절 목표에 도달하지 못할 경우 병합요법을 고려
7.5% < HbA <sub>1c</sub> ≤ 8.5%	초기 병합요법	(SU 또는 MGT) + (MET 또는 TZD 또는 αGI) (SU 또는 MGT) + MET + TZD TZD + MET 고정용량(fixed dose)복합제 경우에 따라서는 속효성 인슐린 유사체 또는 혼합형(premixed) 인슐린 제제를 사용가능 인슐린 사용시 TZD 병합요법은 환자의 상태를 고려한 특별한 경우에 한정해서 사용
8.5% < HbA <sub>1c</sub> ≤ 10.5%	강화요법	초기 병합요법에서 기술된 조합들의 약제를 좀 더 강화하여 사용 환자의 공복 및 식후 혈당치를 감안하여 적절한 인슐린을 선택
HbA <sub>1c</sub> > 10.5%	인슐린 요법	선택사항 · 속효성 인슐린 유사체와 장지연형 인슐린 유사체 또는 NPH · 혼합형 인슐린(유사체)

MET : Metformin, SU : Sulfonylurea, αGI : α-Glucosidase inhibitor, MGT : Meglitinide, TZD : Thiazolidinedione, INS : Insulin  
(대한당뇨병학회 진료지침(2007))

## Recommended Guideline for T2DM Treatment in Korea

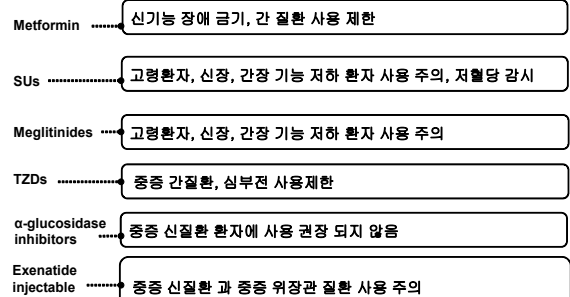


## 경구 혈당 강하제의 제한점



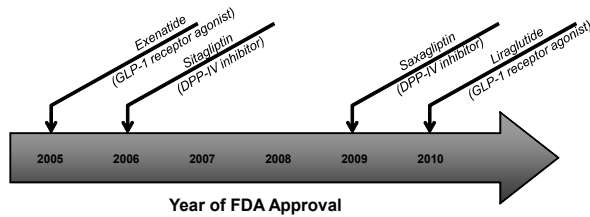
CHF=congestive heart failure; GI=gastrointestinal; SU=sulfonylurea; T2DM=type 2 diabetes mellitus; TZD=thiazolidinedione  
\*Role uncertain  
Inzuechi SE. JAMA. 2002; 287: 360-372; Avandia US Prescribing Information; Dromard JA, et al. Lancet. 2005; 366: 1279-1289;  
Buse JB, et al. Diabetes Care. 2004; 27: 2628-2635; DeFronzo RA, et al. Diabetes Care. 2005; 28: 1092-1100; Kendall DM, et al. Diabetes Care. 2005; 28: 1083-1091; Kolkerman OG, et al. Am J Health-Syst Pharm. 2005; 62: 173-181; Byetta US Prescribing Information.

## 경구 혈당 강하제 사용시 주의 사항



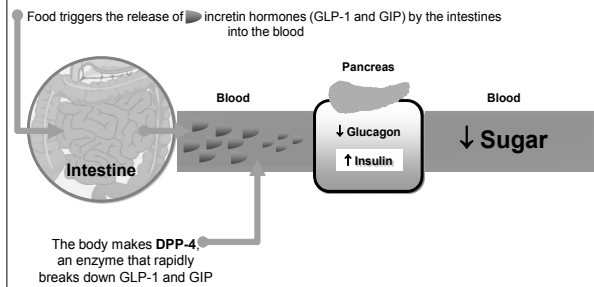
GI=gastrointestinal; SU=sulfonylurea; T2DM=type 2 diabetes mellitus; TZD=thiazolidinedione  
From Glucophage [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004; Starlix [package insert]. East Andover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2004; Avandia [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2006; Byetta [package insert]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals, Inc. 2006.

## Newer Classes of Antidiabetes Therapies: The Era of Incretin-based Therapies



Food and Drug Administration, accessdata.fda.gov. Accessed 25 May 2010.

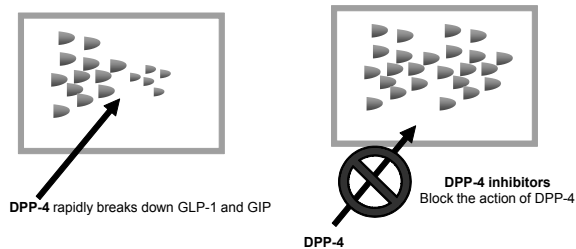
## How Incretins Work



GIP=glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

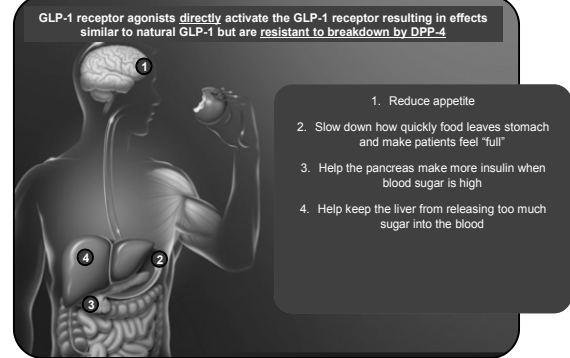
1. Drucker DJ. *Cell Metab*. 2006;3:153-165. 2. Arora VR, Henry RR. *ome.medscape.com/viewarticle/474380\_3*. Accessed 24 June 2010. 3. Hininen D, et al. *J Am Board Fam Med*. 2006;19:612-620.

## Mechanism of DPP-4 Inhibitors



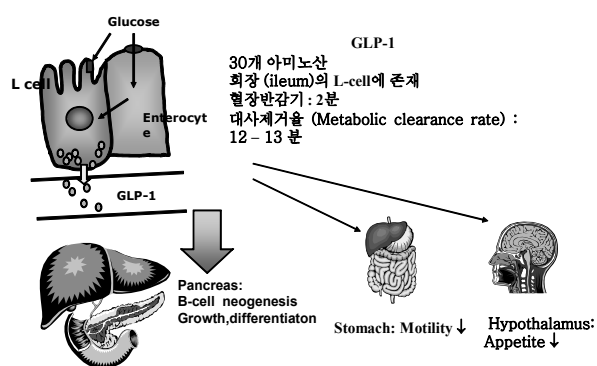
Hininen D, et al. *J Am Board Fam Med*. 2006;19:612-620.

## Mechanism of GLP-1 Receptor Agonists

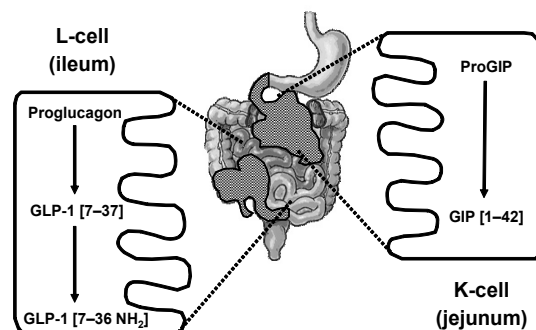


1. Hininen D, et al. *J Am Board Fam Med*. 2006;19:612-620. 2. Drucker DJ. *Cell Metab*. 2006;3:153-165.

## GLP-1



## GLP-1 과 GIP은 음식섭취에 반응 장에서 합성 분비



GIP=glucose-dependent insulinotropic peptide; GLP-1=glucagon-like peptide-1  
Adapted from Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929-2940.

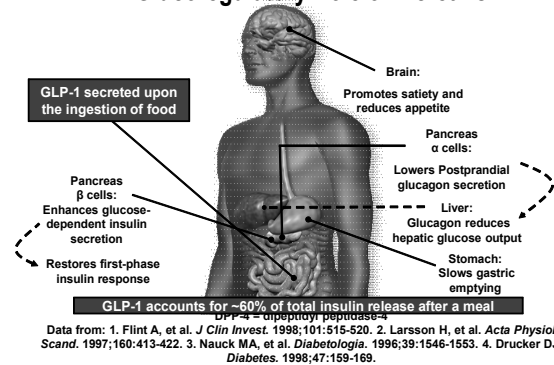
## GLP-1: An Important Incretin Hormone

- Incretins
  - Two gut hormones that enhance postprandial insulin secretion<sup>1</sup>
- Incretin effect
  - Elucidated more than 40 years ago<sup>1</sup>
  - Based on the observation that similar elevations in plasma glucose resulted in a greater insulin secretory response when glucose was administered orally rather than intravenously<sup>1</sup>
- GLP-1
  - Most clinically significant incretin<sup>1</sup>
  - Important incretin hormone that regulates glucose metabolism<sup>2</sup>
  - Plays a key role in the incretin effect<sup>2</sup>
  - Secreted from L cells of the intestines<sup>2</sup>

GLP-1 = glucagon-like peptide 1

1. Mafong DD, et al. *Pract Diabetol*. 2009; 13-26. 2. Aronoff SL, et al. *Diabetes Spectr*. 2004; 17:183-190.

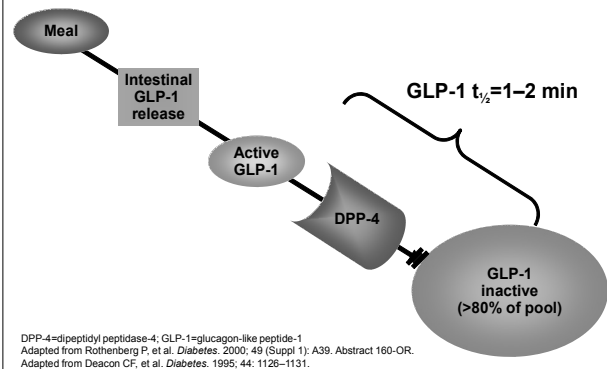
## GLP-1 Effects in Humans: Glucoregulatory Role of Incretins



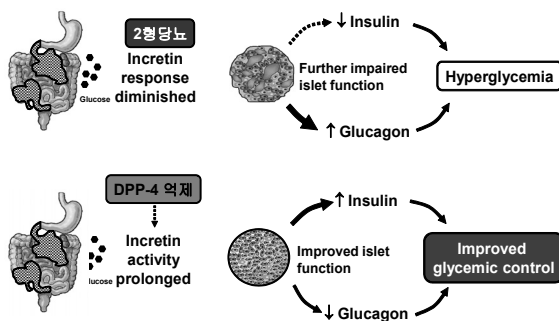
## DPP-4 억제제

- Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV(DPP-4)
- DPP-4 = GLP-1을 분해 하는 효소
- DPP-4에 대한 억제제
  - GLP-1 level을 상승
  - 인슐린분비를 증가
  - 글루카곤 분비를 억제 → 혈당 감소, 내당능 향상
  - 경구투여가 가능

## DPP-4 억제는 활성 GLP-1 농도를 증가



## DPP-4 억제는 인크레틴 활성을 개선 Insulin:Glucagon 비율을 조절 혈당조절 개선



## Exendin - 4

- Gila monster lizard의 타액에서 분리
- (39개의 아미노산으로 구성된 펩타이드)
- GLP-1의 stable peptide analogue  
Activate GLP-1 receptor
- 작용
  - 인슐린 분비를 증가
  - 글루카곤 분비를 감소
  - 베타세포 재생촉진
- 주사로 투여  
긴 작용시간, 더 강력한 작용





## Exenatide injection: A GLP-1 Receptor Agonist

- Binds to and activates GLP-1 receptors
- Resistant to degradation by DPP-4, unlike GLP-1
- Metabolism and metabolites are well understood

## Glucose Control and Weight Management

Therapeutic Options	HbA1c <7%	Weight
SFU <sup>1,2</sup>	✓	↑
TZD <sup>3,4</sup>	✓	↑
Insulin <sup>5,6</sup>	✓	↑
MET <sup>7</sup>	✓	↔/↓*
DPP-4 inhibitor <sup>8</sup>	✓	↔
GLP-1 receptor agonist <sup>9</sup>	✓	↓

1. Malone M. *Ann Pharmacother*. 2005;39:2046-2055. 2. Glucotrol PI. New York, NY: Pfizer Inc; 2010. 3. Actos PI. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America Inc; 2009. 4. Avandia PI. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2007. 5. Nathan DM, et al. *Diabetes Care*. 2008;31:173-175. 6. Holman RR, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:1716-1730. 7. Glucophage PI. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2009. 8. Januvia PI. Whitehouse Station, NJ: Merck and Company Inc; 2010. 9. Brilique PI. J. Clin Invest. 2007;117:24-32. 10. Gossy A. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:81-72.

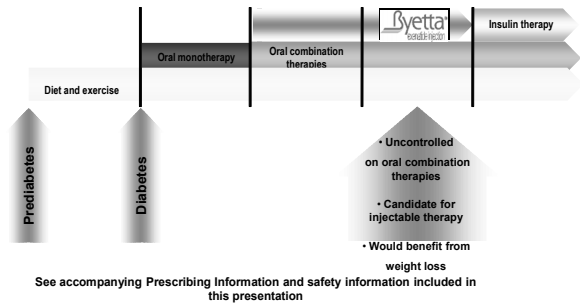
## Exenatide injection Has 5 Key Actions

Organs	5 Benefits of Exenatide <sup>1-4</sup>	Exenatide Key Clinical Results <sup>4</sup>
	Enhances glucose-dependent insulin secretion	Sustained HbA1c control
	Restores first-phase insulin response	
	Slows gastric emptying	Weight loss
	Increases food intake*	
	Suppresses glucagon; reduces glucose output	Low risk of hypoglycaemia when used with MET <sup>7</sup>

\*This effect is postulated to be mediated through the central nervous system.

\*When BYETTA is used with an SFU, there is an increased risk of hypoglycaemia  
1. Kolterman OG, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3082-3085. 2. Nielsen LL, et al. *Regul Pept*. 2004; 117:77-88. 3. Fehse F, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5991-5997. 4. Blonde L, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:436-447.  
See accompanying Prescribing Information and safety information included in this presentation

## BYETTA in the T2D Treatment Continuum



## Patient Who May Benefit From Exenatide injection



### ‘당비만’\* 환자

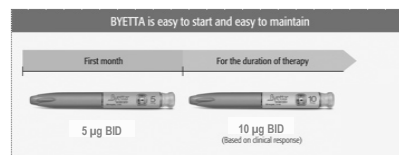
45세  
신장158cm, 몸무게75kg, BMI30kg/m2  
HbA1c : 7.7%

- 당비만 환자님은 SU + Met 으로 치료하고 있음에도 불구하고 목표혈당을 달성하지 못하고 있고, 지속적으로 체중이 증가하여 스트레스를 받고 있습니다.
- 당비만 환자님은 '저혈당 발생'과 '체중증가'가 있을 수 있다는 고민때문에 인슐린 치료를 꺼리고 있습니다.

\* 이상의 환자분께 맞습니다.

## Exenatide injection Is Easy to Initiate and Maintain

- After



- Minimally invasive needle
- One pen lasts for a full month
- Dose twice daily, within 1 hour before the 2 main meals\*
- No dosage adjustments based on meal size or exercise
- No additional glucose monitoring required
- After 1 month, switch to 10-µg pen

\* At least 6 hours apart

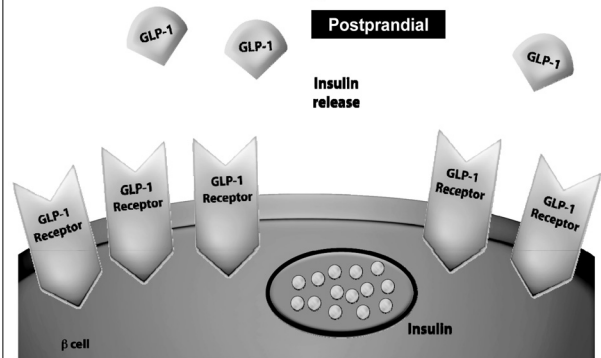
See accompanying Prescribing Information and safety information included in this presentation

## Reimbursement guideline in Korea

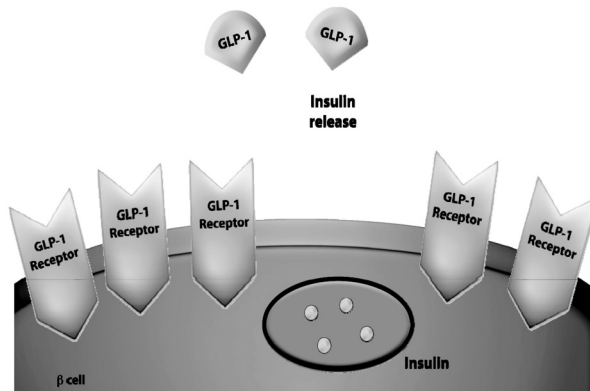
구 분	세부인정기준 및 방법(안)
Exenatide 주사제 (품명: 바이에타펜주 등)	인슐린 비의존성 당뇨병(제2형 당뇨병) 환자에게 아래와 같은 기준으로 투여시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 통 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 투여대상 Biguanide계(Metformin) 또는 Sulfonylurea계 약물 단독요법으로 혈당조절이 충분치 않아 두 약제를 병용하는 환자로 병용요법으로도 충분한 혈당조절을 할 수 없는 다음의 환자 II BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> 인 비만환자 또는 II Insulin 주사제를 투여할 수 없는 환자 2. 투여방법 3종 병용요법(Metformin+Sulfonylurea+Exenatide)을 인정하되, Metformin 또는 Sulfonylurea 중 투약비용이 고가인 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

• 5g : 96,000원 • 10g : 107,000원

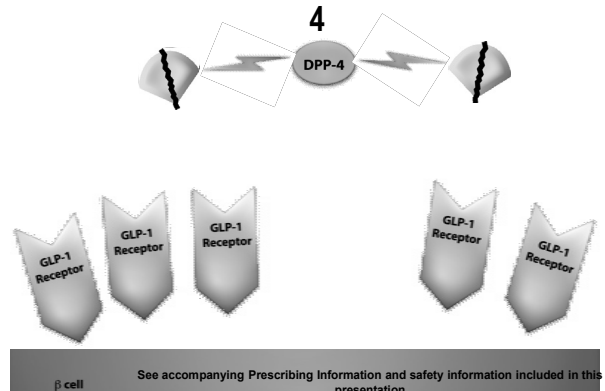
## Effects of GLP-1 on the $\beta$ Cell in Healthy Subjects



## GLP-1 in T2D



## GLP-1 Is Cleaved and Inactivated by DPP-4



## BYETTA® (exenatide) injection: a GLP-1 Receptor Agonist

