

## 발기부전증의 새로운 경구용 약물요법

### New Treatment Agents for Erectile Dysfunction

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김 제 종

#### 서 론

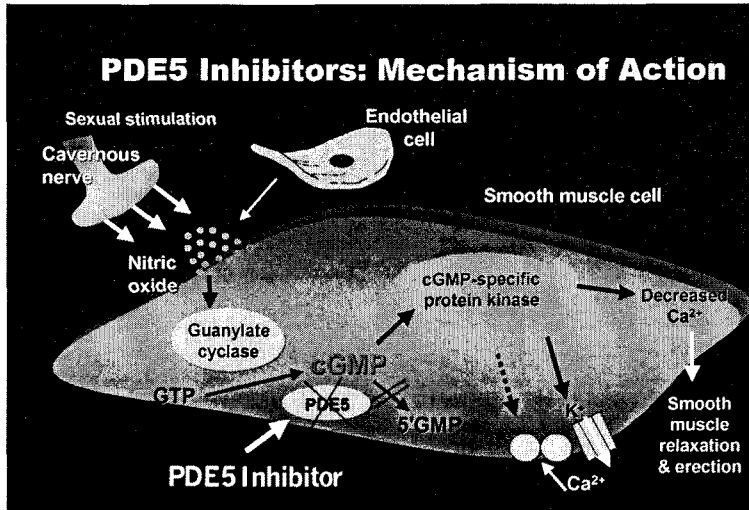
경구용 약물요법이 발기부전의 표준치료로 자리잡은 지는 그리 오래된 일이 아니다. 이러한 경구용 약제가 기존의 음경내 주사요법에 비해 효과가 우수하다고 할 수는 없지만, 비교적 자연스런 발기를 효과적으로 유도해냄으로써 환자 및 의사 모두에게 환영받게 되었다. 대표적인 약물이 실데나필(sildenafil)로 대표되는 선택적 5형 포스포디에스테라제 억제제이다. 실데나필의 성공은 그 이후에 이와 비슷한 작용기전의 약물들의 개발로 이어졌으며, 이러한 약제들은 여러 임상실험을 거쳐 그 효과를 검증받고 있다. 또한 도파민 수용체 작용제인 아포몰핀(apomorphine)이 중추신경에 작용하여 발기를 유도해내는 약물로 소개되어졌다. 따라서 본 글은 이렇게 새로이 개발된 약제의 작용기전 및 임상효과를 문헌고찰을 통해 알아봄으로써 경구용 발기부전치료제의 올바른 선택에 도움을 주고자 한다.

#### 포스포디에스테라제 억제제

실데나필 (Sildenafil)

##### 작용기전

음경의 발기에는 신경말단이나 혈관내피세포에서 분비되는 강력한 혈관확장물질인 산화질소(NO)가 중요한 역할을 하며 이러한 산화질소는 세포내에서 2차 전달자인 환식 일인산구아노신(cGMP)를 통해 음경해면체평활근의 이완 및 발기를 유도해낸다. 세포내 환식 일인산구아노신 농도는 포스포디에스테라제라는 효소에 의해 조절되는데 이 효소의 작용을 억제하면 음경의 발기능을 보다 증폭할 수가 있다. 포스포디에스테라제(phosphodiesterase, PDE)는 현재까지 11가지 이상의 아형이 있음이 밝혀졌고 생체내의 다양한 세포에서 발견된다. 음경에서는 2형, 3형, 5형이 발견되는데 음경발기에는 주로 5형이 관여한다. 실데나필은 포스포디에스테라제 억제물질 중 최초로 발기부전치료제로 임상적용이 이루어진 물질로 비교적 선택적으로 포스포디에스테라제 5형을 억제하는 것으로 알려져 있다(도표). 하지만 포스포디에스테라제 5형 역시 음경해면체 뿐 아니라 혈관평활근에도 존재하기 때문에 실데나필의 적용에 있어 어느 정도의 심혈관계 이상을 감수하여야 한다. 또한 약제의 특성상 실데나필은 망막세포의 광감작에 관여하는 포스포디에스테라제 6형에 대해서 다른 형에 비해 비교적 낮은 선택성을 보인다.



**임상효과**

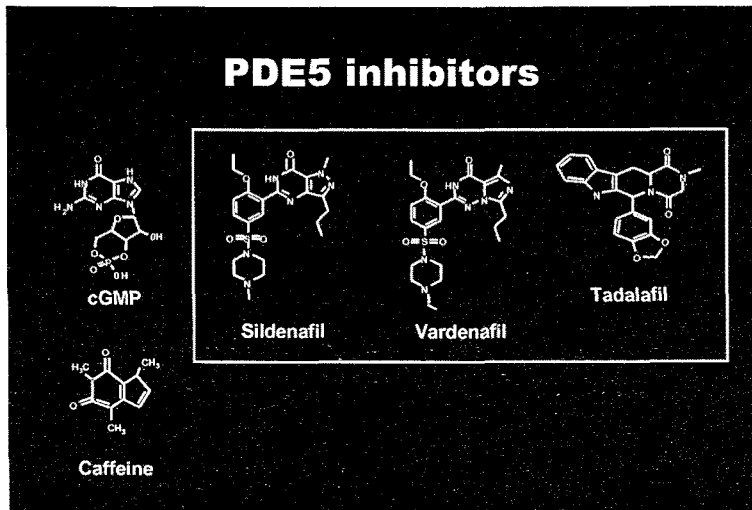
미국에서 시행된 실테나필의 3상 임상시험은 21개 기관에서 이중맹검법으로 6개월에 걸쳐 시행되었는데, 그 결과에 의하면 발기개선효과가 위약이 25%인데 반해 25, 50, 100 mg 투여 환자군에서 각각 56%, 77%, 84%로 보고하였다. 미국에서 시행된 6개월간의 약 용량결정 임상시험에서는 75%의 환자에서 100 mg, 25%에서 50 mg 그리고 2%에서 25 mg이 적절한 것으로 나타났다. 약용량에 상관없이 설문지를 통한 환자의 전반적인 만족도 평가에서는 대조군이 25%인데 비해 실테나필 투여군 75%에서 만족한다고 보고하였다. 따라서 임상시험에 근거한 실테나필의 적정용량은 25~100 mg으로 여겨지며 그 이상일 경우 부작용으로 인해 득보다 실이 많은 것으로 나타났다. 실테나필은 심인성 발기부전 뿐 아니라 기질성 발기부전에서도 효과가 있는 것으로 나타났는데 고혈압 환자의 70%, 당뇨병 환자의 56%, 근치적 전립선 적출술 환자의 42.5%, 척추 손상 환자의 80%에서 발기능의 개선을 보였다. Zippe 등의 연구에서도 신경 보존 근치적 전립선 적출술 환자에서 71.1%, 경요도 전립선 절제술을 시행받은 환자의 60%에서 발기능 개선효과를 보였다.

**부작용 및 안정성**

보고된 부작용으로 두통 (15.8%), 얼굴 화끈거림 (10.5%), 소화불량 (6.5%), 코막힘 (4.2%), 시각장애 (2.7%), 설사 (2.6%), 현기증 (2.2%), 관절통 (2.0%)이 있다. 실테나필은 간에서 사이토크롬 p-450 아이소엔자임 (cytochrome p-450 isoenzyme)에 의하여 대사되는데, 65세 이상의 고령으로 이 효소의 기능이 저하되어 있거나, 이 효소를 이용하여 대사되는 시메티딘 (cimetidine), 케토코나졸 (ketoconazole), 에리스로마이신 (erythromycin)과 같은 약제와 병용 투여하게 될 경우 실테나필의 작용시간이 길어질 수 있다. 또한 질산화물 복용 환자에 있어서는 실테나필의 투여가 절대 금기로 되어 있다. 심혈관계 부작용에 대해서는 여전히 이견이 있지만 심혈관계 이상을 가진 환자에서는 발기부전치료에 앞서서 환자의 심장기능이 성행위를 수행하는데 무리가 없는지 재평가를 하여야 할 것이다.

**타달라필 (Tadalafil)**

타달라필은 새로이 개발된 선택적 포스포디에스터라제 5 억제제이다. 타달라필의 포스포디에스터



라제의 선택성에 있어서는 대체로 유사하지만 포스포디에스터라제 6에 대해서는 기존의 약제보다 우수한 선택성을 보인다. 이로 인해 시각장애의 부작용은 기존약제에 비해 덜하다. 하지만 포스포디에스터라제 11에 대해서는 오히려 낮은 선택성을 보여 여기에 대해 논란이 있다. 반감기에 있어서도 17시간 이상으로 길어 기존약제보다 긴 작용시간을 나타낸다. 이러한 타달라필의 긴 작용시간은 환자에게 환영받을 수는 있지만 약제 사용에 있어서 보다 주의를 요하게 한다. 임상성적에 있어서는 Porst에 의하면 2 mg에서 25 mg까지 적정용량을 투여하였을 때 성기능 개선효과가 88%, 성교성공률이 73% 정도로 나타났으며 당뇨병 환자에서도 타달라필 10 mg, 20 mg을 각각 투여해보면 위약군이 25%인데 비해 각각 56%, 64%의 성기능 개선효과가 있는 것으로 발표되었다.

**발데나필 (Vardenafil)**

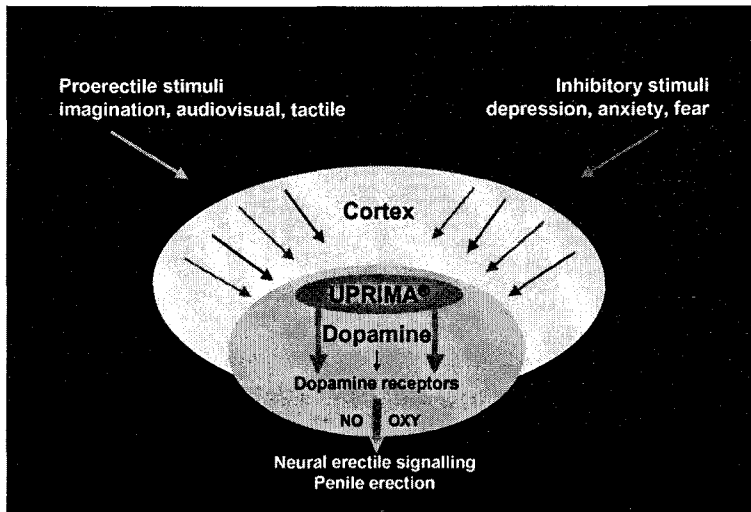
발데나필 역시 새로이 개발된 선택적 포스포디에스터라제 5 억제제이다. 포스포디에스터라제에 대한 선택성이나 효과에 대해서도 기존의 약제와 유사한 임상성적을 보이고 있어, 20 mg의 발데나필을 투여했을 때 85%의 환자에서 성기능 개선효과가 있다고 발표되어 있다. 20 mg의 발데나필을 투여했을 때 당뇨병 환자의 72%에서 발기개선이 있고 54%의 성교성공률을 보이며, 전립선암 환자에 대한 전립선 전적출술 후에는 68%의 발기능 개선이 있으며 신경 보존술을 시행한 경우에는 71%에서 개선되었다고 보고되고 있다.

**도파민 수용체 작용제**

**아포몰핀 (Apomorphine)**

**작용기전**

성행위 및 발기와 관련하여 중추신경에 대한 도파민 효과는 아직 밝혀야 할 부분이 많이 있지만 지금까지의 연구 결과에 의하면 중추신경에서 도파민은 성기능을 증가시키는 역할을 하는 것으로 여겨진다. 동물실험에서 도파민 수용체 작용제인 아포몰핀 (apomorphine)을 뇌실주위에 주입하면 발기를



얻어낼 수 있다. 이는 도파민 수용체 길항제나 옥시토신 (oxytocin) 수용체 길항제로 작용을 억제할 수 있다. 옥시토신을 직접 주사한 경우에도 발기를 유도해내지만 이는 도파민 수용체 길항제로는 억제되지 않으며 옥시토신 수용체 길항제로는 억제되는 것으로 보아 도파민은 시상하부의 뇌실근접핵 (paraventricular area)에서 옥시토신 분비신경을 자극하여 발기를 얻어내는 것으로 여겨진다. 또한 쥐의 실험에서 도파민은 D2, D3 수용체를 통해 성적행위를 증가시킨다는 보고가 있다. 하지만 성행위 및 발기에 관한 동물실험의 결과를 사람에게 적용시키기에는 어려운 점이 많다. 사람의 경우 파킨슨병의 치료제로 사용한 L-dopa와 같은 약제의 부작용으로 의도하지 않던 발기가 일어남을 관찰하였고 도파민 길항제를 투여한 환자의 경우 성적욕구가 감소한다는 보고도 있다. 아포몰핀은 도파민 D1, D2 수용체에 작용하는 약물로 자원자에게 피하로 주사한 아포몰핀이 발기를 유도해낼 수 있었다. 이후 설하정의 형태로 개발되어 심인성 발기부전 환자에게 보다 효과적으로 발기를 유도해낼 수 있었다. 하지만 아포몰핀의 경우 성적욕구를 증가시키지는 못하였으며 발기유도에 있어서도 성적흥분이 필요하였다. 작용기전에서 알 수 있듯이 아포몰핀은 중추신경계 특히 뇌실근접핵에 작용하여 발기를 유도하는 물질로 Heaton의 분류에 의하면 중추 유발제에 해당한다. 향후 보다 많은 임상 결과가 보고 되겠지만 아포몰핀은 심인성 발기부전에 효과가 있는 것으로 여겨지며 향후 이 분야의 경구용 치료제로서 새로운 대안이 될 수 있다. 또한 심인성 발기부전의 치료에 있어서도 과거 성행위 불안과 같은 정신심리학적 접근으로만 심인성 발기부전을 이해할 것이 아니라 신경전달물질의 부조화와 같은 보다 다양한 접근으로 심인성 발기부전을 이해해야 할 것이다.

#### 임상효과

1995년 Heaton은 설하정 형태로 아포몰핀을 투여했을 때 심인성 발기부전 환자의 67%에서 발기를 유도해낼 수 있었다. 또한 기질적 발기부전의 소인이 없는 환자를 대상으로 실시한 이중맹검 검사에서 위약을 포함하여 아포몰핀 2, 4, 6 mg을 각각 투여하고 시청각 자극을 이용한 발기유발 검사를 시행하고, 리지스캔 (RIGI scan)을 이용하여 음경의 강직도를 측정하였을 때 6 mg과 4 mg군에서 위약군에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다고 보고했다. 1996년 미국에서 다기관 임상 3상시험의 결과를 보면 발기부전을 호소하는 457명을 대상으로 하였을 때 위약군이 32~35% 정도의 효과를 보인 반면

2 mg군에서는 45.8%, 4 mg, 6 mg군에서 각각 52%, 59.7%의 효과를 보이는 것으로 나타났다. 대상군을 확대하여 고혈압, 당뇨병, 동맥경화증과 같은 위험인자를 가지고 있는 발기부전 환자를 대상으로 한 실험에서는 성행위가 가능할 정도의 충분한 발기가 된 경우가 2 mg, 4 mg군에서 각각 45%, 55%였으며 위약군에서 각각 35%, 36%로 보고하였다. 실제로 성교가 가능했던 경우는 위약군이 30%인데 비해 2 mg, 4 mg군에서 각각 40%, 49%였고 자가성공률 평가에서는 2 mg, 4 mg군에서 각각 47%, 59.9%로 보고하였다.

#### 부작용 및 안전성

가장 흔한 부작용은 오심 (16.9%)으로 용량에 따라 증가하는 양상을 보였으며 그 외 어지러움 (8.3%), 발한 (5%), 졸림 (5.8%), 하품 (7.9%), 그리고 구토 (3.7%)가 보고되었다. 최고용량에서 0.6%의 빈도로 실신 (syncope)이 보고되는데 환자는 보통 오심, 구토, 발한, 가벼운 두통과 같은 전구증상이 있었다. 이러한 부작용이 심혈관계 이상으로는 이어진 경우는 없었다. 오심의 경우에도 초기보다 일정 기간 사용 후에 감소하는 경향을 보였으며, 기타 질산화물 (nitrate)을 포함한 약물이나 음식과의 상호작용에 대해서도 문제가 없는 것으로 보고되었다.

## 아드레날린 수용체 길항제

### 펜톨라민 (Phentolamine)

음경해면체 발기에 있어서 교감신경은 발기의 억제와 소실에 관여한다. 따라서 이론적으로 아드레날린 수용체를 억제하면 발기능 향상에 도움을 줄 수 있다. 펜톨라민은 알파 아드레날린 수용체 길항제 (inhibitor)로 알파-1과 알파-2 모두에 비선택적으로 작용한다. 이러한 비선택적 억제작용 때문에 펜톨라민은 절전신경말단의 알파-2 수용체를 억제함으로 인해 교감신경의 작용을 항진시켜 발기를 억제할 수 있는 역기능도 같이 가지고 있다. 음경에 직접 펜톨라민을 투여하였을 경우에는 음경해면체의 비대는 관찰할 수 있지만 경직된 발기는 얻지 못한다. 경구로 펜톨라민을 투여하였을 때 발기능이 개선되었다는 보고가 있는데, Zorngiotti (1994) 등에 의하면 경구용 펜톨라민 50 mg을 투여 후 심인성 발기부전 및 경미한 혈관인성 발기부전 환자에서 효과가 있었으며 그 이후 다기관 이중맹검 연구 결과 20~40 mg의 펜톨라민을 성관계 15분 전에 혀 밑으로 흡수시키면 위약군에서 15%인데 비해 펜톨라민 투여군에서 32%에서 성관계 하기에 충분한 발기를 얻을 수 있었다고 한다. 또한 고혈압 환자에서 장기간 알파 수용체 길항제를 치료제로 사용한 경우 다른 약제에 비해 발기부전이 잘 생기지 않는다는 보고도 있다. 미국에서 경구용 펜톨라민인 바소맥스 (Vasomax®)를 응용한 다기관 임상시험이 실시되었는데 위약에 비해서 약간의 발기능 향상 효과를 보인 것으로 나타났다. 부작용으로는 두통, 얼굴 화끈거림 그리고 코막힘 등이 10% 미만에서 관찰되었다. 바소맥스의 임상시험은 동물실험에서 종양발생의 가능성이 의심되면서 1999년 중단되었다.

## 경구용 발기부전치료제의 역할

발기부전의 경우 단일인자에 의해 생성되는 질환이라기 보다는 다양한 기질적 요인과 심인성 요인이 복합적으로 작용해서 나타나는 질환군으로 약제의 효과에 있어서도 시험 대상군에 따라 매우 상이한 결과를 보인다. 따라서 약제에 대한 임상성적의 결과에 있어서도 어떤 대상군에서 어떤 효과를

보였는가 약제의 특성이나 효과를 판단하는 가장 중요한 요소가 된다. 이러한 자료를 바탕으로 의사는 환자에게 맞는 가장 적절한 약을 선택할 수 있을 것이다.

## 참 고 문 헌

- Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: An orally active type 5 cycle GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot res* 1996; 8: 47-52.
- Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. ACC/AHA expert consensus document: Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273-82.
- Fava M, Rankin MA, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 328-31.
- Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, McGrouther C, Harrow I, Soderling S, et al. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3702-7.
- Foreman MM, Wernicke JF. Approaches for the development of oral drug therapies for erectile dysfunction. *Semin Urol* 1990; 8: 107-12.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
- Heaton JP, Morales A, Adams MA, Johnston B, el-Rashidy R. Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. *Urology* 1995; 45: 200-6.
- Heaton JP, Adams MA, Morales A. A therapeutic taxonomy of treatments for erectile dysfunction: An evolutionary imperative. *Int J Impot Res* 1997; 9: 115-21.
- Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thimbonnier M, Taylor T, et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl* 2002; 23(6): 763-71.
- Kloner RA, Zusman RM. Cardiovascular effects of sildenafil citrate and recommendations for its use. *Am J Cardiol* 1999; 84: 11n-17n.
- Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF. Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 628-35.
- Morales A, Heaton JW. Hormonal erectile dysfunction: Evaluation and Management. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 279.
- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-7.