



제2형 당뇨병 환자에서 Dapagliflozin이 혈당과 심혈관계질환 위험인자에 미치는 영향 및 안전성

이혜진 · 금민정 · 김재송 · 김수현 · 손은선*

연세대학교 세브란스병원 약무국
(2017년 10월 2일 접수 · 2017년 12월 17일 수정 · 2017년 12월 17일 승인)

Dapagliflozin's Effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors and Incidence of Adverse Events in Patients with Type 2 Diabetes

Hye Jin Lee, Min Jung Geum, Jae Song Kim, Soo Hyun Kim, and Eun Sun Son*

Department of Pharmacy, Yonsei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea
(Received October 2, 2017 · Revised December 17, 2017 · Accepted December 17, 2017)

ABSTRACT

Background: Dapagliflozin is an oral selective inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2(SGLT2), the kidney transporter chiefly responsible for glucose reabsorption from the glomerular filtrate. Because this mechanism does not require the action of insulin, dapagliflozin rarely causes hypoglycemia. Dapagliflozin may affect blood glucose control as well as blood pressure and the body weight which are one of the cardiovascular disease risk factors. However, dehydration and ketoacidosis are reported as the side effects of the dapagliflozin treatment and the safety issues have been occurred. The aim of this study is to analyze the effectiveness and adverse events of dapagliflozin in Korean patients. **Methods:** From December 2014 to August 2015, we retrospectively reviewed the electronic medical records of type 2 diabetes patients who were prescribed dapagliflozin at Severance Hospital. **Results:** A total of 202 Korean patients were enrolled in this study. The effectiveness in the reduction of blood glucose was statistically significant($p<0.001$). Dapagliflozin decreased 0.74% of HbA1c after 24 weeks. Significantly more participants achieved the target HbA1c level(HbA1c<7%) after 24 weeks($n=42$, 35.3%) than before taking dapagliflozin($n=21$, 17.6%). Blood pressure decreased 5.7 mmHg systolic blood pressure(SBP), 1.9 mmHg diastolic blood pressure(DBP) after 24 weeks. More than one quarter of participants($n=35$, 29.4%) experienced weight loss. Most common adverse event was genitourinary symptoms. **Conclusion:** In this study, the effectiveness of dapagliflozin in improving glycemic control, blood pressure control, and weight loss was statistically significant. However, elderly and female patients, who have higher incidence of adverse events, should use dapagliflozin cautiously.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin

당뇨병은 지난 30년간 유병률이 급격히 증가한 질병으로, 우리나라의 당뇨병 유병률은 1970년대 일부 지역에서 1% 미만으로 추정되었으나¹⁾ 2014년에 들어서는 유병률은 13.7%, 환자 수는 480만 명 이상으로 증가하였고, 2050년 당뇨병 환자 수는 600만 명에 육박할 것으로 예측된다. 그러나 치료 목표 HbA1c 6.5% 미만에 도달하는 환자는 23.3%, 미국의 치료 목표 HbA1c 7% 미만에 도달하는 환자는 43.5%에 불과하기 때문에²⁾ 새로운 당뇨병 치료제의 등장은 많은 당뇨병 환자와의

료진들에게 주목 받고 있다.

2014년 1월 제 2형 당뇨병 치료제로 미국 식품의약국의 승인을 받은 dapagliflozin은, sodium-glucose cotransporter 2(이하 SGLT2)를 억제하여 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 혈중 포도당을 소변으로 배설되게 하여, 인슐린의 분비나 감수성과는 무관하게 혈당강하작용을 나타낸다.³⁾ 게다가 투여 후 빠르게 흡수되어 1-2시간 내에 혈중 최대 농도에 도달하며 생체 이용률도 높고(78%), 반감기도 길어(12.9 시간) 하

*Correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Yonsei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel:+82-2-2228-4612, Fax: +82-2-2227-2983
E-mail: sespharm@yuhs.ac

루에 한 번만 복용해도 된다는 장점이 있다.⁴⁾

또한, dapagliflozin의 작용은 혈당 조절뿐만 아니라 다수의 당뇨병 환자들에게 동반되는 심혈관계 질환의 위험 인자인 혈압과 체중에도 영향을 미친다. Dapagliflozin에 의해 포도당이 소변으로 배설되면 열량 소실을 유발하여 체중 감소 효과를 볼 수 있고, 이노 작용을 통해서도 혈압을 감소시킨다고 보고 되었다.⁵⁾

그러나, 2015년 일본에서 SGLT2 저해제를 투여한 환자 중 10명이 탈수에 의해 사망하였다고 보고되면서⁶⁾ 안전성에 대한 문제가 부각되었다. 일본 의약품의료기기종합기구는 해당 약제의 허가사항을 변경하였고, 우리나라의 식품의약품안전처에서는 안전성 서한을 통해 SGLT2 저해제에 의한 탈수에 유의하여 처방, 투약 및 복약지도를 하도록 당부하였으며⁷⁾, dapagliflozin의 사용상의 주의사항에 thiazide 또는 loop 이뇨제와 병용 시 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있다고 명시하여 이 약의 사용에 신중을 기하도록 하고 있다.⁸⁾

Dapagliflozin의 효과와 안전성에 대해 아시아인을 대상으로 수행한 기존의 한 연구에서는, 위약군에 비해 dapagliflozin을 복용한 군에서 HbA1c, 체중, 수축기 혈압, 이완기 혈압이 감소하는 결과를 보였으며, 안전성 측면에서는 유의할만한 저혈당 증상이나 저혈압, 탈수는 발생하지 않았고, 생식기계 감염 증상이 dapagliflozin 복용군에서 위약군 보다 유의하게 높게 나타났다.⁹⁾

본 연구는 국내 환자를 대상으로 한 dapagliflozin의 효과와 안전성을 확인하고자, 세브란스병원에서 dapagliflozin을 투여 받은 환자를 대상으로 dapagliflozin의 혈당 강하 효과, 세계 심장 연맹(World Heart Federation)에서 규정한 심혈관계 위험 인자에 해당하는 혈압과 체중¹⁰⁾의 감소에 미치는 영향, 병용 약제, 그리고 약물 중단 원인이 되는 주요 부작용을 분석하였다. 이 연구를 통해 국내 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 dapagliflozin의 안전하고 효과적인 약물 사용에 대한 기초 자료를 마련하고자 한다.

연구 방법

대상 환자

2014년 12월부터 2015년 8월까지 세브란스병원에서 dapagliflozin 투여를 시작한 제 2형 당뇨병 환자 중 만18세 이상 성인 환자를 대상으로 하였다. Dapagliflozin을 24주 이상 투여한 환자와 dapagliflozin 투여를 24주 이내에 중단한 환자로 구분하여 자료를 수집하였으며, 진료 시점상 dapagliflozin을 24주 이상 복용한 후 관련 지표 확인이 불가능한 환자는 연구 대상에서 제외하였다(Fig. 1).

자료 수집 및 분석 항목

2014년 12월 1일부터 2015년 8월 31일까지 dapagliflozin을 투

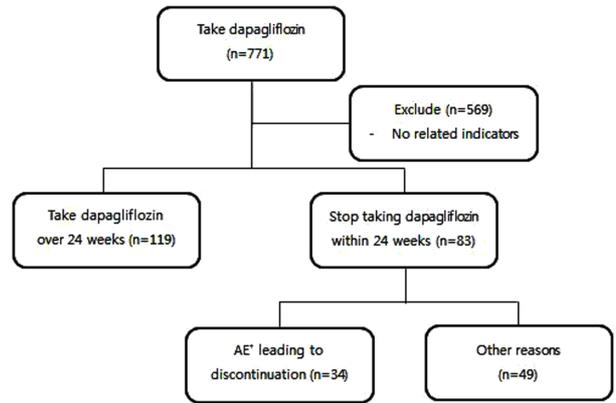


Fig. 1. Patients selection criteria. (†AE: adverse events)

여 받은 환자를 dapagliflozin을 24주 이상 복용한 환자군, 24주 이내에 투여를 중단한 환자군으로 나누어 각각의 환자군에 대해 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하여 자료를 수집하였다. 대상 환자 특성으로는 성별, 연령, 진단명, dapagliflozin 투여 시작 시점에 병용하는 당뇨병용제와 혈압강화제를 분석하였다. Dapagliflozin을 24주 이상 투여한 환자에 대해서는 혈당과 관련된 생화학적 검사 지표인 HbA1c, 공복 혈중포도당농도, 식후 2시간 혈중포도당농도를 분석하였고, 심혈관계질환 위험 인자 관련 지표로 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체중을 분석하였다. Dapagliflozin 투여를 24주 이내에 중단한 환자에 대해서는 투여 중단 원인을 분석하였다.

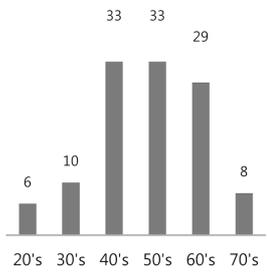
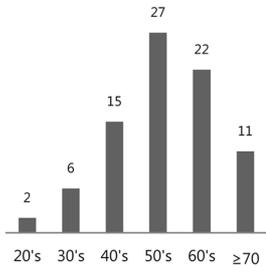
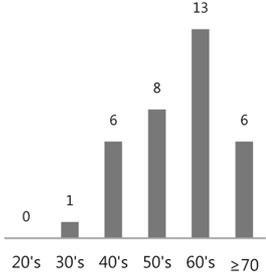
연구 결과

대상 환자의 특성

연구 기간 동안 조건을 만족하는 환자 202명의 환자 정보를 수집하였다. 이 중 24주 이상 dapagliflozin을 복용한 환자는 총 119명이었고 이들의 평균 연령은 52.6±12.2세였다. 연령 분포를 살펴본 결과 40대, 50대 환자가 가장 많았으며 성비는 남성과 여성이 비슷했다. Dapagliflozin 투여를 24주 이내에 중단한 환자는 총 83명이었다. 이들의 평균 연령은 56.4±11.4세였으며, 50대 환자의 비율이 가장 높았다. 이 중 부작용으로 인해 dapagliflozin 투여를 24주 이내에 중단한 환자의 평균 연령은 60.9±11.4세였다(Table 1).

연구 시작 시점을 기준으로 dapagliflozin과 병용한 약제를 분석한 결과, 두 군 모두 인슐린과 경구용 혈당강화제를 병용하는 환자 보다 경구용 혈당강화제만을 복용하는 환자가 더 많았고, 병용하는 경구용 혈당강화제 종류로는 metformin이 가장 많았다. Dapagliflozin을 24주 이상 지속 복용한 군에서는 2제 요법을 사용하는 환자가 많았으며, dapagliflozin 복용을 중단한 군

Table 1. Baseline characteristics of patients

	Take dapagliflozin over 24 weeks(n=119)	Stop taking dapagliflozin within 24 weeks(n=83)	Stop taking dapagliflozin within 24 weeks due to AE†(n=34)
Age, years mean±SD	52.6±12.2	56.4±11.8	60.9±11.4
Patient distribution by age			
Gender			
Men	63 (52.9%)	15 (44.1%)	48 (57.8%)
Women	56 (47.1%)	19 (55.9%)	35 (42.2%)

†AE: adverse events

에서는 3제 요법을 사용하는 환자가 많았다. 혈압강하제를 병용하는 경우에는 두 군 모두 angiotensin converting enzyme inhibitors(이하 ACE-Is), angiotensin II receptor blockers(이하 ARBs)의 병용이 가장 많았으며, calcium channel blockers, thiazide 이뇨제, beta blockers가 그 뒤를 이었다(Table 2).

임상 결과

본 연구에서는 혈당 조절 효과 검증을 위해 dapagliflozin 복용 전과 복용 24주 후의 HbA1c, 공복 혈중포도당농도, 식후 2 시간 혈중포도당농도를 변화를 분석하였다. 평균 HbA1c 수치는 dapagliflozin 복용 전 8.17±1.34%에서 복용 24주 후

Table 2. Patterns of concomitant treatment of diabetes mellitus and hypertension

	Take dapagliflozin over 24 weeks(n=119)	Stop taking dapagliflozin within 24 weeks(n=83)	Stop taking dapagliflozin within 24 weeks due to AE†(n=34)
Type of diabetes mellitus treatment, n (%)			
Oral antihyperglycemic agent	100 (84)	72 (86.7)	29 (85.3)
Oral antihyperglycemic agent + insulin	19 (16)	11 (13.3)	5 (14.7)
Number of oral antihyperglycemic agents, n (%)			
1	1 (0.84)	6 (7.2)	3 (8.8)
2	50 (42.0)	17 (14.1)	6 (17.6)
3	45 (37.8)	26 (31.3)	7 (20.6)
≥4	23 (19.3)	18 (21.7)	8 (23.5)
Type of concomitant oral antihyperglycemic agents, n (%)*			
Metformin	108 (90.8)	71 (85.5)	29 (85.3)
Sulfonylurea	72 (60.5)	39 (47.0)	19 (54.3)
DPP4 inhibitor	28 (23.5)	34 (41.0)	13 (37.1)
Thiazolidinedione	5 (4.2)	3 (3.6)	2 (5.7)
Acarbose	5 (4.2)	-	-
Hypertension, n (%)	74 (62)	40 (48.2)	16 (45.7)
Type of concomitant antihypertensive agents, n (%)*			
ACE-Is or ARBs	50 (42.0)	30 (36.1)	13 (37.1)
Calcium channel blockers	17 (14.2)	19 (22.9)	8 (22.9)
Thiazide diuretics	8 (6.7)	10 (12.0)	5 (13.5)
Beta blockers	3 (2.5)	5 (6.0)	4 (11.4)
Loop diuretics	2 (1.7)	1 (1.2)	-
K-sparing diuretics	2 (1.7)	2 (2.4)	-

*duplicate possible

†AE: adverse events

Table 3. Clinical indicators changes before vs. after dapagliflozin (n=119)

	Before taking dapagliflozin	After taking dapagliflozin (24~36weeks)	P-value
HbA1c, mean±SD (%)	8.17±1.34	7.43±1.02	<0.001
Fasting plasma glucose, mean±SD (mg/dL)	159.48±47.68	129.32±32.25	0.002
2-h postprandial glucose, mean±SD (mg/dL)	243.74±43.45	194.54±57.53	<0.001
Blood pressure			
SBP, mean±SD (mmHg)	125.94±12.88	120.27±13.46	0.001
DBP, mean±SD (mmHg)	75.78±10.34	73.12±10.60	0.063

7.43±1.02%로 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.001, Table 3). 미국 당뇨병 학회에서 규정한 목표 HbA1c 수치인 7.0% 미만에 도달한 환자수도 dapagliflozin 복용 전 21명(17.6%)에서 복용 24주 후 42명(35.3%)으로 통계적으로 유의한 증가를 보였다(p<0.001, Fig. 2). 공복 혈당의 경우 dapagliflozin 복용 전 159.48±47.68 mg/dL에서 복용 24주 후 129.32±32.25 mg/dL로 30.16 mg/dL 감소하였으며(p=0.002), 식후 2시간 혈당은 복용 전 243.74±43.45 mg/dL에서 복용 24주 후 194.54±57.53 mg/dL로 49.20 mg/dL 감소하였다(p<0.001, Table 3).

Dapagliflozin이 심혈관계 질환 위험인자인 혈압과 체중에 미치는 영향을 살펴본 결과, 수축기 혈압은 dapagliflozin 복용 전 125.94±12.88 mmHg에서 복용 24주 후 120.27±13.46 mmHg로 5.67 mmHg 감소하였고(p=0.001), 이완기 혈압도 dapagliflozin 복용 전 75.78±10.34 mmHg에서 복용 24주 후 73.12±10.60 mmHg로 2.66 mmHg 감소하였다(p=0.063, Table 3). Dapagliflozin 복용

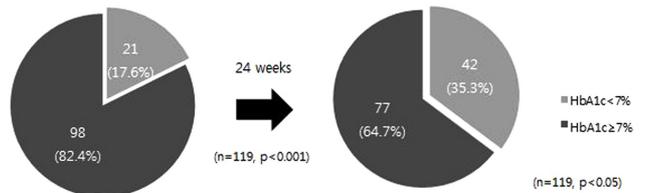


Fig. 2. Changes in ratio of HbA1c<7% patients after take dapagliflozin.

24주 후 이뇨제 및 혈압강하제의 종류 및 용량 변경 여부를 분석한 결과, 항고혈압약제를 복용하는 환자 73명 중 해당 약제의 변경이 없는 환자가 58명(79.5%), 용량을 감량한 환자는 11명(15.1%), 용량을 증량하거나 이뇨제 및 혈압강하제의 종류를 변경한 환자는 4명(5.5%)으로 확인되었다. 전체 119명의 환자 중에서 체중 감소 효과를 본 환자는 총 35명(29.4%)이었다. 남

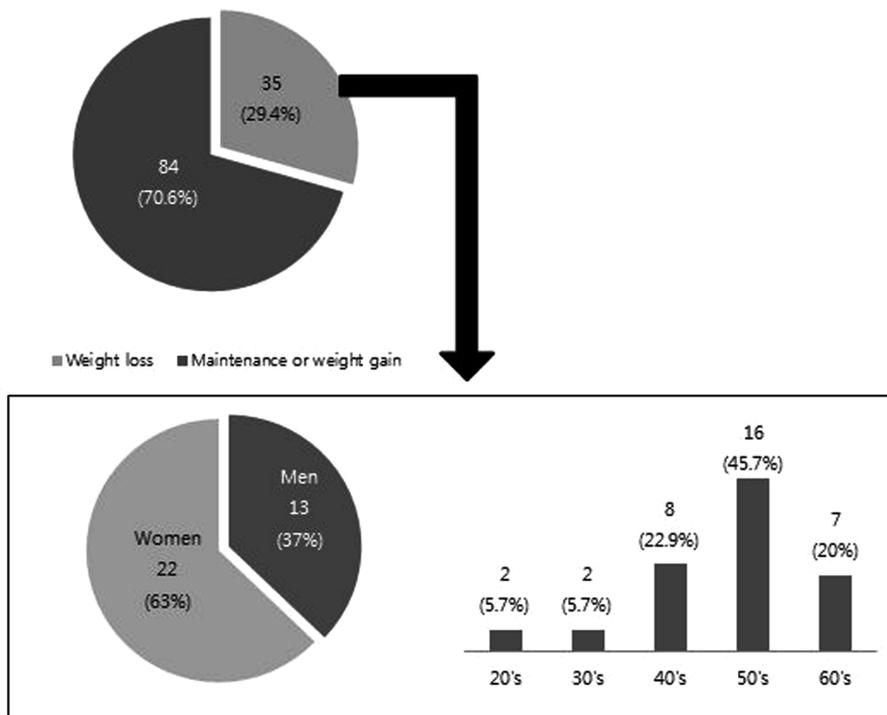


Fig. 3. The number and distribution of weight loss patients according to sex and age.

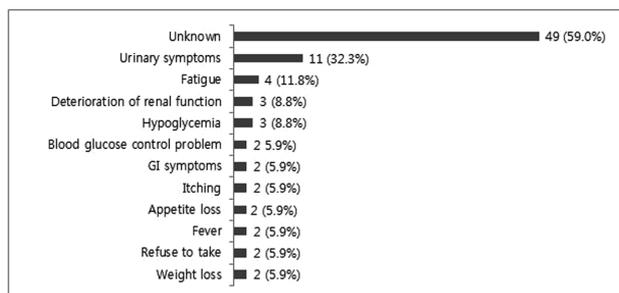


Fig. 4. Causes of discontinue dapagliflozin (n=83, duplicate possible).

성(13명, 37%)보다 여성(22명, 63%)에서의 체중 감소 효과가 두드러졌으며 50대 환자의 비율이 높았다(Fig. 3).

24주 이내에 dapagliflozin 복용을 중단한 환자 83명을 대상으로 복용을 중단한 원인을 분석한 결과, 부작용 발생으로 인해 복용을 중단한 환자는 34명이었으며, 그 중 비뇨기계 소양감, 빈뇨, 배뇨량 증가를 포함하는 비뇨기계 증상이 가장 많았고(11명, 13.3%), 비뇨기계 증상을 호소한 11명 중 9명(81.8%)이 여성이었다. 이외에도 무력감, 피로, 신기능 저하 등이 dapagliflozin 복용 중단에 원인으로 나타났다. 49명(59.0%)의 환자는 전자 의무기록 미비로 투여 중단의 원인을 알 수 없었다(Fig. 4).

24주 이상 dapagliflozin을 지속 복용한 환자 119명을 대상으로 2017년 6월 까지 장기간 추적 관찰한 결과, dapagliflozin을 2년 이상 지속 복용한 환자는 81명(68.1%)이었고, dapagliflozin 이외의 SGLT2 저해제로 약물을 변경한 환자가 11명(9.2%, empagliflozin 9명, ipragliflozin 2명)이었으며, 다른 계열의 경구용 혈당강하제 또는 인슐린으로 전환한 환자는 10명(8.4%), dapagliflozin을 중단한 환자가 6명(5.0%)이었다. 다른 약제로 변경하거나 dapagliflozin 복용을 중단한 환자 중 부작용이 발생한 환자는 4명(3.4%)이었다. 환자가 호소한 부작용으로는 비뇨기계 감염(1명), 속쓰림 등 위장관계 증상(1명), 혈당 조절 문제(1명), 다뇨(1명)가 있었다. 더 이상 내원 기록이 없어 추적 관찰이 불가능했던 환자는 11명(9.2%)이었다.

고 찰

본 연구는 제 2형 당뇨병 환자에서 dapagliflozin의 혈당 조절 효과를 확인하고, 심혈관계 질환 위험인자인 혈압과 체중에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 또한, 투여를 중단한 환자를 대상으로는 투여 중단의 원인을 파악하여 dapagliflozin에 의해 발생할 수 있는 부작용을 확인하였다.

Dapagliflozin을 지속 복용한 환자 군에서 약제 복용 전과 복용 후 24주째의 HbA1c, 공복혈당, 그리고 식후 2시간 혈당이 모두 통계적으로 유의하게 감소하는 결과를 보였고, 이를 통

해 dapagliflozin의 혈당 강하 효과를 확인할 수 있었다. 또한 dapagliflozin을 지속 복용한 환자 군에서 약제 복용 전과 복용 후 24주째의 체중과 혈압을 비교 분석하여, 총 119명 중 35명(29.4%)에서 체중 감소와 11명(9.2%)에서 기존 혈압강하제의 용량이 감량될 정도의 혈압 감소를 확인하였다. 이와 같은 결과는, 신장에서의 포도당 재흡수를 감소시킴으로써 혈중 포도당을 소변으로 배설되게 하는 dapagliflozin의 약물학적 작용 기전에 근거하여 심혈관계 질환 위험인자인 체중과 혈압이 감소된다는 이론을 뒷받침하는 임상적 결과로 생각해 볼 수 있다. 아시아인을 대상으로 한 Wenying YANG의 연구에서도 본 연구 결과와 유사하게 dapagliflozin 투여 후 혈당 감소뿐만 아니라 혈압 강하 및 체중 감소가 함께 나타났다.¹⁰⁾ 본 연구와 기존 선행 연구에서 다루어진 혈압과 체중은, 당뇨병 치료에서 중요시되는 심혈관계 위험인자이다.¹²⁾ 고혈압은 당뇨병의 심각한 합병증인 미세혈관 합병증과 대혈관 합병증을 일으키는 위험인자이고¹⁵⁾, 체질량지수가 증가하는 경우 당뇨병의 상대 위험도가 증가된다는¹⁴⁾ 점을 고려할 때, dapagliflozin의 혈압 및 체중 감소 효과는 당뇨병 치료제로서의 장점이라고 볼 수 있을 것이며, 기저 질환으로 고혈압 또는 비만과 같은 심혈관계 관련 질환이 동반된 제 2형 당뇨병 환자에게 사용하기에 더욱 적합한 약물이라는 근거가 된다.

Dapagliflozin을 24주 이상 지속 복용한 군과 부작용으로 사용을 중단한 군의 경구용 혈당강하제 처방 패턴을 분석한 결과, 대부분이 다른 경구용 혈당강하제와 병용 투여 중이었으며 함께 사용되는 약제로는 metformin이 가장 많았다. 이는 제 2형 당뇨병 환자의 경구용 당뇨병 치료제 사용에 대한 국내 지침 중, metformin이 약물 병합 요법의 가장 기본이 되는 약이라는 점이 반영된 결과로 사료된다.¹⁶⁾

약물 병합 요법 측면에서는, dapagliflozin을 24주 이상 지속 복용한 군은 2제 요법을 사용하는 환자가 가장 많았다. 부작용으로 사용을 중단한 군에서는 4제 이상 사용한 환자 수가 가장 많았으나, 2제 요법부터 4제 이상 사용한 요법까지 환자 분포가 비슷했다. 이에 따라, 병용하는 당뇨병 치료제의 수와 부작용으로 인한 dapagliflozin의 중단은 연관성이 있다고 판단하기는 어렵다.

Dapagliflozin을 24주 이상 지속 복용한 군과 부작용으로 사용을 중단한 군에서 병용 투여된 혈압강하제의 처방 패턴을 분석한 결과, 두 군 모두 ACE-Is 또는 ARBs의 병용이 가장 많았고, 이는 당뇨 환자의 고혈압 치료제로서 ACE-Is와 ARBs가 일차 선택 약제이므로 당연한 결과로 사료된다. 식품의약품안전처 허가사항에 따르면, 이러한 ACE-Is, ARBs와 dapagliflozin의 병용은 신장기능 저하를 초래할 수 있음이 언급되어 있다.⁹⁾ 본 연구에서는 dapagliflozin과 ACE-Is 또는 ARBs를 병용 투여한 후 신기능이 저하되어 dapagliflozin을 중단했던 환자는 2명(3%)에 불과했다. 이 2명의 환자에서 나타난 신기능 저하 증상

은 혈청 크레아티닌의 상승이었고, 투여 중단 후 모두 정상으로 회복되었다. 그러나 급성신장손상은 투석 치료가 필요할 수도 있는 중대한 부작용이며, 이에 대한 권고 사항이 있는 만큼 ACE-Is 또는 ARBs와 dapagliflozin을 병용하는 경우 신장 기능 모니터링은 반드시 필요하다고 사료된다.

혈압강하제로서 thiazide 이뇨제나 loop 이뇨제를 병용 투여했던 환자들도 있었다. Thiazide 또는 loop 이뇨제는 dapagliflozin과 병용 시 탈수 및 저혈압의 위험을 증가시킬 수 있어 식품의약품안전처에서는 허가기준의 사용상 주의사항에 이 약제들의 병용 시 주의를 기울이도록 명시하고 있다.⁹⁾ 본 연구에서는 이 약제를 병용했던 환자들 중 탈수나 저혈압이 나타난 환자는 없었다. 그러나 2015년 일본에서 SGLT2 저해제를 복용한 환자 중 탈수에 의해 사망한 사례가 있었으므로⁷⁾ 이러한 부작용에 대한 위험성을 인지하고 대처할 필요가 있다. 따라서, dapagliflozin의 투여 전후 탈수나 저혈압에 대한 평가와 관찰이 필요하며, 환자에게 복약지도 시에도 이러한 증상에 대한 주의 깊은 설명이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 dapagliflozin을 24주 이상 복용한 환자에서 혈압 감소 효과를 보이고, 혈압강하제 용량을 감량한 환자의 비율이 높다는 점에서 dapagliflozin이 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 혈압을 낮출 수 있음이 확인되었다. 당뇨병 환자의 혈압 조절과 관련된 기존 연구 결과를 살펴보면, INVEST-diabetes 연구의 당뇨 환자만을 대상으로 한 하위분석에서 수축기 혈압을 130 mmHg 미만으로 엄격하게 조절하는 경우 총 사망률이 증가할 수 있다는 결과가 나왔고¹⁶⁾, ACCORD-BP 연구에서는 제 2형 당뇨 환자의 수축기 혈압을 120 mmHg 미만으로 조절하는 경우 심혈관계 질환에 의한 사망율을 낮추는데 임상적으로 유의하지 않다는 결과가 있어, 당뇨병 환자의 수축기 혈압 목표를 130 mmHg 미만으로 조절할 근거는 존재하지 않는다.¹⁷⁾ 따라서, 고혈압을 동반한 당뇨병 환자 중에서 혈압강하제와 dapagliflozin을 병용하는 환자는 과도한 혈압 강하 효과에 대한 모니터링과 혈압강하제의 용량 조절이 필요할 것으로 사료된다.

Dapagliflozin 복용을 중단한 환자군에서 부작용이 발생한 환자들의 평균 연령은 60.9±11.4세로 24주 이상 복용을 지속한 군보다 8.3세 더 많았으며, 60대 이상의 고령 환자 비율도 24.8%, 여성 환자의 비율은 8.8% 더 높다는 점에서 고령환자, 여성환자가 상대적으로 부작용 발생에 취약했다. 따라서, 해당 환자들에게는 신중한 사용이 필요하다. 또한, 복용 중단 가장 큰 원인은 비뇨기계 증상이었고, 이 증상을 호소한 대부분의 환자들이 소양감 등을 동반한 비뇨기계 감염으로 의심되어 복용을 중단하였다. 이는 포도당 배설로 인한 삼투성 이뇨로 소변 내 포도당 증가로 인한 비뇨기계 감염 위험이 증가할 수 있다¹⁸⁾는 이론적 근거를 뒷받침 할 수 있다. 이러한 결과와 이론적인 배경을 바탕으로, dapagliflozin 투여 시 비뇨기계 감

염 발생 가능성에 대한 의료진의 인식이 필요하며, 환자에게도 이러한 증상에 대해 미리 알고 예방하거나 증상 발생 시 의료진에게 알리도록 설명하여, 안전하고 적절한 약물 사용이 될 수 있도록 해야 할 것이다.

본 연구는 단일기관에서 소수의 환자를 대상으로 진행된 후향적 연구라는 점이 한계로 작용하였다. 이러한 한계점은 추후 다기관 대규모 전향적 임상 연구를 통해 보완되어야 할 것이다. 그러나, 본 연구의 결과는 다수의 아시아인을 대상으로 진행한 Wenyang YANG의 연구와 비교할 때 혈당 감소 효과와 혈압 강하 효과, 체중 감소 효과, 부작용 발생 경향이 유사하게 나타나⁹⁾, 국내 환자를 대상으로 한 dapagliflozin 연구의 기초적 자료로 이용될 수 있을 것이다. 또한, dapagliflozin을 복용한 환자에서 혈압의 변화 뿐만 아니라 병용하는 고혈압 약제의 변화 추이를 분석하였고, 2년 이상 지속 복용 여부와 부작용 발생 여부를 추적하여 분석한 점에서 다른 연구들과 차별점이 있다고 사료된다.

결 론

본 연구는 dapagliflozin이 혈당 조절 효과와 더불어 심혈관계 질환 위험인자인 혈압, 체중 감소 효과도 있다는 점에서 고혈압, 비만을 동반한 당뇨병 환자에게 효과적으로 사용할 수 있는 약제임을 확인하였다. 또한 고령환자나 여성환자에서 전반적인 부작용 발생률이 증가하므로 해당 환자들에게는 신중하게 투여되어야 하며, 특히 비뇨기계 부작용에 대한 면밀한 관찰과 주의도 필요할 것으로 판단된다. 본 연구는 소수의 환자를 대상으로 진행된 후향적 연구이므로, 이를 보완한 다기관 대규모 전향적 임상 연구의 진행이 필요하다.

참고문헌

1. Park Y, *et al.* Prevalence of diabetes and IGT in Yonchon County, South Korea. *Diabetes Care* 1995;18: 545-8.
2. Korean Diabetes Association. Diabetes fact sheet in Korea. 2016;8-28.
3. Plosker GL. Dapagliflozin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes. *Drugs* 2014;74: 2191-09.
4. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.
5. Ptaszynska A, *et al.* Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors. *Postgraduate Medicine* 2013;3:125.
6. Kosuke Tauchi. 10 deaths reported following use of newly marketed diabetes drugs. *The Asahi Shimbun*, 2015, Jan.
7. Korean Food and Drug Administration. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency(PMDA) "SGLT2 inhibitors" permitted articles. 2015, Jan.
8. Korean Food and Drug Administration. Forxiga permitted articles Available from <http://ezdrug.mfds.go.kr/kfda2>. Accessed April 24, 2017

9. YANG W *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients: A pooled analysis. *J Diabetes* 2017;9(8):787-9.
10. World Heart Federation. Cardiovascular Risk Factors. <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors>. Accessed April 24, 2017
11. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatments or prevention of diabetes mellitus. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. Accessed February 24, 2016.
12. Bailey CJ. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9733):2223-33.
13. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, *et al.* Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
14. Korean Diabetes Association. 2015 Treatment guideline for diabetes (5th edition). Available from <http://www.diabetes.or.kr/func/download.php?> Accessed April 24, 2017.
15. Silvio E, Inzucchi, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
16. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, *et al.* INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
17. ACCORD Study group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 29;362(17):1575-85.
18. Hamren B, Bjork E, Sunzel M, *et al.* Models for plasma glucose, HbA1c, and hemoglobin interrelationships in patients with type 2 diabetes following tesaglitazar treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 84:228-35.