

진해거담제 사용의 실제

을지대학교 을지병원 내과

김 상 훈

Antitussives, mucolytic agents and expectorants in clinical practice

Sang-Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Cough is a protective reflex and also a common symptom of many respiratory diseases. The basic principle of management in chronic cough is treatment of its underlying cause. However, certain situations will necessitate cough suppressant therapy on a short-term basis for symptomatic relief of cough. Antitussives, expectorants and mucolytic agents are often used as the cough suppressant. Most of these drugs, however, are not consistently effective in reducing cough in adequately performed clinical trials. The aim of this brief review is to provide the list and some rationale for the currently available antitussive agents to practitioners. (Korean J Med 78:682-686, 2010)

Key Words: Cough; Antitussives; Mucolytic agent; Expectorant

서 론

기침은 강하게 숨을 내쉬어 기도의 분비물과 이물질을 제거하는 인체의 정상적인 방어 기전이다. 그러나 과도하거나 지속적인 기침은 그 자체로도 불편하고 일상 생활에 지장을 주며, 원인에 대한 불안감을 느끼게 한다¹⁾. 기침은 인후, 후두, 기관지, 흉막, 고막, 부비동, 횡격막, 위, 식도 등에 분포하는 감각수용체(sensory receptor)가 물리적, 화학적 자극을 인식하고 미주신경을 통해 뇌간으로 자극을 전달한다. 물리적(mechanical) 자극은 점액 과분비, 점액섬모운동 이상을 통해 또 다른 자극을 뇌간으로 전달하고 흥분된 뇌간의 신경 요소는 호흡근육에 분포하는 척수신경세포들의 흥분을 통해 기침을 일으키게 된다²⁾. 기침이 지속되는 환자는 기침반사 중 한 가지 이상의 요소가 항진되어 있다. 기침에 대한 가장 중요한 치료 원칙은 원인을 규명하고 이에 대한 치료를 시행하는 것이다³⁾. 원인에 따라 치료하는 경우 치료 성공률이

매우 높기 때문에 진해제, 거담제, 점막용해제 등의 증상 완화를 위한 약제는 가능한 짧게 사용한다. 기침에 대한 지침³⁾은 이들 기침 억제 약제를 기침의 원인이 분명하지 않은 경우, 원인 질환에 대한 치료가 효과를 나타나기 전까지 시간이 필요한 경우, 수술이 불가능한 폐암과 같이 원인에 대한 치료가 효과적이지 않은 경우에만 사용하도록 권유하고 있다. 그러나 실제 현실에서는 기대보다 더 많이 사용되고 있을 것으로 생각되는데, 일부 성분은 일반감기약에 포함되어 약국에서 구입이 가능하고 임상에서는 기저 질환의 검사 및 진단이 어려운 경우가 적지 않기 때문이다. 따라서 이번 원고에서는 기침의 관리에 흔히 이용되는 진해거담제의 종류를 알아보고 이들의 효과와 사용상의 주의사항 등을 알아보고자 한다.

1. 기침 억제 치료(Cough suppressant therapy)

기침 억제 치료는 기침의 원인에 관계없이 기침을 줄이는

방법을 의미한다. 기저 질환에 대한 특이적인 치료에 반대되는 의미로 비특이적(nonspecific) 치료라고 하기도 한다. 항진된 기침반사를 정상 상태로 돌리는 것이 치료 목적으로, 기저 질환을 치료하는 것이 아니기 때문에 이들 약제의 효과는 제한적이다. 대부분 약제는 동물모델이나 건강한 사람에서 자극원(irritant) 흡입으로 유발되는 기침에 대하여 효과가 증명되었고, 인간을 대상으로 한 적절하게 진행된 대조군 연구가 많지 않아서 약제의 효과를 객관적으로 판단할 수 있는 자료가 부족한 경우가 많다⁴⁾. 진해거담제는 크게 진해제, 거담제, 점액용해제로 분류된다. 진해제는 원인에 관계없이 기침을 가라앉히는 약이다. 거담제란 끈끈한 점액을 녹이는데 도움을 주어 녹아서 묽게 된 점액을 기도 밖으로 배출시키는 약을 말하고 점액용해제란 폐에 있는 점액을 분해하여 호흡기 분비물을 묽게 만드는 데까지만 역할을 한다⁵⁾. 점액 과분비가 나타나는 호흡기 질환을 가지고 있는 경우 축적된 점액의 제거를 위해 기침이 일어나기 때문에 점액섬모 기능에 영향을 미치는 약제는 이론적으로 기침을 완화시킬 수 있다. 따라서 임상에서는 이들 약제를 기침 환자에서 흔히 처방하고 있다.

2. 진해제

진해제는 작용기전에 따라 중추에 작용하는 약물과 말초에 작용하는 약물로 나눌 수 있다. 표 1에서와 같이 중추에 작용하는 약제들은 마약류, 마약유도체, 비마약류로 나눌 수 있다. 마약류의 약제로 대표적인 것은 codein, hydrocodone, morphine 등으로 제한적인 기침 억제 효과가 증명되었지만 결과가 일정하지 않고⁶⁾, 적정 용량에서 졸음, 변비, 소화장애, 남용이나 의존의 위험이 있다. 최근 기침이 있는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 codein 60 mg의 효과에 대한 이중맹검 위약대조군 교차 연구가 시행되었다⁷⁾. 이 연구에서 codein은 위약과 비교하여 기침 빈도, 주관적인 기침의 정도, citric acid에 의한 기침반사 감수성 등이 차이를 보이지 않았다. 그에 반하여 Morice 등⁸⁾이 시행한 이중맹검 교차연구에서는 5 mg의 저용량의 경구 서방형 morphin이 만성 난치성 기침(refractory cough) 환자에서 주관적인 기침의 정도와 기침 관련 삶의 질을 향상시킨다고 보고하였다⁸⁾. 이 연구를 통해 만성기침 환자에서 경구 마약류가 기침억제 효과가 있다는 것이 증명되었고, 다른 연구에서 codeine이 효과를 보이지 않았던 것은 이 약제의 진해 효과(60 mg 까지)가 μ -opioid 수용체가 아닌 nonopioid 수용체를 통해 작용을 하기 때문이라는 주장이 제기되었다⁹⁾. 개인에 따른 약제 효과의 차이가

Table 1. Currently available drugs with proven or potential antitussive effect

Antitussives
Centrally acting
Narcotic opioids
Morphine, codein, hydrocodone
Non-narcotic opioids
dextromethophan
Nonopioid
Benproperine, zipeprol, older generation antihistamines
Peripherally acting
Benzonatate
Levodropropizine
Guaifenesin
Potential antitussives from the literature
Centrally acting
Amitriptyline
Baclofen
Peripheral acting
Tiotropium
Leukotriene receptor antagonist
Non-pharmaceutical agents
Theobromine

관여하였을 수도 있다. Cytochrome P4502D6에 따라 codein의 대사가 다르다고 보고되었고, 따라서 일부 환자에서는 같은 효과를 위해 더 높은 용량이 필요할 수 있다¹⁰⁾. 따라서 용량을 높이면 효과가 있을 가능성이 높지만 이 경우 부작용의 빈도도 역시 증가하기 때문에 사용에는 제한이 있다.

마약유도체 진해제 dextromethorphan은 기침약 및 감기약에 흔히 포함되는 약제이다. 이 약제의 진해 효과 역시 일정하지 않다⁶⁾. 최근의 연구¹¹⁾에서 기침의 빈도를 줄이는 것으로 보고되었으나 자극에 의한 기침 유도를 억제한다는 보고는 없다. 국내에서 흔히 사용되는 Cough syrup에는 100 mL 중 75 mg의 dextromethophan이 들어 있고, 항히스타민제가 포함되어 있어 졸음이 올 수 있다. 코테날 시럽에는 dextromethorphan 대신에 소량의 코데인이 들어 있고, 항히스타민제와 거담제 등이 포함되어 있다¹²⁾.

1세대 항히스타민제가 진해 작용이 있다는 것이 증명되었다. 유럽에서는 이들 약제의 효과를 상대적으로 적다고 보지만 효과가 보고된 dexbrompheniramine의 경우 유럽지역에서는 사용이 허가되지 않은 경우가 많아서 경험상의 차이가 있을 수 있다¹³⁾. 새로운 항히스타민제들의 경우 진해효과가 분명하지 않은 것으로 미루어 약제의 중추신경계 침투 효과 및 항콜린성 작용이 기전일 것으로 생각하고 있다¹⁴⁾. 감기 및 만성기관지염에 의한 기침이 있는 환자에서 항콜린제인

ipratropium bromide 흡입도 비슷한 기전으로 효과를 나타낼 것으로 추정되고 있다. 항히스타민제는 급성기침뿐만 아니라 상기도 기침 증후군과 관련된 만성기침에서도 효과가 증명되었으나 치료 용량에서 진정효과가 나타나는 것이 사용의 제한점이다¹⁴⁾. 이외에 benproperine (코프렐[®])이나 zipeprol (레스피렌[®]) 등도 중추에 작용하는 진해제로 국내에서 흔히 사용하고 있는데 인간을 대상으로 하는 이중맹검연구가 존재하지 않는다. Benproperine의 경우 졸음, 어지러움, 피로, 식욕부진, 복통 등이 흔히 나타나고 zipeprol 같은 경우는 과량 복용 시 환각 작용이 있어서 국내에서 약제 남용에 의한 사망이 많이 보고되었다¹⁵⁾.

말초에 작용하는 진해제 중 국내에서 가장 흔히 사용하는 약제는 Levodropropizine으로 기도의 감각 신경펩타이드 정도를 조절하여 효과를 나타낼 것으로 생각되고 있다¹⁶⁾. 기관지염 환자에서 위약보다 효과가 우월하고 폐암에 관련된 기침에 코데인과 비슷한 효과를 보인다^{17,18)}. 24개월 이하의 어린이나 중증 신부전 환자, 의식장애가 있는 경우 사용하면 안 되며 중추신경계 부작용으로 피곤함, 두통, 어지러움이 소화기계 부작용으로 오심, 구토, 설사가 나타날 수 있다⁹⁾.

Benzonate는 procaine과 구조적으로 유사한 경구 마취제로 stretch 수용체를 억제하여 효과를 나타낸다⁶⁾. 미국에서 사용이 승인되었으며 주관적인 기침의 정도와 유도된 기침을 모두 억제하는 것으로 보고되었다. 그러나 이 약제 역시 추가적인 임상연구가 시행되지 않아서 효과가 분명하지 않다.

진해제로 허가를 받은 약은 아니지만 삼환계 항우울제인 amitriptyline이나 γ -aminobutyric acid (GABA) 수용체 항진제인 baclofen, 항콜린제인 tiotropium 등의 약제들도 기침억제 효과가 보고되어 있다^{6,19,20)}.

Theobromine (Ancough[®])는 코코아에서 발견된 메틸잔틴 유사성분이다. 동물실험과 기침유도유발검사에서 효과를 증명하였다²¹⁾. 말초에 작용하는 천연 약물로 비마약성 진해제라는 점이 장점이나 아직까지 이 약제 역시 임상시험 결과에서 효과가 충분히 검증되지 않았다.

3. 거담제

객담의 주성분은 점액으로 구성되어 있는데, 기관지 점액은 정상적으로 기관지 점막에 분포해 있는 점액선과 점막하선을 구성하는 점액성세포와 장액선세포로부터 분비된다. 점액은 95%가 수분, 나머지 5% 정도는 당단백질, 지질 및 무기질 등으로 이루어져 있는데 당단백질의 구조가 선형중합체 이중구조로 되어 있는 겔 형태이기 때문에 끈적이는

Table 2. Mucolytics and expectorants

Mucolytics
N-acetylcysteine
Ambroxol
Bromhexine
Expectorants
Guaifenesin
Ivy-leaf dried extract
Erdosteine

양상을 보인다¹²⁾. 흔히 사용하는 거담제와 점액용해제는 표 2와 같다. 흔히 국내에서 거담제라고 부르는 약제들은 대부분 점액용해제(mucolytics)로, 급만성 호흡기질환에서 증상 완화를 위하여 사용하지만 대부분의 약제가 위약 대조시험에서 효과가 일정하지 않아서 가능한 짧은 기간 동안 사용하는 것을 권장하고 있다. 만성기관지염 환자에서도 기침을 억제하기 위하여 이들 약제의 지속적인 투여는 권유되지 않으며 항콜린제를 투여하는 것보다 이득이 있을 것으로 생각되지 않는다.

Guaifenesin은 거담제로 흔히 분류되는 대표적인 약제로 많은 감기약에 포함되어 판매되고 있다. 일부 연구에서 감기 후 기침과 기관지확장증에 의한 기침을 감소시킨다고 보고되었으나 만성기관지염 환자에서는 효과를 증명할 수 없었다^{6,22,23)}. 효과는 불분명하지만 부작용이 적고 가격이 저렴하여 일반약으로 많이 판매하고 있다.

Bromhexine을 만성기관지염, 기관지확장증 환자에게 사용하는 경우 객담의 양을 줄일 수 있었지만 기침을 호전시키지는 않았다^{24,25)}. Acetylcysteine은 점액을 용해시켜 객담배출을 용이하게 만든다. 흡입치료를 하는 경우 1분 이내에 효과가 나타나고 5~10분 사이에 최고 효과가 나타난다. 기도 수축이 나타날 수 있기 때문에 기관지확장제와 같이 사용하는 것이 좋다. 만성폐쇄성폐질환 환자 중 흡입스테로이드를 사용하지 않는 군에서만 악화를 줄인다고 보고되었다. 따라서 장기간의 사용은 권유되지 않는다. 최근 연구²⁶⁾에서 N-acetylcysteine이 sulfur-mustard 가스 노출 환자에서 기침과 호흡곤란을 호전시키고 흡입스테로이드 사용과 시너지 효과를 보였는데 약제의 항산화 효과에 의한 것으로 생각되고 있다.

항산화 작용을 가지고 있다고 알려진 Erdosteine은 다른 thiol 제제들보다 소화기 부작용이 적고 만성 폐쇄성 폐질환자에서 악화를 줄이고 입원일을 줄이고 건강상태를 호전시키고, 질병관리비용도 줄인다고 보고되었다²⁷⁾. Amoxicillin과 함께 사용할 때 소아 급성 하기도 질환자에서 효과적이라고

보고되었다²⁸⁾.

국내에서는 건조 Ivy-leaf 추출물(Prospan[®])도 흔히 사용되고 있다¹²⁾. Hederocside C가 주성분으로 진해 및 거담 효과가 있다고 알려져 있으나 역시 충분한 임상 연구 결과는 찾을 수 없다.

그 외에 점액조절제로 항콜린제, 스테로이드, 인도메타신, 마크로라이드 항생제 등이 있으며 점액활성제로 기관지확장제, 표면활성제 등이 있다⁵⁾.

결 론

기침의 발생에 관여하는 신경학적, 근육계의 체계적인 해부학적 요소에 따라 기침의 원인을 규명하고 이에 따른 치료를 하는 것이 원칙이다. 그러나 기침의 빈도 및 강도를 완화하기 위하여 기침 억제 치료(Cough-suppressant therapy)를 시행하기도 하는데 기침반사(cough reflex)를 억제하거나 점액용해 효과(mucolytic effects)가 있는 약제들을 흔히 사용한다. 이들 중 약제의 효과는 분명하지 않고 장기 사용의 효과도 증명되지 않았다. 따라서 짧은 기간 동안 최소한의 약제를 임상적으로 적응이 되는 경우에 한하여 사용하는 것이 효과적이다.

중심 단어: 기침; 진해제; 거담제; 점액용해제

REFERENCES

- Weinberger SE, Lipson DA. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's textbook of medicine*. 17th ed. p. 225-227, New York, McGraw-Hill, 2008
- Canning BJ. *Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 129: 33S-47S, 2006
- Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Prakash UB, Pratter MR, Rubin BK. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians*. *Chest* 114:133S-181S, 1998
- Bolser DC. *Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *CHEST* 129:238S-249S, 2006
- 안철민. 진해거담제의 사용. *대한의사협회지* 48:77-81, 2005
- Dicpinigaitis PV. *Currently available antitussives*. *Pulm Pharmacol Ther* 22:148-151, 2009
- Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A. *Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease*. *J Allergy Clin Immunol* 117:831-835, 2006
- Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, Thompson R. *Opiate therapy in chronic cough*. *Am J Respir Crit Care Med* 175:312-315, 2007
- Bolser DC. *Pharmacologic management of cough*. *Otolaryngol Clin North Am* 43:147-155, 2010
- Kathiramalainathan K, Kaplan HL, Romach MK, Busto UE, Li NY, Säwe J, Tyndale RF, Sellers EM. *Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability*. *J Clin Psychopharmacol* 20:435-444, 2000
- Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. *Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis*. *Chest* 120:1121-1128, 2001
- 김세규, 장준. 호흡기 증상 완화제-진해제, 거담제, 항히스타민제 - 결핵 및 호흡기학회지 60:261-269, 2006
- Pratter MR. *Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 129:72S-74S, 2006
- Bolser DC. *Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): efficacy and mechanism*. *Lung* 186:S74-S77, 2008
- Chung HS, Choi HK, Kim EM, Park MJ, Chung KH, Yoo YC. *Demographic characteristics of zipeprol-associated deaths in Korea*. *Arch Pharm Res* 21:286-290, 1998
- Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. *Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides*. *Pulm Pharmacol* 5:143-147, 1992
- Catena E, Daffonchio L. *Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan*. *Pulm Pharmacol Ther* 10:89-96, 1997
- Luporini G, Barni S, Marchi E, Daffonchio L. *Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer*. *Eur Respir J* 12:97-101, 1998
- Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. *Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy*. *Laryngoscope* 116:2108-2112, 2006
- Dicpinigaitis PV, Dobkin JB. *Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen*. *Chest* 111:996-999, 1997
- Usmani OS, Belvisi MG, Patel HJ, Crispino N, Birrell MA, Korbonits M, Korbonits D, Barnes PJ. *Theobromine inhibits sensory nerve activation and cough*. *FASEB J* 19:231-233, 2005
- Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A, Subburaj S, Rajagopalan TG. *Evaluation of antitussive agents in man*. *Pulm Pharmacol* 9:299-308, 1996
- Kuhn JJ, Hendley JO, Adams KF, Clark JW, Gwaltney JM Jr. *Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds. Objective and subjective assessment*. *Chest* 82:713-718, 1982

- 24) Mossberg B, Philipson K, Strandberg K, Camner P. *Clearance by voluntary coughing and its relationship to subjective assessment and effect of intravenous bromhexine. Eur J Respir Dis.* 62:173-179, 1981
- 25) Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E, Marsico S, Todisco T, Del Vita M. *Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. Respiration* 58:117-121, 1991
- 26) Ghanei M, Shohrati M, Jafari M, Ghaderi S, Alaeddini F, Aslani J. *N-acetylcysteine improves the clinical conditions of mustard gas-exposed patients with normal pulmonary function test. Basic Clin Pharmacol Toxicol* 103:428-432, 2008
- 27) Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P, Garuti G, Guffanti E, Roversi P, De Guglielmo M, Potena A; EQUALIFE Study Group. *The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. Drugs Exp Clin Res* 30:143-152, 2004
- 28) Balli F, Bergamini B, Calistru P, Ciofu EP, Domenici R, Doros G, Dragomir D, Gherghina I, Iordachescu F, Murgoci G, Orasanu D, Plesca D, Vaccaro A, Assereto R. *Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. Int J Clin Pharmacol Ther* 45:16-22, 2007