

주요 비마약성 진통제 비교

김도현, 배성하, 이실로, 위다현, 강민구*
우석대학교 약학대학
(2019년 4월 2일 접수 · 2019년 5월 1일 수정 · 2019년 5월 4일 승인)

Comparison of Non-opioid Pain Medications

Dohyun Kim, Sungha Bae, Silro Lee, Dahyun Wee, and Minku Kang*
College of Pharmacy, Woosuk University, Jeonbuk 55338, Republic of Korea
(Received April 2, 2019 • Revised May 1, 2019 Accepted May 4, 2019)

ABSTRACT

Keywords:

non-opioid analgesics
acetaminophen
NSAIDs
Aspirin
Ibuprofen
Celecoxib

Purpose: There are currently a number of different NSAIDs available, each with significant differences in terms of efficacy and side effects. Therefore, there is a need to recommend and provide appropriate counselling for drugs that is appropriate for the given patient profile. In this study, we introduce and compare acetaminophen, aspirin, and the TOP 5 most used NSAIDs (Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Mefenamic Acid, Celecoxib) in the world, based on McGettigan's study data. **Method:** The effects and characteristics of the non-opioid analgesics are presented by referring to previous literature. In addition, the effects of drugs (fever, pain, inflammation) and side effects are compared. **Result:** Acetaminophen can be used safely because it causes very little gastric mucosal damage; however, it can cause liver toxicity if taken more than 4 g per day. Nonselective NSAIDs are commonly associated with gastrointestinal side effects. Selective COX-2 inhibitors, such as celecoxib, are less likely to cause gastrointestinal side effects, such as complications from digestive ulcers and digestive ulcers, compared with non selective COX-2 inhibitors. Although there is no clear evidence that celecoxib plays a definite role in causing cardiovascular events, the selective COX-2 inhibitor may cause cardiovascular complications by causing an imbalance between thromboxane A₂ and prostacyclin. **Conclusion:** NSAIDs and acetaminophen are non-opioid analgesic drugs that are commonly used worldwide. However, 10 to 60 percent of patients taking NSAIDs suffer from gastrointestinal complications such as abdominal pain, heartburn, bloating, and indigestion; furthermore, 10 to 20 percent of patients with rheumatoid arthritis taking long-term NSAIDs may discontinue the medication due to indigestion. The incidence of such complications varies depending on the characteristics of NSAIDs. Prevention is more effective than the treatment of complications or gastrointestinal symptoms after drug administration. Therefore, pharmacists should take an active role in maintaining or improving the patient's quality of life by providing the best pharmacy service, given consideration to the characteristics of the drug and patient conditions that require the use of a non-opioid analgesic agent.

서론

해열, 진통, 소염 효과를 나타내는 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, 이하 NSAIDs)와 해열, 진통 효과를 나타내는 아세트아미노펜은 비마약성 진통제로 불리며, 전 세계적으로 많이 사용되고 있다. 실제로 건강보험심사평가원(이하 심평원)에서 발표한 2017년 1월에서 12월까지의 월별 총 처방일수 TOP5 자료에 의하면, 해열, 진통, 소염제는 월평균 약 394,796일의 처방일수를 나타내어 진해거담제(월평균 약 448,672일), 흡소흡입제(월평균 약 416,253일), 소화성궤양용제(월평균 약 346,843일)와 항히스타민제(월평균 약 223,497일)와 함께 처방일수 TOP5에 들었으며, 그 중에서 3번째로 많이 사용되는 다빈도 사용 약품이다.¹⁾ 다빈도 사용 약품인 만큼 비마약성 진통제는 1897년 아스피린의 발견 이후로 많은 종류의 NSAIDs가 개발되었다. 개발된 NSAIDs는 다양하며 대부분 cyclooxygenase (이하 COX)를 억제하여 효과를 나타내는데, 이때 크게 COX-1과 COX-2를 모두 억제하는 NSAIDs와 선택적으로 COX-2를 억제하는 NSAIDs로 나눌 수 있다. 그러나 같은 비 선택적 NSAIDs라도 COX를 억제하는 정도가 다르거나 유해반응의 종류나 정도에서 조금씩 차이를 보인다. 2013년에 발표된 McGettigan의 연구에 따르면, 실제로 여러 나라에서 NSAIDs가 많이 사용되고 있지만 각 나라마다 의약품 가격 등 보험시스템이 다르고 각 약물의 효과나 부작용 등에서 차이를 보이기 때문에 사용하는 NSAIDs의 종류나 빈도도 다르다는 것을 알 수 있다(Table 1). 2011년 조사된 자료에 의하면, 평균적으로 가장 많이 사용되는 Diclofenac의 경우에는 Bangladesh에서는 약 45%에 이르는 비율로 사용되고 있고, Philippines에서는 약 10% 미만의 비율로 사용되고 있다. Ibuprofen의 경우에는 New Zealand에서는 약 25%를 넘는 비율로 사용되고 있고, 반면에 Bangladesh에서는 5% 미만의 비율로 사용되고 있다. Naproxen의 경우에는 Canada에서는 사용되는 비율이 약 30%를 나타내지만, Vietnam에서의 경우에는 0%의 비율을 나타내 Naproxen을 사용하지 않는 것을 알 수 있다. Mefenamic Acid도 Philippines에서는 약 35%에 이르는 비율로 사용되고 있지만, Canada나 New Zealand에서는 5% 미만으로 거의 사용되고 있지 않음을 알 수 있다.²⁾ 이렇게 현재 다양한 NSAIDs가 존재하고 있고 효과나 부작용적인 측면에서 유의한 차이점이 있으므로 이를 이해하고 환자에 따라 적절한 약품의 사용 및 복약지도의 필요성이 있어 McGettigan 발표자료(Table 1) 기준으로 전 세계에서 가장 많이 사용된 상위 5개 NSAIDs (Diclofenac, Ibuprofen,

Naproxen, Mefenamic Acid, Celecoxib)와 NSAIDs 중 가장 처음 발견된 Aspirin, 소염작용은 없지만 해열, 진통제로 널리 사용되는 Acetaminophen에 대해 비교하여 소개하고자 한다.

비마약성 진통제

비마약성 진통제는 크게 acetaminophen과 NSAIDs로 나눌 수 있다.³⁾ Acetaminophen은 대뇌에서 arachidonic acid를 prostaglandin (이하, 'PG')으로 전환시키는 cyclooxygenase (COX)를 방해하여 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 진통과 해열작용을 가지고 있는 이 약물은 말초보다는 중추적으로 prostaglandin의 합성억제에 관여하는 것으로 보고되고 있어 말초조직에서 COX 억제효과와 항염증작용이 그리 크지 않아 소염효과는 없는 것으로 보고되고 있다.^{4,5)} NSAID의 경우에도 COX를 억제해 arachidonic acid로부터 prostaglandin의 합성을 감소시킨다. PG의 합성을 억제하여 말초성으로 작용하고 중추성 진통효과도 같이 가지며 부가적인 소염효과도 가지고 있다. PG는 thromboxane, prostacycline (PGI₂) 등으로 변화하여 혈관 확장, 혈소판 응집 등의 작용을 촉진시키는데 NSAID가 이러한 단계를 저해함으로써 해열, 진통, 소염효과와 혈관조절 또는 혈소판 기능조절 등의 여러가지 유용한 임상적 반응을 나타낸다(Fig. 1).⁶⁾

COX의 종류에는 COX-1 및 COX-2 등이 존재한다고 알려져 있다. COX-1은 대부분의 세포에서 발현되며 위장점막보호, 신장혈류 유지, 혈소판활성 조절 등과 같은 작용들에 있어 prostanoids를 생성하여 항상성 유지를 한다. COX-2는 통증이나 부종과 같은 염증이 있는 부위에서 활

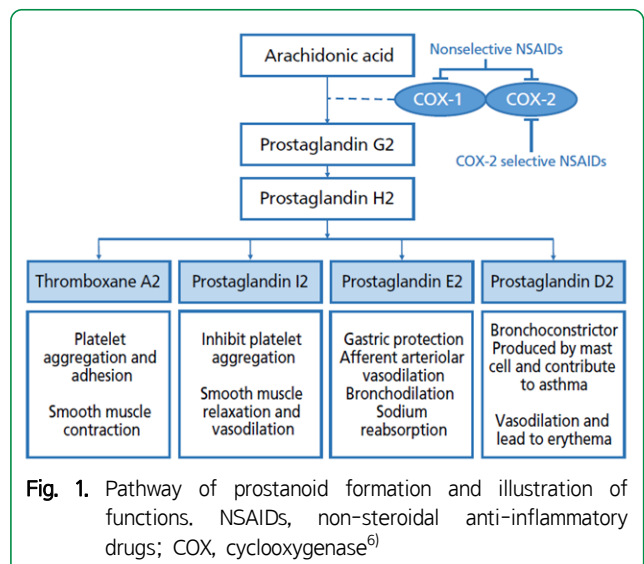


Table 1. Individual NSAID Use Expressed as Percent of Total NSAID Sales in All Countries in 2011²⁾

| NSAID | Individual NSAID Use Expressed as Percent of Total NSAID Sales in All Countries in 2011 | | |
|-------------------|---|---------|---------|
| | Median | Maximum | Minimum |
| Diclofenac | 27.80 % | 43.40 % | 8.30 % |
| Ibuprofen | 11.00 % | 26.60 % | 3.30 % |
| Naproxen | 9.40 % | 28.20 % | 0.00 % |
| Mefenamic Acid | 9.10 % | 34.70 % | 0.00 % |
| Celecoxib | 7.20 % | 21.20 % | 0.20 % |
| Meloxicam | 3.60 % | 21.00 % | 0.30 % |
| Piroxicam | 3.10 % | 23.60 % | 0.00 % |
| Etoricoxib | 2.80 % | 27.60 % | 0.20 % |
| Indometacin | 3.67 % | 7.20 % | 0.00 % |
| Ketoprofen | 1.10 % | 9.50 % | 0.20 % |
| High Risk NSAIDsa | 33.20 % | 58.69 % | 14.65 % |
| HMIC | 31.10 % | 58.70 % | 15.80 % |
| LMIC | 37.30 % | 57.50 % | 14.70 % |

Percentage refers to proportion of total NSAID sales in all countries studied. HMIC (high-/high middle-income countries): Australia, China, China (Hong Kong), Malaysia, New Zealand, Singapore, Taiwan, Thailand, UK/England, Canada; LMIC (low-/low middle-income countries): Bangladesh, Indonesia, Pakistan, Philippines, Vietnam; ^aDiclofenac, etoricoxib; Doi: 10.1371/journal.pmed.1001388.t002

Cyclooxygenase enzymes

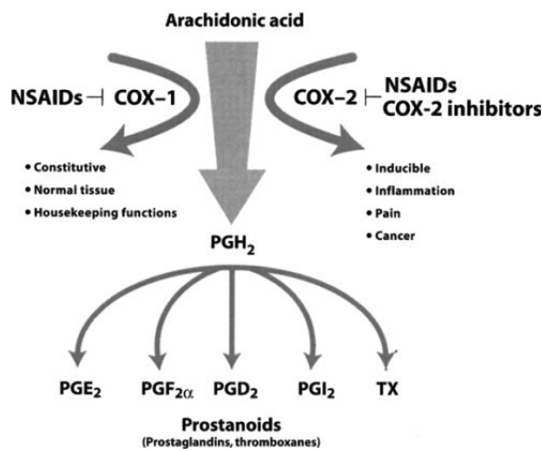


Fig. 2. Demonstrates Cyclooxygenase enzymes⁹⁾

성화된다. 염증이 없다고 해도 COX-2억제제는 진통제로서 작용하기도 한다.^{6,7,8)}

COX-1의 억제작용으로 인해 NSAIDs는 흔하게 위장출혈 등의 위장관 부작용이 나타난다(Fig. 2). 선택적 COX-2 억제제는 이러한 부작용에 대해서 획기적인 개선을 이루었다. 그러나 COX-2 억제제는 위장관 부작용이 개선된 대신 심혈관계 안정성에 대한 문제가 꾸준히 제기되고 있다.¹⁰⁾ 이렇게 비마약성 진통제들은 COX를 억제함으로 비슷한 효과를 나타내는 약물들이지만, 각각 COX-1, COX-2를 저해하는 정도 등이 다르면서 주로 쓰이는 곳이나 부작용 등에

차이를 보이므로 환자의 병력에 따라 적절하게 사용해야 한다.⁵⁾

개별 약제 소개

1. 아세트아미노펜(Acetaminophen, AAP)

AAP는 말초보다는 중추에 작용하여 아라키돈산으로부터 COX를 저해해 PG의 생성을 억제하는 기전을 통해 해열, 진통 효과를 나타내는 비마약성 진통제이다. 해열제로 쓰이는 AAP는 효과적인 해열작용을 나타내고, 통상적인 치료용량에서 투여할 경우에 체내 다른 조직에서는 부작용이 거의 나타나지 않는 약물이다.⁴⁾ 또한 진통제로 쓰이는 AAP는 근골격계 질환의 경도에서 중등도 사이 만성통증에서 초기에 사용할 수 있는 약물이다. 아울러 COX-1의 억제 효과가 미미해¹¹⁾ 위점막 손상을 일으키는 부작용이 적어서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물이다. AAP는 성인에서는 4시간 간격으로 325~650 mg씩, 3시간 간격으로 325~500 mg씩, 6시간 간격으로 650~1,000 mg씩 투여할 수 있고,³⁾ 소아에서는 10~15 mg/kg를 4~6시간마다 투여할 수 있다. AAP의 일 최대용량은 성인에서 4 g, 소아에서 80 mg/kg이다.

정성필의 2008년도 대한임상독성학회지에 발표한 바에 따르면, “치료용량에서 AAP의 90%는 간에서 sulfate 및 glucuronide 화합물로 대사되어 소변으로 배출된다. 나머지의 절반 정도는 간의 cytochrome P450 (주로 CYP2E1이며 1A2, 3A4도 관여) 혼합기능산화효소(mixed function oxidase)

경로를 통해 대사되어 독성물질인 N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI)가 된다. 적은 양의 NAPQI는 간의 glutathione과 빠르게 결합하여 무독성의 cysteine 및 mercaptate 화합물을 형성하여 소변으로 배출된다. 독성용량을 복용한 경우에는 sulfation 및 glucuronidation 대사경로가 포화되어 더 많은 비율이 NAPQI로 대사된다. 저장된 glutathione의 70% 정도가 고갈되면 NAPQI가 간세포와 반응하여 중심소엽성 괴사를 유발하게 된다. 간손상의 조직학적 소견은 염증세포의 침윤이 없는 zone3 영역의 괴사가 특징이다.”¹²⁾로 설명하였으며 24시간 이상에 걸쳐 하루에 4g 이상 복용하는 경우 간 독성을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 또한 간에 이상이 있거나 만성 알코올 남용의 병력이 있는 환자의 경우 약용량을 50~75% 감량하고 오랜 기간 복용 시 주기적으로 간기능 검사를 할 필요가 있다. 또한, AAP는 소염작용이 없어 염증을 동반한 통증이나 피부전이 통증, 관절통 또는 편두통 등의 경우에는 추천되지 않는다.^{7,12,13)}

2. 비스테로이드성소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs는 앞에서 서술한 것처럼 COX를 저해하여 효과를

나타낸다는 공통점을 갖고 있지만, COX의 종류에 따라 저해하는 정도가 달라 차이점을 보인다(Fig. 3). Ibuprofen과 Naproxen, Aspirin과 같은 NSAID는 COX-1에 좀 더 선택성을 가지고 저해하며, Diclofenac과 Celecoxib와 같은 NSAID는 COX-2에 좀 더 선택성을 갖고 저해를 한다.¹⁴⁾

이러한 특성에 따라 NSAIDs를 분류하면 아래 Table 2처럼 분류할 수 있다.

3. 아스피린

COX를 가역적으로 억제하는 대부분의 NSAIDs와 달리 Salicylate 유도체인 아스피린은 혈소판의 COX-1을 비가역적으로 억제하며⁶⁾ COX-1 선택성이 COX-2보다 좀 더 높은 비선택적 COX저해제이다. 해열, 진통, 소염제로 쓰이는 아스피린은 두통, 관절통, 근육통, 신경통, 생리통 등에 대해 효과적이다. 또 초기 삼출성 염증(exudative inflammation)을 억압시켜 통증, 종창형성, 운동불능, 국소발열 등에 효과를 나타낸다. 일반적으로 해열, 진통, 소염제로 쓰이는 아스피린은 성인에서 325~650mg을 4시간 간격으로 복용하고, 일 최대 용량은 6,000mg이라고 알려져 있다.¹⁵⁾ 아스피린은 천식환자의 경우에서 복용을 주의해야

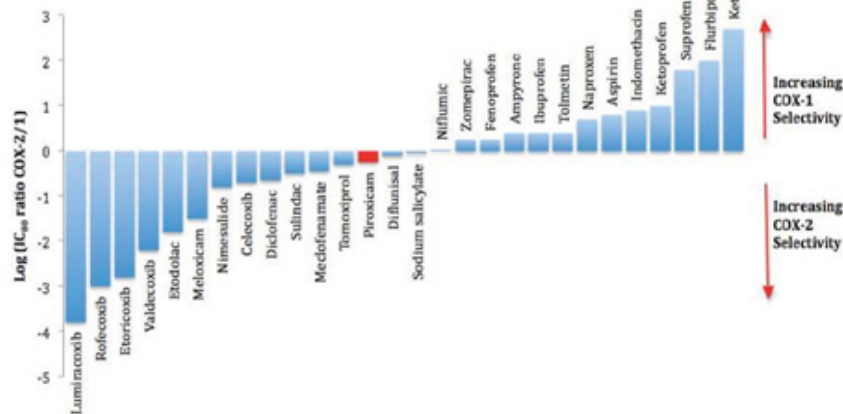


Fig. 3. Relative selectivity of agents as inhibitors of human COX-1 and COX-2 displayed as the ratio of IC concentrations¹⁴⁾

Table 2. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs based on COX-selectivity¹¹⁾

| | |
|---|---|
| Non-selective COX (cyclooxygenase) inhibitors | Acetylsalicylic acid, Diclofenac, Fenoprofen, Ibuprofen, Loxoprofen, Ketoprofen, Etodolac, Ketorolac, Indomethacin, Naproxen, Naproxen sodium, Mefanamic acid, Oxaprozin, Piroxicam, Sulindac, Tolmetin |
| More COX-2 inhibitors | Cross-reactive at high concentrations, Meloxicam, Nimesulide, Nabumeton |
| Weakly selective COX-1 inhibitors | Cross-reactive at high concentrations, Acetaminophen (doses 1,000 mg), Diflunisal, Salsalate, Choline magnesium trisalicylate |
| Selective COX-2 inhibitor | Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Parecoxib |

Table 3. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)³⁾

| Drug | Average oral dose (mg) | Maximal daily dose (mg) | Comments |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|--|
| Acetaminophen | 650 mg q 4 hr | 4,000 mg/d | no anti-inflammatory effect no platelet dysfunction |
| Aspirin | 650 mg q 4 hr | 6,000 mg/d | not recommend in asthma |
| Propionic Acids | | | |
| Ibuprofen | 400~600 mg q 6 hr | 3,200 mg/d | less side effect |
| Naproxen | 250~500 mg q 12 hr | 1,500 mg/d | less side effect than indomethacin or aspirin |
| Ketoprofen | 50 mg q 6~8 hr | 300 mg/d | |
| Phenylacetic Acids | | | |
| Diclofenac | 75 mg q 8 hr | 200 mg/d | longer analgesia than aspirin |
| Salicylate Salts | | | |
| Sulindac | 150~200 mg q 12 hr | 400 mg/d | less renal adverse effect |
| Pyrrolacetic Acids | | | |
| Ketorolac | 30~60 mg q 6 hr | 120~150 mg/d | limited treatment to 5 day, precipitate renal failure in dehydrated patients |
| Anthranilic Acids | | | |
| Mefenamic acid | 500 mg, 250 mg q 6 hr | 1,000 mg/d | diarrhea |
| Enolic Acids | | | |
| Meloxicam | 7.5~15 mg q 24 hr | 15 mg/d | tenfold selective for cox-2 |
| Piroxicam | 10~20 mg q 12~24 hr | 40 mg/d | increased risk of gastric ulcer in more than 3 wks medication |
| Naphthylakanone | | | |
| Nabumethone | 1,000 mg q 12~24 hr | 2,000 mg/d | fewer GI side effect |
| Indolacetic Acids | | | |
| Indomethacin | 25 mg q 8~12 hr | 200 mg/d | high incidence of GI, CNS side effect |
| COX-2 inhibitor | | | |
| Celecoxib | 200 mg q 12~24 hr | 400 mg/d | less GI side effect, no platelet effect |

한다. COX-1이 차단될 경우에 상대적으로 5-Lipoxygenase 활성이 증가되고 그 결과로 Cysteinyl leukotrienes 생성이 증가되어 두드러기, 혈관부종, 기관지 수축 등 증상들을 일으키게 되는데¹¹⁾ 비가역적으로 작용하는 아스피린은 이러한 이유로 일부 천식 환자에서 직접적인 약효로 의해 기관지 연축이 일어날 수 있기 때문이다. 또 아스피린은 Reye 증후군과 연관성이 있어 18세 이하에서 권장되지 않는다.^{4,16)} 참고로 우리나라의 일반적 주의 허가사항에는 “살리실산 제제와 레이 증후군과의 인과관계는 명확하지 않으나 관련성이 있다는 역학조사보고가 있으므로 14세 이하의 수두 또는 인플루엔자 환자에는 부득이한 경우에 한하여 신중히 투여하고, 투여 후 환자의 상태를 충분히 관찰한다.”로 명기되어 있다(레이증후군: 소아에 있어 매우 드물게 수두, 인플루엔자 등의 바이러스성 질환에 뒤이어 심한 구토, 의식장애, 경련(급성 뇌부종), 간 이외의 장기에 지방 침착, 미토콘드리아변형, ALT, AST, LDH, CPK의 급격한 상승, 고암모니아 혈증, 저프로트롬빈 혈증, 저혈당 등의 증상이 단기간에 발현하여 사망율이 높음).¹⁷⁾

3.1 디클로페낙

Diclofenac은 Phenylacetic acid 유도체이며 해열, 진통, 소염작용을 나타낸다. 일반적인 NSAIDs와 같이 COX를 저해하여 효과를 나타내는데, COX-1 보다 COX-2의 선택성이 좀 더 높은 비선택적 COX 저해제이다. COX를 억제하는 정도는 indomethacin이나 naproxen보다 강하며¹⁵⁾, Ibuprofen이나 Naproxen 등과 함께 경도에서 중등도의 급성통증에 주로 사용된다고 한다.⁷⁾ 일반적으로 쓰이는 디클로페낙의 경우에는 일 최대 복용량은 200 mg/일이며 평균적으로 75 mg q 8 hr로 복용한다(Table 3).³⁾

디클로페낙은 환자의 약 20%에서 부작용이 나타나며 일반적인 비선택적 NSAIDs와 같이 위장관계 부작용이 가장 흔하다.¹⁵⁾

3.2 이부프로펜, 나프록센

COX-2에 비해 COX-1의 선택성이 조금 더 높은 비선택적 COX 저해제인 Ibuprofen과 Naproxen은 Propionic acid 유도체이다. 일반적인 NSAIDs와 같이 COX를 저해하여 효과를 나타낸다. 이들의 약효와 부작용은 다른 NSAIDs와 비

숫하지만, 투여 시 환자들에게 상대적으로 부작용이 적어 널리 쓰이고 있는 해열, 진통, 소염제이다. COX를 억제하는 정도에 있어서 Naproxen의 경우에는 aspirin보다 약 20배 강하고, Ibuprofen의 경우에는 aspirin과 비슷하다.¹⁵⁾ Aspirin은 Reye증후군의 위험성이 있어 그 대용으로 Ibuprofen이 쓰이기도 하는데, Ibuprofen은 연구된 결과에 의하면 AAP와 함께 효과적인 해열효과를 나타내는 약물이다. 이론적으로 보면 중추에 주로 작용하는 AAP와 달리 Ibuprofen은 체내 여러 조직에서 Prostaglandin의 합성을 억제하기 때문에 해열작용 외에도 AAP보다 다른 부작용들을 나타낼 수 있다.⁴⁾ 하지만 “천식을 악화시킨다는 염려가 있어 이중맹검 무작위 실험연구를 실시한 결과, 천식을 가진 아동에게 AAP를 준 경우와 이부프로펜을 준 경우, 입원 또는 외래방문율에 차이가 없는 것으로 나타났고(Lesko, Louik, Vezina, & Mitchell, 2002), AAP 투여 시보다 이부프로펜 투여 시 천식발생의 위험이 더 낮아 이부프로펜이 AAP보다 더 치료적 그리고 보호적 효과가 있다는 주장도 있다(Kanabar, Dale, & Rawat, 2007).”¹⁶⁾ Ibuprofen과 Naproxen은 Diclofenac과 함께 경도에서 중등도의 급성통증에 주로 사용되는데⁷⁾, “Indomethacin, Diflunisal 및 Naproxen 등은 염증반응과 상관없는 심한통증에도 효과를 나타낸다.”¹⁸⁾ Ibuprofen의 경우 보통 하루에 1,200~1,800 mg을 나누어 복용하며 골관절염이나 류마티스성 관절염에는 일 최대 3,200 mg까지 복용하기도 한다. 일반적인 경우에는 400~600 mg을 4~6시간마다 투여하고, 위장장애의 발생을 줄이기 위해서 우유나 음식 등을 함께 복용한다. Naproxen의 경우 반감기가 12~17시간으로 알려져 있어¹⁹⁾ 일반적인 경우 250~500 mg을 12시간 간격으로 복용한다.^{3,15)} 류마티스관절염 환자 688명을 대상으로 세레콕시브와 나프록센, 위약군을 비교하여 내시경으로 상부 위장관의 궤양을 확인한 Dam Kim, et al.의 연구에 따르면, 12주간의 약제 사용 후 확인한 내시경 검사에서 세레콕시브를 사용한 군은 위약군과 유사한 상부위장관 궤양이 발견되었으나, 나프록센을 사용한 군에서는 월등히 높은 빈도로 상부 위장관의 궤양이 발견되었다.¹⁰⁾ 따라서 Ibuprofen과 Naproxen은 COX-1 선택성이 조금 더 높은 비선택적 NSAID이기 때문에 COX-2 선택적 NSAIDs보다는 높은 위장관계 부작용 가능성을 고려하여 복용지도를 제공하여야 한다.

3.3 메페남산

Mefenamic acid는 비선택적인 COX 억제를 통해서 해열, 진통, 소염작용을 나타내며 Fenamate 유도체 약물이다. 해열, 진통, 소염작용을 나타내지만, 주로 류마티스성 질환에

쓰이거나 연조직(soft tissue) 손상, 근골격계 질환 및 월경곤란 등으로 유발되는 통증의 진통제로 사용된다. 일반적으로 급성통증의 경우 초기에 500 mg을 복용하고, 그 후에 음식물 등과 함께 250 mg을 6시간 간격으로 복용한다. 심한 설사를 일으킬 수 있고 지방변을 야기하는 것이 특징이기 때문에, 설사나 피부 발진 등의 증상이 있으면 즉시 투약을 중단하는 것이 필요하다.¹⁵⁾ 2008년 미국에서 추가된 약물정보에 따르면, 임신부의 경우 메페남산 투여는 태아의 동맥관 조기폐쇄위험(premature closure of the ductus arteriosus)²⁰⁾을 초래할 수 있다. 이 약물 또한 다른 NSAIDs와 같이 위장관 부작용이 흔하며 소화불량(dyspepsia)이 가장 흔하다고 알려져 있다. 특히 규칙적으로 NSAID를 복용하는 환자 중에서는 약 15%가 소화불량 증상을 보이며, Ketoprofen, Tolmetin과 함께 Mefenamic acid가 소화불량을 많이 일으킨다는 보고도 있다.²¹⁾

3.4 셀레콕시브

Celecoxib는 COX-1에 비해서 COX-2의 선택성이 훨씬 높은 선택적 COX-2 저해제이다. Celecoxib는 2000년 6월 승인 받은 우리나라에서 사용할 수 있는 3가지 선택적 COX-2 저해제(2014년 승인, Etoricoxib, 2015년 승인 Polmacoxib) 중 한가지이다. 그러나 Etoricoxib는 미국에서는 아직 승인 받지 못했으며, 국내에서도 30 mg 1회로 골관절염 환자에 한해서만 승인되었다. Polmacoxib 역시 아직까지 국내에서만 승인 받은 약물이다.^{6,8)} Celecoxib의 복용량은 류마티스관절염의 경우에는 100~200 mg 1일 2회, 골관절염의 치료 시 200 mg 1일 1회나 100 mg 1일 2회이다.⁸⁾ Celecoxib는 비선택적 NSAID에 비해 적은 위장관계 부작용의 위험성을 가지며 동시에 5,000명 이상의 류마티스관절염 또는 골관절염 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 비선택적 NSAIDs와 비교하여 동등한 효과가 있음을 증명하기도 하였다.¹⁰⁾ 또한 2013년 수행된 대규모 메타분석 연구에서 COX-2 선택적 NSAID 사용군의 상부위장관 부작용의 risk ratio는 위약에 비해서는 높게(relative risk [RR]: 1.81, 95% confidence interval [CI]: 1.17-2.81) 나타났으나, naproxen에 비해서는 낮게(RR 0.37, 95% CI 0.28-0.49) 나타났다.⁶⁾ 반면에 선택적 COX-2 저해제는 심혈관계 부작용의 위험이 있다고 알려져 있는데, 심혈관계 부작용 역시 위약(RR: 1.37, CI: 1.14-1.66) 및 naproxen (RR: 1.49, CI: 1.16-1.92) 보다는 높았으나 diclofenac 및 ibuprofen과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 아스피린과 NSAID를 함께 처방할 경우, COX-2 선택적 NSAID는 아스피린의 치료효과에 영향을 주지 않는데 비해 비선택적 NSAID는 아스피린의

혈소판 응집저하능을 약화시킬 수 있다는 보고가 있어 2011년 Canadian Society의 가이드라인에서는 아스피린 복용자에서는 NSAIDs가 필요한 경우에는 COX-2 선택적 NSAID를 처방하도록 권고하고 있다.⁶⁾ 그러나 200 mg/day로 처방된 세레콕시브가 이부프로펜이나 나프록센보다 심혈관계질환의 위험성이 크지 않은 것으로 나타난 최근의 연구결과도 있다.¹³⁾ 이에 따라 선택적 COX-2 저해제의 심혈관계 부작용에 대해서는 주의를 하면서 관련 연구가 계속 필요할 것으로 보인다. 국내 급여기준에 따르면, 선택적 COX-2 억제제는 65세 이상의 고령인 경우, 상

부 위장관의 궤양, 출혈 및 천공의 치료 기왕력이 확인되는 경우, 글루코코르티코이드를 투여 중인 경우, 항응고제 투여가 필요한 경우, 기존의 비선택적 비스테로이드성 항염제에 불응성인 경우, 대량의 비선택적 비스테로이드성 항염제를 필요로 하는 경우에만 요양급여를 인정받았으므로²²⁾ 보험제도 측면에서 제약이 있어 NSAIDs를 사용시 여러 사항들을 고려하여 적절한 처방, 복약지도 및 모니터링을 할 필요가 있다. 본 연구에서 설명하는 7가지 성분들의 우리나라 약학정보원에 표기되어 있는 용법용량은 Table 4와 같다.

Table 4. Permission to use pharmaceutical products by national authorities (Contents of Korea Pharmaceutical Information Center)²³⁾

| 성분 Ingredients | 효능 효과 Efficacy & Effect | 용량 용법 Usage & Dosage | 비고 Remarks | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|---|--|---------|-----------------------|---------------|----------------------|----------|---------------------|--------|--------------------|--------|--------|------------|--------|--------|------------|--------|--------|------------|--------|---------|------------|--------|-------|------------|--------|-------|----------|--------|
| Acetaminophen | 1. 주효능·효과: 감기로 인한 발열 및 동통(통증), 두통, 신경통, 근육통, 월경통, 염좌통(뻘 통증) 2. 다음 질환에도 사용할 수 있다: 치통, 관절통, 류마티양 동통(통증) | 성인: 아세트아미노펜으로서 1회 0.3~1.0 g 1일 3~4회 경구투여한다. 1일 최고 4 g까지 투여할 수 있다. 연령, 질환, 증상에 따라 적절히 증감한다. | 만 12세 이하의 소아: 다음 1회 권장용량을 4~6시간 마다 필요시 복용한다. 이 약은 가능한 최단기간 동안 최소 유효용량으로 복용하며, 1일 5회(75 mg/kg)를 초과하여 복용하지 않는다. 몸무게를 아는 경우 몸무게에 따른 용량(10~15 mg/kg)으로 복용하는 것이 더 적절하다. <table border="1"> <tr> <th>연령</th> <th>몸무게</th> <th>AAP로서 1회 권장용량</th> </tr> <tr> <td>4~6개월</td> <td>7~7.9 kg</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>7~23개월</td> <td>8~11.9 kg</td> <td>120 mg</td> </tr> <tr> <td>만 2~3세</td> <td>12~15.9 kg</td> <td>160 mg</td> </tr> <tr> <td>만 4~6세</td> <td>16~22.9 kg</td> <td>240 mg</td> </tr> <tr> <td>만 7~8세</td> <td>23~29.9 kg</td> <td>320 mg</td> </tr> <tr> <td>만 9~10세</td> <td>30~37.9 kg</td> <td>400 mg</td> </tr> <tr> <td>만 11세</td> <td>38~42.9 kg</td> <td>480 mg</td> </tr> <tr> <td>만 12세</td> <td>43 kg 이상</td> <td>640 mg</td> </tr> </table> | 연령 | 몸무게 | AAP로서 1회 권장용량 | 4~6개월 | 7~7.9 kg | 80 mg | 7~23개월 | 8~11.9 kg | 120 mg | 만 2~3세 | 12~15.9 kg | 160 mg | 만 4~6세 | 16~22.9 kg | 240 mg | 만 7~8세 | 23~29.9 kg | 320 mg | 만 9~10세 | 30~37.9 kg | 400 mg | 만 11세 | 38~42.9 kg | 480 mg | 만 12세 | 43 kg 이상 | 640 mg |
| 연령 | 몸무게 | AAP로서 1회 권장용량 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4~6개월 | 7~7.9 kg | 80 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7~23개월 | 8~11.9 kg | 120 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 만 2~3세 | 12~15.9 kg | 160 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 만 4~6세 | 16~22.9 kg | 240 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 만 7~8세 | 23~29.9 kg | 320 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 만 9~10세 | 30~37.9 kg | 400 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 만 11세 | 38~42.9 kg | 480 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 만 12세 | 43 kg 이상 | 640 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aspirin | 1. 주효능·효과: 류마티양 관절염, 골관절염(퇴행성 관절질환), 강직성 척추염, 감기로 인한 발열 및 동통, 치통, 두통, 월경통, 신경통, 요통, 관절통, 근육통 2. 다음 질환에도 사용할 수 있다: 류마티열, 섬유조직증식증, 수술후 동통, 인후통, 염좌통, 좌골신경통 | 성인: 아스피린으로서 1회 0.5~1.5 g, 1일 2~3회 경구투여한다. 연령, 질환, 증상에 따라 적절히 증감한다. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diclofenac Sodium | 1. 주효능·효과: 류마티양 관절염, 골관절염(퇴행성 관절질환), 강직성 척추염 2. 다음 질환에도 사용할 수 있다: 수술후·외상후 염증 및 동통, 급성통풍, 비관절성 류마티즘, 요통, 치통, 월경곤란증, 이비인후 영역의 염증 및 동통, 견관절 주위염. | 성인: 디클로페낙 나트륨으로서 초회량은 1일 100 mg이며 완화된 경우나 장기 투여의 경우에는 1일 75~100 mg을 2-3회 분할 경구투여한다. 어린이: 1일 체중 kg당 0.5~3 mg을 2-3회 분할 경구투여한다. 연령, 질환, 증상에 따라 적절히 증감한다. 이 약의 심혈관계 이상반응을 최소화하기 위해 최단기간 동안 최소 유효용량을 사용하여야 한다. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ibuprofen | 1. 주효능·효과: 류마티양 관절염, 연소성 류마티양 관절염, 골관절염(퇴행성 관절질환), 감기로 인한 발열 및 동통, 요통, 월경곤란증, 수술후 동통 2. 다음 질환에도 사용할 수 있다: 강직성 척추염, 두통, 치통, 근육통, 신경통, 급성통풍, 건선성관절염, 연조직손상(염좌, 좌상), 비관절 류마티스질환(건염, 건초염, 활액낭염) | 1. 류마티양 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 연조직손상, 비관절 류마티스질환, 급성통풍, 건선성 관절염: 성인 이부프로펜으로서 1회 200~600 mg 1일 3~4회 경구투여한다. 1일 최고 3200 mg까지 투여할 수 있다. 2. 연소성 류마티양 관절염: 1일 체중 kg당 30~40 mg을 3-4회 분할 경구투여한다. 3. 경증 및 중등도의 동통, 감기: 성인 1회 200~400 mg 1일 3~4회 경구투여한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. | 어린이는 다음 1회 용량을 1일 3~4회 경구 투여한다. 체중이 30 kg 미만인 어린이는 1일량이 500 mg (25 ml)을 초과해서는 안되며 공복 시 투여는 피하는 것이 바람직하다. 어린이 1회 용량: <table border="1"> <tr> <td>11-14세:</td> <td>200~250 mg (10~13 ml)</td> </tr> <tr> <td>7-10세:</td> <td>150~200 mg (8~10 ml)</td> </tr> <tr> <td>3-6세:</td> <td>100~150 mg (5~8 ml)</td> </tr> <tr> <td>1-2세:</td> <td>50~100 mg (3~5 ml)</td> </tr> </table> | 11-14세: | 200~250 mg (10~13 ml) | 7-10세: | 150~200 mg (8~10 ml) | 3-6세: | 100~150 mg (5~8 ml) | 1-2세: | 50~100 mg (3~5 ml) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11-14세: | 200~250 mg (10~13 ml) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7-10세: | 150~200 mg (8~10 ml) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-6세: | 100~150 mg (5~8 ml) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-2세: | 50~100 mg (3~5 ml) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table 4. To be continued

| | Efficacy & Effect | Usage & Dosage |
|----------------|---|---|
| Naproxen | 1. 주 효능·효과: 류마티양 관절염, 골관절염(퇴행성 관절질환), 강직성 척추염, 건염, 급성통풍, 월경근관증 2. 다음 질환에도 사용할 수 있다: 활액낭염, 골격근장애(염좌, 좌상, 외상, 요천통), 수술후 동통, 편두통, 발치후 동통 | 1. 류마티양 관절염, 골관절염, 강직성 척추염 성인: 나프록센으로서 1회 250~500 mg 1일 2회(12시간 마다) 경구투여한다. 저용량에 대해 내약성이 우수한 성인 환자에 있어서 고수준의 항염증 효과가 요구될 경우 제한된 기간동안 용량을 1일 1,500 mg까지 높일 수 있다. 이 경우 환자에 대한 임상적 유익성이 증가된 위험성을 상회하는지 확인할 것. 2. 급성통풍: 성인: 나프록센으로서 초회량으로 750 mg을 경구투여하고 발작이 소실될 때까지 8시간 간격으로 250 mg을 경구투여한다. 3. 골격근장애, 수술후 동통, 발치후 동통, 월경근관증, 건염, 활액낭염 성인: 나프록센으로서 초회량으로 500 mg을 경구투여한 후 6~8시간 간격으로 250 mg씩 투여한다. 1일 총용량이 1,250 mg을 초과하지 않도록 한다. 4. 편두통: 성인: 나프록센으로서 초회량으로 750 mg을 경구투여한다. 필요하면 1일 250~500 mg을 더 투여할 수 있으며 초회량의 투여 30분 후에 투여한다. 1일 총용량이 1,250 mg을 초과하지 않도록 한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. |
| Mefenamic Acid | 1. 다음 질환에 사용할 수 있다: 두통, 치통, 요통, 골관절염(퇴행성 관절질환), 외상후·수술후·분만후 염증 및 동통, 부비동염 등에 수반하는 동통, 월경통 | Usage & Dosage 성인: 메페남산으로서 초회량 500 mg을 경구 투여한 후 6시간마다 250 mg씩 경구 투여한다. 공복 시 투여는 피하는 것이 바람직하다. 연령, 질환, 증상에 따라 적절히 증감한다. |
| Celecoxib | Efficacy & Effect 1. 골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화 2. 류마티스관절염의 증상이나 징후의 완화 3. 강직척추염의 증상 및 징후의 완화 4. 성인의 급성통증 완화(수술 후, 발치 후 진통) 5. 원발월경통 | Usage & Dosage 이 약의 최소 권장량은 환자에 따라 조절되어야 하며, 식사와 관계없이 투여할 수 있다. - 성인: 1. 골관절염(퇴행관절염): 세레콕시브로서 200 mg을 1일 1회, 또는 1회 100 mg씩 1일 2회로 나누어 복용한다. 2. 류마티스관절염: 세레콕시브로서 1회 100 mg 또는 200 mg을 1일 2회 복용한다. 3. 강직척추염(AS): 세레콕시브로서 200 mg을 1일 1회, 또는 1회 100 mg씩 1일 2회로 나누어 투여한다. 6 주 후에 효과가 관찰되지 않으면, 1일 400 mg까지 투여할 수도 있다. 1일 400 mg 투여한 지 6 주 후에 효과가 관찰되지 않으면, 다른 치료방법을 고려해야 한다. 4. 급성통증 및 원발월경통: 초기 권장 투여량은 세레콕시브로서 400 mg이며 필요시 투여 첫날에 200 mg을 추가로 투여한다. 투여 둘째 날부터는 필요시 권장량으로서 1회 200 mg씩 1일 2회 투여한다. - 간장애 환자: 중등도의 간장애(Child-Pugh Class II) 환자에 대해서는 용량을 1일 권장량의 약 50%로 감소시켜야 한다. |

효과 및 부작용의 비교

1. 해열

발열이란 Preoptic anterior hypothalamus (POAH)의 set point 상승으로 발생하는데, 따라서 해열효과를 나타내려면 상승한 set point를 정상화 시켜야 한다. 이를 위해 NSAIDs 나 AAP 등이 쓰일 수 있으며 그 중에서도 해열을 목적으로 AAP와 Aspirin, Ibuprofen 등이 많이 사용되고 있다. 이들은 모두 대뇌에서 arachidonic acid를 Prostaglandin으로 전환시키는 COX를 억제해 PGE2의 합성을 방해함으로써 발열을 감소시킨다. 또 AAP의 경우에는 말초조직에서는 COX 억제효과와 소염작용이 크지는 않지만, 대뇌에서는 p450 cytochrome system에 의해서 산화되며 COX 억제효과가 커지는 것으로 알려져 있다. 세 가지 약물들 중에서 Aspirin의 경우에는 기관지 연축 및 Reye 증후군과 연관성이 있기 때문에 18세 이하에서 해열제로 권장되지 않는다. 신생아의 경우에는 Ibuprofen 보다 AAP의 반감기가 길고

약동학적 자료들이 부족하기 때문에 좀 더 주의를 기울여야 한다. 또 AAP의 경우에는 2세 이하 아동이나, 탈수상태나 영양상태가 좋지 않은 아동일 경우에 부작용의 위험이 좀 더 크다. Ibuprofen의 경우에는 위장장애(속쓰림, 위장계 출혈, 궤양)를 일으킬 가능성이 있으므로 식도염 발생의 위험성이 큰 강직성 뇌성마비를 가진 아동과 같이 문제를 유발할 수 있는 아동에게는 투여하지 않아야 한다. 이부프로펜은 주로 신장으로 배설되며 구토 또는 설사를 하는 등 탈수증상이 있는 아동에게는 신부전 또는 신장손상의 위험이 있기 때문에 이 경우에는 AAP 사용을 추천한다.^{4,16)} 또한 어린 영아이거나 AAP와 Ibuprofen에 대해 알레르기가 있는 환자의 경우에는 외부냉각법을 사용한다.⁴⁾ AAP와 Ibuprofen을 병용하는 것에 대해서는 여러 자료가 있는데, 그 중 Ian M. Paul, et al.의 자료(Fig. 4, 5)에 따르면, 해열효과에 있어서 Alternating과 Combine의 경우 이부프로펜 단독사용보다 의미가 있었지만 아직 안전성 측면에서는 좀 더 연구가 필요하다는 의견이다.²⁴⁾

| Treatment Group | Time, h | | |
|-----------------|---------------------------|---------------|---|
| | 0 | 3 | 6 |
| A | Ibuprofen | | |
| B | Ibuprofen + Acetaminophen | | |
| C | Ibuprofen | Acetaminophen | |

Fig. 4. Study treatment arms with dosing schedule.²⁴⁾

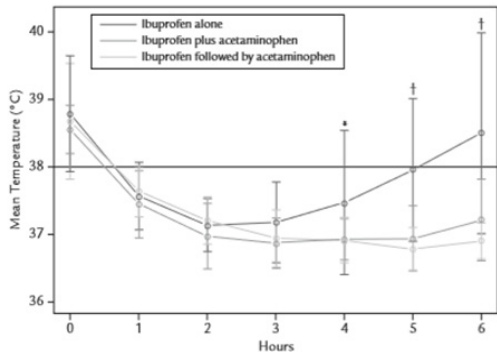


Fig. 5. Mean hourly temperatures by treatment group.²⁴⁾

또한 약의 효과를 증가시키거나 지속적으로 유지하기 위해 AAP와 이부프로펜을 각 약의 추천량을 초과하지 않는 범위에서 동시에 투여하거나 교대로 투여하기도 한다. 그러나 교대사용에 대해서는 연구자들이 서로 상충되는 의견을 제시하고 있다. 몇몇 연구에서는 AAP를 단독으로 사용하는 것에 비해 이부프로펜과 교대로 사용한 경우 더 좋은 해열효과가 있는 것으로 나타난 반면(Hay, et al., 2009; Nabuli, et al., 2005), AAP와 이부프로펜을 교대로 주는 것과 이부프로펜을 단독으로 주는 것 간에 해열효과에 별 차이가 없다고 보고한 연구도 있다(Erlewyn-Lajeunesse, et al., 2006). NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 지침(2007)에 의하면, AAP와 이부프로펜을 동시에 투여하지 않아야 하며, 효용성이나 안전에 대한 제한된 근거 때문에 이 두 약을 일상적으로 교대로 주지 않도록 권고하고 있다. 그러나 일부 연구자들은 일차적으로 준 해열제에 대해 아동이 반응을 하지 않는 경우 이 두 약이 서로 다른 약리작용을 가지므로 교대로 사용하는 것이 더 효과적일 수 있음을 제시하였다(Hay et al., 2009). Hay 등(2009)은 고열증상이 있는 아동을 대상으로 무작위, 맹검연구한 결과, 두 약물을 동시에 복용한 집단의 아동이 AAP만 복용한 집단의 아동보다 첫 4시간 동안 고열증상이 55분 정도 덜 한 것으로 나타난 반면, 이부프로펜을 단독으로 투여하는 것보다는 효과가 더 좋지는 않은 것으로 나타났다. 한편, 약물복용 24시간 후에는 두 약을 같이 복용한 집단의

아동이 AAP만 복용한 집단의 아동보다 약 4.4시간 가량 고열증상 기간이 짧은 반면 이부프로펜만 복용한 집단 보다는 단지 2.5시간 고열증상이 덜 한 것으로 나타나기도 하였다. 해열제를 교대로 사용하는 경우 혼동을 초래하여 부정확한 용량이 투여될 수 있다(Carson, 2003; El-Radhi, 2008)는 연구와 특히 만성질환을 가진 환자의 경우 부작용을 최소화하기 위해 투여기간이 제한되어야 한다(Hay et al., 2009).¹⁶⁾와 같은 연구결과를 볼 때, Ibuprofen과 AAP의 병용에 대해서는 좀 더 신중해야 할 필요도 있다. 결국, 대부분의 경우 해열제의 단독 사용만으로도 편안함을 제공하는데 충분하지만, 아주 드물게 단독 해열제 사용으로 해열이 안 되는 경우만 의사의 지시를 받아 교대로 사용할 수 있으며 이 경우 과용량의 부작용을 막기 위해 아동이 실제로 얼마나 많은 양을 복용했는지 전문가가 세심하게 모니터링을 하여야 하고 수분공급을 충분히 해야 한다.

2. 진통, 소염

진통, 소염효과를 나타내는 비마약성 진통제는 체성통증(somatic pain)과 급성통증의 염증상태에 쓰일 수 있고, AAP 및 NSAIDs 등이 이에 속한다. 이들이 가지는 진통, 소염작용은 유사하지만, 각 약물에 따라 일으키는 부작용이 다르기 때문에 이를 잘 파악해 환자의 병력에 따라 적절하게 사용하는 것이 중요하다.⁵⁾ 일반적으로 약제를 선택할 경우에는 전에 복용했던 비마약성 진통제 중 효과적이고 부작용이 적었던 약제를 선택한다. 이전에 복용했던 약제가 없거나 부작용이 발생했을 경우, 다른 약제들에 비해 비교적 부작용이 적게 발생하는 Ibuprofen을 사용할 수 있다. 만약에 환자가 출혈경향이 있는 경우에는 NSAIDs와 달리 소염작용 및 혈소판 억제작용이 없기 때문에 AAP 사용이 추천될 수 있다. 반대로 환자가 염증을 동반한 통증, 관절통이나 피부 전이 또는 뼈 전이 통증이 있을 경우에는 소염작용을 나타내지 않는 AAP보다 NSAIDs가 추천될 수 있다. 또한 AAP는 간에서 대사된 후 활성 대사물질을 만드는데 이를 장기간 복용 할 경우 심각한 간기능 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 간기능장애가 있을 경우에는 NSAIDs가 추천되고, 신장장애가 있을 경우에는 AAP 등의 사용이 고려된다. 이외에도 천식이나 과민증이 있는 환자의 경우에는 NSAIDs는 피하는 것이 좋고 AAP나 선택적 COX-2 저해제인 Celecoxib 등을 사용하는 것이 좋다. 설사의 증상을 보이는 환자는 위장관계 자극이 강한 Mefenamic acid의 사용을 피해야 한다. 여러 요인들을 고려해 사용한 약물의 진통효과를 확인하면서 부족할 경우에는 복용량을 최대복용량까지 증량할 수 있다. 그러나 NSAIDs는 최대 복용량

이상으로 복용하여도 천정효과 때문에 진통효과가 증가하지는 않고 부작용만 증가해 그 이상으로 복용하는 것은 추천되지 않는다. 또한 NSAIDs의 진통효과와 안전성은 크게 차이가 없기 때문에 최대복용량에서 진통효과가 충분하지 않다면 다른 NSAIDs로 대체하는 것이 아니라 마약성 진통제의 사용을 고려하는 것도 추천된다. NSAIDs끼리 병용하는 방법 역시 진통효과는 증가하지 않고 부작용만 늘어날 수 있어 추천하지 않는다. 또 오랜 기간 NSAIDs를 사용할 경우 혈압상승, 신기능 악화, 위장관 출혈, 골수기능억제 등이 일어날 수 있으므로 이에 대해 적절한 관찰이 함께 되어야 한다.^{25,26)}

3. 부작용

해열, 진통, 소염제의 사용량이 많은 만큼 약물사용에 따른 약물 유해반응도 많이 발생하고 있다. 이들은 국내의 약제들 중 약물 유해반응을 일으킬 수 있는 흔한 원인 약제의 하나로 알려져 있는데, 위장관계 증상에서부터 생명을 위협할 수도 있는 anaphylaxis까지 여러 형태의 유해반응이 일어날 수 있다.¹¹⁾ COX-1은 혈소판, 위장관, 신장 및 기타 생체조직 등에서 발견되며, 따라서 COX-1을 억제하는 NSAIDs는 위장관 출혈, 신장 부작용 등을 유발한다.³⁾

위장관계 부작용에 대한 자료를 보면, Fig. 6에서처럼 선택적 COX-2 저해제인 Celecoxib가 위장관계 부작용이 비교적 적다. 그리고 Ibuprofen, COX-1 보다 COX-2의 선택성이 좀 더 높은 Diclofenac도 위장관계 부작용이 적은 편이다. 그러나 위장관계 부작용이 개선된 선택적 COX-2 NSAIDs는 심혈관계 부작용에 대한 논란이 있다. 정도에 따라 차이는 있으나 비선택적 NSAIDs와 COX-2 억제제는 모두 위약에 비해서는 높은 혈전 연관성 부작용을 보였다. 약제별로 비교한 결과에서는 “세레록시브는 나프록센에 비해서는 비교적 높은 심혈관계, 뇌혈관계 부작용을 보였으나 디클로페낙에 비해서는 부작용의 위험이 낮게 보고되었으며, 에토리록시브의 경우 나프록센 세레록시브보다 높은 심혈관계 뇌혈관계 부작용을 보였고, 디클로페낙과 유사한 정도의 위험성을 보였다. 이는 각 약제들의 COX-2 선택성의 정도에 비례하는 것으로 보인다. 심혈관계질환을 가진 환자에서 NSAIDs의 사용이 필요한 경우 주로 나프록센(naproxen)이 선호되며 디클로페낙(diclofenac)은 여러 연구에서 심혈관계질환의 위험을 증가시키는 것이 보고되었다. 세레록시브는 연구에 따라 다른 NSAIDs와 비슷하거나 다소 높은 심혈관계 위험성을 동반한 것으로 보고된 연구도 있지만 최근 대규모 연구에서 세레록시브 200 mg/day은 나프록센이나 이부프로펜(ibuprofen)보다 심혈관계질환의 위험성

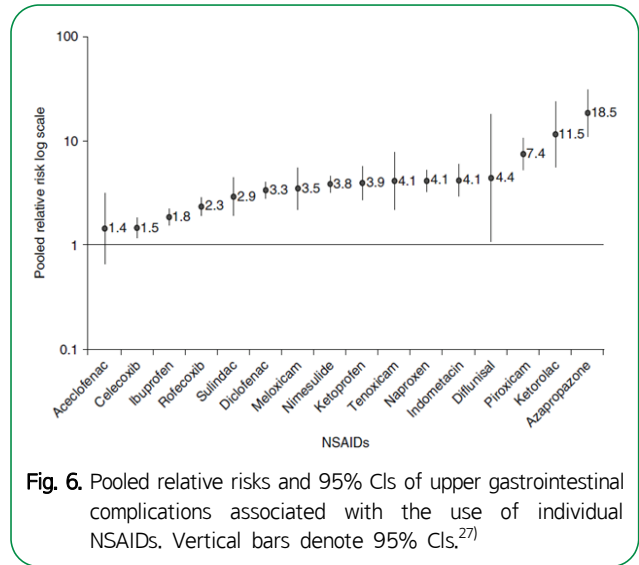


Fig. 6. Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs. Vertical bars denote 95% CIs.²⁷⁾

이 크지 않은 것으로 나타난 연구자료¹³⁾도 있기 때문에 현재 국내에 승인된 용량의 COX-2 억제제의 경우 다른 비선택적 NSAIDs를 상회하는 심혈관 질환 위험을 갖는다고 그것을 거부할 수 있는 근거는 아직까지 부족하다.¹⁰⁾ 이외에도 NSAIDs로 인해 유발되는 유해반응으로 과민반응이 있다. 기전에 따라서 비면역학적 과민반응과 면역학적 과민반응으로 나누며 비면역학적 기전에 의한 반응은 가성 알레르기(pseudo-allergy) 혹은 특이반응(idiosyncrasy)으로도 명명되고 있으며 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 cyclooxygenase (COX) 기능억제와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 즉 아스피린 및 NSAIDs는 세포막 인지질 대사에 중요한 cyclooxygenase (COX) 기능을 억제함으로써 다양한 작용을 나타내는데, 특히 정상세포의 항상성을 유지하는 데 관여하는 COX-1이 차단될 경우에 상대적으로 5-Lipoxygenase 활성이 증가되고 그 결과로 Cysteinyl leukotrienes 생성이 증가되어 두드러기, 혈관부종, 기관지 수축 등 증상들을 일으키게 되는 것으로 추측된다.¹¹⁾ 비면역학적 기전에 의한 과민반응인 경우 COX-1 억제효과가 미미한 acetaminophen이나 선택적으로 COX-2 억제효과가 우세한 약제(nimesulide, meloxicam) 또는 선택적 COX-2 차단제(celecoxib, etoricoxib)를 사용하는 것을 생각해 볼 수 있으며 COX-1 억제효과가 있는 비선택적 NSAIDs의 경우 교차반응을 보일 수 있으므로 사용을 피한다.¹¹⁾ 면역학적 과민반응의 경우에는 원인약제와 구조가 비슷한 NSAIDs는 피해야 하며 지속적으로 아스피린 및 NSAIDs 사용이 필요한 질환(심혈관계 및 근골격계 질환)을 가지고 있는 경우 소량의 원인약제 투여를 통해 인체의 면역반응을 변화시켜 일시적인 면역관용을 유도하는 과정으로 점점

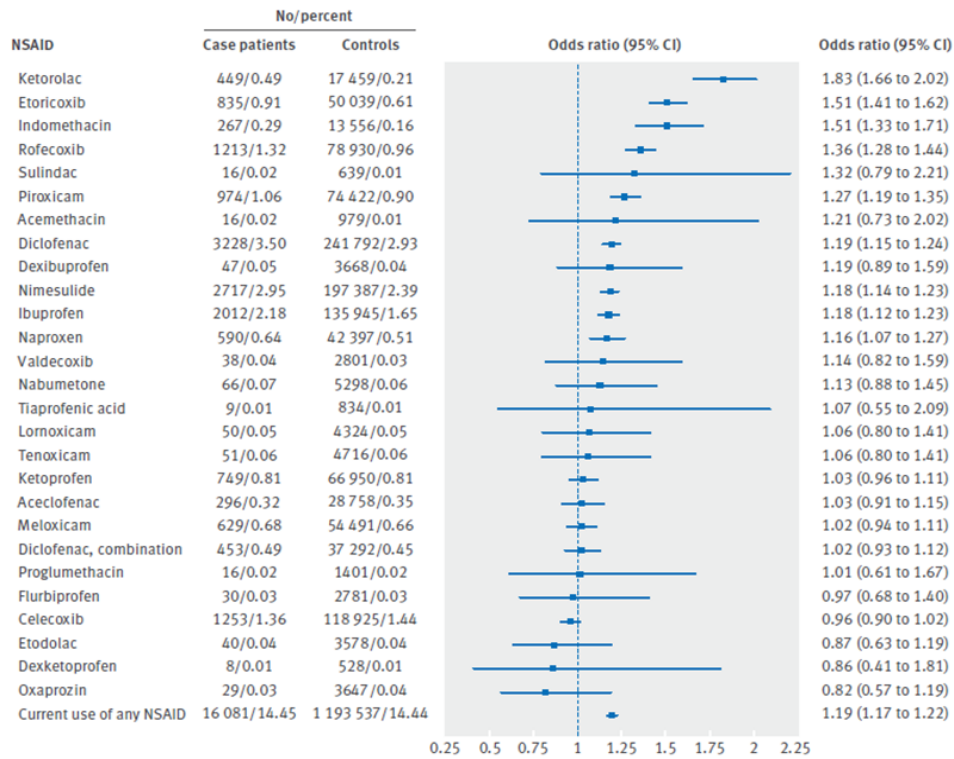


Fig. 7. Distribution of current use of individual NSAIDs among cases and controls and pooled associations between current use of individual NSAIDs and risk of hospital admission for heart failure, with past use of any NSAID as reference. Estimates obtained by pooling individual data from all available databases. Pooled odds ratios and 95% confidence intervals estimated by fitting a conditional logistic regression model after correcting for available covariates.²⁸⁾

약제의 용량을 늘려 결국 치료용량의 약물을 사용할 수 있게 하는 방법인 탈감작요법을¹¹⁾ 시행해 볼 수 있다.

고찰 및 결론

NSAIDs와 Acetaminophen은 전 세계적으로 매우 흔하게 사용되고 있는 비마약성 진통제 약물이다. 그러나 NSAIDs를 복용하는 환자의 10~60%가 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 합병증을 겪고 있으며 NSAIDs를 장기간 복용하는 류마티스관절염 환자의 10~20%는 소화불량으로 인해 약물을 중단하기도 한다. 이러한 합병증의 발생은 NSAIDs의 특성에 따라 차이가 있으며, 약물투여 후 발생하는 소화기 증상이나 합병증을 치료하기 보다는 미리 예방하는 것이 더욱 효과적인 방법이라 할 수 있다.²⁹⁾ 비선택적 NSAIDs는 일반적으로 위장관계 부작용이 빈번하다는 점이 있고, Aspirin은 Reye증후군의 위험성이 있어 18세 이하에서는 권장되지 않는다는 점¹⁶⁾이나, Mefenamic acid는 설사를 악화시킬 수 있다는 점⁷⁾ 등의 특징이 있다. Celecoxib와 같은 선택적 COX-2 저해제는 비선택적으로 COX를 억제하는 약

물과 비교하여 소화기 증상뿐만 아니라 소화궤양과 소화궤양에 의한 합병증 발생이 적다. Celecoxib가 심혈관에 명확한 부정적 역할을 하는지는 아직까지 명확한 증거가 없다는 연구도 있으나, 선택적 COX-2 억제제는 트롬복산(thromboxane) A₂와 프로스타사이클린(prostacyclin) 사이의 불균형에 의한 전혈전 상태의 강화로 심혈관계 합병증을 유발하므로 심혈관계 질환이 있는 환자에서는 매우 주의하여 사용하는 것을 권장한다.³⁰⁾는 점도 고려하여야 한다. 따라서 약료전문가인 약사는 비마약성 진통제를 복용하는 환자에게 약물의 특징과 환자상태를 고려한 최적의 약료서비스를 제공함으로써 환자 삶의 질 향상에 기여하여야 한다.

참고문헌

- 1) Total number of prescription days per month TOP5 [unit: one thousand days], Health Insurance Review and Assessment. Available from <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMsupInfo.do>. Accessed in April 12, 2019.
- 2) McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of

- Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med* 2013;10(2):e1001388.
- 3) Kim DH. Cancer Pain Management: Non-opioid Analgesics. *J Korean Med Assoc* 2010;53(2):164-8.
 - 4) Lee TJ, Kim DS. Fever. *Korean Journal of Pediatrics* 2007;50(2).
 - 5) Kim KH. Pain pharmacology. *J Korean Acad Fam Med* 2003;24:312-20.
 - 6) Ahn GY, Bae SC. Strategies for the safe use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Korean Med Assoc* 2018;61(6): 367-75.
 - 7) Park JC, Choi YS, Kim JH. Current pharmacological management of chronic pain. *J Korean Med Assoc* 2010;53(9):815-23.
 - 8) Park JS, et al. Current trend of NSAID use. *Korean Journal of Medicine* 2000;59(5).
 - 9) Majumder P. A paradigm of lipoxygenase and cyclooxygenase metabolism: Focusing new insights and positive biofeedback in the treatment and chemoprevention of pancreatic cancer. *The Pharma Innovation Journal* 2017;6(1):22-30.
 - 10) Kim D, et al. New COX-2 inhibitors. *Korean J Med* 2016;91:250-6.
 - 11) Kang SY, Lee SP, Lee SM. Approaches to the Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Journal of drug epidemiology and risk management* 2018;10:49-53.
 - 12) Chung SP, Kim SH, Lee HS. Acetaminophen Poisoning. *Korean Journal of Clinical Toxicology* 2008;6(1):1-8.
 - 13) Kim HY, Sung YK. Pharmacological treatment of osteoarthritis. *J Korean Med Assoc* 2018;61(10):623-9.
 - 14) Scarpignato C. Piroxicam-Cyclodextrin: A GI Safer Piroxicam. *Current Medicinal Chemistry* 2013;20:2415-37.
 - 15) Kim KS. Clinical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Korean J Otolaryngol* 2004;47:91-8.
 - 16) Jeong YS, Kim JS. Fever and Fever Management in Children: A Literature Review. *J Korean Acad Child Health Nurs* 16(1):30-40.
 - 17) Aspirin single agent (oral-tablet) Unified adjustment (plan) (Oct. 6, 2015), MFDS (http://www.mfds.go.kr/brd/m_74/view.do?seq=29023). Accessed in April 16, 2019.
 - 18) Kim KH. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Pharmacology and its mechanism of action, The 13th Korean Society of Digestive Surgery Seminar. 2002.
 - 19) Drugs.com. Available from <https://www.drugs.com/monograph/naproxen.html#r225>. Accessed in April 14, 2019.
 - 20) Mefenamic acid. Wikipedia. Available from https://en.wikipedia.org/wiki/Mefenamic_acid#cite_note-8. Accessed in April 14, 2019.
 - 21) Lee JC. Gastrointestinal side effects and risk factors by NSAIDs, The 13th Korean Society of Digestive Surgery Seminar. 2002.
 - 22) Lee EY, Hong SJ, Park YB. Gastrointestinal Risk Factors and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Use in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients in Korea. *Journal of Rheumatic Diseases* 2016;23(1):
 - 23) Permission to use pharmaceutical products by national authorities (Contents of Korea Pharmaceutical Information Center). Available from <http://www.health.kr/>. Accessed in April 17, 2019.
 - 24) Paul IM, Sturgis SA, Yang CW. Efficacy of Standard Doses of Ibuprofen Alone, Alternating, and Combined with Acetaminophen for the Treatment of Febrile Children. *Clinical Therapeutics* 2010;32(14):
 - 25) Sohn KS, Kim JH. Recent trends in pharmacologic treatment of cancer pain. *J Korean Med Assoc* 2012; 55(7): 666-675.
 - 26) Bae SB, Lee SC. Medical Treatment of Cancer Pain: Drug Therapy according to Guidelines Will Improve the Quality of Life of Cancer Patients. *Korean J Med* 2018;93(3): 260-265.
 - 27) Jordi Castellsague, Nuria Riera-Guardia, Brian Calingaert, Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. *Drug Saf* 2012;35(12):1127-46.
 - 28) Are A, Scotti L, Varas-Lorenzo C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
 - 29) Park DJ, Lee YJ, Hwang SH. The Cost Effectiveness of Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Patients with Osteoarthritis or Rheumatoid Arthritis. *J Health Tech Assess* 2015;3(1):17-25.
 - 30) Kim JW. NSAID-induced Gastroenteropathy. *Korean Journal of Gastroenterology* 2008;52(3).