

OTC SOLUTION

1강 통증과 약물치료 강의자료

- 본 교육자료의 저작권은 다온HC에 있습니다. 수강생 교육 용도로만 활용될 수 있음을 알려드립니다

1 통증과 약물치료의 개요

● 통증의 정의

통증은 환자가 약국과 병원을 찾는 가장 주된 요인으로 의학적인 측면에서 진단에 가장 중요한 역할을 하고 있다.

신체를 보호하기 위한 방어수단으로 우리 몸에서 일어나는 이상 여부를 알려주는 신호

현대의학에서 통증 개념 : 국제통증학회 IASP 1979년 통증에 대한 정의발표 이후 2020년 40년만에 이 정의에 변화가 생김.

실질적 혹은 잠재적 조직 손상과 관련되거나 이와 유사한 불쾌한 감각이나 정서적인 경험

기존에는 조직 손상 물리적 자극에 의한 통각만을 의미했으나 지금은 개념이 확대되어 심리적으로 느끼는 불편함이라는 정신적이고 주관적 요소까지 포괄

1 통증과 약물치료의 개요

● 신경생리학적구분

통각수용성(nociceptive) 통증 : 세포 조직 손상

신경병증성(neuropathic) 통증 : 신경손상

● 통증의 약물치료

Non-narcotic analgesics (비마약성 진통제)

Narcotic analgesics (마약성 진통제 ; opioids)

Anticonvulsants & Antiarrhythmics (항경련 & 항부정맥제제)

Antidepressants (항우울제)

1 통증과 약물치료의 개요

● 진통제 처방이 필요한 질환

병원에서 진통소염제는 어떠한 상황에서 처방이 되고 활용이 되는가?

감기 독감 각종 조직손상에서 근육관련 이상까지 다양한 질환에 사용

약국 입장에서 보면 마찬가지로 다양한 증상과 질환에 활용할 수 있다.

*기본적으로 두통, 치통, 생리통, 요통, 근육통과 같이 국소부위 통증부터 신경통

*감기로 인한 발열, 몸살과 같은 증상

*염좌(인대 손상), 타박상, 멍, 화상 같은 조직손상

*골관절염, 건초염, 척추염 등 통증을 수반하는 염증성 골관절질환

*일부 성분에서 급성통풍, 통증이 동반된 부종에 사용이 가능

가장 핵심적인 내용은 염증이 수반된 통증질환에 쓸 수 있다.

염증은 외상만 있는게 아니라 세균감염에 의해서도 발생할 수 있으므로 중이염, 방광염,

모낭염, 화농성 여드름 등 세균감염에 의한 염증에 진통소염제를 보조수단으로 활용이 가능하다.

2 Non-narcotic analgesics

- NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)

세포막인지질에서 포스포리파제A2에 의해 불포화 지방산 아라키돈산을 만들고
시클로옥시게나제 효소에 의해 프로스타글란딘을 합성하는데 이게 염증반응을 유발

NSAIDs는 이 COX를 억제하여 PG의 합성을 막아 진통 소염 해열 작용
다른 한쪽에서 류코트리엔을 합성하는데 알러지 천식 면역반응에 관여

스테로이드는 포스포리파제A2를 억제하는 약물
그러니까 진통소염해열 작용도 있지만 알러지나 면역억제제로 활용이 됨

*알러지와 천식 부작용 : 류코트리엔 쪽으로 대사 기관지수축

*NSAIDs 복용환자의 10%가 bronchospasm(기관지 경련) 발생

3 NSAIDs

- COX1의 대사 : 몸전체조직에 분포하여 항상성을 유지하기 위해 지속적으로 작용

COX1에 의해 만들어지는 물질

1. TXA2(혈소판에 존재하는 COX1에 의해 생성) : 혈관수축, 혈소판응집
2. PGI2(위산분비억제), PGE2(보호점막생성) : 위장보호, 신장혈류조절

*NSAIDs가 COX1을 차단함으로 생기는 부작용 : 위장장애, 출혈

- COX2의 대사 : 특정 조건이 유도되어서 발현

PGI2는 내피세포에서 방출 : 혈관확장, 혈소판 응집 억제(과도한 혈소판 작용을 제어)
즉, TXA2와 반대작용을 하여 서로 견제하는 역할

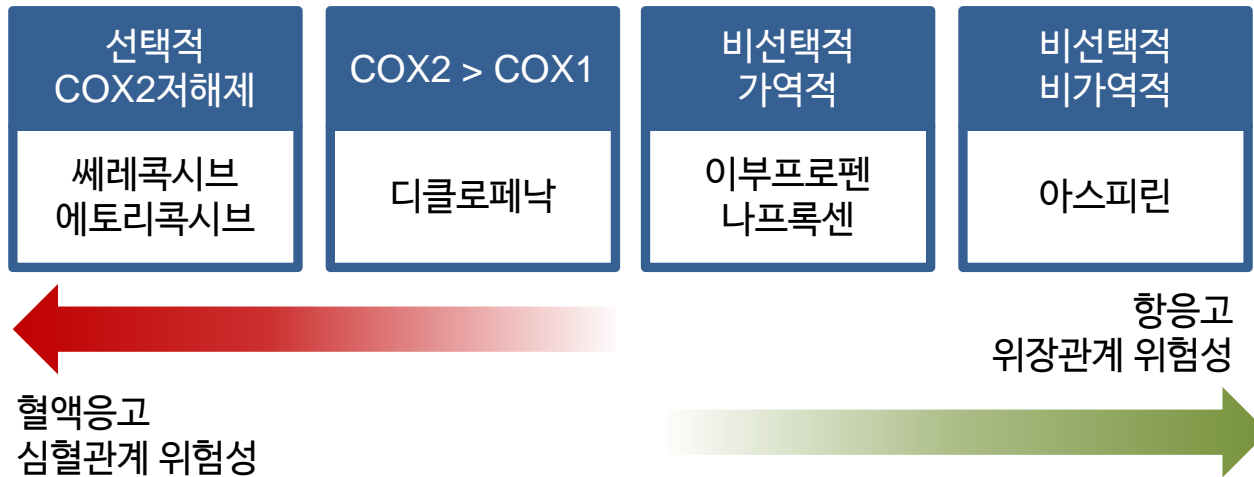
*상처가 나면 상처점막에서는 TXA2이 작용해 혈관이 수축되고 지혈 작용이 발생

*상처부위주변에서는 혈관내피세포에서 COX2에 의해 생긴 PGI2에 의해 혈관이 막히지 않도록 혈소판의 응집을 막고 혈관을 이완시켜 백혈구의 이동을 용이하게 만듦

*PGE2에 의해 발열이 생겨 대사 더 빠르게, 염증반응을 일으키고 혈관이 확장, 부종이 발생
부종에 의해 감각신경 눌리면 통증발생

3 NSAIDs

- NSAIDs selectivity



진통제의 장기처방이 많이 이루어지는 경우가 골관절염 질환인데, 주로 고령환자가 많다. 고령환자의 고질적인 문제는 위장관계 질환과 심혈관계 질환의 위험성에 노출되어 있다는 것. 의료계에서 진통제의 선택을 위장문제와 심혈관계문제를 두고 저울질하여 크게 4그룹으로 분류. 위장쪽 문제가 크다면 세레콥시브 계열, 심혈관계 위험성이 높다면 나프록센 계열 세레콥시브의 경우 혈소판 기능에 영향을 미치지 않아 저용량 아스피린과 병용투여 가능하다.

3 NSAIDs

- PGI₂, PGE₂ 신장 혈류 조절

콩팥 사구체에서 PGI₂, PGE₂는 들세동맥을 확장, 신장혈류를 확보하는 역할을 한다. 혈류량 늘면 여과압이 상승하여 이 압력에 의해 노폐물 여과가 잘 이루어진다.

신장의 기능을 나타내는 지표인 GFR(사구체여과율)은 나이가 들면 떨어지기 시작하는데 소염진통제에 의해 COX1가 억제, 신장혈류 확보가 어려워지면 신장 기능에 문제가 발생할 수 있다.

혈관이 좁아지고 GFR이 떨어져 혈중에 있는 과량의 물이나 전해질이 배출에 문제가 생겨 몸이 부을 수도 있다.

- 혈압과 NSAIDs

COX2 억제로 혈관수축이 돼서 고혈압을 악화시킬 수 있다.
또한 ACE억제제의 치료효과를 경감시킨다

3 NSAIDs

- 비선택적 COX-1/COX-2 억제제

Carboxylic acid

- ① salicylates : acetylsalicylic acid, etheizamide
diethylamine salicylate, glycol salicylate, methyl salicylate
- ② acetic acid : aceclofenac, diclofenac, indomethacin, ketorolac
- ③ propionic acid : ibuprofen, dexibuprofen, ketoprofen, loxoprofen, naproxen
- ④ fenamates : mefenamic acid

Enolic acid

- ① oxicam : piroxicam, meloxicam
- ② pyrazolones : phenazone, phenylbutazone, propyphenazone

Nicotinic acid : clonixin

3 NSAIDs – salicylates

Aspirin

- COX의 비가역적 억제

혈소판에 있는 COX1를 아스피린이 붙어서 구조적으로 변화(세린기의 아세틸화)
문제는 혈소판은 핵이 없어서 새롭게 효소를 생성할 수가 없어 다시 혈소판이
재기능을 하려면 구조가 변한 혈소판이 수명을 다하고 새롭게 혈소판이 만들어져야 한다.

이러한 COX1의 비가역적 억제로 인해 **출혈위험 발생, 위장장애 발생**

*COX2는 비가역적으로 억제되어도 세포 내 핵이 있어 다시 효소를 발현할 수 있다.

- 저용량의 아스피린은 COX-1을 선택적으로 억제

아스피린은 저용량에서 COX1 선택적 저해작용을 한다.

그래서 **혈소판의 응집 기능을 막아 혈전을 방지하는 심혈관계 예방약**으로 활용

3 NSAIDs – salicylates

Aspirin

> J Gen Intern Med. 2022 Feb 7. doi: 10.1007/s11606-021-07349-5. Online ahead of print.

Longitudinal Study of Analgesic Use and Risk of Incident Persistent Tinnitus

2022년 진통제 사용으로 인한 이명 발생에 대한 하버드 대규모 코호트 연구

저용량 아스피린을 사용한 경우에는 위험도가 없지만 일반용량 이상을 반복 복용 시 이명 위험도가 높아진다. 다만 인과관계에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

PG 생성 저하로 혈류 감소, 이에 따른 저산소상태가 유발되어 발생하는 것으로 추측

***이명이 있는 경우 아스피린 비롯 NSAIDs의 장기복용 여부를 확인하는 것이 필요하다.**

3 NSAIDs – salicylates

Aspirin

April 26, 2022

Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease US Preventive Services Task Force Recommendation Statement

US Preventive Services Task Force

Article Information

JAMA. 2022;327(16):1577-1584. doi:10.1001/jama.2022.4983

2022년 4월 질병 예방 특별위원회(USPSTF)가 아스피린 복용에 관한 새 지침을 발표.

60세 이상은 심근경색 또는 뇌졸중의 1차 예방을 위해 저용량 아스피린 복용을 시작하지 말도록 권고

3 NSAIDs – salicylates

Aspirin

- 천식환자의 경우 기관지 수축유발
- 요산의 배설을 억제하여 통풍을 악화

저용량 아스피린을 사용했을 때 비가역적인 COX1 억제에 의해 신장혈류에 문제를 유발
이로 인해 요산을 사구체에서 걸러내는 기능이 떨어져서 통풍악화

다만 요산 수치에 미치는 영향이 크지 않을 것이라 보는 시각도 존재하고 실제 병원에서
심혈관계 문제가 있을 때 저용량 아스피린을 통풍과 상관없이 처방을 하기도 한다.

*인서트지에 통풍 적응증이 적혀 있는 NSAIDs : 이부프로펜과 나프록센

- Reye Syndrome

일종의 어린이 급성뇌염. 간의 지방변성과 뇌의 급성부종이 특징적으로 나타나는 질환.
과거 감기, 수두 바이러스에 감염된 어린이나 사춘기 청소년(18세미만)들이 치료 말기에
증상 완화를 위해 복용한 아스피린이 문제가 되었다.

근래 인플루엔자에 의한 감염과 이에 따른 아스피린 복용이 다시 문제가 되고 있음

3 NSAIDs – salicylates

Aspirin

- 임신부는 아스피린을 먹을 수 있을까

임신성 고혈압

임신성 고혈압, 임신중독증의 원인이 혈전 때문이라는 의견
COX1 비가역적 억제로 혈소판의 기능을 제어해 혈관을 이완, 혈압을 낮출 것으로 기대

반복 유산 / 습관성 유산

다른 병인이 없는 원인불명의 경우 항인지질항체 문제로 보고 있음
자가면역질환처럼 혈전에 의해 태아에게 영양공급을 방해하는 것이 문제.
저용량 아스피린 사용이 시험관 아기 시술에서 임신 성공률 높여줄 것으로 기대
2021년 미국내과 학회에서 유산경험자에게는 임신전부터 복용권장

3 NSAIDs – propionic acid

Ibuprofen

- COX-2에 비해 COX-1의 선택성이 조금 더 높은 비선택적 COX 저해제
- amino acid와 결합하면 가용성이 증가, 용출이 빠르다
Tmax : 정제100min < 연질캡슐48min < 현탁액45min < 라이신36min < 아르기닌31min
- 아르기닌의 위점막 혈류개선을 통한 위장보호능력에 대해서는 논쟁의 소지가 있음
https://journals.lww.com/jcge/Citation/2005/10000/Comparison_of_Gastric_Endoscopic_Lesions_and.14.aspx
- 전반적인 해열작용은 아세트아미노펜보다 우수하다고 알려짐

3 NSAIDs – propionic acid

Ibuprofen

- 다양한 적응증을 가지고 있는 이부프로펜

같은 이부프로펜 성분의 제품이지만 컨셉에 따라 다양한 적응증을 제품에 표기. 제품에 따라 소염작용을 부각시키거나 생리통 증상을 강조하거나 혹은 감기발열 문구를 첨부하는 등 상황에 맞게 준비할 필요성이 있다.

보편적으로 소비자는 제품 겉면에 표기된 문구에 대한 신뢰도가 높은 편이다.

- 이부프로펜 복합제

파마브롬 : 부종을 완화

알릴이소프로필요소 : 진정작용

카페인 : 뇌혈관수축 및 진통제의 진통해열 효과 증대

(대사하는 효소가 같아 이를 두고 서로 경쟁을 하게 되고 이로 인해 작용시간이 길어짐)

3 NSAIDs – propionic acid

Dexibuprofen

이성질체인 R체도 체내에서 3단계의 대사과정을 거쳐 있는 S체로 일부 변환이 된다. 덱시부프로펜은 이러한 대사과정이 없기 때문에 대사 부산물이 없어 상대적으로 부작용이 덜하고 효과 발현이 빠르다는 장점이 있다.

하지만 개인의 대사능력에 따라 R체의 변화도 다르기 때문에 이러한 개인차 때문에 특정 사람의 경우 이부프로펜이 더 잘 맞을 수도 있다. 또한 사용국가가 많지 않고 부작용 및 비교실험 자료들이 부족해 덱시부프로펜에 대한 후속 연구들이 필요함.

보통 이부프로펜500mg과 덱시부프로펜300mg이 효과가 비슷하다고 보고됨.

오스트리아 Gebro파마에서 개발, 국내에서는 2002년 고려제약에서 골관절염 질환에 처방의약품으로 활용하기 위해 라이선싱을 받아 세락틸이란 제품을 출시하였다.

이러한 이유로 덱시부프로펜은 두통, 생리통 등 일반적인 소염진통제에 표기되어 있는 적응증 허가가 없기 때문에 이 부분에 대해 주의할 필요가 있다.

3 NSAIDs – propionic acid

Naproxen

- COX-2에 비해 COX-1의 선택성이 조금 더 높은 비선택적 COX 저해제
- 다른 제제에 비해 심혈관계 질환 발생률이 낮음
- ibuprofen에 비해 위장 장애 발생률이 높음
- 반감기(12시간)와 혈중최고농도에 달하는 시간(2시간)이 상대적으로 길다
- naproxen sodium은 naproxen보다 체내 흡수 속도가 빠르다

심혈관계 부작용이 적기 때문에 처방의약품의 관점에서 다른 NSAIDs에 비해 활용도가 높다. 위장장애의 경우 PPI로 극복이 가능하기 때문에 복합제로 많이 개발되고 있다. 2009년 미국에서 이미그란(수마트립탄) 복합제로 트렉시메트가 개발되었고 2015년에 소아급성편두통발작에 적응증을 추가로 허가받았다.

3 NSAIDs – Enolic acid : Pyrazolones

Propyphenazone

- isopropylantipyrine : 안티피린의 유도체

Phenazone

- dichloralphenazone : 1:2 mixture of antipyrine with chloral hydrate

피린계 약물로 분류되기 때문에 **피린계 약물 알러지**에 주의할 필요가 있다.

편두통약으로 사용되던 마이드린, 미가펜은 아세트아미노펜(해열진통)과

이소메토텍텐뮤케이트(혈관수축), **디크로랄페나존**(진정작용) 성분으로 구성됨.

이소메토텍텐뮤케이트 원료 수급문제로 2019년 허가가 취하되었다.

현재 편두통 적응증이 수록되어 있는 일반의약품 성분은 나프록센과 이부프로펜

3 NSAIDs

● NSAIDs 비교

	일일최대용량	투여간격	최고혈중농도	반감기
Aspirin	6000mg	4~6H	1~2H	3~6H
Ibuprofen	3200mg	6~8H	1~2H	1.8~2.5H
Naproxen	1250mg	8~12H	2~4H	12~15H
Naproxen Na	1375mg	8~12H	1~2H	12~15H
Mefenamic acid	1000mg	4H	2~4H	2~4H
Acetaminophen	4000mg	4~6H	1~2H	1~4H

NSAIDs 사용시 투여간격이나 1회당 복용량보다 **일일최대용량**이 중요하다.

일반적인 용법 외에 특정 증상에 복용하는 용량이 다르게 표기되어 있다.

하나의 예로 나프록센은 편두통에 초회 750mg 투여를 하고 필요시 30분 이후 최대 500mg를 추가 투여가 가능하다. 즉 1시간 이내로 최대용량을 복용할 수 있는 복용법도 있다. 통풍의 경우에도 최대 750mg를 복용할 수 있게 표기되어 있다.

3 NSAIDs

● NSAIDs 비교

소염진통제의 효과에 대해 수많은 비교 논문이 있지만 결과도 상이하고 통증이 주관적인 감각이기 때문에 객관적인 분석이 어렵다.

일반적으로 약국가에서는 대한약학회의 자료를 근거로 인용하여 강도를 다음과 같이 구분

*아세트아미노펜<아스피린<<이부프로펜=나프록센≤덱시부프로펜

NNT(number needed to treat)

영국 옥스퍼드대학에서 옥스퍼드 리그 테이블 기존에 여러 연구를 분석해 NNT를 발표.

통증치료에 필요한 사람 수를 뜻하는데 NNT가 3이면 3명 중 한 명이 효과를 보는 것.

숫자가 낮을수록 진통효과가 좋다 뜻인데 결과 값에 따르면 아세트아미노펜은 상대적으로 통증관리에 효용성이 떨어진다고 볼 수 있다. 하지만 중개의학에서 발표한 최근 연구에 따르면 급성통증에 NSAIDs를 쓰면 염증이 만성화 될 수 있기 때문에 항염작용이 없는 아세트아미노펜이 우선적으로 써야할 성분으로 권고하기도 한다. 염증은 몸의 자연스러운 반응이라는 시각인데 아직 후속연구 더 필요한 내용이지만 무조건적으로 특정 성분의 우위를 주장하는 시각은 정답이 아닐 수 있다는 점을 시사해준다.

4 Acetaminophen / Paracetamol

● 아세트아미노펜의 기전

중추신경계 COX를 억제하여 PG의 합성을 저해하여 진통작용

중추신경계에서 AM404형태로 변환되어 다양한 통증 경로에 관여

중추신경계의 세로토닌 경로를 활성화하여 통증을 경감

시상하부의 열 조절 중추에 직접적으로 작용하여 해열작용(COX3)

● 아세트아미노펜과 소염작용

다른 NSAIDs와 다르게 중추신경에서 간접적으로 COX억제하여 말초에서는 거의 작용이 일어나지 않는다. 말초조직에 손상받은 세포들에서 과산화물(peroxide)이 분비되는데 이것들이 아세트아미노펜의 작용을 방해한다. 과산화물은 중추신경계에는 존재하지 않고 혈소판, 염증세포, 면역세포에 다량 존재하기 때문에 말초조직에서는 소염작용이 거의 없다. 그래서 정형외과에서는 뇌 척수신경에 문제가 있으면 효과를 나타내겠지만 관절 인대 쪽에 외과적으로 효용성이 별로 없다고 판단하는 경향이 있다.

4 Acetaminophen / Paracetamol

- 아세트아미노펜과 음주에 의한 간독성

아세트아미노펜은 glucuronidation, sulfation을 통해 무독화되어 배설이 된다. 대사과정 중 5%정도가 사이토크롬P450에 의해 **독성물질 NAPQI**로 대사가 되는데 간 단백질과 결합해 조직을 망가뜨린다. 체내에서 NAPQI를 해독하는 물질이 글루타치온이고 글루타치온의 전구물질이 NAC이다.

알코올의 분해는 일반적으로 NAD⁺ 의존적으로 ADH(알코올탈수소효소)에 의해 이루어진다. 알코올을 해독하는 과정에서 ADH만으로 부족할 때 사이토크롬P450 대사경로를 거치게 되는데 이 과정에서 활성산소 ROS가 발생하고 간독성을 유발한다.

그 밖에 아세트산(초산) 분해로 생기는 지방산이 과도하게 쌓이면 지방간을 유발할 수 있고 아세트알데히드 자체의 독성으로 체내에 염증을 유발 할 수 있다.

4 Acetaminophen / Paracetamol

● 음주와 아세트아미노펜의 복용

음주와 아세트아미노펜 병용으로 인한 간독성이 널리 알려져 있지만 임상적으로 과량 복용이 아닌 이상 우려할 정도는 아니다.

실제 간독성을 유발하는 대사물 NAPQI의 문제인데 알코올이 들어가면 NAPQI를 유도하는 대사경로와 알코올을 분해하는 대사경로에서 사이토크롬P450을 두고 경쟁하기 때문에 아세트아미노펜과 술을 따로 먹었을 때에 비해 NAPQI와 활성산소 ROS가 상대적으로 적게 생기게 된다.

다만 만성적 알코올 중독의 경우는 위험할 수 있다.

음주로 인해 사이토크롬P450은 유도되지만 ADH, ALDH는 유도하지 못하기 때문. 습관적인 음주는 과도하게 사이토크롬P450을 생성하고 이로 인해 대사물인 활성산소를 해독할 글루타치온이 고갈될 수 있다. 이상태에서 아세트아미노펜을 복용하게 된다면 NAPQI로 전환이 많아지고 이를 해독한 글루타치온도 부족하니 간에 손상이 갈 수 있다.

기본적으로 인서트지에 간독성 주의문구도 있기 때문에 방어적으로 사용하는게 우선이다.

4 Acetaminophen / Paracetamol

● 아세트아미노펜 활용 시 주의해야할 내용

아세트아미노펜의 가장 큰 장점은 다른 소염진통제에 비해 심혈관계, 위장관, 신장독성에서 비교적 자유롭다는 것이다. 이러한 이점 때문에 복합제가 많이 등장했는데 무분별한 중복 복용이 문제가 될 수 있다.

특히 유럽에서는 타이레놀ER이 문제가 되었는데 지속시간이 길다보니 중간에 다른 약물과의 중복투여로 인해 과도한 용량을 섭취할 가능성이 제기되었다.

일반인들의 경우 자신들이 복용하는 약물에 아세트아미노펜이 들어 있는지 제대로 인지하지 못하는 경우가 있기 때문에 자칫 감기약, 진통제, 근육이완제 등 여러 약물을 병용해서 복용하여 문제가 발생할 수 있으니 이런 부분에 대한 확인이 필요하다.

● 어린이타이레놀산

주의사항과 다르게 만7세 이하도 복용이 가능하다.

다만 연령과 몸무게에 따른 용량조절이 어렵기 때문에 이런 경우에는 시럽제가 유리할 수 있다.

5 소염진통제에 대한 이해

- 소염진통제는 용량의존적(dose dependent)인가?

약의 용량을 늘리면 천장효과라고 해서 일정 수준의 혈중농도에서 효과를 최대 발휘하고 그 이상 복용 시 부작용만 증가할 수 있다

- 소염진통제는 내성을 일으키는가?

소염진통제는 내성을 일으키지는 않는다.

하지만 장기간에 걸쳐 지속적으로 복용할 경우 약물과용성두통(MOH)가 발생할 수 있다. 오랜 약물사용으로 두통이 양상이 변하면서 간헐적 두통이 지속적·다빈도 두통으로 변하는 것을 의미하는데 약을 먹지 않으면 두통이 지속적으로 나타나는 특징이 있다. 보통 약물을 중단하면 개선이 된다.

- 소염진통제와 소염효소제

NSAIDs는 염증을 제거하는게 아닌 염증의 생성을 억제하는 것이므로 항염제라는 표현에 가깝다고 볼 수 있다.

소염효소제는 단백질 분해를 촉진함으로써 진물과 고름 염증 물질들을 분해하여 염증증상을 완화시키는 기전을 가지고 있다.