OTC SOLUTION 1강 통증과 약물치료

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

1 통증과 약물치료의 개요

● 통증의 정의

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

IASP introduced a revised definition of pain, the result of a two-year process that the association hopes will lead to revised ways of assessing pain (2020)

\$SAGE journals

Can Over-the-Counter Pain Medications Influence Our Thoughts and Emotions?

Kyle G. Ratner [®] , Amanda R. Kaczmarek, Youngki Hong	
First Published February 6, 2018 Research Article Check for updates https://doi.org/10.1177/2372732217748965	
Article information ~	Altmetric 85

Abstract

Recent research at the intersection of social psychology and psychopharmacology is raising new questions about some of our favorite over-the-counter (OTC) pain medications. This work suggests that drugs like acetaminophen and ibuprofen might influence how people experience emotional distress, process cognitive discrepancies, and evaluate stimuli in their environment. These studies have the potential to change our understanding of how popular pain medications influence the millions of people who take them. However, this research is still in its infancy. Further studies are necessary to address the robustness of reported findings and fully characterize the psychological effects of these drugs.

1 통증과 약물치료의 개요

신경생리학적 구분

- 통각수용성(nociceptive) 통증
- 신경병증성 (neuropathic) 통증

통증의 약물치료

- Non-narcotic analgesics (비마약성 진통제)
- Narcotic analgesics (마약성 진통제 ; opioids)
- Anticonvulsants & Antiarrhythimics (항경련 & 항부정맥제제)
- Antidepressants (항우울제)

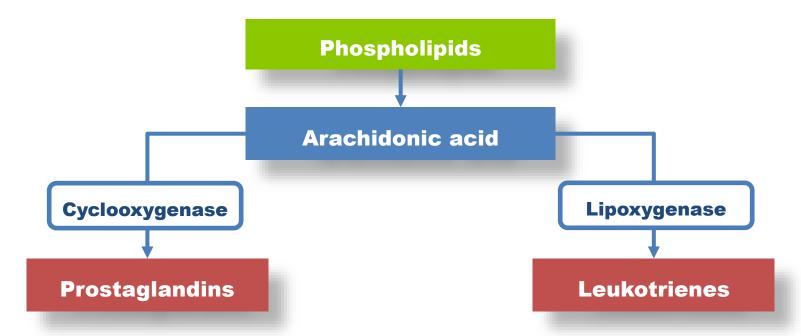
1 통증과 약물치료의 개요

● 진통제 처방이 필요한 질환

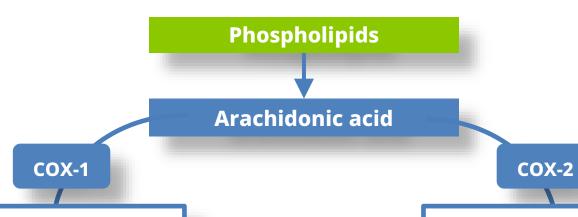
감기 독감 Cold / Flu 두통 편두통 Headache / Migraine 관절염 Arthritis 요통 Low back pain 생리통 Dysmenorrhea 염증 Inflammatory condition 조직손상 Tissue injury 수술 후 통증 Postoperative pain 신산통 Renal colic 근긴장 Muscle stiffness

2 Non-narcotic analgesics

NSAIDs (Non-steroidal anti-immammatory drugs)



- Steroids
- Acetaminophen / Paracetamol



TxA₂ (Thromboxane A₂)

혈소판 응집 혈관 수축

PGI₂ (Prostacyclin I₂)

PGE₂ (Prostaglandin E₂)

위장 보호

신장 혈류조절

PGI₂ (Prostacyclin I₂)

모세혈관 확장 혈소판 응집 억제

PGE₂ (Prostaglandin E₂)

혈관의 이완 염증의 활성 발열반응

3 NSAIDs

NSAIDs의 기전

Arachidonic acid에서 COX-2(cyclo-oxygenase)에 의해 염증유발 물질인 Prostaglandins가 합성되는 것을 차단

● COX-2 선택적 저해제

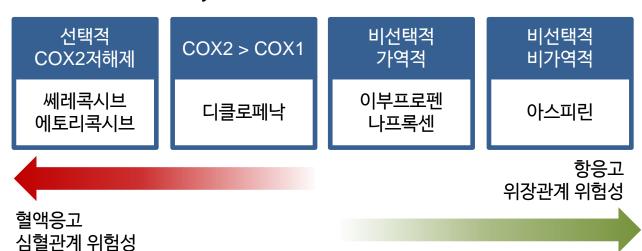
COX-2 선택적 저해제는 위장장애의 부작용을 개선
*머크의 Vioxx(rofecoxib) / 화이자의 Celebrex(celecoxib)

혈전생성을 막아주는 PGI₂을 생성을 억제 심장질환(협심증), 뇌졸중 등을 일으키는 심각한 부작용 유발 Vioxx 2004년 시장에서 퇴출

식약청 , 관절염약 등 1896품목 부작용 위험 경고

[쿠키 건강] ○…심혈관계 이상반응과 위장관계 위험성이 제기된 바 있는 비스테로이드 성 소염진통제(NSADs) 76개 제제 1천896품목의 경고사항이 허가사항에 추가됐다.

NSAIDs selectivity



[사용상의 주의사항]

1.경고

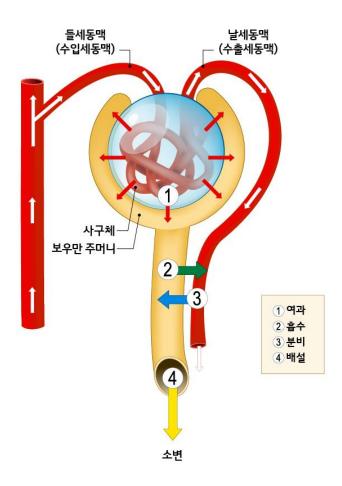
- •매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약 또는 다른 해열진통제를 복용할 경우 의사, 약사와 상의해야 합니다. 위장출혈이 유발될 수 있습니다.
- 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 복용시 심혈관계, 위장관계의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

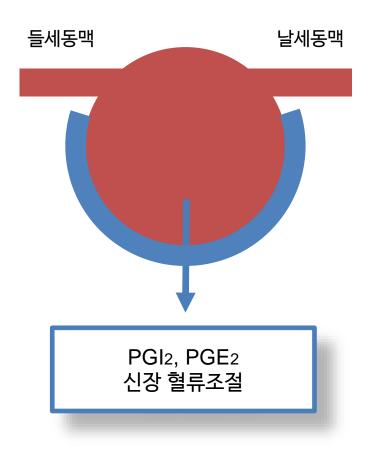
2. 다음 환자는 복용(사용)하지 마십시오.

- 위장관 궤양, 위장관 출혈환자 또는 그 병력이 있는 환자
- 심한 혈액이상, 간장애. 신장장애, 심장기능부전, 고혈압
- 이 약의 성분에 과민증
- 기관지천식 또는 그 병력이 있는 환자
- 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제에 대하여 천식, 두드러기, 알레르기 등 관민반응 또는 그 병력이 있는 환자









European Heart Journal

Randomized Controlled Trial > Eur Heart J. 2017 Nov 21;38(44):3282-3292.

doi: 10.1093/eurheartj/ehx508.

Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial

Conclusions: In PRECISION-ABPM, allocation to the non-selective NSAID ibuprofen, compared with the COX-2 selective inhibitor celecoxib was associated with a significant increase of SBP, and a higher incidence of new-onset hypertension.

3 NSAIDs

비선택적 COX-1/COX-2 억제제

Carboxylic acid

① salicylates : acetylsalicylic acid, ethenzamide





diethylamine salicylate, glycol salicylate, methyl salicylate







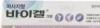


2 acetic acid: aceclofenac, diclofenac, indomethacin, ketorolac









③ propionic acid: ibuprofen, dexibuprofen, ketoprofen, loxoprofen, naproxen





4 fenamates : mefenamic acid

• 비선택적 COX-1/COX-2 억제제

Enolic acid

① oxicam : piroxicam, meloxicam



② pyrazolones : phenazone, phenylbutazone, propyphenazone



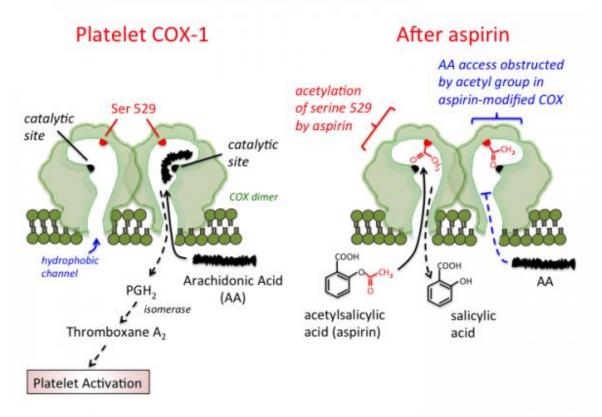


Nicotinic acid: clonixin



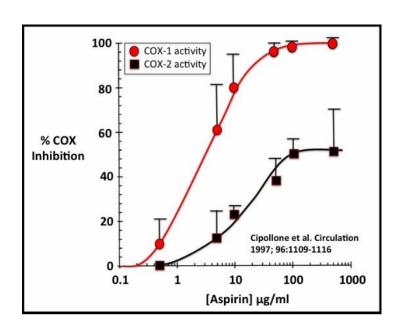
Aspirin

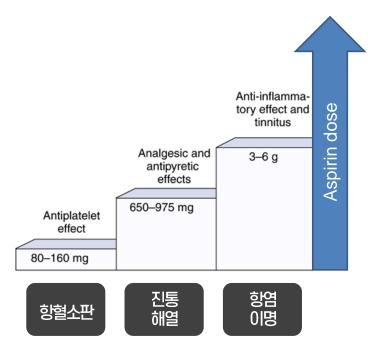
• COX의 비가역적 억제



Aspirin

● 저용량의 아스피린은 COX-1을 선택적으로 억제





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

Objective: To investigate independent associations of aspirin, NSAIDs, and acetaminophen and risk of incident persistent tinnitus.

Design: Longitudinal cohort study.

Setting: Nurses' Health Study II (1995-2017).

Participants: A total of 69,455 women, age 31-48 years, without tinnitus at baseline.

Conclusion: The risk of developing persistent tinnitus was not elevated among frequent low-dose aspirin users. Among younger women, frequent moderate-dose aspirin use was associated with higher risk. Frequent NSAID use and frequent acetaminophen use were associated with higher risk of incident persistent tinnitus among all women, and the magnitude of the risks tended to be greater with increasing frequency of use. Our results suggest analgesic users are at higher risk for developing tinnitus and may provide insight into the precipitants of this challenging disorder, but additional investigation to determine whether there is a causal association is needed.

Aspirin

April 26, 2022

Aspirin Use to Prevent Cardiovascular DiseaseUS 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

Recommendation The decision to initiate low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD in adults aged 40 to 59 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk should be an individual one. Evidence indicates that the net benefit of aspirin use in this group is small. Persons who are not at increased risk for bleeding and are willing to take low-dose aspirin daily are more likely to benefit. (C recommendation) The USPSTF recommends against initiating low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD in adults 60 years or older. (D recommendation)

Aspirin

"60세 이상, 아스피린 금지 권고"…美서 확인된 부작용 보니

중앙일보 | 입력 2022.04.30 20:25 업데이트 2022.04.30 20:46

심근경색이나 뇌졸중의 예방을 위해 복용하는 저용량 아스피린의 부작용이 확인돼, 미국에선 60세 이상을 대상으로 심근경색·뇌졸중 예방을 위한 복용 금지 권고가 나왔다.

30일 UPI통신·헬스데이뉴스 등에 따르면 미국의 독립적 정부기구 격인 질병 예방 특별위원회(USPSTF)가 아스피린 복용에 관한 새 지침을 발표했다. 60세 이상은 심근경색 또는 뇌졸중의 1차 예방을 위해 저용량(81~100mg) 아스피 린 복용을 시작하지 말라는 게 골자다. 이 지침은 미국 의학 협회 저널(JAMA: Journal of American Medical Association) 최신호에 발표됐다.

특위는 이 결정이 지난 2018년에 발표된 3건의 대규모 임상시험과 14건의 다른 임상시험 결과에 근거한 것으로, 아스 피린의 부작용인 위장 출혈과 뇌출혈 위험 증가가 아스피린의 효과보다 절대적으로 크다고 밝혔다.

아스피린을 매일 복용할 경우 위궤양과 같은 위장 출혈 위험이 약 60%, 뇌출혈 위험은 출혈의 형태에 따라 20~30% 높아지는 것으로 나타났다. 다만 심장 건강에 문제가 있어 저용량 아스피린을 복용하는 경우에는 해당하지 않는다.

http://www.allhealth.co.kr > www.www.precheck.co.kr

"아스피린 프로텍트정, 식사 전에도 복용"...허가사항 변경

2017. 5. 3. — 식품의약품안전처는 중앙약사심의위원회의 자문회의 결과를 통해 이와 같은 결론을 내렸다. 식약처에 따르면 현재 아스피린 프토텍트정의 복용법은 나라 ...

Aspirin

GI bleeding : 점막의 안정성을 낮춰 위장관 질환 유발

심혈관계질환: 혈전생성억제 작용

천식환자의 경우 기관지 수축유발

Reye Syndrome

Aspirin

● 임산부는 아스피린을 먹을 수 있을까

임신성 고혈압 반복 유산 / 습관성 유산

팔방미인 저용량 아스피린...임산부 유산 방지도 효과

기사입력 : 21.01.26 12:00



|미국내과학회지에 무작위 대조 임상시험 결과 게재 |산모 100명당 출산 15건 늘어...유산 위험도 6건 감소

[메디칼타임즈=이인복 기자] 저용량 아스피린 요법이 유산을 경험한 산모에게 임신을 유지시키는 효과가 있다는 연구 결과가 나왔다.

임신 전부터 저용량 아스피린 요법을 유지하면 유산 위험성을 줄일 수 있다는 것. 따라서 이를 활용한 임신 유지 전략을 고려해야 한다는 것이 연구진의 설명이다.

Aspirin

Original Research May 2021



The Effect of Preconception-Initiated Low-Dose Aspirin on Human Chorionic Gonadotropin-Detected Pregnancy, Pregnancy Loss, and Live Birth

Conclusion:

Per protocol results suggest that preconception use of LDA at least 4 days per week may improve reproductive outcomes for women who have had 1 or 2 pregnancy losses. Increasing adherence to daily LDA seems to be key to improving effectiveness.

Aspirin







Ethenzamide

● 복합제에 들어가는 약한 NSAIDs







Ibuprofen

- COX-2에 비해 COX-1의 선택성이 조금 더 높은 비선택적 COX 저해제
- amino acid와 결합하면 가용성이 증가, 용출이 빠르다
- 혈중최고농도에 이르는 시간 (Tmax) 정제100min < 연질캡슐48min < 현탁액45min < 라이신36min < 아르기닌31min

Clinical Trial > Arzneimittelforschung. 2004;54(8):444-51. doi: 10.1055/s-0031-1296997.

Comparison of two different preparations of ibuprofen with regard to the time course of their analgesic effect. A randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over study using laser somatosensory evoked potentials obtained from UW-irritated skin in healthy volunteers

Klaus Seibel ¹, Klaus Schaffler, Peter Reeh, Peter Reitmeir

Affiliations + expand

PMID: 15460211 DOI: 10.1055/s-0031-1296997





Ibuprofen

• 해열작용은 고용량에서 AA와 비슷하고 저용량에서는 AA보다 우수

AA 15mg/kg = ibuprofen 10mg/kg AA 10~12mg/kg < ibuprofen 7.5~10mg/kg









3 NSAIDs – propionic acid

Ibuprofen

복합제



이부프로펜 200mg 파마브롬 25mg





이부프로펜 75mg <mark>알릴이소프로필아세틸요소 30mg</mark> 산화마그네슘 50mg 카페인무수물 40mg (₹)



이부프로펜 65mg / 아세트아미노펜 65mg 알릴이소프로필아세틸요소 30mg 수산화알루미늄겔 35mg 카페인무수물 40mg

3 NSAIDs – propionic acid

Dexibuprofen

● ibuprofen 이성질체 R, S 중 유효성이 있는 S체를 분리





Naproxen

- COX-2에 비해 COX-1의 선택성이 조금 더 높은 비선택적 COX 저해제
- 다른 제제에 비해 심혈관계 질환 발생율이 낮음
- ibuprofen에 비해 <mark>위장 장애 발생율이 높음</mark>
- 반감기와 혈중최고농도에 달하는 시간이 상대적으로 길다 등
- naproxen sodium은 naproxen보다 체내 흡수 속도가 빠르다

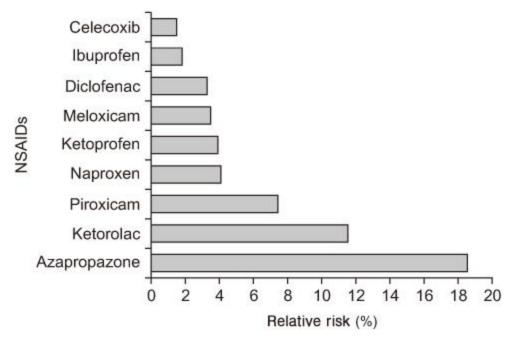






Naproxen

● NSAIDs 사용에 따른 상부위장관 합병증에 대한 상대적 위험도 비교



Comparison of relative risks of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs. Data from the article of Castellsague et al. Drug Saf. 2012;35:1127-46.

Propyphenazone

● isopropylantipyrine : 안티피린의 유도체







Phenazone

dichloralphenazone : 1:2 mixture of antipyrine with chloral hydrate





● 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

*편두통

나프록센으로서 초회량으로 750mg을 경구투여 하십시오. 필요하면 1일 250-500mg을 더 투여할 수 있으며 초회량의 투여 30분후에 투여하십시오.

● NSAIDs 비교

Drug	Relative Potency	Half-Life (Hours)	Daily Doses
Nonselective COX Inhibitors			
Acetaminophen	1	3	4
Aspirin	1	2* 2	4
lbuprofen	4	2	2-4
Indomethacin	40		2-4 1-3
Ketoprofen	20	4 2 7	2-4
Ketorolac	100	7	4
Naproxen	4	14	2
Selective COX-2 Inhibitors			
Celecoxib	20	11	2

^{*}For aspirin, the value shown is the half-life of the active metabolite, salicylic acid.

COX = cyclooxygenase.

● 진통제의 NNT 수치 비교 (2007)

진통제	환자수	Percent with at least 50% pain relief	NNT
이부프로펜 600/800mg	165	86	1.7
이부프로펜 400mg	5456	55	2.5
나프록센 400/440mg	197	51	2.7
이부프로펜 200mg	3248	48	2.7
나프 록 센 200/220mg	202	45	3.4
아세트아미노펜 500mg	561	61	3.5
아세트아미노펜 1000mg	2759	46	3.8
아스피린 600/650mg	5061	38	4.4
위약 placebo	>10,000	18	N/A

NNT: number needed to treat

3 NSAIDs

● 치통에 대한 NNT 수치 비교 (2011)

진통제	환자수	Percent with At least 50% pain relief	NNT
이부프로펜 200mg + 아세트아미노펜 500mg	280	55	1.6
이부프로펜 400mg	덴 400mg 5428 55		2.3
이부프로펜 400mg 액상	959	66	1.8
나프 록 센 500/550mg	402	61	1.8
아세트아미노펜 1000mg	2157	41	3.2

● 아세트아미노펜의 작용

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)

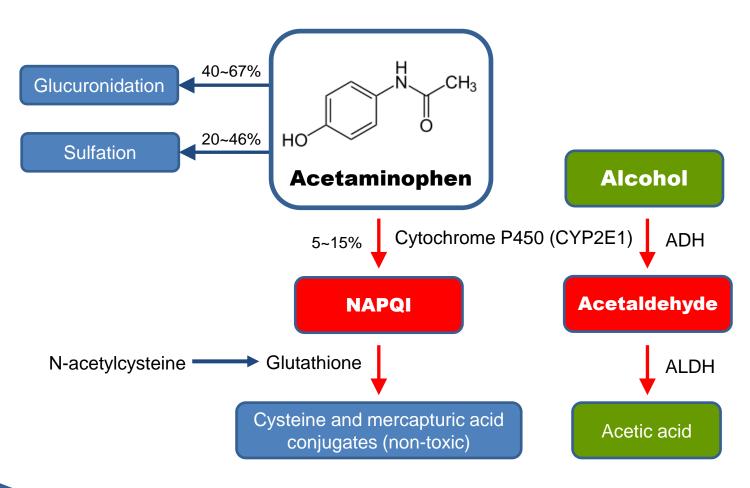


J Neuroinflammation. 2017; 14: 246. Published online 2017 Dec 13. doi: 10.1186/s12974-017-1014-3 PMCID: PMC5729401 PMID: 29237478

AM404, paracetamol metabolite, prevents prostaglandin synthesis in activated microglia by inhibiting COX activity

Soraya Wilke Saliba, 21,2 Ariel R. Marcotegui, 3 Ellen Fortwängler, 1 Johannes Ditrich, 1 Juan Carlos Perazzo, 3 Eduardo Muñoz. 4 Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira. 5 and Bernd L. Fiebich 11

간독성



Randomized Controlled Trial > Aliment Pharmacol Ther. 2010 Aug;32(3):478-86.

doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x. Epub 2010 May 20.

The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol - a randomized study

R C Dart 1, J L Green, E K Kuffner, K Heard, B Sproule, B Brands

Affiliations + expand

PMID: 20491750 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04364.x

Results: Of 142 subjects enrolled, 74 received paracetamol and 68 received placebo. Mean ALT activity during treatment increased from 48 to 62 IU/L in the paracetamol group and from 47 to 49 IU/L in the placebo group. Maximum ALT was 238 and 249 IU/L in the paracetamol and control groups respectively. The INR remained unchanged and serum bilirubin decreased in both groups. Subgroup analyses for subjects with alcoholic hepatitis, hepatitis C virus antibody and other subgroups showed no statistical difference between groups.

Conclusion: Administration of paracetamol 4 g/day appears safe in newly abstinent patients who abuse alcohol.

음주 후 복용시 간 손상?...아세트아미노펜의 진실 혹은 거짓

8 박기택 기자 │ ② 입력 2016.12.26 12:12 │ ② 수정 2017.04.07 14:06 │ 目 댓글 0

세브란스병원 노년내과 김광준 교수(내과 전문의)는 청년의사라디오 '나는 의사다'에 서 "아세트아미노펜 자체가 간 독성을 유발하는 것은 아니다. 아세트아미노펜이 간에 서 분해되는 과정에서 간 세포를 파괴하는 독성물질인 NAPQI가 생성돼 간 독성과 같 은 부작용을 일으키는 것이다. 그런데 술을 먹었을 때는 간에서 아세트아미노펜을 분해하 는 효소의 기능이 떨어진다. 즉, 술을 마시고 아세트아미노펜을 먹을 경우 오히려 NAPQI 를 덜 생성하게 돼 부작용 또한 덜해진다"고 설명했다.

다시 말해 음주 후 아세트아미노펜을 먹지 말라는 말 자체가 과대해석이란 것이다.

그러나 일주일에 210q의 알코올을 주 3회 이상 음주하는 '만성 알코올 섭취자'가 아세트아 미노펜을 '만성적으로 과량 복용'하면 문제가 발생할 수 있다. 알코올을 과다 섭취할 경 우 간 해독 과정에서 일종의 해독제인 글루타치온(glutathione)이라는 성분이 적게 분비되 며, 아세트아미노펜이 대사되는 과정에서 생성되는 물질의 해독 능력도 떨어지게 된다.

이러한 사실을 종합해 김 교수는 "술을 주 3회, 한 번에 3잔 이상 섭취하는 사람이 아니라 면 술을 먹고 나서 아세트아미노펜을 섭취해도 큰 문제가 없다. 다만 평소에도 술을 자 주 먹는 사람에게는 권하지 않는다"고 정리했다.

중요한 것은 정량 복용이다. 정량을 복용한다면 간 손상 환자나 간염 환자, 알코올 중독 환 자가 아세트아미노펜을 복용해도 문제가 없다는 사실이 여러 임상을 통해 입증이 됐다.



Estimates of acetaminophen (Paracetomal)associated overdoses in the United States

Parivash Nourjah ¹, Syed Rizwanuddin Ahmad, Claudia Karwoski, Mary Willy

Affiliations + expand

PMID: 16294364 DOI: 10.1002/pds.1191

Abstract

Objective: To estimate the number of acetaminophen-associated overdoses in the United States and identify possible risk factors for intervention.

Methods: The investigators obtained estimates of acetaminophen-associated overdoses using different national databases. Two emergency room databases, a hospital discharge database, a national mortality file, and a poison surveillance database were used to identify cases. The FDA's spontaneous reporting system was searched to identify possible root causes for overdoses.

Results: Analysis of national databases show that acetaminophen-associated overdoses account for about 56,000 emergency room visits and 26,000 hospitalizations yearly. Analysis of national mortality files shows 458 deaths occur each year from acetaminophen-associated overdoses; 100 of these are unintentional. The poison surveillance database showed near-doubling in the number of fatalities associated with acetaminophen from 98 in 1997 to 173 in 2001. AERS data describe a number of possible causes for unintentional acetaminophen-associated overdoses.



'타이레놀 서방형 제제' 유럽 판매 금지...무분별한 복용 '간손상' 위험

음 임은주 │ ② 승인 2018.03.15 16:06 │ ഈ 댓글 0

식품의약품안전처는 아세트아미노펜 함유 서방형 제제에 대해 유럽 집행위원회(EC)가 위험성 이 크다고 판단해 시판허가를 중지함에 따라 국내 의약전문가 및 소비자 단체 등에 안전성 서 한을 배포한다고 13일 밝혔다.















Tylenol disslove packs





제조원	Ropack, Inc(캐나다)				
성분		아세트아미노펜과립 177.778mg (<mark>아세트아미노펜으로서</mark> 160mg)			
	만7~12세의 소아 : 1회 권장용량을 4~6시간 마다 필요시 물없이 혀에 직접 복용할 것 이 약은 가능한 최단기간동안 최소 유효용량으로 복용하며 1일 5회(75mg/kg)를 초과하여 복용하지 말 것				
		연령	몸무게	1회 권장 용 량	
용법용량		만7~8세	23~29.9kg	2포	
		만9~10세	30~37.9kg	2포	
		만11세	38~42.9kg	3포	
		만12세	43kg 이상	4포	
		게를 아는 경우 몸 는 것이 더 적절함	무게에 따른 용량(10~15mg/kg)으로	. 복

5 소염진통제에 대한 이해

소염진통제는 용량의존적(dose dependent)인가?
 천장효과 ceiling effect

소염진통제는 내성을 일으키는가?

통증의 증폭현상 Wind-up Phenomenon 약물과용성두통 Medication Overuse Headache(MOH)

● 소염진통제와 소염효소제





