



암성 통증 관리 - 비아편유사진통제

Cancer Pain Management - Nonopioid Analgesics

김 동 희 | 단국의대 마취통증의학교실 | Dong Hee Kim, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Dankook University College of Medicine

E-mail : anedhkim@hanmail.net

J Korean Med Assoc 2010; 53(2): 164 - 168

Abstract

Cancer pain patients have various diagnosis, stage of disease, response to pain, and treatments and individualized treatment methods are thus needed. Use of Nonopioid analgesics is the first step treatment (according to WHO ladder) for mild to moderate pain, and may be useful for second or third step treatments when combined with weak or strong opioids to reduce side effects of opioids and to create synergy between the two drugs. Acetaminophen and nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs) are also nonopioid analgesics. NSAIDs have a ceiling effect, along with antipyretic, analgesic and antiinflammatory effects, while not producing physical and psychological dependence. Adverse effects of NSAIDs include gastrointestinal hemorrhage, coagulopathy, and deterioration of renal function.

Keywords: Acetaminophen; Cancer pain; Nonopioid analgesics; Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs); Opioids

핵심 용어: 아세트아미노펜; 암성통증; 비아편유사진통제; 비스테로이드성 항염증제; 아편유사제

서론

암성 통증 환자는 진단, 질병단계, 통증 및 치유에 대한 반응 등에서 개인마다 다양한 특성을 지니고 있으므로, 암성통증 치료시에는 이러한 개인적 특성을 잘 이해하면서 각기 개인에 맞는 적절한 통증치료법을 선택하는 것이 중요하다. 또한 암성 통증에는 체성통증(somatic pain)(51.8%), 내장성통증(visceral pain)(37.6%), 신경병성통증(neuropathic pain)(12.9%)이 있으므로 통증 종류에 따라 적절한 약물을 신중히 선택하여야 한다.

암성 통증 환자를 위한 지침으로 권장하는 3단계 진통제 사다리 제 1단계에서 경한 통증 환자를 대상으로 acetaminophen, 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-

inflammatory drugs, NSAIDs), 항진간제, 항우울제, 항부정맥제 등이 권장되고 있고, 이들도 2단계, 3단계에서도 아편유사제와 함께 투여되기도 한다. 즉, 비아편유사진통제는 크게 acetaminophen과 NSAIDs로 나눌 수 있고 중등도 통증이 있을 때 처음 선택되며 아편유사제나 보조제와도 함께 사용할 수 있다.

Acetaminophen은 거의 항염증효과가 없고 cyclooxygenase (COX)-3를 억제하여 위장관 자극과 혈소관 억제 효과가 없어 임상에서 유용하게 사용된다. 최대 일일 허용량은 4 g이며, 뼈로부터 오는 통증에는 거의 효과가 없다.

선택적 COX-2 억제제는 기존의 NSAIDs에 비하여 위장관 자극은 없으나 심혈관계 부작용(혈전 작용)이 있으므로 주의하여야 하며, 위장관 출혈 위험이 있는 환자에게 적합하

다. Celecoxib는 일일 200~600 mg 까지 가능하고, meloxicam은 기존의 NSAIDs와 동일하나 저용량에서는 COX-2에 선택적 작용을 한다.

어떤 특정 NSAIDs가 어떤 환자에게 우수한 효과를 나타낸다는 근거는 없으므로 일단 한가지 약제를 선택한 후에는 통증이 없어질 때 까지 최대권장량까지 사용해 보고 만약 한 가지 약제의 최고 용량에서도 효과가 없으면 다른 NSAIDs로 대체해 보는 것이 좋고 천정효과가 있으므로 권장량 이상의 용량은 사용하지 않도록 해야 한다.

임종직전의 환자 중 통증치료를 받고 있는 환자를 대상으로 한 연구에서 경피적 fentanyl 첩포(42%), 정주 진통제 투여(21%), 구강 내 진통제 투여(17%), 경막외 진통제 투여(14%)가 이루어지고 있었다고 보고가 있었다. 이는 임종 시 까지 동반되는 통증치료의 중요성을 말하고 있고, 본론에서는 이중 경구 투여되는 비아편유사진통제에 대하여 살펴보기로 한다.

본 론

최근 다양한 아편유사제가 경구, 정주, 근육, 피하, 피부첩포, 척수강 등으로 투여되고 있고, 암성 통증 뿐 아니라 만성 통증 환자에서도 아편유사제의 보험이 인정되어 그 투여 범위가 점차 확대되어지고 있다. 즉, 예전에는 비아편유사진통제만으로 통증조절을 받아왔던 많은 질환들에서 아편유사제의 투여가 증가됨에 따라 비아편유사진통제의 사용영역이 일부 감소되어 가고 있는 것이 사실이다. 그러나 중등 정도의 통증이나 골성통증, 초기 암성 통증에서는 여전히 비아편유사제진통제가 유용하게 사용되어 있고 그 종류도 다양해지고 있다.

또한 일부 일차 의료기관이나 지역 등에서 아편유사제의 취급이 원활하지 못한 경우, 암성 통증 환자에서도 가장 유용한 진통제로서 손쉽게 사용할 수 있는 것이 비아편유사진통제이다. 따라서 아편유사제가 그 투여범위를 확장하고 있는 현 시점에서 비아편유사진통제의 종류, 작용, 효과, 부작용 등을 숙지하여 암성통증 치료에 만전을 기하여야 하고, 이중 가장 널리 사용되는 acetaminophen과 NSAIDs

(COX-2 억제제 포함)에 대하여 이해하는 것이 중요하다.

1. Acetaminophen

액체, 고체 등 다양한 형태로 구강 내 섭취가 가능하며, 정제, 캡슐 등 형태도 다양하다. 성인에서 325~650 mg 씩 4시간 간격으로, 325~500 mg 씩 3시간 간격, 650~1000 mg 씩 6시간 간격으로 투여되며 일일 최대 4 g까지 투여한다. 신속하게 주로 위장관에서 흡수되며, 투여 30~60분 후 최대 혈중농도에 도달하고, 혈장 반감기는 투여 2시간 후이다. 내복 용량의 반은 항문 투여가 가능하다.

일일 4 g 이상 투여 시 간독성 가능성이 있으므로 장기간 단식환자, 알코올 중독환자, 매일 과음하는 환자 등 간 손상이 예상되는 환자에서는 사용 시 조심해야 한다. 또한 허용량 이상의 투여, 간독성 약물 복용, 갖고 있는 질병, 영양실조, 급성 또는 만성적 알코올 섭취, 나이 등도 간 손상에 영향을 준다. 또한 급성 다량 복용 시 급성 신장 독성 가능성도 있으므로 주의를 요한다.

본 약제는 부작용은 심각하지 않으면서, 중등도의 암성 통증 환자에게 단독 투여로 진통이 가능하고, 심한 통증 시에는 아편유사제와 병용 투여하여 마약성 제제의 필요량을 감소시킴으로서 아편유사제의 여러 부작용(오심, 구토, 변비 등)을 감소시키는 효과가 있어 암성 통증 치료에 유용한 약제이다.

2. NSAIDs 와 COX-2 억제제

NSAIDs는 천정효과가 있어 최대권장량 이상 투여 시에는 진통 효과의 증가 없이 부작용만 증가되고, 신체적이나 정신적 의존성이 없고 해열작용이 있다는 점에서 아편양제제와 구별된다.

(1) 약동학 및 약역학

대부분의 NSAIDs는 신속하게 완전히 위장관에서 흡수되어 1~4시간 내에 최고 농도에 도달한다. 특히 Aspirin은 전신순환 도달 수분 내에 혈소판을 아세틸화 한다. 약물을 음식과 같이 섭취하는 경우에는 최고 혈중농도에는 변함이 없지만 흡수는 지연된다. 대부분의 NSAIDs는 광범위하게 단백질과 결합하여(95~99%) 간 대사를 거쳐 신장으로 배설

Table 1. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

Drug	Average oral dose(mg)	Maximal daily dose(mg)	Comments
acetaminophen	650 mg q 4hr	4,000 mg/d	no antiinflammatory effect no platelet dysfunction
aspirin	650 mg q 4hr	6,000 mg/d	not recommend in asthma
Propionic Acids			
ibuprofen	400~600 mg q 6hr	3,200 mg/d	less side effect
naproxen	250~500 mg q 12hr	1,500 mg/d	less side effect than indomethacin or aspirin
ketoprofen	50 mg q 6~8hr	300 mg/d	
Phenylacetic Acids			
diclofenac	75 mg q 8hr	200 mg/d	longer analgesia than aspirin
Salicylate Salts			
sulindac	150~200 mg q 12hr	400 mg/d	less renal adverse effect
Pyrrolacetic Acids			
ketorolac	30~60 mg q 6hr	120~150 mg/d	imited treatment to 5 day, precipitate renal failure in dehydrated patients
Anthranilic Acids			
mefenamic acid	500 mg, 250 mg q 6hr	1,000 mg/d	diarrhea
Enolic Acids			
meloxicam	7.5~15 mg q 24hr	15 mg/d	tenfold selective for cox-2
piroxicam	10~20 mg q 12~24hr	40 mg/d	increased risk of gastric ulcer in more than 3 wks medication
Naphthylakanone			
nabumethone	1,000 mg q 12~24hr	2,000 mg/d	fewer GI side effect
Indolacetic Acids			
indomethacin	25 mg q 8~12hr	200 mg/d	high incidence of GI, CNS side effect
COX-2 inhibitor			
cerecoxib	200 mg q 12~24hr	400 mg/d	less GI side effect, no platelet effect

된다. 따라서 일반적으로 NSAIDs는 진행된 간이나 신장 질환 환자에게는 권장되지 않으므로 암성 통증 환자에서는 특히 주의를 요한다.

(2) 작용기관

모든 NSAIDs 약물들은 COX 효소를 억제하여 prostaglandin 형성을 방해한다. NSAIDs는 말초효과와 더불어 뇌 및 척수에서 중추성 작용을 갖는데 이는 진통효과에 중요한 역할을 한다. COX-1은 혈소판, 위장관, 신장 및 기타 생체 조직에서 발견되며, COX-2는 신장, 중추신경 등 특수 장기에서만 발견되고 염증 반응과 통증을 유발하는 유해자극에 의하여 말초조직에서 생성된다. 따라서 COX-1의 억제는 위장관 출혈, 신장 부작용 등을 유발한다. 그러나 NSAIDs의 임상효과는 COX-2 억제에 의한 것으로 알려져 있다. 대부분의 NSAIDs는 COX-1, 2 모두를 억제하나 diclofenac, meloxicam, nimesulide 등은 cerecoxib와 유사하게

COX-2 억제가 강하다. COX-2선택억제제는 출혈성향이나 위장관 부작용 등이 거의 없으나 신장에 대한 효과는 기존 NSAIDs와 차이가 없다.

Aspirin은 혈소판 COX1-1에 의존하는 thromboxane A2 (TXA2)형성을 억제하는데 이는 30 mg/day 용량에서 까지도 발생되며, aspirin 투여 정지 후 회복되는데 8~12일 (혈소판 재생 기간)이 소요된다.

(3) 임상적 사용

암성 통증 환자에서 NSAIDs는 주로 진통효과를 위하여 투여되나, 항염증효과나 해열효과를 위하여 투여되기도 한다. 진통효과를 위하여 투여 시 경하거나 중간 정도의 통증에 주로 사용되며, 아편유사제와 함께 투여 시에는 심한 통증에도 효과적으로 사용된다. 그러나 아편유사제에 비하여 호흡저하와 같은 부작용이 적고 신체적 의존성이 없기 때문에 선호도가 높다. 각 약제의 사용량과 특징은 Table 1과 같다.

(4) 부작용 (Table 2)

Table 2. Side Effects of NSAIDs

Gastrointestinal	Ulcers, anemia, hemorrhage, perforation, diarrhea, nausea, anorexia, abdominal pain
Renal	Deterioration of function, analgesic nephropathy, salt and water retention, edema, decreased effectiveness of diuretic medication, decreased urate excretion, hyperkalemia
Cardiovascular	Hypertention, decreased effectiveness of antihypertensive medication, inhibition of platelet activation, propensity for bruising and hemorrhage COX-2: myocardial infarction, stroke, thromboembolic events
CNS	Headache, dizziness, vertigo, confusion, depression Salicylates: lowering of seizure threshold, hyperventilation
Hypersensitivity	Vasomotor rhinitis, asthma, urticaria, flushing, hypotension, shock

CNS: central nerve system, COX-2: cyclooxygenase-2, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

결론

임상에서 사용되는 다양한 진통제, 진통보조제 등의 약물이 있으나, 이중 암성 통증 환자를 처음으로 접했을 때 통증 치료를 위하여 우선 고려하게 되는 약물이 비아편유사진통제이다. 그러나 환자가 이미 다른 과나 다른 병원에서 비아편유사진통제나 아편유사제 등을 투여 받고 있는 경우에는, 통증이 잘 조절 되고 있다면 현재 단계의 진통제를 유지하고, 통증 조절이 제대로 이루어지지 않고 있으면 다음 단계의 약물을 투여하여야 한다. 비아편유사진통제 투여에서 반드시 고려해야 할 점은 적정용량 이상 투여 시 부작용이 발생할 수 있고 천정효과가 있다는 것인데 이로 인해 다음 단계인 아편유사제 투여로의 이행이 쉽게 이루어진다. 그러나 비아편유사진통제는 아편유사제의 부작용(오심, 구토, 변비, 요저류, 줄리움, 현기증, 호흡저하)을 피할 수 있는 장점이 있고, 아편유사제와 병용 투여 시 아편유사제 투여량을 감소시켜 상기 부작용을 줄일 수 있는 잇점이 있어 임상에서 널리 사랑받고 있는 약제이다. 특히 아편유사제를 구비하기 어려운 개인의원에서 비아편유사진통제는 암성 통증 환자에게 빼놓을 수 없는 중요한 진통제이다.

최근에는 아편유사제와 비아편유사진통제의 잇점을 동시에 얻을 수 있는 복합제제가 등장하여 암성 통증 및 비암성 만성 통증에서 많이 사랑을 받고 있으며 acetaminophen과 tramadol의 복합제, acetaminophen, ibuprofen

과 codein의 복합제가 많이 사용되고 있다

COX-2 억제제는 암성 통증 환자에게 보험이 인정되지 않아 널리 사용되지는 않지만, 65세 이상의 퇴행성관절염 또는 류마티스성 관절염을 가진 암성 통증 환자에서 기존의 비아편유사진통제로 인한 소화기 부작용을 경험한 경우에는 투여를 고려할 수 있다.

암성 통증 치료에서 첫 단추가 되는 비아편유사진통제의 작용과 부작용을 인식하고 적절한 선택 하에 성공적인 투여가 이루어 질 때 이후에 이루어지게 되는 아편양제제 투여, 경막외 진통제투여, 척수강내 진통제투여, 신경차단술 등 모든 치료도 성공적으로 진행 될 수 있다고 생각된다.

참고문헌

1. The Korean pain society. Pain Medicine. 3rd ed. Seoul: Koonja Publishing, 2007: 425-442.
2. Parris WCV, Eriator I. Cancer pain management. In: Smith HS, ed. Current therapy in pain. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 97-106.
3. Kim MJ, Park JA, Shin SJ. Pain and pain management in hospitalized cancer patients. J Korean Acad Fundam Nurs 2008; 15: 161-170.
4. Heo DS. Pharmacologic management of cancer pain. J Korean Med Assoc 2004; 47: 268-276.
5. Baik SW, Byeun BM, Chae MG. The clinical evaluation in cancer pain management. Korean J Pain 1998; 11: 214-219.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 그 중요성이 대두되고 있는 암성통증 환자에서 비아편유사진통제에 관한 서론적인 기술과 중요성에 관해 기술하고 있다. 현재 암성통증에 아편유사제가 주된 치료제로 사용이 되고 있으나 조기암 환자의 통증이나 뼈전이 통증에는 비아편유사진통제가 여전히 보조적으로 사용되고 있다. 이들 약제로는 아세트아미노펜, 비마약성소염제 그리고 COX-2 억제제가 주를 이루는데 본 논문은 각 약제의 약리작용 외 임상적응 및 부작용에 대해 기술하고 있으며 치료 지침 또한 상세히 기술되어있다. 그러나 아편양제제보다 진통작용이 미약하며 일부 환자에서는 부작용을 초래할 수 있으므로 아편양제제의 보조제로 더욱 각광받기 위하여 더욱 진통작용이 강하며 부작용이 적은 새로운 계열의 약제가 개발되어야겠다.

[정리: 편집위원회]