

## Non-Operative Management of Musculoskeletal Pain

## 비스테로이드 소염제의 최신 사용 지침

박민규 · 유재두<sup>✉</sup> · 이규호

이대목동병원 정형외과

## Current Guidelines for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Min-Gyue Park, M.D., Jae-Doo Yoo, M.D.<sup>✉</sup>, and Kyu-Ho Lee, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Seoul, Korea

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drugs worldwide for chronic pain, such as arthritis, and there are many different types depending on their composition and mechanism. After long-term use, various side effects can occur, such as gastrointestinal and cardiovascular complications. With a similar analgesic effect to that of traditional non-selective NSAIDs, cyclooxygenase-2-selective NSAIDs have been highly anticipated, because they could complement gastrointestinal tolerance. On the other hand, because of concerns about cardiovascular safety in 2004 and 2005, and the license withdrawals of rofecoxib and valdecoxib, the interest in the side effects of NSAIDs is increasing. Therefore, it is important to use the necessary drugs at a minimum, considering the side effects and interactions of each drug. This study examined the side effects and characteristics of each NSAID that may occur and reviewed the recent research and guidelines related to the use of non-selective NSAIDs and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs.

**Key words:** anti-inflammatory agents, non steroidal, drug-related side effects and adverse reactions, drug therapy

## 서론

비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 통증과 염증 및 발열에 대한 치료로 흔히 사용되는 약물로 1960년대에 소개된 이후 현재까지 세계적으로 가장 많이 사용되고 있다.<sup>1)</sup> NSAID는 골관절염, 류마티스 관절염, 통풍, 치통, 두통 등 다양한 질환 및 임상 증상에 사용되며 그 효과가 매우 뛰어난 것으로 알려져 있으나 위장관 출혈, 심혈관계 부작용, 신독성 등 부작용들도 다양하게 보고되고 있다. NSAID는 약물마다 다양한 부작용이 있고 반감기 및 체내 흡수 속도 등도 천차만별이기 때문에 각 약물의 특성 및 환자의 위험요인에 따라 적절한

처방을 하는 것이 중요하다.

본 논문은 NSAID 약물들에 대한 최신 지견들을 통해 각 약물이 지니는 효과와 안전성의 차이를 알아보고자 한다. 또한 NSAID 복용에 의해 발생할 수 있는 부작용 및 부작용 발생에 대한 예방법 등을 확인하여 각 환자의 특성에 맞는 적절한 NSAID 선택을 할 수 있도록 치료 지침을 제시하고자 한다.

## 본론

## 1. NSAID의 작용기전

NSAID는 프로스타글란딘 합성에 관여하는 cyclooxygenase-1 (COX-1) 효소 및 COX-2 효소를 억제하며 이 작용을 통해 진통, 소염, 해열 효과 등을 일으킨다. COX-2는 혈관 내막 세포 등 다양한 조직의 염증 매개체 및 사이토카인을 활성화시켜서 통증 및 염증을 발생시키는 역할을 하며 COX-1은 프로스타글란딘과 thromboxane A2를 활성화 시켜서 위점막의 보호, 신장 기능의 유지, 혈소판 지혈작용과 같은 방어적인 작용을 담당한다.

Received June 16, 2019 Revised September 23, 2019

Accepted September 29, 2019

<sup>✉</sup>Correspondence to: Jae-Doo Yoo, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

TEL: +82-2-2650-6142 FAX: +82-2-2650-0349 E-mail: koreaneknee@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-7080>

NSAID는 아스피린(acetylsalicylic acid)이 1897년에 개발된 이래로 다양한 종류로 개발되어 왔다. 1964년과 1969년에는 첫 번째 비선택적 NSAID인 indomethacin과 ibuprofen이 등장하였으며 1974년 diclofenac, 1976년 naproxen이 새롭게 등장하였다. NSAID는 COX 선택성, 화학적 성질, 약리학적 성질에 따라 다양하게 분류된다.

NSAID는 COX 선택성에 따라서 비선택적 NSAID와 COX-2 선택적 NSAID로 분류된다. 비선택적 NSAID는 COX-1과 COX-2를 모두 억제하는 반면에 이후에 개발된 COX-2 선택적 NSAID는 대개 COX-2만을 억제한다. 비선택적 NSAID는 COX-1을 같이 억제하기 때문에 위점막의 보호 효과의 저해 및 항혈소판 작용을 일으켜서 소화성 궤양과 같은 위장관계 부작용을 빈번히 일으킨다는 치명적인 약점이 있었다. 이후에 COX-2만을 선택적으로 억제한다면 소염, 진통 효과는 유지하면서 COX-1 차단으로 인해 생기는 다양한 부작용을 해결할 수 있다는 기대감과 함께 COX-2 선택적 NSAID가 등장하였다. COX-2 선택적 NSAID는 위장관 합병증의 발생률을 줄여 준다고 알려진 반면, 심혈관 및 신독성 부작용에 대해서는 아직 논란이 남아 있다.<sup>2)</sup>

## 2. NSAID의 종류별 효과 및 부작용

화학적으로는 종류별로 매우 이질성을 띄며 대표적으로 salicylic acid 유도체(아스피린), indole (인도메타신), acetic acid 유도체(ketorolac, diclofenac), propionic acid 유도체(ibuprofen, naproxen), fenamic acid 유도체(mefenamic acid, meclofenamic acid), enolic acid 유도체(piroxicam, meloxicam) 및 diaryl heterocyclic compound (celecoxib, etoricoxib)가 있다.<sup>2)</sup> 일반적으로 NSAID는 경구 복용 시에 높은 생체 이용률을 보이며 위장관에서 잘 흡수되고 간 청소율은 낮은 편이다.<sup>3)</sup> 그러나 약물에 따라 체내 흡수 속도에 차이가 있기 때문에 빠른 체내 흡수 속도를 지닌 NSAID는 즉각적인 진통 효과를 필요로 하는 환자들에게 유용하나 만성적인 통증을 호소하는 환자에서는 적합하지 않다.

NSAID는 또한 반감기에 따라 짧은 반감기와 긴 반감기를 지닌 두 가지 그룹으로 분류된다. 따라서 ibuprofen, diclofenac과 같은 짧은 반감기의 NSAID는 일반적으로 6-8시간 간격으로 투여하며 naproxen, celecoxib와 같은 긴 반감기를 가진 NSAID 약물은 하루에 1회 또는 2회 정도로 투여한다(Table 1).<sup>3-9)</sup>

Table 1. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Classification and Characteristics<sup>7-9)</sup>

| NSAID             | COX selectivity* | Elimination half-life (h) | Low dose-<br>intermediate dose (mg)                     | Maximum dose (mg)    | Drug characteristics and side effects   |
|-------------------|------------------|---------------------------|---|----------------------|---|
| Ibuprofen         | 1.69             | 1.8-2.0                   | 400 three times a day<br>600 three-four times a day-qid | 800 four times a day | Inhibition of antiplatelet effect in combination with aspirin   |
| Diclofenac sodium | 0.05             | 2                         | 50 twice a day<br>75 twice a day                        | 50 four times a day  | Attention is needed in high-risk patients due to the high CV risk   |
| Naproxen          | 1.79             | 12-15                     | 250 three times a day<br>500 twice a day                | 1,250 once a day     | This is a 1st choice drug in patients with a high cardiovascular risk<br>GI side effects were a disadvantage, but the use of PPI mixed drugs has increased recently |
| Meloxicam         | 0.09             | 15-20                     | 7.5 once a day<br>7.5 once a day                        | 15 once a day        | This drug has partial selectivity in COX-2 inhibition<br>Skin hypersensitivity is higher than with other NSAIDs   |
| Celecoxib         | 0.11             | 11                        | 200 once a day<br>200 twice a day                       | 200 twice a day      | This drug is less GI toxic and less interaction with aspirin<br>Attention is needed in high-risk patients due to the high CV risk                                   |
| Ketoprofen        | 8.16             | 2.0-2.4                   | 25-50 three times a day<br>75 three times a day         | 300 once a day       | Higher kidney and GI toxicity compared to other NSAIDs  |
| Piroxicam         | 0.79             | 30-86                     | 10 once a day<br>20 once a day                          | 40 once a day        | The risk of GI toxicity is high and the skin sensitization rate is as high as that of meloxicam   |

\*The ratio of 50% inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 50% inhibition of COX-1 in whole blood. A ratio less than 1 means high COX-2 selectivity. CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; PPI, Proton pump inhibitor.

### 3. NSAID의 진통 효과

NSAID는 관절염의 치료에서 위약군에 비해 단기간에는 좋은 효과를 지니는 것으로 증명되었다.<sup>10)</sup> NSAID 약물 간의 효과 차이에 대해서는 여러 기관에서 비교 연구가 진행되었는데 Oxford league table 등 약물의 진통 효과를 수치화시킨 결과들이 나오기는 했으나 각 연구마다 작은 표본 수 및 동일한 통증 조건하의 비교가 제한된다는 한계점이 명확하며 아직까지 약물 간의 진통 효과는 특별한 차이가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>11,12)</sup> 약물 간 진통효과를 비교한 메타분석 연구들에 의하면 슬관절, 요추, 고관절 통증의 치료에 있어서 표준 용량의 비선택적 NSAIDs 간에는 진통 효과 면에서 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다.<sup>7,8)</sup>

한편 COX-2 선택적 NSAID와 비선택적 NSAID 간의 비교 연구도 진행되었는데 영국 국가의료제도 보건의료 기술 평가원에서는 골관절염 및 류마티스 관절염 환자에서 COX-2 선택적 NSAID가 비선택적 NSAID와 동등한 효과를 보이는 것을 확인했다.<sup>9)</sup> Successive Celecoxib Efficacy and Safety study (SUCCESS) 연구에서는 13,000여 명의 골관절염 환자를 대상으로 12 주 이상 관찰한 결과 celecoxib 200-400 mg/day는 naproxen 1,000 mg/day와 diclofenac 100 mg/day와 비슷한 진통 효과를 보였다(Table 2).<sup>13-18)</sup>

COX-2 선택적 NSAID 약물 간의 비교에서도 etoricoxib 30 mg/day는 celecoxib 200 mg/day와 유사한 효과를 나타냈다.<sup>19)</sup> 2016년 미국에서 발표된 체계적 메타분석 연구에서는 슬관절 관절염에 대한 NSAID와 아편 유사제(opioid)의 통증 감소 효과를 The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) 점수를 통해 비교하였으며 연구 결과 비슷한 진통 효과를 보이는 것으로 나타났다.<sup>12)</sup> 2015년도에 시행된 메타분석 연구에서는 강직성 척추염 환자를 대상으로 20가지의 NSAID 간의 진통 효과를 비교하였으며 etoricoxib만이 다른 NSAIDs에 비해 의미 있는 수준의 강한 진통 효과를 보였다.<sup>20)</sup>

### 4. NSAID의 부작용

#### 1) 위장관 독성

NSAID의 대표적인 부작용은 위장관계 부작용으로 10%-60%의 환자들에게 발생하는 것으로 알려져 있으며 60%의 환자에서 소화불량, 속쓰림이 나타나고 20%-30%의 환자에서 위 또는 십이지장 궤양이 발생하며, 1%-1.5%에서 천공, 출혈과 같은 심각한 위장관 부작용이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>21)</sup> 소화기계의 궤양은 급성 출혈 및 천공과 합병되어 치명적인 상황에 이를 수 있다. 비선택적 NSAID는 위장관 점막에 대한 국소적인 미란 효과와 COX-1에 의해 합성되는 프로스타글란딘을 고갈시키는 전신적인 효과의 두 가지 기전이 알려져 있다. 많은 연구들은 후자를 더 중요한 원인으로 보았으나 최근에는 전자의 중요성 및 이로 인해 COX-2 선택적 NSAID의 처방도 주의해야 한다는 연구도 있으므로 아직은 이견이 존재하는 상태이다.

NSAID는 소화기계 부작용 중에서도 특히 상부 위장관 합병증과 연관되는 것으로 익히 알려져 있으며 10%-30%의 환자에서 내시경상의 소화기 궤양이 발견되었고 1%-2%의 환자에서는 심각한 소화기 궤양 합병증을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었

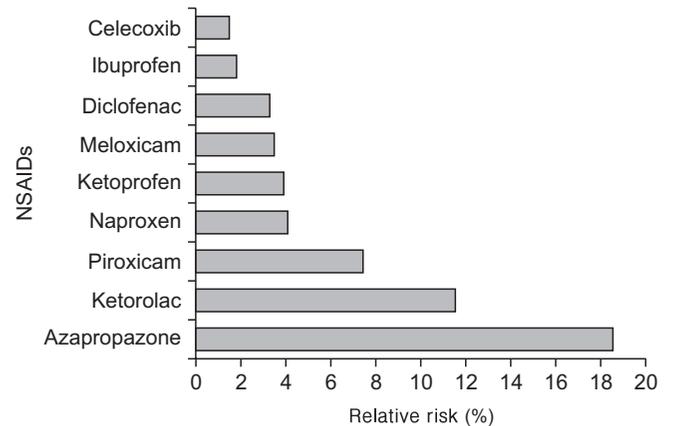


Figure 1. Comparison of relative risks of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs. Data from the article of Castellsague et al. Drug Saf. 2012;35:1127-46.<sup>27)</sup>

Table 2. Differences in an Analgesic Effect between Cyclooxygenase-2 (COX-2) Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

| Author                   | Celecoxib (mg)                    | NSAID (mg)  | Patients number | Duration (wk) | Analgesic effect |
|--------------------------|-----------------------------------|---|-----------------|---------------|------------------|
| Bensen <sup>15)</sup>    | 50, 100, 200 twice a day          | Naproxen 500 twice a day                              | 1,004           | 12            | No difference    |
| Goldstein <sup>14)</sup> | 200 twice a day                   | Naproxen 500 twice a day                              | 537             | 12            | No difference    |
| Kivitz <sup>16)</sup>    | 100-400 once a day                | Naproxen 1,000 once a day                             | 1,061           | 12            | No difference    |
| McKenna <sup>17)</sup>   | 100 twice a day                   | Diclofenac 50 twice a day or three times a day        | 1,085           | 6             | No difference    |
| Singh <sup>13)</sup>     | 100 twice a day<br>200 once a day | Diclofenac 50 twice a day<br>Naproxen 500 twice a day | 13,274          | 12            | No difference    |
| Hochberg <sup>18)</sup>  | 200 once a day                    | Naproxen 1,000 once a day                             | 1,234           | 12            | No difference    |

다.<sup>22)</sup> Non-selective NSAIDs, the Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information Systems (ARAMIS) 연구에서는 NSAID를 복용하는 환자들이 비복용 환자들에 비해 6배 높은 위장관 증상 및 질환을 겪는다고 보고하였다.<sup>23)</sup> Gabriel 등<sup>24)</sup>의 메타분석 연구에서는 소화기 궤양 과거력을 가진 환자가 과거력이 없는 환자군에 비해 2배 이상의 상대 위험도를 갖는 것으로 나타났다. 또 다른 연구에서는 60세 이상의 고령 환자에서 젊은 연령대의 환자에 비해 약 2배의 소화기계 부작용의 상대 위험도를 갖는 것을 확인했다.<sup>25)</sup>

상부 위장관 합병증에 대한 약물 간의 비교 연구가 진행되었는데 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 the Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) 연구에서는 celecoxib 400 mg/day, ibuprofen 800 mg/day, diclofenac 75 mg/day를 비교한 결과 6개월 추시 후에 celecoxib 복용군에서 의미 있게 낮은 위장관 합병증을 보인 것으로 나타났다.<sup>26)</sup>

또한 Castellsague 등<sup>27)</sup>의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에 따르면 COX-2 선택적 NSAID를 비롯한 다양한 종류의 NSAID는 각각의 상부 위장관 발병률이 차이를 보이는 것으로 나타났는데 celecoxib와 ibuprofen은 가장 낮은 위험도를 보인 반면 piroxicam은 가장 위험도가 높았다(Fig. 1). NSAID를 일일 과용량을 복용하는 경우, celecoxib를 제외한 약물들에서 저용량 및 적정용량 복용한 경우에 비해서 위장관 합병증의 상대적 위험도가 약 2-4배에 이르는 것으로 나타났다. 게다가 최근에 보고된 CONCERN (gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding) 임상시험에 의하면 18개월 이내에 상부 위장관 출혈이 재발한 경우에 COX-2 억제제인 celecoxib는 재발성 출혈의 누적 발생률이 5.6%로 매우 낮았으나 naproxen의 누적 발생률은 12.3%였다. 이러한 의미 있는 차이는 프로톤 펌프 억제제를 함께 복용한 경우에도 마찬가지로 나타났다.<sup>28)</sup>

NSAID의 부작용은 과거에 주로 상부 위장관에만 관심이 집중되었지만 최근에는 비디오 캡슐 내시경 등의 발달로 인해 소장, 대장과 같은 하부 위장관의 합병증에도 많은 관심과 연구가 지속되고 있다. NSAID는 하부 위장관에도 소장에서 대장까지 무증상의 점막 손상에서 출혈을 동반한 궤양, 장폐색, 장천공에 이르기까지 다양한 양상의 손상을 일으킬 수 있다.<sup>29,30)</sup> NSAID 유발 장병증으로 알려진 점막 손상의 경우 장의 투과성, 염증 및 만성 출혈을 증가시킬 수 있다. 비디오 캡슐 내시경으로 NSAID가 유발하는 소장의 손상을 확인하는 연구들이 진행되었는데 NSAID는 75%의 환자에서 점막 손상을, 40%의 환자에서 육안상으로 관찰되는 궤양을 유발하는 것이 발견되었다.<sup>31,32)</sup> 하부 위장관 합병증은 상부 위장관 합병증에 비해 임상적 결과가 나쁘며 사망률과 입원기간 면에서도 예후가 나쁘다고 보고되고 있다.<sup>33,34)</sup> 비록 프

로톤 펌프 억제제를 같이 병용한다고 해도 NSAID 유발 장병증을 억제할 수는 없으며 빈번한 사용은 오히려 장내 미생물총의 변화로 인한 소장의 손상을 악화시킬 수도 있다고 알려져 있다.<sup>35,36)</sup>

Goldstein 등<sup>37)</sup>은 건강한 성인을 대상으로 2주간 naproxen과 omeprazole을 병용한 결과 절반 이상의 피험자에서 소장 내 점막 손상이 발견되었다고 하였다. 반면 celecoxib를 복용한 환자군과 naproxen, omeprazole을 병용한 환자군을 비교한 결과 각각 17%와 55%로 celecoxib이 소장 내 점막 손상의 발생률이 의미 있게 낮음을 발견하였다. 그들의 또 다른 연구에서는 ibuprofen과 omeprazole을 병용한 환자군에서 25.9%, celecoxib를 복용한 군에서 6.4%, 위약군에서 7.1%로 celecoxib가 더 우월한 결과를 보였다.<sup>38)</sup>

## 2) 위장관 독성에 대한 대처

일반적으로 위장관계 위험 요인을 지닌 환자들은 COX-2 선택적 NSAID를 사용하거나 비선택적 NSAID와 위장관 보호제를 병용하는 것을 권장한다.<sup>39)</sup> CONDOR (celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis) 및 GI-REASONS (The Gastrointestinal Randomized Event and Safety Open-Label NSAID Study) 임상시험에 따르면, celecoxib 만이 다른 계열의 NSAID와는 다르게 상, 하부 위장관 모두에 대한 점막 손상의 보호 효과가 있는 것으로 나타났으며, 전체 위장관 보호에 있어서 가장 우월하다고 알려져 있다.<sup>40,41)</sup>

흔히 임상에서 사용되는 위장관 보호제로는 H<sub>2</sub> 수용기 길항제, misoprostol, 프로톤 펌프 억제제가 있다.

H<sub>2</sub> 수용기 길항제는 위산의 분비를 억제하여 NSAIDs 관련 합병증을 감소시켜주는 것으로 알려져 있다. 14개 임상시험에 대한 메타분석에서는 famotidine과 ranitidine이 고용량에서는 보호 효과가 있는 것으로 보고되었으나 흔히 사용되는 용량으로는 십이지장 궤양을 줄여줄 뿐 위궤양에는 효과가 없는 것으로 나타났다.<sup>42)</sup> 그러므로 대부분의 해외 및 국내 진료 지침상에서는 치료 목적이 아닌 예방적 목적의 H<sub>2</sub> 수용기 길항제 사용은 권장되지 않는다.

프로스타글란딘 유사체인 misoprostol은 mucus와 bicarbonate의 분비를 자극하고 장벽의 기능을 안정화시켜서 위장관의 점막을 보호한다. NSAID와 misoprostol의 병용은 NSAID 단독 복용에 비해 약 40%의 상부 위장관 합병증 감소효과가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>43,44)</sup> 하지만 misoprostol은 설사와 복통 증상으로 인해 내약성이 낮다는 단점이 있으며 유산을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있어 임신 가능성이 있는 여성에서는 처방에 주의가 필요하다.

프로톤 펌프 억제제는 H<sub>2</sub> 수용기 길항제에 비해 우수한 효과를 가진 것으로 알려져 있으며, misoprostol에 대한 우월함이 증

명되지는 않았으나 misoprostol의 낮은 순응도를 고려하였을 때 임상적으로 더 효과적인 약물이다.<sup>45)</sup> 미국에서 진행된 코호트 연구에 의하면 비선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제를 함께 복용하는 것은 COX-2 선택적 NSAID 약물과 유사한 위장관계 부작용을 보이는 것으로 나타났으며 NSAID 단독 복용과 비교하였을 때 약 54%의 위험도 감소를 보였다.<sup>46)</sup> 이보다 더 효과적으로 위장관계 독성을 감소시키는 방법으로는 COX-2 선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제를 병용하는 것으로 Chan 등<sup>47)</sup>의 연구에서 반복적 궤양성 출혈이 있는 매우 고위험군인 환자에서 NSAID를 사용한 결과 COX-2 선택적 NSAID를 프로톤 펌프 억제제와 함께 복용한 집단이 COX-2 선택적 NSAID를 단독 복용한 집단에 비해 재출혈 합병증이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 최근의 해외 학회의 진료 지침도 위장관 합병증의 고위험군에서는 두 약물을 함께 사용하는 것을 선호하는 경향을 보인다.<sup>48,49)</sup> 두 약물을 함께 복용하는 것은 위약군과 비교하였을 때 내시경상의 위궤양의 발병률을 의미 있게 감소시켜주는 것으로 나타났다.<sup>50)</sup>

최근에는 NSAID와 위장관 보호제 2가지 약물의 병용을 가능하게 해주는 고정용량 복합제(fixed-dose combination, FDC)가 시장에 출시되고 있다. 예를 들자면 diclofenac sodium과 misoprostol을 혼합한 Arthrotec® (Pfizer, New York, NY, USA) 및 naproxen과 esomeprazole magnesium을 혼합한 VIMOVO® (AstraZeneca, Cambridge, UK)가 국내 시장에서 승인 및 유통되고 있다. 이러한 고정용량 복합제는 관절염, 강직성 척추염 같은 환자군에서 증상을 호전시키는 동시에 위궤양의 발생 위험을 낮춰주는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 2011년 발표된 naproxen과 esomeprazole magnesium 고정용량 복합제 복용 환자에 대한 연구에서는 약을 복용하지 않은 대조군과 비교하였을 때 심혈관계 및 상부 위장관 질환의 발병률에서 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>51)</sup> 이러한 연구 결과 및 편리함을 기반으로 하여 국내에서도 복합제의 사용이 증가하고 있지만 아직 하부 위장관에 대한 보호 효과의 근거는 적으므로 처방에 있어서 주의가 필요할 것으로 생각된다.

대다수의 연구들에서 COX-2 선택적 NSAID가 기존의 비선택적 NSAID보다 위장관 합병증에 있어서 우월하다는 것을 인

정하고 있다. 다만 COX-2 선택적 NSAID가 심혈관계 고위험군에 대해서는 아직 안전성이 입증되지 않았으며 위험성이 높다는 의견이 많으므로 환자의 위험 요소를 주의 깊게 확인하는 과정이 필요하다. 미국 소화기 내과 학회에서는 합병증이 동반된 최근의 위장관 궤양 과거력을 가장 위험한 인자로 고려하고 있으며 고위험 환자들을 세분류하여 세 가지의 집단으로 나누어서 진료 지침을 소개하고 있다(Table 3).<sup>48,49)</sup> 이들은 65세를 초과하는 연령, 고용량의 NSAID 치료, 합병증을 동반하지 않는 궤양의 과거력, 아스피린, corticosteroid, 항응고제의 복용을 위험인자로 분류하였으며 이중에 최근의 합병증을 동반한 궤양 과거력 또는 세 가지 이상의 위험인자를 지닌 경우를 고위험으로 보았으며 2개 이하의 위험인자가 해당되는 경우에는 중간 수준의 위험으로 판단하였다. 대한소화기내과학회의 권장 진료 지침에서는 국내의 임상자료 축적이 부족으로 인하여 고위험 환자들을 세분류하지 않았으며 위험 요소를 한가지 이상 지닌 환자들에 대해서는 프로톤 펌프 억제제 또는 misoprostol 복용을 통한 예방 조치를 권고하고 있다.<sup>52)</sup> European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)에서도 위장관 합병증의 위험 집단을 두 가지로 나누어서 진료 지침을 소개하고 있다.<sup>49)</sup>

### 3) 심혈관계 독성

저용량 아스피린은 심혈관 및 뇌혈관계 질환에 도움이 되는 것으로 알려져 있으나 다른 NSAID 약물들의 사용은 울혈성 심부전의 악화, 혈압의 증가, 심근경색 및 허혈성 심질환의 발생 가능성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. NSAID의 COX 억제는 혈소판에서의 친응집 thromboxane과 혈관 내벽 세포의 항응집 프로스타글란딘 사이의 균형을 방해하는 것으로 알려져 있다.<sup>53)</sup> 이는 NSAID에 대한 지속적인 노출이 심부전, 고혈압, 심근경색 등을 유발할 수 있다는 것을 의미한다.<sup>54)</sup> COX-2 선택적 NSAID는 항응집 작용에 관여하는 COX-2를 선택적으로 억제하기 때문에 COX-1의 친응집 작용이 강해지면서 혈전을 형성하여 심혈관계 질환을 일으킬 가능성이 제기되었다.<sup>55)</sup>

실제로 COX-2 선택적 NSAIDs의 심혈관계 위험성에 대한 많

Table 3. Comparison of ACG and ESCEO Guidelines for Prescribing Non-Selective Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)<sup>48,49)</sup>

| Variable         | ACG  | ESCEO                                 |
|------------------|--|---------------------------------------|
| Normal GI risk   | NSAID alone (at the lowest effective dose)                         | NSAID with PPI<br>COX-2 inhibitor+PPI |
| Moderate GI risk | NSAID+PPI/misoprostol  | COX-2 inhibitor+PPI                   |
| High GI risk     | Alternative therapy if possible or COX-2 inhibitor+PPI/misoprostol | COX-2 inhibitor+PPI                   |
| High CV risk     | Naproxen+PPI/misoprostol   | Naproxen+PPI                          |

ACG, American College of Gastroenterology; ESCEO, European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitor; COX-2, cyclooxygenase-2; CV, cardiovascular.

은 연구들이 진행되었다. Kearney 등<sup>56)</sup>의 메타분석 연구에서는 COX-2 선택적 NSAID와 위약군 간의 심각한 혈관 질환의 발병률을 비교한 결과 COX-2 선택적 NSAID에서 의미 있는 수준의 심근경색 위험도 증가가 있는 것으로 나타났다. Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) study에서는 류마티스 관절염 환자들 중 rofecoxib을 50 mg/day 투여한 군이 naproxen 1,000 mg/day를 투여한 군보다 4배 이상 심근경색의 발병률이 증가하는 것으로 나타났으며 The Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) study는 rofecoxib를 25 mg/day 투여한 군이 위약군에 비해서 혈전성 질환 및 심근경색의 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.<sup>57,58)</sup> 이러한 문제들이 지속적으로 제기되면서 rofecoxib는 2004년에 시장에서 철수하였고 valdecoxib은 2005년에 철수하였다.<sup>59)</sup>

COX-2의 선택적 억제에 의한 혈전 형성의 기전을 고려하면 COX-2 선택적 NSAID의 심혈관계 부작용이 더 많을 것으로 생각되었지만 연구 결과는 일관성 있게 나타나지 않고 있다. Celecoxib는 Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT), the Adenoma Prevention with celecoxib (APC) 연구 및 Prevention of colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) 연구 등 3개의 장기간의 임상 시험을 하였으며 200-400 mg/day의 celecoxib 복용은 APC 연구에서는 환자군의 수가 적기는 했지만 심혈관계 질환에 의한 사망률이 의미 있게 높아지는 것으로 나타났다. ADART 및 PreSAP 연구에서는 의미 있는 차이는 나타나지 않았다.<sup>60-62)</sup> 퇴행성 관절염과 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS) 연구에서는 celecoxib과 선택적 NSAID 간에 유의한 차이가 나타나지 않았으며 Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme에서는 etoricoxib가 diclofenac과 동등한 수준의 혈전성 심혈관계 합병증 발병률을 보였다.<sup>26,63)</sup> 다른 메타 연구들에서도 COX-2의 선택적 NSAID와 비선택적 NSAID 간에 비슷한 심혈관계 위험도를 보이는 것으로 보고하였다.<sup>56,64,65)</sup> 국내에서 건강보험심사평가원 청구자료를 바탕으로 시행된 후향적 코호트 연구에서는 celecoxib의 복용군이 비선택적 NSAID 복용군과 비교했을 때 odd ratio 1.08 ( $p < 0.01$ )로 전체 심혈관 질환의 발병률이 의미 있게 높은 것으로 나타났다. 또한 세부적으로 불안정 협심증, 만성 허혈성 심질환, 심부전이 odd ratio 1.10 ( $p < 0.001$ ), 1.10 ( $p = 0.02$ ), 1.09 ( $p = 0.005$ )로 비선택적 NSAID에 비해 celecoxib에서 더 높은 발병률을 보였다.<sup>66)</sup>

이와 같은 논쟁을 종결시키기 위한 목적으로 시작된 10년 동안 24,081명을 대상으로 celecoxib, naproxen, ibuprofen의 세 가지 군을 장기간 비교한 Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen (PRECISION) 임상시험이 시행되었고 많은 기대를

모았다.<sup>67)</sup> 그 결과는 적정 용량을 복용할 경우 celecoxib는 심혈관계 안전성 면에서 ibuprofen 및 naproxen에 비해 위험하지 않은 것으로 나타났다. 하지만 논문의 구성 및 신뢰도에 있어서 지적되는 몇 가지 단점이 있었는데 celecoxib의 용량은 대부분의 환자에서 증량을 못하게 제한한 반면에 대조군의 비선택적 NSAID약물들은 환자의 증상에 따라서 특별한 제한이 없이 증량을 허용했기 때문에 비선택적 NSAID를 고용량으로 사용한 군에서 부작용 또한 많이 발생했을 가능성이 있다. 즉, 약리학적으로 각 약물 간에 동등한 조건이 되지 못하였다. 또한 심혈관계 고위험군보다는 저위험군이 연구에 많이 포함되면서 심혈관 질환의 발생률 자체가 1% 정도로 낮았기 때문에 양군을 비교하기에는 통계검증력이 약하다는 것과 중도 탈락하는 환자들의 비율이 30% 가량 되었던 점 등이 지적되고 있다.<sup>68)</sup>

COX-2 선택적 억제제의 복용량에 따른 연구도 진행이 되었다. Solomon 등<sup>69)</sup>은 6개의 무작위 대조시험 연구들을 분석하면서 celecoxib의 용량, 용법 및 기저 심혈관계 질환에 따른 안전성을 연구하였으며 하루에 400 mg 이하를 복용하는 경우에는 위험도의 의미 있는 증가가 나타나지 않았으며 하루에 800 mg 이상을 복용 시 위험도가 크게 증가하는 것으로 발표하였다. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) collaboration의 메타분석 자료에서 또한 저용량의 celecoxib 복용은 비교적 낮은 위험성을 보이는 것으로 나타났다.<sup>70)</sup>

다수의 연구들에 의하면 비선택적 NSAID 또한 심혈관계의 위험성을 증가시킬 수 있으며 NSAID의 심혈관계 영향을 평가한 메타 연구에서 고용량의 diclofenac, ibuprofen 및 COX-2 선택적 NSAID는 비교적 높은 심혈관계 위험도를 보인 반면 naproxen은 보다 낮은 위험도를 보였다.<sup>70)</sup> 여러 연구에서 naproxen이 심혈관계 위험도가 비교적 낮게 나오는 이유는 COX-1 효소를 보다 강하게 억제하는 능력에 기인한 것으로 추정되고 있다.<sup>71)</sup> diclofenac의 심혈관계 위험성에 대한 연구도 꾸준히 보고되고 있는데 한 체계적 고찰 및 메타분석 연구에서는 diclofenac이 ibuprofen 및 naproxen에 비해 높은 심혈관 위험도를 지니는 것으로 확인되었다.<sup>72)</sup> 또한 최근에 발표된 diclofenac과 다른 약물들 간의 비교 논문에서는 1,370,832명의 diclofenac을 처방받은 환자들에서 대조군의 1.5배, 아세트아미노펜 및 이부프로펜 복용군의 1.2배, naproxen 복용군의 1.3배의 부작용이 나타났으며 특히 대조군에 비해서 뇌졸중 1.6배, 심부전 1.7배, 심근경색 1.9배, 돌연 심장사 1.7배의 위험도를 보였다.<sup>73)</sup>

#### 4) 심혈관계 독성에 대한 대처

위의 결과들에 기초하여 심혈관계 부작용을 최소화하기 위한 다양한 전략들이 제안되고 있다. 우선 환자가 심혈관계 부작용에 대한 위험인자를 갖고 있는지 평가해야 한다. American Heart Association에 의하면 심혈관계 독성의 위험인자는 고혈압, 고

지혈증, 협심증, 부종, 최근의 관상 동맥 우회로 이식술 과거력, 심근경색 또는 뇌혈관계 질환 과거력이 포함된다.<sup>74)</sup> 일반적으로 심혈관계의 위험성이 낮은 환자들은 소화기계의 위험도에 따라 비선택적 NSAID 또는 COX-2 선택적 NSAID 중에 처방이 권장되며 중등도의 위험성이 있는 경우에는 naproxen을 처방하는 것을 고려한다. 심혈관계 질환으로 아스피린을 복용 중인 환자에서는 상호작용으로 인한 혈소판 저해 효과가 큰 ibuprofen 보다는 naproxen이 선호된다. 고위험군의 경우에는 아스피린을 2시간 일찍 투여한 후에 naproxen, 프로톤 펌프 억제제를 함께 복용하여 위장관 출혈 합병증의 위험성을 최소화한다.<sup>75)</sup> 최근에는 아스피린과의 상호작용이 적다는 장점 때문에 아스피린과 병용할 수 있는 NSAID 약제로 저용량의 COX-2 선택적 NSAID를 권고하는 의견도 많아지고 있으므로 COX-2 선택적 NSAID도 하나의 선택지로서 고려할 수 있다.<sup>76,77)</sup> 또한 유럽 European Medicines Agency (EMA)에서는 심혈관의 위험성을 가진 환자에서는 COX-2 선택적 NSAID 처방을 금기로 안내하고 있다.<sup>78)</sup> 위에서 언급한 바와 같이 PRECISION 대규모 임상시험에서 celecoxib이 다른 비선택적 NSAID보다 위험성이 높지 않은 것으로 결론이 나왔기 때문에 향후 후속 연구들의 결과에 따라서는 심혈관계 부작용과 관련된 NSAID 처방의 가이드라인이 수정될 가능성도 있다.<sup>67)</sup>

대다수의 연구에서 NSAID는 약물의 종류에 관계 없이 placebo에 비해 높은 심혈관계 합병증을 일으키며 복용 기간 및 복용 용량이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 따라서 NSAID를 효과를 낼 수 있는 최소한의 용량으로 단기간으로만 처방하는 것이 매우 중요하다.<sup>74)</sup>

### 5) 신장계 부작용

신장에서 COX-1의 기능은 신장의 혈류 및 사구체 여과율을 조절하는 것이다. COX-2의 기능은 수분과 염분의 배출에 영향을 준다.<sup>79)</sup> NSAID는 일반적으로 정상인에서 신부전 등을 일으키는 경우는 드물지만 급성, 만성 신부전 모두를 유발할 수 있으며 다양한 유형의 신기능 저하 및 신부전 사례가 보고되었다.<sup>2)</sup> 급성 신부전은 NSAID의 잠재적인 부작용으로 약물 사용 기간 및 용량에 영향을 받으며 가역적 손상의 특징을 지닌다. NSAID가 급성 신부전을 일으키는 기전은 프로스타글란딘의 생성을 억제하여 신장으로 가는 혈류를 감소시키는 것이다. NSAID 유발 신장 유두 괴사는 신장 유두로의 혈류 감소에 기인하며 이 구조물들에 저산소증을 일으킨다.

COX-2 선택적 NSAID를 포함한 다양한 NSAID 약물들은 신장 유두 괴사의 원인이 될 수 있으며 환자의 혈액에서 요소 및 크레아티닌 수치의 증가를 보인다.<sup>2)</sup> NSAID는 급성 간질성 신염을 발생시킬 수 있는데 염증이 신장 세뇨관 사이의 간질에 침투하거나 약물에 대한 과민반응으로 인해 나타난다.<sup>2)</sup> NSAID로 인한 간

질성 신염 또는 유두 괴사는 만성 신부전을 일으킬 수 있다. 환자에게 급성 신부전 과거력이 있다면 그 위험도는 더 증가하며 어떠한 NSAID 약물이든지 간에 장기간 사용되는 경우에는 잠재적으로 만성 신부전을 유발할 가능성이 있다.<sup>2)</sup>

또한 이전의 연구들은 만성 신부전을 앓고 있는 환자에서 기존의 비선택적 NSAID를 사용하는 것도 신기능의 악화 및 말기 신질환으로 진행될 위험성을 증가시키는지를 연구하였는데 진행된 3개의 대규모 코호트 연구들은 연구의 피험자들의 10.9%~13.3%에서 만성 신부전으로의 급격한 진행을 보고하였다.<sup>80-82)</sup>

### 6) COX-2 선택적 NSAID의 신장 독성 및 진료 지침

COX-2 선택적 NSAID는 정상 신장 기능을 지닌 환자들에서 급성 신장 손상, 사구체 질환, 세뇨관 간질성 신염, 전해질 불균형과 같은 합병증을 발생시키는 것으로 알려졌다.<sup>83-86)</sup> 2016년에는 만성 신부전증을 지닌 환자 184명을 대상으로 후향적 코호트 연구가 진행되었으며 3-6개월의 단기간 COX-2 선택적 NSAID 복용도 estimated glomerular filtration rate (eGFR)의 수치를 빠르게 감소시키고 고칼륨혈증을 악화시키는 것으로 나타났다. 최근의 메타분석 연구들은 COX-2 선택적 NSAIDs가 비정상적인 신장 기능 및 질환을 유발한다고 보고하였다. 그 위험인자로는 고용량의 NSAID 복용, 6개월 이상의 NSAID 복용 그리고 다른 동반 질환의 존재가 포함되었다.<sup>87-89)</sup>

국내에서 건강보험심사평가원 청구자료를 바탕으로 시행된 후향적 코호트 연구에서 celecoxib와 비선택적 NSAID 간의 odd ratio는 1.22 ( $p < 0.001$ )로 celecoxib를 복용한 군에서 의미 있는 수준의 신장 합병증 발생률을 보였다. 또한 celecoxib의 복용 용량을 고용량(>400 mg/day), 적정 용량( $\leq 400$  mg/day)을 비교하였을 때, 신장 질환 발생률은 각각 6.3%, 3.3%에 odd ratio 1.97 ( $p=0.002$ )로 celecoxib의 복용량이 신장에 영향을 미치는 것으로 나타났다.<sup>58)</sup> 다른 연구에서도 COX-2 선택적 NSAID를 복용한 환자군의 35%에서 비정상적인 신장 및 전해질 수치 이상 소견을 보인 반면 비선택적 NSAID를 복용한 환자군은 16%에서만 나타났다.<sup>90)</sup> 이러한 연구 결과들을 종합해보면 NSAID를 복용할 경우 정상 신기능을 가진 환자에서도 급성 신장 질환이 생기는지를 면밀히 감시해야 하고 3개월 이상의 지속 복용은 피하는 것이 권장되며 기존의 신장 위험성이 알려진 비선택적 NSAID뿐만 아니라 COX-2 선택적 NSAID도 충분한 주의를 기울여야 한다. 또한 위에서 언급했다시피 고용량의 NSAID 복용은 만성 신부전 진행의 위험인자이므로 가급적 최소 용량의 복용이 필요하며 신장 질환을 이미 가지고 있는 환자에서도 주의를 요한다. Celecoxib는 일반적으로 신기능이 저하된 환자와 체중 50 kg 미만의 노인에서는 최저 용량의 처방이 권장되고 있다.

American College of Rheumatology (ACR)의 진료 지침에 따르면 경구용 NSAID는 사구체 여과율이 30 ml/min 이하인 만

성 신부전증 4기 또는 5기의 환자에서는 사용을 피하도록 당부하고 있다. 또한 만성 신부전증 3기의 환자에서는 환자가 얻을 수 있는 이득 및 위험을 충분히 고려하여 조심스럽게 처방하도록 권고하고 있다.<sup>91)</sup>

### 7) 간독성

간독성은 NSAID에서 매우 드문 부작용이지만, 잠재적으로 중대한 결과를 초래할 수 있다. 임상 시험에서 NSAID 치료 중에 liver transaminase 수치가 일시적으로 증가했다는 보고가 있으나 보통 시간이 지나면 정상화된다. 극소수의 환자에서만 의미 있는 수준의 간손상이 관찰되며 오심, 구토, 상복부 통증, 피로감, 황달 등의 증상을 보인다. Diclofenac은 다른 NSAID와 비교하였을 때 가장 간독성이 높은 것으로 나타났다.<sup>7)</sup> 간독성을 나타내는 소견은 대부분 aminotransferase 수치의 증가였으나 간 문제로 입원 또는 약물 중단을 해야 하는 경우는 매우 드물었다.<sup>92)</sup>

NSAID는 간 기능이 저하된 환자에서 위험성을 지닌다고 알려져 있다. C형 간염 환자에서 NSAID가 특이적 간독성을 유발하여 간효소가 정상 상한치의 10배 이상 증가했다는 보고가 있다.<sup>93)</sup> 또한 지혈 장애를 동반한 많은 간경화 환자들에서 NSAID가 혈소판의 기능을 추가적으로 저해하여 출혈 위험성을 증가시킬 수 있다고 알려져 있다.<sup>94)</sup> 2008년에는 lumiracoxib가 간부전에 대한 잠재적 위험성으로 인해 다수 국가에서 허가가 취하되었다.

### 8) 뇌경색

유럽에서 시행된 3,200만명의 환자를 대상으로 한 대규모 환자-대조군 연구에서 뇌경색의 위험도를 평가하였으며 총 4,593,778명의 신규 NSAID 복용 환자 중에 49,170명에서 뇌경색이 발생하였다. COX-2 선택적 NSAID의 복용군과 비선택적 NSAID의 복용군 모두에서 뇌경색의 위험이 증가한 것으로 나타났다.<sup>95)</sup> 총 32가지의 NSAID 약물을 분석한 결과, 가장 높은 뇌경색 위험도를 가진 약물은 ketorolac이었으며 diclofenac, indomethacin, rofecoxib, ibuprofen, nimesulide, piroxicam에서도 의미 있는 뇌경색의 위험도 증가를 보였다. NSAID 복용 시 뇌경색 합병증 발생의 위험인자로는 젊은 연령, 남성, 뇌경색 과거력을 지닌 환자였으며 아스피린 및 혈액 응고 억제제의 병용은 NSAID 복용으로 인한 뇌경색의 위험도를 낮추는 것으로 나타났다.<sup>95)</sup>

### 9) 임신부

대규모의 역학적 연구에서 비선택적 NSAID 및 COX-2 선택적 NSAID 모두 대조군과 비교하였을 때 임신 초기에 유산을 일으킬 가능성이 있으며 지연임신 및 태아 동맥관의 조기 폐쇄를 유발할 수 있는 것으로 밝혀졌다.<sup>96,97)</sup> 비선택적 NSAID는 출산시의 출혈을 증가시킬 수 있다. 또한 NSAID로 인한 소화기 궤양을 예

방하기 위해 사용되는 misoprostol은 유산을 유발할 수 있기 때문에 임신부는 NSAID와 misoprostol과 병용하는 것은 피해야 한다. The American Academy of Pediatrics에서는 모유 수유 여성에서 ibuprofen, indomethacin, naproxen을 안전한 약물로 분류하였다.<sup>98)</sup>

### 10) NSAID에 대한 과민반응

아스피린과 NSAID는 단순 피부 발진부터 치명적일 수 있는 천식 및 스티븐슨 존슨 증후군, 중독성 표피 박리증 등 다양한 합병증을 발생시킬 수 있다.<sup>99)</sup> 일반인에서의 NSAID의 과민반응은 0.3% 정도지만 성인 천식환자의 경우 10% 이상의 발생률이 보고되고 있다.<sup>100)</sup> NSAID에 대한 과민반응을 진단하는 것은 근본적인 원인 및 기전에 대한 이해가 중요하며 이는 예방과 치료에도 필수적인 요소이다. NSAID에 대한 과민반응의 진단을 위한 단계적 접근 방식에는 과민반응의 유형에 따라서 과거력 확인, 시험관 내 실험 또는 원인 물질 또는 대체 약물을 사용한 유발 검사가 포함된다. NSAID 과민반응으로 진단이 되는 경우에는 원인 약제 및 교차 반응성이 높은 약제는 피해야 한다. 비면역학적 과민반응이 의심되는 경우에는 COX-1을 억제하는 비선택적 NSAID보다는 acetaminophen이나 COX-2 선택성이 높은 meloxicam, nimesulide, celecoxib, etoricoxib 등의 처방을 우선 고려해야 하며 약물 투여 전에 모든 경우에서 경구 유발 시험을 통해서 교차반응 여부를 확인하는 것이 가장 안전하다.<sup>101,102)</sup>

## 5. NSAID의 약물 상호작용

NSAID는 상호작용에 의해 다양한 약물 부작용의 원인이 될 수 있으므로 주의가 필요하다. 특히 환자의 나이가 많거나 약물의 개수가 증가할수록 신중하게 약물을 선택해야 한다. Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), corticosteroids, digitalis glycosides, 이노제, 베타 차단제, 칼슘길항제, angiotensin converting enzyme, warfarin, clopidogrel, 아스피린 및 기타 항응고제와 NSAID 약물의 병용은 위장관의 궤양 및 출혈을 일으킬 수 있다고 알려져 있다.<sup>103)</sup> 일부 NSAID 약물은 류마티스 관절염에서 사용되는 methotrexate의 신장 배설을 감소시킨다는 것으로 보고되었으나 다른 cochrane review에서는 저용량의 methotrexate와 NSAID 사용은 임상적으로 의미 있는 상호작용은 일으키지 않는 것으로 발표하였다.<sup>104,105)</sup> 네덜란드에서 진행된 근골격계 통증으로 NSAID 약물을 복용한 환자들을 대상으로 시행한 후향적 코호트 연구에서 전체 환자의 6%에서 경미한 약물 부작용으로 진료를 본 것으로 나타났고 그중에 가장 흔한 증상은 소화불량(32%)이었다.<sup>106)</sup>

아스피린이 심혈관계 질환에 대한 사용이 증가하면서 NSAID와의 병용 또한 늘어나고 있다. NSAID와 항응고제의 병용으로

인한 부작용으로는 대표적으로 위장관계 출혈의 문제가 있는 것으로 알려져 있다. 기존의 비선택적 NSAID와 아스피린의 COX-1 효소 억제제로 인한 혈소판 억제 작용은 출혈 위험성을 증가시키는 핵심 요인으로 알려져 있다.<sup>107)</sup> 최근에 시행된 114,835을 대상으로 시행한 인구 기반 연구에서 아스피린과 NSAID를 함께 복용할 시 상부위장관 출혈 발생이 약 2배 정도 증가하는 것으로 나타났다.<sup>108)</sup> NSAID와 아스피린과의 상호작용은 많은 연구가 진행되었으며 저용량 아스피린의 항혈소판 효과는 비선택적 NSAID와의 병용으로 인해 감소될 수 있는 것으로 알려져 있다. 반면에 COX-2 선택적 NSAID는 저용량 아스피린의 항혈소판 효과를 차단하지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>109,110)</sup> 하지만 COX-2 선택적 NSAID 자체가 지닌 심혈관계 합병증의 위험성 측면에서는 불확실한 면이 있어 환자 개인별 위험 요소에 따른 처방이 중요시되며 최근에는 일부 학회 및 진료 지침에서 celecoxib를 저용량 아스피린과 함께 사용할 수 있는 약제로 인정하고 있다.<sup>76,77)</sup>

2008년 미국 순환기 내과 교수들의 일치된 의견은 저용량 아스피린과 NSAID의 병용이 필요할 시에는 환자가 소화기계 궤양 과거력이 있거나 2가지 이상의 복합 항응고제 복용, 고령의 나이, corticosteroid 병용, 소화불량 및 역류성 식도염의 증상이 있는 경우에는 프로톤 펌프 억제제를 예방적 목적으로 같이 사용할 것을 권고하고 있다.<sup>111)</sup> ACR에서는 환자가 특별한 위장관 위험인자를 갖고 있지 않더라도 아스피린과 NSAID의 병용이 필요한 경우에는 프로톤 펌프 억제제 또는 misoprostol을 함께 복용할 것을 권장한다.<sup>91)</sup> FDA는 ibuprofen과 아스피린 간의 상호작용이 아스피린의 심장 보호효과 및 뇌경색 예방 효과를 저해하는 것을 고려하여 두 약물 간의 병용을 피할 것을 권장하고 있다. 다만 아스피린과 ibuprofen의 병용이 필요할 시에는 ibuprofen을 아스피린 복용 8시간 전 또는 30분 후에 복용하도록 권고하고 있다.<sup>59)</sup> 일반적으로 아스피린과 NSAID의 병용이 필요한 경우에 naproxen 처방이 권장된다. 두 약물을 함께 복용하는 경우 상호작용을 최소화하기 위해 아스피린 복용 2시간 후에 naproxen을 복용한다.<sup>75,112)</sup>

또한 아스피린 외에도 warfarin, clopidogrel과 같은 항응고제와 NSAID를 병용하게 되는 경우도 있다. NSAID가 warfarin과 직접적인 약역학적 상호작용은 하지 않지만 위장관계 출혈에 대한 위험 가능성 증가를 우려할 수 있으므로 두 약물 간의 병용은 피하도록 권고되고 있다.<sup>113)</sup> 노인들을 대상으로 한 연구에서는 항응고제를 NSAID와 함께 복용한 군이 대조군에 비해서 궤양성 출혈 발생률이 13배에 육박하는 것으로 나타났다.<sup>114)</sup> 미국 가정의학회의 진료 지침에 의하면 NSAID와 항응고제를 병용할 경우 두 약물의 상호작용으로 인한 위장관계 출혈 합병증이 3-6배 증가하므로 항응고제를 복용 중인 환자에게 NSAID를 처방할 경우 international normalized ratio (INR) 수치의 상승 또한 예상을 해야 한다. Warfarin의 용량을 결정하기 위해 적절한 INR

수치가 유지되는지 감시하는 것이 중요하며 위장관계 예방적 치료도 시작해야 한다. 마찬가지로 아스피린 복용이 필요한 고위험 환자군에서도 출혈 관련 합병증의 증가를 상쇄시키기 위해 위장관 보호제를 사용하는 예방적 치료를 시작해야 한다고 권고하고 있다.<sup>97)</sup>

NSAID의 항혈소판 작용은 수술 전후에도 고려되어야 한다. 최근의 심근경색 과거력 또는 심장 스텐트 삽입술을 받은 고위험군 환자들에서는 수술 전후로 아스피린의 지속적인 복용이 필요하다. 마찬가지로 심혈관계 합병증 가능성이 높은 환자들의 경우에는 가능하다면 수술 전후로 아스피린을 지속 사용하는 것을 고려해야 한다. 만약 수술 전에 아스피린 중단이 필요하다면 수술 7-10일 정도 전에 중단해야 한다.<sup>97)</sup> 아스피린 외의 다른 NSAID의 경우 수술 전후의 사용이 출혈량과 관계가 있는지에 대해서는 많은 연구들이 이뤄졌지만 결론은 불명확하다. 미국 가정의학회의 진료 지침에 따르면 수술일 기준으로 약물의 5회 반감기 전에 중단하는 것이 권고된다. 예를 들면 ibuprofen은 수술 이틀 전에 중단해야 하며 naproxen은 2-3일 전에, piroxicam은 10일 전에 중단하는 것이 권고되고 있다.<sup>74,115)</sup> 대장 및 직장 수술 후의 NSAID 약물 사용은 문합부 누출과 의미 있는 연관이 있다는 보고가 다수 나오고 있기 때문에 American Society of Colon and Rectal Surgeons와 Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons에서는 그 위험성을 지적하고 있다.<sup>116)</sup> The Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)는 수술 전후로 NSAID 약물의 복용을 중단하는 것을 권고하고 있으며 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)의 진료 지침에서는 수술 후의 NSAID 복용이 성인에서 급성 신부전의 위험성을 증가시키는 것으로 판단하여 철저한 예방, 감시 및 치료를 강조하고 있다.<sup>117,118)</sup>

## 6. NSAID의 부작용을 고려한 권장 진료 지침에 대한 제안

위에서 언급한 바와 같이 NSAID는 매우 유용한 약물인 반면에 심혈관, 위장관, 신장, 간에 이르기까지 다양한 장기에 위험성을 지닌다. 임상에서 의사들은 NSAID의 치료 효과를 유지하면서 부작용을 최소화하려는 노력이 계속되고 있다. 이를 위해서는 환자가 가지고 있는 다양한 위험인자에 대한 확인 및 올바른 약물 선택이 필요하다. 다양한 국내, 해외 학회 및 보건 기관에서 최근에 발표한 진료 지침 및 약물에 대한 최신 지견들을 종합하여 저자들이 권장할 만한 진료 지침을 소개하고자 한다(Table 4).

우선 현재까지의 국내외 연구에 따르면 위장관계 고위험군에서 COX-2 선택적 NSAID를 사용하거나 비선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제를 병용해야 한다는 것은 이견이 거의 없다. 다만 위장관계 위험성이 매우 큰 환자의 경우 위에서 언급했다시피 COX-2 선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제를 함께 복용하는 것을 고려할 필요가 있으며 하부 위장관 합병증은 COX-2 선

Table 4. Summary of the Recommendations for Prescribing Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)

| CV risk   | GI risk                     |  | Use with low-dose aspirin                              | High risk of kidney*  |
|-----------|-----------------------------|--|--|---|
|           | GI risk ↓                   | GI risk ↑  |  |   |
| CV risk ↓ | Any non-selective NSAID±PPI | COX-2 inhibitor±PPI                                      | Naproxen+PPI or low dose celecoxib (200 mg once a day) | Avoid prescribing NSAIDs<br>If necessary, prescribe low doses in a short time |
| CV risk ↑ | Naproxen+PPI                | Avoid prescribing NSAID<br>If necessary,<br>Naproxen+PPI |  |   |

\*CKD>Stage 3. CV, cardiovascular; COX-2, cyclooxygenase-2; GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitor; CKD, chronic kidney disease.

택적 NSAID만이 보호 효과가 있는 것으로 보고되고 있기 때문에 가급적 위장관계 고위험군에서는 COX-2 선택적 NSAID를 사용하는 것이 안전할 것으로 생각된다. 또한 심혈관계 고위험군 환자의 경우 naproxen이 현재까지 가장 안전한 약물임은 위의 여러 연구들을 통해 밝혀졌지만 다수의 심혈관계 고위험군 환자들이 저용량 아스피린을 예방적으로 복용하고 있으므로 이러한 경우에 어떤 약물을 쓸 것인가에 대해서는 논쟁의 여지가 있다. 심혈관계 위험성이 낮으며 ibuprofen보다 상호작용이 적은 naproxen을 프로톤 펌프 억제제와 병용하는 것이 예전 진료 지침들의 대다수를 차지하였으나 최근에는 아스피린과의 상호작용이 가장 적다고 알려진 celecoxib를 권장하기도 한다.<sup>76,77)</sup> 따라서 이에 대해 향후 추가적인 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 7. NSAID의 대체약물

비선택적 NSAID와 COX-2 선택적 NSAID가 환자들에게 부적절한 경우에 대안이 될 수 있는 약물들을 소개한다.

### 1) 아세트아미노펜

아세트아미노펜은 관절염과 요통 같은 만성 질환에서 그 효과와 안전성을 고려하였을 때 경도 및 중등도의 통증을 조절하기 위해 초기에 고려할 수 있는 약제이다. NSAID에 비해 유해 반응이 적은 편으로 하루에 최대 4 g까지 사용이 가능하지만 소염 효과가 없기 때문에 급성 통풍 및 류마티스 관절염에는 적합하지 않다.<sup>119)</sup> 과거의 임상 연구에서는 다양한 통증에 대하여 효과적인 것으로 보고되었으나 Oxford league table 결과에 의하면 통증 감소 측면에서는 NSAID에 비해 진통 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다.<sup>120-122)</sup> NICE에서는 만약 관절염 환자에서 치료 효과가 부족한 경우에는 아세트아미노펜을 아편 유사제와 함께 사용하는 것을 권장하고 있다.<sup>117)</sup> 낮은 위장관 독성과 혈압, 신기능에 미치는 영향이 미미하며 심근경색의 발병률을 높인다거나 아스피린의 항혈소판 효과에 미치는 영향 등도 보고된 바가 없다.<sup>123)</sup> 속효성과 서방형 제제 두 가지 종류가 있으며 2018년도에 유럽 집행 위원회에서는 소비자들이 아세트아미노펜 함유 서방형 제

제를 복용할 때 적절한 용법 및 용량을 지키지 않는 경우가 많아 간손상 등의 위험에 노출되고 있다는 것을 이유로 들어 시판허가 중지 조치를 내렸다. 아세트아미노펜은 감기약으로도 흔히 처방되며 처방 없이도 구매가 가능하므로 환자들의 중복처방에 대한 주의가 필요하다.

### 2) 아편 유사제

아편 유사제는 변비, 졸림, 인지 둔화 등의 부작용으로 인해 1차 약물로는 사용되지 않는다. 보통 NSAID에 효과가 없거나 금기에 해당하는 환자에서 대체 약물로 사용이 가능하다. 하지만 중추신경에 작용하기 때문에 구역, 구토, 변비, 호흡 억제와 같은 합병증이 발생할 수 있으며 노인에서의 아편 유사제 사용은 낙상 및 골절의 발생률을 높이는 것으로 보고되고 있다.<sup>124)</sup>

트라마돌(tramadol)은 중추신경 자체를 억제하기 보다는 serotonin과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하여 통증을 조절한다. 그러므로 다른 아편 유사제에 비해 의존성 및 내성 발생 가능성이 낮으면서 통증 조절 효과도 뛰어나기 때문에 NSAID 대신 사용이 가능하다.<sup>12)</sup> 하지만 구역, 구토, 어지럼증 등이 발생할 수 있으므로 최소 용량 사용 및 적절한 용량 조절이 필요하다.

### 3) 도포용 NSAID

NSAID의 경구 복용 및 주사제와 관련된 위장관 및 심혈관계 합병증의 위험성이 알려지면서 도포용 NSAID의 효과 및 안전성에 주목하고 있으며 ACR에서 표면 관절(superficial joint)의 관절통에 대한 치료 약제로 소개되고 있다.<sup>91)</sup> 도포용 NSAID는 경구 약제들처럼 COX 효소를 가역적으로 억제하여 진통, 소염 효과를 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>125)</sup> 특히 75세 이상의 고령의 환자에서는 경구용 NSAID보다는 도포용 NSAID를 처방하는 것을 권장하고 있다. 다만 손, 무릎과 같은 표면적인 관절과는 달리 피부에서 거리가 있는 고관절 골관절염의 치료에는 권고되지 않는다.<sup>91)</sup>

도포용 NSAID는 diclofenac, eltenac, piroxicam, ketoprofen, ibuprofen 등이 성분으로 들어가며 겔, 외용액, 패치 등의 형태로 사용이 가능하다.<sup>125-127)</sup> The American Acade-

my of Orthopaedic Surgeon (AAOS)의 치료 지침에서는 각 도포용 NSAID 간의 효과 차이는 적다고 하였다.<sup>128)</sup>

도포용 NSAID의 장점은 경구 NSAID와 비교했을 때 낮은 전신 유해 작용을 보인다는 것이다. 한 예로 국소 도포 후의 혈장 농도는 경구 복용 후의 혈장 농도의 5% 미만 정도로 측정되는 것으로 보고되었다.<sup>129)</sup> 이중맹검 임상연구에서 diclofenac sodium 1% gel을 한쪽 무릎에만 사용한 결과 반대편 무릎에 비해 의미 있는 통증 및 기능의 개선을 보였다. 슬관절염 환자들 258명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 임상 연구에서 도포용 diclofenac을 적용한 군과 placebo군을 비교한 결과, diclofenac군은 59%의 통증 감소를 보였고 placebo군은 29%의 통증 감소를 보였다.<sup>130)</sup> 이와 같은 연구 결과들을 통해 도포용 NSAID는 낮은 전신 작용을 보이면서도 경구 NSAID 복용과 동등한 수준의 효과를 보일 수 있음이 증명되고 있다.<sup>131)</sup>

도포용 NSAID의 대표적인 합병증으로는 경미한 수준의 국소적인 피부 건조 및 발적이 보고되고 있다.<sup>132)</sup> 도포용 NSAID는 경

구용 약제로 인한 부작용이 예상되는 환자들에서 훌륭한 대체제가 될 수 있으며 다수의 진료 지침에서처럼 도포용 NSAID를 경미한 통증에 대한 1차 약제로도 고려할 수 있다.<sup>49,117)</sup>

## 8. NSAID 약물 선택에 대한 진료 지침

### 1) American Journal of Gastroenterology (2009)

저용량 아스피린도 소화기계 합병증에 대한 위험성과 연관된다고 보았으며 *Helicobacter pylori* 감염 또한 소화기계 합병증을 증가시킨다고 판단하였다. 장기간의 NSAID 치료 시에는 *H. pylori* 감염에 대한 검사를 하고 양성일 시에는 제균 후에 위보호제를 병용할 것을 권고하였다. Misoprostol을 최대 용량(800 µg/day)으로 처방하는 것은 궤양 예방에 매우 효과적이지만 misoprostol의 자체 소화기계 부작용으로 인해 제한되었고 저용량의 사용은 프로톤 펌프 억제제와 비슷한 부작용을 보이면서 동등한 효과를 보인다고 하였다. 프로톤 펌프 억제제는 비선택적 NSAID와 병용하였을 때 위궤양 및 십이지장 궤양의 발병률을 의미 있

Table 5. International Guidelines for Prescribing Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

| Guideline  | Recommendation  |
|--|---|
| American College of Gastroenterology (ACG) guidelines on management of bleeding ulcers <sup>48)</sup>                | Patients with NSAID-associated hemorrhagic ulcers: recommend low doses of COX-2 selective NSAIDs and PPI<br>In patients with low dose aspirin-associated hemorrhagic ulcers, prolonged use of PPI is recommended  |
| U.S Food and Drug Administration (FDA) recommendations on NSAID use <sup>59)</sup>                                   | Cardiovascular risk is proportional to the dose of the drug<br>The risk of naproxen is relatively low in cardiovascular high-risk patients  |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines <sup>117)</sup>                                  | When using NSAIDs in patients diagnosed with peptic ulcers, a maximum dose of PPI or H <sub>2</sub> receptor antagonist should be prescribed for eight weeks and the NSAID should be discontinued as soon as possible   |
| Canadian Cardiovascular Society Antiplatelet Guideline <sup>76)</sup><br>National Health Service (NHS) <sup>9)</sup> | COX-2 selective NSAID is recommended for NSAIDs taken with low dose aspirin<br>Ischemic heart disease, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease are considered contraindications to the use of COX-2 selective NSAIDs<br>Patients with kidney disease are recommended to avoid NSAID prescription |
| American Journal of Gastroenterology <sup>39)</sup>  | For long-term NSAID treatment, <i>Helicobacter pylori</i> infection should be tested, and if positive, a gastroprotective combination should be used after disinfection   |
| American Gastroenterological association clinical practice update <sup>134)</sup>                                    | Combination of long-term PPI with NSAIDs is recommended to prevent gastrointestinal bleeding in high-risk patients  |
| European League Against Rheumatism (EULAR) <sup>119)</sup>   | Patients with high risk of cardiovascular complications: it is recommended to prescribe naproxen and avoid high-dose diclofenac, ibuprofen, and COX-2 selective NSAID<br>Patients with a high risk of renal complications: It is recommended to avoid NSAIDs if possible  |
| American college of Rheumatology (ACR) <sup>91)</sup>  | Consider using NSAIDs when the maximum dose of acetaminophen does not work.<br>Patients aged 75 yr or older are recommended to apply topical NSAIDs rather than oral NSAIDs<br>Patients taking aspirin: use NSAIDs except ibuprofen, in combination with PPI  |
| Position paper on safe PPI use <sup>133)</sup>   | Patients with a high risk of gastrointestinal complications are recommended to use standard doses of PPI or prescribe COX-2 selective NSAIDs when taking NSAIDs   |

COX-2, cyclooxygenase-2; PPI, proton pump inhibitor.

게 낮춰준다고 판단하였다.<sup>39)</sup>

## 2) American College of Gastroenterology (ACG) guidelines on management of bleeding ulcers 2012

NSAID 연관 출혈성 궤양 환자들에서 NSAID의 복용이 꼭 필요한 경우에는 저용량의 COX-2 선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제의 복용을 권장하였다. 저용량 아스피린 연관 출혈성 궤양 환자들 또한 장기간의 프로톤 펌프 억제제 병용을 권장하였다.<sup>40)</sup>

## 3) U. S Food and Drug Administration (FDA) recommendations on NSAID use

2005년도에 FDA는 NSAID가 소화기계 출혈, 궤양, 천공 등의 심각한 위장관계 합병증을 증가시킨다. 뿐만 아니라 중대한 심혈관계 질환의 발병률을 증가시킬 수 있을 것으로 판단하였으며 개별 환자의 치료 목표에 맞춰서 단시일 내에 최소한의 용량을 사용할 것을 권장하였다. 2015년도에는 아스피린을 제외한 NSAID에서 심장 마비 또는 뇌경색의 발생 가능성을 증가시킬 수 있다는 경고 문구를 삽입하였고 NSAID를 장기간 및 고용량으로 사용할수록 그 위험도는 증가한다고 보았다. 또한 심혈관계 질환 과거력 및 위험도에 관계없이 심장 마비와 뇌경색의 위험성을 증가시킬 수 있다고 경고하였다.<sup>59)</sup>

## 4) NICE 2014 guidelines on the investigation and management of gastroesophageal reflux disease and dyspepsia in adults

소화성 궤양을 진단받은 환자에서 NSAID 사용 시에는 최대 용량의 프로톤 펌프 억제제 또는 H<sub>2</sub> 수용기 길항제를 8주간 처방해야 하며 NSAID는 가능한 시기에 중단해야 한다. 더욱이 만약 *H. pylori* 보균자라면 제균 치료가 병행되어야 하며 COX-2 선택적 NSAID 처방을 가장 선호하였다.<sup>117)</sup>

## 5) European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis Algorithm 2016 (ESCEO)

위장관계 합병증 가능성이 높은 환자는 COX-2 선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제를 처방하고 비선택적 NSAID는 자제하도록 권장한다. 심혈관계 합병증 가능성이 높은 환자는 가급적 naproxen 처방을 권장하며 고용량의 diclofenac, ibuprofen, COX-2 선택적 NSAID의 처방은 피하기를 권장하고 있다. 신장계 합병증 가능성이 높은 경우에는 NSAID 처방을 가급적 피할 것을 권장한다.<sup>49)</sup>

## 6) Position paper on safe proton pump inhibitor use 2016

출혈 및 천공과 같은 상부 위장관 과거력이 있거나 합병증의 위험이 큰 환자들에서는 비선택적 NSAID 복용 시에 표준 용량의 프로톤 펌프 억제제 병용 또는 COX-2 선택적 NSAID 처방을 권

장하였다. 비선택적 NSAID 및 COX-2 선택적 NSAID 복용 환자들에서 프로톤 펌프 억제제는 상부 위장관 증상을 감소시켜 주었으며 특히 소화 불량에 효과가 있었다. 그러나 하부 위장관에 대한 부작용은 예방하지 못하였다.<sup>133)</sup>

## 7) American Gastroenterological Association Clinical Practice Update 2017

2017년 개정에서는 고위험군 환자에서 위장관 출혈 예방을 위해 NSAID와 장기간 프로톤 펌프 억제제의 병용을 권장하였다(Table 5).<sup>93,94,59,76,91,117,119,133,134)</sup>

## 8) NSAID 사용에 대한 국내 현황 및 진료 지침

건강보험이 전 국민 의무 가입으로 되어 있는 국내 특성상 건강보험심사평가원을 통해 어떤 약물이 많이 처방되는지 확인이 가능하다. 건강보험심사평가원 자료를 통해 발표된 국내 연구에 의하면 슬관절 환자군의 82.5%가 NSAID를 처방받으며 acetaminophen, tramadol과 같은 비소염 진통제가 32.2%, corticosteroid가 8.6%, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) 생약제제가 43.4%에서 사용되는 것으로 나타났다.<sup>135)</sup> 상기 네 가지 약물 기준으로 단일 처방이 31.4%, 2개 약제 처방이 37.2%, 3개 약제 처방이 16.6%로 나타났으며 특히 NSAID, 비소염 진통제, SYSADOA가 같이 사용되는 비율이 높았다. SYSADOA의 단일 처방은 2.3%, 비소염 진통제의 단일 처방은 1.6%로 NSAID를 보조하는 약물로 처방되는 경향이 컸다. 국내에서 시행된 횡단 분석 관찰 연구에서는 3,140명의 환자를 대상으로 설문조사를 하였으며 NSAID를 복용하는 가장 흔한 원인은 관절염(67%), 척추 질환(9%), 골절(5%)순으로 나타났다. 위 연구에서는 설문을 통해 소화기계 합병증의 위험인자를 평가하였으며 장기간(3개월 이상)의 NSAID 복용이 가장 흔한 위험인자(79%)로 나타났으며 65세 이상의 고령(54%), 내과적 동반질환(46%), 고용량의 NSAID 복용(43%), 위장관계 질환의 과거력(36%), 아스피린 복용(15%) 순으로 나타났다. 전체 NSAID 약물 처방 비율에서는 celecoxib (36%), aceclofenac (22%), meloxicam (15%), zaltoprofen (7%) 순으로 나타났으며 고령 및 고위험 환자의 50% 이상에서 celecoxib가 처방되었다. 또 다른 국내 연구에서는 1,960명의 환자를 대상으로 한 설문조사를 통해 위장관계 합병증 고위험군에서의 COX-2 선택적 NSAID 및 위보호제의 병용 여부를 평가하였다. 그 결과 COX-2 선택적 NSAID 단독처방 22%, COX-2 선택적 NSAID와 위보호제의 복합 처방 12%, 비선택적 NSAID 단독처방 35%, 비선택적 NSAID와 위보호제 복합 처방이 31%로 나타났다.<sup>136)</sup>

국내에서 NSAID 처방에 대한 학회 차원의 진료 지침 등은 아직 부족한 실정이다. 대한 소화기 학회에서 발표된 국내 지침에 따르면 NSAID 관련 소화성궤양의 위험인자로 소화기 궤양 과

거력, 고령(65세 이상), 고용량 NSAID, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 NSAID의 중복 사용이 포함되었다.<sup>52)</sup> 소화성 궤양의 예방 및 치료를 위한 약제로 프로톤 펌프 억제제와 misoprostol은 예방 효과가 있으며 H<sub>2</sub> 수용체 길항제는 NSAID 관련 소화성 궤양의 치료에 사용할 수 있으나 표준 용량의 H<sub>2</sub> 수용체 길항제는 NSAID 관련 소화기 궤양의 1차 또는 2차 예방을 위해서는 권고되지 않는다. NSAID 투약이 필요한 고위험 환자에서는 소화기 궤양 예방을 위한 조치(COX-2 선택적 NSAID의 사용, 프로톤 펌프 억제제 혹은 misoprostol의 병용 투여)가 필요하다고 하였다. NSAID 관련 소화기궤양 환자에서는 *H. pylori* 감염을 진단하고 치료가 필요하다고 언급하였으며 저용량 아스피린을 사용하는 환자에서의 위점막 손상의 위험을 없애기 위해 가장 확실한 방법은 가능한 아스피린을 사용하지 않는 것이며 항염 작용보다 진통 목적으로 처방할 때에는 아스피린의 용량을 줄이거나 아세트아미노펜으로 대체하는 것을 추천하였다.

## 결론

NSAID 약물들은 만성 통증에서 가장 효과적이면서 많이 쓰이는 약물에 속한다. 더욱이 위장관계 내약성을 감소시켜주는 COX-2 선택적 NSAID 약물이 소개되면서 각광을 받았지만 심혈관계 부작용 및 신부전에 관한 이슈는 여전히 약물 사용을 환자에 따라 조심스럽게 사용해야 한다는 교훈을 주었다. 현재도 NSAID의 부작용 및 안전성에 대한 연구는 지속되고 있으며 그 결과에 따라 진료 지침도 계속 변화하고 있다. 그러므로 환자에게 올바른 처방을 하기 위해서는 약물의 최신 경향에 대한 지속적인 공부 중요할 것으로 보인다. 또한 약물들의 특성에 맞춰서 각 환자에게 적절한 약물이 투여될 수 있도록 의료인들의 많은 관심과 치료 알고리즘의 최신화가 중요할 것으로 생각된다.

현재까지의 NSAID 약물 치료의 일반적인 지침을 요약하자면 가장 중요한 것은 의사가 가능한 단기간 동안에 최소한의 효과적인 용량의 NSAID 약물을 처방하는 것이다. 또한 처방할 때에는 환자 개개인의 위장관, 심혈관계, 신장 합병증의 위험성을 평가해야 하며 위장관 합병증이 우려되는 경우에는 프로톤 펌프 억제제, misoprostol과 같은 위장관 보호제의 병용 및 COX-2 선택적 NSAID의 처방을 고려해야 하며 매우 고위험군인 경우에는 COX-2 선택적 NSAID와 프로톤 펌프 억제제의 병용 또한 고려해야 한다. 심혈관계의 위험도가 높은 환자에서는 예방적 목적의 저용량 아스피린 처방이 필요하며 NSAID 병용이 필요할 시에는 naproxen 처방이 권장된다. 또한 두 약물을 함께 복용하는 경우 상호작용을 최소화하기 위해 아스피린 복용 2시간 후에 naproxen을 복용하며 상호작용이 적은 COX-2 선택적 NSAID도 대체약물로 고려할 수 있다. 위장관 및 심혈관계 합병증의 위험도가 모두 높은 환자 또는 신장 합병증 가능성이 높은 환자에

서는 NSAID 처방을 피하고 처방이 필요한 경우 최소한의 용량만 처방해야 한다.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

## ORCID

Min-Gyue Park, <https://orcid.org/0000-0003-0838-1242>

Jae-Doo Yoo, <https://orcid.org/0000-0002-0174-7080>

Kyu-Ho Lee, <https://orcid.org/0000-0002-1727-0002>

## REFERENCES

1. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42 Suppl 1:i1-57.
2. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16:821-47.
3. Day RO, Graham GG, Williams KM. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1988;2:363-93.
4. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:268-93.
5. Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38:225-42.
6. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17:275-342.
7. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis [Internet]. 2006 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42994/>.
8. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Drug class review: cyclo-oxygenase (COX)-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): final report update 3 [Internet]. 2006 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10620/>.
9. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac,

- meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12:1-278, iii.
10. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2004;329:1317.
  11. Bezsheiko V. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Psychosom Med General Pract.* 2017;2:e020348.
  12. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24:962-72.
  13. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I study. *Am J Med.* 2006;119:255-66.
  14. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:401-13.
  15. Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, et al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheumatol.* 2000;27:1876-83.
  16. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res.* 2001;29:467-79.
  17. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:11-8.
  18. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1243-53.
  19. Bingham CO 3rd, Sebba AI, Rubin BR, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:496-507.
  20. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1152-60.
  21. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 2:48-58.
  22. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6:489-504.
  23. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl.* 1999;56:18-24.
  24. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991;115:787-96.
  25. Russell RI. Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:S14-8.
  26. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA.* 2000;284:1247-55.
  27. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al.; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35:1127-46.
  28. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiovascular diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet.* 2017;389:2375-82.
  29. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology.* 2003;124:288-92.
  30. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009;44:879-88.

31. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128:1172-8.
32. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:55-9.
33. Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:333-52.
34. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633-41.
35. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1699-709.
36. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1279-82.
37. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:133-41.
38. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1211-22.
39. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728-38.
40. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9.
41. Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:392-400.
42. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2000;27:2203-14.
43. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:241-9.
44. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. *Arthrosc Osteoarthritis Study Group*. *J Rheumatol*. 1998;25:1602-11.
45. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al.; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*. 2002;162:169-75.
46. Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Risk of peptic ulcer hospitalizations in users of NSAIDs with gastroprotective cotherapy versus coxibs. *Gastroenterology*. 2007;133:790-8.
47. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369:1621-6.
48. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:345-60; quiz 361.
49. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3-11.
50. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:701-10.
51. Sostek MB, Fort JG, Estborn L, Vikman K. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose com-

- ination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:847-54.
52. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, Kim JW, Lee SW; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, Korean Association of Gastroenterology. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol.* 2009;54:309-17.
  53. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11:81s-110s.
  54. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA; American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115:1634-42.
  55. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1709-11.
  56. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
  57. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-8.
  58. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.
  59. U.S. Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19:83-97.
  60. ADAPT Research Group, Meinert CL, McCaffrey LD, Britner JC. Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial: design, methods, and baseline results. *Alzheimers Dement.* 2009;5:93-104.
  61. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al.; Adenoma Prevention with Celecoxib Study Investigators. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2:310-21.
  62. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al.; APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006;355:873-84.
  63. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al.; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771-81.
  64. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007;99:91-8.
  65. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirlcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2006;99:132-40.
  66. Shin S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. *J Pain Res.* 2018;11:3211-9.
  67. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al.; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375:2519-29.
  68. FitzGerald GA. Imprecision: limitations to interpretation of a large randomized clinical trial. *Circulation.* 2017;135:113-5.
  69. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al.; Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117:2104-13.
  70. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-79.
  71. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation.* 2004;109:1468-71.
  72. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-44.
  73. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ.* 2018;362:k3426.
  74. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery), American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society for Vascular Surgery. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007;116:e418-99.
75. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:605-21.
  76. Bell AD, Roussin A, Cartier R, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines executive summary. *Can J Cardiol*. 2011;27:208-21.
  77. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015;13:55.
  78. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. London: EMA;2012 Oct. EMA/696137/2012.
  79. Maity P, Bindu S, Choubey V, et al. Lansoprazole protects and heals gastric mucosa from non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastropathy by inhibiting mitochondrial as well as Fas-mediated death pathways with concurrent induction of mucosal cell renewal. *J Biol Chem*. 2008;283:14391-401.
  80. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med*. 2007;120:280.e1-7.
  81. Hemmelgarn BR, Culleton BF, Ghali WA. Derivation and validation of a clinical index for prediction of rapid progression of kidney dysfunction. *QJM*. 2007;100:87-92.
  82. Yarger S, Nwokeji E, Trice S, et al. Puk4 cumulative exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the progression of chronic kidney disease (CKD). *Value Health*. 2011;14:A74-5.
  83. Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S. Celecoxib-related renal papillary necrosis. *Arch Intern Med*. 2003;163:114-5.
  84. Rocha JL, Fernández-Alonso J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet*. 2001;357:1946-7.
  85. Höcherl K, Endemann D, Kammerl MC, Grobecker HF, Kurtz A. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats. *Br J Pharmacol*. 2002;136:1117-26.
  86. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2001;111:64-7.
  87. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26:285-91.
  88. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352:1081-91.
  89. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006;296:1619-32.
  90. Verrico MM, Weber RJ, McKaveney TP, Ansani NT, Towers AL. Adverse drug events involving COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1203-13.
  91. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:465-74.
  92. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Hepatol*. 2018;2018:5253623.
  93. Riley TR 3rd, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity

- in patients with chronic hepatitis C: a case series. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1563-5.
94. Riley TR, Smith JP. Preventive care in chronic liver disease. *J Gen Intern Med.* 1999;14:699-704.
  95. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: a multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One.* 2018;13:e0203362.
  96. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183:1713-20.
  97. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician.* 2009;80:1371-8.
  98. Kauffman RE, Banner W, Berlin CM, et al. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 1994;93:137-50. <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/93/1/137.full.pdf>
  99. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy.* 2011;66:818-29.
  100. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 2004;328:434.
  101. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219-32.
  102. Settignano RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:480-5.
  103. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.
  104. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75.
  105. Colebatch AN, Marks JL, van der Heijde DM, Edwards CJ. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2012;90:62-73.
  106. Koffeman AR, Van Buul AR, Valkhoff VE, et al. Adverse drug reactions in a primary care population prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Prim Health Care.* 2015;33:163-9.
  107. Avouac B, Combe B, Darné B. [Prescription of NSAIDs in patients treatment with platelet inhibitors or anticoagulants]. *Presse Med.* 2003;32(37 Pt 2):S38-43. French.
  108. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology.* 2014;147:784-92.e9.
  109. Solomon DH, Goodson NJ. The cardiovascular system in rheumatic disease: the newest "extraarticular" manifestation? *J Rheumatol.* 2005;32:1415-7.
  110. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:264-74.
  111. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008;118:1894-909.
  112. Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.* 2011;63:850-9.
  113. Mellemkjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:173-81.
  114. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 1993;153:1665-70.
  115. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Sup-

- pl):299S-339S.
116. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G, et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:761-84.
  117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. London: NICE;2014.38.
  118. Card R, Sawyer M, Degnan B, et al. Perioperative protocol. Updated march 2014. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement;2014.124.
  119. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al.; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145-55.
  120. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 1991;325:87-91.
  121. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1196-206.
  122. Oxford analgesic league table [Internet]. London: The Royal College of Anaesthetists; 2019 [cited 2019 Jun 5]. Available from: <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware/oxford-league-table>.
  123. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21:201-32.
  124. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med*. 2010;170:1979-86.
  125. McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med*. 2013;14 Suppl 1:S35-9.
  126. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011;71:1259-79.
  127. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res*. 2010;4:11-24.
  128. Yates AJ Jr, McGrory BJ, Starz TW, Vincent KR, McCardel B, Golightly YM. AAOS appropriate use criteria: optimizing the non-arthroplasty management of osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22:261-7.
  129. Klinge SA, Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed*. 2013;41:64-74.
  130. Brühlmann P, de Vathaire F, Dreiser RL, Michel BA. Short-term treatment with topical diclofenac epolamine plaster in patients with symptomatic knee osteoarthritis: pooled analysis of two randomised clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:2429-38.
  131. Barthel HR, Haselwood D, Longley S 3rd, Gold MS, Altman RD. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:203-12.
  132. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007400.
  133. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016;14:179.
  134. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152:706-15.
  135. Park HR, Cho SK, Im SG, et al. Treatment patterns of knee osteoarthritis patients in Korea. *Korean J Intern Med*. 2019;34:1145-53.
  136. Lee SH, Han CD, Yang IH, Ha CW. Prescription pattern of NSAIDs and the prevalence of NSAID-induced gastrointestinal risk factors of orthopaedic patients in clinical practice in Korea. *J Korean Med Sci*. 2011;26:561-7.

## 근골격계 통증의 비수술적 치료

## 비스테로이드 소염제의 최신 사용 지침

박민규 · 유재두<sup>✉</sup> · 이규호

이대목동병원 정형외과

비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 세계적으로 관절염과 같은 만성 통증에 가장 흔히 사용되는 약물이며 성분 및 기전에 따라 다양한 종류가 있다. 장기간 사용 시에는 소화기계 및 심혈관계 합병증 등의 다양한 부작용이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 기존의 비선택적 NSAID와 유사한 진통 효과를 지니면서 위장관계 내약성을 보완해줄 수 있는 cyclooxygenase-2 (COX-2) 선택적 NSAID가 많은 기대를 모았으나 2004년 및 2005년도에 심혈관계 안전성에 대한 우려로 rofecoxib과 valdecoxib의 허가가 취하되면서 NSAID 약물의 부작용에 관한 관심은 더욱 증가하고 있다. 따라서 각 약물의 부작용 및 상호작용을 고려하여 필요한 약물을 최소한으로 사용하는 것이 매우 중요하다. 본 논문에서는 NSAID 약물을 복용할 때 발생할 수 있는 부작용 및 각 약물의 특성을 숙지하며 비선택적 NSAID 및 COX-2 선택적 NSAID의 사용과 관련된 최근 연구 및 지침에 대해 알아보려고 한다.

**색인단어:** 비스테로이드성 소염제, 약물의 부작용과 유해효과, 약물요법

접수일 2019년 6월 16일 수정일 2019년 9월 23일 게재확정일 2019년 9월 29일

<sup>✉</sup>책임저자 유재두

07985, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이대목동병원 정형외과

TEL 02-2650-6142, FAX 02-2650-0349, E-mail [koreanknee@gmail.com](mailto:koreanknee@gmail.com), ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0174-7080>