



Drug Safety Report

편두통 치료 약물의 안전성 정보

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

편두통의 중증도, 빈도 및 특징은 개인에 따라 다르게 나타나며 시간이 지남에 따라 새로운 양상이 나타날 수 있다. 편두통 치료 약물에 대해서는 효능이나 이상반응(부작용)을 예측하는 특이적인 증상 및 생화학적 마커(biomarker) 등이 확립되지 않아 특정 환자에 대한 치료를 최적화하는 것이 어려운 편이다. 치료 최적화를 위해 시행착오 과정이 종종 동반된다.

편두통 치료 약물은 비특이적인 예방 및 급성기 치료제와 특이적인 급성기 치료제로 나눌 수 있는데 환자의 특성과 약물에 의한 이상반응 위험인자를 고려하여 치료 약물을 결정해야 한다.

키워드

편두통, 예방치료, 급성기 치료, 비특이적 약물, 특이적 약물, 트립탄, 세로토닌 수용체 효능제, 5-HT_{1B/1D} 수용체 효능제, 혈관수축, 혈압상승, 심혈관계 이상반응

편두통 치료 약물의 종류와 대표적인 이상반응

편두통의 약물치료는 예방치료와 급성기 치료로 나눌 수 있다. 급성기 치료 약물을 정기적으로 사용할 경우 약물 남용 및 약물 과용에 의한 두통이 유발될 수 있으므로 주당 평균 투여일을 제한하는 것이 좋다. NSAIDs 등 진통제는 1주일에 5일, 안정제를 함유한 복합진통제는 3일, 트립탄(triptans) 제제는 3일, 에르고타민(ergotamine)은 2일 이하로 투여하도록 한다. 약물을 제한 용량보다 많이 복용하고 있는 환자는 예방치료를 하는 것이 좋다.

1. 약물 유발성 항반독성의 종류와 증상

편두통 예방치료에 사용하는 약물로는 항경련제, β 차단제, 항우울제, 칼슘채널차단제(CCB), 세로토닌 작용제, NSAIDs 등이 있으며 이들의 종류와 대표적인 이상반응은 [표 1]과 같다.

표 1. 편두통 예방치료 약물의 종류 및 대표적인 이상반응

계열	성분	이상반응
항경련제	발프로에이트(valproate)	오심, 피로, 손 떨림, 체중 증가, 어지럼증 등
	토피라메이트(topiramate)	흔하게 저린 감각(전체 투여 환자의 약 50%에서 저린 증상이 나타난 바 있음), 인지기능 저하, 신장결석, 식욕저하 등
	가바펜틴(gabapentin)	흔하게 전신 쇠약감, 어지럼증, 졸림 등
β 차단제	프로프라놀롤(propranolol), 나도롤(nadolol), 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol) 등	피로, 우울, 오심, 어지러움, 기립성저혈압, 서맥 등이 나타날 수 있으며 울혈성 심부전, 천식, 당뇨병 환자에게 금기임. 갑자기 중단할 경우 두통, 떨림 등이 나타날 수 있으므로 서서히 감량해야 함
칼슘채널차단제(CCB)	베라파밀(verapamil)	흔하게 변비, 어지러움, 오심, 저혈압, 두통 등
	플루나리진(flunarizine)	흔하게 체중증가, 졸림, 입마름, 어지러움, 저혈압 등을 유발할 수 있으며 특히 장기 투여 시 추체외로(extrapyramidal) 증상을 유발하여 약물유발성 파킨슨 증상이 나타날 수 있음
항우울제	삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA): 아미트립틸린(amitriptyline) 등	입마름, 인지기능 저하, 오심, 서맥, 체중증가 등 유발 가능
	선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs): 플루옥세틴(fluxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 설트랄린(sertraline) 등	TCA에 비해 진정효과 및 심혈관계 부작용이 적은 편. 흔하게 불안, 불면, 신경과민, 피로, 떨림 등을 유발할 수 있음

2. 편두통 급성기 치료 약물

편두통의 급성기 치료 약물은 일반적인 통증에 사용되는 비특이적 약물과 편두통 발생 기전에 작용하는 (편두통)특이적 약물로 나눌 수 있다. 비특이적으로 아스피린(aspirin), 아세트아미노펜(acetaminophen), NSAIDs, 진토제(antiemetics) 등을 사용하며 특이적인 약물로는 트립탄(triptans) 제제와 맥각 알칼로이드(ergot alkaloid) 함유 제제가 있다. 이들 약물의 종류와 대표적인 이상반응은

[표 2]와 같다.

표 2. 편두통 급성기 치료약물의 종류 및 대표적인 이상반응

구분	계열·성분	이상반응
비특이적	아스피린	메토클로프라미드(metoclopramide) 또는 카페인(caffeine)과 복합투여 시 보다 효과적. 장기 투여 시 위궤양, 위장출혈, 오심 등이 나타날 수 있음
	아세트아미노펜	돔페리돈(domperidone), 메토클로프라미드, 카페인과 복합투여 시 더 효과적으로 두통을 조절. 대사산물에 의해 신장 기능 이상을 유발할 수 있으나, 소화기 부작용은 아스피린보다 적음
	NSAIDs: 나프록센(naproxen), 이부프로펜(ibuprofen), 케토롤락(ketorolac) 등	두통의 강도, 지속시간을 감소시키며 성분마다 비슷한 효능을 지니므로 환자에 따라 성분을 바꿔가며 사용해 볼 수 있음. 흔하게 소화불량, 속쓰림, 설사, 변비, 오심, 구토, 이명, 어지러움 등이 나타날 수 있으며 장기 투여 시 위궤양, 소화관 출혈 등 심각한 부작용이 나타날 수 있음
	카페인	주로 복합 두통약에 첨가되며 카페인 함유 약물이나 음료를 자주 복용할 경우, 카페인 중단 시 반동성 두통이 유발될 수 있으므로 주의해야 함
	이소메텡텐(isometheptene)	아세트아미노펜, 디클로랄페나존(dichloralphenazone)과 복합제로 사용되며 1주일에 최대 3일 이내로 투여하도록 함. 이를 초과할 경우 반동 효과가 나타날 수 있음
특이적	ทริป탄 제제	선택적으로 세로토닌 수용체 5-HT _{1B/1D} 에 작용하므로 다른 비특이적 약물에 비해 부작용이 적은 편. 자주 보고되는 부작용은 육신거림, 저림, 이상한 느낌, 흥부 또는 인후 압박감, 온열감, 작열감, 냉감 등 감각증상으로 주로 일시적임. 오심, 어지러움, 무기력증, 피로 등이 나타날 수 있으며 관상동맥 수축 작용이 있으므로 허혈성 심장질환이나 기타 심각한 심혈관 질환에 금기. 상대적으로 관상동맥 질환 위험도가 높은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥 질환 가족력이 있는 환자에게 되도록 피하는 것이 좋음
	맥각 알칼로이드 함유 제제	에르고타민(ergotamine)은 카페인과 혼합하여 복용하는데 경구투여 시 흡수가 느리며 40~50%에서 오심, 구토 유발 가능. 복통, 손저림, 설사 등이 나타날 수 있으며 약물 과용에 의한 두통 발생률이 높으므로 1주 2회 이내로 사용을 제한할 필요가 있음

특히ทริป탄 제제와 맥각 알칼로이드 함유 제제는 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 조절되지 않는 고혈압 및 기타 혈관 위험 인자와 장애가 있는 환자에게 피하거나 주의하여 사용해야 한다.ทริป탄 제제와 맥각 알칼로이드 함유 제제를 동시 투여할 경우 혈관수축작용이 상호적으로 상승할 수 있으므로 병용하지 않도록 한다.

3. 트립탄(triptans) 제제

트립탄 제제는 5-HT_{1B/1D} 수용체에 작용하는 세로토닌 수용체 효능제로서 수마트립탄(sumatriptan)이 최초로 개발되었고 리자트립탄(rizatriptan), 졸미트립탄(zolmitriptan), 알모트립탄(almotriptan), 나라트립탄(naratriptan), 엘레트립탄(eletriptan), 프로바트립탄(frovatriptan) 등이 있으며 이 중 리자트립탄과 엘레트립탄은 국내에서 허가되지 않았다. 트립탄 제제 투여 후 다음과 같은 이상반응에 주의해야 한다.

1) 심장 부정맥

수마트립탄 복용 후 심전도에서 QA 간격 연장 및 torsades de pointes (TdP)와 사망으로 이어지는 심실세동을 포함한 심실 부정맥이 보고된 바 있다. 시판 후 연구에서는 트립탄 사용과 심실 부정맥의 유의한 관련성이 나타나지는 않았으나 위험인자가 있는 경우 주의해야 한다.

발병은 투여 후 1시간 이내에 신속하게 나타나는 편이며 위험인자(risk factors)로 여성, 65세 초과, 구조적인 심장 질환[심근경색, 박출률(ejection fraction) 감소를 동반한 심부전 등], 약물 유발성 TdP 과거력, 심장 이온 채널의 유전적 결함, 선천적으로 긴 QT 증후군, 전해질 장애, 서맥, 간 장애, 신장 장애, 루프 이뇨제 사용, 패혈증, QT 간격을 연장시키는 약물 복용, 상호작용에 의해 QT 간격을 연장시키는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물 복용 등이 있다.

2) 기타 심장 관련

성인 및 소아에게서 수마트립탄을 비롯한 5-HT₁ 효능제 복용 후 관상동맥 혈관 경련, 일과성 허혈, 급성 심근경색(MI), 심정지, 사망 등의 보고가 있었다. 고혈압 병력에 관계없이 복용 환자에게서 드물게 고혈압 위기(hypertensive crisis)를 포함한 혈압상승이 보고된 바 있으나 시판 후 연구에서는 트립탄 제제와 심근경색, 허혈성 심장 질환 사이에 관련성이 나타나지는 않았다. 혈관 조영술을 통해 보았을 때 트립탄 제제는 관상동맥의 5-HT_{1B} 수용체에 결합하여 혈관수축작용을 통해 관상동맥을 체내에서 10~20%까지 좁히는 것으로 밝혀졌다. 건강한 사람의 경우 트립탄 제제를 치료 용량으로 사용하였을 때 동맥을 수축시키는 정도는 유의하지 않으나 관상동맥질환의 위험인자(고혈압, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 비만, 당뇨병, 관상동맥질환의 가족력, 폐경, 40세 이상 남성)가 있는 환자는 주의해야 한다. 수마트립탄을 피하 투여하는 경우 급성 심근경색 증상은 대체로 10~180분(중앙값 15분), 경구 투여하는 경우에는 30~60분(중앙값 60분) 사이에 발생하며, 흉부 증상의 시작은 주로 5~30분 사이였다.

3) 뇌혈관 관련

성인 및 소아 환자에게서 출혈성 뇌졸중(지주막하 출혈 포함) 및 허혈성 뇌졸중이 보고된 바 있다. 트립탄 복용 환자에서 드물지만 심각한 허혈성 뇌혈관 사건 발생 위험이 있을 수 있다. 일부 코호트 연구에서는 트립탄 사용과 뇌졸중 및 일과성 허혈 발작 사이의 연관성을 발견하지 못했는데, 편두통 자체가 뇌졸중의 독립적인 위험인자이므로 뇌졸중을 유발하는 트립탄의 영향을 밝혀내는 것은 쉽지 않다. 뇌혈관 이상 반응의 위험인자는 편두통(그 자체로 뇌졸중의 독립적인 위험인자), 흡연, 에스트로겐 함유 경구 피임약, 젊은 여성 등이다.

4) 중추신경계

트립탄 제제 복용 후 현기증, 무력, 졸음 등 중추신경계 억제가 나타날 수 있으며 이에 의해 신체적, 정신적 능력 손상이 유발될 수 있다. 비정상적인 꿈, 동요, 운동실조, 착란, 떨림, 현기증 등을 포함한 기타 중추신경계 이상반응이 보고된 바 있는데, 일부 전문가들은 졸음 및 무력증 등의 중추신경계 이상반응이 약물에 의한 증상이라기보다 편두통 발작 시 중추신경계에서 이를 해결하기 위해 나타나는 작용으로 해석하기도 한다.

수마트립탄은 친수성 약물로 혈액-뇌 장벽(BBB)을 잘 통과하지 못하고 주로 말초에서 작용하는 것으로 알려져 있으나 편두통 환자에게서는 BBB가 손상되어 수마트립탄이 중추신경계에도 작용할 수 있다는 견해가 있다. 복용 후 정좌불능증이 나타나는 경우는 피하 투여 후 5~10분 이내에 신속하게 나타났으며 근긴장 이상은 경구 투여 후 15~60분 이내에 발생하였다. 위험인자는 용량과 친유성인데 엘레트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄은 친유성이 높은 편이며 상대적으로 수마트립탄, 알모트립탄, 나라트립탄은 친유성이 낮은 편이다.

5) 눈 관련

트립탄 제제 복용 후 성인 및 소아 환자에게서 일시적 또는 영구적 실명 및 상당한 시력 상실이 보고된 바 있다. 시각 장애는 편두통 발작의 일부일 수 있으므로 이러한 현상과 5-HT₁ 효능제 사이의 인과관계는 명확하게 밝혀지지 않았다. 다른 안구 증상으로 조절장애, 결막염, 공막장애, 외안근 장애, 안구부종, 안구출혈, 안구 소양증, 안구통증, 각막염, 산동 및 시각 장애 등이 나타난 바 있다. 또한 허혈성 시신경병증, 복시 및 안검하수를 초래하는 안구 운동 신경 마비, 양측 폐쇄각 녹내장 등이 보고되었다. 허혈성 안구 효과는 혈관 수축에 의해 나타날 수 있으며 급성 안압 상승은 기전이 명확하지 않으나 세로토닌에 의

해 안압이 상승했을 가능성이 있다.

6) 기타 혈관 경련 관련

5-HT₁ 효능제 복용 후 말초 허혈, 가역적 뇌혈관 증후군, 허혈성 대장염, 비장 경색, 레이노 증후군(Raynaud's disease)이 보고된 바 있다. 이는 혈관 자율 조절 기전의 일시적인 조절 장애로 유발될 수 있다.

7) 세로토닌 증후군

다른 세로토닌성 약물과 병용 시 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다. 세로토닌 증후군은 주로 5-HT_{2A} 수용체 활성화와 관련이 있고 5-HT_{1A} 수용체와도 어느 정도 관련이 있다. 트립탄 제제는 5-HT_{1A} 아형에 대한 친화력이 약하고 5-HT₂에서는 활성이 없는 세로토닌 효능제이므로 이론적으로 세로토닌 증후군을 발생시키지 않아야 한다. 그러나 동물 모델에 의하면 과다 복용을 포함하여 반복적으로 트립탄 제제를 투여한 동물에게서 세로토닌 합성이 상향 조절되어 세로토닌 증후군이 유발될 수 있다. 일반적으로 약물 시작 시점 또는 용량 증가, 세로토닌성 약물 추가 후 몇 분에서 몇 시간 내에 증상이 나타날 수 있다. 위험 인자는 SSRI, SNRI 등 항우울제를 포함한 세로토닌성 약물 병용이나, 이에 대해서는 아직 여러 연구 결과가 일치하지는 않는다. 아편유사제 병용 시에도 세로토닌 증후군 위험이 증가할 수 있다.

사례연구: 트립탄 제제 관련 이상사례

1. 트립탄 제제 복용 후 혈압상승 호소

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 과민성 장 질환과 편두통을 앓고 있는 75세 여성이 최근 프로바트립탄 2.5 mg(frovatriptan), 플루나리진염산염(flunarizine hydrochloride), 에티졸람(etizolam), 에스오메프라졸(esomeprazole), 알베린시트르산염·시메티콘 복합제(alverine citrate·simethicone)를 복용한 후 1일 이내에 혈압상승을 경험한 사례가 있었다.

트립탄 복용 후 혈압상승은 젊은 환자보다 노인환자에게서 더 크게 나타날 수 있다. 편두통은 노인에게서 드물게 발생하는 편이나 노인은 심혈관 질환을 동반하는 경우가 많으므로 트립탄 제제 사용 시 합병증

을 예방하기 위해 신중히 평가해야 한다.

참고로 해당 사례의 환자는 편두통과 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome, 이하 IBS)을 동시에 가지고 있는데 많은 임상 자료와 연구에서 편두통과 IBS의 관련성이 밝혀진 바 있다. 세로토닌은 위장관의 주요 신경전달물질로 작용하여 편두통뿐 아니라 IBS의 발병기전에도 중요한 역할을 하고 있다. 편두통이 있는 산모가 아이를 낳으면 영아 산통을 앓을 가능성이 더 크고, 편두통이 있는 어린이의 경우에도 복통을 경험할 가능성이 더 크다.

따라서 일부 전문가들은 트립탄 제제가 IBS 증상 완화 효과를 가질 것으로 기대하고 있다. 다만 트립탄 복용 후 장의 혈류 감소로 인해 허혈성 장질환이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.

2. 트립탄 제제 복용 후 가슴 통증 호소

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 조짐이 없는 편두통(일반 편두통)을 앓고 있는 46세 여성이 알모트립탄 12.5 mg(almotriptan), 이부프로펜 200 mg(ibuprofen) 복용 후 2~3시간 후가 되면 심장이 조여드는 압박감을 느낀다고 보고한 사례가 있었다.

심혈관 질환이 있거나 가능성이 있는 사람들은 혈관의 폭을 줄이는 편두통 치료제를 일시적이라도 사용하지 않아야 한다. 조절되지 않는 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 당뇨병, 비만, 유전 등 여러 위험인자에 의해 심혈관계 위험이 증가된 사람은 이러한 위험인자를 먼저 치료해야 하며 편두통 치료 전 심장 검사를 할 필요가 있다. 일부 연구에 의하면 트립탄 제제는 심장 혈관을 18%까지 좁힐 수 있는 것으로 추정되는데, 이는 정상적인 사람에게는 경미한 차이이나 콜레스테롤에 의해 혈관이 좁아진 사람에게는 매우 심각한 결과를 초래할 수 있다.

또한 해당 사례의 환자는 이부프로펜을 병용하였는데, 이부프로펜, 디클로페낙(diclofenac), 나프록센(naproxen)과 같은 NSAIDs는 심장마비 위험 증가와 관련이 있다. FDA는 NSAIDs의 심혈관계 위험에 대한 블랙박스 경고를 하고 있다. NSAIDs는 종류에 따라 심장에 미치는 영향이 다양하게 나타나는데 나프록센이 상대적으로 가장 안전한 것으로 여겨진다. 심혈관계 질환자들은 편두통이 나타났을 때 급성 치료 약물 선택에 제한이 있으므로 예방 전략을 수립하는 것이 좋다.

약사 Point

- 편두통의 급성기 치료 약물을 정기적으로 사용할 경우 오히려 약물에 의한 두통이 유발될 수 있으므로 주당 평균 투여일을 제한하도록 하는데, 특히 트립탄 제제는 1주일에 3일 이하로 투여하도록 한다.
- 트립탄 제제는 혈관을 수축시켜 혈압상승 및 심혈관계 이상반응을 유발할 수 있으므로 위험인자가 있는 환자에게는 투여를 피하도록 한다. NSAIDs 또한 심장 관련 이상반응을 유발할 수 있으므로 병용하지 않도록 한다.
- 트립탄 제제와 SSRI 또는 SNRI 등의 항우울제 병용 시 세로토닌 증후군 위험이 증가할 수 있으므로 유의해야 한다.

참고문헌

1. 주민경. (2006). 편두통의 진단과 치료. J Korean Acad Fam Med, 2006;27:425-435.
2. American Headache Society. (2019). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache, 59(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>
3. "Sumatriptan", Lexicomp®, last modified , accessed Sep 30, 2022, <https://online.lexi.com>
4. Ahn, A. H., & Basbaum, A. I. (2005). Where do triptans act in the treatment of migraine?. Pain, 115(1-2), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.008>
5. Mulak, A., & Paradowski, L. (2005). Migrena a zesp? ł jelita nadwrażliwego [Migraine and irritable bowel syndrome]. Neurologia i neurochirurgia polska, 39(4 Suppl 1), S55-S60.
6. van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JMP, Vermeiden JPW, Witteman BJM, Smits MG and de Roos NM (2014) Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. Front. Neurol. 5:241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241
7. Deborah Tepper. (2014). Migraine and Cardiovascular Disease. Headache: The Journal of Head and Face Pain. doi: 10.1111/head.12410

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
