



Pharmacotherapy Today

편두통 급성기 및 예방 치료의 약물요법

저자 손유민 BCPS, BCCCP
 삼성서울병원 약제부, 성균관대학교 겸임교수
 약학정보원 학술자문위원

개요

편두통은 인구의 10% 이상이 앓고 있는 유병률이 높은 질환이다. 생활에 지장을 초래할 정도로 두통 자체도 고통스럽지만 동반되는 다양한 신경학적 증상과 위장장애로 편두통 환자의 삶의 질이 현저하게 저하된다. 편두통 발작의 효과적인 치료와 예방은 환자들의 삶의 질을 크게 개선할 수 있으므로 약사는 약의 전문가로서 치료약물의 적응증, 용법, 용량과 함께 부작용 및 금기사항까지 잘 파악하여 환자의 복약 안내와 더불어 환자가 효과적인 치료에 임할 수 있게 한다.

키워드

편두통, 편두통 급성기 치료 약물, 편두통 예방치료 약물

편두통

1. 정의 및 유병률

편두통은 반복적으로 한쪽 혹은 양쪽 머리가 심하게 아프면서 동반 증상으로 구역, 구토, 어지럼, 빛공포증, 등의 증상이 동반되는 질환으로 일상생활에 지장을 동반하는 두통을 특징으로 하는 질환으로 우리나라 성인의 약 8~17%가 경험한다.

2. 편두통의 진단

국제두통질환 분류 3판(International Classification of Headache Disorders-3, ICHD-3)에 따르

면 편두통의 진단기준은 4~72시간 동안 두통의 지속, 두통의 특성, 동반 증상 등으로 구성된다. 두통의 특성 기준은 일측성, 중등도 또는 심도의 통증 강도, 박동성, 일상생활에 의한 두통의 악화 중 2가지 이상 일 때, 동반증상 기준은 구역 또는 구토, 빛 공포증과 소리 공포증 중 1가지 이상이 있을 때로 정의한다.

3. 편두통의 증상

전조증상은 조짐이라고 하며 발생 후 한 시간 내에 두통이 나타난다. 보통 5~20분 정도 지속되며, 암점(sacotoma)이나 성곽모양의 빛이 보이는 시각이상, 이상 감각이 느껴지는 감각이상, 실어증이나 발음 곤란 등의 언어장애가 나타날 수 있다. 두통은 4~72시간 지속되며 구역과 구토가 동반되며, 박동성이고 조이는 것 같거나 터질 것 같은 느낌의 통증이 나타난다.

4. 편두통의 분류

편두통은 조짐 여부에 따라 발생하기 전 전조증상(aura) 이 나타나는 조짐 편두통과 전조증상이 없는 무조짐 편두통으로 분류되며, 무조짐 편두통 발생률이 더 높다. 또한, 두통빈도에 따라 두통일수가 한 달에 15일 이상이면서 그 기간이 3개월을 초과하는 경우에 만성 편두통, 그 이하인 경우 삽화 편두통으로 진단 분류된다.

1) 무조짐 편두통(Migraine without aura)

아래 사항을 만족하는 발작이 최소한 5회 이상 발생할 경우이다.

- (1) 두통 발작이 4~72시간 지속(치료하지 않거나 치료가 제대로 되지 않았을 경우)
- (2) 두통은 다음 네 가지 중 최소 두 가지 이상에 해당할 경우
 - ① 편측 위치(unilateral location)
 - ② 박동 양상(pulsating quality)
 - ③ 중등도 또는 중증의 통증 강도(moderate or severe intensity)
 - ④ 일상신체 활동(걷기 또는 계단 오르기 등)에 의해 악화되거나, 두통 때문에 이를 회피함
- (3) 다음 중 최소 한 가지 증상이 두통과 동반됨
 - ① 구역 그리고/또는 구토
 - ② 빛 공포증과 소리 공포증
- (4) 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않는 두통

2) 조짐 편두통(Migraine with aura)

아래 3가지 중 적어도 2가지 발작 증상이 충족할 경우에 해당된다.

- (1) 시각, 감각, 말 그리고/또는 언어, 운동, 뇌간, 망막 중 최소한 1가지 가역적 전조 증상
- (2) 다음 여섯 가지 중 최소한 3가지 증상이 충족할 경우에 해당됨
 - ① 최소한 1가지 조짐 증상이 5분 이상 서서히 진행
 - ② 2가지 이상의 증상이 연속하여 발생
 - ③ 각 조짐 증상은 5분에서 60분까지 지속
 - ④ 최소한 1가지 조짐 증상은 편측
 - ⑤ 최소한 1가지 조짐 증상은 양성 증상
 - ⑥ 조짐이 두통과 동반되거나, 또는 조짐 60분 이내에 두통이 동반되어 나타남
- (3) 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않는 두통

3) 만성 편두통(chronic migraine)

3개월 이상 한 달에 15일 이상 발생하는 두통으로 아래 두 가지를 충족하는 경우이다.

- (1) 무조짐/조짐 편두통에 충족하는 두통 발작이 최소한 5회
- (2) 3개월 초과하는 기간 동안 한 달에 8회 이상 무조짐/조짐 편두통의 특징이 나타나거나, 증상 시작 될 때 triptan이나 ergot derivative로 증상이 완화되어 편두통임을 환자가 인지하는 경우
- (3) 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않는 두통

4) 삽화 편두통(episodic migraine)

한 달에 15일 미만의 빈도로 나타나며, 다음의 조건을 만족시키며 최소 5회 이상의 두통 발작을 경험한 경우이다.

- (1) 치료하지 않는 경우 또는 성공적으로 치료되지 않은 경우 4~72시간 지속되는 두통
- (2) 다음 중 최소 2가지 특징의 두통에 해당할 경우
 - ① 한쪽 둔부의 통증
 - ② 박동성 통증

- ③ 중등도 또는 중도의 통증
- ④ 계단을 걷는 것과 같은 일상 활동에 의해 악화되는 통증
- (3) 두통 시 다음 중 최소한 1가지를 동반하는 경우
 - ① 메스꺼움과/또는 구토
 - ② 빛 공포증과 소리 공포증
- (4) 다른 ICHD-3 진단으로 더 잘 설명되지 않는 두통

편두통의 치료

편두통의 치료는 발작이 있을 때 두통으로 인한 고통을 줄이는 급성기 치료와 편두통의 빈도와 강도를 줄여 편두통으로 인한 장애와 삶의 질을 개선하는 예방 치료로 나눌 수 있다.

1. 급성기 약물 치료

모든 편두통 환자에게 필요하며 가능한 빨리 통증과 동반증상을 해소하거나 감소시켜 일상에 복귀하게 하는 것이 가장 중요한 목표이다.

1) 조기 치료

급성기 약물을 발작 초기에 빨리 복용하여 통증의 신호전달이 중추로 전달되면서 감각(sensitization)이 일어나는 연쇄반응을 중단시키는 것이 중요하다. 일반적으로 두통 발생 1시간 이내에 급성기 약물을 복용하는 것이 효과적으로 알려져 있다.

2) 근거중심의 급성기 약물

환자의 장애정도에 따라 경도, 중등도, 심도로 나누어 경도-중등도의 발작에는 아세트아미노펜, 비스테로이드소염제 또는 비아편유사제 진통제를, 중등도-심도 발작에는 편두통 특이약물인 트립탄을 사용한다. 트립탄은 5-hydroxytryptamine(5-HT)_{1B/1D} 작용제로 전 세계적으로 7개 약물이 시판되었고 그 중 국내에서는 5개 약물 처방이 가능하다. 일반적으로 sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, rizatriptan, eletriptan은 효과가 빨리 나타나고 강한 반면, naratriptan, frovatriptan은 효과가 천천히 나타나고 약하지만 부작용이 적고 작용 시간이 긴 장점이 있다.

표 1. 급성기 편두통에 대한 근거기반 약물 정리표(the American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies 참고)

Level A	Level B
Triptans: almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan	Antiemetics: chlorpromazine, droperidol, metoclopramide, prochlorperazine
Ergots: dihydroergotamine	Ergots: ergotamine/caffeine
NSAIDs: aspirin, diclofenac, ibuprofen, naproxen	NSAIDs: ketoprofen, IV and IM ketorolac
Analgesics: acetaminophen	Combinations: codeine/acetaminophen, tramadol/acetaminophen
Combinations: acetaminophen/aspirin/caffeine, sumatriptan/naproxen, frovatriptan/dexketoprofen	Others: IV magnesium, isometheptene-containing compounds

(1) 진통제

① Acetaminophen

- 기전: 중추의 COX를 간접적으로 억제하여 prostaglandins 생합성 저해(해열, 진통작용)
- 적응증: 경도나 중등도의 편두통 치료
- 용량: 1회 500~1000 mg every 4~5 hours as needed (max. 4,000 mg/day)
- 부작용: 간독성 주의

② Aspirin

- 기전: 중추, 말초의 COX를 직접적으로 억제하여 prostaglandins, thromboxanes 생합성 저해
- 적응증: 경도나 중등도의 편두통 치료(구토, 심각한 구역과 관련성 없을 경우)
- 용량: 900~1,000 mg 단회 투여
- 부작용: 장기 복용 시 위궤양, 위출혈, 구역 등

③ Ibuprofen

- 용량: 400~600 mg 1회
- 주의: 14일 이내로 투여 권고

(2) Triptans(5-hydroxy-tryptamine(5-HT) 1B/1D 작용제)

- 작용기전: 5-HT 1B/1D 수용체에 선택적 효능제로 작용하여 혈관을 수축하여 확장된 뇌혈관 정상

- 화, 혈관의 5-HT 1B 수용체에 작용하여 혈관 수축 및 5-HT 1D 수용체에 작용하여 염증을 유발하고 혈관을 확장시키는 CGRP, substance P, neurokinin A와 같은 신경펩타이드의 방출을 억제시킴
- 종류: 우리나라에서 사용 가능한 약제로 almotriptan, frovatriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan이 있음. 하나의 트립탄에 효과가 없으면 다른 트립탄으로 변경 가능
 - 부작용: 저림, 육신거림, 온열감, 작열감, 냉감, 목과 가슴을 포함한 몸 압박감 또는 조임감과 같은 감각증상과 어지럼, 졸림, 전신 무력감과 같은 중추신경계 증상

표 2. Triptans 제제 비교

성분명	Almotriptan	Frovatriptan	Naratriptan	Sumatriptan	Zolmitriptan
용량(mg)	12.5	2.5	2.5	25, 50	2.5
적응증	- 성인: 전조증상 수반하거나 수반하지 않는 편두통 급성치료 - 15세 이상: 전조증상 수반하거나 수반하지 않고, 치료 없이 4시간 이상 지속되는 편두통 통증 급성치료	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통 급성치료	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 조속한 완화	- 전조증상이 수반되거나 수반되지 않는 편두통의 조속한 완화 - 여성 생리주기와 관련한 편두통의 조속한 완화	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통 급성치료
용법/용량	편두통 발현 시 1정, 24시간 내 재발 시 1정 재투여, 재투약은 초회투여와 최소 2시간 이상 간격 1일 최대 25 mg(2정)	1회 2.5 mg, 재발 시 2시간 이상 간격 두고 재투여 1일 최대 5 mg	1회 2.5 mg, 1일 최대 5 mg (투여간격 최소 4시간)	1회 50 mg, 필요시 100 mg(투여간격 최소 2시간) 1일 최대 300 mg	1회 2.5~5 mg 1일 최대 10 mg(투여간격 최소 2시간)
Pharmacokinetics					
Peak 도달 시간(hr)	1~3	2~4	3~4	2~4	1.5
대사	간대사 (CYP3A4, 2D6)	간대사 (CYP1A2)	간대사 (CYP450)	간대사 (MAO)	간대사 (CYP1A2)
배설	신장(75%), 변(13%)	신장(32%), 변(62%)	신장	신장(57%), 변(38%)	
반감기(hr)	3~4	26	6	2	2.8~3.7
2시간 두통 경감률(%)	70	38	40	61	65

이상반응	졸음, 기면, 어지러움, 감각이상, 구토, 오심, 구강건조, 뇌혈관질환, 심근경색	현기증, 피로감, 두통, 감각이상, 졸음, 홍조, 홍통, 구강건조증, 메스꺼움, 소화불량, 근골격 통증	현기증, 졸음, 피로, 권태감, 오심, 구토, 감각이상, 목통증이나 압박	홍통, 흉부압박감, 현기증, 졸음, 피로, 두통, 불면, 오심, 구토, 침분비 저하, 인후, 턱의 통증	홍통, 빈맥, 현기증, 졸음, 동통, 현훈, 오심, 구강건조, 소화불량, 마비감, 무력감, 발한, 열-냉감, 목통증
금기	맥각유도체 (ergotamine 또는 dihydroergotamine 제제 등), 다른 5HT1 수용체 효능약 24시간 내 병용금지				

CYP: cytochrome P450, MAO: monoamine oxidase

(3) Ergotamine tartrate

- 작용기전: serotonin(5-HT) receptor 1B/1D뿐만 아니라 dopamine receptors, adrenaline receptors에도 작용하여 혈관 수축과 삼차신경계의 신경성 염증반응을 억제함
- 특징: 효과를 증강시키기 위해 ergotamine+caffeine과 복합제로 사용됨(크래밍정®, ergotamine 1 mg+caffeine 100 mg)
- 부작용: 오심, 구토, 식욕부진, 말초감각마비, 다리통증, 협심증과 같은 가슴통증, 빈맥, 서맥 등
- 금기: 조절되지 않는 고혈압, 허혈성 심장질환, 말초혈관질환, Raynaud 질환 환자, 신장질환/간질환 환자, 패혈증 환자, CYP3A4 억제제와 병용금지, selective serotonin receptor agonist (triptans)와 24시간 이내 병용 금지

3) 동반증상과 동반질환을 고려한 개별 선택

(1) 구역, 구토가 있을 경우

경구 급성기 약물에 잘 반응하지 않거나 구역이나 구토로 인하여 경구 약제를 복용하기 어려운 경우 비 경구 투여를 고려해 볼 수 있지만 피하주사 또는 비강분무제형의 트립탄과 dihydroergotamine 주사제는 국내처방이 불가하다. Ketorolac 근육 또는 정맥주사 투여하고 metoclopramide, chlorpromazine과 같은 항구토제를 보조적으로 사용한다.

(2) 특정질환이 있거나 동반질환 질환이 있는 경우

급성기 약물 사용에 제한이 필요할 수 있다.

- ① NSAIDs: 심각한 위장관 및 심혈관 부작용을 고려하여 사용한다.
- ② 트립탄이나 에르고트제: 관상동맥질환, 말초혈관질환, 적절히 조절되지 않은 고혈압, 기타 혈관질환, 편두통 중 반신마비 편두통, 뇌간조짐 편두통, 지속조짐 편두통, 편두통 뇌경색이 있는 환자에서는 가급적 피한다.

2. 편두통의 예방치료

1) 예방치료

두통의 빈도가 잦거나 심한 강도의 편두통 환자에서는 급성기 치료와 예방 치료 모두 필요하다. 예방치료는 편두통 발작의 빈도, 중등도, 지속 시간 및 장애를 줄이고 급성기 구제 약물의 효과를 상승시키며, 상용 빈도를 감소시켜 만성 매일 두통으로의 변형을 방지하고 편두통으로 인한 치료비용을 절감시킨다.

예방 치료를 계획하기 전 두통일기로 두통 빈도, 강도와 장애 정도를 파악하고 급성기 치료 약물을 적절하게 사용하는지에 대해 점검하고 환자 교육 및 생활양식 교정이 필요하다

2) 예방치료를 위한 적응증과 환자 선별

(1) 편두통 예방치료 대상 환자

- ① 급성기 치료에도 불구하고 편두통 발작으로 인하여 환자의 삶의 질과 일상생활에 중대한 장애가 있는 경우
- ② 편두통 일수가 월 4일 이상으로 두통의 빈도가 잦은 경우
- ③ 급성기 치료 약물이 금기이거나 효과가 없거나 부작용이 문제가 되는 경우
- ④ 급성기 치료약물을 과용하는 경우
- ⑤ 반신마비편두통, 뇌간조짐편두통, 지속조짐편두통, 편두통뇌경색 등의 특정한 비전형 편두통이 있는 경우

(2) 편두통 빈도와 장애에 따른 예방치료 필요의 선별기준

- ① 정상생활이 가능한 두통일이 한 달에 6일 이상일 경우

- ② 중등도의 장애를 동반한 두통이 한 달에 4~5일 이상일 경우
- ③ 심한 장애를 동반하는 두통일이 2일 이상일 경우

(3) 삼화편두통의 근거중심 예방치료 약물 선택

대한두통학회에서 근거 기반한 예방약물을 제시하여 정리하였다(표 3).

표 3. 삼화편두통 예방치료

약물	근거수준	권고등급	권고사항	금기사항
1. 베타차단제				
Propranolol	높음	강함	권고함	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성 심부전
Metoprolol	높음	강함	권고함	
Atenolol	보통	약함	고려할 수 있음	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성 심부전, 치료 안된 크롬화친화성세포증
Nadolol	보통	약함	고려할 수 있음	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성 심부전, 2주 이내 MAOI 사용
Nebivolol	낮음	약함	고려할 수 있음	심한 천식, 당뇨, 말초혈관병, 심장전도장애, 울혈성 심부전
2. 칼슘통로차단제				
Flunarizine	높음	강함	권고함	두개 내 출혈이 지혈되지 않은 자, 급성심근경색, 임부, 파킨슨, 우울증
Cinnarizine	낮음	약함	고려할 수 있음	두개 내 출혈이 지혈되지 않은 자, 급성심근경색, 임부 또는 임신 가능성 있는 자, 파킨슨, 포르피린증
Verapamil	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함	서맥, 심장전도장애, 동결절기능부전 증후군, 중증근무력증, 급성심근경색
Nicardipine	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함	뇌출혈 후 지혈 안된 상태, 급성 뇌졸중, 심근경색 등
Nifedipine	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함	대동맥판막협착증, 급성심근경색, 임신 등

Nimodipine	전문가 의견	약함	사용하지 않을 것을 제안함	임신, 수유부, 중증간질환, 뇌전증약 등
3. 안지오텐신수용체 차단제 또는 안지오텐신전환효소 억제제				
Candesartan	높음	약함	고려할 수 있음	혈관부종력, 임신, 수유
Telmisartan	높음	강함	사용하지 않을 것을 권고함	혈관부종력, 임신, 수유
4. 항우울제				
Amitriptyline	보통	강함	권고함	심근경색 급성기, 녹내장, MAOI 복용, 부정맥 등
Venlafaxine	보통	약함	고려할 수 있음	MAOI 복용, 수유
Fluoxetine	매우낮음	약함	사용하지 않을 것을 제안함	MAOI 복용
5. 뇌전증약				
Topiramate	높음	강함	권고함	중증 간질환, 임신 등
Divalproex	높음	강함	권고함	중증 간질환, 임신 등
Valproate sodium	높음	강함 함	권고함	
Levetiracetam	높음	약함	고려할 수 있음	이전 과민반응병력
Zonisamide	낮음	약함	고려할 수 있음	
Gabapentin	매우낮음	약함	사용하지 않을 것을 제안함	

MAO: monoamine oxidase inhibitor

(4) 예방치료의 효능 판단

예방치료의 효능은 적정용량 혹은 최대 내약 용량으로 2개월 이상 사용한 후 판단할 수 있다. 예방치료가 효과적인 경우 3개월 이상 치료를 지속한 후 용량을 감량하거나 중단하는 것을 고려할 수 있다. 예방 약물을 감량하거나 중단했을 때 편두통의 빈도가 증가하면 용량을 증량하거나 다시 시작하기를 권고한다. 예방치료를 시작했을 때 약물 부작용이 발생하면 중단 혹은 감량을 고려해야 한다.

(5) 편두통 예방치료 주사약

편두통 통증의 병태생리에서 삼차신경혈관계의 활성화가 중요 기전이며, 칼시토닌 유전자 연관 펩티드 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)가 그 활성화에 가장 중요한 역할을 하는 신경전달물질이다. Erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab은 편두통 기전에 입각하여 개발된 첫 번째 예방약제이다. 이들 약제는 삼화편두통 뿐만 아니라 만성편두통의 예방약물로 많은 기대를 모으고 있다.

작용기전의 차이로는 CGRP 수용체에 대한 단클론항체가 erenumab이며, CGRP 리간드에 결합하여 수용체와의 결합을 차단하는 단클론 항체로 fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab이 있다.

표 4. 단클론항체 주사제

약물	작용기전	투여방법	용법
Erenumab	Receptor	피하주사	4주에 1회
Galcanezumab	Ligand	피하주사	4주에 1회
Fremanezumab	Ligand	피하주사	4주 또는 12주에 1회
Eptinezumab	Ligand	정맥주사	12주에 1회

(6) 보툴리눔독소 치료

만성편두통 예방치료에 효과적으로 사용된다.

정리

편두통은 신체활동에 의하여 악화되는 박동성 두통을 특징으로 하며, 두통 중 빛공포증, 소리공포증, 구역, 구토를 동반하는 만성신경질환이다. 심각하고 잦은 편두통이 지속되며, 급성 치료제에 효과가 없는 환자라면 예방 치료를 고려해 볼 수 있겠다.

정확한 진단을 바탕으로 적절한 치료를 시행한다면 편두통의 심한 통증과 동반되는 증상으로부터 해방됨으로써 삶의 질을 높일 수 있을 것이다.

약사 Point

- 편두통의 치료는 통증을 줄이는 급성기 치료와 편두통의 빈도와 강도를 줄이는 예방치료로 나눌 수 있다
- 편두통의 주요 치료제는 혈관수축 작용을 하여 혈액순환 장애와 관상동맥 질환 발생 위험이 증가할 수 있으므로 환자에 맞는 적응증을 파악하고 용량 용법에 맞게 약물 투여가 이루어져야 한다.
- 편두통의 적절한 치료를 위해서는 정확한 진단이 전제가 되어야하기 때문에 증상이 있는 환자에게 정확한 진단을 위해 의료기관을 방문하여 진료를 보도록 안내하도록 한다.

참고문헌

1. Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020;383:1866-76.
2. 문학수, 박광열, 정재면, 김병건. 편두통 치료의 최신 지견. 대한신경과학회지. 제38권, 제2호, 2020.
3. 편두통 예방치료약제 진료지침 2021. 대한두통학회.
4. Mitsikostas D. and Paemeleire Koen. Pharmacological management of headaches. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London.
5. 미국두통학회. American headache society. Available at : <http://americanheadachesociety.org>.