

골관절염(2)

약물 치료

저자 남궁형욱
분당서울대학교병원
특수조제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

골관절염은 관절 연골의 파괴, 괴사 등을 특징으로 하는 진행성 질환으로 관절 통증, 뻣뻣함, 운동의 제한 등이 나타난다. 약물 치료의 1차 목표는 통증 감소이며, 아세트아미노펜을 1일 4g 이하로 투여하고 필요하다면 국소용 제제를 추가할 수 있다. 아세트아미노펜이 효과가 없으면 경구용 NSAIDs를 투여하고 위장관, 심혈관, 신장 부작용이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다. 또한 트라마돌, 관절강내 주사, 경구 마약성 진통제 등도 잘 조절되지 않는 통증에 사용될 수 있다.

키워드

골관절염, 아세트아미노펜, NSAIDs, 관절강 내 주사, 경구 마약성 진통제

1. 골관절염의 약물 치료

골관절염에서 약물 치료의 목적은 통증을 줄이는 것이다. 또한 다른 질환 치료를 위해 약물을 복용하는 경우가 많은 노인환자에서 많이 발생하므로 치료는 보수적인 방법으로 접근해야 한다. 약물 요법은 환자의 기저 질환, 이전 약물 요법에 대한 반응, 연관된 관절 등을 고려해야 하며 약물 요법이 시작된다 할지라도 비약물 요법은 지속되어야 한다.

2. 1차 치료 약물

1) 아세트아미노펜

아세트아미노펜은 중추 내 cyclooxygenase(COX) 작용을 억제하여 프로스타글란딘 생성을 저해함으로써 효과를 나타낸다. 경구 투여 후 빠르게 흡수되어 투여 1-2시간 이내에 효과를 나타내며 간에서 대사되어 신장으로 배설된다. 아세트아미노펜은 가장 안전한 진통제 중 하나이지만 과용량 투여 시 심각한 간독성을 나타내므로 1일 4g을 초과해서는 안 되며 만성 알코올 중독자, 간장애 환자에서도 투여를 피해야 한다. 또한 아세트아미노펜과 NSAIDs 복합제 사용 시 신부전이 증가하고 용량 의존적으로 말기 신장질환의 위험성을 증가시키기 때문에 신기능이 저하된 환자에서도 주의하여 투여하여야 한다. 만성 골관절염 환자에서 아세트아미노펜은 325-650mg을 매 4-6시간 간격으로 투여한다.

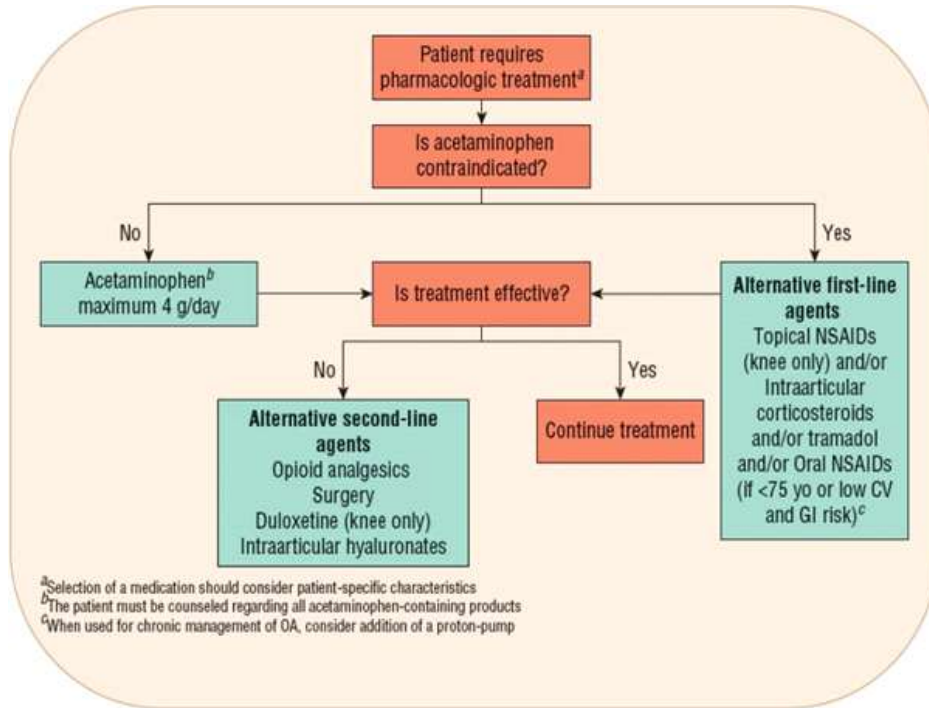


그림 1. 골관절염의 약물 치료 방법

2) 경구 NSAIDs

NSAIDs는 COX 효소와 가역적으로 결합하여 이들의 작용을 억제하고 프로스타글란딘 합성을 저해함으로써 진통, 항염 작용을 나타낸다. 비선택성 NSAIDs는 COX-1, COX-2를 모두 저해하는 반면, COX-2 저해제는 COX-2만을 선택적으로 저해하고 위장보호, 혈소판 응집 등에 필요한 효소인 COX-1에는 효과를 나타내지 않는다.

NSAIDs의 가장 흔한 부작용은 위장관 부작용으로 오심, 소화불량, 식욕감퇴, 설사, 변비 등을 일으키며 심한 경우 위장관 출혈, 천공, 위장 폐색까지 일으킨다. NSAIDs는 부작용 발생률이 크지 않지만 매우 광범위하게 사용되는 약물이므로 심각한 유병률과 사망률을 나타내고, 궤양 경력자, NSAIDs 병용자, 항응고제, 고용량 복용자, 70세 이상에서 부작용이 증가하므로 주의하여 투여해야 한다.

NSAIDs 사용 시 위장관 부작용을 감소시킬 수 있는 방법은 가능한 한 저용량을 필요 시에만 투여하고, misoprostol 이나 PPI를 투여하는 방법이 있다. 또한 위장관 부작용이 적은 COX-2 저해제를 투여할 수도 있는데 COX-1을 저해하지 않으므로 상대적으로 위장관 부작용이 적지만 장기간 사용시 또는 아스피린과 병용시는 효과는 감소한다.

2004년 Vioxx(rofecoxib)가 심혈관 위험성의 증가로 시장에서 철수된 이후, NSAIDs의 심혈관계 부작용에 대한 관심이 증가되었다. 모든 NSAIDs는 심혈관계 부작용이 있으며 naproxen은 상대적으로 위험성이 적다. 또한 celecoxib의 경우 중증 심혈관 질환자에서 고용량을 복용하는 경우가 많은데 1일 400mg 이상 투여 시 그 위험성이 증가되었다.

NSAIDs는 급성 신부전, 세뇨관 신병증, 고칼륨 혈증, 신유두 괴사 등의 신질환을 일으킬 수 있으며 신부작용 고위험군은 만성 신부전, 울혈성 심부전, 간장애, 신병증, 고령자, 이뇨제 복용, ACE 저해제 복용, cyclosporine, aminoglycoside 투여환자 등이다. 따라서 고위험군 환자에서 NSAIDs 투여 초기 혈중 크레아티닌 모니터링이 필요하고 필요하다면 아세트아미노펜으로 변경하여야 한다.

모든 비선택성 NSAIDs는 COX-1을 저해하여 thromboxane 생성을 저해함으로써 출혈 위험성을 증가시킨다. 따라서 수술 3-5일 전에는 약물을 중단하여야 한다. 와파린과 celecoxib는 간내 CYP2C9을 통해 대사되므로 와파린 과 COX-2 저해제를 동시 투여 받는 환자의 경우 멍이 있는지 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 또한

출혈 위험성이 있으므로 임신부에서도 주의 깊게 투여해야 하고 임신말기에는 투여를 피해야 한다. 만일 위장관 보호를 위해 misoprostol을 동시 투여하는 경우 misoprostol은 임부나 임신가능여성에서는 금기이다.

표 1. 위장관, 심혈관 위험성에 따른 NSAIDs의 선택

Risk Category	Low GI Risk	Moderate GI Risk	High GI Risk
	0 risk factors	1-2 risk factors	Multiple risk factors, history of previous ulcer events, or continued use of corticosteroids or anticoagulants
Low CV risk	NSAID alone	NSAID + PPI/misoprostol	Alternative therapy or COX-2 + PPI/misoprostol
High CV risk (low-dose aspirin required)	Naproxen + PPI/misoprostol	Naproxen + PPI/misoprostol	Alternative therapy recommended

COX-2, cyclo-oxygenase-2 inhibitor; CV, cardiovascular; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PPI, proton-pump inhibitor.

3) 국소용 NSAIDs 제제

국소용 NSAIDs의 진통 효과는 적용부위 조직 내 COX-2 효소를 저해함으로써 얻어 진다. 국소용 diclofenac 제제가 가장 많이 연구되어 있고 경구제 만큼 효과적이다. 국소용 제제는 경구용 제제에 비해 위장관 부작용이 적고 가려움증, 발진 등 국소 부작용이 나타나지만 그리 심하지 않다. 1% diclofenac gel이 수부, 슬관절염 등에 사용될 수 있고 diclofenac patch는 하루에 2회 적용하고 패취가 잘 붙지 않는 경우 패취 가장자리에 테이프를 붙여 사용할 수도 있다.

4) 관절강 내 corticosteroids 주사

Corticosteroids는 프로스타글란딘, 키닌, 리포솜 효소, 히스타민의 유리화 생성을 억제하여 골관절염 치료에서 진통 효과를 나타내며 관절강 내 주사는 특히 유출물이 있는 경우 통증 감소에 효과적이다. Triamcinolone 10-20mg, methylprednisolone 20-40mg이 관절강 내 주사에 주로 사용되며, 통증은 24-72시간 내에 사라지고 효과는 4-8주간 지속된다. 국소 부작용으로는 주사부위 통증, 골괴사, 인대손상, 피부 위축 등이 나타날 수 있으며 혈당증가, 부종, 혈압상승, 아드레날린 억제 등 경구용 제제와 비슷한 전신 부작용을 나타낸다. 자주 주사하는 경우 전신 부작용의 가능성이 높아지므로 연간 3-4회 투여하며, 주사 후 수일간 관절의 움직임을 줄이고 관절에 대한 부담도 최소화해야 한다.

5) Capsaicin

Capsaicin은 통각 신경섬유로부터 통증 전달에 영향을 주는 substance P를 결핍시켜 효과를 나타낸다. Capsaicin 크림은 무릎이나 수부 관절염에 효과를 나타내지만 상대적으로 부위가 넓고 염증관절로부터 거리가 먼 고관절염에는 효과를 나타내지 않는다. 부작용으로는 화끈거리고 따끔거리는 홍반이 주로 나타나며 심한 경우 화상을 일으키기도 한다. 하루에 2회 2주 이상 규칙적으로 사용해야 효과를 나타내며 눈과 입에는 적용해서는 안 된다. 보통 0.025-0.075% 크림, 로션, 젤 등이 사용된다.

6) Tramadol

Tramadol은 μ -opioid 수용체에 친화성을 가지고, norepinephrine 과 serotonin 재흡수를 저해함으로써 진통효과를 나타낸다. 또한 아세트아미노펜을 포함한 다른 NSAIDs를 복용하는 환자에서 추가 투여함으로써 효과를 증가시킬 수 있다. 오심, 구토, 어지러움, 변비, 두통, 졸음 등의 마약 유사 부작용이 투여 환자의 60-70%에서 나타나며 약을 중단해야 경우도 흔하다. 가장 심각한 부작용은 뇌전증이며 삼환계 항우울제, 1세대 항정신병약, cyclobenzaprine 등 뇌전증 역치를 낮추는 약물과 병용 시 주의하여 한다. 트라마돌은 저용량으로 시작하고 1일 200mg 까지 증량할 수 있다.

3. 2차 치료 약물

1) 경구 마약성 진통제

마약성 진통제는 1차 치료 약물로 적절히 치료되지 않는 환자에서 사용될 수 있다. 또한 신질환이나 심장질환 때문에 NSAIDs를 사용할 수 없는 환자에서도 유용하게 사용될 수 있다. 하지만 많은 골관절염 환자가 노인이므로 주의 깊게 사용하는 것이 중요하다. 경구 마약성 진통제 사용 시 먼저 저용량의 한 가지 제제로 투여를 시작하고, 서서히 용량을 증가시키고, SR 제제를 사용하면서 사용 시 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 흔

한 부작용으로는 오심, 졸음, 변비, 구강건조, 어지러움 등이 있다. 장기간 사용시 의존성을 나타내며 오 남용 등의 문제도 심각하므로 환자가 정해진 방법대로 복용하도록 교육하는 것이 중요하다.

2) Duloxetine

Duloxetine은 중추 작용성 serotonin, norepinephrine 재흡수 저해제 이다. 골관절염에서는 말초 통각 통증이 발생하고 이는 중추 통증을 일으켜 통증 역치를 낮추는데 duloxetine은 중추 통증 전달물질을 저해함으로써 효과를 나타낸다. 부작용은 오심, 구강건조, 변비, 식욕부진 등이며 가장 심각한 부작용은 Stevens-Johnson syndrome과 간장애 이다. 따라서 복용 중 피부발진이 발생하면 즉시 의료진에게 알려야 한다. 또한 tramadol 과 같이 serotonin 농도를 높일 수 있는 약물과는 serotonin syndrome이 발생할 수 있으므로 병용을 금하여야 한다.

3) Hyaluronic acid(HA) 주사

Sodium hyaluronate를 포함한 제제의 관절강 내 주사가 슬관절염 치료에 사용될 수도 있다. 고분자량 HA 는 활액의 중요한 구성성분이고 또한 항염증 효과를 가지고 있다. HA 제제는 주 1회 주사하고 주사 부위 국소반응 등이 나타나지만 심하진 않다.

골관절염 치료 초기 약사의 교육은 증상을 개선시키고 통증을 감소시키는 등 중요한 역할은 한다. 골관절염 치료는 장기간 이루어지므로 약물 치료와 관련된 비용은 매우 높고 NSAIDs 투여로 인한 GI 부작용 치료를 위해 입원하는 경우도 많다. 따라서 치료 초기에 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 제네릭 약물의 사용 등으로 비용을 줄일 수 있다. 더 비싼 제제 사용시 적절한 용량을 2주 이상 사용한 후 계속 사용여부를 결정해야 한다. 국소제제의 경우 경구제제에 비해 가격이 비싸기 때문에 경구제제로 인한 부작용 발생이 높은 환자에서 고려될 수 있다.

약사 Point

1. 만성 골관절염 환자에서 아세트아미노펜은 325-650mg을 매 4-6시간 간격으로 복용하며, 1일 4g을 초과해서는 안 된다. 또한 만성 알코올 중독자, 간장애, 신장애 환자에서는 주의하여 투여해야 한다.
2. NSAIDs 사용 시 위장관 부작용을 감소시키기 위해 misoprostol 이나 PPI를 투여할 수 있다. 또한 심혈관 위험성이 있는 환자에서는 naproxen을 투여해야 한다.
3. 경구 마약성 진통제 사용 시 저용량의 한 가지 제제로 시작하고, 서서히 용량을 증가시키고, SR 제제를 사용하며 장기간 사용 시 의존성을 나타내므로 정해진 방법에 따라 복용하도록 교육하여야 한다.

참고문헌

1. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs 10th edition
2. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 9th edition
3. Conaghan PG, Dickson J, Grant RL, Guideline Development Group. Osteoarthritis: Care and management: NICE guidance CG177. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. 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(4):465-474.
5. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the

2006 Comparative Effectiveness Review.

6. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R, Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian Consensus Guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(5):481-496.
7. <http://www.arthritis.org>
8. <http://www.rheumatology.org>

