

항염증제 와 통풍 치료제

**(Nonnarcotic Analgesics, Anti-inflammatory Drugs
and the Treatment of Arthritis and Gout)**

한림대학교 의과대학 약리학교실
서 흥 원

학습목적

- 항염증 작용을 나타내는 약물의 작용기전, 약리작용, 부작용 및 이들의 임상용도를 기술한다.

학습 목표:

1. **Aspirin**의 약리 작용을 **acetaminophen**과 비교하여 설명한다.
2. **Aspirin**과 **acetaminophen**의 독작용 및 부작용을 설명한다.
3. 항염증 약물의 진통 효과와 **morphine**의 진통 효과에 대한 차이를 비교 설명한다.
4. **NSAID**를 화학유도체별로 분류하고 임상용도와 주요 부작용을 설명한다.
5. 통풍(**gout**) 치료에 쓰이는 약물들을 작용기전에 따라 분류한다.

참고 도서:

1. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition. (1996). Chapter 29.**
2. **Modern Pharmacology: The Fourth Generation of Progress, Edited by Craig and Stitzel, Eds**

비 스테로이드 항염증 제제

- **Aspirin (acetylsalicylic acid)**
- **Ibuprofen**
- **Diclofenac or equivalent**
- **Cox-2 selective NSAID (e.g. celecoxib)**

통풍의 치료를 위한 약물의 사용

- **Allopurinol**
- **NSAIDs**
- **Probenecid**

특성:

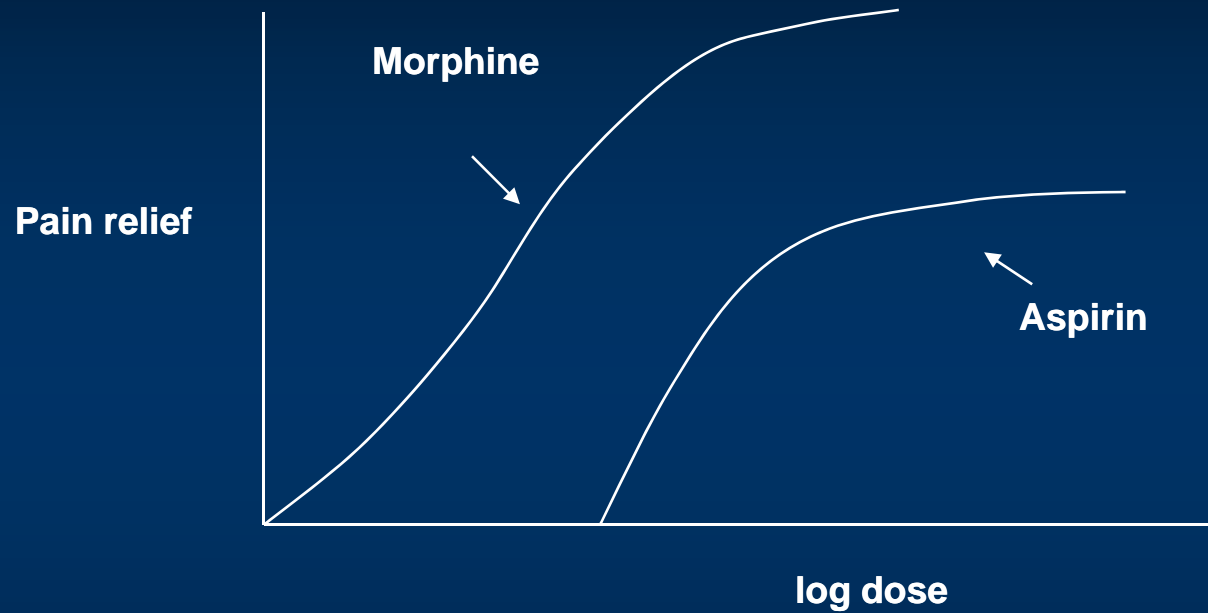
1. **Non Narcotic** - **opioid receptor**와 반응을 보이지 않음
2. **Non Steroidal** - **glucocorticoid** 혹은 **mineralocorticoid** 활성이 없음
3. **Anti-inflammatory**
4. **Antipyretic** - 증가된 **fever**를 억제
5. **Antithrombic** - **clotting time**의 증가
6. **Inhibit prostaglandin synthesis** - **cyclooxygenase** 억제

포함되어 있는 **Classical prototypic compounds**:

1. **Salicylates**; aspirin, Diflunisal
2. **Para-aminophenols**; acetaminophen
3. **Indoles**; indomethacin, sulindac, Tolmetin
4. **Aryl propionic acids**; ibuprofen, fenoprofen, naproxen, ketoprofen
5. **Fenamates**; mefenamic acid, meclofenamate
6. **Pyrazolon derivatives**; phenylbutazone, oxyphenbutazone
7. **Oxicams**, Piroxicam

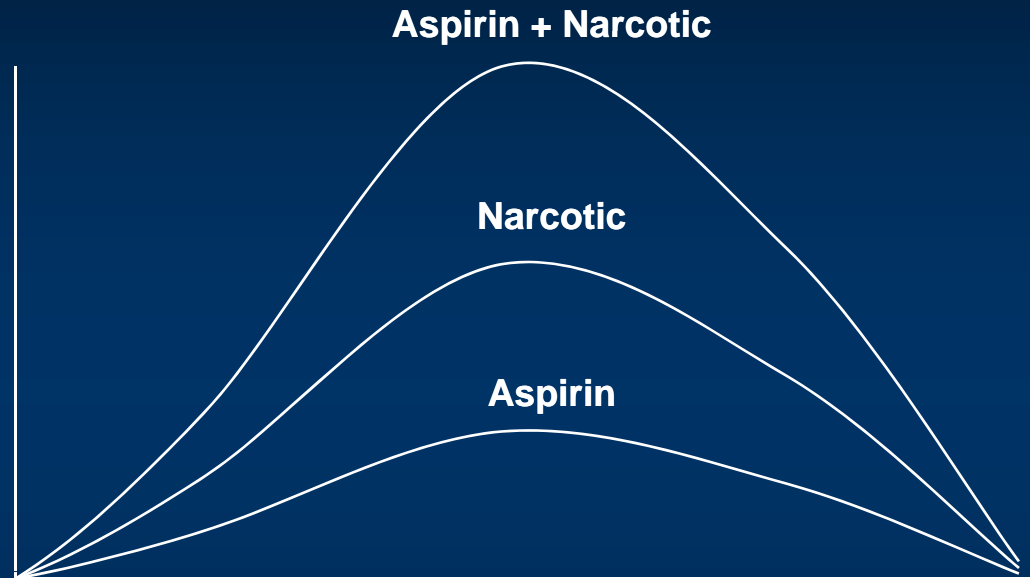
염증과 관련된 증상의 치료에 사용된다.

1. Nonnarcotic 진통 효과



1) Non-narcotic analgesics는 opioid receptor와 반응을 보이지 않음

1. Nonnarcotic 진통 효과 (cont.)



2) Narcotic와 non-narcotic analgesics의 효과는 **additive**이다.

3) **inflammatory** 원인으로부터의 **pain**의 relief에 **Primarily effective**이다.

<모르핀과 아스피린의 약리학적 비교>

	<u>Morphine</u>	<u>Aspirin</u>
진통 효과	Strong	Weak
통증 경감 타입	Any type of pain	Musculoskeletal pain
활성 매커니즘	Stimulation of opioid receptors	Inhibition of PG synthesis
항염증	No	Yes
해열	No	Yes
위치	Central	Central or peripheral
내성과 의존성	Yes	No

2. 비스테로이드

steroid receptor protein과 결합하지 않음

glucocorticoid 혹은 mineralocorticoid 활성을 가지지 않음

adrenal-pituitary axis와 상호작용 하지 않음

3. 항염증 활성

새로 합성된 prostaglandins의 억제에 의해 매개된 염증증상의 안정

3. 항염증 활성 (cont.)

Aspirin 은 irreversible fashion 에 cyclooxygenase을 억제한다.

cyclooxygenase는 aspirin에 의해서 아세틸화 되어 나타난다.

3. 항염증 활성 (cont.)

PG's가 대부분의 염증증상으로 저장되지 못하는 것은 cyclooxygenase의 억제에 의해서 저하되기 때문이다.

일반적인 치료에는 사용되지 못하지만, e.g. rheumatoid arthritis, 안정화시킬 수는 있다.

nonsteroidal analgesics의 모든 효과는 PG system 억제로 지금 설명되고 있다.

Paraaminophenols는 somatic tissues로부터 나온 cyclooxygenase를 억제하지 못하지만, neuronal tissues에서 나온 cyclooxygenase는 억제가 가능하다.

해열 효과

1. 증가된 체온은 저하시키지만, 정상적인 체온에는 효과를 보이지 않음
2. PGE1는 fever를 유도; salicylates는 PGE1의 형성을 억제
3. Leukocytes 체온을 증가시키는 hypothalamus에서 작용하는 pyrogens을 분비; salicylates는 PG-mediated mechanism을 차단하여 pyrogen을 분비하여 예방한다.
4. Salicylates는 cutaneous blood flow를 증가시킨다.---- heat loss 또한 evaporation에 의한 열 손실에 따라 sweating을 증가시킨다.

항혈전 효과

1. platelet aggregation를 예방 (transacetylation는 명확한 mechanism이다).
2. 1 therapeutic dose후 마지막 4~7일에 효과를 보임.
3. 일시적인 ischemic attack에 사용.

부작용과 PG synthesis 억제제의 Adverse RXS

1. 과민반응

- **mild skin reactions**에서 **anaphylactic shock**까지를 말함
신용할만한 **skin test**가 이루어지지 않았다. **Asthmatics**는 대부분의 **severe reactions**과 함께 보통 나타난다. 모든 종류의 **non-narcotics**과 함께 **cross-react**의 대부분이 화학구조가 다르다.

2. 위장 출혈

- a. **salicylates**를 섭취하는 인구의 **65%**정도에서 일어나지만, 수가 적거나 대수롭지 않은 규모이다.
- b. **ulcer**증상 환자들은 **aspirin** 섭취를 피해야 한다.

3. 소화 불량증

- a. **bleeding**과는 관련이 없음
- b. 충분한 음용수와 함께 **asprin**을 섭취하면 최소화 할 수 있다.

4. 출혈의 증가

5. 분만의 지연

살리실산 중독증

1. **blood levels**이 20 mg percent에 도달하면 나타난다.

2. 살리실산 중독증의 타입별 특성;

tinnitus

deafness

hyperventilaion (increased depth and rate)

rapid pulse

severe headache

mental clouding

RX - 약물 중단

극심한 독성

1. 보통 **accidental ingestion** 또는 **suicidal attempts**의 결과와 같이 일어난다.
2. **Signs and symptoms of salicylism**의 증상과 증후는 **hallucinations** 와 **dizziness**를 수반한다.
3. **Sequence of events;**

Phase I **hyperventilation --- respiratory alkalosis**
polyurea --- dehydration 과 fever

Phase II **acid intermediates의 생산 증가 (lactate and ketone bodies)---**
Metabolic acidosis, polyurea, decreased plasma Na and K, hyperglycemia

Phase II 는 중독된 **children**에게서 나타나지만 성인에서는 그렇지 않다.

Treatment - Largely supportive
Cautious use of alkali
Prevent further absorption
Hemodialysis

***** children**에게서 **aspirin**은 **Reye's syndrome**의 전개가 나타날 수 있다.

살리실산염과 요산염 Excretion

1. 많은 양의 salicylate은 uricosuric이 나타날 수 있다. (urine urate이 증가 됨).
2. 적은 양의 salicylate (1-3g/day)은 종종 urate retention가 나타날 수 있다.
3. Salicylates은 probenecid 또는 sulfinpyrazone의 uricosuric action을 차단 한다.

Acetaminophen (tylenol, datril)은 대부분 넓은 범위에 사용:

1. Antipyretic and analgesics은 anti-inflammatory action에 유의성을 보이지 않았다.

a) Acetaminophen은 brain homogenates에서 prostaglandin biosynthesis를 억제한다.

b) PGs의 Peripheral (i.e. non-CNS) biosynthesis는 acetaminophen에 의해서 억제되지 않지만, aspirin에 의해서 억제된다.

2. plasma urate에 영향을 주지 못한다.

3. GI irritation 또는 bleeding에 현저하지 못하다.

4. Therapeutic에 적은 side effects를 가진다.

Acetaminophen (tylenol, datril) 은 대부분 넓은 범위에 사용 :

5. Toxic 과다복용은 치료하기가 어렵다.

--- liver damage의 원인이 되며, 되돌릴 수 없다!

a) Hepatotoxicity은 acetaminophen 10-15 g (200-250mg/kg) 농도의 단일 섭취 후에 일어날 것이다.

b) Death는 보통 25 g이거나 더 많은 양과 관련이 있다.

c) 처음 24 hr동안 nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain이 일어나고 일주일 동안 지속된다.

d) Hepatotoxicity는 2-6일 이내에 나타나는데, liver protein에 N-acetyl-p-benzoquinoneimine의 covalent binding 때문이라고 믿고 있다. Liver에서 glutathione의 정상수준은 reactive intermediate의 발생된 수준이 치료에 활용하는데 충분하다.

e) alcohol 또는 cimetidine의 동시 투여는 acetaminophen의 효과로부터의 보호작용이 나타난다.

<aspirin과 acetaminophen의 약리학적 비교>

	<u>Aspirin</u>	<u>Acetaminophen</u>
통증의 유형		
episiotomy	Same	Same
post-orthopedic surgery	Same	Same
unresectable cancer	Same	Same
post-oral surgery	Same	Same
해열	Same	Same
신장병	Found in chronic abusers and overdose	Rare
지혈		
bleeding time	Increase	No change
platelet aggregation	Decrease	No change
protein binding	High	Very low
GI bleeding	Yse	No
호흡	Decrease in over dose	No change in overdose
간 효과	None	Hepatotoxicity in overdose
염증	Effective	Ineffective
PG 생합성의 억제	CNS and peripheral	CNS only

기타 비스테로이드 항염증 제제

아스피린과 비슷한 약물들의 항염증 활성.

1. Phenylbutazone, oxyphenabutazone

Phenylbutazone은 severe arthritic conditions의 처치에서 특별한 효과를 보였으나, 많은 analgesic 효과를 보이지는 않았다.

이것은 sodium retention이 원인이며, congestive disorders를 악화 시킬 수 있다. 오직 blood clots과 short-term therapy에서 사용되어야 한다.

2. Indomethacin, sulindac

Indomethacin는 anti-inflammatory drug로 효과적이지만, GI distress와 bleeding이 원인이다. arthritis 치료에 이용.

3. Ibuprofen, fenoprofen, naproxen

Newer compound는 GI 보다 적은 side effects를 가지고 있다. Arthritis 와 dysmenorrhea 치료에 이용.

4. Mefenamic acid, meclofenamate

몇몇 연구들에서 다른 새로운 agents보다 side effects의 발생이 높은 것으로 보여진다.

5. 기타

ASA 보다 약간의 부작용이 따르지만, 최근 이론에 의하면 치료법과 부작용 모두에서 **cyclooxygenase** 억제와 관련된다고 함.
환자 수용상태의 대부분이 중요.

6. Dimethylsulfoxide (DMSO)

- **Industrial solvent, veterinary preparation**
- 염증 상태에 따른 공인된 **NOT FDA**.
- 간질성 방광염의 **bladder instillation**을 위해 오직 **50% solution**만 승인 .
- **compounds**의 투과성 증가를 위해 좋은 물질
- **soft tissue**의 급성 염증의 고통 경감
: **70-90% solution** 일부 적용.
- 몇몇 **allergic** 반응에 연구.
- **Double blind studies suggest above 70% solution required**
Mast cells의 **degranulation** 동안 많은 부작용

7. Gold aurothioglucose, aurothiomalate, aevanofin

- **macrophage phagocytosis** 억제
- **proliferation** 억제
- **PG synthesis** 억제
- **Serious toxicity in 10% of patients blood dyscrasias**
- 신장 또는 간장 질환에서 사용을 금함

8. Penicillamine

통풍성 관절염의 요산 배설 촉진제 치료요법

I. 일반적인 고려사항:

- 통풍은 고요산혈증과 요산뇨증으로 이끄는 **uric acid**의 과도한 생산에 관련된 신진대사질환이다.

II. 통풍의 증상:

관절염, 극심한 통증과 부기, 관절낭액과 신장에서의 요산염 결정

II. 발생 정도:

IV. 주된 영향:

신장 관련 - 요산 결정 퇴적물 "Tophi"
- 신부전.

고뇨산혈증 - 통풍의 근본적인 특징

V. 요산의 혈청 레벨:

보통 2-5 mg%

통풍 6-16 mg%

VI. 통풍성 관절염의 단계

- 1) 급성 단계
- 2) 관절염 사이기 단계
- 3) 만성 결절성 단계

A) 급성 단계

1. 연중 몇 일의 24시간 중에 몇 시간에서 때때로 나타남
2. 잠자는 시간 동안 높은 발생율을 보임
3. 관절 낭액, 부종, 염증에 의해 동반되어 관절안으로 유출
4. 몇 주 동안 또는 몇 일 동안 예측할 수 없게 지속됨

B) 관절염 사이기 단계

1. 한번 급성 발병이 된 후, 다음 발병까지의 단계
a subsequent attack occurs
2. 일반적으로 같은 관절에 재발함

C) 만성 결절성 단계

1. 하나 또는 여러 개의 **tophi**가 나타남
2. 관절의 급성 발병 부분은 보통 **tophi** 부분임.

VII. 임상적 통풍의 종류

1. 최초의 또는 유전적 통풍 -- a hereditary type which is found in families
2. 재발 -- 몇몇 요소에 기인한 조건으로 고뇨산 혈증 생성이 알려져 있음.
예 : thiazide diuretic or lead intoxication

VIII. 통풍 발병에 영향을 미치는 요소

1. 가족력
2. 남성 또는 폐경기 후 여성
3. 마르거나 비만한 경우
4. 과도한 알코올 섭취
5. 확실한 임상적 조건,
예 : 고혈압, 당뇨병, 고리포 단백혈증 (과지 단백증)

IX. 통풍의 치료

A. 통풍성 관절염의 급성 발병

1. Colchicine

- 약리학

- a) 항염증 활성 (선택적)
- b) 염증 부분으로 과립성백혈구의 **migration** 억제
- c) **lactic acid** 생성의 감소

- 기질

- a) 경구 투여에 따른 **GI tract**
- b) 간에서의 **Deacetylation**
- c) **urine**과 **feces**에서의 **Excretion**

- 독성 증상과 부정적인 반응

- a) **NVD**와 복통 (잠복기)
 - b) 수성설사 와 피설사
 - c) **Fluid**와 전해질 상실
 - d) 신장손상
 - e) 무과립구증 탈모 (만성 치료시)
- 치료: **Morphine**과 **atropine**

IX. 통풍의 치료(cont.)

2. Phenylbutazone (Butazolidin)

독성의 이유로 3일동안 제한적으로 사용

- 약리학

a) 항염증

b) Mild uricosuric 활성 (요산 재흡수와 관련)

- 부작용

a) Na⁺의 정체; 부종; 과체중

b) 무과립구증

3. Indomethacin (Indocir)

- 약리학

a) 강력한 항염증

b) 요산뇨증 없음

- 매커니즘

a) 운동성 다형핵 백혈구 억제

b) 투과성 요소 진압

4. Corticotropin (ACTH) 과 Corticosteroids

염증 반응의 Non-specific 억제

Disadvantage - prompt relapse after discontinuation

IX. 통풍의 치료(cont.)

B. 만성 통풍의 장기 치료: 요산 분비 증가

1) Probenecid (Benemid)

- 약리학

- a) 요산의 renal tubular 재흡수 억제

- b) GI tract 흡수

- c) Protein 결합 - 90%

- d) Glucuronide conj. - urinary excretion

- 뜻밖의 반응

- a) GI 자극 흥분

- b) 과민반응

- c) 중추신경계 자극; 경련

2. Sulfipyrazone (Anturane)

- 약리학

- a) probenecid 보다 더 강함; 비슷한 매커니즘

- b) 진통 또는 항염 작용 없음

- c) Protein 결합 - 98%

- d) N-P-hydroxylation

- probenecid과 비슷한 독성

ALLOPURINOL (ZYLOPRIM)

- 활성 매커니즘

: **xanthine oxidase** 억제에 의한 요산의 합성을 방해

- 약리학

- a) 경구 흡수

- b) 신장에 의한 **alloxanthine-excreted** 대사작용

- 독성

과민반응 - 가려움, 발진, 열

- 환자들에게 치료로 사용

- a) 심각한 만성 고뇨산혈증일 경우

- b) **uricosurics fail to act** 일 경우

- c) 신장기능에 장애가 있는 경우

- d) **thiazides**과 항암제에 의한 고뇨산혈증일 경우
(**mercaptourine, azathioprine**)