

Coxibs의 임상적 이해

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Clinical Understanding of Coxibs

Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

The cyclooxygenase (COX) inhibitors are the most common drugs used worldwide. COX, also known as prostaglandin endoperoxide synthase, is the key enzyme required for the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. Two COX isoforms have been identified, COX-1 and COX-2. In many situations, the COX-1 enzyme is produced constitutively (e.g., in gastric mucosa), whereas COX-2 is highly inducible (e.g., at sites of inflammation and cancer). And COX-1, which is largely associated with physiological functions, and COX-2, which is largely associated with pathological functions. Traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit both enzymes, and a new class of COX-2 selective inhibitors (Coxibs) preferentially inhibit the COX-2 enzyme. Because of the pivotal role of COX in the inflammatory processes, NSAIDs that suppress COX activities have been used clinically for the treatment of inflammatory diseases/syndromes; however, traditional NSAIDs exhibit serious side effects such as gastrointestinal damage and hypersensitivity owing to their COX-1 inhibition. The COX-2 selective inhibition was designed to minimize gastrointestinal complications of non-selective inhibition. However, this exclusive COX-2 inhibition associated with serious cardiovascular events, for causing an imbalance between prostacyclin and thromboxane production.

(J Pain Auton Disord 2014;3:52-59)

KEYWORDS

Cyclooxygenase, Cyclooxygenase-2, Coxibs

서론

비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)는 급성과 만성 통증의 치료를 위해 임상에서 가장 흔히 처방되는 약 중의 하나이다. 이런 약제들은 다양한 화학적 구조를 가지고 있으나 공통적으로 cyclooxygenase (COX)를 억제하는 특성을 통해 진통작용을 일으킨다. 그러나 NSAIDs는 좋은 진통효과는 가지고 있으나 위궤양(gastrointestinal) 궤양이라는 흔한 부작용으로

인해 사용이 일부 제한된다. 이런 부작용을 줄이기 위한 연구 결과 1990년대 초에 두 가지 COX isoform이 규명되었다. COX-1은 구조적인 isoform이고 COX-2는 염증이나 통증 등에 의해 유도되는 isoform이다(Table 1). NSAIDs는 COX-1과 COX-2를 비선택적으로 억제하므로 위장관계 부작용이 잘 생길 수 있다. 이런 부작용을 줄이기 위한 연구 결과 1999년에 선택적으로 COX-2만 억제하는 약인 Celecoxib와 Rofecoxib가 개발되었다. 이런 약의 개발에 대해 초기에는 모두 큰 기대

Received: July 14, 2014 / Revised: July 16, 2014 / Accepted: July 16, 2014

Address for correspondence: Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4267, Fax: +82-53-654-9786, E-mail: dklee@cu.ac.kr

를 가졌으나 일부 약에서 심혈관 부작용이 나타나 퇴출되기도 하였다(Table 2).¹⁻³

Table 1. Known and potential processes involved with COX-2 upregulation

Inflammation
Pain
Fever
Ovulation, pregnancy, and childbirth
Renal function
Bone metabolism
Tissue repair
Myocardial infarction
Stroke
Atheroma
Diabetes
Diabetic retinopathy
Allograft rejection
Urogenital disease
Alzheimer's disease
Cancers:
Familial adenomatous polyposis
Colorectal
Prostate
Pancreatic
Skin
Head and neck
Esophagus
Breast
Lung

COX, Cyclooxygenase.

본 론

1. Prostanoid 생산

아라키돈산(arachidonic acid)은 식사를 통하거나 또는 간접적으로는 리놀렌산(linoleic acid)이 전환되어 생기는 필수 지방산이다. 이 지방산은 eicosanoids로 알려진 생체 화합물의 전구물질이다. 생물학적 강도 때문에 아라키돈산은 세포막의 인지질과 에스테르화(esterification)를 통해 세포 내에 아주 소량 존재한다. 따라서 자유 아라키돈산 이용도는 eicosanoids 생산을 조절하는 단계로 이해된다. 아라키돈산은 phospholipase A₂ 효소의 활동을 통해 혈장막으로부터 분비된 후 COX로 불리는 prostaglandin G/H synthase에 의해 대사성 단계가 진행된다.

COX 효소는 COX-1과 COX-2로 나눈다. 이 효소는 아라키돈산으로부터 불안정한 prostaglandin endoperoxide (PGH₂)를 만든다. PGH₂는 PGI synthase와 TXA synthase의 효소작용과 PGD isomerase, PGE isomerase 및 PGF isomerase를 통한 비효소 작용을 통해 thromboxane과 prostanoids로 알려진 prostaglandin D, E, F 및 I 같은 다양한 물질들을 만들어 생체반응에 관여한다. 그러므로 COX는 prostanoids 생산에 중요한 역할을 한다(Fig. 1).

Prostanoids는 중요한 염증 매개체(mediator)이다. 특히 prostaglandin PGE₂와 PGI₂는 강력한 혈관확장제이며, 또한 histamine과 bradykinin 등에 의해 매개되는 투과성(permeability)을

Table 2. Selective COX-2 Inhibitors

Compound (commercial name)	Year of appearance	Situation	Oral bioavailability	Half-life (h)	T max (h)	IC ₅₀ Ratio ^c
Rofecoxib ^a (Vioxx)	1999	Removed in 2004	92-93%	17	2-3	272
Celecoxib ^a (Celebra)	1999	Available in market	22-40%	12	2-4	30
Valdecoxib ^a (Bextra)	2001	Removed in 2005	83%	8	2-3	51
Parecoxib ^a (Bextra IM/IV pro-drug of valdecoxib)	2001	Hospital use only	—	0.3	IV: 0.04 IM: 0.2	51
Etoricoxib ^b (Arcoxia)	2002	Dose of 120 mg removed in 2008	100%	22	1	344
Lumiracoxib ^b (Prexige)	2005	Removed in 2008	74%	4	2-3	700

^a1st generation of Coxibs.

^b2nd generation of Coxibs.

^cRatio of values of IC₅₀ (IC₅₀ COX-1/IC₅₀ COX-2; the higher the value, the higher the COX-2 selectivity).

IC₅₀, necessary concentration of the drug to inhibit 50% of COX-1 or 50% of COX-2; COX, Cyclooxygenase; IM, intramuscular; IV, intravenous.

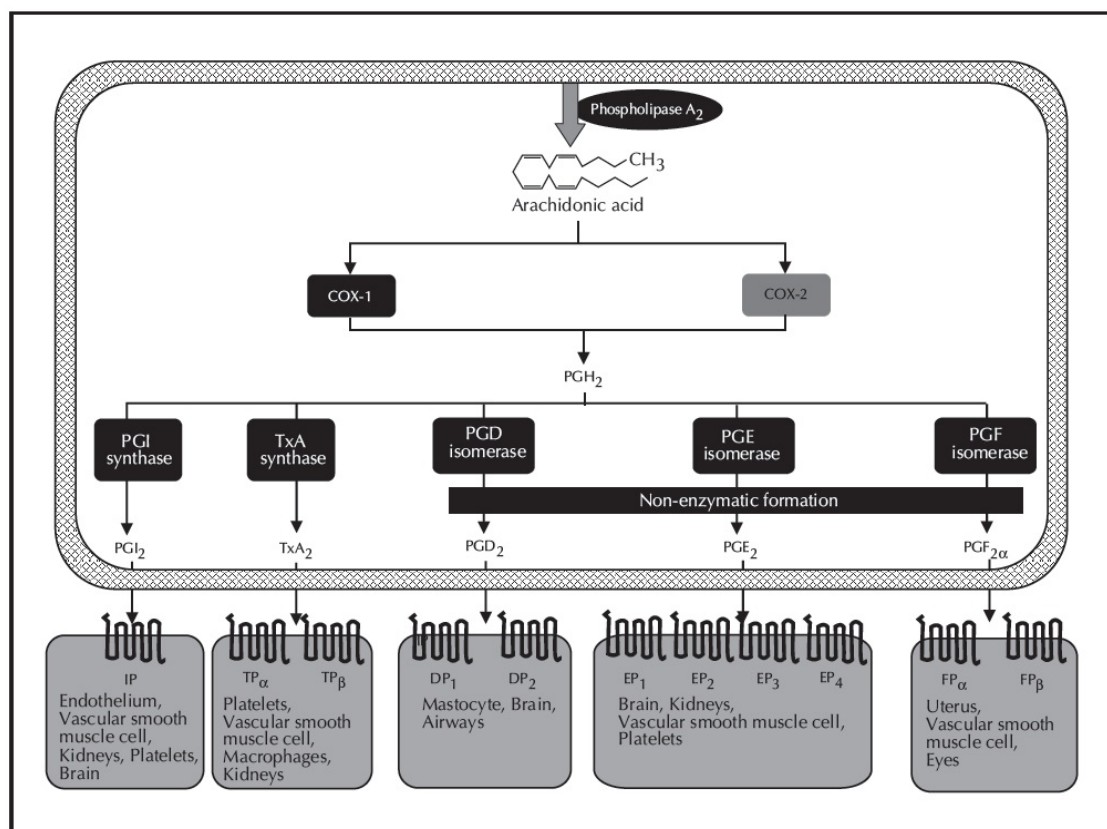


Figure 1. Mediators derived from cyclooxygenase (COX) and site of action. Arachidonic acid, which is normally esterified to membrane phospholipids, is released by the action of phospholipase A₂ enzyme. Once released, arachidonic acid can be converted to several biologically active compounds by the initial action of COX-1 or COX-2 enzyme and sequentially, by other tissuespecific enzymes and also by non-enzymatic mechanisms. The produced prostanooids (PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂ and TXA₂) exert their main effects by the activation of 7-transmembrane receptors.

증가시키는 기능을 하므로 임상에서 중요하다. 더구나 histamine과 bradykinin, 상승작용(potential)을 하므로 이런 물질들은 통각과민(hyperalgesia)에도 관여한다. Prostanoids는 G-단백과 결합한 수용체를 통해 효과를 나타내며, 다양한 세포내 신호전달 통로를 활성화한다.

1970년대 초기에 acetaminophen이 인체의 다른 조직보다도 특히 뇌의 COX 활동을 억제한다는 것이 밝혀졌다. 따라서 뇌에 있는 COX 효소가 특히 acetaminophen에 선택적으로 반응한다고 생각되었으며, 그 후 개의 뇌피질에서 이 효소를 COX-3라고 했으나 결국 이것은 COX-1의 일종이라고 밝혀졌다.

NSAIDs는 COX 효소를 억제하여 통증, 열 및 염증을 호전시킨다. NSAIDs는 크게 전통적인 것과 선택적 억제제로 나눌 수 있다. 선택적으로 COX-2만 억제하면 전통적인 NSAIDs에서 흔히 나타나는 소화기 부작용을 줄일 수 있다. 그러나

선택적으로 COX-2만 억제하면 혈전인자의 불균형을 일으켜 심혈관 합병증을 유발시킬 수도 있다.¹⁻³

2. 심혈관 합병증의 생물학적 기전

prostanoids는 아라키돈산으로부터 COX에 의해 생산되는 지질 매개체 군이다. PGI₂는 심혈관계의 항상성(homeostasis)을 조절하는데 가장 중요한 prostanoids로서 강력한 혈관확장제이며 더불어 혈소판 응집, 백혈구 부착 및 혈관 내 민무늬(smooth) 근육 세포 증식을 억제하는 기능을 한다. 따라서 PGI₂는 죽종형성(atherogenic) 과정을 방어하는 역할을 한다. 그러나 thromboxane A₂ (TXA₂)는 혈소판 응집, 혈관축소 및 혈관 증식을 일으킨다. 따라서 혈소판으로부터 생산되는 TXA₂와 내피세포로부터 생산되는 PGI₂ 사이의 균형이 심혈관 건강

에 아주 중요하다(Fig. 2).

PGI₂와 TXA₂ 사이의 균형이 심혈관 건강에 중요하다는 사실은 아스피린 연구에서 처음 밝혀졌다. 아스피린은 COX-1 효소의 활동 부위를 아세틸화(acetylation) 함으로써 비가역적인 억제제를 일으킨다. 수시간 내에 새로운 COX-1 효소를 생산

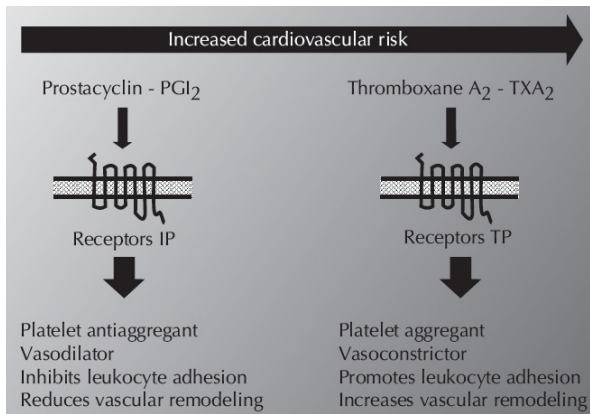


Figure 2. Vascular effects of prostacyclin (PGI₂) and thromboxane A₂ (TXA₂). Prostacyclin and thromboxane have opposite effects on the cardiovascular system.

하는 내피세포와는 다르게, 혈소판에는 핵이 없으므로 억제된 효소를 재생시킬 수가 없다. 따라서 아스피린은 혈소판 COX-1의 억제를 통해 아라키돈산의 대사를 영원히 억제한다. 한편 혈소판에는 COX-2가 없다는 사실도 중요하다. 때문에 아스피린 정량을 쓰면 COX-1은 억제하지만 내피세포의 COX에는 영향이 거의 없다. 따라서 아스피린은 혈소판에 의한 TXA₂의 생산을 줄이지만 내피세포에서 생산되는 PGI₂에는 거의 영향이 없다. 그 결과 PGI₂는 항혈전작용을 잘 일으키게 된다. 따라서 뇌경색의 위험성이 큰 환자에게 저용량의 아스피린을 매일 쓰면 혈전 발생을 줄일 수 있다.

이론적으로 COX-2는 조직에 항상 있는 것이 아니고 염증 반응이 있을 때만 나타나므로 혈관 염증이 없는 사람에서는 COX-2를 선택적으로 억제해도 PGI₂와 TXA₂ 사이의 균형에는 문제가 없을 것으로 생각되었다. 그러나 COX-2는 염증과정 뿐만 아니라 생리적 조건하에서도 혈관세포를 포함한 일부 조직에 존재한다는 것이 알려졌다. 건강인에서 선택적 COX-2 억제제를 쓰면 prostacyclin (PGI₂) 생산이 줄어든다. 건강인에서 PGI₂의 60-70%는 COX-2를 통해 만들어진다. 따라서 COX-2

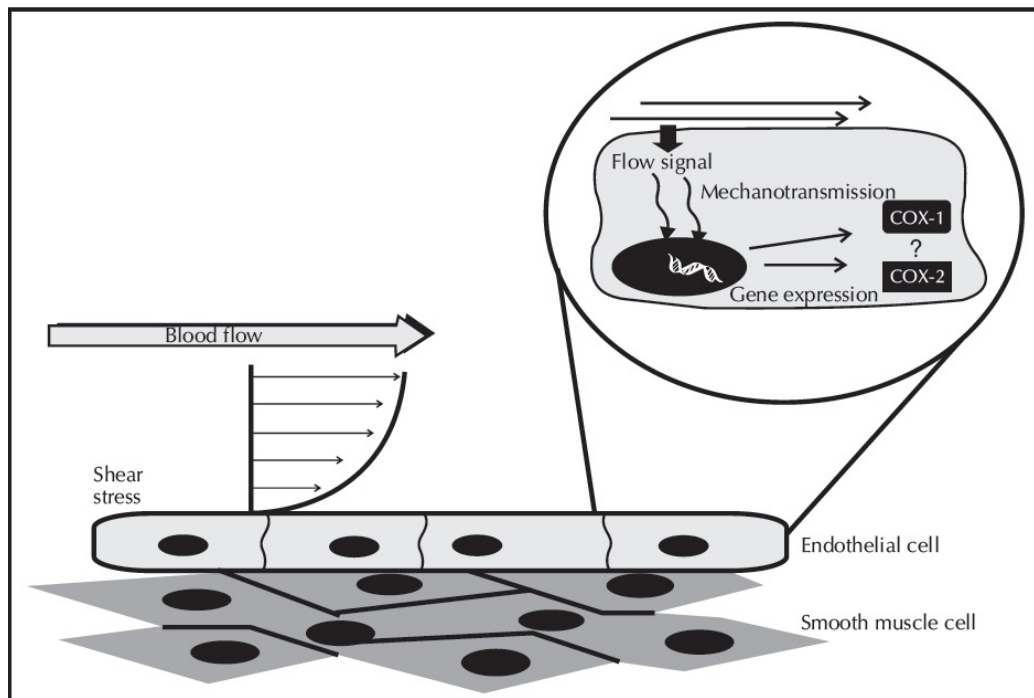


Figure 3. Shear stress effect (parallel to the surface of endothelial cells) generated by blood flow. The mechanical stimulus generated by blood flow in the endothelial cell can activate signal transduction factors, which in turn can lead to increased COX expression. COX, Cyclooxygenase.

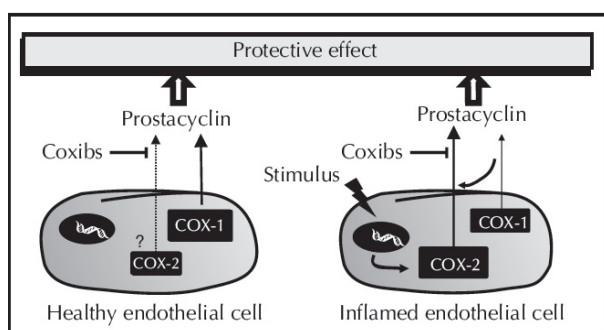


Figure 4. Balance between pro-atherogenic and anti-atherogenic mediators. In a normal state (healthy endothelial cell), PGI₂ production is largely dependent on COX-1. However, in a vascular injury situation (inflamed endothelial cell), COX-2 expression is induced in endothelial cells, contributing to PGI₂ production, in opposition to the atherogenic effects of TXA₂ produced by COX-1 from the platelets. The use of selective anti-inflammatories for COX-2 (Coxibs) may reduce PGI₂ production, generating an imbalance between TXA₂ and PGI₂. COX, cyclooxygenase.

는 혈관내피의 주요 COX isoform으로 정상 순환에서 prostacyclin 생산에 직접적으로 관여한다. 이런 사실은 처음에 생각하던 것처럼 COX-2는 염증과정 중에만 표현된다는 것과 다르다. 일부에서는 혈관속을 흐르는 혈액의 압력과 운동에 의한 전단(shear) 스트레스에 의해 COX-2가 발현된다고 주장한다. 기계적 스트레스 없이 배양한 내피세포에서는 COX-2가 없다는 사실이 이런 이론을 뒷받침한다(Fig. 3).

COX-2는 내피세포에서 항상 표현되는 효소라고 알려져 있지만 이런 표현이 항상 일정하게 일어나는 것은 아니다. 면역조직화학 분석을 해 보면 건강인의 혈관에서는 주로 COX-1이 나타나고 일부에서 COX-2가 표현된다.

건강인의 혈관에서 항상 일정하게 COX-2가 표현되는 것은 아니지만 죽종형성이 되는 병변에서 COX-2 표현이 증가되는 것은 사실이다. 급성 심장동맥 증후군 또는 혈관 중재(intervention)환자의 소변에서 PGI₂ 대사물이 증가한다는 사실도 밝혀졌다. 이런 사실은 인체에서 혈전을 예방하기 위한 혈관 방어 기전이 작동되는 것이라고 이해된다. 한편 혈소판에서는 COX-2가 표현되지 않는다. 따라서 COX-2 억제제는 혈소판에서 생산되는 TXA₂ 생산을 억제하지 않는다. 결론적으로 COX-2에 의한 PGI₂ 생산 억제는 TXA₂과 PGI₂ 사이의 균형이 깨지므로 혈전 가능성을 높아지게 된다(Fig. 4).^{3,4}

3. 전통적 NSAIDs의 심혈관 위험

COX isoform의 선택성은 약제마다 차이가 있다. 심지어는 COX-2의 선택적 억제제도 과량을 쓰면 COX-1를 억제한다. Diclofenac은 저용량에서는 비선택적이지만 COX-2만 선택적으로 억제하기도 한다. 또한 전통적 NSAIDs라고 분류는 되지만 이런 약도 Celecoxib처럼 COX-2만 선택적으로 억제하기도 한다. 따라서 모든 항염제는 선택적 COX-2 억제제이든지 아니든지 정도의 차이는 있지만 심혈관 부작용 위험을 증가시킨다. 따라서 Coxibs와 전통적 NSAIDs는 고용량을 장기간 쓰면 심장병 위험을 증가시킨다. 그 결과 심혈관 위험성과 소화기 보호작용의 장점을 고려하여 Coxibs 사용을 결정하는 것이 바람직하다. 특히 전통적인 비선택적 항염제 중 Diclofenac 및 Ibuprofen과 COX-2 선택적 억제제인 Etoricoxib 및 Lumiracoxib를 장기간 쓰면 심혈관병이 더 많이 증가한다. 또한 심혈관 질환의 위험성은 비선택적 억제제를 쓸 때 더 심하다고 한다. 또한 전통적 NSAIDs와 Coxibs는 사용량에 비례하여 혈압을 상승시킨다. 이것은 수전해질(hydroelectrolytic) 균형 변화와 혈관 반응성 때문에 생긴다고 한다. 따라서 이런 약들은 혈전 위험성 외에도 혈압을 상승시켜 심혈관 합병증의 위험을 증가시킨다.^{2,6}

4. Coxibs의 생산과 퇴출

장기간 NSAIDs를 복용하다보면 위장관 합병증이 가장 큰 문제이다. 이런 합병증은 COX-1에 의해 생산되는 prostanoids의 억제로 인해 위상피 세포 보호작용이 줄어들기 때문이다. 이런 와중에 COX-1과는 달리, 조직에 상존하는 것이 아니고 염증 매개체에 의해 발현되는 새로운 효소인 COX-2가 발견되어 열광하게 되었다. COX-2는 염증과정 중에 prostaglandin 생산에 가장 중요한 역할을 한다는 사실도 밝혀졌다. 한편 COX-1은 많은 조직에 상존하면서 항상성을 유지하는 기능을 하면서 위생창자 점막을 보호하는 작용을 한다. 이런 사실을 근거로 유추하면 COX-2만 선택적으로 억제하면 전통적인 항염제의 위장관 부작용을 줄일 수 있으면서 항염, 진통 및 해열 효과를 기대할 수 있을 것이라고 생각되었다.

그 결과 1996년 최초의 선택적 COX-2 억제제인 Celecoxib와 Rofecoxib를 시판하게 되었으며, 그 후 Lumiracoxib와 Etor-

coxib가 나타났다. 그러나 Coxib가 소화기 보호라는 장점만 있는 것이 아니라 심혈관 합병증 위험도 증가한다는 사실이 밝혀지게 되었다. 따라서 Rofecoxib는 2004년, Valdecoxib는 2005년 시장에서 퇴출되었다(Table 2).^{3,7}

5. Coxibs의 소화기 부작용에서의 효과

NSAIDs는 통증을 완화하고 염증을 억제하기 위해 전 세계적으로 널리 쓰인다. 그러나 NSAIDs는 확실한 장점에도 불구하고 복용 환자 중 1-2%에서는 높은 사망률과 연관될 정도로 중증 합병증을 일으킨다. 부작용 중 가장 흔한 것은 소화기, 심혈관 및 신장 합병증이다. 소화기 부작용으로는 명치 통증, 가슴쓰림(heartburn), 메스꺼움, 역류, 위팽창(bloating) 및 설사 등으로부터 출혈, 천공 및 막힘 같은 심각한 합병증도 있다. 이런 소화기 합병증은 식도부터 대장까지 어디에서나 생기며 NSAIDs 복용 환자의 5-50%에서 소화기 불편함을 호소한다. 따라서 소화기 부작용을 줄이기 위해 histamine (H₂) 수용체 길항제, prostaglandin 유사물질(misoprostol) 및 proton 펌프 억제제(proton pump inhibitor, PPI) 등이 쓰인다. Histamine (H₂) 수용체 길항제를 과량 쓰면 NSAIDs에 의한 샘창자 궤양에는 도움이 되지만 위궤양에는 효과가 없다. Misoprostol이 NSAIDs에 의한 궤양의 예방에 인정은 받았으나 경련(cramping)과 설사 부작용으로 인해 널리 쓰이지 못하고 있다. 그러나 PPI는 샘창자 궤양의 예방에 널리 쓰이고 있다. 결론적으로 선택적 COX-2 억제제는 NSAIDs와 PPI를 같이 쓰는 것에 비해 천공, 막힘, 출혈, 또는 설사 등의 소화기 부작용을 줄이는데 더 나은 효과를 보인다. 그러나 소화불량의 위험은 NSAIDs와 PPI를 같이 쓰는 경우에 더 적다고 한다. 따라서 통증 조절과 항염 효과를 기대하면서 소화기 부작용을 줄이기 위해선 개인의 상태에 따라 적절하게 약제를 선택해야 한다. 그러나 아직도 선택적 COX-2 억제제와 NSAIDs, PPI를 같이 쓰는 것이 작은 창자와 큰 창자에 서로 어떤 장단점이 있는지에 대해선 더 많은 연구가 필요하다.^{1-3,8}

6. 근골격계 통증 관리에서 Coxibs의 역할

NSAIDs 중 Loxoprofen은 잘 알려진 속효성 진통제로서 위 점막에 직접적인 해가 적어 임상에 널리 쓰이고 있다. Celec-

oxib는 류마티스 관절염, 골관절염 및 강직성 척추염 등에서 Loxoprofen 같은 NSAIDs와 비슷하거나 보다 더 빠른 효과를 보이며 증상성 소화기 궤양과 출혈 발생도 더 적었다. 또한 심혈관 합병증도 Loxoprofen이나 속임약보다 높지 않았다. 따라서 대표적인 선택적 COX-2 억제제인 Celecoxib는 Loxoprofen 같은 전통적인 NSAIDs보다 류마티스 관절염, 골관절염 및 허리 통증에 더 효과적이고 안전하다고 한다. Celecoxib는 통증성 관절염에서 200-400 mg/day 정도 쓰면 효과적이고 복용하기도 편하다. Celecoxib의 심혈관 합병증도 일정하게 나타나지 않으며, 그 위험성은 용량에 비례하고 또한 800 mg/day 이상 같이 아주 과용량을 썼을 때 생긴다고 한다. 만약 Celecoxib를 적절한 용량을 쓰면 혈전성 심혈관 합병증, 신혈관 독성, 간 독성 및 과민성 반응은 NSAIDs보다 적거나 비슷하다고 한다. 특히 Celecoxib는 NSAIDs에 의한 소화기 위험성이 높거나 치료반응이 적거나 또는 약을 복용하기 힘든 경우에 우선적으로 쓰인다. 그러나 모든 Celecoxib를 포함한 Coxibs나 NSAIDs는 일단 환자의 소화기, 심혈관 및 신장 등에 대한 평가 후 최소량을 단기간 쓰는 것을 원칙으로 처방하는 것이 좋다.^{2,7,9-11}

7. Coxibs와 우울증과의 관계

일부 연구자들은 우울증에서 COX-2활동이 증가된다는 것을 알기 전부터 이미 COX-2 억제제를 사용했다. 그들은 우울증이 염증성 질환이므로 COX-2 억제제 같은 항염제가 효과가 있을 것이라고 생각하였다. 그 후 COX-2 억제제는 신경염증을 줄이고 신경을 보호하지만 심혈관 질환을 악화시킬 수도 있다는 사실이 밝혀진 이후에도 사용되었다. 그러나 최근 우울증에서 COX-2 같은 한 가지 면역염증 경로만 목표로 할 것이 아니라 다양한 경로를 목표로 하는 치료 전략을 구상하게 되었다. 그런 경로로는 1) 염증성 경로, 2) cell mediated immune (CMI) 경로, 3) oxidative and nitrosative stress (O&NS) 경과, 4) 산화방지제(antioxidant) 방어 저하, 5) 사립체 경로 및 6) 신경 진행(progression) 등이 있다(Fig. 5). 항우울제의 임상적 효과는 이런 여섯 가지 경로에 어떤 영향을 미치는가에 따라 나타난다. 따라서 항우울제는 1) 항염 특성, 2) Th-1 유사반응을 억제, 3) O&NS 정상화, 4) 저하된 산화방지제 방어를 증강, 5) 사립체 보호 및 6) 신경보호 기능 등이 있다. COX-2 억제제는 자극

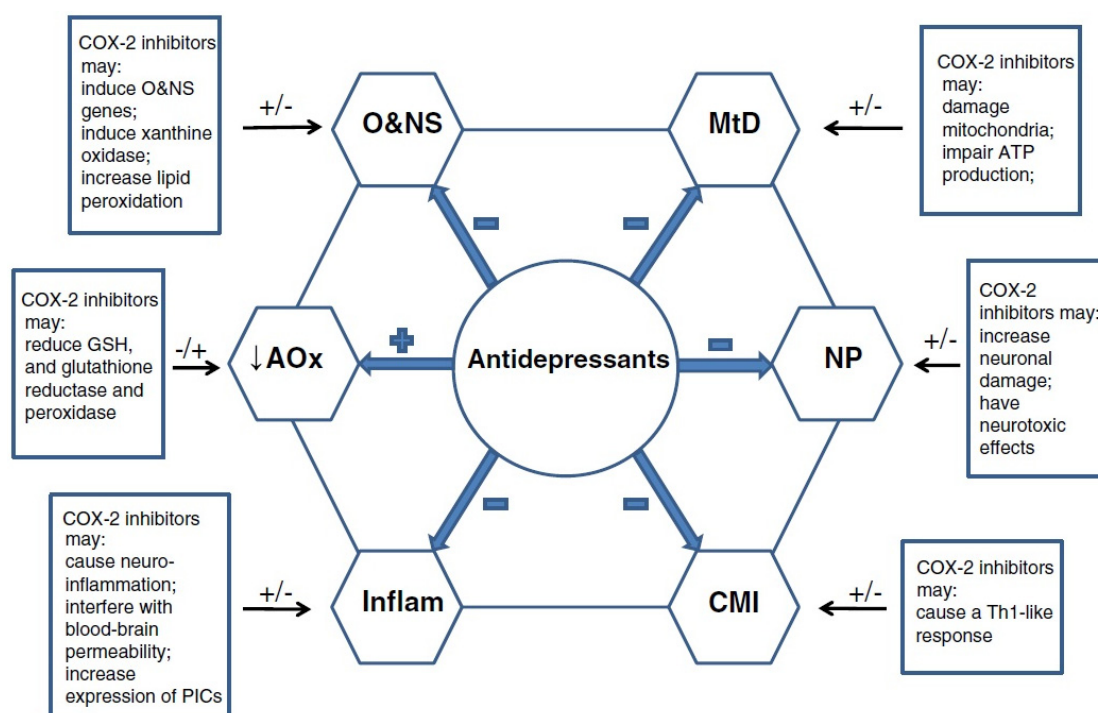


Figure 5. This figure shows 6 new pathophysiologically guided drug targets to treat depression, i.e. 1) inflammation (inflamm), including increased production of pro-inflammatory cytokines (PICs), 2) cell mediated immune (CMI) activation, including a T helper (Th)1-like response, 3) activation of oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways, 4) decreased antioxidant (AOx) defences, including lowered glutathione (GSH), 5) mitochondrial disorders (MtD), including reduced adenosine triphosphate (ATP) production and 6) neuroprogression (NP). Antidepressants target all 6 pathways and 1) have anti-inflammatory properties, 2) attenuate Th1-like responses, 3) normalize O&NS, 4) increase lowered antioxidant defences, 5) protect mitochondria and 6) have neuroprotective effects. New antidepressive drugs should target these 6 pathways. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, on the other hand, have mixed effects and may even induce disorders in each of these 6 pathways

이나 손상에 따라 이런 경로에 다양한 효과를 나타낸다. 그러나 그 후 연구 결과 Celecoxib를 포함한 COX-2 억제제는 앞서 말한 여섯 가지 경로를 악화시킬 수도 있다는 사실이 밝혀졌다. 즉 1) 신경염증을 유도, 2) Th-1 이동(shift) 유발, 3) O&NS 확대, 4) 산화방지제 방어 저하, 5) 사립체 기능 손상 및 6) 신경 진행 유도 등을 일으킨다고 한다. 더구나 COX-2 억제제는 세균 전위(translocation)을 일으켜 여섯 가지 경로의 탈선을 증가시킨다. 또한 Celecoxib를 포함한 COX-2 억제제는 심혈관 질환을 증가시킬 수도 있으므로 우울증에서는 COX-2 억제제를 사용하지 않는 것이 좋다.¹²

8. Coxibs의 피부 부작용

Celecoxib를 쓰는 중 7.17%에서 알레르기 반응이 생기며 발진(rash)은 2.38%에서 발생한다. 다형홍반(erythema multiforme), Stevens-Johnson 증후군, 독성 표피 괴사(toxic epidermal necrolysis, TEN) 및 급성 전신 발진 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis) 같은 다양한 약진(drug eruption)들이 생길 수 있다. 특히 다형홍반 형태의 약진을 진단하는 데는 피부 철포(patch) 검사가 유용하다. 약진은 Celecoxib를 쓰고 나서 곧 나타나고 약을 중단하면 빠르게 사라진다. 그러나 일부에서는 난치성이며 심지어는 사망하게도 만든다. 그러므로 임상의사들은 Celecoxib의 부작용을 잘 알고 처방해야 한다. 철포검사, 임파구 전환(transformation) 검사 및 구강 유발

검사를 해보면 Celecoxib에 의한 약진을 확인하는데 도움이 되지만 SJS와 TEN에는 효과가 없다.¹³

9. Coxibs의 향후 전망

COX는 항염제의 가장 흔한 치료 목표이다. 임상적으로 전 통적인 NSAIDs를 쓸 것인지 아니면 Coxib를 처방할 것인지는 고민되는 일이다. 그러나 위장관 합병증이 있었던 환자의 급성 통증에서는 Coxib가 우선적으로 쓰인다. 왜냐하면 Coxib를 단기간 동안 쓰면 위장관 또는 심혈관 합병증 위험이 적기 때문이다. 또한 월경불순, 정형외과 수술 및 치과 시술 등과 같이 일주일 이상 항염제를 쓸 필요가 적은 경우에는 Coxib가 안전하고 효과적인 약이다. 그러나 만성적으로 Coxib를 쓰면 심혈관 위험이 증가하지만 비선택적 억제제도 그러한 위험이 있으면서 위장관 위험도 있으므로 Coxib가 더 안전하다.^{3,14}

결론

COX 억제제는 염증과 통증을 줄이기 위해 전 세계적으로 가장 널리 쓰이는 약 중 하나이다. COX 중 COX-1은 생리적 기능을 하고 COX-2는 병적 상태에서 작용한다. 전통적인 NSAIDs는 COX-1과 COX-2를 비선택적으로 억제하기 때문에 소화기 부작용이 많았으므로 COX-2만 선택적으로 억제하는 Coxibs가 각광을 받게 되었다. 그러나 Coxibs는 prostacyclin과 thromboxane 생산 사이에 불균형을 일으켜 심혈관 부작용이 생길 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 그러므로 환자 개개인의 위장관 장애나 심혈관 상태를 감안하여 적절하게 처방하는 것이 좋다. 일단 위장관 합병증이 있었던 환자의 급성 통증에서는 Coxibs가 우선적으로 쓰인다. 왜냐하면 Coxibs를 단기간 동안 쓰면 위장관 또는 심혈관 합병증 위험이 적기 때문이다. 물론 만성적으로 Coxibs를 쓰면 심혈관 위험이 증가하지만 비선택적 COX 억제제도 그러한 위험은 있으면서 위장관 위험도 있으므로 Coxibs가 좀 더 안전하다고 하겠다.

REFERENCES

1. Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med* 2002;53:35-57.
2. McQuay HJ, Moore A. NSAIDs and coxibs: clinical use. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. New York: Elsevier, 2006:471-480.
3. Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, dos Santos FA, Fernandes D. Selective inhibition of cyclooxygenase-2: risks and benefits. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:767-782.
4. Fries S, Grosser T. The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:445-451.
5. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hilderbrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
6. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490-496.
7. Bannwarth B, Berenbaum F. Clinical pharmacology of lumiracoxib, a second-generation cyclooxygenase 2 selective inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:521-533.
8. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013;48:830-838.
9. Sakamoto C, Soen S. Efficacy and safety of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Japan. *Digestion* 2011;83:108-123.
10. McCormack PL. Celecoxib a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 2011;71:2457-2489.
11. Pongparadee C, Penserga E, Lee DJ, Chen SL, Gill RS, Hamid A, et al. Current considerations for the management of musculoskeletal pain in Asian countries: a special focus on cyclooxygenase-2 inhibitors and non-steroid anti-inflammation drugs. *Int J Rheum Dis* 2012;15:341-347.
12. Maes M. Targeting cyclooxygenase-2 in depression is not a viable therapeutic approach and may even aggravate the pathophysiology underpinning depression. *Metab Brain Dis* 2012;27:405-413.
13. Arakawa Y, Nakai N, Katoh N. Celecoxib-induced erythema multiforme-type drug eruption with a positive patch test. *J Dermatol* 2011;38:1185-1188.
14. Hayashi S, Ueno N, Murase A, Takada J. Design, synthesis and structure-activity relationship studies of novel and diverse cyclooxygenase-2 inhibitors as anti-inflammatory drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014;29:846-867.