

Use of CNS Medications: NSAIDs, Antidepressant & Hypnotics

연세의대 강남세브란스병원 신장내과

박 형 천

만성 혈액투석 환자의 50% 이상이 다양한 원인에 의한 만성적인 통증과 우울증 및 불면증을 호소한다. 조절되지 않는 만성적인 통증은 우울증과 불면증 발생과 연관되어 있으며 심한 통증은 투석 치료를 중단하는 주요 원인이 되기도 하여 적극적인 치료가 필요하다. 최근에는 강력한 진통 효과를 나타내는 진통제와 다양한 항우울제 및 수면제가 개발되어 일반인에서 통증과 우울증 및 불면증 치료가 효과적으로 시행되고 있다. 그러나 투석 환자는 신기능 상실에 따른 약물 배설 감소와 요독증에 의한 약물 대사 장애로 일반인과는 다른 약동학 (pharmacokinetics) 및 약력학 (pharmacodynamics) 반응을 나타내어 약물 치료가 어렵다. 또한 혈액투석 환자들은 하루에 10-12가지의 다양한 약물들을 복용하고 있어 약물 상호작용 발생 위험이 매우 크다. 본 발표에서는 흔히 사용되는 NSAIDs를 비롯한 진통제 약물과 항우울제 및 수면제에 대한 혈액투석 환자에서의 적응을 살펴보고자 한다.

진통제

혈액투석 환자는 동반된 기저 질환 (예; 당뇨병성 신경증, 관절염, 다낭성 신장병)이나 합병증 (예; 근골격계 질환)과 연관된 통증을 자주 호소하나 진통제 사용이나 약물 부작용에 대한 우려 때문에 적절한 통증 완화 치료를 받지 못하고 있다. 말기신부전 환자에서의 통증 치료는 일반적으로 통증의 원인과 정도 파악, 연관된 다른 심리적인 요인이나 우울증 치료, 그리고 WHO 진통제 투여 원칙에 근거한 약물 치료이다. 진통제는 일차적으로 비마약성 진통제인 acetaminophen으로 시작하고 필요하면 보조제와 비스테로이드성항염증제 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 투여한다. 중등도 이상의 통증에는 Tramadol이나 마약성 진통제인 Codein을 사용하면 매우 심한 통증 조절을 위해서는 Morphine, Meperidine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl 그리고 Methadone 등이 사용될 수 있다. 투석 환자에서 각각의 약물에 대한 각론은 다음과 같다.

Acetaminophen은 신기능이 감소한 환자에 동반된 경도 및 중등도 통증 치료를 위한 일차적인 비마약성 진통제로 권고되고 있다. 효과적인 진통작용과 해열작용이 있으나 항염증 작용은 약하다. 주로 간에서 대사되어 신질환 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나 간질환이 동반된 환자에서는 주의를 요한다. 하루 총 용량은 4,000 mg 넘지 않고 장기간 사용은 피해야 한다.

NSAIDs는 cyclooxygenase (COX) 작용 억제제를 통한 prostaglandin 합성을 해열, 항염증 및 진통 작용을 나타낸다. 장기간의 NSAIDs 치료는 혈소판 기능 장애와 소화불량에서부터 위급한 상황을 초래하는 위장관 출혈 등의 위장관 부작용을 유발한다. 따라서 투석 환자에서의 NSAIDs 사용은 꼭 필요한 적응증에서만 사용하고 제한된 기간 (통풍의 경우 3-7일) 동안투여해야 한다. 최근 위장관 부작용 발생 빈도가 적다고 소개된 COX-2 선택적 NSAIDs도 투석 환자에서의 안전성은 명확하지 않다. 한편, 투석 환자에서 NSAIDs 사용은 혈압 상승과 부종을 유발하기도 한다. 특히, 단기간 투여시에도 대장에서 칼륨 제거를 억제하여 심각한 고칼륨혈증을 초래할 수 있어 각별한 주의가 필요하다. 최근 소개된 COX-2 선택적 NSAIDs도 비선택적인 NSAIDs와 유사하게 투석 환자의 잔여 신기능을 감소시킬 수 있어 그 사용에 주의를 요한다.

Tramadol은 비마약성 진통제로 일반인의 중등도 통증 조절에 자주 사용되고 있다. 작용 기전은 신경세포에서 norepinephrine과 serotonin 재흡수를 억제와 mu opioid receptor에 작용하여 진통 작용을 나타낸다. 간에서 cytochrome P450 (CYP 450) isozyme 2D6에 의해 전구물질보다 200배 이상 강력한 O-desmethyl-tramadol로 대사되며 이 대사산물은 신장을 통해 배설된다. 따라서 신기능 저하 환자에서 그 반감기가 약 2배 정도 길어지며 투석 환자에서는 하루 총 100 mg (50 mg bid) 이하 투여하도록 한다. 부작용은 마약성 진통제와 유사하게 오심, 의식 저하 및 변비 등이 있고 요독증이 동반된 경우에는 경련이나 호흡부전이 유발될 수 있다.

Codein도 일반인에서 중등도 통증 조절에 자주 사용되며 CYP 450 isozyme 2D6를 통한 약물대사에 영향을 받는다. 이 동종효소의 유전적 다양성에 의해 환자들 간의 진통효과와 독성효과가 다양하게 나타난다. 코데인은 CYP 2D6에 의해 10% 정

도 morphine으로 대사되고, CYP 3A4에 의해 80% 정도는 codeine-6-glucuronide와 norcodeine로 대사된다. 따라서 2D6 동중효소를 2개 가진 초급속 대사 환자에서는 보다 심각한 중추신경계와 호흡계 기능저하가 초래될 수 있다. 한편, 투석 환자에서 codein투여시 요독증에 의한 CYP 3A4 억제로 인한 CYP 2D6 대사 경로 활성화 작용으로 codein 독성 작용이 증가할 수 있다.

Propoxyphene은 일차 대사물질인 norpropoxyphene이 심독성, 발작 및 운동실조와 연관성이 밝혀져 현재는 사용이 중단되었다.

Morphine은 간에서uridineglucuronosyltransferases에 의해 morphine-6-glucuronide와 morphine-3-glucuronid로 대사된다. 신기능 저하시 morphine 보다 두배 약물작용이 강한 morphine-6-glucuronide가 체내 축적되며 이는 혈액뇌장벽을 통과하여 mu opioid receptor를 자극하고 p-glycoprotein 작용에 의해 중추신경계 밖으로 배출된다. 이론적으로 요독증과 고령은 p-glycoprotein 작용을 억제하여 morphine-6-glucuronide의 중추신경계내 농도를 증가시킬 수 있다.

Meperidine과 그 주 대사물질인normeperidine은신기능이 저하된 경우 의식변화와 경련을 유발할 수 있어혈액투석 환자에서 사용이 제한되고 있다. Oxycodone과 hydrocodone 약제 모두 morphine과 hydromorphone을 포함한 다양한 대사산물로 대사되고 있어 신기능 저하 환자에서는 사용이 제한되고 있다.

Hydromorphone, Fentanyl 그리고 Methadone은 혈액투석 환자의 극심한 통증 치료에 일차적으로 사용가능한 마약성진통제이다. Fentanyl은 다양한 제형으로 시판되고 있으며 Morphine에 비해 진통 작용이 빨리 나타나고 작용 시간도 짧다. 만성 통증 증후군을 호소하는 환자에서 Fentanyl첩포 (patch)가 유용하게 사용될 수 있다. Methadone은 주로 간에서 대사되나 반감기가 60시간정도로 길고 신장을 통한 약물 배설의 개인적인 차이로 약물중독이 발생할 수 있다. 한편,Hydromorphone도 신부전 환자에서 체내 축적이 보고되어 있어 약물 용량을 신중하게 조절하여야 한다.

1. 진통 보조제

Gabapentin, Pregabalin, Lacosamide 그리고 Duloxetine은 신경병증성 (neuropathic) 통증 치료에 사용되고 있다. 약물의 부작용으로 Gabapentin과Pregabalin은 체중증가, 부종, 기면, 어지럼증, 운동실조 등을 유발할 수 있다. 혈액투석환자군에서 Gabapentin 복용 후 자세고정불능, 간대성근경련, 과도한 진정, 흐린 시력, 감각신경중추 저하, 혼수가 발생한 증례보고가 여러 번 있었고 Pregabalin도 자세고정불능을 유발할 수 있다. Gabapentin, Pregabalin, 그리고Lacosamide 등은 신기능 저하시 약물 배설이 저하되며 혈액투석에 의해 제거된다. 따라서 혈액투석 환자에서 사용시 용량 조절과 함께 혈액투석치료 후 약물 보충이 필요하다. Lacosamide는 PR interval증가 작용이 있어 심장전도장애환자에서투여시 주의를 요한다. Duloxetine은 serotonin과 norepinephrine 재흡수 억제제인데, CYP 1A2와 2D6에 의해 일차적으로 신장을 통해 배설되는 비활성 산물로 대사된다. Duloxetine은 분포용적(1640L)이 매우 커서 투석으로 충분한 용량이 제거되지 않으며 항콜린성부작용을 나타낸다.

항우울제 (antidepressants)

우울증은 혈액투석 치료 중인 말기신부전 환자에서 가장 흔한 정신과적 합병증이다. 특히 주요우울장애 (major depressive disorder)의유병율은유지 혈액투석 환자의 6%에서 50%까지 이른다고 보고되어 있다. 대체로 투석 환자의 20-30% 정도가 주요우울장애를 경험하는 것으로 알려져 있어 이에 대한 적절한 약물 치료가 임상적으로 중요하다.

항우울제는 약리적 특성에 따라 크게 3가지 군으로 분류되고 있다. 제1군은 serotonin 또는 norepinephrine의 재흡수를 주로 차단하는 약물이고 여기에는 삼환계항우울제 (tricyclic antidepressants, TCA)와 선택적인 세로토닌 재흡수차단제 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 등이있다. 제2군은 단가아민산화효소억제제 (monoamine oxidase inhibitorsinhibitors, MAOI)이고 제3군에는 단가아민계에 대해 복합적으로 작용을 하는 비정형 항우울제 등이 포함되어 있다. 현재 투석 환자에서 주로 사용되는 항우울제는 선택적인 세로토닌 재흡수차단제 계열이다. 선택적인 세로토닌 재흡수차단제는 일반적으로 다른 약제들에 비해 부작용이 적고 효과가 좋아 투석 환자에서 주로 사용되고 있다. Fluoxetine은 투석 환자에서 내약성이 우수하나 반감기가 길고 투석을 통해 제거되지 않는다. Paroxetine은 항콜린성 부작용 빈도가 높고, 비선형적약동학(non-

linear pharmacokinetics)를 보인다. 혈액투석 환자에서는 Sertraline이나 citalopram 등은 CYP 2D6억제효과나 항콜린성 부작용이 적어서 가장 선호되는 약제들이다. Mirtazapine은 독특하게 일반인에서는 식욕을 자극하여 영양상태를 호전시킨다는 보고가 있다. 혈액투석 환자에서 많이 사용되지는 않았지만 성공적인 우울증 치료 증례들이 보고되어 있으며 신장을 통해 50-75%까지 제거되어 투석 환자에서는 용량 감소가 필요하다. 세로토닌 수용체 길항제이면서 동시에 alpha-1 수용체를 억제하여 혈압을 낮추는 효과가 있고 Histamine-1 수용체에도 작용하여 상당한 진정효과를 유발할 수 있다.

삼환계항우울제 (amitriptyline, amoxapine, doxepin, maprotiline)와단가아민산화효소억제제 사용은 항콜린성 부작용, 방광내요정체, 위배출시간 연장, 체중증가, 변비, 입마름, 기립성 저혈압, 진정, 부정맥 등의 위험을 증가시키기 때문에 혈액투석 환자에서 피해야 한다. Trazodone과 nefazodone은 신기능 저하시대사산물이 체내 축적되며 흔히 사용되는 carbamazepine, digoxin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin 등과 약물상호작용을 나타낸다. 또한 많은 항우울제들이 CYP isoenzyme 억제 작용을 나타내어 항우울제 사용시 CYP isoenzyme에 의해 대사되는 약물들과 약물상호작용을 유발할 수 있어 주의를 요한다.

수면제 (hypnotics)

투석 환자는 흔히 잠들기 자체를 어려워하고 잠이 든 후에도 자주 깨거나 주관적인 수면의 질이 매우 낮다고 느낀다. 투석 환자의 40-70%가 수면과 관련된 불편감을 호소하며 우울증과 불안증 같은 심리적인 요인이 불면증을 유발할 수 있다. 또한 투석 환자에서 관찰되는 수면무호흡증, 하지불안증후군, 근육통, 또는 말초신경병증에 동반된 통증 등도 2차적으로 불면증을 유발할 수 있다. 따라서 유발 원인에 대한 적극적인 규명과 적절한 치료가 투석 환자의 불면증 치료에 필요하다. 한편, 투석 중 낮잠을 자는 것도 불면증을 유발하므로 가능한 낮잠을 피하고 규칙적인 수면-각성 주기를 유지하게 하는 “수면위생”이 불면증 해소에 도움을 주기도 한다. 일차적으로 행동요법이나 수면위생 등의 비약물적인 치료를 시행하고 효과가 없으면 수면을 증진시키는 약물 치료를 시도할 수 있다. 약물 치료로는 Temazepam이나 Zolpidem과 같은 약물을 용량을 감량하여 단기간 사용할 수 있다. 일반인에서 수면제로 주로 사용되는 Flurazepam, Lorazepam, Triazolam, Midazolam 등의 benzodiazepine계 약물은 심각한 부작용을 동반할 수 있어 가급적 사용을 제한한다.

결 론

혈액투석치료를 받고 있는 말기신부전 환자들은 기저 질환과 합병증으로 인한 만성적인 통증과 우울증 및 불면증으로 극심한 삶의 질 저하를 경험한다. 이와 같은 증상들을 완화하기 위한 진통제와 중추신경계에 작용하는 약물 사용은 투석 환자의 삶의 질 개선에 도움이 되나 한편으로는 체내 약물 대사산물 축적과 약동학적 변화로 심각한 약물 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 가능한 안전성이 알려진 약물을 적절하게 처방하고 독성이 밝혀진 약물을 피하여 부작용을 예방하는 것이 필요하다.