

What's new?

새로운 COX-2 억제제

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

김 담 · 성윤경

New COX-2 Inhibitors

Dam Kim and Yoon-Kyoung Sung

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used to treat pain and inflammation. There are two kinds of NSAID classified according to the selectivity of COX-2 inhibition: non-selective NSAIDs and cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors. Non-selective NSAIDs have a high incidence of gastrointestinal and bleeding-associated adverse events, while COX-2 inhibitors are safer in terms of these events. However, COX-2 inhibitors are thought to cause increased cardiovascular events. The COX-2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib were withdrawn from the market over safety concerns. Three COX-2 inhibitors are now available in South Korea after the recent approval of etoricoxib and polmacoxib for osteoarthritis patients. After reviewing the history of and recent studies about the safety of COX-2 inhibitors, physicians should find new uses for old drugs. (Korean J Med 2016;91:250-256)

Keywords: Anti-inflammatory agents, Non-steroidal; Cyclooxygenase inhibitors; Safety

서 론

비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 통증과 발열을 동시에 감소시킬 수 있는 약으로서, 고용량으로 사용할 경우에는 항염증 작용도 함께 나타낼 수 있는 약제이다. 최초의 NSAIDs라 할 수 있는 성분은 살리실산염(salicylate)으로서 1700년대 후반에 발견되었고, 1950년대에 들어서 페닐부타존(phenylbutazone)이 비살리실산염의 NSAIDs로서 개발되었다. NSAIDs라는 용어는 1960년대에 처음 사용되었는데, 이는 또 하나의 강력한 항염증 작용

을 가진 약제인 스테로이드제와 구별하기 위함이었다. 치료제로서 최초로 사용된 스테로이드제인 코티손(cortisone)은 미국의 의사인 Phillip Hench가 류마티스관절염 환자에 사용하여 획기적인 효과를 보여 1950년도에 노벨 생리의학상을 수상하여 각광을 받았으나, 장기 사용시의 부작용으로 인해 우려가 깊어지던 시점이었다. 이후로 현재까지 20여 가지의 NSAIDs가 개발되었으며, 이부프로펜(ibuprofen) 및 나프록센(naproxen) 등 일부 NSAIDs는 약국에서 의사의 별도 처방 없이 구매할 수 있는 일상 속의 상비약이 되었다.

이렇듯 NSAIDs가 우리의 일상에 매우 가까이에서 많이

Correspondence to Yoon-Kyoung Sung, M.D., Ph.D., MPH

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222-1 wangsimmni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea

Tel: +82-2-2290-9207, Fax: +82-2-2298-8231, E-mail: sungyk@hanyang.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

사용되게 되자 약제의 유해 반응(adverse effect)과 다른 약물과의 상호 작용(drug interaction)이 새로운 문제로 대두되었고, 유해 반응을 최소화하고 효과는 향상시킬 수 있도록 하는 연구가 활발히 진행되었다. NSAIDs의 작용기전은 사이클로옥시제나제(cyclooxygenase, COX)를 억제하여 아라키돈산(arachidonic acid)이 프로스타클란딘(prostaglandin), 프로스타사이클린(prostacyclin), 트롬복산(thromboxane)으로 변환되는 것을 막음으로써 염증을 조절하게 된다(Fig. 1) [1]. 이러한 COX는 COX-1과 COX-2로 나눌 수 있으며, COX-1은 대부분의 조직에 발현되며 정상적인 세포 작용을 유지하는데 관여함으로써 위장 점막의 보호, 혈관의 항상성, 혈소관의 응집, 신장 기능 유지와 같은 항상성 유지 기능을 담당한다[2,3]. 이에 비해 COX-2는 정상적으로는 거의 검출되지 않다가 유해한 자극에 대한 염증 반응으로 국소적으로 빠르게 유도된다[2,3]. 기존의 NSAIDs는 COX-1과 COX-2 모두에 작용하는 비선택적 NSAIDs이기 때문에 치료 목적으로는 COX-2에만 선택적으로 작용하는 COX-2 억제제에 대한 개발이 활발히 이뤄지게 되었다. NSAIDs의 흔한 부작용인 위장 출혈이나 출혈 경향은 COX-1의 억제 작용으로 인한 유해 반응으로서 COX-2 억제제의 출현은 이러한 부작용에 대한 획기적 개선

을 이루었다. 그러나 COX-2 억제제는 심혈관계 안전성에 대한 의문이 꾸준히 제기되고 있다. 본론에서는 COX-2 억제제의 개발 경과 및 승인 상황 그리고 국내에서 사용 가능한 COX-2 억제제에 대한 기대와 우려에 대해서 정리해 보고자 한다.

본 론

COX-2 억제제의 개발 경과 및 승인 상황

COX-2 억제제의 개발은 1990년대 후반에서 2000년대 초반에 걸쳐 전 세계 거대 제약사가 각자의 사활을 걸고 임한 분야이다. 1998년에 세레콕시브(celecoxib)를 주 성분으로 하는 세레브렉스(celebrex[®], Pfizer, New York, NY, USA)가 미국 FDA의 승인을 받은 것을 시작으로 1999년에는 로페콕시브(rofecoxib)를 주 성분으로 하는 바이옥스(Vioxx[®], Merck, Kenilworth, NJ, USA) 그리고 2001년에는 발데콕시브(valdecoxib)를 주 성분으로 하는 벅스트라(Bextra[®], Pfizer, New York, NY, USA)가 승인을 받아 사용이 시작되었다. 이외에도 주사제로서 발데콕시브의 전약단계인 파레콕시브(parecoxib)를 주 성분으로 하는 다이나스타트(Dynastat[®], Pfizer,

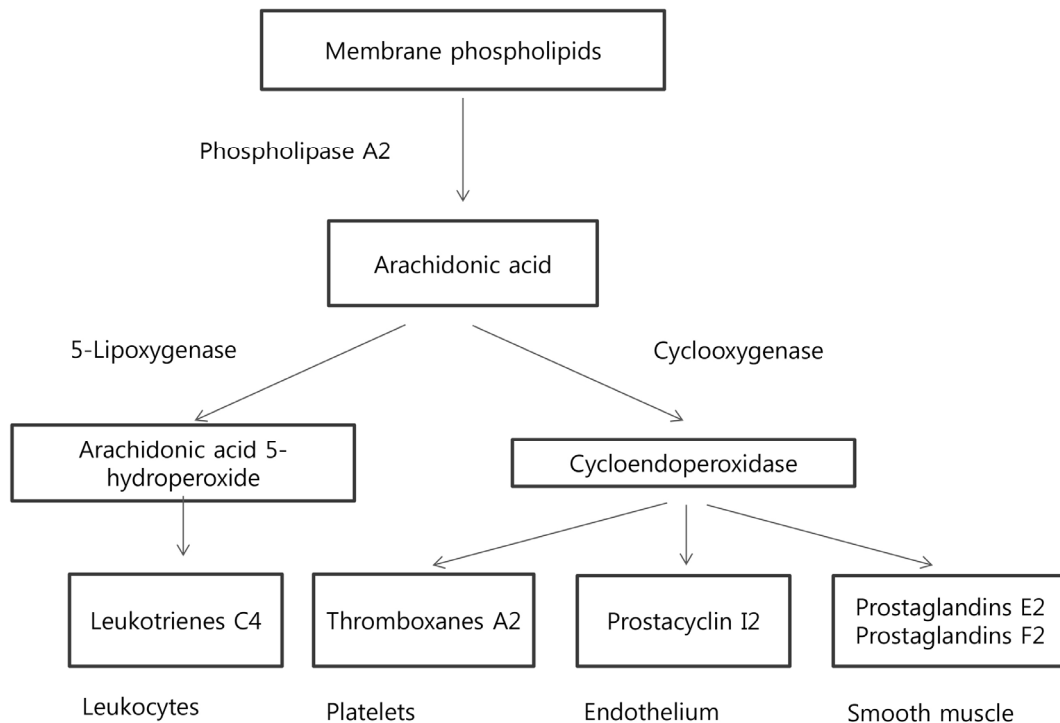


Figure 1. Mechanism of action of non-steroidal antiinflammatory drugs.

New York, NY, USA)와 COX-2 선택성을 강화한 에토리콥시브(eticorixib)를 주 성분으로 하는 알콥시아(Arcoria[®], MSD, Espoo, Finland)가 개발되어 활발한 임상 시험을 통해 일반 사용이 임박한 상황이었다.

그러나 2004년도 COX-2가 발병에 작용하는 대장암 환자의 발병에 있어서 가장 중요한 위험 인자인 대장선종에 대한 COX-2 억제제의 예방 효과를 확인한 임상 시험에서 로페콥시브의 사용으로 인한 심혈관 질환의 발생 증가가 확인됨으로 인해 로페콥시브는 전 세계 시장에서 철수되었다[4]. 뒤이어 발데콥시브 역시 심혈관계 질환의 발생 증가로 인해 2005년 4월 미국과 영국 시장에서 철수하였고[5], 석연치 않은 근거를 바탕으로 파레콥시브도 미국 시장에서 승인을 받지 못하였다. 당시 한국에서는 세레콥시브와 로페콥시브를 주 성분으로 하는 두 가지 약제가 승인되어 있었는데, 당시로서는 고가의 약제임에도 불구하고 사용량이 폭발적으로 증가하는 상황이었다. 이는 NSAIDs의 위장관 예방을 위한 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)의 사용이 철저히 통제되고 있던 당시에는 COX-2 억제제의 등장은 의사와 환자 모두에게 가장 기쁜 소식이 아닐 수 없었다. 그런 만큼 로페콥시브의 시장 철수는 의사 입장에서는 매우 큰 충격이었고, 의사-환자 간의 신뢰를 깨뜨릴 수도 있는 심각한 상황이었다. 한편, 동일한 COX-2 억제제인 세레콥시브에 대한 의구심을 떨치지 못했던 의사와 환자는 이의 사용에 대해서 지속적으로 이문이 있을 수밖에 없었다.

그런 분위기에서 새로운 COX-2 억제제가 국내외적으로 승인되기는 힘들었고, 새로운 임상 시험 또한 모두 중지되었다. 루미라콥시브(lumiracoxib)는 미국에서 승인되지 못하였고, 호주에서는 심혈관계 유해 반응이 아닌 간독성으로 퇴출되었다. 에토리콥시브는 유럽에서는 승인되었지만 2007년에 미국에서는 승인되지 못하였고 현재까지 사용되지 못하고 있다. 최근 2015년에 한국에서 에토리콥시브가 골관절염 환

자에 대해 1회 30 mg의 용량으로 승인되어 우리나라의 COX-2 억제제는 두 가지로 선택지가 늘어났다(Table 1). 국내에서만 승인된 약제로 폴마콥시브(polmacoxib) 성분의 아셀렉스(acelex[®], CrystalGenomics, Seoul, Korea)가 골관절염 환자에서 세레콥시브와 유사한 효과와 심혈관계 안전성을 갖는 것으로 승인되어 있으나, 대규모의 안전성 연구는 수행되지 못한 상태이다.

COX-2 억제제의 장점

특정한 약제의 효과와 유해 반응을 관찰하는데 있어 매우 중요한 방법이 무작위 임상 시험(randomized clinical trial)이고 이를 합성한 메타분석(meta-analysis)임은 모두가 알고 있다. 특히 핵심 질문을 구성하는 4요소를 PICO라고 하는데, participants (P), intervention (I), comparator (C) 그리고 outcome (O)이다. 즉, 4가지 중 어느 것이라도 달라질 경우 그 결과는 다르게 나타날 수 있다. 즉, 수술 후 통증 조절을 위한 약제로서 유효하다고 해서 그것이 반드시 골관절염에 효과가 있는 것이 아니며, 골관절염 환자에서 안전하다고 해서 류마티스관절염 환자에서 안전한 것이 아니다. 각각의 환자군이 갖는 효과 지표와 유해 반응의 발생 위험은 다르기 때문이다. 따라서 승인 질환과 용량은 매우 중요하며 이러한 점에 각별히 유의할 필요가 있다. 본 중설은 주로 관절염에 초점을 둔 임상 시험 및 메타분석에 대해 정리하고자 한다.

항염 및 통증 완화 효과

COX-2 억제제의 가장 큰 장점은 비선택적 NSAIDs와 비교하여 월등히 적은 위장관계 출혈 위험을 보이는 동시에 동등한 항염 효과 및 통증 완화 효과를 보인다는 점이다. 이는 여러 연구에서도 증명되었는데, 세레콥시브는 다수의 임상 시험에서 5,000명 이상의 류마티스관절염 또는 골관절염 환자들을 대상으로 연구하여 비선택적 NSAIDs와 비교하여 동등한 효과가 있음을 증명하였다[6-9]. 또한 세레콥시브는 강

Table 1. Approval status of COX-2 inhibitors in Korea

	Approval, yr	Indication and dosage	Others
Celecoxib	2000	Osteoarthritis, rheumatoid arthritis (200 mg/qid, or 100 mg/bid) Ankylosing spondylitis (200 mg/qid or 100 mg/bid, up to 400 mg/day if no effect after 6 weeks of therapy)	Patent expired (2015)
Rofecoxib	2000	Not available	Withdrawal (2004)
Etoricoxib	2015	Osteoarthritis (30 mg/tid)	
Polmacoxib	2015	Osteoarthritis (2 mg/bid)	

직성 척추염 환자들을 대상으로 한 연구에서도 케토프로펜과 동등한 효과를 나타내었다[10]. 국내에서 새롭게 사용이 가능하게 된 COX-2 억제제 중 하나인 에토리콥시브 역시 그 효과면에서 NSAIDs와 유사한 결과를 보고하고 있다. 528명의 골관절염 환자를 대상으로 이부프로펜(300 mg 하루 3회)과의 효과를 비교한 연구에서 에토리콥시브(30 mg 하루 1회)는 통증 감소와 환자의 전반적 평가 측면에서 이부프로펜과 동등한 효과를 입증하였다[11]. 또한 국내의 결과에서도 골관절염 환자에서 30 mg의 에토리콥시브와 200 mg의 세레콥시브를 12주간 투여하여 에토리콥시브가 세레콥시브와 유사한 효과를 나타냄을 확인하였고[12], 류마티스관절염 환자에서도 90 mg의 에토리콥시브를 이용하여 류마티스관절염의 염증 조절에 효과가 있음을 확인한 가교 연구도 있었다[13]. 그럼에도 불구하고 국내에서 에토리콥시브가 골관절염 환자에서 30 mg이라는 비교적 낮은 용량에 대해서만 승인이 되었다는 것은 통증을 넘어선 염증에 대한 조절도 중요한 류마티스관절염 환자에서는 상대적으로 고용량의 COX-2 억제제가 필요하고, 이에 대한 장기 안전성에 대한 결과는 미흡하다는 식약처의 판단이라 생각한다.

위장관계 부작용의 감소

비선택적 NSAIDs의 대표적인 부작용인 위장관계 출혈이 COX-2 억제제에서 뚜렷이 낮은 빈도로 나타나는 것은 여러 임상 시험과 메타분석을 통해 명확히 입증되어 있다. 이는 앞서서도 기술한 대로 COX-1을 억제하지 않음으로써 나타나는 현상이며, COX-2 억제제에서 공통적으로 나타나는 장점이다.

총 8,059명의 골관절염 또는 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 이중 맹검 무작위 시험에서 6개월 간의 치료 기간 동안 환자들은 세레콥시브(400 mg 하루 2번), 이부프로펜(800 mg 하루 3번), 또는 디클로페낙(75 mg 하루 2번) 중 한 가지를 복용하였다[8]. 증상이 있는 상부 위장관 궤양 또는 이와 연관된 합병증(출혈, 천공, 폐색)의 발생은 세레콥시브군에서 확연히 낮은 빈도로 나타났고, 이외에도 만성적 위장관 출혈, 간독성, 신독성도 비선택적 NSAIDs를 사용한 군보다 낮게 나타났다. 그러나 이 연구에서 함께 보고한 아스피린 사용 여부에 따른 상부 위장관의 궤양 빈도도 눈여겨 볼 필요가 있다. 아스피린은 많은 고령의 환자들에서 병용하고 있는데, 아스피린을 사용하지 않은 경우 세레콥시브군에서 비선택적 NSAIDs를 사용한 군에 비해 유의하게 낮은 상부

위장관 궤양의 빈도를 보였으나, 아스피린을 병용하는 환자들에서는 그 빈도가 유사하게 나타나, 아스피린을 병용하는 NSAIDs의 사용자는 상부 위장관 궤양에 대한 각별한 예방 및 모니터링이 필요할 것으로 보인다.

또 다른 대규모의 연구에서는 류마티스관절염 환자 688명을 대상으로 세레콥시브와 나프록센, 위약군을 비교하여 내시경으로 상부 위장관의 궤양을 확인하였다[6]. 12주간의 약제 사용 후 확인한 내시경 검사에서 세레콥시브를 사용한 군에서는 위약군과 유사한 정도의 빈도로 상부 위장관의 궤양이 발견되었으나, 나프록센을 사용한 군에서는 월등히 높은 빈도로 상부 위장관의 궤양이 발견되었다.

에토리콥시브에 대한 상부 위장관 부작용의 대규모 연구도 발표되어 있다. 7,111명의 골관절염 환자들을 이용한 무작위 이중 맹검 시험에서는 에토리콥시브 90 mg 하루 한번 또는 디클로페낙 50 mg 하루 3번을 투여하였다[14]. 이 연구에서는 위장점막 보호제와 저용량의 아스피린의 병용 투여를 허용하였는데, 평균 9개월의 관찰 기간 동안 에토리콥시브 그룹에서는 디클로페낙군에 비해 위장관계 부작용으로 인한 탈락이 유의하게 적었으나, 위장관계 궤양을 포함한 위장관계 부작용의 비율은 두 군에서 유의한 차이가 없었다[14].

반면, 다른 대규모의 내시경적 궤양을 비교한 연구에서는 에토리콥시브군에서 궤양의 빈도가 유의하게 낮게 나타났다[15]. 680명의 골관절염 환자를 대상으로 에토리콥시브 120 mg 하루 한번과 이부프로펜 800 mg 하루 3번, 위약군을 비교한 12주의 무작위 이중 맹검 시험에서는 저용량의 아스피린은 허용하였지만, 위장점막 보호제의 사용은 금지하였다. 이 연구에서는 에토리콥시브군에서 3 mm 이상의 궤양의 비율이 유의하게 낮았으며, 5 mm 이상의 궤양에 대해서도 같은 결과를 보였다.

2013년에는 639개의 무작위 임상 시험을 이용하여 NSAIDs의 유해 반응을 연구한 대규모의 메타분석이 발표되었다[16]. 이는 이제까지 발표된 연구들 중 최대 규모의 연구로 현재 사용 중인 대부분의 NSAIDs의 다양한 유해 반응이 포함되었다. 이 연구에서는 COX-2 억제제의 사용이 위약에 비해 상부 위장관 부작용이 약 1.8배 유의하게 높게 나타났으나, 이는 이부프로펜과 나프록센이 약 4배 가량의 위험 증가에 비하면 NSAIDs 중에서는 비교적 위험도가 낮은 편임을 알 수 있다.

출혈 경향의 감소

혈소판에서 생성되는 프로스타노이드는 혈소판의 기능에 중요한 역할을 하며 이는 혈관 수축에도 관여한다. 강력한

프로스타노이드 중 하나인 트롬복산 A2 (thromboxane A2)는 COX-1과 관련하여 생성되며, 따라서 COX-2에 선택적으로 작용하는 COX-2 억제제는 혈소판의 기능에 거의 영향을 미치지 않는다. 24명의 건강한 성인을 대상으로 고용량의 세레콕시브(600 mg 하루 2번)와 표준 용량의 나프록센(500 mg 하루 2번), 위약을 10일간 투여한 후 혈소판 응집과 출혈 시간, 혈청 트롬복산을 비교한 연구에서 고용량의 세레콕시브는 위약군과 마찬가지로 혈소판 기능에 영향을 주지 않음을 확인하였다[17].

이러한 혈소판 기능의 유지는 항응고제를 사용하고 있는 환자에게도 유용할 수 있다. 기존의 비선택적 NSAIDs는 출혈의 위험이 높은 항응고제 사용 환자에게 위험이 높은 약제였다. 그러나 혈소판 기능에 영향을 미치지 않는 COX-2 억제제는 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 보인다. 실제로 와파린을 사용하고 있는 환자들을 2년간 관찰한 연구에서 비선택적 NSAIDs제에 비해 COX-2 억제제는 출혈과 관련된 부작용의 빈도가 유의하게 낮은 것을 확인할 수 있다[18].

대장암의 예방

많은 연구들이 아스피린 또는 NSAIDs와 대장 용종, 더 나아가서는 대장암과의 연관성에 대해 밝히고 있다[19,20]. 이의 기전으로 추측되는 것은 COX-2의 억제이다. 대장암을 가지고 있는 환자들에서 COX-2의 유전자 발현 빈도가 높으며, 이는 동물에서도 마찬가지였다[21-23]. 또한 대장암의 발현뿐 아니라 혈관 형성 등 전이와 연관되어서도 COX-2 발현이 밀접한 연관성을 가지는 것으로 보인다[24,25]. 가족성 대장 폴립증(familial adenomatous polyposis, FAP) 환자 77명을 대상으로 한 임상 시험에서는 세레콕시브의 사용이 약 28%의 용종의 발생 감소와 연관됨을 보고하였다[26]. 그러나 COX-2 억제제의 심혈관계 부작용에 대한 우려로 인하여 대장 용종의 예방을 위한 목적으로 COX-2 억제제를 사용하는 것은 논란의 여지가 있다.

COX-2 억제제의 단점

심혈관계 부작용

COX-2 억제제의 대표적인 부작용으로 거론되는 것은 심혈관계 부작용이다. 이미 기술한 것처럼 COX-2 억제제인 로페콕시브와 발데콕시브가 심혈관계 부작용을 이유로 시장에서 철수되었고[4,5], 많은 연구들이 COX-2 억제제의 심혈관

계 안전성에 대해 연구를 지속하고 있으나 아직까지도 동일한 의견을 내지 못하다.

최근에 발표된 24,081명의 골관절염 환자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검 시험에서는 평균 20개월의 투약, 34개월의 추적 관찰이라는 비교적 장기간의 연구를 통하여 세레콕시브가 이부프로펜이나 나프록센에 비해 심혈관계 부작용의 빈도가 높지 않다는 결과를 발표하여 COX-2 억제제의 장기 안전성에 대한 하나의 근거를 제시하였다[27].

반면 에토리콕시브의 안전성에 대한 연구는 Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) 연구라는 명칭으로 골관절염 또는 류마티스관절염 환자 34,701명을 대상으로 평균 18개월 동안 시행되었으며, 혈전성 심혈관계 부작용의 빈도는 디클로페낙과 유사하게 보고되었다[28]. 최근 국내에서만 승인되고 출시된 풀마콕시브에 대한 장기 안전성 연구는 발표된 바 없으며, 향후 이에 대한 근거가 추가되어야 할 필요가 있다.

그러나 무작위 이중 맹검 시험을 대상으로 한 네트워크 메타분석에서는 여전히 COX-2 억제제의 심혈관계 위험성에 대해 경고하고 있다. 정도의 차이는 있으나 비선택적 NSAIDs와 COX-2 억제제는 공통적으로 위약에 비해 높은 혈전 연관성 부작용을 보였고[29], 약제별로 비교한 결과에서 세레콕시브는 나프록센에 비해서는 비교적 높은 심혈관계, 뇌혈관계 부작용을 보였으나 디클로페낙에 비해서는 부작용의 위험이 낮게 보고되었으며, 에토리콕시브의 경우 나프록센, 세레콕시브보다 높은 심혈관계 뇌혈관계 부작용을 보였고, 디클로페낙과 유사한 정도의 위험성을 보였다. 이는 각 약제들의 COX-2 선택성의 정도에 비례하는 결과로 보인다[3]. COX-2 선택성이 높지 않은 세레콕시브는 COX-2 선택성이 유사한 디클로페낙과 유사한 정도의 심혈관계 위험성을 보이며 COX-1에 작용하는 나프록센의 경우보다는 높은 심혈관계 위험성을 보인다. 반면 COX-2의 선택성이 높은 에토리콕시브의 경우 선택성이 낮은 나프록센, 세레콕시브보다 높은 심혈관계 위험성을 보일 것으로 예측된다. 또 한 가지는 용량과 사용 기간의 문제인데, 이로 인한 심혈관계 부작용의 발현 여부에 대한 자료는 많이 부족하기 때문에 무조건 안심하기는 이른 것으로 보인다. 현재로서는 현재 국내에 승인된 용량의 COX-2 억제제의 경우, 다른 비선택적 NSAIDs를 상회하는 심혈관 질환 위험을 갖는다는 명확한 증거가 없다는 정도로 정리할 수 있겠다.

기타 부작용

심혈관계와 위장관계 부작용을 제외한 COX-2 억제제의 부작용은 잘 알려진 바가 없다. 특히 장기간의 부작용에 대해서는 더욱이 알려진 바가 없는데, 현재 알려진 부작용은 급성 신부전[30], 스티븐-존슨 증후군과 중독성 표피박리[31], 아나필락시스양 반응[32], 무균성 수막염[33] 등이 있으나 그 빈도는 매우 낮다.

결 론

COX-2 억제제는 뛰어난 염증 억제 및 진통 효과와 함께 위장관계 부작용과 출혈 경향은 낮은 비교적 안전한 약제로 현재 다양한 상황에 널리 이용되고 있다. 그러나 이미 몇몇의 COX-2 억제제는 심혈관계 부작용으로 인하여 시장에서 철수되었고, 나머지의 COX-2 억제제 또한 장기적인 안전성에 있어 자유롭지 못하다. 그러나 심혈관계 질환에 대한 위험도는 COX-2 억제제에 국한된 문제가 아닌 NSAIDs 전체를 관통하는 큰 문제이기 때문에 어떻게 하면 NSAIDs의 사용량을 줄이고, 사용 기간을 짧게 할 수 있는지에 대해 머리를 맞대야 할 시점이다. 분명, 새로운 COX-2 억제제의 사용은 의사와 환자에게 기회를 줄 수 있으나, 의사에게 새로운 책임이 부여되었음을 간과해서는 안되겠다. 환자의 이득과 손해를 염두에 둔 철저한 처방 전략이 필요한 시점이다.

중심 단어: 비스테로이드 소염제; 사이클로옥시제나제 저해제; 안전성

REFERENCES

1. Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7 Suppl 3:S163-S170.
2. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268:6610-6614.
3. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790-804.
4. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
5. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications

- of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
6. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-1928.
7. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-2111.
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000;284:1247-1255.
9. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095-1105.
10. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-185.
11. Wiesenbutter CW, Boice JA, Ko A, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:470-479.
12. Yoo MC, Yoo WH, Kang SB, et al. Etoricoxib in the treatment of Korean patients with osteoarthritis in a double-blind, randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2014;30:2399-2408.
13. Sung YK, Koh EM, Park W, et al. A clinical study to assess efficacy and safety of etoricoxib 90 mg in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2005;12:291-303.
14. Baraf HS, Fuentealba C, Greenwald M, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34:408-420.
15. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-1733.
16. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
17. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis

- GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40:124-132.
18. Knijff-Dutmer EA, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar MA. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM* 2003;96:513-520.
 19. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-614.
 20. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004;47:665-673.
 21. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-1188.
 22. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, et al. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1997;99:2254-2259.
 23. DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, Entingh AJ. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. *Gastroenterology* 1996;110:1259-1262.
 24. Cianchi F, Cortesini C, Bechi P, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer. *Gastroenterology* 2001;121:1339-1347.
 25. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3336-3340.
 26. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952.
 27. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016 Nov 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>.
 28. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
 29. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
 30. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001;111:64-67.
 31. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005;28:917-924.
 32. Schellenberg RR, Isserow SH. Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. *N Engl J Med* 2001;345:1856.
 33. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Aseptic meningitis associated with rofecoxib. *Arch Intern Med* 2002;162:713-715.