

## 소동물에서 NSAID치료의 최근 연구 동향 II

정 언 승 | 서울대학교 수의과대학 외과학교실 박사과정

### II. COX는 통증조절을 위해 유용한 치료 목표인가?

#### I. 염증과 NSAID : COX-1과 COX-2 그리고 선택적인 COX-2억제

##### Cox-2의 발견

COX는 두 가지 기능을 가진 효소(PGH 합성소; Prostaglandin H Synthase)로, 세포막의 인지질(phospholipid)에 첫 번째로 작용하여 arachidonic acid와 PG(Prostaglandin)로의 전환을 담당한다. PG는 염증을 포함한 다양한 생리병리 과정에 기여한다. NSAID(아스피린의 전구형태)은 COX 억제를 통해 PG의 합성을 차단해 치료효과를 발휘한다. NSAID는 이질성의 화합물로 화학적으로 관계가 없음에도 불구하고 공통된 치료 효과(항염증, 진통, 해열 그리고 부작용으로 위장관 궤양과 신기능 이상, 혈소판 응집의 억제 등)를 발휘하는 약물이다. 최근까지 하나의 공통된 기전인 COX억제를 통해 치료와 부작용 모두를 유발하고 있다고 널리 믿어졌었다.

그러나 이 이론은 유도 가능한 COX-2의 발견 이후 재정립되었다. 현재의 가설은 COX-2의

억제가 NSAID의 항염증 효과를 하고 있지만 COX-1의 억제는 위궤양, 신부전효과 그리고 항혈소판작용 등과 관계가 있다고 설명한다.

유도 가능한 COX가 존재한다는 주장은 염증과 번식생물학의 분야에서 먼저 생겨났다. 1988년 초기까지 숫양의 정액수포에서 정제된 COX에 대한 항체(현재는 COX-1으로 알려짐)의 치료에도 불구하고 섬유아세포들은 여전히 IL-1에 대한 반응에서 PG의 생합성이 증가됨을 보였다. PG합성 작용은 또한 시험관내에서 인간의 단핵구에서 세균내독소에 의한 자극에 강하게 자극되는 것이 보였다.

두 번째 COX유전자의 확인은 전에 이야기한 연구분야와 독립적으로 세포분열물질의 반응에 유전자 발현의 조절을 연구하던 실험실에서 이뤄졌다. Rous sarcoma virus의 암유전자를 운반하던 닭의 배아 섬유아세포로부터 cDNA분석을 사용하여, Xie 등은 양의 COX mRNA와 “유의성 있는 배열 동질성”을 보이는 하나의 mRNA를 확인했다. 이는 혈청 또는 종양 pro-motor에 의해서도 유발될 수 있었다. 저자는 이 mRNA가 두 번째 COX유전자의 산물로, 유도 가능한

COX와 관련된 것이라고 가설을 내렸다. 세포 분열물질에 의한 이 유전자의 유도는 텍사메타손에 의해 막을 수 있었다. 유전적으로 복제된 첫 번째 COX는 양의 정상세포에서 얻은 COX이었다. 이 COX-1에 대한 cDNA는 후에 쥐와 인간 유전자를 복제하기 위해서 후에 사용되었다. COX-2는 닭, 쥐, 사람에서 복제되고 있다. 또한 COX-1과 COX-2의 3차원적 구조가 결정되어지고 있다.

## in vitro에서 염증세포에 있어서 COX-2발현의 조절

염증에 있어 COX-2의 역할을 지지하는 가장 큰 특징은 첫째, COX-2는 내독소(LPS)와 염증에 관련된 대부분의 세포에서의 염증전 cytokine에 의해 유도될 수 있다는 점이다. 이들은 대식구, 단핵구, 내피세포 그리고 활막세포 등이다.

둘째는 COX-2의 발현은 글루코코르티코이드 뿐만 아니라 IL-4, IL-10 그리고 IL-13와 같은 항염증 cytokine에 의해서도 감소된다.

## 염증 조직에서의 COX-2의 발현

많은 염증 실험 모델이 항염증 약물의 발견과 평가를 위해 개발되었다. 가장 일반적으로 사용되는 것은 쥐에서 carrageenan에 의해 유발된 발바닥 부종, 기낭 모델, 보조관절염, 실험실적으로 유발된 복막염 등이다. COX-2는 비염증 조직에서는 검출될 수 없다. 그러나 이러한 실험 모델에서는 염증전 자극물질의 주입 후에 검출된다. COX-1은 염증과정에 의해 영향을 받지 않는다. 항상 유사한 수준의 mRNA와 단백질이 이러한 모델의 모든 정상조직과 염증조직에서 검출된다.

COX-2발현의 시간적 경과는 일반적으로 PG 생성과 염증의 증상과 일치한다. carrageenan이 쥐의 발바닥에 주입되면 COX-2의 기질적 유도가 3시간내에 관찰되고 이는 TXB<sub>2</sub>(Thromboxane B<sub>2</sub>)의 출현과 조직에서의 부종과 일치한다.

이는 또한 피하 기낭에 주입했을 때도 COX-2 mRNA와 단백질을 유도시켰고, 기낭조직과 세포침윤에서 PG의 생성과 일치했다.

보조 관절염 모델에서, 높은 수준의 COX-2 단백질이 후지관절에서 Freund보조제를 주입한 쪽과 반대측 모두에서 급격히 증가했다. COX-2의 유도는 PGE<sub>2</sub>의 생성과 관절염의 증세와 평행하거나 이를 앞지르는 경향이 있었다.

글루코코르티코이드의 생리학적 용량은 관절염과 COX-2유도 모두를 억제하였다.

## COX-2 억제의 항염증 작용

COX-2는 염증을 조절하는 데 중요한 역할을 하는 반면 COX-1은 위세포 방어, 신기능과 혈소판 응집기능의 유지에 관여하는 효소이다. 이 주장은 COX-2의 선택적 억제제를 가지고 연구한 약물학적 그리고 초기 임상자료에 의해 지지를 받고 있다. 선택적인 COX-2억제제는 다른 표준 NSAID와는 달리 부작용이 없으면서 항염증 작용을 보인다.

수많은 시험관내 분석법이 NSAID의 COX-1과 COX-2의 억제작용에 대해 특성을 찾아내기 위해 개발되고 있다. 자료에 따르면 실험상황은 아주 다르며, 다양한 IC<sub>50</sub>수치 그리고 선택성의 지표를 얻을 수 있었다. 선택성의 지수는 COX-1의 IC<sub>50</sub>/COX-2의 IC<sub>50</sub>로 계산되며 수치가 클수록 COX-2 억제에 선택성이 있음을 나타낸다

(예, indomethacine 1, NS-398 100).

더불어, IC50의 수치와 다양한 화합물의 비에 대한 비교는 단지 같은 시스템내에서 실험이 이뤄졌을 때 가능하다. 게다가 각 실험시스템의 수치는 결과를 분석할 때 반드시 고려해야 한다. 예를 들어, 인간의 전혈분석에서 얻어진 선택성 결과는 인공적인 환경에서의 동물 효소를 사용해 얻은 것보다 인간에서 COX-2에 대한 선택성에 있어서 더 대표적이라 할 수 있다.

위를 염두에 두고 다양한 실험실내 시스템에서 다양한 화합물로 얻어진 결과의 분석은 아래의 경향을 따른다.

- 1) 표준 NSAID는 일반적으로 COX-1과 COX-2 모두를 억제하는 데 효과적이며, COX-1에 약간 더 작용한다.
- 2) Meloxicam, niesulide 그리고 etodolac은 COX-2를 선택적으로 억제하나 완전히 COX-1을 억제하는 것을 배제하지는 않는다.
- 3) 지금은 개발이 중단된 flosulide, DuP-697, NS-398, SC58125 그리고 L-745,337과 같은 약물들은 COX-2를 보다 더 선택적으로 억제한다.

B사에서 개발한 Meloxicam은 COX개념에 진보를 가져온 물질의 하나이다. 이 약물은 COX-2의 존재가 알려지기 이전에, 처음 동물실험에서 생체내 실험에서 처음 특징지어졌다. 이는 다른 표준의 염증모델보다 강한 염증과 진통효과를 보였다. 보조관절염의 쥐모델에서 위궤양 유발과 항염 용량의 비교에서 표준 NSAID와 비교했을 때 아주 뛰어난 치료효과를 보였다. COX-1과 비교한 COX-2에 선택적인 억제는 후에

증명되었다. 이는 그 화합물의 향상된 약물학적 특징을 설명할 수 있다. Meloxicam의 특성을 분석하기 위한 시험관내 실험에서 COX-1/COX-2의 비는 1.25에서 300으로 다양하게 나타났다. 인간의 전혈분석에서는 그 비율은 10 이하였다.

안전한 특성을 지닌 다른 화합물들이 후에 선택적으로 COX-2를 억제하는 것으로 나타났다. 이들은 flosulide, DuP-697을 예를 들 수 있다. 양쪽 모두 전형적인 염증모델에서 강력한 항염작용을 보이고 표준 NSAID와 비교할 때 위내성의 증가를 보였다. COX-2에 대한 선택적인 억제는 후에 시험관내 분석에서 후에 발견되었다. COX-1/COX-2의 비는 각각 인간 전혈분석에서 50, 20으로 나타났다.

NS-398 또한 위점막 또는 신장보다는 더 염증조직에서 PG의 생성을 억제하는 것이 쥐에서 생체내 실험에서 처음에 특성을 보였다. 염증의 표준 모델에서 이는 indomethacin만큼 강력했으며 1000 mg/kg까지의 경구투여 용량에서도 전혀 위궤양을 보이지 않았다. COX-2선택성은 후에 실험실내 분석에서 다양한 결과를 보였으나 인간 전혈분석에서는 COX-1/COX-2의 비는 11에서 166이었다.

SC58125는 최근에 미국에서 시판된 celecoxib (SC58635)의 전구물질이다. 이들은 선택적인 COX-2억제를 위해 새로이 개발된 그룹의 약물이다. 분석에 따르면 그 선택성 비는 12.5에서 1000이었다. 인간 전혈분석에서 COX-1/COX-2의 비는 12.5~145를 얻었다. SC58125는 carrageenan에 유도된 PG합성, 발바닥 부종 그리고

보조관절염을 억제하였는데 쥐에서 경구로 0.1 mg/kg ~ 10 mg/kg 사이에서 ED50를 가졌다. 위점막에서의 PG합성의 억제와 위장에 대한 독성은 일회 경구 투여시 각각 10 mg/kg, 600 mg/kg에서 전혀 관찰되지 않았다. 그러나 투여를 반복하면 COX-1에도 억제를 보이는 것이 관찰되었다.

L-745,337는 COX-1/COX-2의 비가 실험실내 분석 방법에 따라 100에서 1000사이이다. 이 화합물은 더 이상 개발되지 않고 있으며 이는 DuP697과 유사한 분자인 Rofecoxib으로 팔릴 예정이다. COX-1/COX-2의 비는 인간 전혈분석에서 250으로 나타났다. 이는 carrageenan에 의해 유발된 부종, 보조관절염에서 일회 경구 투여시 40 mg/kg에서 위장관 궤양을 일으키는 것 없이 0.2 ~ 3 mg/kg사이의 용량에서 ED50값을 보였다. 위장관 출혈은 5일간 하루 두 번으로 10 mg/kg을 투여받은 원숭이에서 51Cr 배출 분석시 전혀 관찰되지 않았다.

전체의 이런 약물학적 결과에서 알 수 있듯이 COX-2의 선택적인 억제는 위장관에 부작용이 적으면서 염증시 강력한 항염효과를 보유했을 수 있음을 보여준다. 그러나 최근의 쥐에서의 실험결과와 궤양치유와 실험적 결장염에 있어서 COX-2가 보호기능을 수행함을 보였다. 만일 이것이 인간에서 확인된다면 표준 NSAID치료 뿐만 아니라 COX-2의 선택적 치료로 궤양성 염증성 장관염을 가진 환자를 배제할 수도 있을 것이다. 그러나 환자에서 이러한 실험적 발견의 유용성은 아직 고려해야 할 것 같다.

## 2. 개의 단핵구 세포주에서 수의 NSAID의 효과

Trisb Kay-Mugford, Univ. of Guelph, Canada

### 목 적

개에서 COX-1과 COX-2에 대한 NSAID의 선택적인 억제효과를 결정할 실험실내 분석법을 확립하기 위하여 실시했다.

### 과 정

본질적으로 COX-1을 발현하나 내독소(LPS)와 함께 배양되었을 때 COX-2도 발현될 수 있는 개의 단핵구/대식구 세포주를 사용하여 4가지 NSAID를 사용하여 COX작용이 평가되었다. 각 NSAID의 PGE2합성의 억제가 효소면역분석법에 의해 측정되었고, Northern blotting과 RT-PCR을 사용해 COX mRNA 발현을 통하여 COX-1, COX-2의 작용을 평가하였다. 각 약물의 COX 선택성은 각 COX 모델에서 50%의 PGE2생성의 감소를 일으킬 수 있는 용량에 기초한 IC50의 COX-1/COX-2의 비를 용량-작용 곡선을 사용하여 평가되었다.

### 결 과

Meloxicam과 tolfenamic acid는 COX-2를 선택적으로 억제함을 보였다. 이 때 Meloxicam은 COX-2를 COX-1보다 12배 가량 더 강력히 억제하였다. Carprofen은 단지 개에서 1.75였으며, Ketoprofen은 약간 더 COX-1에 선택성을 나타냈다.

### 결 론

개에서 COX-1과 COX-2는 NSAID에 의해 실험실내에서 다르게 억제됨이 발견되었다.

Meloxicam과 tolfenamic acid는 COX-2 선택적이었다. Carprofen과 ketoprofen은 양 효소에 거의 동등한 효과를 보였다.

## 임상 유용성

선택적인 COX-2 억제제는 전형적인 NSAID와 같이 항염증 효과를 가진 새로운 그룹의 약물이나 부작용이 적다. 수의용을 위한 그들의 개발은 실험실내에서 COX-1과 COX-2의 억제 작용을 분석하는 데 있어 개의 세포주를 이용하는 것이 더 편리하게 수행될 수 있다.

### 3. 개에서 생체의 TX생산과 생체내 노배출에 대한 수의 NSAID의 효과

Barbara Poulsen Nautrup and Claus Justus, BIV Germany

## 시 료

NSAID의 부작용 뿐만 아니라 치료작용은 COX에 대한 억제로 인해 PG생성에 억제효과를 보인 결과로써 나타난다. 현재 생체조직에는 적어도 두 가지 형태의 COX가 존재한다고 믿어진다. 정상조직 또는 내독소에 의해 자극된 단핵구에서 하나의 분명한 형태인 COX-2가 분리되었다. 이 형태는 구조적 그리고 약리학적으로 비염증조직에서 일반적으로 발견되는 COX-1과 다르고 또한 다른 유전자에 의해서 발현된다. COX-2와는 달리, COX-1은 혈소판, 신장의 일부 그리고 위장점막에서 다량으로 발현되는 데, 이로 인해 위점막의 세포보호기능 뿐만 아니라 혈소판 기능, 신장혈관 혈액 환류 그리고 요배출을 조절하게 된다. 이러한 보호기능과 본질적인 분포로 인해 COX-1은 항상 존재하는 효소로 알려져 있다.

일부 저자는 비선택성을 가진 또는 COX-1에 선택성을 가진 NSAID는 전형적인 부작용을 일으킨다고 가정하였다.

인의에서는 일부 NSAID의 COX-1/COX-2의 비를 명확히 하기 위한 작업이 진행되고 있지만 개에서 이 특성의 조사는 지금 시작되고 있는 상황이다.

개의 운동기 장애와 송아지의 폐렴 치료를 위해 허가받은 Meloxicam은 일부 세포주(인간, 양, 소, 쥐, 기니아 피그 등)에서 COX-2에 선택적인 억제제를 보임이 확인되었고, 이는 인의에서의 평균보다 위의 특성을 갖는다고 생각되어진다. 한편, Ketoprofen은 개를 제외한 일부에서 비선택적인 COX억제를 보인다. 전형적인 COX억제제로 Carprofen을 연구한 일부는 개에서의 치료용량은 전혀 COX를 억제하지 않는다고 하였다.

Meloxicam, carprofen 그리고 Ketoprofen의 혈소판과 신장에 있는 COX-1에 대한 작용 조사가 현재 완성되었다.

## 제 료 및 방 법 - TX생성에 대한 효과

건강한 비글(수컷 3두, 암컷 3두)을 가지고 연구한 실험에서 Meloxicam 0.2 mg/kg과 Carprofen 4 mg/kg을 투여하고 일주일간의 휴약기를 거쳐 교차투여를 실시하였다. 모두 정맥주사를 실시하였다. 정맥혈액채취는 투약 전, 약물투여 후 10분, 30분 경과 후 실시하였다.

두 번째 실험에서 똑같은 개가 Meloxicam 0.05 mg/kg과 0.1 mg/kg으로 투여하거나 Ketoprofen은 0.5 mg/kg으로 5일 연속으로 하루 한 번 경구로 투여하였다. 정맥혈액 채취는 5번째 투여 후 30분이 지난 뒤 실시하였다.

두 실험에서 COX-1에 대한 작용을 간접적으로 측정하기 위해 37에서 1시간 동안 생체외에서 응고한 후 혈액샘플에서 TXB2의 수준이 측정되었다. 절대적인 TXB2 수치는 각 전처치와 비교해 약물투여후 다양한 시점에서의 백분율 억제로 전환하여 값을 비교하였다.

## 재료 및 방법 - 요배출에 대한 효과

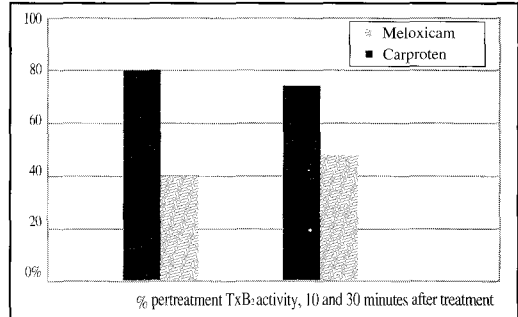
신장 배출에 대한 효과를 평가하기 위해 일회의 경구 용량 Meloxicam (0.1 mg/kg), Carprofen (4 mg/kg) 그리고 Ketoprofen(1 mg/kg)이 8마리의 중성화를 실시한 암캐에 생체내 실험으로 검사하였다. 연구는 3가지 모듈(module)로 구성되며 각 모듈은 NSAID중 하나로 하여 위약과 비교를 하였으며 교차검사를 통해 실시하였다. 교차 실험시 적어도 일주일간의 휴약기를 거쳤으며 각 모듈간에는 2주를 두어 실시하였다.

뇨샘플은 방광카테터를 사용하여 수집되었다. 카테터는 8시간 동안 in situ로 유지되었고 치료 2시간 전과 치료 6시간 후에 미리 가열된 상자에 담았다. 각 수집시기의 끝에 방광에 20 ml의 따뜻한 증류수를 넣어 남은 노를 채취하기 위하여 씻어내었고 이로써 배출용적을 계산하였다. 약물/위약 투여 전에 수집된 노는 폐기시켰고, 약물 처치 6시간후 동안 얻은 총량은 용적으로 계산하였다. 오줌내의 Na+농도는 이온 선택성 전극을 소유한 Beckman Clinical System Synchron CX5CE를 사용하여 결정되었다. 노배출의 억제 백분율은 대조기와 치료기를 비교해 계산하였다.

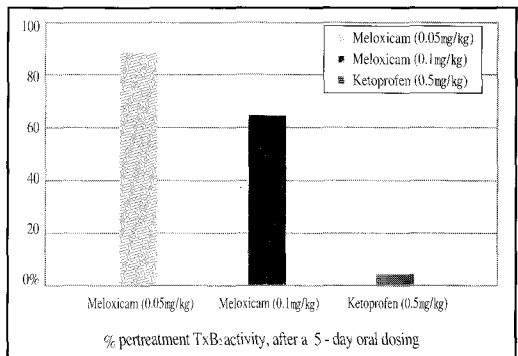
## 결과와 논의 - TX생성에 대한 효과

TXB2는 혈액 응고 과정을 출발하는 TXA2의 안정된 대사물질이기 때문에 생체외 모델은

TXB2의 억제를 결정한다. 혈소판에서 COX-1의 활성을 검사하는 적절한 모델임을 알 수 있다.

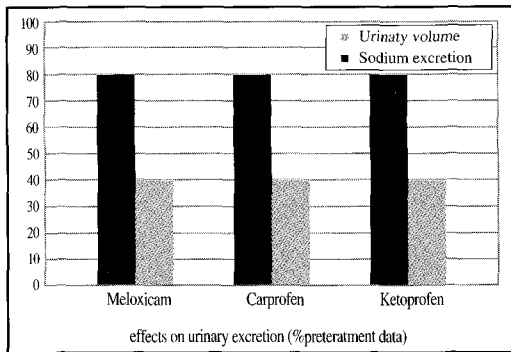


단 일회 투여에서 Meloxicam은 경미, carprofen은 경미~중등도의 잠재적인 억제능력을 보였다. 생체외에서 주입 10분 후 Meloxicam은 21.3% (9.8%)로 TXB2의 방출을 억제한 반면 carprofen은 같은 시기에 63.2% (5.1%)의 억제 활성을 보였다. 30분 후에는 각각 25.3% (9.8%)와 50.7% (7.6%)를 나타내었다. 유사한 결과가 약물을 경구로 5일간 투여한 후에도 Meloxicam에서 관찰되었다. Meloxicam의 경구 5일째 투여후 30분에 측정시, TXB2의 생체외 방출은 0.05 mg/kg에서 9.7% (5.1%), 0.1 mg/kg에서는 20.1% (8.3%)가 관찰된 반면 Ketoprofen의 경우 정상 추천 유지 용량의 절반에서조차 97.2% (0.8%)의 완전한 차단이 관찰되었다.



이러한 효과들이 생체외에서 출혈시간을 길어지게 하는지는 이 논문으로 답할 수 없다. 그럼에도 불구하고 TXA2의 방출은 혈소판 응집을 이루게 하며, 혈액응고 과정에서 첫 번째 단계라는 것이다.

## 결과와 논의 - 오배출에 대한 효과



COX-2가 아닌 COX-1의 억제제는 신장혈류량을 감소, 사구체여과율 감소, Na<sup>+</sup> 보존능력을 감소시킨다. 아래에 사용된 연구 모델은 COX-1에 대한 NSAID의 영향을 평가하는 데 적절하다고 생각된다.

요량에 대한 Meloxicam과 Carprofen은 거의 모두 20%의 감소를 일으켜 거의 유사했다(Meloxicam 20.9%, Carprofen 19%). 그러나 Ketoprofen은 더 뚜렷한 효과로 40.5%가량 줄었다. 위약(placebo)과 비교한 Meloxicam에서 Na<sup>+</sup>이온 배출의 감소는 30.9%인 반면, Carprofen과 Keoprofen은 각각 61.6%, 55.5%였다.

심장 손상과 마취와 같은 다양한 상황에서 상대적 또는 절대적인 저혈량증이 생길수 있으므로 신장기능에 대한 약물투여의 효과는 일상적인 수의 임상에서 유용하다. 또한 어느 정도의

신질환은 노령화가 되어감에 따라 있을 수 있다. 특히 이들 환자들은 NSAID치료 필요성이 종종 있기 때문에 잠재적인 신장효과를 생각해두는 것이 약물투여에 있어서 중요하다.

## 결 과

이 논문은 개에서 항상 존재하는 COX-1에 대한 효과를 세 가지 수의 NSAID를 사용해 두 가지 접근법을 통해 분석한 것이다. 이 연구에 따르면 Meloxicam은 경미, carprofen은 경미~중등도의 혈소판응집과 신장기능에 대한 억제 효과를 보이는 반면, Ketoprofen은 강력한 COX-1억제를 보임을 알 수 있다. COX-2에 대한 부수적인 측정이 없더라도 위에서 보여준 결과는 실제적이고 생체내 상황에서도 추천된 NSAID 임상 용량수준에서 일부 결론을 얻을 수 있을 것 같다. 비록 실제적인 임상 유용성은 더 명확한 것을 필요로 하지만, 치료를 위해 NSAID를 선택할 때는 혈소판 기능과 신배출에 대한 잠재적인 NSAID의 부작용 등의 위험을 고려해야 할 것이다.

## 4. Meloxicam의 약리학적 특성 및 치료값

Marc Gogny, Pharmacology and Toxicology, ENV  
Nantes, France

NSAID는 항염, 진통 그리고 해열 특성을 지닌 이질성의 화학그룹이라 할 수 있다. 그들은 수의와 인의에서 주요한 시장을 형성하고 있다. 육식류에서 많은 사용이 지시되는 데, 특히 염증과 수술전후의 통증 그리고 근골격계 치료를 위해 사용된다.

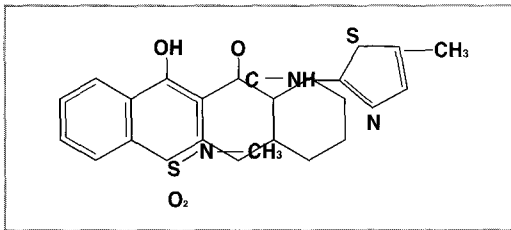
이들은 자주 위장관과 신장의 부작용을 동반한다. 이러한 이유로 부작용이 적은 강한 항염작용을 가진 많은 양의 화합물이 개발이 시도되고 있다.

Meloxicam은 이 분야에서 주요한 진보를 보인다. 동물과 사람에서 Meloxicam의 약리학적 특성은 생리적 PG의 생성(위점막 보호와 신장 혈액순환의 조절)에 관여하는 COX-1보다 염증 전 PG의 생성을 막고 있는 COX-2에 작용을 보인다는 점이다.

## 1. 화학 약리적 특성들

### 화학적 특성들

Meloxicam은 acidic enolic 그룹(간단히 Oxicam)의 하나로 가장 대표적인 것으로 piroxicam을 들 수 있다. 이는 노란색의 크리스탈 가루의 형태이다. 구조를 살펴보면 알 수 있듯이 지용성으로 pH7에서 수용성 완충용액에서 약간의 수용성을 띤다. 대부분의 NSAID와 같이 Meloxicam은 약산이며 pKa는 4.3이다.



### 흡수

경구 투여후 Meloxicam은 빠른 시간내 거의 완전히 흡수된다(생화학적 이용률은 90%이상). 투여후 2~5시간 안에 최고혈중농도에 달한다.

Meloxicam은 피하투여에 의해서도 완전하고 즉각적으로 흡수가 이뤄진다. 2~3시간 안에 최고혈중농도에 달한다. 주사부위에서의 국소적인 내성은 좋지만, 투여를 반복할 때에는 다른 부위를 사용하는 것이 추천된다.

### 분포

다른 산성의 NSAID와 같이 Meloxicam의 분포는 주로 세포외로 이루어진다.

분포용적은 0.3~0.5 l/kg로 낮다. Meloxicam은 혈장단백질에 강하게 결합(95%이상)하고 다른 산성 물질들(항응고제, Barbiturate, sulphonamide, aminoglycoside)과 경쟁작용이 발생할 수도 있다. 같은 종류의 다른 NSAID와 같이 Meloxicam은 염증 부위에서 많이 존재하는 단백질에 친화도가 커서 염증 부위에 다량 집중된다. 이 높은 국소 농도는 그 부위의 세포속으로 침투가 용이하게 하는 농도경사를 만들어 목표 효소에 도달이 가능하게 한다.

### 생체내 전환

Meloxicam은 간에서 활발히 대사된다. 세 가지 주된 대사물질이 쥐와 사람에서 확인되고 있다. 그들은 생리적 활성이 결여되어 있다.

효소계의 포화는 0.2 mg/kg의 반복된 경구투여로 얻을 수 있다. 결과적으로 축적은 치료시작 후 5일에 나타나게 된다. 그러나 0.1 mg/kg의 하루 용량에선 축적은 생기지 않았다.

### 제거

Meloxicam은 신장(투여량의 25%)과 담관(75%)을 통해 배설된다. 신장제거는 빠르다.



0.2 mg/kg의 정맥내 투여후에 96시간이 경과후 완전히 배설이 이루어졌다. 분변을 통한 제거는 그 이상이다.

육식류의 산성뇨는 산성 NSAID의 수동적인 세뇨관내 재흡수를 유의성있게 도와준다. 그러므로 혈중 반감기는 일단 하루에 한번 투여하는 경우 10~24시간 정도로 더 길고 다양하다. 비록 아직까지 신부전을 가진 환자에서 그 용량 보정의 필요성을 언급한 논문은 없었지만, 어린 동물(1달 이내)과 간과 신장질환을 가진 노령견의 경우에 조심스런 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

## 2. 약동학

### 작용기전

COX는 혈장막, 내혈질의 세망내피계 그리고 핵에 주로 결합하는 효소이다. 그들은 두 개의 활성부위를 갖는데, 이들은 arachidonic acid에 연속적인 작용을 통해 endoperoxidase로 전화시키는 데 관여하며 결국엔 다른 효소들의 작용을 거쳐 PG나 TX를 형성하게 된다. 크게 COX 부위와 Peroxidase부위가 있다. 전자는 그 효소의 단백질 구조에 긴 채널을 형성하며 막에 부착한다. Meloxicam을 포함한 다수의 NSAID들은 이 채널속으로 들어갈 수 있으며 이화성의 작용부를 점유한다.

COX에는 두 가지 형태가 존재한다.

- ▶ 전형적인 형태의 COX(COX-1)은 모든 세포에 존재하며 생리적인 PG의 합성에 관여한다(특히 위장, 신장 그리고 혈소판에 많다).

- ▶ 유도된 형태의 COX(COX-2)는 염증부위에서 세포분열인자와 cytokine의 작용의 결과로써 발현된다.

두 개의 동종형태 중 특히 두 개의 이화성 부위에서 구조적인 차이를 증명하는 것이 가능해지고 있다. 지질친화성과 입체적인 장애효과(steric hindrance effect) 때문에 Meloxicam은 COX-2에 선택적인 작용을 보인다.

비록 실시방법, 품종, 투약기간에 따라 얻어진 특성들 사이에는 큰 다양성이 있더라도 COX-2의 IC50/COX-1의 IC50의 비에서 Meloxicam은 대략적으로 0.1을 보이는데, 이는 COX-2에 10배 정도의 선택성이 있음을 보이는 것이다.

### 항염증 작용

PG합성을 억제하는 능력 때문에 Meloxicam은 염증과정의 초기에 활동을 시작한다. 이는 혈관 반응을 억제하여 충혈, 부종 그리고 삼출물을 감소시킨다. 비록 모든 NSAID처럼 코르티코스테로이드보다 덜 강력하지만, 그럼에도 불구하고 다형핵백혈구에서의 염증성의 PGE2 생성에 대한 강력한 억제 효과 때문에 염증부를 향한 백혈구들의 유주를 제한할 능력을 갖는다.

개에서 조영제의 관절강내 주사에 따른 어깨의 관절염의 급성 모델에 있어서 Meloxicam은 활액의 양과 활액내 존재하는 백혈구의 수를 감소시켰다.

### 진통효과

PG는 고용량을 제외하고는 직접적으로 통증을 유발하지는 않는다.

그들은 외상수용체를 감각시키고 반응을 증폭시킨다. 그러므로 통증의 감각을 증가시키는 것이다. 염증부에서 그들은 bradykinin같이 통증을 직접적으로 유발하는 물질의 작용을 증가시킨다.

그러므로, Meloxicam은 염증기원의 통증에 강한 진통잠재력을 갖는다는 것을 알 수 있다.

설치류에서 통증을 평가하는 일반적인 진단법 (발바닥의 염증, 쥐에서 공장의 확장 또는 hot plate 또는 tail clamp test 등)을 통해 이러한 특성이 확인되고 있다.

보행과 체중부하는 sodium urate의 주사에 의해 유발된 무릎의 관절염 모델에서 조사되었다. Meloxicam(0.1~0.5 mg/kg)은 파행의 증상을 감소시켰다.

## 해열효과

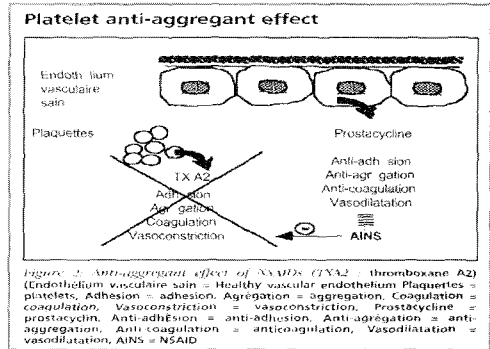
열의 발생시 PGE1과 PGE2는 시상하부에 증가된 체온조절기전을 붕괴시킨다. 그들은 일차적으로 염증부에서 백혈구에 의해 생성된 내재성 발열물질(IL-1)의 작용에 의하여 방출된다.

Meloxicam은 쥐에서 곰팡이의 피하주사에 의한 열병으로 인해 상승된 중심온도를 감소시킨다. 고양이에서 E.coli의 내독소를 정맥주사의 의해 유발된 열모델을 살펴보면, Meloxicam은 0.3 mg/kg의 최적 용량에서 해열효과를 나타내었다.

## 혈소판 항응고 효과

혈소판 항응고 효과는 아스피린의 COX-1에 대한 선택성(특히 혈소판)때문에 주로 저용량(12 mg/kg이하)에서 보인다. 고용량에서 내피성

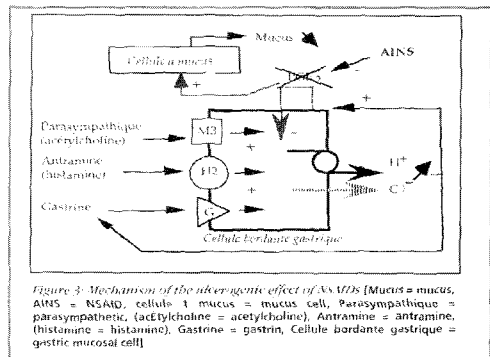
COX-1(endothelial COX-1)은 또한 차단되고 혈소판의 항응고 효과는 사라진다. Meloxicam은 선택적인 COX-2억제를 보이므로 결과적으로 혈소판에 대한 응고는 추천용량에서 중등도이고 단지 고용량에서만 감지할 수 있다.



## 다른 생리학적 효과 - 위장관궤양

NSAID는 COX-1의 억제로 인해 PGE2의 국소적 생성을 억제하므로 위십이지장 궤양 또는 미란(erosion)을 유발한다. 이의 기전은 아래 4가지로 구성된다.

- ▶ mucobicarbonat 장벽의 효율 감소
- ▶ 산분비의 증가(중요성이 미약)
- ▶ 직접적인 산의 공격(공복시 위에 경구투여하는 경우)
- ▶ 호중구와 혈관에 대한 작용(속발성)

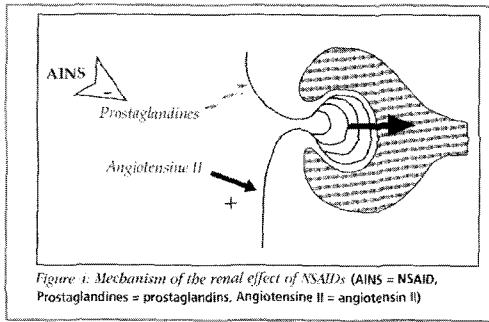


수주간에 걸친 추천용량의 NSAID의 투여는 이러한 병변들이 점진적으로 사라지는 것을 보였다(적응성세포보호 현상). 이 현상은 가축에서는 그다지 보고되지 않고 있다. 쥐에서 Meloxicam의 투여는 점진적인 COX-2 선택성의 증가를 유발하나 사람에서는 그 반대효과가 보고되기도 하였다. 현재 개에서는 어떤 자료도 이용할 만 한 것이 없다. 그럼에도 불구하고 이런 양상으로 평가된 내성력은 만족스럽다.

## 다른 생리학적 효과 - 신장효과

PGE1과 PGE2는 신작용의 조절에 관여한다.

- ▶ 사구체 여과율의 증가
- ▶ 수질혈액 흐름의 증가
- ▶ Na<sup>+</sup>과 Cl<sup>-</sup>의 재흡수억제



그러므로 NSAID의 사용은 신장 재혈류의 위험이 있으며, 기능성(신전성) 신기능부전을 유발하며, 장기간 사용시 허혈성괴사를 유발하기도 한다.

온전한 신장기능을 가진 동물에서 Meloxicam의 위험성은 적다. Meloxicam은 COX-1에 대한 작용이 적으므로 손상받지 않은 신기능을 가진 동물은 신장은 PG에 덜 영향받는다. 그러나, 재혈류나 심각한 신장 병변으로 이미 고생했던

동물에서는 주의를 요한다.

## 치료지시사항 - 임상징 효능

항염, 진통, 해열 또는 항응집 특성으로 NSAID는 많은 사용이 지시된다. 다른 강력한 산성의 NSAID와는 달리 Meloxicam의 주된 사용은 관절질환이다. 이 경우 특히 만족스런 내성 때문에 관심이 많다.

추천용량은 초기 0.2 mg/kg(경구, 피하)을 투여 후 이어서 0.1 mg/kg을 경구로 처방하는 것이다.

개의 골관절염에서 Meloxicam의 효능에 대한 임상평가에 대한 논문은 아직 발표되지 않았다. 왜냐하면 많은 수의 관절질환 환자에 있어 장기적인 장기 치료를 실시하여, 유용하고 재현 가능하며 객관적인 결과를 가진 다양한 임상 시험을 위한 환경을 만들기 어렵기 때문이다. 그러나 Meloxicam에 대한 등록 기록은 베링거 인겔하임에서 지원받은 논문에서 잘 지지된다. 고양이에서 예비결과는 이와 같은 지시에 있어서 잠재적인 수치를 보이고 있다.

두 번째의 주된 지시는 Meloxicam의 수술전후의 사용에 관한 점이다. 베링거 인겔하임에서 지원받은 두 개의 임상논문에서 슬후통증은 수술전후에 Meloxicam의 단독 또는 오피오이드계 약물(butorphanol)과 병용투여한 후에 유의성 있게 감소함을 보였다.

추천된 용량은 정맥이나 피하로 0.2 mg/kg이다.

## 치료지시사항 - 내성력

Meloxicam은 광범위한 치료지수를 갖는다. 쥐(가장 민감한 동물)에서 LD50는 80 mg/kg이상

이고, 돼지에서는 1600 mg/kg이다.

그러나, 일반적인 용량에서 위장관궤양과 신장 질환과 관계된 반응을 배제할 수 없으며, 위험한 환축(특히 간부전 또는 신부전을 가진 노령 환축)은 면밀한 관찰을 필요로 한다. 만일 저혈압이 수술도중에 나타났다면, 수술전후에 사용할 때에 조심스런 관찰이 필요하다.

이런 효과들은 모든 NSAID에서 일반적이다. 그런 작용들을 가진 임상적 특성의 위험을 감소시키는 방법으로 COX-2에 대한 Meloxicam의 높은 선택성이 고려될 수 있다.

## 결론

Meloxicam은 모든 일세대 NSAID중에서 향상된 내성력 특히 위장관 내성을 포함한 이들 그룹의

전형적인 효과를 배합한 약리학적 특성을 갖고 있다. 이는 염증 반응시 관련된 COX-2에 대한 향상된 선택성과 관련된다. 반복되는 추천용량 처방은 첫날 0.2 mg/kg을 투여 후 그 뒤 연속적으로 0.1 mg/kg을 투여하는 것이다. 이 경우 신체 내에 축적이 되지 않으면서 염증전 PG의 합성을 능동적으로 억제할 수 있는 혈장수준을 유지할 수 있다. 반면 생리적인 PG합성은 영향 받지 않는다.

의인성 부작용이 증가될 위험성이 있는 동물에서 이러한 선택성은 수술전후 통증의 조절에 있어 관심이 되고 있다. 특히 술후 진통을 위해 수의사가 이용할 수 있는 약이 거의 없기에 이런 특성들이 환영받고 있다.

안전하고 확실한 소동물 전용 귀세정제

## 에 피 오 틱

# Virbac

### 1. 특징점.

자극성이 없어 안심하고 사용 할 수 있습니다.

특수 처방으로 귓속을 항상 건조하게 유지시켜 줍니다.

Lactic acid, Salicylic acid가 함유 되어 있어서 광범위한 항균 작용 및 귀지 제거에 뛰어난 효과를 발휘 합니다.

### 2. 효능 및 효과.

외이염 예방 및 귀지, 이물제거, 귓속의 청결 유지

외이염 치료 시 귓속의 청결 유지 및 귀지제거로 치료 효과 증진

### 3. 사용법.

이도내에 제품을 몇 방울 떨어뜨리고 부드러운 솜으로 이도를 막은 후 귀를 부드럽게 마사지 합니다.

증상이 없어 질 때까지 1일 2~3회 반복 합니다.

외이염 치료 약제 주입 전 본제를 사용 하여 세정 후 치료 약제를 주입합니다.