



소동물에서 NSAID치료의 최근 연구 동향Ⅵ

정 언 승

서울대학교 수의과대학 외과학교실 박사과정

Ⅳ. 개와 고양이에서 수술 전후의 진통과 통증조절

1. 개에서 연부조직 수술과 관련하여 술후 통증의 조절에 있어서 ketoprofen, butorphanol에 대한 Meloxicam의 안전도와 효능의 비교

K.A. Mathews, G. Pettifer, R. Foster, W. Mcdonell
Ontario Veterinary College, University of Guelph,
Guelph, Ontario, Canada

서 론

진통제는 효능이 반드시 있어야 하고, 이상적인 작용기간과 안전성을 가져야 한다. Meloxicam을 이러한 척도들을 사용해 평가하였고, 캐나다에서 수의 임상환자에서 일반적으로 사용되는 두 개의 다른 진통제와 비교하고자 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

온타리오 수의과대학, Guelph대학에서 수의과 학생들이 연부 조직 수술을 수행한 36마리의 개를 임의로 선택하여 임의로 3개의 그룹으로 나누었다. I기에서, 각각 12마리로 하여 meloxicam, ketoprofen, Butorphanol을 일회투여하고 볼점막 출혈시간(BMBT)을 측정하였다.

II기에는, I기와 마찬가지로의 약물을 술전에 투여하였다. Butorphanol그룹은 수술종료시 약물을 재투여하였다. 통증점수(1~10)를 술후 20시간동안 평가하였고, 개체마다 각 진통제의 전체적인 효율적 점수를 결정하였다. 통증점수가 3 또는 그 이상인 경우, oxymorphone을 추가로 투여하였다. PCV, 전체 고형성분, urea, creatinine, ALT 등도 술전·후에 평가하였다. 그 후 개들을 안락사하여 사후부검을 실시하였다.

결 과

이 논문에 따르면, 적어도 83.4%에서 20시간 동안 통증에 있어서 Meloxicam은 good, excellent한 효과를 보였다. Meloxicam은 ketoprofen 못지 않았고, butorphanol에 비해서는 상당히 우수한 결과를 보였다. Meloxicam에서는 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다.

2. 개에서 술전·후의 통증의 조절에 있어서 Meloxicam의 효능 및 안전성

Holger Schmidt, BIV, Germany

재료 및 방법

임의의 다양한 양식의 시도가 골절 수술을 수행

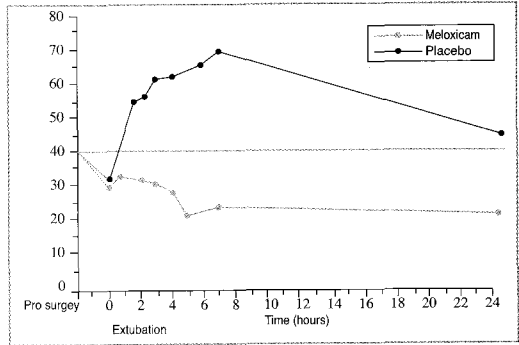
하는 개에서 마취유도시 주어진 일회의 Meloxicam(0.2 mg/kg)의 정맥주사군(21두), 위약군(20두)에서 수행되었다. 통증은 수술전, 기관 튜브제거(TO)후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 그리고 24시간 후에 VAS(visual analogue scale)를 사용하여 평가하였다. 이것은 한쪽에 “통증없음”과 다른 한쪽에 “매우 심각한 통증”을 표시하여 10cm 척도로 하여 나타낸 것이다. 그리고 수술받은 다리를 조작시 반응을 평가했다(1: 반응없음, 4: 물려고함). 혈청 코티솔은 술전, 기관튜브제거시 그리고 제거후 2, 8, 24시간 후 측정되었다. 온도, 심박수 그리고 호흡수는 각 조사시마다 기록되었다. 신장 그리고 간기능은 BUN, creatinine 그리고 ALT를 술전과 기관튜브제거후 24시간 후에 측정되었다.

41마리중 3마리는 효율성의 평가시 배제되었으나 이들 3마리의 부작용과 생화학적 수치들은 안전도의 평가시 고려되었다. 두 개의 처치 그룹으로부터 동물들은 나이, 체중이 비교되었다. 증상의 정도, 수술, 마취 그리고 기관튜브 제거후 시간 또한 두 개의 그룹에서 또한 비교되었다.

통증 조절의 결과

수술전 Meloxicam 그룹은 위약그룹 보다 평균 VAS 수치에서 각각 30.6과 21.1로 유의적인 차이(+ 9.5mm)를 보였다. 이는 위약그룹보다 Meloxicam그룹에서 더 큰 통증을 보임을 나타낸다. 평균 VAS 수치는 기관튜브제거후 1시간째부터 Meloxicam그룹에서 더 낮았다. 그 차이는 기관튜브제거후 6시간째 21.8과 35.4로 유의성이 있었다. 8시간 경과후에는 14.2mm에 달했다.

관찰자에 의해 평가된 슬후 통증의 감소는 기준선에서 VAS변화를 비교함으로써 실시하였다(그림 1).



술전 혈청 코티솔은 또한 위약그룹보다 Meloxicam그룹에서 통계적으로 더 높았다. 그럼에도 불구하고, 전 연구기간을 통해 Meloxicam그룹에서 기준선과 비교한 농도 변화에 있어서 수치가 좋은 경향을 보였다. 기관튜브 제거후에는 Meloxicam그룹이 +3 ug/dl과 +3.8 ug/dl로 더 적게 나타났다. 이는 수술이 끝난 8시간째에 각각 -4.7 ug/dl과 -4.2 ug/dl로 계속 Meloxicam그룹이 더 많이 감소되었다. 그 차이는 8시간째에 통계학적으로 경계수준에 달했다(p=0.07).

수술전 Meloxicam그룹의 63%, 위약그룹의 58%에서 다리를 처치시 소리를 지르거나, 벗어나려 하거나, 물려고 하였다(점수 2, 3, 4). 조작시 반응하는 동물의 수는 모든 그룹에서 기관튜브 제거시 급격히 감소하였으며 이는 아마도 여전히 마취제의 영향인 것으로 생각된다. 이 수치는 Meloxicam그룹에서는 더 감소했으나 위약 그룹에선 더 증가하였다. 기관튜브제거후 3~24시간후에 개의 조작시 반응에 대한 평균 백분율은 Meloxicam그룹에서 평균 30% 감소했으며, 위약그룹에선 54%였다(그림 2).

치료그룹간의 차이는 튜브제거후 6시간과 8시간
째에 통계적으로 유의성이 있었다.

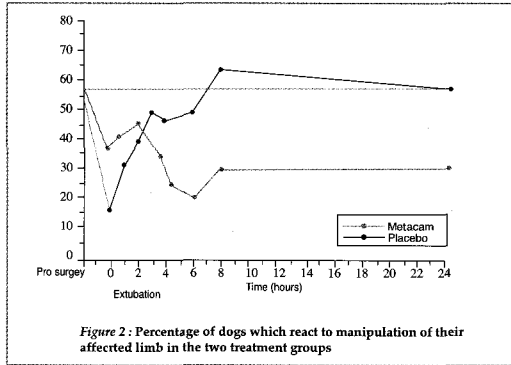


Figure 2: Percentage of dogs which react to manipulation of their affected limb in the two treatment groups

회복시 생화학 적도들에 대한 결과

신장, 간장 병변은 BUN, Creatinine 그리고 ALT 측정에서 보이듯이 각 그룹에서 나타나지 않았다. BUN평균수치는 술전 5.1, 5.3 mmol/l에서 튜브 제거후 24시간째에 Meloxicam과 위약그룹에서 각각 5.3 mmol/l, 4.6 mmol/l로 변했다. Creatinine은 술전 74.9 umol/l와 79.9 umol/l 였고 튜브제거 24시간 후 Meloxicam과 위약그룹에서 74.7 umol/l와 69.5 umol/l로 각각 나타났다. ALT평균수치는 술전 53.5 IU/l, 46.2 IU/l에서 Meloxicam과 위약그룹에서 각각 53.6 IU/l, 43.4 IU/l로 각각 변했다.

두가지 부작용이 각 그룹에서 1 예씩 관찰되었다. Meloxicam그룹에서 한 마리는 할로탄 흡입 마취에서 기외수축(estrasytol)과 빈맥을 보였다. 그 증상은 할로탄을 중지한 후 사라졌다. 이는 가스흡입마취와 관련이 있다고 생각되었다. 위약 그룹에서 한 마리의 개가 수술후 공격적이 되었으며, 어느 누구도 접근하기 힘들었다. 그 개는 술전에 아주 정이 많았는데, 술후 7시간 경과 후 평상시 상태로 돌아왔다. 이 부작용은

아마도 마취제의 부족 때문인 것 같았다.

심박수, 호흡수 그리고 직장온도는 위약그룹에서 튜브제거부터 4시간째까지 하강되었다. 이들 생리적 척도들은 Meloxicam그룹에서는 술후에 회복기를 통해 꾸준히 유지되었다. 호흡수는 튜브제거 후 30분, 2시, 3시간 후에 유의적인 차이가 있었다. 직장온도는 튜브제거후 30분에 측정하였다. 위약그룹에서 9마리(50%)의 개가 심각한 저체온증(36 정도)이 수술후 검사가 될 때까지의 전 시간에 나타났다. Meloxicam그룹에선 단지 2마리(11%)에서만 나타났다.

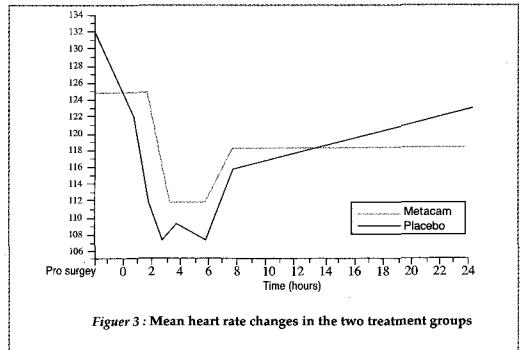


Figure 3: Mean heart rate changes in the two treatment groups

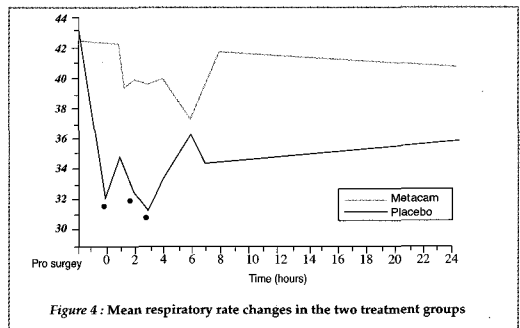


Figure 4: Mean respiratory rate changes in the two treatment groups

결 론

이 연구는 마취전 0.2 mg/kg의 Meloxicam을 사용한 진통효과를 증명했다. 게다가 일반적인 마취제와 병용되어도 안전함이 확인된다.

3. 고양이에서 진통과 임상 논문의 결과

-고양이에서 Meloxicam의 사용에 대한 조사

B D X Lascelles, Queens Veterinary School Hospital, Cambridge, UK

영국 수의사들에서 수술전·후 진통에 대해 조사한 연구에 따르면, 고양이는 유사한 정도의 수술을 받은 개보다 유의성 있는 적은 수만이 진통제를 투여받았다. 그러나 고양이에서 급성 또는 슬후 진통의 존재와 이를 예방하거나 경감시킬 수 있다는 사실에 대한 인식이 점차 증가되고 있다. 이 증가된 관심의 정도는 코르티코스테로이드와 NSAID계 모두를 사용하여 고양이 임상에서 수술전·후에 통증 완화를 위해 사용한 과학적 논문의 수와 비례하여 나타난다.

그러나 고양이에서 길어진 급성 또는 만성 통증의 경감에 대한 상황은 많이 알려져 있지 않다. 그리하여 이러한 상황에서 진통제가 적게 사용되는 것으로 보인다. 일반적으로 만성 통증의 완화는 개보다 고양이에서 자주 고려되지 않는다. 정말로 고양이는 개와 같은 정도의 만성 관절염에서 개보다 덜 고통받는다. 그러나 만성 관절염 상황들은 예전의 창상 상태나 관절 수술후 고양이에서 확실히 접할 수 있다. 길어진 급성 통증은 연부조직손상, 인대의 창상 또는 추간관질환(IVDD)의 결과로써 접할 수 있다. 많은 고양이에서 길어진 급성 또는 만성 통증은 고양이가 스스로 운동수준을 조절하기 때문에 거의 진단되지 않는다. 또한 개만큼 걸음을 걸지도 않는다. 장기간의 급성·만성의 근골격계 질환의 치료에 있어 사용이 적은 또 다른 이유는 보호자가 먹이기 힘들다는 점이다.

그리고 NSAID의 부작용에 대한 수의사들의 선입견 때문이다.

Meloxicam은 새로운 enolic 그룹의 새로운 NSAID이다. 이는 개에서 운동기 장애의 장기간 치료를 위해 개발된 것으로 별꽃향을 가진 시럽 형태로 투약시 간편성을 위해 방울로 경구 투여할 수 있다.

이 연구에서는 임상검사 또는 방사선상에서 급성·만성의 운동기질환으로 진단되어 통증을 호소하는 71마리의 고양이가 14군데 일차 진료기관에서 모집되어 임의적으로 두 개의 치료그룹 중 하나로 할당되었다. 그룹A는 Meloxicam(0.3 mg/kg을 첫날 투여후 0.1 mg/kg을 4일 연속투여)을 그룹B는 Ketoprofen정제(5일간 0.1 mg/kg 투여)를 투여하였다. 각 고양이는 치료전, 처치시작후 24시간, 처치종료후 24시간째에 임상검사를 통해 평가하였다. 전반적인 임상척도(태도, 음식섭취상태)와 특히 운동기 척도들(체중부하, 파행, 국소염증 그리고 촉진시 통증유무)로 하여 비연속적 점수체계를 이용하여 점수를 부여했다. 두 개의 그룹은 연령, 체중, 성별, 임상기간의 정도에서 차이를 보이지 않았고 술전의 전반적인 임상척도 또는 특히 운동기 점수에서도 차이를 보이지 않았다. 치료후 두 그룹 모두 태도와 음식섭취상태, 체중부하의 향상, 파행의 감소, 촉진시 통증감소, 염증감소 등을 보였다. 평가된 척도들 어느 것에서도 두 군 사이에 유의적인 차이를 보이지는 않았다. 그러나 Meloxicam은 Ketoprofen보다 더 유의적으로 조작이 가능한 것으로 평가되었다. 양쪽의 치료는 최소의 부작용을 보였다.

Table 1 : summary of changes, both overall and between individual days, for specific locomotor for each drug treatment. Significant difference indicate an improvement in clinical digns(ns - not dignificant, * = p<0.01, *** = p<0.001, M - meloxicam, K = ketoprofen

		overall Improvments (Decrease in score) across the treatment period	comparison of indicidyal days		
			day 1 -day 2	day 2 -day 6	day 1 -day 6
Weight beariion	M	***	**	ns	***
	K	***	ns	ns	**
Lameness	M	***	ns	ns	***
	K	***	*	ns	***
Palpatory pain	M	***	**	ns	***
	K	***	na	ns	***
Inflammation	M	***	ns	ns	**
	K	***	ns	ns	*

Distribution frequency for palatability of medication in cats reception either meloxicam or ketoprofen

	Good	Satisfactory	poor
Cats receiving meloxicam	32(74%)	9(21%)	2(5%)
Cats receiving Ketoprofen	4(20%)	12(60%)	3(20%)

이로써 Meloxicam은 급성 또는 만성 운동기 장애로 고생하는 고양이에서 효과적이며 부작용이 잘 생기지 않음을 알 수 있다. 만일 정제투여가 문제가 되는 경우 단기간의 치료로 Meloxicam을 사용하는 것이 추천된다(5일정도).

최근 고양이에게 투여된 수많은 NSAID를 가지고 수술전후에 효과를 평가한 많은 논문이 있었다. NSAID의 술후 진통효과의 지속시간은 짧게는 90분에서부터 길게는 18~20시간에 이르기까지 다양하게 나타났다. 그러나 저자가 알기로는 고양이에게 수일 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 NSAID의 효능을 평가한 논문은 없었다. 만일 어떤 약이 급성 통증에 대한 술후 진통효과를 보인다면, 이는 길어진 급성 또는 만성통증

에도 효과적인 진통효과를 발휘할 것이다.

임상에서 고양이에서 통증을 평가할 때, 우리는 행동학적 단서에 의존해야 하는데, 이들은 매우 미묘한 것이다. 고양이에서 급성 술후 통증과 만성통증에 대한 평가 및 이를 정량화를 위한 안내기준이 최근 제안되고 있다. 진통제 처방을 비교하기 위하여 통증의 정도는 반드시 평가되어야 하고, 이 경우 비연속적 점수척도 흔히 숫자를 사용한 비율 척도가 주로 사용된다. 이러한 척도들은 개에서 진통 평가를 위해 널리 사용된다. Huskisson 등은 이의 불감수성에 기초하여 비연속적 척도의 형태를 비난하였고, Clarke와 Spear에 의한 단순하며 묘사적인 VAS의 도입이후, 이 형태가 동물에서 통증 평가를 위한 사용이 증가되고 있다. Lascelles 등과 Slingsby 그리고 Waterman Pearson은 VAS를 사용하여 술후 18~20시간에 걸쳐 고양이에서 다양한 용량의 carporfen을 사용하여 술후 진통 특성을 정량화하기 위해 사용하였다. 이들은 VAS와 비연속적 척도 사이에서 얻은 결과를 비교하였을 때 유의적인 동질성이 관찰된다고 하였다. 그러나 VAS는 비연속적 척도보다 증가된 감수성을 보인다고 하였다. 또한 VAS는 사용하기가 어려워 훈련을 필요를 하며 결과를 분석하기는 더욱 어렵다. 만일 여러사람이 평가자에 의해 수행된 경우 평가가 불가능하지는 않지만 결과를 해석하기 어려운 경우가 많다. 비연속적 점수 척도는 사람에서의 골관절염 질환에서 운동성과 통증정도를 평가를 위해 만들어진 유효한 방법이다. 수많은 4~5의 점수척도는 또한 골관절염 질환으로부터 고생받는 개에서 특이 운동기 증상(뻘뻘함, 약해짐,

파행), 관절조작시 통증 그리고 전체적인 임상 척도를 평가하는 데 성공적으로 사용되어 지고 있다.

다른 NSAID와 같이 Meloxicam은 glucuronide 접합체의 형태로 배설되는 데, 고양이는 bilirubin-glucuronide glucuronosyltransferase가 결핍되어 있으므로 치이용량은 주어진 NSAID의 약동학적 특성에 기초해야 한다. Bett 등은 고양이에서 Meloxicam의 약동학을 조사하여 초기 0.3 mg/kg 후에 약물감소를 제안하였다. 이 연구에서는 0.3 mg/kg을 부하용량으로 하고 그 뒤 4일간 0.1 mg/kg의 용량을 제안했다. 고양이는 특히 NSAID의 독성효과에 특히 민감하므로 반드시 정확한 용량을 투여해야 한다. Meloxicam은 PG 생성(특히 PGE₂, PGI₂)의 강력한 억제제이다. 그리고 Meloxicam은 염증과정에서 방출되는 다른 화합물(bradykinin, histamine 그리고 기타 화합물)이 말초에 존재하는 수입신경말단에 있는 수용체를 감작시켜 생기는 해로운 자극들의 생성에도 영향을 미친다. 또한 척수에 해로운 자극이 장기간 유입된 경우 PG는 유발된 척수에서의 외상수용과정동안 척수와 중뇌에서 그들의 작용에 의한 해로운 자극의 전파를 유용하게 하는 데도 중요한 역할을 담당한다. 그러므로, Meloxicam과 Ketoprofen과 같이 COX

억제를 통해 PG의 생성을 억제하는 약물은 말초와 중추에서 모두 그 작용에 의해 진통 효과를 나타내게 된다.

NSAID에 의한 궤양의 정도는 COX억제와 상관이 있다. PGE₂, PGI₂는 위장관에서 보호점액의 분비를 증가시키고, 위산생성 조절의 역할을 한다. Meloxicam과 Ketoprofen과 같은 NSAID가 갖는 PG생성의 억제는 다양한 정도의 위장관 자극과 궤양을 유발한다. 그러나, Meloxicam은 COX-1보다 COX-2에 더 선택성을 보이므로, 이러한 특성으로 인해 인간에서 향상된 위장관 대성을 설명할 수 있게 되었다.

오늘날까지 고양이에서 Meloxicam을 이용한 치료에서 신장기능에 영향을 보인 경우는 없었다. 실험에서도 다른 NSAID와 비교했을 때 신장에 대한 부작용은 감소된 경향을 보였다. 이는 Meloxicam이 손상에 의해 고통받는 고양이에서 유용한 약이라는 증거이다.

비록 고양이에서 Meloxicam을 장기간 사용을 살펴본 공식적인 논문은 없다고 하더라도 0.1 mg/kg의 용량으로 매일 투여하거나 대체적으로 일주일에 0.2~0.3 mg/kg의 용량으로 2~3회 투여가 아주 일반적으로 사용된 현재까지 아직 부작용에 대한 보고는 없다. 