

의약품 안전성

비스테로이드성 소염진통제와 심방세동의 위험

저자 최 선
서울성모병원 약제부 UM
약학정보원 학술자문위원

개요

염증성 질환 및 통증 치료에 널리 사용되고 있는 비스테로이드성 소염진통제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)의 사용과 관련하여 심근경색, 뇌졸중, 심부전등과 같은 심장 질환의 위험이 증가한다는 보고들이 있어왔다. 또한 최근에는 일부 연구들에서 노인에서 증가하는 심인성 사망률과 관련된 심부정맥의 흔한 형태인 심방세동(Atrial fibrillation; AF)와 NSAIDs의 관련성이 보고된 바 있다. 이러한 연구들은 대부분 후향적 case-control 연구들이었으나, 최근 심방세동과 NSAIDs의 연관성에 관한 전향적 코호트 연구가 발표된 것이 있어 이를 소개하고자 한다.

키워드

심방세동(Atrial fibrillation, AF), 비스테로이드성 소염진통제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)



1. 개요

심방세동(AF)은 노인 환자들에서 흔한 심인성 부정맥의 형태이며, 이는 뇌졸중, 심부전 등을 유발하여 사망률을 증가와 관련된다. 다양한 약물들이 이러한 심방세동의 위험성 증가와 관련된다는 보고가 있었으며, NSAIDs도 이러한 원인 약물 중의 하나로 보고되고 있다. 이러한 보고들은 대부분 후향적 case-control 연구들이거나 잠재적 교란변수들이 포함된 제한된 데이터베이스를 통한 연구들이었으나, 최근 BMJ Open 저널에 심방세동과 NSAIDs의 관련성에 대해 네덜란드에서 진행된 전향적인 인구집단 기반 코호트 연구가 보고되어 이를 요약하여 소개하고자 한다.

2. 연구개요

(1) 연구 집단

해당 연구는 네덜란드 로테르담에서 진행된 인구집단 기반 전향적 코호트 연구(Rotterdam Study; RS)로서, 노인 환자들에서 질병에 대한 위험인자를 평가하기 위해 설계되었다. 연구자들은 본 연구를 위해 연구 참가자들을 다음과 같이 두 군으로 나누었다; 1990년부터 1993년 사이에 베이스라인 방문을 한 환자들을 RS코호트 1(RS-I, n=7983), 2000년에서 2001년 사이에 베이스라인 방문을 한 환자들을 RS 코호트 2(RS-II, n=3011).

모든 참가자들은 55세 이상의 연령이었으며, 참가자들은 연구 센터에서 10s, 12-lead ECG를 포함하여 정

기적으로 검사를 받았으며, 이후 주기적으로 재평가를 받았다. 베이스라인 및 연구 기간 동안의 정보는 연구 지역의 일반의를 통해 수집되었으며, 연구자들의 정보는 네덜란드 보건의로 통합 시스템에 통합되었다. 모든 참가자들은 심방세동을 보이지 않았던 베이스라인 ECG 평가에서부터 심방세동이 진단된 날짜, 사망날짜, 추적조사 실패 또는 2009년 1월 시험 종료일 중 가장 빠른 날짜까지 추적조사 되었다.

(2) 심방세동 평가

심방세동의 유병률 및 발생률은 베이스라인 및 각 추적조사 방문에서 다음 방법으로 평가되었다.

- MEANS(Modular ECG analysis system)을 사용한 평가

: 전산 시스템을 사용하여 MEANS 진단에 대해 눈가림된 두 명의 연구자가 독립적으로 모든 ECG에 대해 진단결과를 검증하고, 두 평가자의 진단결과가 일치하지 않는 경우 심장전문이가 최종진단

- 심방세동의 진단일의 정의

: 이후 ECG로 검증된 경우, 해당 증상이 최초로 나타난 날짜

(3) 약물 노출량 계산

RS의 모든 참가자들의 모든 처방전이 협력 약국을 통해 수집되었으며, 여기에는 제품명, 성분명, 총처방량, 1일 처방량, 처방일이 포함되었다.

3. 연구결과

해당 연구에는 총 10,994명의 환자가 참여하였으며, 이 중 459명의 환자가 베이스라인에서 심방세동으로 진단되었고, 2,112명이 심방세동 상태 또는 약물 노출에 대한 추적조사에 실패하여 분석에서 제외되었다. 최종 분석은 8,423명의 환자에서 시행되었는데, 이들의 평균 연령은 68.5세(SD 8.7)였고, 58.6%가 여성이었다. 평균 추적조사 기간은 12.9년이었으며, 이 중 857명이 심방세동으로 진단되었다. 심방세동이 진단된 시점에서, 261명은 NSAIDs를 전혀 사용하지 않았으며, 554명은 과거 NSAIDs 사용자였고, 42명은 현재 사용 중인 환자였다. 현재 사용자 중 대부분(n=29)은 비선택적 NSAIDs(non-COX-2 inhibitors)를 사용하고 있었다.

(1) NSAIDs와 심방세동의 위험

15-30일간 NSAIDs를 복용하고 있는 환자들은 전혀 사용하지 않은 군에 비해 심방세동에 대해 증가된 위험을 보였다(HR 1.76, 95% CI 1.07-, 연령, 성별 및 심혈관 위험인자에 대해 보정한 경우). 고용량을 투여한 경우가 심방세동의 더 높은 위험과 관련 있을 것으로 보였으나, 통계적 유의성은 없었다.

민감도 분석에서, 좌심실 이완기 종료시점의 용적을 보정한 분석에서, 좌심실 이완기 종료시점의 용적은 심방세동의 증가된 위험과 관련 있었다(SD 증가당 HR 1.17, CI 1.01-1.35, 연령, 성별, NSAIDs 사용 및 심혈관 위험인자에 대해 보정한 후). 좌심실 용적을 보정한 후에도 현재 NSAIDs 사용자의 경우는 비사용자에 비해 심방세동과 관련이 있는 것으로 나타났다(HR 15-30일: 3.21, 95% CI 1.21-8.48, 연령, 성별 및 좌심실 이완기 말 용적, 심혈관 위험인자 보정 후).

4. 고찰

본 연구에 따르면 NSAIDs의 사용은 심방세동의 더 높은 위험과 관련이 있는 것으로 나타났으며, 현재 사용자 및 최근 사용자의 경우 연령, 성별 및 심혈관 위험인자를 보정하였을 때 더 높은 심방세동 위험과 연관된 것으로 나타났다. 이러한 COX-2 저해제들과 심방세동의 위험성에 대해서는 이전의 case-control 연구들을 통해 보고된 바 있으며, 이번 연구에서는 이러한 연관관계 뿐 아니라 NSAIDs의 사용에 따른 심방세동의 위험이 NSAIDs 치료 시작 후 빠른 시일 내에 나타날 수 있으며 장시간에 걸쳐 사라진다는 점을 시사하고 있다.

이러한 NSAIDs에 의한 심방세동 위험 증가의 기전은 다음과 같이 몇 가지로 설명해볼 수 있는데, 우선 신장에서 NSAIDs에 의한 Cyclo-oxygenase 저해작용이 수분 저류를 통한 혈압 상승을 가져오며 이는 고혈압 치료 약물들의 효과를 약화시킬 수 있다. NSAIDs 사용 후 첫 14일 이내에 이완기 말 및 수축기 말의 용적 증가가 심초음파에서 나타났음이 보고된 바 있으며, 좌심실용적에서의 이러한 변화는 NSAIDs와 심방세동 간의 관련성을 일부 설명할 수 있을 것으로 보인다. 또한 NSAIDs에 의한 COX 저해작용은 근위 네프론에서의 배설 감소로 인한 혈청 칼륨 수치의 변동을 가져올 수 있으며, 이러한 신장에 대한 부정적 효과는 심방세동의 유발인자로도 작용할 가능성이 있다. 마지막으로 NSAIDs의 사용은 환자가 기저질환으로 염증성 상태를 가지고 있음을 의미하며, 이러한 염증상태 역시 심방세동에는 부정적 인자로 작용할 수 있다.

5. 결론

본 연구가 이전에 보고된 후향적 연구들에 비해 샘플수가 더 적으며, 일반의약품인 NSAIDs에 대한 자료가 함께 처리되지 않은 제한점이 있으나, NSAIDs는 심방세동의 증가된 위험인자로 작용할 수 있으며, 특히 현재 사용자 및 최근 사용자는 더 높은 심방세동 위험을 가지고 있음에 유의하여야 함을 보여준 연구라고 할 수 있겠다. 따라서 이러한 관련성 간의 기전을 명확히 밝히기 위한 추가 연구가 필요하겠으나, NSAIDs의 사용이 심방세동의 위험을 증가시킬 수 있음을 유의하여야 하겠다.

표1. 심방세동의 위험과 NSAIDs 사용의 연관성

	n	Model 1*		Model 2†	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Never use	261	1	(Ref.)	1	(Ref.)
Current use (days)					
≤14	17	1.08	(0.66 to 1.76)	0.96	(0.59 to 1.58)
15-30	17	1.99	(1.22 to 3.26)	1.76	(1.07 to 2.88)
>30	8	1.00	(0.50 to 2.03)	0.84	(0.41 to 1.70)
Past use (days)					
≤30	47	2.01	(1.47 to 2.75)	1.84	(1.34 to 2.51)
31-180	76	1.10	(0.85 to 1.42)	1.00	(0.77 to 1.29)
>180	431	1.11	(0.94 to 1.30)	1.04	(0.88 to 1.22)
No use	815	1	(Ref.)	1	(Ref.)
Dosage current use					
Low-medium dosage (PDD ≤1)	24	1.09	(0.73 to 1.64)	0.97	(0.65 to 1.46)
High dosage (PDD >1.0)	18	1.33	(0.83 to 2.11)	1.27	(0.80 to 2.03)

*Adjusted for age at index date and sex.
 †Additionally adjusted for baseline values of: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, total and HDL cholesterol, smoking status. Time dependent covariates include: blood pressure lowering drugs, history of myocardial infarction, presence of heart failure, prevalent diabetes.
 HDL, high-density lipoprotein; n, number of atrial fibrillation cases; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PDD, prescribed daily dosage.

Ref. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, et al. BMJ Open 2014;4:e004059. doi:10.1136/bmjopen-2013-004059

표2. 베이스라인 좌심실 이완기 말 용적에 대해 추가 보정 후 심방세동의 위험과 NSAIDs의 연관성(N=4919)

	n	Model 1*		Model 2†	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Never use	24	1	(Ref.)	1	(Ref.)
Current use (days)					
≤14	0	NA	(NA)	NA	(NA)
15-30	5	3.61	(1.37 to 9.50)	3.21	(1.22 to 8.48)
>30	3	1.97	(0.59 to 6.56)	1.71	(0.51 to 5.70)
Past use (days)					
≤30	6	1.61	(0.66 to 3.94)	1.47	(0.60 to 3.62)
31-180	13	1.14	(0.58 to 2.24)	1.03	(0.52 to 2.03)
>180	128	1.42	(0.92 to 2.20)	1.32	(0.85 to 2.06)

*Adjusted for age at index date, sex and left ventricular end-diastolic dimension.

†Additionally adjusted for baseline values of: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, total and HDL cholesterol, smoking status and left ventricular end-diastolic dimension. Time dependent covariates include: blood pressure lowering drugs, history of myocardial infarction, presence of heart failure, prevalent diabetes.

HDL, high-density lipoprotein; n, number of atrial fibrillation cases; NA, not applicable; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Ref. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, et al. BMJ Open 2014;4:e004059. doi:10.1136/bmjopen-2013-004059



약사 Point

- 노인 환자에서 NSAIDs의 현재 사용 및 최근 사용은 심방세동의 발생 위험을 증가시킬 수 있다.
- NSAIDs에 의한 심방세동 증가의 기전은 다음으로 추정된다.
 - NSAIDs의 COX 저해 작용에 의한 신장에 대한 부정적 영향: 전해질에 대한 효과로 인해 나타나는 수분저류, 혈압상승의 이차적 효과로 심장질환에 대해 이차적으로 부정적 영향 미침
 - NSAIDs 사용에 따른 이완기 및 수축기 좌심실 용적 증가는 심부전의 한 요인으로 작용할 수 있으며, 이에 따라 심방세동 증가의 원인이 될 수 있음
 - 기존 연구를 통해 알려진 바와 같이 만성염증은 AF 발생에 대한 영향인자이므로, NSAIDs 사용이 필요한 환자의 염증성 질환 상태 자체가 심방세동 증가의 위험 요인으로 작용할 수 있음

참고문헌

Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. BMJ Open 2014;4:e004059. doi:10.1136/bmjopen-2013-004059