

# NSAIDs의 심혈관계 부작용

저자 남궁형욱  
분당서울대학교병원  
특수조제팀장  
약학정보원 학술자문위원

## 개요

비스테로이드성 소염진통제는 해열, 진통, 항염 효과를 지닌 세계적으로 가장 많이 사용되는 약제의 일종으로 위장관계 및 심혈관계 부작용을 초래하여 2004년 이후 2개의 약물이 시장에서 퇴출되었다. 이후 NSAIDs의 심혈관계 위험성에 대한 많은 연구가 이루어졌지만 아직도 그 기준이 모호한 실정으로 현재까지의 문헌을 검토하여 안전하고 적절한 약물사용 가이드라인을 제시하고자 한다.

## 키워드

NSAIDs, COX-2 억제제, 심혈관계 부작용, PPI

비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 많은 질환에 흔하게 사용되는 약물로, 유비스트 데이터를 기준으로 2015년 하반기에 비선택적 NSAID 처방량은 약 6억7,300만개로 전년 동기(약 7억3,300만개) 대비 8% 감소한 반면, COX-2 억제제(coxib)의 처방량은 약 4,600만개로 전년 동기(약 3,500만개) 대비 31% 증가하였다. 이는 2015년 6월 쉐레브렉스 특허만료로 약가가 인하되어 가격적인 부담이 낮아지고 또한 오리지널보다 더 낮은 가격을 앞세운 100여개의 쉐레브렉스 제네릭 의약품도 쏟아지면서 처방량이 확대되었기 때문으로 생각된다. 또한 coxib 계열의 신약으로 ‘아셀렉스’(성분명 플라콕시브)와 ‘알콕시아’(성분명 에토리콕시브)가 각각 2015년 7월과 2016년 1월 보험급여 목록에 등재되기도 했다.

NSAIDs는 cyclooxygenase (COX)-1 과 (COX)-2 효소 모두를 비선택적으로 억제하여 효과를 나타내는데, COX-1은 조직 내에서 항상 생성되는 반면 COX-2는 염증이 있을 때 주로 생성된다. COX-2 억제제는 COX-1 저해로 인한 위장관 궤양이나 출혈을 감소시키기 위해 개발되었고 비선택적 COX 억제제와 유사한 진통 및 항염 효과를 가진다.

표 1. Cyclooxygenase 효소의 작용 부위 와 NSAIDs의 작용

효소	작용 부위	NSAIDs 약리작용
COX-1	혈소판 위점막 내피세포	혈관 확장 및 혈소판 응집 억제 PGE2 와 PGI2 의 위장보호 효과 저해 혈관 수축 및 혈소판 응집
COX-2	관절 내피세포	진통, 해열, 항염 혈관 수축 및 혈소판 응집

COX = cyclooxygenase; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PGE2 = prostaglandin E2; PGI2 = prostaglandin I2.

NSAIDs는 위장관 부작용 및 심혈관계 부작용을 가지고 있는 약물로 지난 2004년 과 2005년 미국 FDA에서는 심혈관 부작용을 증가시킨다는 이유로 로페콕시브와 발데콕시브를 시장에서 퇴출시켰고 모든 NSAIDs에 경고 문구를 추가하도록 하였다. 그 후 NSAIDs의 심혈관계 위험성은 늘 관심의 대상이었는데 여기에서는 최

근의 문헌을 검토하여 이를 알아보고자 한다.

표 2. NSAIDs 분류

비선택적 NSAIDs		COX-2 억제제
Aceclofenac	Indomethacin	Celecoxib
Diclofenac	Ketoprofen	Etoricoxib
Diffunisal	Ketorolac	Lumiracoxib
Etodolac	Meloxicam	Polmacoxib
Fenoprofen	Naproxen	
Flurbiprofen	Piroxicam	
Ibuprofen	Tolmetin	

### COX-2 억제제의 심혈관 위험

2000년대 초반 로페콕시브와 발데콕시브 같은 COX-2 억제제의 심혈관 부작용에 대한 우려가 제기되었고, 138개의 무작위 임상시험의 메타분석 결과 COX-2 억제제가 위약에 비해 심근경색(RR 1.86; 95% 신뢰구간 1.33-2.59; P = 0.0003)과 혈관 질환(RR 1.42; 95% CI 1.13-1.78; P = .003)을 현저하게 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 2004년 9월 제조사에서 자발적으로 로페콕시브를 시장에서 철수했고, 2004년 말, 미국 식품의약품청(FDA)은 COX-2 억제제 사용에 관한 권고를 발행하였는데 그 내용은 COX-2 억제제 사용 시 이익이 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다는 내용이었다. NSAIDs가 COX-2를 억제하면 prostacyclin 생성이 억제되면서 항혈소판 효과 감소, 나트륨 및 수분저류가 일어나고 COX-1에 의한 혈소판 응고작용이 더욱 촉진되면서 혈전, 색전의 위험이 증가하게 되는데, 이것이 심혈관 사건의 발생을 증가시킨다.

### 비선택적 NSAIDs의 심혈관 위험

관찰적 연구와 무작위 연구의 초기 메타 분석 결과 나프록센과 이부프로펜은 비교적 안전한 약제로 간주되었다. 그 후 많은 연구가 지속적으로 수행되었고 그 결과 디클로페낙은 심혈관 위험을 증가시키는 것으로 나타났다지만, 나프록센과 이부프로펜은 혼합된 결과를 나타냈다. 그 이후 나프록센과 이부프로펜도 심혈관 위험성을 증가시키며 메타분석 결과 이부프로펜은 뇌졸중 위험이 가장 높은 것으로 밝혀졌다.

The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT)은 노인환자의 인지 기능에 대한 나프록센, 셀레콕시브, 위약의 효과를 평가하기 위한 무작위 시험이었는데, the Adenoma Prevention with Celecoxib trial에서 셀레콕시브가 심혈관 위험성을 증가시킨다는 결과를 발표하자 조기에 연구가 종료되었다. 이즈음에 ADAPT의 결과는 셀레콕시브는 심혈관 위험성을 증가시키지 않았지만 나프록센은 증가시킬 수도 있다는 것이었다. 하지만 2007년 미국 심장 협회(American Heart Association)에서는 ADAPT 연구의 한계를 지적하고 나프록센이 더 나은 효과를 나타낸다고 주장했다.

이러한 주제에 대한 메타 분석의 체계적인 검토 결과 the Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Project에서는 기존의 NSAIDs의 심혈 관계 안전성에 대해 중요한 지식 한계가 있었다는 것을 발견했다. 또한 the Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration에 의한 대규모 메타분석 결과 고용량 디클로페낙, 이부프로펜의 심혈관 위험성은 coxibs와 비슷하지만 고용량 나프록센은 다른 NSAIDs 보다 심혈관 위험이 적다고 결론 내렸다.

### 관상 동맥 질환 환자에서 NSAIDs

심근경색 후 COX-2 억제제와 비선택적 NSAIDs 사용은 모두 사망률을 증가시킨다. 덴마크 국립환자 레지스트리에서 58,000명 심근경색 환자를 대상으로 한 Gislason의 연구에 따르면 20,000명 이상에서 적어도 1

번의 NSAIDs 처방을 받았고 사망 위험률(hazard ratio; HR)은 로페콕시브 2.8 (95% CI, 2.41-3.25), 셀레콕시브 2.57 (95% CI, 2.15-3.08), 이부프로펜 1.5 (95% CI 1.36-1.67), 디클로페낙 2.4 (95% CI, 2.09-2.80), 다른 NSAIDs 1.29 (95% CI, 1.16-1.43) 이었다. 심혈관 질환으로 입원 한 후 30일간 아스피린과 함께 이부프로펜을 복용한 환자에 대한 영국의 연구에서는 아스피린만 복용한 군보다 전체 사망률 증가 (HR 1.93; 95% CI, 1.30-2.87; P = 0.0011), 심혈 관계 사망률 증가 (HR, 1.73; 95% CI, 1.05-2.84; P = 0.0305)를 나타냈다. 다른 덴마크 연구에서도 대부분의 NSAIDs를 단기간 사용(7-14일)할 지라도 이전에 심근경색이 있었던 환자에서 사망 또는 재발성 경색을 증가시키는 것으로 나타났고, 이러한 약제는 아스피린의 효과도 방해하여 심근 경색 환자에서 아스피린의 예방 효과를 감소시키는 것으로 나타났다.

### NSAIDs와 뇌졸중의 위험

NSAIDs 와 뇌졸중과의 관계는 불명확하다. 26개 연구에서 오직 337건의 뇌졸중이 발생하였고, 이부프로펜 과 디클로페낙이 뇌졸중의 위험을 높이는 것으로 나타났다. 또한 네 개의 코호트 연구와 두 개의 환자/대조군 연구 분석 결과 로페콕시브 (95% CI, 1.15-2.33 RR, 1.64)와 디클로페낙 (RR, 1.27; 95% CI, 1.08-1.48)이 허혈성 뇌졸중 위험성을 높이는 것으로 밝혀졌다.

### 여성에서의 NSAIDs

여성에서 NSAIDs의 심혈관 위험성에 관한 연구에서 규칙적으로 사용했을 때 심혈관 위험성은 증가하였고 (HR, 1.10; 95% CI, 1.06-1.15; P < .001) 셀레콕시브도 위험성을 증가시켰다. (HR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.27; p=0.031) 하지만 아스피린 사용자 중 COX-2 억제제를 병용한 환자에서는 심혈관 질환이 증가하지 않았다. 이부프로펜은 위험성을 증가시키지 않았지만 (HR 1.00; 95% CI, 0.93-1.07; P = 0.996) 나프록센은 위험성을 증가시켰고 (HR, 1.22; 95% CI 1.12-1.34; P <.001) 이러한 위험성은 아스피린을 병용하여도 지속되었다.

### 추천되는 NSAIDs는 무엇인가?

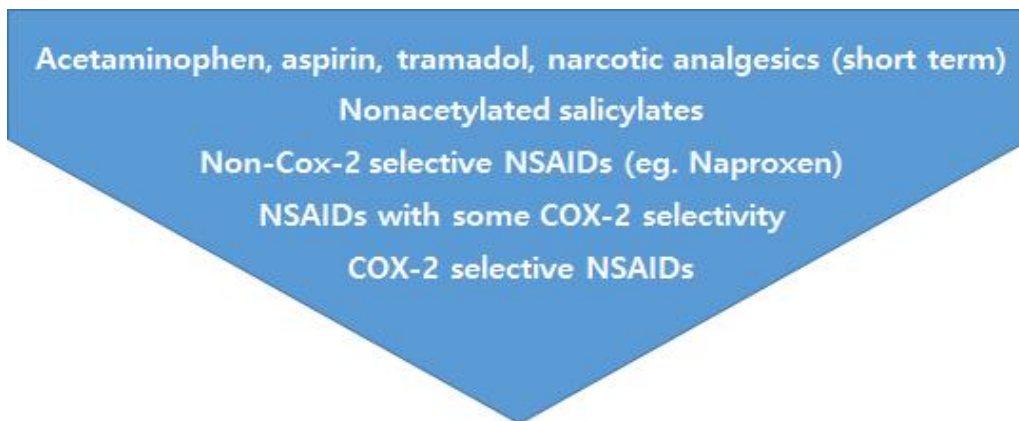
안전한 약제로 비선택적 NSAID를 추천하기에는 현재 데이터가 충분치 않다. 이부프로펜은 상대적으로 높은 뇌졸중 위험을 가지고 있지만, 다른 연구에서는 심혈관계 부작용과 관계가 없다고 주장되기도 한다. 나프록센이 주로 안전한 약제라 간주되는데 여성에서의 관찰적 연구와 노인에서 무작위 시험의 통계적 변별력 부족으로 심혈관 부작용 위험을 증가시킬 수 있다는 주장도 있다.

많은 연구자들은 the Standard Care versus celecoxib Outcome Trial (SCOT) 을 통해 논란이 되고 있는 관절염 환자에서 비선택적 NSAIDs 사용과 심혈관계 부작용간의 관계가 밝혀질 것이라고 생각했다. 하지만 이 연구는 조기 종료되었고 평균 3.2년 동안 비치명적 심근경색으로 인한 입원, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관 사망은 비선택적 NSAIDs와 비교했을 때 셀레콕시브군에서 우월하지 않았다. 낮은 심혈관 질환 발생률을 감안하면 노인환자에서 비선택적 NSAIDs가 안전하다고 결론을 내렸지만, 조기 종료된 공개된 연구 디자인 때문에 연구결과가 과대평가될 수도 있으므로 유의해야 한다.

### 결론

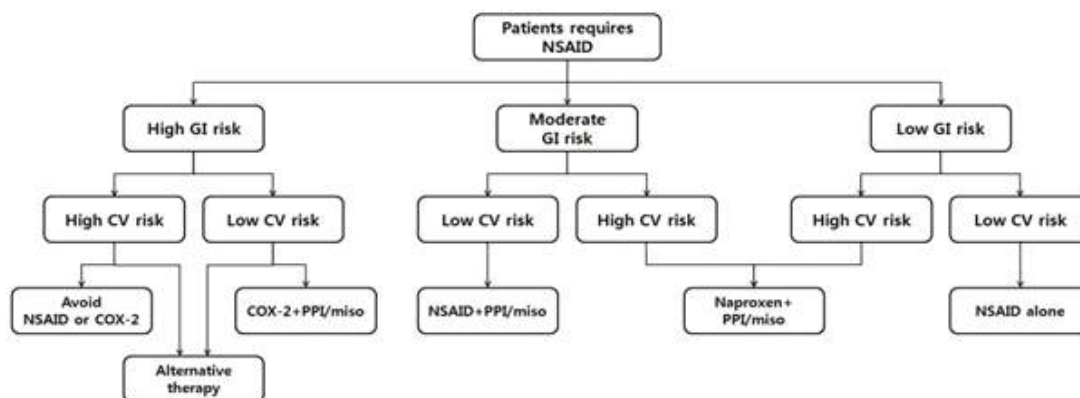
심근경색의 병력을 가진 환자에서 COX-2 억제제와 비선택적 NSAIDs는 심혈관계 위험성을 증가시키므로 급성 심근경색 환자에게는 투여 금기이고 안정형 허혈성 심장질환 환자에서는 주의해서 투여해야 한다. 현재로서는 단기간 동안 가장 저용량으로 투여해야 한다는 FDA의 권고가 추천되며, 급성 심근 경색, 관상 동

맥 또는 심혈관 질환의 위험 인자를 가진 환자의 경우, 미국 심장 학회에서는 아래 그림과 같은 단계적 투약을 권장하고 있고 COX-2 억제제의 경우 참을 수 없는 통증조절의 최후 수단으로 선택되어야만 한다.



**그림 1.** 심혈관 질환 또는 심혈관 위험 인자를 가진 환자에서 단계적 통증 관리 방법. 혈전 가능성을 가진 위험성 환자에서 가능한 가장 낮은 용량을 사용. 모든 환자에서 아스피린 (81 mg) 을 투여하고 NSAIDs를 복용하는 경우 PPI를 추가. 고혈압, 부종, 신기능, 위장관 출혈 여부 모니터링 필요. 만일 발생 시 용량을 감소하거나 중단. Antman E, et al. Circulation. 2007;115:1634-1642.[16]

또한 2014년에 내과학회지에 보고된 NSAIDs 사용 알고리즘에 따르면 위장관 위험이 높으면서(위험인자 2개 이상) 심혈관 위험이 높은 환자는 NSAIDs나 COX-2 억제제를 사용하지 말고, 위장관 위험이 높지만 심혈관 위험이 낮은 환자는 COX-2 억제제 + PPI/misoprostol을 권고했다. 중등도(위험인자 1~2개)의 위장관 위험도를 가진 환자의 경우 심혈관 위험이 낮으면 NSAIDs + PPI/misoprostol 치료를 권고했고, 경도~중등도의 위장관 위험도이면서 심혈관 위험도가 높은 환자는 naproxen + PPI/misoprostol을 권고했다. 오직 위장관 위험도가 낮은(위험인자 없음) 환자이면서 심혈관 위험도 낮은 경우에만 NSAIDs 단독 치료를 권고했다.



**그림 2.** 위장관 및 심혈관 위험성을 고려한 NSAIDs 치료 알고리즘. High CV risk는 심혈관계 질환 예방을 위해 저용량 아스피린이 투여되는 경우이다. NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GI, gastrointestinal; CV, cardiovascular; COX-2, cyclooxygenase-2 inhibitor; PPI, proton pump inhibitor; miso, misoprostol

**약사 Point**

1. NSAIDs는 단기간 동안 가장 저용량으로 투여해야 하며 COX-2 억제제의 경우 참을 수 없는 통증 조절의 최후 수단으로 선택되어야만 한다.
2. 위장관, 심혈관 위험성이 모두 높은 환자에서는 NSAIDs나 COX-2 억제제를 사용하지 말고, 경도~중등도의 위장관 위험도이면서 심혈관 위험도가 높은 환자는 naproxen + PPI/misoprostol를 사용해야 한다. 위장관 및 심혈관 위험이 모두 낮은 경우에만 NSAIDs를 단독 투여할 수 있다.

■ 참고문헌 ■

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-1308.
2. ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*. 2008;65:896-905.
3. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, 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.
4. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2906-2913.
5. MacDonald TM, Hawkey C, Ford I, et al. The Standard Care versus Celecoxib Outcome Trial (SCOT): a randomized, trial comparing the cardiovascular safety of celecoxib versus traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Program and abstracts of the European Society of Cardiology 2015 Congress; August 31, 2015; London, United Kingdom.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139-e228. Abstract
7. 최동욱, 박성철, 전훈재, 비스테로이드소염제 관련 소화성 궤양의 최신지견, *Korean J Med*. 2014 Jun;86(6):664-72