

상호작용

항우울제와 NSAIDs의 병용에 따른 뇌출혈 위험성

저자 최 선
서울성모병원 약제부 UM
약학정보원 학술자문위원

개요

항우울제와 NSAIDs는 위장관 출혈의 위험성 증가와 관련이 있다고 알려져 있는 약물군이다. 그러나 각 약물군에 의한 뇌출혈 위험성의 증가에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 최근 국내 연구팀이 건강보험 데이터베이스 분석을 통해 이 두 약물군의 병용이 뇌출혈 위험성을 증가시킬 수 있다는 연구 결과를 발표한 바 있어, 본고에서는 이에 관해 요약하여 정리해보고자 한다.

키워드

항우울제, NSAIDs, 뇌출혈

1. 개요

연령의 증가는 다양한 만성 질환과 연관되며, 이러한 질병의 치료를 위해서는 다양한 약물의 병용요법이 필수적이다. 이러한 병용요법에 사용되는 여러 약물군 중 항우울제와 NSAIDs는 특히 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는 약제로 알려져 있다. 또한 이들 두 약물군이 병용요법으로 사용되는 경우, 이론적으로는 두 약물군이 갖는 이러한 출혈 증가 경향성이 더 증가될 수 있겠으나 이에 대해서는 다소 상반되는 연구결과들이 보고되고 있으며, 뇌출혈 위험성의 증가에 대해서는 아직 연구가 미미하다.

최근 국내 연구팀에 의해 발표된 이 두 약물군의 병용에 따른 뇌출혈 경향 증가 가능성에 대해 요약하여 보고자 한다.

2. 연구 방법

연구자들은 한국의 국민건강보험 자료 중 2009년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 최소 1가지 항우울제를 처방받았던 환자들의 자료를 후향적으로 분석하였다. 해당 자료에는 환자의 연령, 성별, 진단명, 외래 진료 정보, 입원진료 정보가 포함되어 있으며, 처방약물과 관련하여서는 상품명과 처방일, 처방기간이 포함되어 있다.

연구 대상은 2010년 1월1 일에서 2013년 12월 31일(index date)사이로 처음으로 항우울제를 복용하였으며 이전 1년 기간 동안 복용력이 없는 환자들의 건강보험심사 평가 자료였다. 또한 연구자들은 index date 이전 1년 이내에 뇌혈관 질환을 일차 또는 이차로 진단 받은 적이 있는 환자들과 99세 이상 연령의 환

자, index date에 뇌출혈 진단을 받았거나 1가지 이상의 항우울제를 복용하는 환자는 제외하였다.

3. 연구 결과

연구자들은 상기 연구 기준에 적합한 전체 코호트군(n=5,168,833)을 선정하고, 이들 중 항우울제 추적 조사 기간 30일 중 NSAIDs를 최소 1회 이상 병용한 환자들을 항우울제와 NSAIDs 병용군으로 정의하였다. 최종 분석은 항우울제와 NSAIDs를 병용한 군과 병용하지 않은 군을 매칭하여 각 군별로 2,072,613명, 총 4,145,226명에 대해 이루어졌다.

뇌출혈에 영향을 줄 수 있는 와파린 사용, 스테로이드 사용 등의 인자를 조절한 후 약물 사용 30일 이내에 뇌출혈로 인한 최초 입원까지의 시간을 분석한 결과, 뇌출혈 경향은 항우울제와 NSAIDs 병용 사용군이 더 높은 것으로 나타났으며(hazard ratio 1.6, 95% CI 1.32-1.85, p<0.001), 항우울제 약물군 간(SSRIs, SNRIs, 삼환성 항우울제)의 뇌출혈 경향 위험에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05).

성별에 의한 위험비는 차이를 보여, 항우울제와 NSAIDs를 병용한 경우 남성이 여성보다 더 높은 hazard ratio(2.6 (1.93 ~ 3.42) vs 1.2 (0.89 ~ 1.57))를 보였다(p<0.001).

반면 뇌출혈 위험인자로 잘 알려져 있는 환자들의 연령, 항혈전제의 사용에 대한 하위분석에서는 저용량 aspirin 또는 혈소판 응집 저해제 병용에 의한 출혈 경향 증가 위험은 나타나지 않았다.

표 1. Risk of 30 day intracranial haemorrhage with combined use of antidepressants and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), compared with antidepressant use without NSAIDs, in propensity based matched cohort

Subgroup	Antidepressants only			Antidepressants + NSAIDs			Hazard ratio (95% CI)		P value
	Sum of person years	No of events	Incidence rate per 1000 person years* (95% CI)	Sum of person years	No of events	Incidence rate per 1000 person years* (95% CI)	Unadjusted	Adjusted†	
Overall	106 858	169	1.6 (1.36 to 1.84)	99 978	573	5.7 (5.28 to 6.22)	1.9 (1.69 to 2.24)	1.6 (1.32 to 1.85)	<0.001
Antidepressant exposure									
TCA	37 803	57	1.5 (1.16 to 1.95)	53 017	307	5.8 (5.18 to 6.48)	2.2 (1.75 to 2.66)	1.7 (1.33 to 2.13)	0.770‡
The rest	69 055	112	1.6 (1.35 to 1.95)	46 961	266	5.7 (5.02 to 6.39)	2.3 (1.86 to 2.83)	1.6 (1.27 to 2.03)	
SSRI	27 165	35	1.3 (0.93 to 1.79)	12 002	82	6.8 (5.50 to 8.48)	3.4 (2.86 to 3.98)	1.4 (1.17 to 1.72)	0.678‡
The rest	79 693	134	1.7 (1.42 to 1.99)	87 977	491	5.6 (5.11 to 6.10)	2.5 (2.14 to 2.98)	1.5 (1.27 to 1.86)	
SNRI	3255	14	4.3 (2.55 to 7.26)	2715	12	4.4 (2.51 to 7.78)	0.5 (0.43 to 0.58)	0.4 (0.32 to 0.46)	0.190‡
The rest	103 603	155	1.5 (1.28 to 1.75)	97 264	561	5.8 (5.31 to 6.27)	2.3 (2.02 to 2.70)	1.5 (1.31 to 1.83)	

SNRI=serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (including duloxetine, milnacipran, and venlafaxine); SSRI=selective serotonin reuptake inhibitors (including citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline); TCA=tricyclic antidepressants (including amitriptyline, amoxapine, clomipramine, dothiepin (dosulepin), imipramine, nortriptyline, and quinupramine).

*Incidence rate=(No of events/sum of person years)×1000; 95% CI calculated assuming Poisson distribution.

†Adjusted for dementia, warfarin, heparin group, and steroids as time varying covariates, using matched Cox regression models; death

was treated as competing risk.

‡P value for interaction.

Adapted from Ju-Young Shin et al, Risk of Intracranial Haemorrhage in Antidepressant Users With Concurrent Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Nationwide Propensity Score Matched Study, BMJ

4. 고찰 및 결론

항우울제 중 특히 SSRI는 혈소판 재흡수를 차단하는 작용이 있으며 이러한 기전은 출혈 합병증이 증가되는 결과를 가져올 수 있다. 또 다른 항우울제인 SNRI의 경우에는 serotonin 뿐만 아니라 norepinephrine의 재흡수도 저해하게 되며, norepinephrine의 농도 상승은 증가된 뇌출혈 위험과 관련이 있을 수 있다. NSAIDs 또한 정상적인 혈소판 기능을 억제하는 것으로 알려져 있어서 이 두 약물의 병용은 잘 알려진 위장관 출혈 위험 뿐 아니라 뇌혈관 출혈의 위험도 증가시킬 가능성이 있다.

뿐만 아니라 NSAIDs와 항우울제 병용을 필요로 하는 경우, 예를 들어 주요 우울증을 가지는 성인 환자의 약 65%가 만성 통증을 가진다는 점을 고려할 때 이러한 병용요법에 따른 뇌출혈 위험성은 주의할 필요가 있다.

이러한 결과로 보아 이 두 가지 약물 병용요법을 시행하고자 하는 경우 세심한 주의가 필요하겠다.



약사 Point

여성보다 남성 환자들의 경우 항우울제 약물 치료에 NSAIDs를 병용하게 될 경우 주의할 필요가 있다. 항우울제와 NSAIDs의 병용요법은 위장관 출혈 이외에 뇌출혈 위험성도 증가시킬 수 있다.

■ 참고문헌 ■

1. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee J, Park BJ. *Risk of Intracranial Haemorrhage in Antidepressant Users With Concurrent Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Nationwide Propensity Score Matched Study, BMJ 2015 Jul 14;351:h3517. doi: 10.1136/bmj.h3517.*
2. *Antidepressant/NSAID Combo Linked to Brain Bleed risk. Medscape. Jul 14, 2015*