

약물에 의한 심혈관계 부작용

이은경¹, 이재천^{1,2}, 한혜정¹

¹제주대학교병원 지역의약품안전센터, ²제주대학교 의학전문대학원

(Received March 25, 2015; Revised April 1, 2015; Accepted April 8, 2015)

Abstract

Drug-induced cardiovascular disorders

Eunkyoung Lee¹, Jaechun Lee^{1,2}, HyeJung Han¹

¹The Regional Pharmacovigilance Center in Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

²Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Adverse drug reactions (ADRs) affecting cardiovascular system might be underestimated and underreported in clinical practice. Most common culprit drugs are anthracyclines, antipsychotics and cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors. Anthracyclines may induce myocardial damage with oxidative stress, which is mostly irreversible. Type I ADRs are commonly encountered in antipsychotic use. Attention should be paid to the risk of sudden cardiac death related to some antipsychotics. COX inhibitors pharmacologically have antithrombotic activities. However, in COX2 selective inhibitors, myocardial infarction and stroke might be induced paradoxically. (*J Med Life Sci* 2015;12(1):20-22)

Key Words : Adverse drug reaction, Cardiovascular system, Cardiovascular diseases

서 론

현대의료에서 최근 수십년간 기하급수적으로 다양한 약물을 광범위하게 사용하고 있으며, 이에 따라 약물 유발 질환들도 급격히 증가하고 있다. 약물에 의한 심혈관계질환은 발생 빈도조차 추정하기 용이하지 않다. 심혈관계질환이 비교적 흔하고, 이에 대한 위험인자들도 잘 알려져 있어 심혈관계 증상이나 징후가 발생하더라도 약물에 기인한 것인지, 기존 위험인자에 의한 심혈관 질환의 발생 혹은 악화인지 감별이 어렵기 때문이다.

약물에 의한 심혈관계질환은 심근에 직접적인 손상, 생화학적 작용의 저해, 알레르기반응 등의 발병기전으로 심부전, 좌심실수축장애, 고혈압, 부정맥 등이 유발될 수 있다. 심혈관계질환을 일으킨다고 알려져 있는 대표적인 원인 약물군으로는 anthracyclines, antipsychotics, cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors 등이 있다¹⁾.

Anthracyclines계 약물은 daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin 등이 있으며, 항암제로 널리 사용되고 있다. 다른 종류의 항암제도 다양한 심독성이 나타날 수 있지만,

anthracyclines의 경우, 약 20% 이상의 환자들에서 비가역적인 심근손상이 나타날 수 있어 각별한 주의를 요한다.

Anthracycline의 다양한 작용기전 중 심독성을 일으키는 주요 기전은 활성산소에 의한 심근손상이다. Anthracyclines에 의한 심독성은 고령, 여성, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 같은 전해질 이상이 있거나 중격동 방사선치료가 더해지면 더 흔하고 심하게 발생한다. 또한 Anthracyclines의 누적용량, 투여일정, 속도, 항암요법의 종류 등과의 연관성도 알려져 있다. 따라서, 투여 전 위험도를 파악하고 심독성 위험도를 낮추기 위한 노력이 병행되어야 한다²⁾.

항정신병약물(antipsychotics)에 의한 심혈관계질환은 매우 흔하고 다양하다. 장기간 사용에 의한 비만, 고혈당, 고지혈증 등의 대사장애에 의해 동반되는 고혈압이 심혈관계질환의 위험도를 올릴 수 있는 것은 물론 직접적인 약리기전인 항콜린효과 혹은 α 1-아드레날린 길항효과 등에 의해서 기립성 저혈압, 빈맥 등이 치료용량에서 비교적 흔하게 나타난다³⁾. 부정맥이나 급사 같은 심각한 부작용은 매우 드문데, 용량의존적으로 심장내 칼륨이온 통로에 작용하여 QT 간극을 연장시키는 약리기전으로 심각한 심실부정맥을 일으킬 수 있다. 항정신병약물이 광범위하게 처방되기 시작한 1960년대초부터 항정신병약물 사용자에서 급사 보고가 이어지고 있고, 실제로 haloperidol, thioridazine, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone 등의 항정신병약물 사용군에서 대조군에 비해 급사의 위험도가 2-3배 가량 높고, 용량의

Correspondence to : Jaechun Lee
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, Republic of Korea, 690-767
E-mail : drugsafe@jejunuh.co.kr

This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operate the Regional Pharmacovigilance Center in 2015.

존적으로 증가하는 현상이 후향적 코호트 연구에서 증명되었다⁴⁾.

영국에서는 QT 간극연장에 대한 우려로 항정신병약물 중 sertindole이 자발적으로 판매를 중단했으며, droperidol은 퇴출되었다. QT 간극연장 외 부정맥도 나타날 수 있으며, 위험요인으로는 여성, 간 혹은 신기능저하, 심부전, 서맥, 전해질이상 등이 알려져 있다⁵⁾.

COX는 아라키돈산 대사과정에 작용하는 효소로 prostaglandins (PG)과 thromboxanes (TX) 등으로 대사시켜 염증을 매개한다. 이 효소작용을 억제하는 COX inhibitors는 가장 흔히 처방되는 약물로 전통적인 Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)와 비교적 최근에 개발된 selective COX-2 inhibitors 등이 있다. COX 효소 억제를 통해 아라키돈산의 최종산물인 PGE2와 PGI2등의 생성을 억제해 염증 및 통증을 조절한다. COX-1 & COX-2 inhibitors인 NSAIDs에 비하여 selective COX-2 inhibitor는 소화기계 부작용이 현격히 적어 각광을 받고 있다. NSAIDs는 장점막에서 보호인자인 COX-1 효소 최종산물 (PGE2, PGI2)과 혈소판의 TXA2를 억제하기 때문에 소화기계 부작용이 흔히 발생하지만, selective COX-2 inhibitors는 이들을 억제하지 않아 소화기계 부작용이 적다는 ‘COX-2 가설’이 받아들여지면서 다양한 selective COX-2 inhibitors가 개발되었다. Selective COX-2 inhibitors로 celecoxib, rofecoxib, valdecoxib 등이 있으며, 비교적 짧은 기간의 임상시험과 기존 NSAIDs에 비해 위내시경적 소견의 비교우위로 미국 FDA에서 승인되었다⁶⁾.

전통적인 NSAIDs가 TXA2를 억제하기 때문에 혈소판응집을 유발할 수 있으나 사람 혈소판에는 COX-2가 없기 때문에 selective COX-2 inhibitors는 혈소판 활성화효과가 없다고 생각하였다. 하지만, selective COX-2 inhibitors들이 혈소판에서 생성되는 TXA2억제효과는 없으나 혈소판 활성화 길항효과를 보이는 혈관내피세포에서 생성되는 PGI2를 현격히 저하시키고, 그외 내인적인 nitric oxide 같은 매개물질을 변화시켜 역설적으로 혈소판 활성이 유도되어 결과적으로 심혈관계질환을 유발할 수 있다. 혈관내피세포 단독으로는 COX-1만을 발현하지만, 실제 혈류가 흐르는 생체 내에서는 COX-2에 의해 다량의 PGI2가 유도되기 때문이다⁷⁾. 미국 FDA에서의 약물허가 당시에는 혈소판응집 유발 기전에 의한 심근경색 혹은 뇌졸중을 유발할 수 있는 위험을 인지하지 못하였다⁸⁾. 실제 전통적인 NSAIDs인 naproxen과 selective COX-2 inhibitor인 rofecoxib 간의 비교임상시험에서 rofecoxib군에서 상부위장관 부작용이 절반으로 낮았지만 급성심근경색은 5배 높아 약리기전상의 우려가 실제 임상에서 나타나고 있음이 밝혀졌다⁹⁾.

현재까지도 selective COX-2 inhibitors에 의한 심혈관계질환은 여러 숙제를 남기고 있다. 이러한 약물유해반응이 selective COX-2 inhibitors에만 국한된 것인지, 아니면, 일부 혹은 다수의 NSAIDs에서도 공히 발생하는지, 저용량 아스피린을 추가하면 이러한 위험이 감소되는지는 물론 장기사용에 따른 위험도, 위험도의 개인차 등도 알려져 있지 않다.

Table 1. 심혈관계질환을 유발할 수 있는 약물

약물 분류	성분명	기전	심혈관계 질환
Anthracyclines	Daunorubicin		
	Doxorubicin	활성산소에 의한	울혈성 심부전
	Epirubicin	심근세포 직접 상해	
	Idarubicin		
Antipsychotics	Haloperidol	항콜린, α1-아드레	기립성 저혈압, 빈맥
	Thioridazine	날린 길항	비만, 고혈당, 고지혈증
	Clozapine	M3, H1, 5-HT	등에 의한 이차적 심혈
	Olanzapine	길항	관계질환
	Quetiapine	QT 간극 연장	부정맥, 급사
	Risperidone		
Cyclooxygenase-2 inhibitors	Celecoxib	혈소판 활성화	심근경색, 뇌졸중
	Rofecoxib		
	Valdecoxib		

Table 2. Antipsychotics에 의한 심혈관계질환 발생 및 약물부작용 평가 실제 사례

Olanzapine에 의한 심혈관계질환			
환자정보	부작용 증상		
ADR 정보	신고일	2011년 9월 5일	
	부작용 증상	빈맥(bradycardia)	
	의심약물	Zyprexa (Olanzapine)	
	병용약물	Chloropheniramine, Talniflumate	
ADR발현 경위 및 경과	이전 정신과에서 망상형 정신분열병 진단받고 약물치료 중, 처방한 약물을 응급실 내원 전 약 1달간 자의복용 중단하였고, 망상형 정신분열병 증세가 악화됨.		
	응급실 통해 내원하여 olanzapine 10mg IM 투여 1시간 후 부터 심장박동수 70회에서 44회로 저하되는 서맥 발생함.		
Assessment	Olanzapine-induced bradycardia		
	심각도	Serious	인과관계
	Serious	기반영	probable

참고문헌

- 1) Murphy CA, Dargie HJ. Drug-induced cardiovascular disorders. Drug Safety. 2007;30:783-804.
- 2) Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Drug Safety. 2000;22:263-302.
- 3) De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nature Reviews Endocrinology. 2011;8:114-26.

- 4) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):225-235.
- 5) Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*. 2002;62:1649-71.
- 6) Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116:4-15.
- 7) Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*. 2002;296:539-41.
- 8) Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:1520-8.