

## NSAIDs에 의한 위장관 부작용

### Gastrointestinal Side Effects of NSAIDs

김 원 호 \*

인류는 고대로부터 항염증 치료법을 사용하였다. 즉, 아시리아인과 이집트인, 그리고 나중에는 히포크라테스가 통증과 염증을 완화시키기 위하여 베드나무 껍질과 잎을 사용하였다는 기록이 있으며, 그 후 베드나무 껍질의 항염증 효과는 살리실산(salicylic acid)에 의한다는 것이 밝혀지게 되었다<sup>1)</sup>. 1887년 Bayer 회사에서 근무하고 있던 화학자인 Felix Hoffman은 관절염으로 고생하고 있던 부친이 살리실산에 의한 소화불량을 호소하였기에 이를 완화하기 위한 목적으로 acetyl salicylic acid를 개발하였으며<sup>2)</sup>, 이 회사의 주임약리학자인 Herrmann Dreser에 의하여 "aspirin"이라 명명되었다<sup>3)</sup>. 아스피린과 살리실산 사이의 가장 큰 차이점은 아스피린이 살리실산에 비하여 prostaglandin(PG) 합성을 더욱 강력하게 억제한다는 것이다<sup>4)</sup>. 즉, 통증의 유발에 관여하는 내인성 PG의 합성이 살리실산에 의해서는 억제되지 않는 데 반하여 아스피린에 의해서는 억제되기 때문에 통증과 소화불량도 덜해지는 것이라 생각되었다. 그러나 PG는 정상적인 점막방어기전에 있어서 매우 중요한 역할을 담당하는데 아스피린이 이의 합성을 억제하므로 살리실산에 비하여 점막독성이 더욱 심하다는 문제가 생기게 되었다<sup>5)</sup>. 아스피린에 의한 점막손상은 위내시경 소견을 묘사한 수채화와 함께 1938년 Douthwaite와 Lintott에 의하여 처음 보고되었으며<sup>6)</sup>, 그 후 많은 학자들이 아스피린과 NSAIDs의 부작용이 공중보건에 심각한 영향을 미친다는 사실을 확인하였다<sup>7)</sup>. 최근 4반세기 동안 많은 종류의 비스테로이드성 항염증약물(nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)이 개발되어 여러 질환이나 통증을 치료하기 위하여 사용되고 있으며 이들은 점차 아스피

린을 대체하고 있다.

### NSAIDs 사용 규모

NSAIDs는 모든 약을 통틀어서 가장 흔히 사용되는 약물 중의 하나이다. 시장규모는 세계적으로 연간 60억 달러를 넘으며 이중 1/3 이상이 미국에서 사용되고 있다<sup>8)</sup>. 미국에서만도 연간 약 7,000만 건 정도 NSAIDs가 처방되고 있으며, 처방에 의하지 않고 약국에서 구매(over-the-counter; OTC)하는 양은 무려 300억 정에 달한다고 한다<sup>9~11)</sup>. 아스피린을 포함할 경우 미국인 7명 중의 한 사람인 3,000만명 이상이 NSAIDs를 정기적으로 복용하며<sup>12,13)</sup>, 관절질환이 흔한 고연령층에서의 사용 빈도는 특히 높아서 65세 이상 미국인의 10~40%가 NSAIDs 처방을 요하므로<sup>7,14)</sup> 고령화 추세와 더불어 NSAIDs 사용량은 점차 증가하고 있다. 비록 매년 생산되고 판매되는 아스피린의 양은 1970년 이래 감소하고 있으나 심장, 뇌, 혈관 및 다른 질환을 예방하기 위한 목적의 저용량 아스피린 치료가 보편화됨에 따라 아스피린을 사용하는 사람의 수는 최근 현저히 증가하였다<sup>15)</sup>. 우리나라에서는 정확한 통계치를 구하기 어려우나 제약협회의 자료에 따르면 1998년 현재 1,291종의 NSAIDs가 생산되고 있으며 총생산액은 5,000억원이 넘는다고 한다(Table 1).

일반적으로 대부분의 환자는 NSAIDs 복용에 따른 문제가 없이 잘 적응하지만 일부에서는 심각한 부작용이 일어나게 된다. NSAIDs 소모량이 많아짐에 따라 예상대로 NSAIDs의 부작용도 많이 보고되었는데 대부분은 위장관 부작용일 뿐만 아니라 NSAIDs 치료를 중단하게 되는 이유로도 위장관 증상과 합병증이 가장 중요하다는 사실이 알려지게 되었다<sup>8)</sup>. 대부분의 NSAIDs는 식도, 위,

\* 연세대학교 의과대학 내과학교실

Table 1. 국내 NSAIDs 생산 현황(제약협회)

연도	품목수	생산액(원)
1993	1,258	377,504,381,000
1994	1,151	440,378,954,000
1995	1,181	500,891,070,000
1996	1,262	537,706,968,000
1997	1,288	575,504,499,000
1998	1,291	526,164,299,000

심이지장, 소장 및 대장 등의 위장관을 손상시킬 뿐 아니라 전신적으로는 혈소판 기능을 저하시키므로 각종 위장관 병변에 의한 출혈이 증가하게 된다. 출혈이 일어나는 위장관 병변은 NSAIDs에 의하여 야기된 병변일 수도 있고, 또는 NSAIDs를 사용하기 이전부터 존재하는 병변일 수도 있다. 이러한 병변에는 궤양, 폴립, 계실 및 각종 염증성 질환이 포함된다.

### NSAIDs의 작용기전과 적응증

NSAIDs는 진통, 항염증(소염), 해열 및 혈소판 억제작용으로 인하여 널리 이용되고 있다. 이러한 효능은 NSAIDs가 세포내 cyclooxygenase(COX) 및 lipoxygenase를 차단함으로써 통증 및 염증반응을 매개하는 각종 PG의 합성을 억제하기 때문이다. 모든 NSAIDs는 각각 약물동력학적인 특성이 다르며 따라서 환자의 반응 또한 매우 다양하다. COX에는 COX-1과 COX-2의 두 가지 동위효소(isoenzyme)가 있다<sup>16)</sup>. COX-1은 다양한 조직에서 항상 발현되고 있으며(constitutive expression), 생리적으로 유용한 기능을 수행한다.

예를들면, 위점막에서는 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 COX-1에 의하여 합성되는 PG가 점막을 보호하고 과도한 위산분비를 억제하는 역할을 하고, 신장에서는 혈관의 저항을 감소시킴으로써 혈류를 증가하도록 하며, 혈소판에서는 혈액응고능력을 향상시킴으로써 지혈에 관여한다. 이에 반하여 COX-2는 특정한 자극에 의하여 발현되고(inducible expression), 통증 및 염증반응을 일으키는 PG를 대량 합성한다. 예를들면 COX-2에 의하여 합성되는 PGE<sub>2</sub>는 호중구에 대한 강력한 화학적 주성인자이며, PGI<sub>2</sub>는 혈관의 투과성을 증가시켜 염증반응을 일으킨다.

NSAIDs의 적응증으로 가장 흔한 질환은 물론

골관절염(퇴행성 관절염)과 류마티스성 관절염을 포함한 근골격계의 질환이지만 최근에는 심장 및 뇌의 혀혈성 질환을 예방하기 위한 목적으로도 널리 사용되고 있다<sup>17)</sup>. 물론 각종 통증을 완화하기 위한 목적으로 사용되는 경우도 흔하여 그외에도 Alzheimer병<sup>18)</sup>, 조산<sup>19)</sup>, 대장암, 유방암 및 폐암 등 각종 암의 예방에도 유용하다는 연구보고가 이어지고 있다<sup>20,21)</sup>.

### NSAIDs가 위장관 점막에 미치는 영향과 점막손상의 발생기전

아스피린 600mg을 복용하면 한두시간 내에 위 점막의 상피하 출혈(petechia) 및 미란 등 급성 손상에 의한 변화가 분명하게 관찰된다<sup>22)</sup>. 그러나 아스피린을 계속 복용하면 “적응”(adaptation)이라는 과정에 의하여 이러한 점막의 변화는 점차 완화된다<sup>23)</sup>. 적응의 기전은 분명하지 않으나 손상에 대한 보상기전으로 점막방어에 관여하는 nitric oxide(NO) 및 장관신경계가 활성화되거나<sup>4,24)</sup>, 세포증식과 세포소실 사이의 균형을 재설정하기 때문이다 생각하고 있다<sup>25)</sup>. NSAIDs는 일반적으로 아스피린에 비하여 점막손상을 서서히 일으키며 적응과정도 덜 명확하다. NSAIDs 또는 아스피린을 장기적으로 복용하면 위 및 심이지장 궤양이 발생하는데 이는 이들 약제가 점막을 손상시킬 뿐 아니라 손상의 치유도 지연시키기 때문이다<sup>26)</sup>. 그러나 급성 점막손상이 궤양 또는 궤양 합병증의 발생을 예전하는 지표가 되지는 못한다<sup>27)</sup>.

NSAIDs에 의한 PG 합성 억제가 이 약제에 의한 점막손상의 가장 중요한 기전이라 생각되고 있다<sup>28)</sup>. 이는 살리실산에 비하여 아스피린에 의한 점막손상이 더욱 심하다는 것으로 보아 분명하다. PG는 정상적인 점막방어기전과 점막혈류를 유지하는데 있어서 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. 따라서 NSAIDs에 의하여 PG 합성이 억제되면

Table 2. 점막방어기전에서 PG의 역할

1. 세포증식 촉진
2. 위산분비 억제 : ATP로부터 cAMP로의 전환 차단
3. Bicarbonate 및 점액 분비
4. Sulphydryl 복합체 유지
5. 점막혈류 유지
6. 세포내 이온 전달 촉진
7. 세포막 및 lysosome의 안정화
8. 점막재생 촉진

점막의 직접적인 손상이 일어날 뿐 아니라 점막으로의 혈류가 감소하여 bicarbonate와 점액의 분비가 억제되고, ATP로부터 cAMP로의 전환억제 기능이 소실되어 벽세포의 위산분비가 증가하며, 에너지-의존 과정인 점막장벽유지가 어렵게 되므로 점막의 투과성이 증가한다(Table 2)<sup>29)</sup>.

그러나 PG합성 억제효과가 미미한 살리실산도 점막손상을 일으키는 것으로 보아 PG합성 억제 이외의 다른 기전도 점막손상을 일으키는데 작용함은 분명하다. 실제로 nitric oxide 및 장관신경의 활성화는 PG에 의한 점막보호기능을 상당 부분 대체할 수 있다. 따라서 궤양의 발생은 “적응의 실패”(failure of adaptation)라 볼 수 있으며 이는 PG 비의존적인 궤양 발생기전을 설명한다. 즉, NSAIDs는 PG합성억제와 무관하게 상피세포의 손상을 직접적으로 일으킬 수도 있다. 또한 NSAIDs는 점액층 내에 존재하는 내인성 인지질(phospholipids)과 작용하여 인지질의 점막보호 작용을 억제하며<sup>30)</sup>, 국소적인 pH를 낮춤으로써 위산이 점막세포내로 확산(back diffusion)하기 쉽

도록 한다(Table 3)<sup>31)</sup>.

NSAIDs를 투여하면 일반적으로 혈중 농도에 비하여 점막내 농도가 더욱 높은데, 중성 pKa를 갖는 NSAIDs에 비하여 산성 NSAIDs에서 혈중 농도 대비 점막내 농도차가 더욱 크다<sup>32)</sup>. 산성 NSAIDs는 해리상수(dissociation constant)가 낮으므로 강산성인 위내에서 nonionized lipophilic form으로 존재하며 점막 상피세포의 세포막을 쉽게 통과하여 세포질에서 해리됨으로써 소위 “hydrogen ion trapping”에 의하여 국소적 손상을 일으킨다. 또한 담즙으로 분비된 NSAIDs의 대사산물이 십이지장에서 위로 역류되면 간접적인 국소손상을 일으키기도 한다.

그러나 비슷한 효과를 나타내는 용량을 투여할 경우 전신적으로 투여하거나 위 또는 십이지장을 통하지 않는 경로인 주사 또는 좌제로 투여하더라도 NSAIDs에 의한 점막독성을 배제하기는 어려운 것으로 보아 손상을 일으키는 기전이 국소적으로만 작용하는 것이 아님은 분명하다<sup>33-36)</sup>.

위장관 점막의 상피세포가 어떠한 원인에 의하여 소실되면 주위의 세포가 빠른 속도로 이동하여 상피세포의 연속성을 유지하게 되는데 이런 과정을 “restitution”이라 부른다. 여러 종류의 사이토카인 및 지방산이 restitution을 촉진하는데 이 과정은 COX를 억제하면 차단된다<sup>37)</sup>. NSAIDs가 동물과 사람에서 궤양의 치유를 억제한다는 사실과 더불어 궤양부에서 COX-2가 유도된다는 사실은 궤양의 치유과정 중에 일어나는 각종 현상에서 COX-2가 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다<sup>38)</sup>. 특히 치유기 궤양에서 뚜렷한 신생혈관의 생성에 COX-2가 중요하다는 것이 최근에 증명되었다<sup>39)</sup>. NSAIDs는 또한 platelet-derived growth factor

Table 3. NSAIDs에 의한 점막손상의 발생기전

급성 손상

1. Direct toxic effect : ion trapping
2. Depletion of mucosal PG
3. Adherence of neutrophils to vascular endothelium

만성 손상

1. Depletion of mucosal PG
2. Failure of adaptation : nitric oxide, enteric nerve activation
3. Interaction with phospholipids in mucus
4. Lowering local pH
5. Impairment of angiogenesis
6. Interference with growth factors : platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF)

(PDGF)와 이에 의하여 유도되는 fibroblast growth factor(FGF)를 억제하여 궤양의 치유를 저해한다<sup>40)</sup>. 그외에도 동물실험에서 중성구(neutrophil)가 NSAIDs에 의한 손상에서 중요한 역할을 한다고 보고되었으나<sup>41)</sup> 사람에서의 중요성은 밝혀지지 않고 있으며, NSAIDs에 의하여 야기되는 세포의 증식과 사멸(apoptosis) 사이의 불균형이 손상의 기전이라는 주장도 있다. 또한 NSAIDs에 의한 위장관 운동장애가 역류성 식도 질환을 일으키고, 조직장력의 감소가 천공과 연관 된다는 가설도 있다.

### NSAIDs에 의한 위장관 부작용

NSAIDs의 부작용으로는 간염, 신장염, 피부발진, 천식의 악화 및 드물지만 소아의 Reye 증후군 등을 들 수 있으나 가장 흔하고 임상적으로 문제가 되는 문제는 위장관의 부작용이다.

NSAIDs에 의한 위장관 부작용은 ① 속쓰림, 소화불량, 구역질, 복통 등의 증상, ② 미란 및 궤양 등의 점막 병변, 그리고 ③ 출혈, 천공 등의 심각한 합병증의 세가지 넓은 범주로 나눌 수 있다<sup>42)</sup>. 위장관 증상과 병변 및 합병증은 NSAIDs 처방에 있어서 가장 중요한 제한점이다. NSAIDs를 장기적으로 복용하는 환자의 거의 대부분에서 위 또는 십이지장 점막의 손상이 발생하지만 내시경적으로 궤양이 발견된 환자의 일부에서만 증상이 동반되고, 반대로 상당수의 환자는 NSAIDs와 연관된 위장관 증상을 호소하지만 이러한 증상으로 내시경적인 병변을 예견할 수 있는 확률은 25% 이하에 불과할 정도로 매우 낮다<sup>43)</sup>. 즉, 증상이 없어도 점막의 손상이 있을 수 있으며, 점막손상이 분명하지 않은 경우에도 증상이 있을 수 있다. 또한 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증으로 입원한 환자의 81%는 입원 직전에 증상이 전혀 없거나 경미하며 증상이 있는 환자와 그렇지 않은 환자 사이에 심각한 합병증이 발생할 확률의 차이가 미미하다는 보고<sup>44)</sup>와 위장관 출혈 증례의 반수에서는 내시경검사에서 궤양이 보이지 않는다는 사실로 보아 증상이나 병변의 존재 여부로 심각한 합병증의 발생을 예상하는 것이 매우 어렵다는 것을 알 수 있다<sup>42)</sup>. 더우기 NSAIDs를 정기적으로 사용하는 환자의 3/4은 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증에 대해서 모르고 있거나 알고 있다고 하더라도 걱정하지 않는다는 사실과 2/3는 심각한 합병증이 발생하기 전에 이를 예상할 수 있는 증상이 선행할

것이라고 기대하고 있다는 사실은 환자에 대한 교육이 시급함을 시사한다<sup>42)</sup>. 따라서 미국 FDA에서는 선행하는 증상없이 심각한 합병증이 발생할 수 있다는 경고문을 모든 NSAIDs의 포장에 부착하는 것을 검토하고 있다.

### 부작용은 어느 정도로 심각한 문제인가?

NSAIDs에 의한 위장관 독성은 약제에 의한 부작용 중 가장 흔한 것으로 모든 약제와 연관된 부작용의 21%에 달한다<sup>45,46)</sup>. 그러나 NSAIDs와 연관된 위장관 부작용에 대한 정의는 연구자마다 다양하여 일치된 견해는 아직까지 없다<sup>47)</sup>. 또한 나이, 성별, NSAIDs를 복용하는 이유, 다른 질환의 병합 여부 또는 과거력 등의 환자와 관계된 인자, 그리고 NSAIDs의 종류, 용량, 복용기간, 다른 약제의 복용 등 약제와 관계된 인자에 따라 부작용의 발생 빈도는 매우 다양하다. 평균적으로 볼 때 NSAIDs를 복용하는 환자의 적어도 10-20%, 넓게는 5-50%가 소화불량을 호소하며<sup>44)</sup>, 류마티스 성 관절염 환자의 5-15%는 이로 인하여 6개월 이내에 NSAIDs 복용을 중단하게 된다<sup>42)</sup>.

NSAIDs를 복용하면 1-2주내에 거의 모든 환자에서 점막하 출혈, 발적, 미란 등이 관찰되며 대변 잠혈반응이 양성이 된다<sup>48)</sup>. 또한 NSAIDs를 장기적으로 복용하는 환자의 15-35%에서 3-6개월 내에 위궤양 또는 십이지장궤양이 발생하며, 궤양의 과거력이 있는 경우에는 발병률이 50%에 이른다<sup>52,49-55)</sup>. 위궤양과 십이지장궤양은 3:2 정도의 비율로서<sup>27)</sup>, 어떤 시점에서의 유병률(point prevalence)은 위궤양이 15-20%, 십이지장궤양이 5-8% 정도이다 (Table 4)<sup>56)</sup>. 위궤양은 어떤 부위에도 생길 수 있으나 전정부의 손상이 가장 흔하다<sup>22)</sup>.

궤양의 빈도는 매우 높은데 반하여 출혈, 천공 및 폐쇄 등의 심각한 위, 십이지장 합병증은 궤양이 있는 환자 10명 중 한명 정도에서 발생하며 연간 발생빈도는 1-4%이다<sup>8,48,67,68)</sup>. 앞서 언급한 바와 같이 위궤양의 빈도가 십이지장궤양에 비하여 높으나 궤양 합병증의 빈도는 위궤양과 십이지장궤양에서 비슷하다고 한다<sup>59)</sup>.

실제 임상적으로 문제가 되는 것은 위궤양이나 십이지장궤양 그 자체가 아니고 이에 의한 합병증이다. NSAIDs를 복용하는 노령 환자에서 궤양에 의한 출혈, 천공 등의 합병증이 발생하거나 사망할 위험도는 복용하지 않는 사람에 비하여 약 4-7배 정도 높다<sup>48,68,70,71)</sup>. 그리고 60세 이상인 궤양 출혈

Table 4. NSAIDs를 복용하는 환자에서 위십이지장 궤양의 유병률<sup>27)</sup>

연 구	연 도	환자수	위궤양 (%)	십이지장궤양 (%)
Geis <sup>57)</sup>	1991	1,826	14	9
Nobunaga <sup>58)</sup>	1991	1,008	24	5
Roth <sup>59)</sup>	1989	239	23	6
Farah <sup>60)</sup>	1988	185	19	7
Collins <sup>61)</sup>	1986	150	28	18
Sontag <sup>62)</sup>	1989	140	30	10
Collins <sup>63)</sup>	1987	108	19	6
Larkai <sup>64)</sup>	1987	65	14	2
Morris <sup>64)</sup>	1981	65	12	2
Sernale <sup>65)</sup>	1987	30	21	19
Morgan <sup>66)</sup>	1987	30	27	17

환자의 32-38%와 위장관 천공 환자의 2/3는 NSAIDs 사용과 연관되며<sup>51,72)</sup>. NSAIDs를 복용하는 사람에서 그렇지 않은 사람에 비하여 천공의 위험도가 6.6배 높다고 한다<sup>73)</sup>. 위유문부 폐쇄는 흔하지 않은 합병증이지만 한 연구에 의하면 NSAIDs를 장기적으로 복용하는 사람 4,500명 중 6개월 동안 3명에서 발생하였다고 한다<sup>67)</sup>. 미국에서 36,000명 이상의 많은 수의 환자 코호트를 대상으로 오랜 기간동안 전향적으로 진행되고 있는 ARAMIS(The Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System) 연구에 따르면 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증의 위장관 합병증으로 인한 입원 또는 사망의 연간 발생률은 1.3%정도이며<sup>42)</sup>, 8,843명의 류마티스성 관절염 환자를 대상으로 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증을 알아본 전향적 무작위 대조연구인 MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment)에 따르면 1.9% 정도이다<sup>67)</sup>. 이를 NSAIDs를 사용하게 된 적응증 별로 보면 골관절염에서는 2.51%, 류마티스성 관절염에서는 5.49%에 이른다<sup>42)</sup>. 이러한 수치로 볼 때 심각한

합병증의 빈도가 그리 높지 않다고 생각할 수도 있지만 천문학적인 수의 환자가 장기간에 걸쳐 NSAIDs를 복용하므로 현실적으로는 커다란 사회적인 문제가 된다.

NSAIDs에 의한 상부위장관 출혈로 입원한 환자의 사망률은 5-10%이다<sup>51)</sup>. 영국에서 연간 발생하는 약 65,000건의 응급 상부위장관 출혈환자 중 사망 2,230명을 포함한 12,000건이 NSAIDs와 연관되며<sup>22)</sup>, 전체적으로는 연간 약 1,200명이 NSAIDs의 부작용으로 사망한다고 추정되고 있다<sup>48)</sup>. ARAMIS 분석에 따르면 류마티스성 관절염 환자가 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증으로 사망할 확률은 연간 0.22%, 골관절염 환자에서는 0.11%로<sup>42)</sup>, NSAIDs를 복용하지 않는 사람에 비하여 비교위험도가 4.21배라고 한다. 비록 연간 사망률 0.22%가 높은 것이 아니라고 여겨질지 모르지만, NSAIDs를 복용하는 환자의 대부분이 만성 관절염 환자로서 오랜 기간동안 NSAIDs를 복용한다는 점을 고려한다면 이들에게서는 매우 심각한 문제라는 것을 알 수 있다. 즉, 미국에서 류마티스성 관절염 및 골관절염 환자는 각각 500만명과 800만명 정도

Table 5. 미국에서 NSAIDs와 연관된 입원 및 사망의 예측 수치<sup>42)</sup>

적응증	환자수	연간 예측 수치	
		입 원	사 망
Rheumatoid arthritis	2,000,000	30,000	4,400
Probable rheumatoid arthritis	3,000,000	21,000	3,300
Osteoarthritis	8,000,000	56,000	8,800
Total	13,000,000	107,000	16,500

라 추정되는데, 이를 중 NSAIDs와 연관된 합병증으로 사망하는 환자의 수는 연간 16,500명에 이른다는 계산이 나온다(Table 5)<sup>42)</sup>. 이는 사망원인별로 볼 때 15위로서 AIDS에 의한 사망 숫자와 비슷한 정도이며, 식도암, 위암, 자궁경부암, 간암 또는 천식에 의한 사망 숫자보다 많다(Fig. 1)<sup>75,76)</sup>. 더욱이 심각한 것은 이 사망 숫자에는 처방없이 약국에서 NSAIDs를 직접 구매(over-the counter : OTC)하여 복용한 환자와 관절염이 아닌 이유로 처방받은 환자의 사망에는 제외되어 있다는 점이다.

그러나 모든 위장관 출혈이 궤양에서 비롯되는 것은 아니라는 점은 분명하다. NSAIDs와 연관된 위장관 출혈의 상당수는 하부위장관 출혈이며, 상부위장관 출혈의 40% 이상에서 궤양이나 미란 등 출혈을 일으킬만한 병변을 찾지 못한다<sup>67,77)</sup>. 한편 NSAIDs는 궤양을 유발할 뿐 아니라 궤양의 치유를 억제하기도 하므로 난치성 궤양에서 NSAIDs는 가장 중요한 원인인자로 인정되고 있다<sup>47)</sup>. 실제로 난치성 궤양의 반수 이상은 NSAIDs와 연관되는데<sup>78)</sup>, 특히 수술 후 발생한 궤양은 PPI 등의 약제나 재수술로도 완치되기 어려우므로 NSAIDs 사용을 중단하는 것이 바람직하다<sup>79)</sup>.

심각한 부작용으로 인한 입원 또는 사망의 증가와 더불어 위장관 부작용은 상당한 추가적인 비용 부담을 유발한다. 위장관 증상과 부작용은

NSAIDs를 사용하는 사람의 약 25%에서 나타나며 이를 치료하는데 드는 비용이 관절염 환자 총치료비의 31~40%에 이른다는 최근 보고가 이를 뒷받침하는 소견이다<sup>80,81)</sup>. 또한 NSAIDs 복용은 100 patients-year 당 1.25회의 추가적인 입원을 요하게 하므로<sup>7,9)</sup>, NSAIDs와 연관된 부작용 때문에 입원하는 경우가 미국에서만 연간 103,000건에 이른다고 추정된다. 입원을 요하는 경우 한번 입원에 소요되는 경비는 15,000~20,000 달러이므로 연간 20억 달러가 필요하다는 계산이 나온다<sup>42)</sup>. 합병증을 예방하거나 줄이기 위하여 다른 약제를 병합하게 되는데 이 또한 상당한 비용을 요한다. 전체적으로 궤양의 합병증에 의한 직접적인 의료비용만 해도 무려 40억 달러에 달한다는 추계도 있다<sup>80)</sup>.

### 합병증의 위험인자

위장관 증상이 합병증 발생을 예상하게 하는 신뢰할만한 경고가 되지 못하므로 위험인자를 정확하게 파악하여 위험도를 낮출 수 있는 방법을 찾아야 한다. 어떤 경우에 합병증이 잘 발생하는지를 알아보기 위하여 MUCOSA(Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment)<sup>67)</sup>, ARAMIS(The Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System)<sup>82)</sup> 등

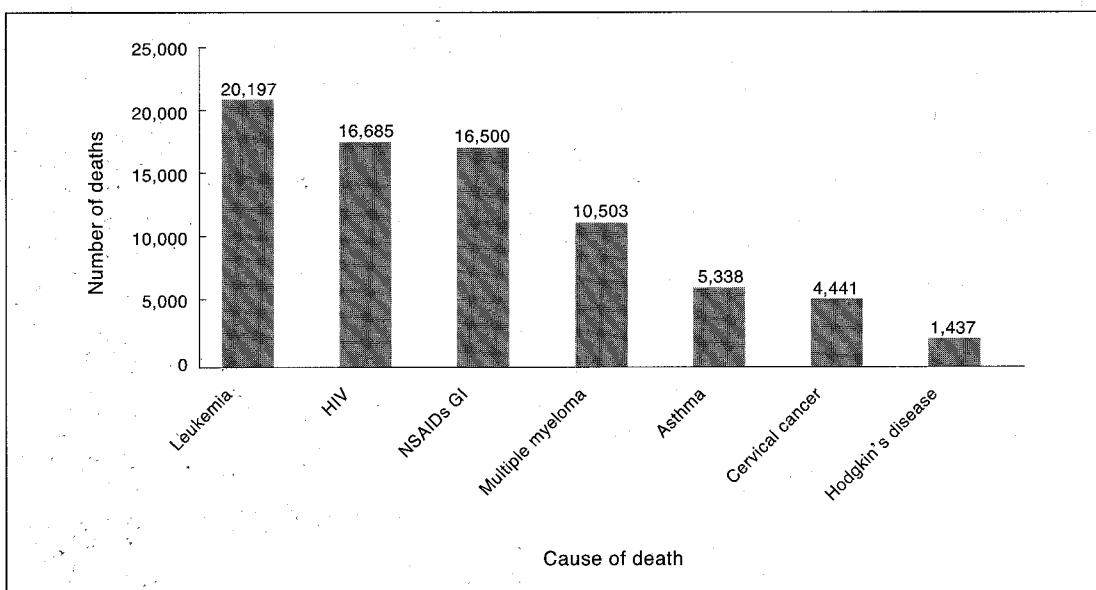


Fig. 1. 미국인에서 다른 질환과 비교한 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증에 의한 사망(1997)<sup>75)</sup>

Table 6. NSAIDs와 연관된 궤양의 위험인자

확실한 위험인자	
1. Prior peptic ulcer disease	
2. Prior bleeding peptic ulcer disease	
3. Advanced age	
4. Anticoagulation	
5. Steroid use	
6. More toxic NSAIDs, high dose multiple NSAIDs	
가능한 위험인자	
1. History of heart disease	
2. Comorbid illness	
3. Indication for NSAIDs : rheumatoid arthritis > osteoarthritis	
4. Ethanol	
5. Smoking	
6. <i>Helicobacter pylori</i> infection	
7. Dypepsia	
8. Ulcer co-therapy	

을 위시한 많은 전향적인 대규모 연구가 수행되었고, 그 결과 환자의 나이, 소화성 궤양 또는 위장관 출혈의 과거력, 고용량, 항혈액응고제 및 부신 피질홀몬제( $\geq 10$  mg prednisolone)의 병용 등이 NSAIDs와 연관된 소화성 궤양 출혈의 위험인자이며<sup>9,48,68,70,71,83-87</sup>, NSAIDs의 종류에 따라 합병증의 위험도가 다르다는 것이 알려지게 되었다<sup>70,88,89</sup>. 그러나 NSAIDs 복용의 적응증, 성별, 흡연 및 음주, 그리고 *Helicobacter pylori* 감염여부 등이 위

험도에 영향을 미치는지에 대해서는 분명하게 알려져 있지 않다(Table 6)<sup>90-96</sup>. 특히 NSAIDs와 *H. pylori* 감염 사이의 관계에 대해서는 논란이 많다. 즉, *H. pylori* 감염이 있을 경우 NSAIDs 사용에 따른 궤양 합병증의 위험도가 높다는 보고와 오히려 낮다는 보고가 상반된다.

NSAIDs 사용 여부와 관계없이 나이가 많을수록 궤양과 궤양 합병증의 빈도가 높다<sup>76,83,97,98</sup>. 한 연구에 의하면 60세 이상의 소화성 궤양 환자는 60세 미만의 환자에 비하여 출혈의 위험도가 3.7(2.6-5.4)배, NSAIDs를 사용하는 환자는 그렇지 않은 환자에 비하여 4.7(3.8-5.7)배 높으며, NSAIDs를 복용하는 고령의 환자는 NSAIDs를 복용하지 않는 젊은 환자에 비하여 13.2(10.0-17.1)배 높다고 한다<sup>70</sup>. 과거력도 나이와 같이 높은 위험도와 연관된다. 과거력이 있고 NSAIDs를 복용하는 환자는 과거력이 없고 NSAIDs를 복용하지 않는 환자에 비하여 출혈의 위험도가 17.1(10.0-29.6)배 높다<sup>70</sup>. 물론 궤양에 의한 합병증을 경험한 환자에서 궤양만 있었던 환자에 비하여 위험도가 더욱 높다(Fig. 2)<sup>67</sup>.

궤양 합병증의 빈도와 NSAIDs 용량은 넓은 용량 범위에서 정비례한다. 그러나 NSAIDs의 진통 효과는 저용량에서는 용량과 비례하여 높아지지만 용량을 많이 증가시키더라도 어느 정도 이상은 효과가 올라가지 않는다는(Fig. 3). 따라서 NSAIDs를 필요로 하는 환자를 엄격하게 선정한 다음 유효하면서도 가장 적은 용량을 치방하려는 노력이 절실

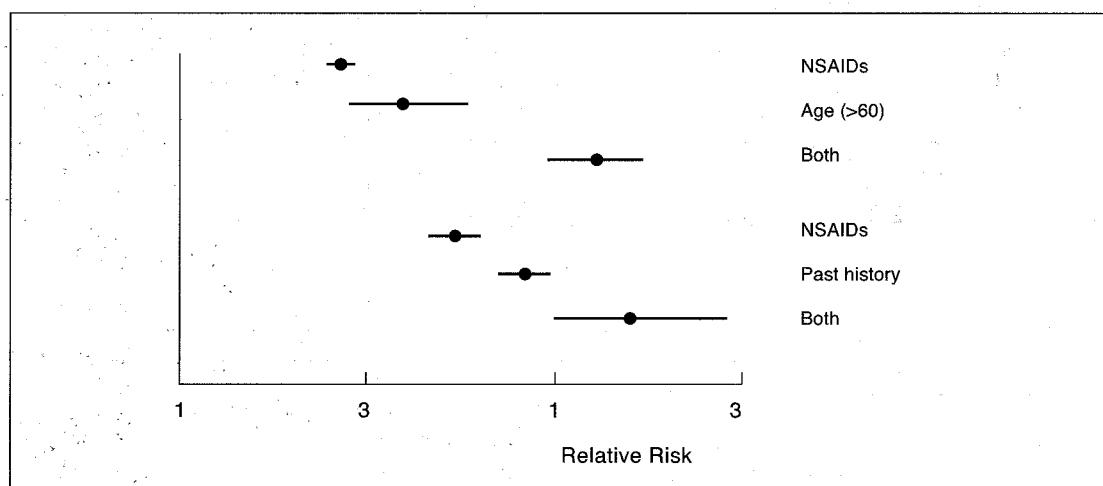


Fig. 2. NSAIDs와 나이 및 과거력이 위장관 합병증의 위험도에 미치는 영향<sup>82</sup>

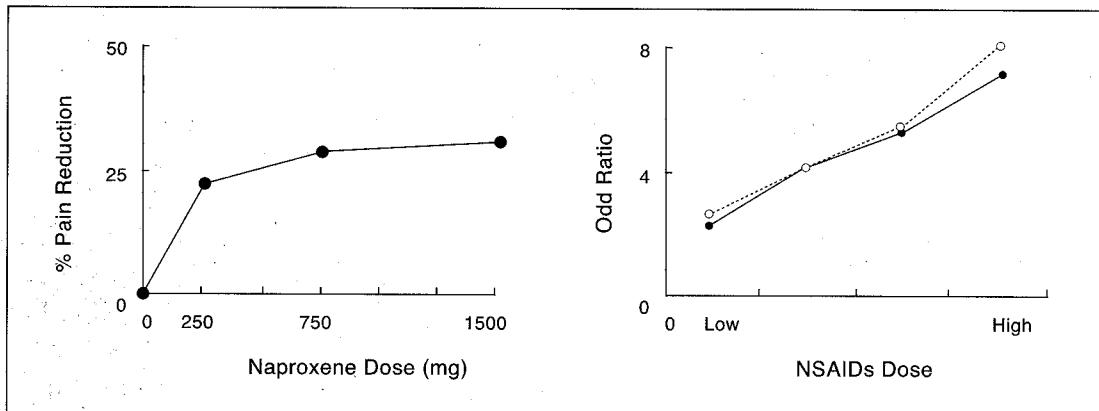


Fig. 3. NSAIDs 용량에 따른 진통(왼쪽) 및 독성(오른쪽) 효과<sup>32)</sup>

히 요망된다<sup>99)</sup>.

항혈액응고제를 NSAIDs와 병용하면 출혈의 위험도가 높아진다<sup>85)</sup>. 아스피린은 COX를 비가역적으로 억제하여 혈소판의 응고작용이 소실되므로 출혈의 위험도가 가장 높고 특이적 COX-2 억제제는 혈소판 기능을 억제하지 않으므로 위험도가 비교적 낮다. 과거에는 부신피질홀몬제가 케양을 유발한다고 여겼으나 최근에는 케양의 빈도 자체를 높이는 것이 아니고 케양 합병증의 빈도를 높인다는 것이 밝혀졌다<sup>71,87)</sup>. 한 연구에 따르면 케양 출혈의 위험도가 NSAIDs만 사용하는 경우 4.4배이지만 부신피질홀몬제를 병용하면 14.6배에 이른다고 한다<sup>84)</sup>. NSAIDs의 종류에 따라 급성 점막손상 및 케양의 발생률과 합병증의 위험도가 다르다는 것은 분명하다(Table 7-12). 그러나 어떤 환자를 대상으로 하는지, 어떤 방법으로 부작용을 평가하는지, 그리고 어떤 부작용을 평가하는지에 따라 결과의 차이가 크므로 약제 사이의 차이를 정확하게 비교하기는 매우 어렵다<sup>15)</sup>. 일반적으로 NSAIDs 중에서 반감기가 길고 pKa가 낮을수록 위험도가 높으며 반대로 COX-2에 대한 선택성이 높으면 위험

도가 낮다. 최근에 발매되기 시작한 COX-2 억제제에 대한 장기적인 임상 결과는 아직까지 충분하지 않으므로 이들을 제외하고 지금까지의 많은 연구 결과를 종합해 볼 때 azapropazone과 piroxicam이 고위험군에 속하며 nabumetone과 etodolac은 비교적 안전한 약제에 속한다고 볼 수 있다<sup>15,33,47,68,70,100-102)</sup>.

이와 같은 위험인자는 상호 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면 고령인 환자는 오랜 기간동안 질병을 갖고 있으며 다른 질환과 병합되어 있을 확률이 높아 많은 용량의 NSAIDs를 복용할 가능성이 높다. 이러한 위험인자 상호간의 영향을 배제하기 위하여 류마티스성 관절염 환자를 대상으로 한 ARAMIS 연구에서는 다중회귀분석을 시행하여 ① 환자의 나이, ② 프레드니손 병용, ③ NSAIDs 용량, ④ disability 정도 및 ⑤ NSAIDs에 의한 위장관 부작용의 과거력이 독립적인 위험인자임을 보고하였다(Table 13)<sup>42)</sup>.

한편 NSAIDs 복용을 시작하고 나서 초기 3개 월간의 위험도가 그 이후에 비하여 높다는 보고도 있으나 이에 대한 근거는 충분하지 않다<sup>48,68,70,83)</sup>.

Table 7. 복용 7일 후에 Lanza 지수로 평가한 NSAIDs 종류에 따른 급성 위점막 손상<sup>15)</sup>

Lanza 지수 <sup>103)</sup>	NSAIDs 종류
High	> 3.0 aspirin, aspirin, befferin, ecotrin, tolmetin, ketoprofen, ketorolac
Moderate	2.0-3.0 indomethacin, naproxen, piroxicam, diclofenac, ibuprofen (> 2.4 g)
Low	1.0-2.0 ibuprofen (< 1.6 g), salsalate, sulindac, salicylic acid, flurbiprofen
Very low	0.25-0.5 Etodolac, nabumetone, meloxicam

Table 8. NSAIDs 복용 6개월 후 위십이지장 궤양의 유병률<sup>15)</sup>

NSAIDs 종류	환자수	궤양 (%)	Significant lesions (%)
Aspirin	57	43.9	61.4
Ketoprofen	59	37.3	61.0
Etidolac	25	36.0	52.0
Flurbiprofen	35	28.6	45.7
Piroxicam	226	23.9	31.4
Indomethacin	180	23.3	32.2
Ibuprofen	173	22.5	37.0
Sulindac	43	20.9	30.2
Naproxen	247	17.8	35.2
Diclofenac	461	17.8	29.3
Fenoprofen	41	14.6	29.3

Geis 등<sup>70)</sup>과 Bach<sup>104)</sup>의 자료Table 9. NSAIDs 종류에 따른 위장관 출혈의 위험도<sup>47)</sup>

NSAIDs 종류	Garcia Rodriguez와 Jick <sup>70)</sup>		Langman 등 <sup>88)</sup>		Laporte 등 <sup>105)</sup>	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Ibuprofen (<1500 mg)	2.9	1.8-5.0	2.0	1.4-2.8		
Ibuprofen (>1500 mg)					5.8	2.2-15.1
Diclofenac	3.9	2.3-6.5	4.2	2.6-6.8	7.9	4.3-14.6
Naproxen	3.1	1.7-5.9	9.1	5.5-15.1	6.5	2.2-19.6
Ketoprofen	5.4	2.6-11.3	23.7	7.6-74.2		
Indomethacin	6.3	3.3-11.2	11.3	6.3-20.3	4.9	2.0-12.2
Piroxicam	18.0	8.2-39.6	13.7	7.1-26.3	19.1	8.2-44.3
Azapropazone	23.4	6.9-79.5	31.5	10.3-96.9		

Table 10. NSAIDs 종류에 따른 상부위장관 합병증의 비교위험도 (ibuprofen을 1로 보았을 때, 영국의 자료)<sup>88)</sup>

NSAIDs 종류	RR	95% CI	Mean rank
Ibuprofen	1.0		1.0
Fenoprofen	1.6	1.0-2.5	3.5
Aspirin	1.6	1.3-2.5	4.8
Diclofenac	1.8	1.4-2.3	2.3
Sulindac	2.1	1.6-2.7	6.0
Diflunisal	2.2	1.2-4.1	3.5
Naproxen	2.2	1.7-2.9	7.0
Indomethacin	2.4	1.9-3.1	8.0
Tolmetin	3.0	1.8-4.9	11.0
Piroxicam	3.8	2.7-5.2	9.0
Ketoprofen	4.2	2.7-6.4	10.3

Table 11. NSAIDs 종류에 따른 상부위장관 합병증의 비교위험도 (ibuprofen을 1로 보았을 때, 미국의 자료)<sup>102)</sup>

NSAIDs	Patient-years	Complicated event		Any event	
		RR	95% CI	RR	95% CI
Fenoprofen	79	4.7	1.1-20.6	3.1	0.7-13.1
Piroxicam	767	3.7	1.9-7.4	4.1	2.5-6.7
Diclofenac SR	4,031	1.6	0.9-2.9	1.7	1.1-2.6
Ketoprofen	1,078	1.4	0.6-3.4	1.3	0.7-2.6
Naproxen	4,789	1.4	0.8-2.5	1.4	0.9-2.5
Ibuprofen	6,294	1.0		1.0	
Nabumetone	649	0.6	0.1-2.7	0.4	0.1-1.6

Table 12. NSAIDs 종류에 따른 상부위장관 합병증의 위험도 (ARAMIS database)

NSAIDs 종류	Patient-years	Events	Crude rates	Adjusted rates	95% CI
Nabumetone	221	0	0.0	0.0	0.0-1.4
Etodolac	88	0	0.0	0.0	0.0-3.4
Salsalate	431	4	0.9	0.9	0.1-1.5
Sulindac	1,449	12	0.8	0.9	0.4-1.5
Diclofenac	1,042	12	1.2	0.9	0.4-1.5
Ibuprofen	1,999	19	1.0	0.9	0.6-1.4
Ketoprofen	505	7	1.4	1.0	0.3-1.8
Aspirin	6,201	74	1.2	1.1	0.9-1.4
Naproxen	3,364	38	1.1	1.2	0.8-1.6
Tolmetin	484	7	1.5	1.2	0.4-2.2
Flurbiprofen	251	4	1.6	1.2	0.2-3.2
Piroxicam	1,592	24	1.5	1.4	0.9-2.0
Fenoprofen	347	8	2.3	2.0	0.7-4.0
Indomethacin	968	28	2.9	3.0	2.0-4.3
Meclofenamate	297	13	4.4	3.5	1.8-5.5

출혈을 일으킬 환자는 NSAIDs 복용 초기에 출혈하여 사망하거나 아니면 복용을 중단하게 되므로 계속 사용할 수 있는 환자는 심각한 위장관 부작용에 대한 위험도가 낮은 즉, 저항성이 있는 환자라는 주장이 과거에는 설득력을 갖고 있었다. 그러나 최근에 1,600명의 환자를 대상으로 15년 이상 추적한 ARAMIS 연구에서 추적기간이 길더라도 심각한 합병증의 연간 발생빈도는 일정하다는 것이 밝혀졌다<sup>42)</sup>. 따라서 ARAMIS에서는 생명표법에 근거한 Cox proportional hazard model을 이용하여 심각한 합병증과 연관된 각종 인자를 예측하려고 시도하였다. 그 결과 “GI SCORE” (standardized calculator of risks for events)라고 명명된 간단한 공식을 개발하였으며 이를 이용하여

환자 스스로 자신의 위험도를 계산할 수 있게 되었다<sup>106,107)</sup>. GI SCORE는 ① 나이, ② 전반적인 건강 평가, ③ 진단(류마티스성 관절염인지, 골관절염인지), ④ 프레드니손 복용기간, ⑤ 위장관 출혈의 과거력 및 ⑥ NSAIDs와 연관된 부작용의 과거력 등 6가지 항목에 대하여 점수를 매기고 이를 합산하여 위험도를 평가하는 방법으로서, 5,000명 이상의 환자에서 발생한 400건 이상의 심각한 위장관 합병증을 평가하는데 이용되었으며 신뢰성이 높고 정확하게 위장관 합병증을 예측할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이 공식은 NSAIDs 처방, 예방적인 치료의 필요성 및 환자 모니터 간격 등에 대한 임상의사의 결정에 도움이 되는 정보를 제공하며 궁극적으로는 NSAIDs와 연관된 위장관 합병증의

Table 13. 다중회귀분석으로 평가한 위장관 합병증으로 인한 입원 또는 사망의 위험인자<sup>42)</sup>

Variable	OR	95% CI	Coefficient (standard error)
Age	1.04	1.02-1.06	0.037 (0.01)
Prednisone	1.80	1.21-2.66	0.587 (0.20)
NSAIDs dose*	1.45	1.04-2.02	0.372 (0.17)
Disability	1.33	1.03-1.72	0.287 (0.13)
Previous GI side effect	1.59	1.03-2.44	0.462 (0.22)

\* % of PDR maximum recommended dose

빈도를 낮추는데 기여하리라 기대되고 있다<sup>42)</sup>. 따라서 GI SCORE는 미국 소화기병학회에서 주관하는 전국적인 교육과 계몽 캠페인인 "REDUCE" (risk education to decrease ulcer complication)에서 중요한 교육항목으로 자리잡고 있다.

## 요 약

비스테로이드성 항염증약물(nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)은 모든 약을 통틀어서 세계적으로 가장 흔히 사용되는 약물로서 미국에서만도 연간 약 7,000만건 정도 처방되고 있다. NSAIDs는 세포내 cyclooxygenase

(COX)를 억제함으로써 각종 prostaglandin (PG)의 합성을 차단한다. 따라서 PG에 의한 정상적인 위장관 점막의 보호작용이 소실되어 국소적인 손상이 일어나게 된다. 뿐만 아니라 NSAIDs는 혈소판 기능을 억제하기 때문에 기존의 병변으로부터 출혈이 일어날 확률을 증가시킨다. NSAIDs에 의해 유발되는 부작용은 위장관 증상, 위장관 병변 및 이에 의한 합병증으로 나눌 수 있으며 흔히 나타나는 위장관 병변 또는 합병증에는 궤양, 출혈, 천공, 협착 및 염증성 장질환의 악화 등이 있다. NSAIDs와 연관된 위장관 합병증은 매우 심각한 문제이지만 많은 의사와 환자는 이의 심각성을 충분히 이해하지 않고 있는 실정이다.

## REFERENCES

- Jack DB (1997) : One hundred years of aspirin. *Lancet*, 350 : 437-439
- Vane JR, Flower RJ, Botting RM (1990) : History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*, 21 : 12-23
- Dreser H (1899) : Pharmacologisches über aspirin (acetylsalicyl-saure). *Pflugers Arch*, 76 : 306-318
- Vane JR (1971) : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231 : 232-235
- Wallace JL, Bell CJ (1996) : Gastromucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*, 12 : 503-511
- Douthwaite AH, Lintott SAM (1938) : Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*, 2 : 1222-1225
- Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1995) : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalization for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol*, 141 : 539-545
- McCarthy DM (1998) : Non-steroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definition and epidemiology. *Am J Med*, 105(suppl 5A) : 35-95
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G (1999) : Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 340(24) : 1888-1899
- Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM (1995) : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract : the double-edged sword. *Arthritis Rheum*, 38 : 5-18
- Paulus HE (1985) : FDA arthritis advisory committee meeting : postmarketing surveillance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 28 : 1168-1169
- Langman MJS (1988) : Ulcer complications and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 84(S2A) : 15-19
- Edelson JT, Tisteson ANA, Sax P (1990) : Cost-

- effectiveness of misoprostol for prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal bleeding. *JAMA*, **264** : 41-47
14. Chrischilles EA, Lemke JH, Wallace RB, Drube GA (1990) : Prevalence and characteristics of multiple analgesic drug use in an elderly study group. *J Am Geriatr Soc*, **38** : 979-984
  15. McCarthy DM (1999) : Comparative toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, **107(6A)** : 37S-46S
  16. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P (1990) : The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase(cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem*, **265** : 16737-16740
  17. Ridder PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH (1997) : Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, **336** : 973-979
  18. Brietner JCS (1996) : The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*, **47** : 410-411
  19. Sawdy R, Slater D, Fisk N, Edmonds DK, Bennett P (1997) : Use of a cyclooxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet*, **350** : 265-266
  20. Vainio H, Morgan GP (1997) : Cyclooxygenase-2 as a target for breast cancer chemoprevention. *Br Med J*, **317** : 828
  21. Wolff H, Saukkonen H, Anttila S, Kajalainen A, Vainio H, Ristimaki A (1998) : Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res*, **58** : 4997-5001
  22. Graham DY, Smith JL (1986) : Aspirin and the stomach. *Ann Intern Med*, **104** : 390-398
  23. Olivero JJ, Graham DY (1992) : Gastric adaptation to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in man. *Scand J Gastroenterol*, **27** : 53-58
  24. Fischer H, Becker JC, Boknik P, Huber V, Luss H, Neumann H, Schmitz W, Domschke W, Konturek JW (1999) : Expression of endothelial cell-derived nitric oxide synthase (eNOS) is increased during gastric adaptation to chronic aspirin intake in humans. *Aliment Pharmacol Ther*, **13** : 507-514
  25. Baumgartner A, Koelz HR, Halter F (1986) : Indomethacin and turnover of gastric mucosal cells in the rat. *Am J Physiol*, **250** : G830-G835
  26. Schmassmann A, Peskar BM, Stettler C, Netzer P, Stroff T, Flögerzi B, Hlater F (1998) : Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcer models in rats. *Br J Pharmacol*, **123** : 795-804
  27. Raskin JB (1999) : Gastrointestinal effect of non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Med*, **106** : 3S-12S
  28. Schoen RT, Vender RJ (1989) : Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med*, **86** : 449-458
  29. Southerland LR, Verhoef M, Wallace JL, Van Rosendaal G, Crutcher R, Meddings JB (1994) : A simple, non-invasive marker of gastric damage : sucrose permeability. *Lancet*, **343** : 998-1000
  30. Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud MN, Barreto JC (1995) : Non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids : insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nat Med*, **1** : 154-158
  31. Yeomans ND, Skeljo MV, Giraud AS (1992) : The role of acid regulation in the treatment of NSAID-induced mucosal damage. *Digestion*, **51** : 3-10
  32. Hawkey CJ (2000) : Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology*, **119** : 521-535
  33. Henly D, Dobson A, Turner C (1993) : Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, **105** : 1078-1088
  34. Maliekal J, Elbooin CM (1995) : Gastrointestinal complications associated with intramuscular ketorolac tromethamine therapy in the elderly. *Ann Pharmacother*, **29** : 698-701
  35. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S (1996) : Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, **348** : 1413-1416
  36. Cryer B, Kiewer D, Sie H, McAllister L, Feldman M (1999) : Effects of cutaneous aspirin on the human stomach and duodenum. *Proc Assoc Am Phys*, **111** : 448-456
  37. Horie-Sakata K, Shimada T, Hiraishi H, Terano A (1998) : Role of cyclooxygenase 2 in hepatocyte growth factor-mediated gastric epithelial restitution. *J Clin Gastroenterol*, **27** : S40-S46
  38. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, Akamatsu T, Kasuga M (1997) : Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonists delays healing in mice. *Gastroenterology*, **112** : 387-397
  39. Jones MK, Wang H, peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh U, Tarnawski AS (1999) : Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med*, **5** : 1418-1423
  40. Lanas A, Haggerty P, Hirschowitz BI (1994) : Ingestion of aspirin prevents platelet-induced human fibroblast growth. Implication for peptic ulcer healing. *Scand J*

- Gastroenterol*, 29 : 17-22
41. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN (1990) : Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol*, 259 : G462-G467
  42. Singh G, Triadafilopoulos G (1999) : Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol*, 26 : S18-S24
  43. Hawkey CJ, Langstrom G, Naesdal J, Yeomans ND (1997) : Significance of dyspeptic symptoms during healing and maintenance of NSAID-associated gastroduodenal lesions with omeprazole, misoprostol and ranitidine. *Gastroenterology*, 112 : A144
  44. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF (1996) : Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med*, 156 : 1530-1536
  45. Hazleman BL (1986) : Incidence of gastropathy in destructive arthropathies. *Scand J Rheum*, 29 : 614-619
  46. Wolfe F, Kleinheksel SM, Spitz PW et al. (1986) : A multicentre study of hospitalization in rheumatoid arthritis : frequency, medical-surgical admission and charges. *Arthritis Rheum*, 29 : 614-619
  47. Lanas A, Hirschowitz BI (1999) : Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11 : 375-381
  48. Hawkey CJ (1990) : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcers : facts and figures multiply, but do they add up? *Br Med J*, 300 : 278-284
  49. Larkai EN, Lacey-Smith J, Lidsky MD, Graham DY (1987) : Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*, 82 : 1153-1158
  50. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH (1988) : Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2 : 1277-1280
  51. Amstrong CP, Blower AL (1987) : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut*, 28 : 527-532
  52. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye P, Cottrell J (1996) : Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 334 : 1435-1439
  53. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G et al. (1996) : Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicenter study. *Scand J Gastroenterol*, 31 : 753-758
  54. Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, Stanton DS (1995) : Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers : a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*, 123 : 344-350
  55. Hudson N, Taha AS, Russell RI, Trye P, Cottrell J, Mann SG, Swannell AJ, Sturrock RD, Hawkey CJ (1997) : Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*, 112 : 1817-1822
  56. Bjorkman DJ (1996) : Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury. *Am J Med*, 101 : 25S-32S
  57. Geis GS, Stead H, Wallemark CB, Nicholson PA (1991) : Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAIDs in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis and interim report on prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol*, 28 : 11-14
  58. Nobunaga H (1991) : Epidemiology study of upper gastrointestinal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rhumachi*, 31 : 96-111
  59. Roth S, Agrawal N, Mahowald M et al. (1989) : Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with rheumatoid arthritis receiving aspirin. *Arch Intern Med*, 149 : 775-779
  60. Farah D, Sturrock RD, Russell RI (1988) : Peptic ulcers in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 47 : 472-480
  61. Collins AJ, Davies J, Dixon ASJ (1986) : Contrasting presentation and findings between patients with rheumatic complaints taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a general population referred for endoscopy. *Br J Rheumatol*, 25 : 50-53
  62. Sontag S, Schenell T, Mak E et al. (1989) : NSAIDs with or without prednisone : bad news for the gut mucosa. *Gastroenterology*, 96 : A483
  63. Collins AJ, Du Toit JA (1987) : Upper gastrointestinal findings and faecal occult blood in patients with rheumatic diseases taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*, 26 : 295-298
  64. Morris AD, Holt SD, Silvoso GR et al. (1981) : Effect of anti-inflammatory drug administration in patients with rheumatoid arthritis : an endoscopic assessment. *Scand J Gastroenterol*, 67 : 131-135
  65. Semple EL, Turner RA, Wu WC (1987) : Clinical and genetic characteristics of upper gastrointestinal disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 14 : 692-699
  66. Morgan R (1987) : Non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and active gastroduodenal ulceration in the elderly. *Br J Rheumatol*, 16 : 158-159
  67. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS (1995) : Misoprostol

- reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 123 : 241-249
68. Langman MSJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA et al. (1994) : Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343 : 1075-1078
69. Langman MJS (1989) : Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology*, 96S : 640-646
70. Garcia Rodriguez LA, Jick H (1994) : Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343 : 769-772
71. Weil J, Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RFA, Brown TP, Vessey MP, Murphy M, Colini-Jones DG (2000) : Peptic ulcer bleeding : accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 46 : 27-31
72. Somerville K, Faulkner G, Langman M (1986) : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening peptic ulceration. *Lancet*, 1 : 462-464
73. Lanas A, Serrano P, Bajador E et al. (1997) : Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology*, 112 : 683-689
74. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, Bardhan KD (1997) : Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther*, 11 : 283-291
75. National Center for Health Statistics, 1998
76. Singh G (1998) : Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med*, 105 : 31S-38S
77. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS (1997) : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci*, 42 : 990-997
78. Lanas A, Remacha B, Esteva F, Sainz R (1995) : Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology*, 109 : 1124-1133
79. Hirschowitz BI, Lanas A (1998) : Intractable upper GI ulceration due to aspirin in patients who have had surgery for peptic ulcer. *Gastroenterology*, 114 : 883-892
80. Bloom DS (1984) : Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis. *Am J Med*, 84(suppl 2A) : 20-24
81. Holzer SS, Cuerdon T (1996) : Development of an economic model comparing acetaminophen to NSAIDs in the treatment of mild-to-moderate osteoarthritis. *Am J Managed Care*, 2 : S15-S26
82. Singh G, Ramey DR (1998) : NSAID induced gastrointestinal complications : the ARAMIS perspective 1997. *J Rheumatol*, 51(S) : 8-16
83. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C (1991) : Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 115 : 787-796
84. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1991) : Corticosteroid use and peptic ulcer disease : role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*, 114 : 735-740
85. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR (1993) : Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*, 153 : 1665-1670
86. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF (1995) : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. *Scand J Gastroenterol*, 30 : 438-444
87. Hochain P, Berkelmans I, Czernichow P, Duhamel C, Tranvouez JL, Lerebours E, Colin R (1995) : Which patients taking non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs bleed? A case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7 : 419-426
88. Henry D, Lim LL-Y, Garcia Rodriguez LA, Gutthann SP, Carson JL, Griffin N, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT (1996) : The ability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J*, 312 : 1563-1566
89. Hawkey CJ, Laine I, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, Cello JP, Sahhane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E, for the Rofecoxib osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group (2000) : Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 43 : 370-377
90. Kim JG, Graham DY (1994) : Helicobacter pylori infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol*, 89 : 203-207
91. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I (1996) : Role of Helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users : response to omeprazole dual therapy. *Gut*, 39 : 22-26
92. Chan FK, Sung JJ, Chung SC et al. (1997) : Randomized trial of eradication of Helicobacter pylori before non-

- steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*, 350 : 975-979
93. Barkin J (1998) : The relation between Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 105 : 22S-27S
94. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L et al. (1998) : Randomized controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs : HELP NSAIDs study. *Lancet*, 352 : 1016-1021
95. Aalbyke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K (1999) : Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : a case control study. *Gastroenterology*, 116 : 1305-1309
96. CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ (1999) : Interaction between Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol*, 34 : 234-237
97. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA (1991) : Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*, 114 : 257-263
98. Bjorkman DJ (1999) : Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug(NSAID) use in the United States : risk factors and frequency of complications. *Am J Med*, 107 : 3S-10S
99. Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD et al. (1997) : Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med*, 127 : 429-438
100. Garcia Rodriguez LA (1997) : Non-steroidal anti-inflammatory drugs, ulcers and risk : a collaborative meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 26 : 16-20
101. Garcia Rodriguez LA (1998) : Variability risk of gastrointestinal complications with different non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 104(3A) : 30S-34S
102. McDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, McDevitt DG (1997) : Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure : cohort study. *Br Med J*, 315 : 1333-1337
103. Lanza F, Royer G, Nelson R (1975) : An endoscopic evaluation of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gastric mucosa. *Gastrointest endosc*, 21 : 103-105
104. Bach GL (1992) : Anti-inflammatory efficacy versus gastrointestinal safety : a dilemma resolved? Introduction. *Scand J Gastroenterol*, 96 : 5-6
105. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Huan J (1991) : Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1 : 85-89
106. Singh G, Ramey DR, Balise R, Triadafilopoulos G (1998) : Epidemiology of NSAID-related GI complications in patients with osteoarthritis (OA) : a 13 year prospective study. *Arthritis Rheum*, 41 : S180
107. Singh G, Ramey DR, Triadafilopoulos G, Brown BW, Balise RR (1998) : GI SCORE : a simple self-assessment instrument to quantify the risk of serious NSAID-related GI complications in RA and OA. *Arthritis Rheum*, 41 : S75