

## 아스피린과 항혈소판제 병합요법은 상부위장관 출혈을 증가시키나?

김지현

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

### Does Combination Therapy of Aspirin Plus Antiplatelet Therapy Increase the Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage?

Jie-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Article:** The Effect of Aspirin Alone or Aspirin Plus Additional Antiplatelets Therapy on Upper Gastrointestinal Hemorrhage (Korean J Gastroenterol 2011;57:213-220)

최근 관상동맥질환시 스텐트 재협착 방지를 위한 약물 방출 스텐트의 사용으로 2개 이상의 항혈소판제 사용이 증가하고 있다. 2개 이상의 항혈소판제의 사용은 아스피린의 단독 사용에 비해 심혈관 질환 사고율 및 심근경색의 재발 등을 의미 있게 감소시켰으나, 출혈 등의 위장관 합병증을 증가시키며 보고되었다. 흔히 사용되는 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법시 위장관 합병증에 대한 대표적 연구들을 보면, VALIANT 연구의 경우 아스피린과 클로피도그렐 병합요법시 위장관 출혈이 약 3.18배 증가한다고 보고하였고<sup>1</sup> MATCH 연구의 경우에도 병합요법시 아스피린 단독 투여군에 비해 위장관 출혈이 증가(2.47% vs. 0.85%)하며,<sup>2</sup> CURE 연구에서도 병합요법시 아스피린 단독 투여군에 비해 위장관 출혈이 증가(1.33% vs. 0.75%)됨이 보고된 바 있다.<sup>3,4</sup>

이와 같은 위장관 출혈의 위험 증가는 아스피린과 클로피도그렐 병합요법시 위장관 출혈 방지를 위한 산역제 치료 등의 예방적 투여가 필요한 지에 대한 문제와 직결될 수 있다. 실제, 앞에서 언급한 대규모 연구들을 기반으로 American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American College of Gastroenterology (ACG)/American Heart Association (AHA) 전문가 합의(expert consensus document)에서는 아

스피린과 클로피도그렐 병합요법시 위장관 출혈을 예방하기 위하여 프로톤펌프억제제를 사용하도록 권고하고 있다.<sup>5</sup> 하지만, 최근 병합요법을 시행받는 환자에서 위장관 출혈의 빈도가 높지 않으며 위장관 출혈에 대한 다변량 분석에서 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법은 위장관 출혈에 대해 의미있는 인자가 아니라는 결과가 보고된 바 있다.<sup>6</sup> 최근 우리나라 노령인구가 급격히 증가하고 있고 아스피린과 클로피도그렐 병합요법 사용으로 소화성궤양 발생이 증가하고 있지만 국내에서 이와 같은 연구가 거의 없었다는 점에서 이번 저자들의 연구<sup>7</sup>는 의미가 크다고 생각된다.

저자들은 아스피린 단독군, 아스피린과 클로피도그렐의 2제 병합요법군, 3제 병합요법군으로 나누어 비교하였는데<sup>7</sup> 아스피린과 다른 항혈소판제의 병합치료가 아스피린 단독투여에 비해 상부위장관 출혈을 증가시키지 않았으며, 출혈 환자의 임상적 특징에 대해서도 차이가 없었다. 이들 세 군 사이의 임상적 특징에 큰 차이는 없었으나, 아스피린 단독군의 경우 고지혈증약 사용이 의미있게 적었고 점막보호제 사용이 3제 병합요법군에서 의미있게 많았으며, 아스피린 단독군에서 흡연이 의미있게 적었다. 기존 보고에 의하면 고지혈증약의 사용이 위장관 출혈에 보호 효과가 있다는 보고가 있으며,<sup>6</sup> 점막

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김지현, 135-270, 서울시 강남구 언주로 712, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

Correspondence to: Jie-Hyun Kim, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 712, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-270, Korea. Tel: +82-2-2019-3505, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: otilia94@yuhs.ac

Financial support: None. Conflicts of interest: None.

보호제의 경우 산역제제만큼의 효과는 없지만 궤양치료를 예방에 일부 도움이 될 수 있고<sup>5,8</sup> 담배는 대표적인 궤양의 위험 인자이다. 따라서 상부위장관 궤양이나 출혈에 영향을 미칠 수 있는 이들 인자들의 보정이 이루어지지 않았다면 결과 해석이 명확하지 않을 가능성이 있다. 즉 고지혈증약의 사용과 점막보호제의 사용이 의미있게 높은 3제 요법군에서 다른 군과 비슷하게 궤양이나 출혈의 빈도를 보였다면 결과적으로는 차이가 없지만, 실제로는 그 빈도가 높을 수 있다. 따라서, 상부위장관 궤양이나 출혈에 대한 다변량 분석을 시행하지 않은 점은 명확한 결과 해석에 제한점으로 작용하여 다소 아쉬운 점이라 하겠다. 또한, 일반적으로 알려져 있는 출혈의 위험인자인 아스피린의 용량, 기간, 위장관 출혈에 대한 과거력 등이 세 군 사이에 차이가 있는지 분석했다면 좀 더 좋은 결론을 도출했을 것으로 생각된다.

한편 저자들의 연구에서는 현성 출혈을 상부위장관 출혈로 정의하였고, 평균 출혈 발생율이 3.8%로 분석되었는데 이는 기존 연구와 비교하였을 때 비교적 높은 출혈 발생률이라는 점에 주목할 필요가 있다. 즉, 기존의 연구들을 보면 위장관 출혈에 대해 자세히 정의내리지 않은 경우가 많아 이번 연구와의 단순 비교가 힘들지만 현성 출혈만이 아닌 대변 잠혈 양성이나 헤모글로빈의 감소 자체까지 포함한 경우 약 2.7% 위장관 출혈을 보고하였다.<sup>5</sup> 반면 이번 원고에서는<sup>7</sup> 위장관 증상이 있는 경우나 현성 출혈이 있는 경우에만 내시경이 시행되었기 때문에 저자들이 언급한 대로 실제 궤양 발생률은 더 높을 수 있고, 분석 당시 현성 출혈이 없는 경우라도, 언제든 잠재된 출혈의 가능성이 있을 수 있다.

이러한 제약점들은 본고가 후향적 연구라는 한계에서 비롯되었지만 우리나라 연구가 매우 적었다는 점을 감안하면 이와 같은 국내연구는 매우 의미가 있다고 생각한다. 즉 관상동맥 질환의 증가와 아스피린 및 클로피도그렐 병합치료가 증가하는 시점에서 병합치료에도 불구하고 심각한 현성 출혈의 위험도가 급증하지 않는다는 본 연구의 결론은 출혈 예방을 위한

산역제 치료 적응증 여부에 매우 중요한 사안이기 때문에 국내에서 대규모, 전향적 연구로 확인할 필요가 있다 하겠다.

## REFERENCES

1. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226-2232.
2. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
4. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-1687.
5. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-1517.
6. Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AM. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:410-414.
7. Bae SE, Kim SE, Jung SA, et al. The effect of aspirin alone or aspirin plus additional antiplatelets therapy on upper gastrointestinal hemorrhage. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57:213-220.
8. Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. *Clin Ther* 2004;26:1637-1643.