

항혈소판제에 의한 소화성 궤양

경희대학교 의과대학 소화기내과

장 영 운

Antiplatelet Agent-Related Peptic Ulcer Disease

Young Woon Chang

Department of Gastroenterology, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

Antiplatelet therapies have been widely used to prevent cardiovascular diseases. However, antiplatelet agents cause gastrointestinal (GI) damage and are associated with a greater risk of gastroduodenal ulcers and life-threatening ulcer complications. The first step to reduce the GI risk of antiplatelet therapy is to assess whether the patient requires continuous antiplatelet therapy. The second step is to eliminate risk factors that may place the patient at greater GI risk such as *Helicobacter pylori* infection, NSAID use, steroid ingestion, and smoking. Continuous aspirin therapy plus a powerful proton pump inhibitor (PPI) is the choice of treatment for antiplatelet-related peptic ulcers. The risk of cardiovascular complications and risk of gastric complication using antiplatelet agents should be evaluated individually. (Korean J Med 2014;86:673-677)

Keywords: Antiplatelet-related peptic ulcer; Proton pump inhibitor

서 론

최근 심혈관 질환, 말초혈관 질환 환자의 증가에 따라 항혈소판제 사용이 늘어가고 있다. 1차 예방 목적뿐만 아니라 혈관 질환이 발생한 환자에서 시술 후 혈전증을 막기 위해 두 개 이상의 항혈소판제 사용이 표준 치료가 되고 있다. 흔히 사용하는 항혈소판제로 aspirin과 clopidogrel 사용이 대표적이다. aspirin은 고위험군 환자에서 심근경색, 뇌혈관 질환 사망률을 25% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있다[1]. Clopidogrel은 aspirin에 비해 8.7%까지 심혈관 질환을 감소시킬 수 있었고 aspirin과 함께 투여하면 aspirin 단독 투여에 비해 심근경색, 뇌혈관 질환, 사망률을 20%까지 감소시켰다[2]. 그러나 지속

적인 항혈소판제 사용은 위장관 궤양 및 출혈과 같은 심각한 합병증을 유발할 수 있다. 따라서 환자의 심혈관계 질환의 위험도와 위장관 합병증의 위험도를 고려하여 적절한 항혈소판제 투여와 위장관 보호 전략이 필요하다. 그러므로 혈소판제에 의한 소화성 궤양의 위험도와 항혈소판제에 의한 궤양 환자에서 치료와 예방에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

항혈소판제에 의한 위장관 위험도

항혈소판제는 심혈관 질환 합병증을 예방하는 데 효과적인 약물이다. 흔히 사용되는 약물은 aspirin과 thienopyridine 계

Correspondence to Young Woon Chang, M.D.

Department of Gastroenterology, Kyung Hee University College of Medicine, 23 Kyunghedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Korea
Tel: +82-2-958-1660, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: cywgi@chollian.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

열의 약물인 ticlopidine, clopidogrel 및 prasugrel 등이 있다. 대표적인 약물인 aspirin은 cyclooxygenase (COX)-1을 비가역적으로 억제하여 위산 분비 억제 및 점액 생성을 증가시키는 prostaglandin 합성을 저해시켜 점막 미란을 형성하며 용량에 의존적으로 위점막에 손상을 일으킨다[3]. Aspirin 복용으로 인한 위장관 합병증은 미란성 위염부터 소화성 궤양 출혈 및 천공까지 다양하게 발생하며, 이중 상부위장관 출혈이 가장 흔한 합병증이다[4]. Thienopyridine 계열의 약물은 혈소판 표면의 아데노신-2 인산수용체를 통해 아데노신 사이클라아제를 억제하여 위장관 궤양이나 미란 발생을 일으키지 않지만 기존 궤양이나 미란성 병변에 출혈을 일으킬 수 있고 그 기전은 불명확하다[5]. 최근에 흔히 사용되는 aspirin과 clopidogrel 병합요법 시 위장관 합병증에 대한 VALLIANT 연구에서 병합요법 시 대조군에 비해 위장관 출혈이 약 3.18배 증가함을 보고하였고, CURE 연구에서도 병합요법 시 aspirin 단독 사용에 비해 위장관 출혈의 위험도가 증가(1.33 vs. 0.75%) 하였다[6,7]. 또한 TRITON TIMI-38 연구에서는 prasugrel이 clopidogrel과 비교하여 aspirin과 병합투여한 경우 허혈성 질환을 19% 감소시켰지만 출혈 위험도는 32% 증가하였다.

항혈소판제에 의한 출혈성 소화성 궤양 위험인자

항혈소판제에 관련된 가장 중요한 합병증은 위장관 출혈이며 그와 관련된 위험인자를 살펴보는 것이 무엇보다 중요하다. 출혈 위험인자 중에는 위장관 출혈 병력과 소화성 궤양 병력이 가장 중요하다. Aspirin에 의한 위장관 출혈의 위험인자로는 소화성 궤양 병력, aspirin 용량, 환자 연령이 70세 이상, 헬리코박터 감염, 흡연, 음주, 비스테로이드 소염제 병용 사용 등이 있고, 이 중 궤양의 병력이 가장 큰 위험인자였다[8-11]. Aspirin뿐만 아니라 thienopyridine 계열의 약물도 위장관 출혈 위험도를 증가시켰는데 특히 궤양이나 궤양의 합병증이 있을 때 위험도가 증가하였고, clopidogrel에 관한 연구도 이전 위장관 출혈의 병력이 출혈의 위험인자라고 보고했다. 이에 ACCF/ACG/AHA Expert Consensus에서는 위장관 출혈 병력, 환자연령, 헬리코박터 감염, 항혈전제(anticoagulant)나 스테로이드 또는 비스테로이드 진통소염제 병합투여는 항혈소판제에 의한 위장관 출혈의 위험인자이며, 위험인자가 늘어날수록 출혈 위험도가 증가한다고 보고하였다.

항혈소판제에 의한 소화성 궤양 치료

소화성 궤양은 과사된 점막 상피의 탈락으로 점막하층이 노출된 병변으로 aspirin과 같은 항혈소판제에 의한 소화성 궤양이 발견되었을 때 치료에서 가장 중요한 것은 약물 투여의 중단 여부이다. Aspirin과 같은 항혈소판제의 중단은 위장관 합병증을 줄일 수 있지만 심혈관 질환의 유병률을 증가시킬 수 있다. 그러므로 임상에서는 항혈소판제에 의한 위장관 위험도와 심혈관 질환의 위험도를 고려하여 약물 지속여부에 대해 고려해야 하며 신경과, 순환기내과 전문의와 협진을 통해 환자 개개인의 위험도를 평가하여 약물 지속여부를 평가해야 한다. 환자가 항혈소판제가 필요하다면 다음 단계로 소화성 궤양의 위험인자를 평가해야 한다. 즉, 헬리코박터 감염, 스테로이드 또는 비스테로이드 약물 복용 여부, 흡연, 음주 여부에 대해 평가해야 한다. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus에서는 항혈소판제를 투여하는 환자에서는 반드시 위장관 합병증의 위험도를 평가하도록 권고하고 있다[12]. 항혈소판제에 의한 궤양이 진단된 모든 환자에서 헬리코박터 감염 검사를 시행하여 제균 치료를 시작해야 한다. 헬리코박터 감염과 관련된 연구에서는 헬리코박터 감염이 확인된 환자를 대상으로 제균요법과 6개월간 오메프라졸 20 mg 유지요법을 시행하였을 때 두 군 간의 재출혈에 차이가 없어 제균 치료가 PPI와 동등한 효과를 얻어 궤양병력이 있는 환자에서 중요한 2차 예방법이라 할 수 있겠다[13]. 최근 연구에서는 스테로이드, 헬리코박터 감염, 당뇨병이 aspirin에 의한 궤양 치료에 있어 악화인자로 제기되었다[14]. 그러므로 항혈소판제에 의한 궤양이 진단된 환자에게 위장관 위험도를 평가하여 관련 인자를 제거하도록 해야 한다. 또한 PPI는 항혈소판제 궤양 치료에 있어서 가장 중요하게 사용되는 약물이다. PPI는 항혈소판제에 의한 궤양 치료에 좋은 효과를 보이고 있으며, aspirin과 PPI를 병용투여하여도 aspirin을 중단하고 PPI 사용하는 군과 비교하여 동등한 효과를 보이고 있다[15]. 일부에서는 aspirin 대신 clopidogrel로 대체투여를 제시하는 경우도 있으나 최근 연구에 따르면 그 효과가 입증되지 않아 aspirin에 의한 궤양출혈이 발생한 경우 재출혈 예방을 위해 clopidogrel 대체하는 것은 추천하지 않는다[16,17].

항혈소판제에 의한 소화성 궤양 예방

심혈관 질환의 위험성이 증가되는 환자에서는 항혈소판

제에 의한 위장관 합병증이 증가할 수 있어 위장관 위험도를 평가하고 궤양이나 궤양 합병증의 병력이 있는 환자에서는 헬리코박터 감염 여부를 확인한 후 제균 치료를 해야 한다. 또한 aspirin + 항혈소판제 병합투여, 항혈전제, 60세 이상 고령 환자, 스테로이드를 투여 받는 환자, 위장관 증상 있는 환자에서도 PPI를 함께 사용해야 한다[18,19]. Aspirin 투여 환자에서 26주간 에소메프라졸 40 mg과 20 mg을 투여한 결과 궤양 발생이 1.5%, 1.1%로 위약군 7.4%에 비해 유의하게 감소하였다($p < 0.001$) [20]. 한 연구에 의하면 저용량 aspirin 사용 중 궤양 합병증이 발생한 환자에서 헬리코박터 제균과 궤양치료 종결 후 1년간 aspirin과 함께 lansoprazole 30 mg을 투여했을 때 궤양 합병증 재발이 1.6%로 위약군 14.8%에 비해 유의한 감소를 보였[21]. FAMOUS 연구에서 aspirin에 의한 소화성 궤양 치료에서 히스타민 수용체 억제제가 효과적이라는 보고가 있었다[22]. 그러나 PPI와 히스타민 수용체 억제제를 비교한 연구에서 aspirin을 투여한 환자에서 famotidine 40 mg과 pantoprazole 20 mg을 투여하였을 때, famotidine 투여군 7.7%에서 위장관 출혈이 발생하였지만 pantoprazole 투여군에서는 출혈이 발생하지 않아 PPI가 히스타민 수용체 억제제에 비해 궤양 합병증 예방에 효과적이었다[23]. 또 다른 연구에서도 aspirin, clopidogrel, ticlopidine을 PPI와 함께 투여하였을 때 출혈의 위험도가 증가하지 않았다. 그러나 히스타민 수용체 억제제를 투여하였을 때 출혈의 위험도가 감소하였지만 효과적이지 못했고 제산제 및 미소프로스톨을 투여하였을 때는 출혈의 위험도를 낮추지 못하였다[24].

Clopidogrel과 PPI의 상호작용

Clopidogrel은 체내에서 간의 cytochrome P450 (CYP) 효소에 의해 활성화되어 혈소판을 비가역적으로 억제하여 혈소판의 응집을 방해한다. CYP효소 중 특히 CYP2C19가 clopidogrel의 활성화에 가장 중요한 역할을 하는데, 이 CYP2C19 유전자의 결함에 의해 그 기능이 떨어지면 clopidogrel의 혈소판 응집 억제 능력이 저하되어 이런 환자에서는 심혈관계 위험성이 증가한다는 것을 알게 되었다[25,26]. PPI는 간의 CYP에 의해 대사되어 비활성화되는데, 이중 CYP2C19가 주된 효소이다. 또한 이 약제 자체가 CYP2C19 효소의 대사를 경쟁적으로 억제한다. 그러므로 PPI가 CYP2C19 효소의 대사를 억제시켜 clopidogrel 효과를 떨어뜨릴 수 있다. 기존의 omeprazole과 lansoprazole이 가장 억제 능력이 크고, esomeprazole이

나 pantoprazole이 억제 능력이 다소 적다. 따라서 PPI의 종류에 따라 CYP2C19에 대한 억제 능력의 차이가 있는데[27], omeprazole이 clopidogrel과 상호작용이 가장 많은 이유가 여기에 있다. PPI를 clopidogrel과 함께 사용할 때 약물 상호작용이 실제 임상에서 심혈관 환자의 혈전 예방의 효과 감소와 위장관 출혈에 영향을 미치는지에 대한 임상연구가 보고되었다. 두 약제를 동시에 사용하는 것이 심혈관계 질환에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 연구마다 다른 결과를 보이고 있다[28,29]. 이 중 유일하게 이중맹검에 의해 전향적으로 진행된 연구가 COGENT trial이다. COGENT trial에서는 aspirin과 clopidogrel을 투여 중인 환자에서 예방적으로 omeprazole 복용 시 위장관 출혈을 줄일 수 있으며, 대조군과 심혈관 질환에 대한 빈도 차가 없다는 연구 결과가 있었다[30]. 정리하면 두 약제의 상호작용에 관한 임상 연구들의 결과에 의하면 두 약제의 동시 사용이 심혈관계 합병증을 증가시키는지는 일관된 결과를 보이지 않으나 상대적 위험도도 높지 않다. 하지만 두 약제를 투여 시 위장관 출혈은 의미 있게 감소되었다. Clopidogrel을 사용하는 환자에서 PPI를 동시에 사용하는 경우에 대한 권고사항은 omeprazole보다는 다른 PPI를 고려하거나 두 약제의 투여 시간을 분리하는 것도 하나의 방법이다. 그리고 이전의 궤양력 있거나 항혈소판제가 필요한 환자에서 위장 출혈의 위험성이 높은 경우, 즉 고령, 항혈전제, 스테로이드 혹은 비스테로이드성 항염증제 또는 aspirin을 같이 사용하는 경우에는 PPI를 사용해야 한다.

결론

항혈소판제 사용은 심혈관 질환 사고율을 의미 있게 감소시키지만 그에 따른 위장관 출혈 및 궤양 등 위장관 유병률을 증가시킨다. 위장관 위험도를 줄이는 방법으로 항혈소판제 지속 여부를 순환기내과, 신경과 전문의와 협진을 통하여 고려해야 한다. 항혈소판제의 지속적인 투여가 필요한 환자에서는 반드시 위장관 합병증의 위험도를 평가해야 하고 궤양을 유발하는 위험인자를 제거해야 한다. 또한 항혈소판제에 의한 궤양이 생길 수 있는 위장관 고위험도인 환자에게는 PPI 사용을 고려해야 한다. 결론적으로 항혈소판제를 투여하는 환자의 심혈관계 합병증의 위험도와 위장관 위험도를 함께 평가해야 하며 개개인의 위험도를 평가하여 항혈소판제에 의한 궤양의 예방과 치료를 계획해야 한다.

중심 단어: 항혈소판제에 의한 궤양, 프로톤 펌프 억제제

REFERENCES

1. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81-106.
2. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents: the task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.
4. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:395-402.
5. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-449.
6. 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.
7. 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.
8. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.
9. Chan FK. Review: low-dose aspirin causes a small increase in gastrointestinal bleeding. *ACP J Club* 2007;146:13.
10. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009;374:1449-1461.
11. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
12. 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 Writing Committee. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-1517.
13. Hsu PI. Esomeprazole plus aspirin compared with esomeprazole alone for the treatment of aspirin-related peptic ulcers/erosions. *Gastroenterology* 2011;140(Suppl 1):S79.
14. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010;138:82-88.
15. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:122-124.
16. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
17. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
18. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications: balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:563-573.
19. Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:289-303.
20. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart* 2011;97:797-802.
21. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
22. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:119-125.
23. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010;138:82-88.
24. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:235-242.

25. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
26. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375.
27. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373:309-317.
28. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337-345.
29. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153:378-386.
30. Van Boel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 2430-2436.