

RESEARCH UPDATE

저용량 아스피린 사용 시에 위장관 출혈이 증가하는가?

심기남

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

Does Low Dose Aspirin Increase Gastrointestinal Bleeding?

Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Article: Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal Bleeding in a Meta-analysis (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:762-768)

요약: 이 연구는 저용량의 acetylsalicylic acid (아스피린; 75-325 mg)을 단독 또는 병합으로 투여받은 환자에서 총 사망과 출혈(특히 위장관 출혈)의 위험도를 평가하기 위하여 시행된 메타분석이다. 2010년 10월까지 발표된 10개의 전자 데이터베이스를 검색하여 저용량 아스피린의 부작용에 관하여 아스피린 단독 사용(35개의 연구), 항응고제와 병용(18개의 연구), 클로피도그렐과 병용(5개의 연구), 프로톤펌프억제제 (proton pump inhibitor, PPI)와 병용(3개의 연구)의 무작위 대조군 연구를 분석하였다. 그 결과 저용량 아스피린 단독 사용은 총 사망률을 낮췄으며(RR, 0.93; 95% CI, 0.87-0.99), 이는 주로 2차적인 예방효과에 의한 것이었다. 중대한 위장관 출혈은 저용량 아스피린 사용군에서 높았으며(OR, 1.55; 95% CI, 1.27-1.90) 그 위험도는 아스피린 단독 사용보다 클로피도그렐과 병합한 경우(OR, 1.86; 95% CI, 1.49-2.31), 항응고제와 병합한 경우(OR, 1.93; 95% CI, 1.42-2.61), 이전에 위장관 출혈이 있었던 경우, 약제를 장기간 사용한 경우에 더 높았다. 또한, PPI의 사용은 저용량 아스피린을 사용한 환자에서 중대한 위장관 출혈의 위험도를 낮췄다(OR, 0.34; 95% CI, 0.21-0.57). 결론으로 이 메타분석에서는 저용량 아스피린이 위장관 출혈을 증가시키고 클로피도그렐과 항응고제를 병합

한 경우 위험도가 더 증가하며, PPI를 같이 복용하는 환자에서는 위험이 감소함을 보여주었다.¹

해설: 아스피린은 cyclooxygenase (COX)를 차단하여 프로스타글란딘의 합성을 억제한다. 아스피린의 항혈소판 효과는 thromboxane A2 합성에 관여하는 효소인 혈소판의 COX-1을 불활성화시킴으로써 나타나며 이와 동시에 위장관 점막의 프로스타글란딘 농도 감소가 위장관 점막 손상에 매우 중요한 영향을 준다.² 이러한 아스피린의 사용은 심혈관 질환의 1차적, 그리고 2차적 예방을 위한 장기치료를 위하여 증가되어 왔으며 최근 2000년 이후 약물 방출 스텐트(drug eluting stent)가 개발됨에 따라 그 사용은 더욱 많아지게 되었다.³ 혈전의 예방 목적으로 필요한 아스피린의 용량은 진통이나 염증 치료를 위하여 필요한 아스피린의 용량보다 적기 때문에 저용량의 아스피린과 관련된 부작용이 많이 연구되어 왔다.⁴ 저용량 아스피린은 보통 75 mg에서 325 mg/day의 용량으로 정의되는데, 이전에 심혈관 질환이 있었던 환자들을 대상으로 시행한 무작위 대조군 연구에서 저용량 아스피린을 사용하는 군이 심혈관 질환의 재발과 사망이 더 적은 것으로 나타났으며,⁵ 최근의 메타분석에서는 특히 위장관과 대장의 암을 중심으로 암예방 효과도 있는 것으로 나타났다.⁶ 이러한

© 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: 심기남, 158-710, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Ki-Nam Shim, Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, 911-1, Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea. Tel: +82-2-2560-2632, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: shimkn@ewha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

아스피린의 광범위한 사용을 제한하는 가장 주요한 요인은 위장관 부작용, 특히 위장관 출혈의 발생에 대한 우려이다.

초기에 시행된 연구들은 항염증 작용, 진통 작용을 목적으로 쓰인 아스피린에 대한 연구가 많았으며, Garcia 등⁷은 다른 NSAIDs와 비교하였을 때 비슷한 위장관 손상을 보고하였다. 국내에서 2003년 시행된 연구에서도 저용량 아스피린을 사용한 군에서 대조군에 비하여 유의하게 위장관 병변의 유병률이 높았고, 궤양보다는 미란 등 경미한 손상이 더 많았다.⁸ 하지만, 이러한 손상은 아스피린의 용량과 병용되는 약물, 환자의 위험요인 등에 따라 다를 수 있다.⁷ 미국 심장학회에서 발표한 기준에 따르면 저용량의 아스피린을 사용할 경우 위장관 부작용은 2배에서 4배 가량 증가하며 이는 병용되는 약물에 따라 증가한다.⁹ 이러한 저용량 아스피린의 위험도에 대한 보고들은 주로 관찰 연구에 의존하여 무작위 오차나 비무작위 편향 등이 개입하였을 가능성이 있다.

무작위 대조군 연구의 메타분석이 저용량 아스피린의 단독 혹은 병합 사용에 따른 위험도를 더 정확하게 예측할 수 있다. 이 논문은 이러한 저용량 아스피린의 위험도에 관한 가장 최근의 메타분석이라는 데서 의의를 갖는다. 2006년 시행된 메타분석은 22개의 저용량 아스피린에 관한 연구를 포함하였는데, 주요한 위장관 출혈이 저용량 아스피린 단독 사용군에서 유의하게 더 증가하였고(RR, 2.07; 95% CI, 1.61-2.66), 클로피도그렐과 비교하였을 때 위장관 출혈의 위험도가 더 증가하였으나 다른 출혈의 위험도는 증가하지 않았다.¹⁰

또한, 이 논문에서는 항응고제, 클로피도그렐을 저용량 아스피린과 병합하여 사용한 경우에 대한 다양한 무작위 대조군 연구를 메타분석하여, 병합한 경우 단독 사용한 경우보다 중대한 위장관 출혈의 위험도가 증가함을 보여주었다. 심혈관 질환이 있거나 동맥경화 혹은 혈전증의 고위험군에 해당하는 환자를 대상으로 한 Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) 연구는 아스피린 단독군과 아스피린 및 클로피도그렐 2제 병합군에서의 출혈 발생률을 28개월간 추적관찰하였는데, 중등도 이상의 출혈은 아스피린 단독군에 비해 병합군에서 높게 발생하였으나(1.3% vs. 2.1%), 중대한 출혈 및 치명적 출혈은 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다.¹¹ 국내에서 시행된 연구에서도 아스피린과 다른 항혈소판제의 병합 투여로 인한 출혈률의 증가는 관찰되지 않았으나, 병합 투여하는 환자에서 소화기 증상이 발생한 경우에 궤양의 발견율이 높고, 위장관 출혈이 발생하였을 때의 사망률이 높았다.¹²

최근 저용량 아스피린 및 아스피린 병합 요법 사용이 많아지는 추세에서 모든 치료는 각 개인의 위험도와 이익에 대한 평가에 기초하여 시행되어야 할 것이다. 이 연구에서는 대규

모의 메타분석을 통하여 저용량 아스피린 및 다른 약제와 병합 요법 시에, 또한 이전에 출혈의 과거력이 있는 환자 혹은 약제를 장기간 복용한 환자에서 위험도가 증가함을 보여줌으로써 환자를 평가할 때 도움이 되는 자료를 제시하였다고 생각한다.

REFERENCES

1. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:762-768.
2. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:124-127.
3. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-1971.
4. Dickinson JP, Prentice CR. Aspirin: benefit and risk in thromboprophylaxis. *QJM* 1998;91:523-538.
5. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
6. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
7. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-571.
8. Lee HL, Han DS, Kim JB, et al. Gastroduodenal injury in patients with low-dose enteric coated aspirin treatment. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:190-194.
9. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 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.
10. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-638.
11. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
12. 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.