

# 아스피린의 심혈관질환 예방효과

## Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events

### 이철환

울산의대 서울아산병원 내과

서울 송파구 풍납동 388-1

**Cheol Whan Lee, M.D.**

Department of Internal Medicine

Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center

E-mail : cheolwlee@amc.seoul.kr

### Abstract

Plaque disruption and subsequent thrombotic occlusion is the primary mechanism by which atherosclerosis leads to acute coronary syndromes and ischemic stroke. Platelets are the key component of arterial thrombus formation in response to sudden fissuring or rupture of the atheromatous plaque. Low dose aspirin (100 ~ 300 mg/day) rapidly inhibits platelets through permanent inactivation of the key platelet enzyme, cyclooxygenase (COX). The efficacy and safety of aspirin have been extensively studied in several populations, ranging from healthy individuals to high-risk patients with acute myocardial infarction or ischemic stroke. It is well established that aspirin reduces the risk of serious vascular events (death, myocardial infarction, and stroke) by approximately 25% in patients with established vascular diseases. However, long-term therapy with aspirin approximately doubles the risk of major extracranial bleeding (mostly gastrointestinal bleeding) and also increases the risk of hemorrhagic stroke. In contrast to the clear benefit of aspirin in secondary prevention, its benefits in primary prevention are less clear. A meta-analysis of primary prevention trials in men demonstrated that aspirin reduces the risk of myocardial infarction by approximately 30% but has no effects on the risk of stroke. By contrast, the Women's Health Study showed that aspirin reduces the risk of stroke by 17% but has no effects on the risk of myocardial infarction. The reasons for this discrepancy remain unclear, requiring additional studies. Taken together, aspirin is recommended for primary prevention in healthy individuals with an annual risk of vascular events >1.5%. In conclusion, aspirin is recommended for secondary prevention in all patients, but its risk-benefit ratio should be carefully considered for primary prevention.

**Keywords : Aspirin; Primary prevention; Secondary prevention**

**핵심용어 : 아스피린; 일차예방; 이차예방**

아스피린은 과거부터 해열진통 소염제로서 임상에 널리 사용되었으나 부작용의 하나로 발견된 항혈소판기능이 1960년대 후반에 들어와 밝혀졌으며, 이후 각종 심근경색증과 뇌졸중의 예방치료제로서 광범위하게 사용되면서 현재 전 세계적으로 가장 많이 처방되는 약제로 알려져 있다. 심근경색증과 뇌졸중은 동맥혈관에 급성으로 혈전이 형성되어 대부분 발생하게 되며, 이러한 동맥혈전은 혈소판이 주된 역할을 하게 되므로 항응고제가 아닌 항혈소판제제를 사용하여야 효과를 볼 수 있다. 아스피린은 항혈소판제제의 대표적인 약물로서 비교적 부작용이 적고 동맥혈전의 예방효과는 탁월하여 1980년대에 들어와 광범위하게 사용되기 시작했다.

### 아스피린의 작용기전

아스피린은 경구복용 후 30~40

표 1. Relative risk of myocardial infarction, stroke or vascular death by clinical grouping: aspirin vs placebo

Category	95% CI	Relative Risk
Acute myocardial infarction (9 trials)	0.68~0.80	0.74
Prior myocardial infarction (11 trials)	0.73~0.85	0.79
Stable angina (6 trials)	0.58~0.87	0.71
Unstable angina (7 trials)	0.51~0.74	0.61
Prior stroke/TIA (19 trials)	0.76~0.88	0.82
Intermittent claudication (23 trials)	0.72~1.01	0.85
Diabetes (8 trials)	0.82~1.05	0.93
Overall (83 trials)	0.76~0.82	0.79

분만에 혈중농도가 최대치에 이르며(enteric-coated formulations는 3~4시간), 반감기는 15~20분에 불과하다. 그러나 100~300mg의 소량으로도 간문맥에서 만나는 혈소판의 cyclooxygenase를 영구히 아세틸화시킴으로써 해당 혈소판의 기능을 비가역적으로 떨어뜨려 항혈소판 기능을 발휘하게 된다. 따라서 장에서 흡수된 아스피린이 간을 통과할 때 모두 분해되더라도 간문맥에서 이미 약효를 충분하게 발휘하였기 때문에 소량으로도 뛰어난 항혈소판 효과를 나타내는 특이한 약리작용을 가지고 있다. 따라서 항혈소판 목적으로 아스피린의 용량을 과다하게 사용할 필요는 없으나 일부 환자에서는 75mg/day 이하에서 약효가 불충분하기 때문에 100~300mg/day을 추천하고 있다. 아스피린의 용량에 따라서 항혈소판 효과에서는 별 차이가 없으나 부작용은 용량에 비례하여 증가하므로 이를 고려하여 처방하여야 한다.

### 심혈관질환의 이차예방

심혈관계 질환의 이차예방이란 이미 심혈관계 질환을 앓은 사람, 즉 심근경색증, 불안정형협심증, 안정형협심증과 뇌졸중을 가지고 있는 환자를 대상으로 사망, 급성

심근경색증과 뇌졸중의 발생을 줄여주기 위한 치료를 말한다. 한번 혈관질환을 앓은 사람은 병이 재발할 확률이 매우 높아서 적극적으로 재발방지를 위한 예방치료를 해야 하며 아스피린은 이러한 환자에게 탁월한 예방효과를 나타내고 있다(표 1). 즉 그동안의 모든 임상연구결과를 종합해 보면 이상에서 언급한 혈관질환의 병력이 있는 사람들이 하루에 아스피린을 75~350mg씩 복용하게 되면 사망률은 1/6, 각종 혈관계 사건은 22%, 비치명적 심근경색증 34%, 비치명적 뇌졸중 25%를 줄일 수 있는 것으로 밝혀져 있다. 이러한 이차예방효과는 이상의 환자(관상동맥질환, 뇌혈관질환) 외에도 말초혈관질환(하지혈관)이나 경동맥질환을 가지고 있는 환자에서도 어느 정도 예방효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다. 따라서 일단 혈관질환이 있는 것으로 진단되면 질환 부위와 관계없이 아스피린을 투여하는 것이 바람직하다고 생각한다. 또한 관동맥확장성형술을 시행받는 모든 환자들은 아스피린을 영구적으로 복용하여야 하며 최근에 각광을 받고 있는 약물스텐트를 시행받는 환자에서는 아스피린과 clopidogrel을 적어도 3개월 이상 6개월 정도는 복용하여야 시술 후 발생할 수 있는 관동맥혈전을 줄일 수 있게 된다.

아스피린을 하루에 얼마나 복용해야 하는지는 그동안 논란의 대상이 되어 왔으나 대체로 하루에 75~150mg 정도면 충분히 효과를 볼 수 있는 것으로 밝혀지고 있다. 그러나 아스피린의 부작용이 타 약제에 비해 경미하다는 하나 위장관 출혈과 뇌출혈의 빈도를 증가시킬 수 있으므로 이에 유의하여야 하며 투여효과와 위험성을 고려하여 사용 여부를 신중하게 결정하여야 한다. 그러나 이 상에서 언급한 바와 같이 이미 혈관질환의 증거가 있는 사람에서는 특별히 아스피린의 금기증이 없는한 모든 환자에서 아스피린을 복용하는 것이 안전하다. 또한 아스피

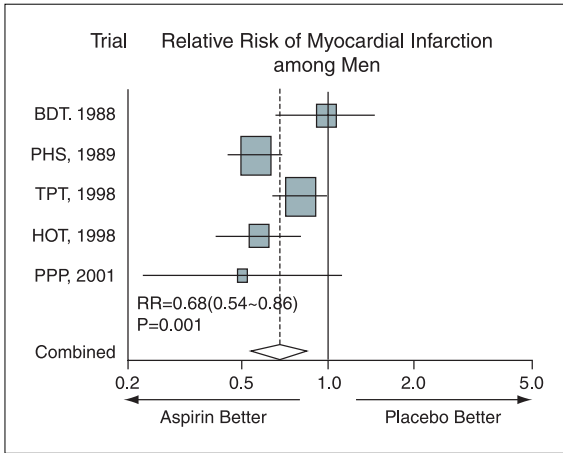


그림 1. Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction

린의 부작용으로 인하여 이를 복용할 수 없을 경우에는 아스피린과 대등한 효과를 보이고 있는 clopidogrel로 대체하여 복용함으로써 심근경색증과 뇌졸중의 발생을 예방할 수 있다고 생각한다.

## 심혈관질환의 일차예방

관상동맥질환이나 뇌혈관질환이 이미 발생한 환자에서 아스피린의 예방효과는 이상에서 살펴본 바와 같이 의심의 여지가 없으나 혈관질환의 증거가 없는 건강한 사람에서의 일차예방효과에 대해서는 다소 논란의 여지가 있다.

### 1. 남성을 대상으로 시행한 연구

건강한 남성을 대상으로 아스피린의 심혈관질환 예방 효과를 알아본 연구로는 영국의 남성의사(Br Med J 1988; 296: 313-6)를 대상으로 시행한 British Doctor's Trial과 미국의 의사를 대상으로 한 Physician's Health Study(N Engl J Med 1989; 321: 129-35)가 있다. 1988년에 발표된 British Doctor's Trial에서는 아

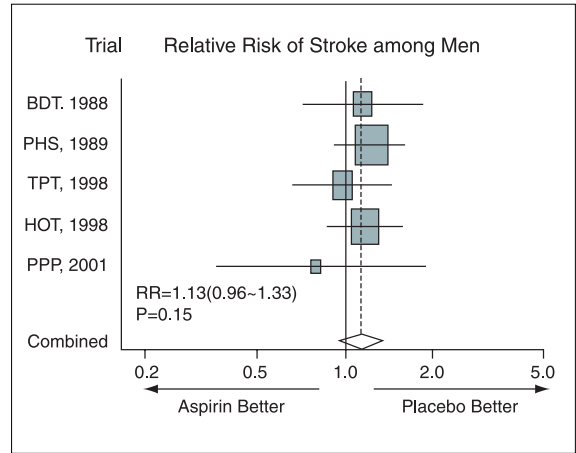


그림 2. Aspirin for stroke prevention

스피린이 심혈관질환을 예방할 수 없다고 발표하였으나, 1989년에 발표된 Physician's Health Study에서는 아스피린이 뇌졸중을 예방하지는 못하였으나 심근경색증을 소폭으로 감소시킨다고 발표하였다. 이러한 차이의 원인은 명백하지는 않으나 영국 의사들의 연구가 대상자가 적고 연구기간이 충분하지 않은 것이 그 이유일 수 있다.

이 외에도 Thrombosis Prevention Trial(TPT) (Lancet 1998; 351: 233-241), 고혈압 환자에서 시행한 HOT 연구(Hypertension Optimal Treatment) (Lancet 1998; 351: 1755-62)와 한개 이상의 심혈관질환 위험인자를 가지고 있는 환자를 대상으로 시행한 primary prevention project(Lancet 2001; 357: 89)들이 있으며 이를 종합적으로 분석하여 보면 그림 1, 2와 같다.

즉 남성에서 소량의 아스피린은 심근경색 발생률을 32% 감소시킬 수 있으나 [RR=0.68(0.54~0.86, P=0.001)] 뇌졸중을 예방하지 못하는 것으로 나타났다.

### 2. 여성을 대상으로 시행한 연구

아스피린의 일차예방효과는 주로 남성들을 대상으로 시행되어 왔으나 최근에 건강한 여성을 대상으로 시행한

표 2. Primary and secondary endpoints of WHS

	Aspirin	Placebo	RR	95% CI	P
Primary endpoint:					
Major cardiovascular event*	477	522	0.91	0.80~1.31	0.13
Secondary endpoints:					
Stroke	221	206	0.83	0.69~0.99	0.04
Ischemic	170	221	0.76	0.63~0.93	0.009
Hemorrhagic	51	41	1.24	0.82~1.87	0.31
Transient ischemic attack	186	238	0.78	0.64~0.94	0.01
Myocardial infarction (MI)	198	193	1.02	0.84~1.25	0.83
Coronary revascularization	389	374	1.04	0.90~1.20	0.61
Cardiovascular death	120	129	0.95	0.74~1.22	0.68
All—cause mortality	609	642	0.95	0.85~1.06	0.32

Major adverse cardiac events: cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke

표 3. Comparison of endpoints in WHS and PHS

	WHS—Women		PHS—Men	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Age		>50		>45
No		22,071		39,876
Study period		1982~1988		1993~2004
Major cardiovascular event*	0.91	0.80~1.03	—	—
Cardiovascular death	0.95	0.74~1.23	0.96	0.96~1.54
Death from any cause	0.94	0.84~1.05	0.96	0.80~1.14
Stroke	0.83	0.69~0.99	1.22	0.93~1.60
Ischemic	0.76	0.52~0.93	1.11	0.82~1.50
Hemorrhagic	1.31	0.86~2.00	2.14	0.93~4.77
Myocardial infarction (MI)	1.02	0.84~1.25	0.56	0.45~0.70

Women's Health Study(WHS) 연구결과가 발표되었다. 45세 이상의 건강한 여성 39,876명을 대상으로 아스피린 100mg 혹은 위약을 격일로 투여하고 10년간 추적 관찰하였으며 사망, 심근경색증과 뇌졸중의 발생을 1차 연구종료점으로 하였다(표 2, 3).

표 2에서 보는 바와 같이 일차 연구종료점에 있어서는 아스피린과 위약군 사이의 차이가 없었으나 허혈성 뇌졸

중은 24% 의미있게 감소하였다. 그러나 심근경색증의 발생률은 양군간에 아무런 차이가 없었다. 65세 이상만을 따로 분석하여 보면 일차연구 종료점은 26%, 심근경색증은 34% 의미있게 감소하였으며, 전체적으로도 주된 이득은 65세 이상의 여성에서 관찰되었다.

### 3. 일차예방의 권고사항

이상의 연구결과들을 종합해보면 아스피린은 비교적 젊고 위험인자가 없는 남자에서는 심혈관질환의 예방효과를 기대하기 어려울 것으로 보인다. 그러나 65세 이상의 고령이거나 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증 등의 위험인자가 있는 남자에서는 심근경색증을 예방하는데 도움이 될 것으로 사료되나 뇌졸중을 예방할 수는 없을 것으로 보인다. 건강한 젊은 여성에서 아스피린은 뇌졸중 예방효과는 있으나 심근경색증의 예방효과는 없는 것으로 사료되며 65세 이상의 고령

에서는 남성에서와 같이 심근경색증의 예방효과가 있는 것으로 생각된다. 따라서 아스피린을 혈관질환의 증거가 없는 건강한 사람을 대상으로 일차예방을 목적으로 사용하고자 한다면 아스피린 사용에 따르는 부작용과 이득을 면밀하게 따져서 주의깊게 처방하여야 한다. 일반적으로 1년간 심혈관질환 사건의 발생확률이 0.8%가 되면 아스피린으로 인한 이득과 부작용이 교차하는 것으로 알려져

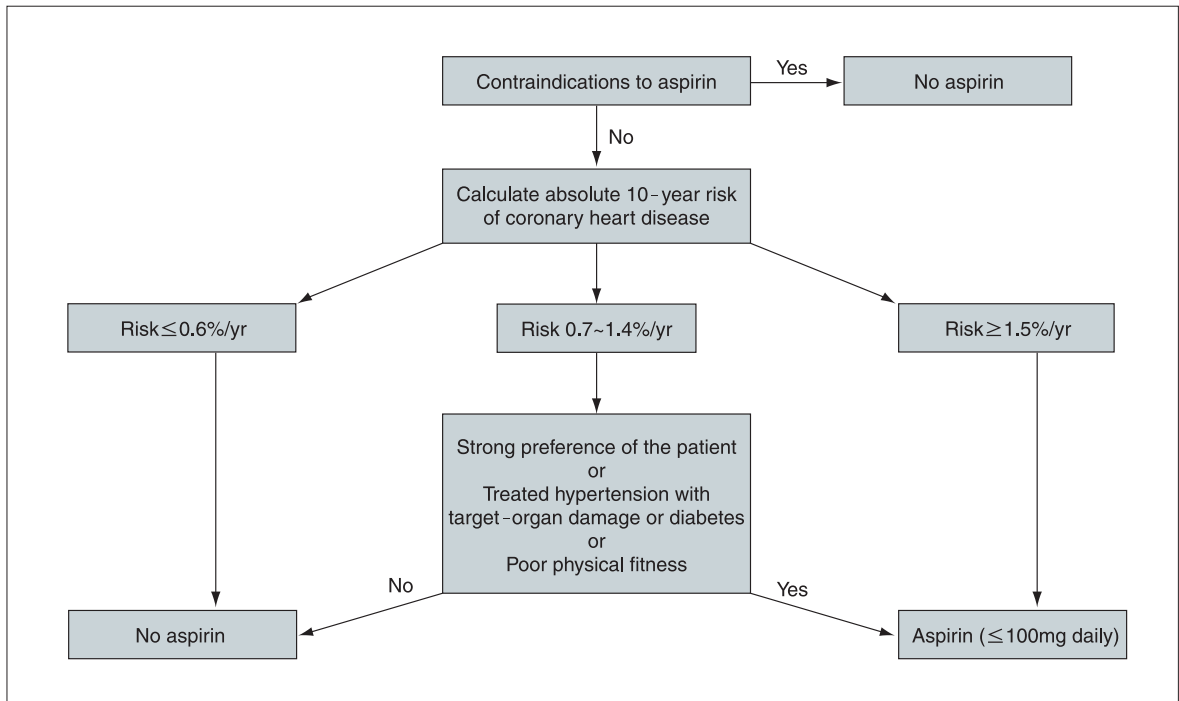


그림 3. Suggested algorithm for the use of aspirin for primary prevention

있다. 따라서 그림 3의 알고리즘에서 보는 바와 같이 1년간 심혈관질환이 발생할 위험도가 1.5%를 넘으면 아스피린을 권장하고 0.7% 이하이면 권장하지 않으며 그 사이는 증례에 따라서 결정할 것을 추천하고 있다(NEJM 2002; 346: 1468)

를 고려하여 처방하여야 한다. 앞서 설명한 바와 같이 향후 10년간 심혈관계 사건의 발생위험도가 15%가 넘으면 일반적으로 아스피린 복용으로 인한 이득이 부작용으로 인한 해보다 많으므로 아스피린을 복용할 것을 추천하고 있다. ⑤

## 결론

아스피린은 심혈관계 사건을 예방하는 데 있어서 효과가 확실하고 가장 경제적인 약제로 알려져 있다. 따라서 심혈관계 사건의 발생위험성이 높은 이미 확립된 혈관 질환 환자에서는 반드시 저용량의 아스피린을 복용하여야 한다. 그러나 혈관질환의 증거가 없는 건강한 사람의 경우에는 아스피린의 부작용과 심혈관 사건의 발생 위험도

## 참고문헌

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685 - 95
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324: 71 - 86

3. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89 - 95
4. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293 - 304



### Peer Reviewer Commentary

#### 이재환 (충남의대 순환기내과)

본 약물요법은 최근 급증하고 있는 심혈관질환의 예방을 위한 아스피린의 효과를 정리한 논문이다. 아스피린의 작용 기전, 이차 예방 및 일차 예방의 순서로 이전의 연구 결과를 잘 분석하여 어렵지 않고 쉽게 이해할 수 있도록 잘 정리하였고, 아스피린의 심혈관질환 예방효과에 대한 명쾌한 결론을 내리고 있다.