

ORIGINAL ARTICLE

항혈소판제 병합요법이 소화성 궤양 발생에 미치는 영향

안대건, 김범진, 김정옥, 김재규

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Clinical Impact of Dual Antiplatelet Therapy on Peptic Ulcer Disease

Dae Geon Ahn, Beom Jin Kim, Jeong Wook Kim and Jae Gyu Kim

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Increased incidence of coronary artery disease has led to the increased use of dual antiplatelet therapy composed of aspirin and clopidogrel. We investigated the incidence of gastrointestinal complications in patients who received single or dual antiplatelet therapy and analyzed their clinical characteristics in order to predict the prognostic factors.

Methods: Between January 2009 and December 2011, we retrospectively reviewed the medical records of patients who underwent coronary angiography at Chung-Ang University Hospital (Seoul, Korea). One hundred and ninety-four patients were classified into two groups: aspirin alone group and dual antiplatelet group. Clinical characteristics, past medical history, and presence of peptic ulcer were analyzed.

Results: During the follow-up period, 11 patients had duodenal ulcer; the event rate was 2.02% in the aspirin alone group and 9.47% in the dual antiplatelet group (hazard ratio [HR] 5.24, 95% CI 1.03-26.55, $p < 0.05$). There was no significant difference in the rate of significant upper gastrointestinal bleeding: 0% vs. 4.2% ($p = 0.78$). In patients who received proton pump inhibitor (PPI), 24 patients had gastric ulcer; the event rate was significantly different between the two groups: 4.87% vs. 22.98% (HR 3.40, 95% CI 1.02-11.27, $p < 0.05$).

Conclusions: Dual antiplatelet groups had a higher incidence of duodenal ulcers without significant bleeding compared with the aspirin alone group. In patients who received PPI, the dual antiplatelet therapy group had a higher incidence of gastric ulcers without significant bleeding compared with the aspirin alone group. Therefore, physicians must pay attention to high risk groups who receive dual antiplatelet therapy and aggressive diagnostic endoscopy should also be considered. (Korean J Gastroenterol 2014;64:81-86)

Key Words: Platelet aggregation inhibitors; Endoscopes; Gastrointestinal hemorrhage; Peptic ulcer

서론

최근 관상동맥 질환의 증가에 따라 관상동맥 조영술 및 스텐트 삽입 시술이 증가하고 있으며 스텐트 재협착 방지를 위한 약물 방출 스텐트(drug eluting stent)의 사용으로 2개 이상의 항혈소판제 사용이 증가하고 있다.^{1,2} 현재 사용되고 있는 경구용 항혈소판제로는 cyclooxygenase (COX)-1을 억제해 항혈전 효과를 보이는 아스피린이 대표적이며 이외에도

adenosine diphosphate (ADP) 수용체인 P2Y₁₂를 억제하는 클로피도그렐이 자주 사용되고 있다. 아스피린의 심혈관 질환 예방 효과를 알아보기 위해 심혈관 질환의 고위험 환자를 대상으로 한 약 300건의 임상연구를 메타 분석한 결과, 아스피린 투여군에서 비치명적 심근경색 및 뇌졸중 발생률과 심혈관계 사망률이 유의하게 감소된 것으로 나타났다.³ 또한 최근의 연구에서 2개 이상의 항혈소판제의 사용은 아스피린의 단독 사용에 비해 심혈관 질환 사고율 및 심근경색의 재발률 등을

Received April 10, 2014. Revised June 9, 2014. Accepted June 23, 2014.

© 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: 김재규, 156-861, 서울시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Jae Gyu Kim, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-861, Korea. Tel: +82-2-6299-3147, Fax: +82-2-6299-1137, E-mail: jgkimd@cau.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의미 있게 감소시켰으나, 출혈 등의 위장관 합병증을 증가시키는 것으로 보고되었다. 대표적인 연구로 'clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE)'에서는 항혈소판제 병합요법군에서 아스피린 단독투여군에 비해 위장관 출혈이 증가(1.33% vs. 0.75%)함을 보고하였고,⁴ 'clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA)'에서도 아스피린 단독투여군에 비해 항혈소판제 병합요법군에서 중등도 이상의 출혈 발생률이 유의하게 높은 것(2.1% vs. 1.3%)으로 나타났다.⁵

앞에서 언급한 여러 연구들에서 항혈소판제의 병합사용에 따른 위장관 출혈의 위험 증가가 보고되었고 이에 따라 American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American College of Gastroenterology (ACG)/American Heart Association (AHA)의 전문가 합의(expert consensus document)에서는 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법시 위장관 출혈 예방을 위한 양성자 펌프 억제제의 사용을 권고하고 있다.⁶

현재 국내에서 항혈소판제의 병합투여는 많은 환자들을 대상으로 이루어지고 있으나 아직까지 국내 환자를 대상으로 한 상부위장관계 합병증 발생에 대한 연구는 많지 않은 실정이다. 따라서 이번 연구는 아스피린 단독투여 및 클로피도그렐을 병합투여한 환자군에서 상부위장관 합병증(위와 십이지장 출혈, 궤양, 천공) 발생을 조사하고 해당 환자군의 임상적 특징을 비교 분석하여, 항혈소판제 투여 환자에서의 위장관계 합병증 발생 예방 및 치료에 대한 기초 자료를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

중앙대학교병원에서 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 총 3년간 관상동맥 조영술을 시행받았던 1,088명의 환자를 후향적으로 조사하였다. 이 중 관상동맥 조영술에서 이상이 없거나 협착이 경미하여 항혈소판제를 복용하지 않은 환자를 배제한 후 항혈소판제의 복용이 필요한 1,016명의 환자를 선별하였고, 이 중 추적기간 내에 위내시경을 시행한 194명을 2차 조사하였다. 아스피린(Astrix Cap. 100 mg, Boryung Pharm., Seoul, Korea; Aspirin Protect Tab. 100 mg, Bayer, Leverkusen, Germany)만을 사용한 99명, 아스피린과 클로피도그렐(Plavix Tab. 75 mg, Sanofi, Paris, France)을 사용한 95명을 대상으로 연구를 진행하였다.

2. 연구 방법

대상 환자의 의무기록을 검토하여, 나이, 성별, 진단명, 양성자 펌프 억제제 사용 여부 및 종류, 고혈압, 고지혈증 약물의 복용 유무, 비스테로이드성 소염제 사용 유무 및 동반 질환에 대해서 조사하였다. 또한 조사기간 중 내시경을 시행한 경우 내시경 시행 이유 및 내시경 소견, 혈액검사 결과와 임상 경과 등에 대해 조사하였다. 약제의 복용은 조사기간 내에 복용한 경우로 한정하였다. 동반 질환은 항혈소판제를 사용하기 시작한 시점과 출혈 시점을 조사하여 당뇨, 고혈압, 만성 콩팥병, 만성 간질환, 뇌혈관질환, 악성종양, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 동반 유무를 조사하였다. 하부위장관 출혈, 뇌출혈 등은 이번 연구에서 배제하였다. 상부위장관 내시경검사에서 소화기계 합병증은 크게 궤양 및 출혈로 분류하였고 출혈의 위험성을 Forrest classification에 따라 분류하였다. Forrest classification Ia, Ib, IIa에 해당하는 내시경 지혈술이 필요하였던 경우를 유의한 상부위장관 출혈로 정의하였다. 이 연구는 중앙대학교 의학연구심의위원회에 의하여 승인되었다(C2013113[1076]).

3. 통계적 분석

각 환자군 간의 성별, 사용 약제, 동반 질환, 흡연력, 헬리코박터균 감염 및 내시경 소견, 임상 경과에 대해서는 Pearson's 카이제곱 검정 및 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였고, 연령은 Student t-test를 통해 분석하였다. 단변량 분석에서 의미가 있거나 기존에 연관성이 알려진 변수들을 중심으로 다중선형 회귀분석으로 다변량 분석을 시행하였다. 모든 유의성 검정은 $p < 0.05$ 에서 실시하였다. 자료의 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 소프트웨어 version 19.0 for Window (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

결 과

1. 임상 특성

대상 환자 194명의 평균 연령은 61.85 ± 11.77 세였고 이 중 남성은 55%였다. 아스피린 단독투여군이 병합요법군에 비해 평균 연령이 유의하게 낮았고(59세 vs. 63세, $p < 0.05$), 남성이 더 많았다(46% vs. 64%, $p < 0.05$). 약물 투약 시점부터 내시경 시행 시까지의 기간은 양 군 간에 차이가 없었고, 위장관 출혈에 영향을 줄 수 있는 비스테로이드성 소염제, 양성자 펌프 억제제의 사용력도 양 군 간에 유의한 차이가 없었다. 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 당뇨, 만성 콩팥병, 흡연자의 비율이 유의하게 높았다(Table 1). 이번 연구에 포함된 환자들은 항혈소판제에 의한 상부위장관 출혈을 예방

Table 1. Demographic Characteristics of Patients Who Underwent Endoscopy

	Aspirin (n=99)	Aspirin+clopidogrel (n=95)	p-value
Age (yr)	59.89±11.71	63.88±11.55	0.01
Male	46 (46.46)	61 (64.21)	0.01
Time to endoscopy (mo)	12.34±9.516	11.79±9.909	0.69
Dyspepsia	20 (20.20)	21 (22.10)	0.74
Smoking	19 (19.19)	30 (31.57)	0.04
Comorbid disease			
Hypertension	56 (56.56)	60 (63.15)	0.34
Diabetes mellitus	21 (21.21)	34 (35.78)	0.02
Chronic kidney disease	3 (3.03)	14 (14.73)	0.01
Drugs			
NSAIDs	8 (8.08)	4 (4.21)	0.26
Proton pump inhibitor	82 (82.82)	87 (91.57)	0.06
H2 blocker	68 (68.68)	63 (66.31)	0.72
Endoscopic finding			
Gastric erosion	23 (23.23)	12 (12.63)	0.06
Gastric ulcer	6 (6.06)	20 (21.05)	0.01
Duodenal ulcer	2 (2.02)	9 (9.47)	0.02
Significant bleeding	0 (0)	4 (4.21)	0.03

Values are presented as mean±SD or n (%).

Table 2. Demographic Characteristics of Patients Who Received Proton Pump Inhibitor

	Aspirin (n=82)	Aspirin+clopidogrel (n=87)	p-value
Age (yr)	59.16±11.91	63.98±11.74	0.01
Male	39 (47.56)	56 (64.36)	0.02
Time to endoscopy (mo)	12.05±9.803	11.86±10.251	0.90
Dyspepsia	16 (19.51)	20 (22.98)	0.58
Smoking	17 (20.73)	28 (32.18)	0.09
Comorbid disease			
Hypertension	47 (57.31)	57 (65.51)	0.27
Diabetes mellitus	15 (18.29)	32 (36.78)	0.01
Chronic kidney disease	3 (3.65)	13 (14.9)	0.01
Drugs			
NSAIDs	6 (7.31)	4 (4.59)	0.45
H2 blocker	68 (82.92)	63 (72.41)	0.68
Endoscopic finding			
Gastric erosion	20 (24.39)	11 (12.64)	0.07
Gastric ulcer	4 (4.87)	20 (22.98)	0.01
Duodenal ulcer	2 (2.43)	9 (10.34)	0.03
Significant bleeding	0 (0)	4 (4.51)	0.04

Values are presented as mean±SD or n (%).

하기 위해 대부분의 환자들이 양성자 펌프 억제제를 사용하고 있어서, 이번 연구에서는 양성자 펌프 억제제를 사용 중인 환자군에서의 소화기계 합병증 발생을 확인하기 위해 양성자 펌프 억제제를 복용하지 않은 환자군을 제외한 169명의 임상적 특성을 다시 분석하였다. 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 평균 연령, 남성, 당뇨, 만성 콩팥병의 비율이 유의하게 높았다(Table 2).

2. 소화성 궤양의 발생

항혈소판제 투약 이후 추적관찰 기간 중 위내시경을 시행

받은 환자 194명을 대상으로 단변량 분석을 시행한 결과, 양군 간에 위 미란의 발생은 차이가 없었고, 26명의 환자에서 위궤양이 발생하였으며 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 그 비율이 유의하게 많았다(6.06% vs. 21.05%, $p < 0.05$). 추적기간 중 십이지장궤양은 11명의 환자에서 발생하였고 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 유의하게 많았다(2.02% vs. 9.47%, $p < 0.05$). 내시경 지혈술이 필요한 유의한 출혈을 보인 환자는 병합요법군에서만 4명이 발생하였다(4.21%, $p < 0.05$). 양성자 펌프 억제제를 투여 중인 환자군을 대상으로 단변량 분석을 시행하였을 때 24명의 환

Table 3. Comparison of Clinical and Endoscopic Factors between Aspirin Group and Dual Antiplatelet Group

	Aspirin (n=99)	Aspirin+clopidogrel (n=95)	Hazard ratio	p-value	95% CI
Age (yr)	59.89±11.71	63.88±11.55	1.03	0.03	1.00-1.05
Male	46 (46.46)	61 (64.21)	2.24	0.02	1.10-4.55
Chronic kidney disease	3 (3.03)	14 (14.73)	4.75	0.02	1.11-19.03
Duodenal ulcer	2 (2.02)	9 (9.47)	5.24	0.04	1.03-26.55

Values are presented as mean±SD or n (%).

Table 4. Comparison of Clinical and Endoscopic Factors between Aspirin Group and Dual Antiplatelet Group Receiving Proton Pump Inhibitor

	Aspirin (n=82)	Aspirin+clopidogrel (n=87)	Hazard ratio	p-value	95% CI
Age (yr)	59.16±11.91	63.98±11.74	1.03	0.04	1.01-1.06
Male	39 (47.56)	56 (64.36)	2.45	0.01	1.21-4.97
Gastric ulcer	4 (4.87)	20 (22.98)	3.40	0.04	1.02-11.27

Values are presented as mean±SD or n (%).

자에서 위궤양이 발생하였으며 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 그 비율이 유의하게 많았다(4.87% vs. 22.98%, $p < 0.05$). 추적기간 중 십이지장궤양은 11명의 환자에서 발생하였고 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 유의하게 많았다(2.43% vs. 10.34%, $p < 0.05$).

3. 항혈소판제의 사용과 소화성 궤양과의 상관관계

아스피린 단독투여군 및 병합요법군에서 비율의 유의한 차이를 보인 나이, 위궤양, 십이지장궤양, 성별, 당뇨병, 유의한 출혈, 만성 콩팥병, 흡연력에 대해 다중선형 회귀분석을 시행한 결과 나이, 남성, 만성 콩팥병이 병합요법군에서 유의하게 높았다(Table 3). 또한 병합요법군에서 십이지장궤양의 발생 위험이 5.24배 증가하였다(hazard ratio [HR] 5.24, 95% CI 1.03-26.55, $p < 0.05$). 양성자 펌프 억제제를 사용 중인 환자군에서 다변량 분석을 시행한 결과 나이 및 남성이 병합요법군에서 유의하게 많았다(Table 4). 또한 병합요법군에서 위궤양의 발생 위험이 3.4배 증가하였다(HR 3.4, 95% CI 1.02-11.27, $p < 0.05$).

고 찰

협심증, 심근경색 등의 관상동맥 질환은 최근 10년간 한국 성인에서 지속적으로 증가하여 한국 성인 사망률의 주요한 원인이 되고 있다.⁷ 현재 국내에서 급성 관상동맥 증후군 환자를 대상으로 관상동맥 조영술 및 스텐트 삽입 이후 스텐트 혈전증을 예방하기 위해 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법을 권고하고 있다. 이러한 항혈소판제의 병합요법 및 새로운 스텐트 제작 기술의 발전으로 인하여 기존의 관상동맥 풍선확장술에서 보여주었던 급성 혈관 폐쇄와 같은 심각한 합병증을 1% 이하로 현격히 감소시켰다.⁸ 하지만 약물 방출 스텐트의

도입에 따른 항혈소판제의 병합요법의 증가는 위장관 합병증, 특히 상부위장관 출혈을 증가시켰다. The valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) 연구에서는 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법 군에서 아스피린 단독투여군에 비해 출혈률이 3.18배 증가하였고 24.7개월의 추적 관찰기간 동안 출혈의 발생률은 0.7%였다.⁹ 이번 연구에서는 추적기간 동안 출혈의 발생률은 4.21%로 VALIANT 연구에 비해 높았는데 연구에 포함된 환자군에서 만성 콩팥병 환자군의 비율이 유의하게 높아서 원인으로 작용했을 가능성이 있다(3.03% vs. 14.73%, $p < 0.05$).

이번 연구에서 아스피린 단독투여군과 병합요법군에서 위, 십이지장궤양의 발생률은 유의한 차이를 보였는데 이는 아스피린과 클로피도그렐의 작용기전으로 설명할 수 있다. 아스피린은 COX-1을 비가역적으로 억제하여 점막의 프로스타글란딘 합성을 억제하고 점막 미란을 형성하여 용량에 의존적으로 점막 손상을 유발하며, 클로피도그렐은 혈소판 표면의 ADP를 통해 adenosine cyclase를 선택적이고 비가역적으로 억제함으로써, 새로운 궤양의 형성을 유도하지는 않지만 위 점막의 치유를 억제하고 손상된 점막에 재출혈을 유도한다.^{10,11} 따라서 다른 기전의 두 가지 약제를 병용할 경우 단독 사용에 비해 상부위장관 합병증의 위험도가 증가하는 것을 확인한 여러 연구들이 보고되었고, 동반된 비스테로이드성 소염제의 사용이나 연령이 증가할수록 그 위험도가 높아지는 것으로 알려져 있다. 이번 연구에서는 항혈소판제의 병합요법이 출혈을 동반하지 않은 십이지장궤양 발생의 독립적인 예측인자로 작용하였으며 그 위험도는 5.24배 증가하는 것으로 나타났다(95% CI 1.03-26.55, $p < 0.05$). 또한 추적기간 중 유의한 출혈이 발생한 경우는 총 4건으로(4.21%) 병합요법군에서 높았지만 다변량 분석에서 양 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았는데, 이는 연구에 포함된 환자의 수가 적고 후향적 연구

의 한계로 추적관찰에 한계가 있어서 발생한 것으로 생각되며 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것이다.

현재 알려져 있는 상부위장관 출혈의 위험인자에는 고령, 남성, 당뇨병, 흡연력, 만성 콩팥병, 위궤양, 십이지장궤양이나 출혈의 과거력 등이 있으며 이와 같은 위험인자를 가진 환자군에서 항혈소판제를 투여할 때에는 위산 분비 억제제의 투여를 고려하여야 한다.¹² 현재 사용되고 있는 위산 분비 억제제로는 양성자 펌프 억제제와 histamine 2 수용체 차단제가 있으며 두 가지 모두 위궤양 및 미란의 치료에 효과가 있다. 두 가지 약제의 효과를 직접 비교한 대단위 전향적 연구는 없지만 관찰 연구 및 후향적 연구들에서 알려진 바로는 양성자 펌프 억제제의 위점막 보호 효과가 histamine 2 수용체 차단제에 비해 높다.¹³⁻¹⁵ 이번 연구에서는 전체 환자군 중 양성자 펌프 억제제를 복용 중인 환자군의 비율이 87%로 높았는데, 양성자 펌프 억제제를 복용 중인 환자에서 소화기계 합병증의 발생을 확인하기 위해 복용하지 않은 환자들을 제외하고 분석을 시행하였다. 그 결과 양성자 펌프 억제제를 복용하였을 경우 전체 환자군을 대상으로 한 분석과는 다르게 십이지장궤양의 발생은 양 군 간에 차이가 없었으며 위궤양의 경우 양 군 간의 차이를 보였다. 그 원인을 분석해 보면 기존에 알려진 바와 같이 위산 분비와 밀접한 연관성을 가진 십이지장궤양의 경우 양성자 펌프 억제제를 복용함으로써 빈도를 줄일 수 있었지만 다양한 인자들, 예를 들면 헬리코박터균과 같은 여러 발병기전이 작용하는 위궤양의 경우에는 빈도를 줄일 수 없었던 것으로 생각해 볼 수 있다.

이번 연구 결과에 따르면 항혈소판제를 병용하여 투여할 시에는 아스피린 단독투여 시보다 상부위장관 합병증의 발생 가능성이 높으므로 정기적인 내시경 추적검사가 필요할 것으로 판단되며, 소화기계 증상이 발생한 경우 위 내시경 시행을 통한 위궤양, 십이지장궤양의 발생 여부 확인을 고려해야 할 것이다.

이번 연구는 후향적 연구로 내시경을 시행하지 않은 환자나 타 병원에서 내시경을 시행한 경우에 소화기계 합병증 발생을 조사하지 못했다는 한계점이 있으며, 같은 이유로 약물 복용력 및 소화기계 증상, 헬리코박터균의 유무 등을 정확하게 조사하기 어려웠다. 또한 추적기간 중 유의한 상부위장관 출혈의 발생은 단변량 분석에서는 아스피린 단독투여군에 비해 병합요법군에서 유의한 차이를 보였지만 다변량 분석에서는 차이를 보이지 않았다. 이것은 포함된 환자군이 적고 후향적 연구의 한계로 변수의 통제가 되지 않은 것에 기인하며 이번 연구를 통하여 항혈소판제와 상부위장관 출혈의 상관관계를 분석하기에는 어려움이 있었다. 이에 대해서는 추후에 큰 규모의 전향적 무작위 대조군 연구를 실시하여 추가적인 분석이 필요할 것이다.

결론으로, 항혈소판제의 병합요법은 출혈을 동반하지 않은 십이지장궤양의 발생을 증가시켰으며 양성자 펌프 억제제 복용 중에도 출혈을 동반하지 않은 위궤양의 발생을 증가시켰다. 따라서 관상동맥질환 환자에서 항혈소판제 병합요법은 상부위장관 합병증의 발생을 높일 수 있으므로 위험인자가 있는 환자군에서는 출혈 예방과 함께 적극적인 진단을 위한 내시경 검사가 필요할 것이다.

요 약

목적: 아스피린 단독투여 및 클로피도그렐을 병합투여한 환자군에서 상부위장관 합병증의 발생을 조사하고 해당 환자군의 임상적 특징을 분석하여, 항혈소판제 투여 환자에서 위장관계 합병증 발생의 예후 인자에 대한 기초 자료를 마련한다.

대상 및 방법: 중앙대학교병원에서 2009년 1월부터 2011년 12월까지 관상동맥 조영술을 시행받았던 환자를 후향적으로 조사하였다. 추적기간 내에 상부위장관 내시경을 시행한 194명을 대상으로 분석을 시행하여 항혈소판제의 복용 방법에 따라 단독 및 병합요법군으로 분류하였다. 해당 환자군의 인구학적 특성, 과거력 및 소화성 궤양의 발생 유무 등을 분석하였다.

결과: 항혈소판제 투약 이후 추적관찰 기간 중 11명의 환자에서 십이지장궤양이 발생하였는데 단독투여군에서 2.02%, 병합요법군에서 9.47%로, 병합요법군에서 비율이 유의하게 높았다(HR 5.24, 95% CI 1.03-26.55, $p < 0.05$). 유의한 출혈을 보인 환자는 병합요법군에서만 4.2% 발생하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.78$). 양성자 펌프 억제제를 복용 중인 환자 169명을 대상으로 분석을 시행한 결과 24명의 환자에서 위궤양이 발생하였고 단독투여군에서 4.87%, 병합요법군에서 22.98%로 병합요법군에서 비율이 유의하게 높았다(HR 3.40, 95% CI 1.02-11.27, $p < 0.05$).

결론: 항혈소판제 병합요법은 출혈을 동반하지 않은 십이지장궤양의 발생을 증가시켰고 양성자 펌프 억제제를 복용 중인 환자에서는 출혈을 동반하지 않은 위궤양의 발생을 증가시켰다. 따라서 임상적들은 항혈소판제 병합요법을 시행 중인 고위험 환자군에서는 소화성 궤양의 발생에 유의하여야 하며, 적극적인 진단을 위한 내시경 검사를 고려하여야 한다.

색인단어: 항혈소판제; 내시경; 위장관 출혈; 소화성 궤양

REFERENCES

1. 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.
2. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent

- thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:142-147.
3. 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.
 4. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. 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. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575-2583.
 6. 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.
 7. Results of statistics for cause of death, 2008. [Internet]. Seoul: Statistics Korea; 2009 Aug 30 [cited 2014 Feb 20]. Available from: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/2/6/2/index.board?bmode=read&bSeq=&aSeq=66244&pageNo=1&rowNum=10&navCount=10&currPg=&sTarget=title&sTxt=
 8. Jeong MH. Current status of the development of new-drug eluting stents. *Korean J Med* 2009;76:544-548.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al; European Society of Cardiology. 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.
 12. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619-2633.
 13. Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011;141:71-79.
 14. 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.
 15. Ng FH, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008;77:173-177.