

REVIEW ARTICLE

아스피린 및 항응고제 복용 환자에서 소화성궤양 출혈의 치료

양효준

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과

Management of Peptic Ulcer Bleeding in Patients Taking Aspirin or Anticoagulant

Hyo-Joon Yang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Antiplatelet and anticoagulation agents are increasingly prescribed for secondary prophylaxis in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases. These drugs are associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding, including peptic ulcer bleeding. It is difficult to decide when to restart the agents after peptic ulcer bleeding in these patients because the risk of re-bleeding and thromboembolism should be balanced. The Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research revised the guidelines for drug-induced peptic ulcers as evidence-based guidelines using a *de novo* process. This paper introduces new recommendations on the resumption of antiplatelet and anticoagulation agents after peptic ulcer bleeding based on the revised guidelines for drug-induced peptic ulcers. (Korean J Gastroenterol 2020;76:242-245)

Key Words: Peptic ulcer hemorrhage; Aspirin; Platelet aggregation inhibitors; Anticoagulants; Guideline

서론

우리나라에서 심뇌혈관 질환은 전체 사망 환자의 약 20%를 차지하는 주요 사망 원인으로 암을 제외한 만성 질환 중 사망률이 가장 높다. 또한 2015년 심뇌혈관 질환의 유병률과 발생률이 인구 1,000명당 각각 101명과 70명으로 매우 높으며, 향후 인구 노령화와 고혈압, 당뇨병 등의 유병률 증가로 심뇌혈관 질환은 더욱 증가할 것으로 예상된다.^{1,2} 이로 인해 심뇌혈관 질환의 이차 예방 약제로서 아스피린, 기타 항혈소판제 또는 항응고제의 사용이 증가하면서 약제 연관 소화성궤양 출혈을 포함한 위장관 출혈 합병증이 빈번하게 발생하고 있다.³ 아스피린은 위 점막에 직접 손상을 일으키거나 프로스타글란딘 생성을 억제하여 궤양을 유발할 수 있다.⁴ Clopidogrel 등 기타

항혈소판제와 항응고제의 궤양 유발 효과에 대하여 알려진 바는 없으나, 이들 약제의 복용이 상부위장관 출혈의 위험인자로 알려져 있다.⁵ 체계적 문헌고찰에 따르면 아스피린 복용 환자와 아스피린 clopidogrel 병합 복용 환자에서 위 출혈을 포함한 주요 출혈 합병증이 각각 2.1%와 3.0%였다.⁶ 과거 대규모 무작위 대조군 연구들에서도 아스피린 혹은 clopidogrel 단독 복용 시 주요 혹은 중증 출혈 위험이 약 1%, 아스피린과 clopidogrel 병합 복용 시 약 2%로 보고되었다.^{7,8} 와파린과 같은 항응고제도 심방세동이나 정맥혈전으로 인한 뇌졸중 예방과 같은 여러 심뇌혈관 질환에 사용되고 있으며, 2010년 이후에는 direct oral anticoagulants (DOAC)가 도입된 이래 점차 많은 환자에서 사용되고 있다.⁹ DOAC은 와파린과 비교하여 항응고 효과가 열등하지 않고, 혈액 검사를 통한 모니터링이 필요 없어 환자

Received October 7, 2020. Revised October 18, 2020. Accepted October 19, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 양효준, 03181, 서울시 종로구 새문안로 29, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소화기내과

Correspondence to: Hyo-Joon Yang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and Gastrointestinal Cancer Center, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea. Tel: +82-2-2001-8330, Fax: +82-2-2001-8360, E-mail: hyojoonyang@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0265-672X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

만족도가 높다. 그러나 DOAC 복용 환자에서 위장관 출혈 위험이 증가할 수 있다는 우려가 제기되어 왔다. 최근 보고된 체계적 문헌고찰에서 항혈소판제 혹은 와파린 복용 환자에서 주요 위장관 출혈 위험인 0.9%와 비교하여 DOAC 복용 환자에서 위험은 1.2%로 유의하게 높지는 않았지만, rivaroxaban 복용 환자에서는 그 위험이 상대위험도 1.39 (95% CI 1.17-1.65)로 유의하게 높았다.¹⁰

항혈소판제 혹은 항응고제를 복용하는 환자가 소화성궤양 출혈로 내원하는 경우 출혈이 멈출 때까지는 약제를 중단해야 한다. 그러나 소화성궤양에 대한 지혈 치료가 이루어진 뒤 재출혈 위험과 심뇌혈관 합병증 발생 위험을 고려하여 약제를 언제 다시 시작할지 결정하는 것은 임상 진료 현장에서 어려운 문제이다.

최근 인구 고령화에 따라 약제 연관 소화성궤양의 중요성이 증가하면서 대한상부위장관·헬리코박터학회에서는 2020년 약제 연관 소화성궤양 진료지침을 개정하였다. 개정된 진료지침에서는 소화성궤양 출혈 환자가 아스피린을 복용하는 경우 뿐만 아니라 기타 항혈소판제 및 항응고제를 복용하는 경우에 약제 재시작에 관한 권고사항들이 추가되었다. 본고에서는 개정된 약제 연관 소화성궤양 진료지침을 중심으로 아스피린, 기타 항혈소판제 및 항응고제 복용 중 소화성궤양 출혈이 발생한 환자의 치료에 대해서 정리해보고자 한다.

본 론

1. 개정 전 진료지침

개정 전 진료지침에서는 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 심혈관계 질환의 합병증이 없고 일차 예방 목적으로 아스피린을 사용하는 환자는 아스피린을 중단하고, 심혈관계 질환의

합병증이 있고 이차 예방 목적으로 아스피린을 사용하는 환자는 아스피린의 지속 여부를 심혈관계 위험도를 고려하여 개별화하도록 권고하였다.¹¹ 이후 아스피린을 중단할 수 있는 경우는 소화성궤양에 대해서 H₂ 수용체 길항제나 양성자펌프억제제를 사용하고, 아스피린을 지속적으로 사용해야 하는 경우는 양성자펌프억제제를 사용하도록 권고하고 있다. 이러한 지침은 2009년 대한상부위장관·헬리코박터학회에서 출간한 소화성궤양의 진단, 예방, 및 치료에 관한 진료지침들이다.¹¹⁻¹⁵ 이들 진료지침들은 체계적 문헌고찰을 통한 근거 기반 진료지침이라기보다는 개별 연구 결과들과 전문가 의견을 기반으로 한 진료지침이라는 한계가 있었다. 아스피린 투여 중단에 관한 권고도 이를 뒷받침할 수 있는 적절한 연구 결과가 없어 일반적인 내용을 권고하였다. 또한, 아스피린 이외의 항혈소판제나 항응고제 관련 권고가 없었다는 것도 단점이었다.

2. 개정된 진료지침

개정된 진료지침은 근거 기반 진료지침을 제공하고자 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 또한, 이 결과에 따라 권고안에 증거 수준과 권고 강도를 함께 기술하였다. 개정된 진료지침에서 권고하는 소화성궤양 출혈 환자에서 항혈소판제 및 항응고제 사용 관련 권고안을 Table 1에 정리하였다.

1) 아스피린 및 항혈소판제 복용 환자

개정된 진료지침에서는 소화성궤양 출혈 환자에서 주요 심혈관계 질환으로 아스피린의 장기 복용이 필요한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 아스피린을 재투약하는 것을 권고하였다. 체계적 문헌고찰 결과 비록 1건에 불과하였으나 비교적 잘 설계된 무작위 배정 임상시험 연구에서 소화성궤양 출혈이 발생한 아스피린 복용 환자를 대상으로 아스피린의 유지

Table 1. Recommendations on the Resumption of Antiplatelets and Anticoagulants in Patients with Peptic Ulcer Bleeding by Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research

Statement	Grade of recommendation	Level of evidence
7. We recommend restarting aspirin as soon as possible for patients receiving aspirin for secondary cardiovascular or cerebrovascular prophylaxis, once peptic ulcer bleeding has been successfully controlled with endoscopic hemostasis.	Strong	Moderate
We recommend restarting thienopyridine including clopidogrel as soon as possible for patients receiving thienopyridine for secondary cardiovascular or cerebrovascular prophylaxis, once peptic ulcer bleeding has been successfully controlled with endoscopic hemostasis.	Strong	Low
We recommend restarting aspirin as soon as possible for patients receiving dual antiplatelet therapy for secondary cardiovascular or cerebrovascular prophylaxis, once peptic ulcer bleeding has been successfully controlled with endoscopic hemostasis. We also recommend early cardiology consultation for resuming the second antiplatelet.	Strong	Low
8. We recommend restarting anticoagulants as soon as possible for patients who need long-term anticoagulant therapy, once peptic ulcer bleeding has been successfully controlled with endoscopic hemostasis. The timing for resumption is determined considering patients' risks of rebleeding and importance of resumption of anticoagulants.	Strong	Very low

혹은 중단 시 소화성궤양 재출혈의 위험도와 심뇌혈관 합병증의 위험도를 비교하였다.¹⁶ 본 연구는 홍콩의 단일 기관에서 3년간 시행한 무작위 대조군 연구로서 항혈소판제 복용이 필요한 심뇌혈관 질환이 있고 이로 인해 아스피린을 복용하던 중 소화성궤양 출혈로 진단받은 156명의 환자를 대상으로 하였다. 소화성궤양 출혈에 대하여 내시경 지혈 치료를 시행한 뒤, 유지군은 아스피린을 재시작하여 8주간 유지하였고 중단군은 아스피린을 8주간 중단하였다. 일차 결과는 30일 이내 소화성궤양 재출혈로서 유지군의 출혈 위험이 중단군보다 2배 가량 증가하였으나, 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다 (10.3% vs. 5.4%, 절대 차 4.9%, 95% CI -3.6 to 13.4). 반면 이차 결과인 8주까지 전체 사망률이 유지군보다 중단군에서 10배 가까이 높았으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (1.3% vs. 12.9%, 절대 차 11.6%, 95% CI 3.7-19.5). 주요 사망 원인은 심혈관, 뇌혈관, 및 위장관 원인이었다. 이러한 결과를 바탕으로 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 아스피린 재투약하는 것을 권고하였다. 권고 강도는 강하였고 근거 등급도 중등도였다. 이는 미국 및 일본 소화기내시경학회 진료지침과 동일한 권고였다.^{17,18}

아스피린을 다시 시작하는 시점을 아시아 태평양 소화기학회 및 소화기내시경학회 진료지침에서는 내시경 지혈술 3-5일 이후에, 유럽 소화기내시경학회에서는 소화성궤양 출혈 위험이 높은 경우(활동성 출혈, 노출 혈관, 부착 혈괴)에 내시경 지혈 3일 후 시작하고 위험이 낮은 경우에는 바로 시작하도록 권고하였다.^{19,20} 이는 앞서 언급한 연구에서 재출혈이 대부분 내시경 지혈 치료 후 3일 안에 발생하였으나, 사망 위험은 8주에 걸쳐 지속적으로 증가하였기 때문이다. 체계적 문헌고찰에서도 관상동맥 질환의 이차 예방, 급성 관상동맥 질환, 관상동맥 우회술 및 약물방출 스텐트 시술 후 아스피린 중단에 따른 주요 심혈관 합병증이 3.14배 증가하는 것으로 보고하였다.²¹ 특히, 약물방출 스텐트 환자에서 항혈소판제의 중단은 스텐트 혈전증의 위험이 89.78배 증가하였으므로, 내시경 지혈술 직후 항혈소판제를 재시작하는 것을 강하게 고려할 필요가 있다.

개정된 진료지침에서는 clopidogrel을 포함한 thienopyridine 계열 항혈소판제를 복용하는 경우에도 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 복용하고 있던 항혈소판제를 재투약하고, 두 종류의 항혈소판제제를 복용하는 경우에는 가능한 빨리 아스피린을 먼저 투약하도록 하였다. 그러나 이러한 권고를 뒷받침할 만한 무작위 대조군 연구는 문헌 검색에서 확인되지 않았기 때문에, 아스피린에 대한 권고에 준하여 이루어질 수밖에 없었다. 체계적 문헌고찰에서 약물방출 스텐트를 삽입한 뒤 스텐트 혈전증이 발생한 환자의 증례를 리뷰한 결과,²² 이중 항혈소판제를 동시에 혹은 순차적으로 모두 중단한 후 7일 이내에 전체 스텐트 혈전증의 50%가 발생하였고, 10일 이내에 75%가 발생

하였다. 그러나 thienopyridine만 중단하고 aspirin을 유지한 경우 10일 이내에 전체 스텐트 혈전증의 6%만 발생하였고, 50%가 발생하기까지 122일이 소요되었다. 따라서 아스피린 이외의 항혈소판제 혹은 이중 항혈소판제 복용 환자에서 주요 심혈관 합병증을 감소시키기 위하여 아스피린이라도 가능한 빨리 재투약 해야 한다. 가이드라인에서는 두 종류의 항혈소판제 중 두 번째 항혈소판제 시작 시점에 관하여 순환기내과 전문의에게 협진하도록 권고하였는데, 심뇌혈관 질환으로 약제를 복용하는 경우 신경과 전문의 협진도 함께 필요하다.

2) 항응고제 복용 환자

개정된 진료지침에서는 항응고제 장기 복용이 필요한 환자에서 소화성궤양 출혈이 발생한 경우 내시경 지혈 치료 후 가능한 빨리 항응고제를 재투약 하도록 권고하였다. 권고 강도는 강하였으나 근거 등급은 매우 낮았다. 근거 등급이 낮은 이유는 체계적 문헌고찰에서 해당 권고를 뒷받침할 만한 무작위 대조군 연구가 없었기 때문이다. 권고 내용은 기존의 해외 진료지침들과 일부 관찰 연구 결과를 기반으로 이루어졌는데, 해외 진료지침들도 주로 전문가 의견에 기초하였고 권고 내용도 지침들 사이에 차이가 있었다는 한계가 있다.

진료지침에서는 항응고제의 재투여 시기는 별도로 특정하지 않았고, 환자의 출혈 위험도와 항응고제 투여의 중요도를 고려하여 결정하도록 하였다. 와파린 복용 환자의 경우 유럽 소화기내시경학회 진료지침에서는 7-15일 이후 재시작하고, 혈전 위험이 높은 경우에는 7일 이내에 재시작 하도록 권고 하였다.²⁰ 이는 주요 위장관 출혈 환자에서 와파린을 7-30일 이후 재시작한 경우 재출혈 위험은 증가하지 않으면서 혈전색전증 위험이 감소하고 생존이 증가하였다는 후향적 연구 결과를 바탕으로 한 것이다.²³ 그러나 동일한 근거를 바탕으로 아시아 태평양 진료지침에서는 3일 후에 재시작 하도록 하였다. 재출혈 위험이 3일이면 상당히 감소하고 와파린의 항응고 효과가 나타날 때까지의 시간을 고려해야 한다는 것이 이유이다.¹⁹ 헤파린 가교 치료에 관해서도 진료지침마다 다른 권고를 하였다.^{17,19,20}

진료지침에서 DOAC의 재시작 시점에 대해서도 특정하지 않았으며, 이는 미국, 유럽, 및 일본 진료지침들에서도 마찬가지였다.^{17,18,20,24} 아시아 태평양 진료지침에서는 내시경 지혈 3일 후 DOAC을 재시작 하도록 하였다.¹⁹ 이는 약 12시간의 DOAC 반감기를 고려하여 3일째 출혈 전 복용한 DOAC의 효과가 최소화된 것을 고려한 것이며, 작용 시간이 짧기 때문에 별도의 헤파린 가교 치료는 권고하지 않았다.

결론

이번에 개정된 대한상부위장관-헬리코박터학회의 약제 유

발 소화성궤양 진료지침은 체계적 문헌고찰을 통한 근거에 기반한 진료지침을 제공하고자 하였다. 그러나, 소화성궤양 출혈 환자에서 심뇌혈관 질환의 이차 예방 목적으로 항혈소판제 및 항응고제를 복용하는 환자에 대한 연구는 여전히 부족한 상황이다. 본 가이드라인에 따라 아스피린을 복용하고 있는 환자에서는 내시경 지혈술을 시행한 뒤에 가능한 빨리 아스피린을 재투약하는 것이 권고된다. Clopidogrel을 포함한 thienopyridine 등 기타 항혈소판제 복용 환자에서도 내시경 지혈 치료 후 기존 항혈소판제를 가능한 빨리 재투약하며, 이중 항혈소판제 치료 환자에서도 아스피린은 가능한 빨리 재시작하는 것이 권고된다. 항응고제 복용 환자에서도 내시경을 통해 지혈이 확인되면 항응고제를 가능한 빨리 재투약 하는 것이 권고되나, 재투여 시기는 환자의 출혈 위험도와 항응고제 투여의 중요도를 고려하여 결정하도록 권고되었다. 향후에는 이중 항혈소판 치료 및 DOAC 복용 환자에서 소화성궤양 출혈 후 약제 재시작에 관한 추가 연구를 통해 좀 더 신뢰도 있는 근거에 기반한 진료지침으로 개정될 필요가 있다.

REFERENCES

- Kim H, Kim S, Han S, et al. Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Public Health* 2019; 19:1112.
- Chronic disease management. [Internet]. Osong (KR): Korea Disease Control and Prevention Agency; 2019 May 15 [updated 2020 Oct 15; cited 2020 Sep 26]. Available from: <http://www.cdc.go.kr/contents.es?mid=a20303020300a>
- Shim YK, Kim N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2016; 67:300-312.
- 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.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-772.
- Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, Middeldorp S, Donadini MP. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12: CD005158.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- 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.
- Tien A, Kwok K, Dong E, et al. Impact of direct-acting oral anti-coagulants and warfarin on postendoscopic GI bleeding and thromboembolic events in patients undergoing elective endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2020;92:284-292.e2.
- Gu ZC, Wei AH, Zhang C, et al. Risk of major gastrointestinal bleeding with new vs conventional oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:792-799.e61.
- Lee JH, Lee YC, Jeon SW, et al. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:309-317.
- Cheung DY, Jung HY, Song HJ, et al. Guidelines of treatment for non-bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:285-297.
- Chung IK, Lee DH, Kim HU, et al. Guidelines of treatment for bleeding peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54: 298-308.
- Kim JH, Moon JS, Jee SR, et al. Guidelines of treatment for peptic ulcer disease in special conditions. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:318-327.
- Kim SG, Kim JG, Shin SK, et al. Guidelines of diagnosis for peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:279-284.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
- ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
- Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:177-194.
- Chan FKL, Goh KL, Reddy N, et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut* 2018;67:405-417.
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-a46.
- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674.
- Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-1642.
- Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:662-668.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016;65:374-389.