

REVIEW ARTICLE

아스피린 및 항혈소판제 관련 소화성궤양의 예방

안지용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Prevention of Peptic Ulcer Associated with Aspirin and Antiplatelet Agent

Ji Yong Ahn

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

The Korean guidelines for the Clinical Guidelines for Drug-related Peptic Ulcer were revised under the Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research in 2020. In these revised guidelines, treatment for *Helicobacter pylori* infections is recommended in patients with a history of peptic ulcers and are receiving long-term low-dose aspirin therapy to prevent peptic ulcers and complications. The maintenance of anti-ulcer drugs, such as proton pump inhibitors, is also recommended after *H. pylori* eradication if patients require other antiplatelet agents or anticoagulants. Regardless of *H. pylori* eradication, when patients with a history of peptic ulcer take long-term low dose aspirin, the concomitant use of a proton pump inhibitor according to the severity of the peptic ulcer is recommended. (Korean J Gastroenterol 2020;76:238-241)

Key Words: Peptic ulcer; Aspirin; Antiplatelet agent; Guideline

서론

현재 심혈관 질환 예방을 위해 사용되는 경구용 항혈소판제는 아스피린과 클로피도그렐 등이 주로 사용되고 있다. 아스피린은 COX-1을 비가역적으로 억제하여 점막의 프로스타글란딘 합성을 억제하고 점막의 미란을 형성하여 용량에 의존적으로 점막 손상을 유발하며, 클로피도그렐 등의 항혈소판제는 혈소판 표면의 adenosine diphosphate를 통해 adenosine cyclase를 선택적이고 비가역적으로 억제함으로써, 새로운 궤양의 형성을 유도하지는 않지만 위점막의 치유를 억제하고 손상된 점막에 재출혈을 유도한다.^{1,2}

국내 인구의 고령화가 급속히 진행되면서 골관절염과 같은 근골격계 질환이나 뇌심혈관계 질환과 같은 만성 질환의 유병률과 이에 따른 개인과 사회의 재정 부담이 급격하게 증가하

고 있고, 관상동맥 질환의 경우 치료법인 스텐트 삽입 기술이 증가하고 기술 후 스텐트 재협착 방지를 위한 2개 이상의 항혈소판제 사용 역시 지속적으로 늘어나고 있다.³⁻⁶

최근 여러 연구들에서 이러한 2개 이상의 항혈소판제의 사용은 아스피린 단독 사용에 비해 심혈관 질환 발생률 및 심근경색의 재발률 등을 의미 있게 감소시켰으나 궤양 및 출혈 등의 위장관 합병증을 증가시키는 것으로 보고되었고, 아스피린의 경우 클로피도그렐과 같은 다른 항혈소판제와 병합 투여될 때 가장 강력한 위장관 출혈의 위험인자로 분석되었다.⁷⁻¹⁰

다기관 코호트 방법으로 1995년부터 2005년까지 상부위장관 질환의 유병률을 조사한 국내 연구에 따르면 국내 환자들의 헬리코박터 파일로리 감염은 유의하게 감소하였지만 위궤양의 유병률은 오히려 유의하게 증가하였고 십이지장 궤양의 유병률은 의미 있는 차이가 나타나지 않았다. 이러한 결과는

Received October 7, 2020. Revised November 9, 2020. Accepted November 9, 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: 안지용, 05505, 서울시 송파구 올림픽로43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Ji Yong Ahn, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-5667, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: ji110@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0030-3744>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

최근 고령화에 따른 비스테로이드소염제나 아스피린, 항혈소판제와 같은 약제의 사용이 증가하였기 때문에 판단된다.¹¹ 특히, 하루 325 mg 이하의 저용량 아스피린을 복용하는 환자들의 경우 궤양 발생 시 대부분 자각 증상이 없고 갑자기 출혈로 발견되는 경우가 많아 생명에 위협이 되는 중증 질환으로 진행할 수 있어, 이에 대한 예방이 필요하다.¹²

2009년 이전 가이드라인¹³이 발표될 당시에는 저용량 아스피린 및 항혈소판제 관련 소화성궤양에 대한 연구가 많지 않아 저용량 아스피린 및 항혈소판제를 사용하는 환자에서 발생한 소화성궤양의 치료를 일반적인 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 환자에서와 동일하게 다루었다. 즉, 아스피린 등을 중단할 수 있는 경우에는 H2 수용체 길항제나 양성자펌프억제제를 사용하고 아스피린 등을 지속적으로 사용해야 하는 경우는 양성자펌프억제제를 같이 사용하도록 권고하였다. 하지만 이후 아스피린 및 항혈소판제 관련 소화성궤양 예방에 대한 연구들이 보고되면서 2020년 가이드라인을 개정하였고, 개정된 가이드라인에서는 이 부분에 대해 보완된 내용을 보고하였다.¹⁴ 본고에서는 2020년 발표된 약제 유발 소화성궤양 진료지침 개정 중 아스피린 및 항혈소판제 관련 소화성궤양의 예방 부분에서 어떤 내용이 달라지고 새로 소개되었는지에 대해서 알아보려고 한다.

본 론

1. 헬리코박터 파일로리 제균 치료

이전 2009년 가이드라인에서는 비스테로이드소염제 투약이 필요한 고위험 환자에서 소화성궤양의 예방을 위하여 헬리코박터 파일로리 감염 진단 검사를 시행하고 감염이 확인된 경우 치료를 시행한다는 내용만 있었고, 아스피린 및 항혈소판제 사용의 경우 예방을 위한 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 대한 언급은 없었다.¹³

하지만 이후 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료에 의한 소화성궤양 및 합병증의 감소 효과를 고찰한 연구 결과들이 보고되었다. 상기 연구에서는 궤양 출혈의 과거력이 있는 저용량 아스피린 장기 복용자에서 헬리코박터 파일로리 제균 치료는 출혈 등의 궤양 합병증의 재발을 감소시키는 데 유용하나, 항혈소판제나 항응고제 등 궤양 출혈을 증가시키는 약제를 병용하는 경우에는 제균 치료만 하는 것보다는 치료 이후 양성자 펌프 억제제 등의 항궤양 약제의 유지가 필요하다는 결과가 보고되었다.¹⁵⁻¹⁷

이러한 이유는 아스피린과 헬리코박터 파일로리에 의한 위장관 손상이 각각 다른 기전에 의해 발생하여 두 위험인자가 같이 작용을 하면 위장관 손상의 위험을 증가시키기 때문이

다. 이전 연구에서 헬리코박터 파일로리 감염 환자에서 아스피린을 투여하면 위장관 점막의 손상이 약물 투여 3일 후 제일 심하고 이후 14일 이상까지 점막 손상이 지속되지만 헬리코박터 파일로리 제균 치료 후 아스피린을 투여하면 약물 투여 3일 이후부터는 위장관 점막 손상이 점차 감소하는 이른바 적응현상(adaptation)이 보고되었고 아스피린 치료 직전 헬리코박터 파일로리를 제균 치료하는 것이 아스피린에 의한 소화기 점막 부작용 감소에 도움이 된다는 연구 결과도 나왔다.^{18,19} 이러한 연구 결과들을 바탕으로 유럽 가이드라인에서는 아스피린 치료 전 헬리코박터 파일로리 검사를 시행하여 감염된 경우 제균 치료를 권유하고 있다.²⁰

이에 금번 가이드라인에서는 ‘저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 헬리코박터 파일로리 제균 치료 시행’을 권고하였다.¹⁴ 하지만 아직까지 많은 연구가 뒷받침된 권고사항은 아니어서 근거 수준이 낮은 단점이 있고, 헬리코박터 파일로리 감염 및 위암의 호발 지역인 국내의 실정이 감안된 권고사항이라 추후 연구 결과를 확인해야 할 것이다.

2. 양성자펌프억제제 병용 투약

이전 2009년 가이드라인에서는 저용량 아스피린(75-325 mg/day)을 사용하는 환자에서 소화성궤양 예방을 위한 조치는 일반적인 비스테로이드소염제 사용 환자의 경우와 동일하다고 제시하였다. 즉, 아스피린을 중단할 수 있는 경우는 H2 수용체 길항제나 양성자펌프억제제를 사용하고, 아스피린을 지속적으로 사용해야 하는 경우는 H2 수용체 길항제보다는 양성자펌프억제제를 사용해야 한다고 권고하였다.¹³

이 당시에는 저용량 아스피린의 장기 투약이 필요한 소화성궤양의 과거력이 있는 환자에서 양성자펌프억제제를 병용 투약하였을 때 소화성궤양의 재발과 합병증을 예방하는 효과를 분석한 무작위 배정 연구가 보고되지 않았으므로, 아스피린 등의 항혈소판제와 궤양 예방에 대한 조치는 일반적인 비스테로이드소염제 사용 환자의 경우 같이 다를 수밖에 없었다. 하지만 이후 이에 대한 연구들이 진행되면서 아스피린 사용 시 양성자펌프억제제의 병용 투약한 경우 아스피린 단독으로 사용할 때보다 위궤양은 78%, 십이지장 궤양은 91% 그리고 궤양 출혈은 83% 감소시킨 결과를 보고하였다.²¹⁻²⁶ 하지만 금번 가이드라인에서도 언급되었듯이 상기 연구들에서는 임상적으로 영향이 적은 미란이나 작은 소화성궤양이 포함되어 있을 수 있어서 저용량 아스피린 투약이 필요하지만, 소화성궤양의 과거력이 있는 모든 환자에서 양성자펌프억제제를 투약하기보다는 궤양의 중등도에 따라 투약을 결정하는 것이 필요하다.¹⁴

양성자펌프억제제 외 NSAID에 의한 소화성궤양 예방 약

제로 병용 투여되는 misoprostol, 고용량 H₂ 수용체 길항제 등의 약제 사용은 아직까지 저용량 아스피린이나 다른 항혈소판제와 병용 사용 시 궤양 예방 효과에 대한 연구가 없어 추후 진행되는 연구 결과에 따라 권고사항의 변경을 고려해야 할 것이다.

이러한 연구들을 바탕으로 2020년 가이드라인에서는 저용량 아스피린을 장기 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 경우 궤양 및 출혈을 예방하기 위해 양성자펌프억제제 병용 투약을 권고하였고, 이에 대한 근거 수준은 헬리코박터 파일로리 제균 치료보다는 높은 중등도로 제시하였다.¹⁴ 다만 최근 많은 연구 결과들이 나오고 있고 환자들의 관심이 증가하듯이 양성자펌프억제제의 장기사용에 따른 골절, 폐렴, 클로스트리디움 디피실 감염, 전해질 불균형 등의 잠재적 부작용을 고려하여 환자군 선택에 주의해야 할 것이다.

결 론

국내의 고령화에 의한 근골격계 및 뇌심혈관계 질환 증가 등으로 아스피린 및 항혈소판제 사용이 급증하고 있다. 금번 가이드라인에서는 근거 부족으로 지난 가이드라인에서 제대로 제시하지 못하였던 아스피린 및 항혈소판제 관련 소화성궤양의 예방에 대한 권고안을 수정 및 보완하여 제시하였다. 첫째, 소화성궤양 출혈의 과거력이 있는 환자에서 저용량 아스피린의 장기 복용이 필요한 경우에는 우선적으로 헬리코박터 파일로리 제균 치료를 시행하고, 이후 항혈소판제를 병용하게 되는 경우에는 양성자펌프억제제의 유지를 권고하고 있다. 둘째, 헬리코박터 파일로리와 상관없이 아스피린 장기 복용이나 아스피린과 항혈소판제 동시 복용을 하는 경우는 양성자펌프억제제의 병용 투여를 고려하도록 권하고 있다. 하지만 아직까지 권고안들의 근거가 될 수 있는 국내 연구는 많지 않은 실정으로, 추후 더 많은 국내 연구 결과들이 나와 이를 바탕으로 국내 환자들에게 적합한 보다 완벽한 가이드라인이 만들어 지기를 바란다.

REFERENCES

- 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.
- 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.
- Jhun HJ, Sung NJ, Kim SY. Knee pain and its severity in elderly Koreans: prevalence, risk factors and impact on quality of life. *J Korean Med Sci* 2013;28:1807-1813.
- Lee JH, Lim NK, Cho MC, Park HY. Epidemiology of heart failure in Korea: present and future. *Korean Circ J* 2016;46:658-664.
- 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.
- 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.
- 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.
- Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al. 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.
- 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.
- 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.
- Kim JI, Kim SG, Kim N, et al. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
- Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008;43:581-588.
- 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.
- Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical guidelines for drug-induced peptic ulcer, 2020 revised edition. *Korean J Gastroenterol* 2020;76:108-133.
- Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144:528-535.
- 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.
- 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.
- Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology* 1998;114:245-255.

19. Hunt RH, Bazzoli F. Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1:9-16.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut* 2012;61:646-664.
21. Iwakiri R, Higuchi K, Kato M, et al. Randomised clinical trial: prevention of recurrence of peptic ulcers by rabeprazole in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40: 780-795.
22. Sanuki T, Fujita T, Kutsumi H, et al. Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a prospective randomized active-controlled trial. *J Gastroenterol* 2012;47:1186-1197.
23. 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.
24. Sugano K, Choi MG, Lin JT, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014;63: 1061-1068.
25. 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.
26. Whellan DJ, Goldstein JL, Cryer BL, et al. PA32540 (a coordinated-delivery tablet of enteric-coated aspirin 325 mg and immediate-release omeprazole 40 mg) versus enteric-coated aspirin 325 mg alone in subjects at risk for aspirin-associated gastric ulcers: results of two 6-month, phase 3 studies. *Am Heart J* 2014;168:495-502.e4.