

EDITORIAL

항혈소판제의 병합요법은 소화성 궤양의 발생을 증가시키는가?

김진주¹, 김나영^{1,2}

서울대학교 의과대학 내과학교실 간연구소¹, 분당서울대학교병원 내과²

Does Dual Antiplatelet Therapy Increase the Risk of Peptic Ulcer Disease?

Jin Joo Kim¹ and Nayoung Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine and Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul¹, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam², Korea

Article: Clinical Impact of Dual Antiplatelet Therapy on Peptic Ulcer Disease (Korean J Gastroenterol 2014;64:81-86)

최근 여러 연구를 통해서 2개 이상의 항혈소판제의 병합요법이 아스피린 단독 사용에 비해 심혈관 질환 사고율 및 심근경색의 재발 등을 의미있게 감소시켰다는 보고가 있는 후,^{1,2} 관상동맥질환에 대하여 아스피린과 클로피도그렐 병합요법을 받는 환자가 증가하고 있다. 그러나 이러한 항혈소판제 병합요법의 부작용에 대한 연구 결과, 아스피린을 단독으로 투여 받은 군에 비하여 항혈소판제 병합요법을 받은 군에서 위장관 출혈의 위험도가 2배 가량 증가하는 것으로 나타났고,³ 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)를 사용할 경우에는 이러한 위험도가 감소하는 것으로 나타났다.⁴

이에 따라 2008년도에 American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) 과 American College of Gastroenterology (ACG)에서는 전문가 합의를 발표하였는데, 항혈소판제 병합요법을 받는 환자는 위장관 합병증을 줄이기 위하여 PPI를 함께 처방하도록 권고하였다.⁵ 그러나 PPI의 장기적 사용은 *Clostridium difficile* 감염,⁶⁻⁸ 골절,^{9,10} 급성 간질성 신염,¹¹ 저마그네슘혈증,¹² 폐렴¹³과 같은 여러가지 부작용을 일으킬 수 있다는 문제가 있으며, 클로피도그렐과 PPI 간의 약물 상호 작용으로 인한 항혈소판 효과의 변화¹⁴⁻¹⁷ 등의 문제가 제기되고 있다. 이에 2010년 11월 ACCF/AHA/ACG에서는 2008년도의 전문가

합의를 수정하여,¹⁸ 아스피린과 클로피도그렐 병합요법을 받는 모든 환자를 대상으로 PPI를 처방하는 것이 아니라, 상부 위장관 출혈의 과거력이 있거나 소화성 궤양, 고령, 항응고제나 비스테로이드성 소염제, 스테로이드를 병용하거나 헬리코박터균에 감염되어 있는 등의 상부위장관 출혈의 위험인자를 가진 환자군만을 대상으로 PPI를 사용하는 것으로 변경하여 권고하였다.¹⁸

우리나라에서도 노령 인구가 급격히 증가하고 심혈관질환 또한 증가함에 따라 아스피린과 클로피도그렐 병합요법을 사용하는 경우가 증가하고 있지만, 이와 관련된 국내 연구는 매우 부족한 실정으로, 이러한 점에서 이번 저자들의 연구¹⁹는 의미가 크다고 생각된다. 저자들은 아스피린 단독군과 아스피린 및 클로피도그렐의 병합요법군으로 나누어 비교하였는데, 병합요법군에서 유의하게 위궤양 및 십이지장궤양의 발생 빈도가 높았으며, 내시경 지혈이 필요한 유의한 출혈을 보인 환자는 병합요법군에서만 발생하였다. 이러한 결과는 2011년에 발표되었던 기존의 국내 연구²⁰와는 다소 상반되는 결과인데, 기존의 연구에서는 병합요법이 상부위장관 출혈의 위험을 높이지 않는다고 보고한 바 있다. 이러한 차이는 연구 대상의 차이에서 비롯된 것으로 생각된다. 즉, 기존의 연구²⁰에서는 항혈소판제를 복용하는 모든 환자를 대상으로 하여 위내시경

© 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: 김나영, 463-707, 성남시 분당구 구미로 173-82, 분당서울대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Nayoung Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 173-82 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: nayoungkim49@empas.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

시행 여부나 그 결과와는 상관 없이 오직 현성출혈 여부 만을 확인하였던 데에 비해서, 저자들의 이번 연구¹⁹에서는 항혈소판제를 복용하고 있으면서 위내시경을 시행한 환자를 연구 대상으로 하였기 때문에 출혈이 없는 소화성 궤양의 유무도 확인할 수 있었다는 점이 장점으로 생각된다.

또한 이번 연구에서는 전체 환자 중에서 PPI를 복용하는 환자의 비율이 87%로 다른 연구들에 비하여 상당히 높아 PPI의 복용이 항혈소판제의 병합요법에 미치는 영향에 대해 추가적인 분석이 가능하였고, 그 결과 PPI를 복용하는 경우에는 양 군 간에서 십이지장궤양 발생률이 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 그러나 위산 분비 외에 헬리코박터균 감염과 같은 여러가지 발병 기전에 작용하는 위궤양의 발생과 관련해서는 PPI를 사용하더라도 여전히 병합요법군에서 위궤양의 발생률이 높은 것으로 나타나, 위궤양의 경우에는 PPI 복용 외에 헬리코박터 균 치료와 같은 예방적 조치들도 적극적으로 고려할 필요가 있는 것으로 생각된다.

이번 연구는 후향적 연구라는 한계가 있기 때문에 헬리코박터균 감염 여부나 기타 약제의 복용 여부와 같은 소화성 궤양과 관련된 중요한 임상적 요소들에 대한 분석이 포함되어 있지 않았다는 제한이 있지만, 항혈소판제의 병합요법 및 소화성 궤양의 발생과 관련된 국내 연구가 매우 적었다는 점을 감안하면 이와 같은 국내 연구는 매우 의미가 있다. 이번 연구 결과, 항혈소판제 병합요법은 아스피린 단독 사용에 비해 소화성 궤양의 발생을 증가시킴을 확인할 수 있었고, PPI를 함께 사용할 경우 십이지장궤양의 발생은 감소하지만 위궤양의 발생은 병합요법군에서 여전히 높은 것으로 나타났다. 이는 항혈소판제 병합요법을 받는 환자에서는 보다 적극적으로 위장관 합병증 발생을 예방하기 위한 조치가 필요함을 시사하는 중요한 결과이며, 추후 이를 확인해주는 대규모 전향적 연구가 우리나라에서 진행될 필요가 있다고 생각된다.

REFERENCES

1. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:645-681.
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
3. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
4. 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.
5. 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.
6. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995.
7. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745-748.
8. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-790.
9. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953.
10. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-326.
11. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:545-553.
12. Furlanetto TW, Faulhaber GA. Hypomagnesemia and proton pump inhibitors: below the tip of the iceberg. *Arch Intern Med* 2011;171:1391-1392.
13. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-1960.
14. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-718.
15. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-944.
16. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010;170:704-710.
17. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120:2322-2329.

18. 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.
19. Ahn DG, Kim BJ, Kim JW, Kim JG. Clinical impact of dual antiplatelet therapy on peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2014;64:81-86.
20. 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.