

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

비정맥류 상부위장관 출혈 2018 아시아-태평양 가이드라인 소개

김준성, 김병욱

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

A Review of the 2018 Asia-Pacific Working Group Consensus on Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Joon Sung Kim and Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Despite recent advances in endoscopic techniques and acid-suppressive therapies, non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB) is still associated with significant morbidity and mortality. The increased use of dual antiplatelet agents and oral anti-coagulants has complicated the management of NVUGIB. Physicians often have to decide on when to discontinue and resume these medications in patients with NVUGIB. However, clinical data regarding the resumption of antiplatelets and anticoagulants are still minimal. Here, we report and summarize the key recommendations made in the recent Asia-Pacific guidelines regarding management of antithrombotics in patients with NVUGIB. (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:16-18)

Key Words: Non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Guideline; Platelet aggregation inhibitors; Anticoagulants

서론

비정맥류 상부위장관 출혈(non-variceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB)은 내시경 기기 및 약물의 발달에도 불구하고 아직 높은 유병률과 이환율을 보이고 있다.¹⁻³ 최근 새로운 경구 항혈소판제 및 항응고제가 개발되어 이를 복용하는 환자들이 증가하고 있어, 이러한 환자에서 NVUGIB이 발생할 경우 약물의 중지 시점과 재복용 시점을 결정해야 한다.

NVUGIB와 관련된 가이드라인으로는 2015년에 발표된 유럽의 가이드라인이 있다.⁴ 그러나 유럽의 가이드라인에서는 2제 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy, DAPT)과 직접 경구용 항응고제(direct oral anticoagulants, DOACs)를

복용하는 환자에서 처치와 관련된 내용이 포함되어 있지 않다. 최근 호주와 아시아의 9개국의 위원들이 참여하여 아시아-태평양 가이드라인을 발표하였다.⁵ 이 가이드라인에서는 NVUGIB 환자들을 내시경 지혈 전 관리, 내시경 지혈, 지혈 후 관리 등 3단계로 나누었고, 총 14개의 권고안이 포함되었다. 본고에서는 그중 항혈소판제와 항응고제의 복용과 관련된 4개의 권고안 내용을 중점적으로 소개하고자 한다(Table 1). 그러나 현재까지는 DAPT 및 DOAC와 관련된 연구들이 많지 않아 근거수준이 낮음을 염두에 두고 가이드라인을 살펴보는 것이 좋겠다.

Received October 21, 2018. Revised November 7, 2018. Accepted November 13, 2018.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김병욱, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Byung-Wook Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5052, Fax: +82-32-280-5082, E-mail: gastro@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-4954>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 클로피도그렐(clopidogrel)과 병용 투여시 특별히 선호되는 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 없다 (agreement 94%, level of evidence moderate)

양성자펌프억제제와 클로피도그렐을 병용 투여시 클로피도그렐의 약물 효과가 감소하여 주요 심혈관 사건(major adverse cardiovascular events)의 발생을 증가시킬 수 있다는 우려가 있었다.⁶ 이러한 이유로 클로피도그렐을 복용하는 환자에서 양성자펌프억제제를 처방하는 경우 약물 상호작용이 적은 란소프라졸(lansoprazole), 판토프라졸(pantoprazole), 라베프라졸(rabeprazole)을 투여하는 것이 좋다는 권고가 있었다.^{7,8} 양성자펌프억제제와 클로피도그렐의 약물 상호작용을 조사한 무작위 배정 연구로 Clopidogrel and the Optimisation of Gastrointestinal Events trials (COGENT) 연구가 있었다.⁹ 이 연구에서 클로피도그렐을 복용하는 환자에게 오메프라졸(omeprazole) 또는 위약을 투여한 결과, 오메프라졸을 병용한 군에서 주요 심혈관 사건의 발생이 증가하지 않았다. 따라서 본 가이드라인에서는 클로피도그렐 복용 환자에서 특정한 양성자펌프억제제를 선택할 필요가 없다고 권고하고 있다. 그러나 이와 관련된 무작위 배정 연구가 한 개밖에 없어서 근거수준은

중등도(moderate)로 권고한다.

2. 항혈소판제를 복용하는 혈전색전증의 고위험군에서는 지혈 후 항혈소판제를 재복용하도록 한다(agreement 100%, level of evidence high)

항혈소판제를 복용하는 환자에서 NVUGIB이 발생한 경우 약의 재복용 시점을 결정해야 한다. 고위험 환자에서 NVUGIB 발생 후 아스피린 복용을 지속하면 30일 후 생존율은 증가하면서 재출혈 위험은 증가하지 않았다.¹⁰ 반면 NVUGIB 환자에서 아스피린을 중단하면 심뇌혈관 질환 및 심근경색의 위험이 7배 증가한다.¹¹ 따라서 NVUGIB 환자에서 항혈소판제를 중단함으로써 발생하는 심뇌혈관 질환의 위험이 재출혈의 위험보다 더 클 것으로 예상된다. 현재까지 NVUGIB 환자에서 아스피린의 재복용 시점에 관한 연구는 없다. 본 가이드라인에서는 궤양저가 깨끗한 경우 아스피린을 바로 투약하고 내시경으로 지혈한 환자들은 72시간 후에는 재투약할 것으로 권고한다(Table 2).

3. DAPT 복용 환자에서 출혈이 발생하더라도 한 가지 항혈소판제는 복용하도록 한다(agreement 94.4%, level of evidence low)

한 가지 항혈소판제를 복용하는 것에 비하여 DAPT를 복용하는 환자에서 NVUGIB의 발생 위험이 3배 증가하는 것으로

Table 1. Asia-Pacific Working Group Consensus Statements on Patients with NVUGIB

Statement	Agreement	Level of evidence
1. There is no special preference for a particular proton pump inhibitor when used concomitantly with clopidogrel.	94%	Moderate
2. Among patients with high cardi thrombotic risk receiving antiplatelet agents, these agents should be resumed as soon as haemostasis can be established.	100%	High
3. In patients receiving dual antiplatelet agents, at least one antiplatelet agent should be resumed in cases of upper gastrointestinal bleeding.	94.4%	Low
4. Among DOAC or warfarin users with high cardi thrombotic risk who develop ulcer bleeding, DOAC or warfarin should be resumed as soon as haemostasis is established.	83.3%	Low

Each statement was then assessed for level of evidence by the following criteria: (a) high level of evidence; further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect, (b) moderate level of evidence; further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the recommendation and (c) low level of evidence; further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

NVUGIB, non-variceal upper gastrointestinal bleeding; DOAC, direct oral anticoagulant.

Table 2. Asia-Pacific Working Group Consensus Recommendations Regarding Resumption of Antithrombotics after NVUGIB

Medication	Resumption of medication after NVUGIB
Antiplatelet agents	Immediately if clean-based ulcer 72 hours after endoscopic hemostasis
DAPT	No discontinuation in patients with low risk of recurrent bleeding Clopidogrel should not be discontinued for more than 5 days for patients with a high risk of thrombosis
Antithrombotics (warfarin, DOACs)	Assessed on a patient-by-patient basis Early resumption is recommended if haemostasis is achieved in high risk patients

NVUGIB, non-variceal upper gastrointestinal bleeding; DAPT, dual antiplatelet therapy; DOACs, direct oral anticoagulants.

알려져 있다.¹² 현재까지 DAPT 복용 환자에서 출혈 발생 후 관리에 대한 연구는 없다. DAPT를 모두 중단하는 경우에는 7일 후부터 관상동맥 스텐트 내 혈전이 발생한다고 보고되었고, 한 가지 항혈소판제를 지속적으로 복용하는 경우에는 혈전이 122일 후에 발생한다고 보고하였다.¹³ 본 가이드라인에서는 경피적 관상중재술을 시행받고 DAPT를 복용하는 환자에서 출혈이 발생하더라도 두 가지 항혈소판제를 모두 중단하는 것은 피할 것으로 권고한다. DAPT 중 아스피린은 복용하더라도 재출혈의 위험이 증가하지 않으므로 DAPT 중에서 우선적으로 고려할 수 있다.

4. 항응고제를 복용하는 혈전색전증의 고위험군에서 궤양 출혈의 지혈 후 최대한 빨리 항응고제를 재복용하도록 한다 (agreement 83.3%, level of evidence low)

와파린(warfarin)이나 DOAC를 복용하는 고위험 환자에서 출혈이 발생한 경우 약물 재복용 시점을 조사한 연구는 없다. 따라서 항응고제를 복용하는 환자에서 지혈 후 약의 재복용 시점은 환자의 혈전색전증의 발생 위험을 고려하여 결정한다. 항응고제를 복용하는 환자에서 혈전색전증의 위험도는 CHA₂DS₂-VASC와 HAS-BLED 점수를 통하여 구한다.^{14,15}

와파린은 약물 작용 시간이 DOAC에 비하여 더 긴 것으로 알려져 있다. 따라서 고위험 환자에서 와파린의 재복용은 DOAC에 비하여 더 일찍 시작해야 한다. 고위험 환자에서 조기에 항응고제의 재복용이 필요한 경우에는 헤파린의 투여를 고려할 수 있다. 그러나 현재까지 NVUGIB 환자에서 항응고제의 복용과 관련된 무작위 연구는 없어서 본 권고안의 근거 수준은 낮다.

결 론

최근 인구 고령화로 심뇌혈관 질환이 증가하면서 항혈소판제, 항응고제를 복용하는 환자가 증가하고 있다. 이런 환자들에서 NVUGIB이 발생하면 약 중단 후 재복용 시기를 결정해야 한다. 약을 조기에 복용할 경우 재출혈이 발생할 위험이 있으며, 늦게 복용할 경우 혈전색전증의 발생 위험이 증가할 수 있다. 현재까지 항혈전제 복용 환자에서 NVUGIB가 발생한 경우 약물의 재복용 시점과 관련된 연구는 많지 않아서 추후 이와 관련된 연구들이 필요하다.

REFERENCES

- Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-1335.
- Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:331-345; quiz 346.
- Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1459-1466.
- 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.
- Sung JJ, Chiu PC, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018;67:1757-1768.
- Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, et al. Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:333-342.
- Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usui T. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica* 2012;42:633-640.
- Zvyaga T, Chang SY, Chen C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos* 2012;40: 1698-1711.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-1917.
- 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.
- Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:38-42.
- Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL Jr, Naik AD. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-1877.
- 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.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-180.