

RESEARCH UPDATE

클로피도그렐을 투여받는 환자에서 프로톤펌프억제제의 대체 약물로서의 히스타민 2 수용체 차단제

Histamine2-Receptor Antagonists Are an Alternative to Proton Pump Inhibitor in Patients Receiving Clopidogrel. *Gastroenterology* 2010;139:1165-1171

요약: 기존의 관찰 연구들에서 급성 관상동맥 질환 환자에서 클로피도그렐 및 프로톤펌프억제제의 병용 투여가 심혈관계 부작용과 연관되어 있음이 보고되어 왔다. 이 연구에서는 이러한 환자들에서 프로톤펌프억제제의 대체 약물로서의 히스타민 2 수용체 차단제의 가능성에 대해 알아보고자 하였다.

2002년부터 2005년까지 타이완에서 급성 관상동맥 질환으로 입원 치료 후 퇴원한 총 6,552명의 코호트에 대해 후향 연구를 수행하였다. 환자군은 총 5군으로 나누었으며 클로피도그렐과 히스타민 2 수용체 차단제의 병용 투여군(252명), 클로피도그렐과 프로톤펌프억제제의 병용 투여군(311명), 클로피도그렐 단독 투여군(5,551명), 히스타민 2 수용체 차단제 단독 투여군(235명), 프로톤펌프억제제 단독 투여군(203명)을 대상으로 급성 관상동맥 질환으로 인한 재입원 또는 재입원 후 3개월 이내의 모든 사망률을 일차 유효 변수로 평가하였다.

결과에서 일차 유효 변수의 1년 누적 발생률은 클로피도그렐과 히스타민 2 수용체 차단제 병용 투여군에서 26.8%, 클로피도그렐과 프로톤펌프억제제 병용 투여군에서 33.2%로 클로피도그렐 단독 투여군의 11.6%에 비해 유의하게 높았다 ($p < 0.0001$). 그러나 프로톤펌프억제제 단독 투여군(11.0%), 히스타민 2 수용체 차단제 단독 투여군(11.8%) 및 클로피도그렐 단독 투여군 사이에 일차 유효 변수의 차이는 발견되지 않았다. 히스타민 2 수용체 차단제의 병용 투여군에서는 7명 중 한명에서, 프로톤펌프억제제 병용 투여군에서는 5명 중 한명에서 이와 같은 일차 유효 변수가 발생하였다. 다변량 분석에서는 히스타민 2 수용체 차단제의 병용 투여와 프로톤펌프억제제의 병용 투여가 각각 보정된 위험률 2.48 및 3.20으로 이상 결과를 예측하는 독립 위험 요인으로 나타났다.

결론으로 급성 관상동맥 질환에서 클로피도그렐과 히스타민 2 수용체 차단제 또는 프로톤펌프억제제의 병용 투여는 이상 결과의 위험성을 증가시킨다.¹

해설: 우리 나라에서도 급성 관상동맥 질환의 증가로 재발을 방지하기 위한 항혈소판 제제의 하나로 아스피린과 함께 클로피도그렐의 사용이 증가하고 있다. 이러한 항혈소판 제제의 병용 투여는 부작용의 하나로 위장관 출혈의 위험성이 증가하며, 출혈을 동반하는 소화성궤양이 발생하는 경우 프로톤펌프억제제를 함께 투여하는 것이 추천되고 있다.^{2,3}

클로피도그렐은 복용 후 간에서 CYP2C19 대사 경로를 통하여 활성화되어 항혈소판 작용을 나타낸다.⁴ 따라서 CYP2C19 대사 경로에 영향을 미치는 약제를 함께 복용하였을 경우 활성화된 약물 농도에 영향을 주어 작용 정도가 달라질 수 있다. 프로톤펌프억제제는 CYP2C19 경로로 대사되는 약제로서 함께 투여하였을 경우 클로피도그렐의 약물 대사를 통한 활성화를 억제하여 항혈소판 작용을 억제할 수 있다.⁵ 실제로 프로톤펌프억제제와 클로피도그렐을 함께 투여한 환자에서 급성 관상동맥 질환의 위험성 및 이에 따른 사망률이 증가하였다는 보고들이 있어 2009년 미국 식품의약품안전청에서는 두 가지 약물을 함께 처방할 때 주의를 요한다고 권고하였다.^{6,7}

그러나 CYP2C19 대사 경로는 유전자 다형성에 따라 대사 속도가 다르다는 것이 알려져 있으며 이는 인종에 따라 큰 차이를 보이고 있어 연구들마다 상이한 결과를 도출하고 있다.⁸ 또한 실제 다른 대규모 연구에서도 프로톤펌프억제제의 병용 투여가 급성 관상동맥 질환을 증가시키지 않으며 다른 변수에 의해 영향을 받는 것이라고 주장하고 있어 논란의 여지가 있는 실정이다.⁹

특히 이번 연구에서는 프로톤펌프억제제 및 히스타민 2 수

용체 차단제 병용 투여군에서 클로피도그렐 단독 투여군보다 급성 관상동맥 질환의 재발생률이 월등히 높았는데, 이는 클로피도그렐 단독 투여군에서 아스피린을 병용 투여한 환자가 월등히 많았다는 점이 교란 변수로 작용했을 가능성이 높다. 또한 히스타민 2 수용체 차단제 또는 프로톤펌프억제제 단독 투여군이 클로피도그렐 단독 투여군과 이상 결과의 차이를 보이지 않은 것은 항혈소판 제제를 투여하지 않아도 될 정도로 경미한 환자가 많이 포함되었음을 의미하며, 이 환자군에서 혈관의 재개통 시술률이 현저히 낮았다는 점이 이를 반영한다.

클로피도그렐을 투여하는 환자에서 프로톤펌프억제제 또는 히스타민 2 수용체 차단제를 병용 투여하는 이유는 소화성 궤양 발생에 의한 출혈 등의 부작용을 억제하기 위함이다. 따라서 단독 투여군과 병용 투여군의 비교에서는 급성 관상동맥 질환의 발생 여부와 함께 위장관 발생 부작용의 여부도 함께 비교되어야 한다. 그러나 이 연구에서는 위장관 부작용 및 이에 따른 사망률에 대해서는 언급된 바가 없어 한계로 지적된다. 또한 대규모의 환자군을 분석하였으나 단독 투여군과 병용 투여군의 환자수가 20배 이상으로 차이가 나는 것은 이상 변수를 비교하는데 문제가 있음으로 지적될 수 있다.

결론으로 이번 연구는 프로톤펌프억제제뿐만 아니라 히스타민 2 수용체 차단제 모두 클로피도그렐 대사에 영향을 주어 급성 관상동맥 질환의 발생을 증가시킬 수 있음을 지적하였으나, 아직까지 확실한 결론을 내리기에는 부족하다고 할 수 있다. 향후 이에 대한 대규모 전향적 무작위 연구가 완성되었을 때보다 정확한 결과가 도출될 수 있을 것으로 기대한다.

(해설: 서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소 김상균)

REFERENCES

1. Wu CY, Chan FK, Wu MS, et al. Histamine2-receptor antagonists are an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel. *Gastroenterology* 2010; 139:1165-1171.
2. Ng FH, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008;77:173-177.
3. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-2907.
4. Hulot IS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-2247.
5. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475-484.
6. 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.
7. FDA 2009 October 5. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProvidersDrugSafetyInformationforHealthcareProfessional/s/ucm079520.htm>. Accessed November 25, 2009.
8. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375.
9. Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U, et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemost* 2010;104:626-632.