

항혈소판제 단독 혹은 병합요법이 상부위장관 출혈에 미치는 영향

배서은, 김성은, 정성애, 윤소윤, 심기남, 정혜경, 김태현, 유 권, 문일환

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의과학연구소

The Effect of Aspirin Alone or Aspirin Plus Additional Antiplatelets Therapy on Upper Gastrointestinal Hemorrhage

Suh Eun Bae, Seong-Eun Kim, Sung-Ae Jung, So Yoon Yoon, Ki-Nam Shim, Hye-Kyung Jung, Tae Hun Kim, Kwon Yoo and Il Hwan Moon

Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The increasing incidence of cardiovascular disease has led to an increase in the frequency of upper gastrointestinal (GI) hemorrhage due to the use of antiplatelet agents. This study examined the clinical characteristics of patients with upper GI hemorrhage who were administered aspirin alone or a combination treatment of antiplatelet agents.

Methods: A 656 patients who underwent drug-eluting coronary stenting at Ewha Mokdong Hospital in 2008 were divided into three groups according to the antiplatelet agents used after the intervention; groups of aspirin alone, aspirin plus clopidogrel, and aspirin, and clopidogrel plus another antiplatelet agent, respectively. Patients admitted with GI hemorrhage in the same period without a medication history of antiplatelet or nonsteroidal anti-inflammatory drugs were used as the control hemorrhage group. The medical records were reviewed.

Results: Significant GI symptoms were observed in 21.1% of total patients, of whom 48.2% had ulcers. The upper GI hemorrhage rate was 3.8%. There was no significant difference in the hemorrhage rate between three groups. Compared to the control hemorrhage group, the endoscopic variables of the antiplatelet-related hemorrhage group were not significantly different. However, the *Helicobacter pylori* infection rate was lower, the admission period was longer, and the mortality rate was higher in the antiplatelet-related hemorrhage group ($p < 0.05$, respectively). There was no direct association between restarting or discontinuation of antiplatelets after the hemorrhage event and mortality.

Conclusions: Adding other antiplatelet agents to aspirin did not increase the hemorrhage rate. However, active diagnostic and therapeutic efforts are recommended in patients with GI symptoms during antiplatelet therapy. (Korean J Gastroenterol 2011;57:213-220)

Key Words: Gastrointestinal hemorrhage; Aspirin; Clopidogrel

서 론

관상동맥질환의 증가에 따라 관상동맥조영술 및 스텐트 삽입 시술이 증가하고 있다. 과거 일반 금속 스텐트(bare metal stent, 이하 BMS)를 삽입한 경우 6개월 이내에 재협착이 발생하는 문제가 있어 2000년대 초 약물 방출 스텐트(drug eluting stent, DES)가 개발되었는데, 최근에는 스텐트 시술

후 2개 이상의 항혈소판제 사용이 스텐트 혈전증을 막기 위한 표준치료가 되고 있다.¹⁻³ 흔히 사용되는 항혈소판제로는 아스피린과 클로피도그렐이 대표적이다. 클로피도그렐의 사용이 아스피린에 비해 8.7%까지 심혈관 질환 사고율을 감소시킬 수 있었고, 급성 관상동맥질환 환자에서 아스피린과 클로피도그렐의 병합요법은 아스피린 단독 요법에 비해 20%까지 심근 경색의 재발, 뇌출증 그리고 이로 인한 사망을 감소시켰다.⁴

Received July 27, 2010. Revised January 29, 2011. Accepted January 30, 2011.

© 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: 김성은, 158-710, 서울시 양천구 목동 911, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Seong-Eun Kim, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Ewha Medical Research Institute, 911, Mok-dong, Yangchun-gu, Seoul 158-710, Korea. Tel: +82-2-2650-2859, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: kimse@ewha.ac.kr

Financial support: None. Conflicts of interest: None.

그렇지만 지속적인 항혈소판제의 병합 요법은 위장관 합병증을 증가시켰는데, 이 중 상부 위장관 출혈이 가장 흔하며 그 외 주요 합병증은 위와 십이지장 천공, 궤양, 미란 등이었다. 이들 약제로 인한 위장관 합병증의 기전은 다음과 같다. 즉, 아스피린은 cyclooxygenase-1 효소를 비가역적으로 억제함으로서 점막의 프로스타글란дин 합성을 억제하고 점막 미란을 형성하며, 용량에 의존적으로 점막 손상을 유발한다고 알려졌다.⁵ 클로피도그렐은 혈소판 표면의 아데노신 2인산 수용체 (adenosin biphasphosphate receptor)를 통해 아데노신 사이클라아제(adenosine cyclase)를 선택적이고 비가역적으로 억제함으로써, 새로운 궤양의 형성을 유도하지는 않지만 위 점막의 치유를 억제하고 손상된 점막에 재출혈을 유도할 수 있다는 것이다.⁶

The Valsartan In Acute myocardial infarction trial (VALIANT) 연구는 심혈관 질환이 있는 환자를 대상으로 위장관 출혈의 독립적 위험인자를 조사하였는데, 아스피린과 클로피도그렐 병합요법이 위장관 출혈의 가장 강력한 위험인자로서 대조군에 비해 3.18배 증가하는 것을 보여 주었고, 항응고제 단독 사용 시에는 대조군에 비해 2.13배 위장관 출혈이 증가하는 것을 보여 주었다.⁷ 심혈관 질환이 있거나 동맥경화 혹은 혈전증의 고위험군에 해당하는 환자를 대상으로 한 CHARISMA 연구는 아스피린 단독군과 아스피린 및 클로피도그렐 2제 병합군에서의 출혈 발생률을 28개월간 추적 관찰하였는데, 중등도 이상의 출혈은 아스피린 단독군에 비해 2제 병합군에서 높게 발생하였으나(1.3% vs. 2.1%), 중증도 및 치명적 출혈은 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.⁸

2개 이상의 항혈소판제 병합요법이 아스피린 단독 사용과 비교하여 어떠한 위장관 합병증을 보이는지에 대한 국내의 임상 자료는 매우 부족하다. 이번 연구는 아스피린 단독 투여 및 다른 항혈소판제와의 병합 투여에서 상부위장관 출혈률 및 출혈 환자의 임상적 특징을 비교 분석하여, 항혈소판제 투여 환자에서의 출혈 예방 및 치료에 대한 기초 자료를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

이대목동병원에서 2008년 1월부터 12월까지 관상동맥조영술을 시행받았던 868명의 환자를 후향적으로 조사하였다. 이 중 관상동맥조영술 결과 관상동맥혈관의 이상 소견을 보이지 않거나 경미한 협착 소견을 보여 항혈소판제를 복용하지 않은 환자를 배제한 후, 관상동맥질환으로 항혈소판제의 복용이 필요한 705명의 환자를 2차 조사하였다.

대상 환자를 3군으로 나누었는데, 각 군은 위장관 출혈 시

점 또는 출혈이 없는 경우 조사 시점까지 사용한 약물에 따라 분류하였다. 아스피린(아스트릭스®, 아스피린 프로텍트®)만을 사용한 131명을 단독군, 아스피린과 클로피도그렐(플라비스®)을 사용한 432명은 2제 병합요법군, 그리고 아스피린과 클로피도그렐 그리고 그 외 다른 항혈소판제(실로스타졸, 살포그릴레이트)를 함께 사용한 93명을 3제 병합요법 군으로 정하였다. 3제 병합요법군은 추가 항혈소판제로 85명이 실로스타졸을 사용했고 8명이 살포그릴레이트를 사용하였다. 그 외 다른 종류의 항혈소판제를 단독으로 사용하거나 클로피도그렐을 사용하지 않고 아스피린과 다른 종류의 항혈소판제를 병합해서 사용한 49명(6.9%)은 분석 대상에서 제외하여, 총 656명이 연구 대상으로 선정되었다(Fig. 1).

2. 연구방법

대상 환자의 의무기록을 검토하여, 나이, 성별, 진단명, 위산분비 억제제 사용 여부 및 종류, 다른 심혈관 약물의 사용 여부 및 종류, 비스테로이드성 항염증제 혹은 스테로이드 사용 유무, 및 동반 질환에 대해서 조사하였다. 또한, 관상동맥 시술 후 항혈소판제의 유지 중에 소화기 증상 및 합병증 발생의 유무, 상부 위장관 내시경 소견, 혈액검사 결과와 임상 경과 등을 조사하였다. 약제의 복용은 출혈 당시에 유지 중인 경우로 정의하였다. 위산분비 억제제에는 히스타민 수용체 차단제, 프로トン 펌프 억제제, 및 위점막보호제가 포함되었고, 심혈관질환 약제로는 안지오텐신전환효소억제제, 베타차단제, 칼슘길항제, 질산염제제, 고지질혈증약제를 포함하였다. 동반 질환은 항혈소판제를 사용하기 시작한 시점과 출혈 시점을 조사하여 당뇨, 고혈압, 만성 신부전, 만성 간질환, 뇌혈관질환, 류마티스질환, 악성종양, 천식, 만성폐쇄성 폐질환 동반 유무를 조사하였다. 하부 위장관 출혈, 뇌출혈 등 상부 위장관 외 출혈의 발생은 이번 연구에서 배제하였다. 연구의 일차 종료 점은 토혈, 흑색변, 혈변, 빈혈(혈색소 2 g/dL 이상 감소) 등이 발생하여 상부 위장관 출혈로 진단한 시점으로 정하였다.

3. 용어 정의

본 연구에서 소화기 증상이 있는 환자는 일상 생활에 지장을 줄 정도의 속쓰림, 복통, 소화불량 등이 있는 환자로 정의하였다.

헬리코박터 감염은 생검 조직을 이용한 요소분해효소 검사 혹은 요소호기 검사를 시행해서 양성인 경우로 진단하였고, 궤양이 있었던 환자에서 모두 시행하였다. 상부 위장관의 궤양은 식도, 위와 십이지장의 활동성 및 비활동성 궤양으로 정의하였고, 상부위장관 출혈은 토혈, 흑색변, 혈변, 급성 빈혈(혈색소 2 g/dL 이상 감소)의 발생으로 인해 상부 위장관 내시경을 시행하여 식도, 위, 혹은 십이지장에 궤양이나 노출된

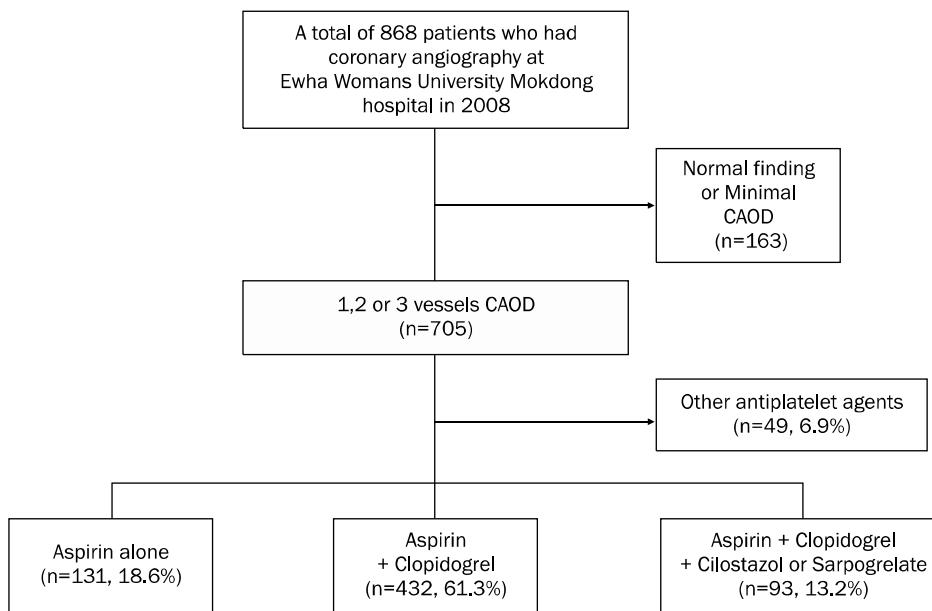


Fig. 1. Study profile. A total of 868 patients who had coronary angiography at Ewha Womans University Mokdong hospital in 2008 were included. One hundred thirty one patients were having aspirin alone therapy, 432 patients having dual therapy (aspirin plus clopidogrel) and 93 patients having triple therapy (aspirin, clopidogrel plus cilostazol or sarpogrelate). CAOD, coronary artery disease.

혈관이 확인된 경우로 정의하였고, 생체 징후가 불안정하여 내시경을 시행하지 못했더라도 대량의 토혈이 있고 비위관 삽입 하에 활동성 출혈이 확인된 경우도 출혈이 있는 것으로 판정하였다.

이번 연구에서 주된 분석 대상인 환자 즉, 항혈소판제 사용 중에 출혈이 발생한 환자들을 항혈소판제 연관 출혈군으로 정의하고, 대조 출혈군과 비교 분석하였다.

4. 대조 출혈군의 선정

같은 연구 기간 내에 상부위장관 출혈로 입원한 환자 중 항혈소판제와 비스테로이드성 항염증제를 복용한 병력이 없고, 항혈소판제 연관 출혈군과 성별, 연령별로 짹지은 환자들을 선정하여 대조 출혈군으로 정하였다. 항혈소판제 연관 출혈군과 대조 출혈군 간의 내시경 소견(궤양의 위치, 크기, 다발성 유무, 헬리코박터 감염력)과 입원 기간, 내시경 횟수, 수혈량, 재출혈률 그리고 사망률 등의 임상 양상을 조사하여 비교하였다.

5. 통계학적 분석

각 환자군 간의 성별, 사용 약제, 동반 질환, 흡연력, 헬리코박터균 감염에 대해서는 Pearson's 카이제곱 검정을 이용하여 비교하였으며, 연령은 분산분석법(ANOVA test)을 이용하여 분석하였다. 세 그룹 중 상부 위장관 출혈이 있던 환자 간의 내시경 소견, 임상적 특징 및 치료 경과는 비모수검정법으로 비교 분석하였다. 항혈소판제 연관 출혈군과 대조 출혈군 간의 내시경 소견 및 임상 경과의 비교 분석에도 비모수검정법을 사용하여 내시경 소견은 Fisher's exact test를, 입원기

간, 재출혈 여부, 내시경 횟수, 수혈량 등은 Mann-Whitney test를 사용하였다.

통계 프로그램은 SPSS for window 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자군의 임상특징

전체 환자 656명의 임상적 특징으로는 남성이 442명으로 67.3%였고, 여성이 214명으로 32.7%였고, 평균 연령은 63 ± 11 세였다. 각 환자군의 임상적 특징을 비교하였을 때 평균 연령과 남녀 성별 비에는 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 약제 복용력을 비교하였을 때, 아스피린 단독군에 비해 2제 병합요법군과 3제 병합요법군에서 지질강하제 사용이 많았고 (48.1% vs. 73.6%, 78.9%, $p < 0.05$), 위장관 출혈에 영향을 줄 수 있는 비스테로이드성 항염증제와 스테로이드, 시술 당시의 혈전용해제 사용력은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 시술 후 유지 복용한 위산분비억제제 중 양성자펩프억제제와 H_2 수용체 차단제를 복용한 환자의 비율은 세 군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 점막보호제 사용환자의 비율은 다른 두 군에 비해 3제 병합요법군에서 유의하게 높았다(21.3%, 23.8% vs. 36.8%, $p < 0.05$). 각 환자군의 동반 질환의 유의한 빈도 차이는 없었고, 헬리코박터균 감염은 3제 병합요법군에서 빈도가 높았으나 환자군간 유의한 차이는 없었다. 단독군에 비해 2제 및 3제 병합요법 환자군에서 2개 이상의 관상 동맥 질환자 및 흡연력의 비율이 유의하게 많았다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the Enrolled Patients

	Aspirin n=131	Aspirin+ Clopidogrel n=432	Aspirin+ Clopidogrel+ Cilostazol or Sarpogrelate n=93
Male, n (%)	77 (58.8)	287 (66.4)	73 (78.5)
Age (mean±SD)	62±11	63±11	62±10
Drug, %			
Antihypertensive agent			
ACE inhibitor	6.1	4.2	8.4
Beta blocker	0.8	0.7	1.1
CCB	6.1	5.3	2.1
Nitrates	2.3	2.5	2.1
Dyslipidemic agent	48.1 ^a	73.6	78.9
Thrombolytic agent	0.8	2.1	1.1
NSAID	1.5	1.4	3.2
Steroid	3.1	1.6	2.1
Antisecretory agent, n (%)			
Proton pump inhibitor	3 (2.3)	24 (5.5)	5 (5.2)
H2 blocker	10 (7.6)	31 (7.2)	3 (3.2)
Mucoprotectant	28 (21.3)	103 (23.8)	35 (36.8) ^a
Combined disease, %			
Hypertension	42.7	50.5	51.6
DM	27.5	30.6	34.7
CRF	6.9	6.0	3.2
CVA	6.1	2.5	8.4
Malignancy	6.1	5.3	2.1
COPD	2.3	2.5	2.1
Rheumatic disease	0.8	0.7	1.1
Liver disease	0	0.2	3.2
Coronary disease, %			
1 vessel CAOD	86.3 ^a	55.3	35.8
2 vessels CAOD	6.1 ^a	24.8	38.9
3 vessels CAOD	7.6 ^a	19.9	25.3
Helicobacter pylori infection	15.6	22.5	37.5
Smoking	39.9 ^a	51.3	65.5

ACE inhibitor, angiotensin converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; DM, diabetes mellitus; CRF, chronic renal failure; CVA, cerebral vascular attack; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CAOD, coronary artery occlusive disease.

^a vs other groups, p<0.05.

항혈소판제제를 복용한 이 후, 추적관찰 기간은 아스피린 단독군에서 평균 416일(최소 311일, 최대 1064일), 2제 요법군에서 평균 433일(최소 1일, 최대 815일), 3제 요법군에서 평균 419일(최소 241일, 최대 845일)이었고, 각 군 간의 유의한 차이는 없었다(p=0.06).

2. 소화기 증상, 궤양, 출혈의 발생률

소화기 증상이 있어 상부위장관 내시경을 시행 받은 환자는 전체 환자 중 139명(21.1%)이었고, 이 중 67명(48.2%)에서 궤양이 발견되어 전체 환자의 10.2%를 차지하였다. 출혈은 3.8%에서 발생하였다. 세 환자군 간에 소화기 증상의 발생률,

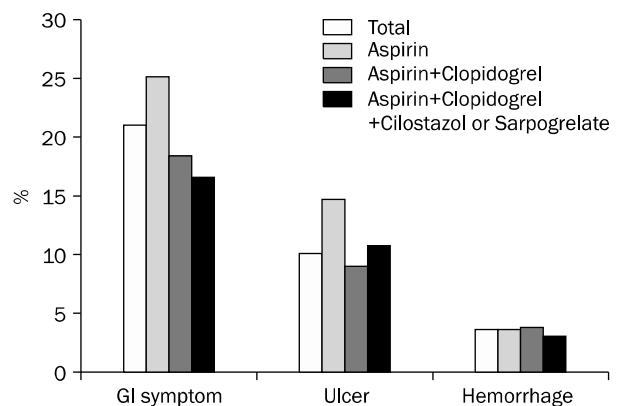


Fig. 2. Incidence of upper gastrointestinal symptoms, ulcer, and hemorrhage in the enrolled patients. Moderate and severe gastrointestinal symptoms were present in 21.1% of the total patients, and 48.2% of those had ulcer. Upper gastrointestinal hemorrhage rate was 3.8%. There was no significant difference of hemorrhage rate among aspirin alone group, double therapy and triple therapy group (3.8%, 3.9% vs. 3.2%).

소화성 궤양의 진단율은 유의한 차이를 보이지 않았다. 세 환자군에서 출혈이 발생한 비율도 각각 3.8%, 3.9%, 및 3.2%로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 출혈은 항혈소판제 복용 시작일로부터 평균 250일에 출혈하였고 중앙값은 106일이었다. 약물 복용 후 최대 1,064일에 출혈한 환자가 있었다.

3. 소화기 증상이 있던 환자에서 약제 병합요법에 따른 내시경 소견 비교

세 환자군 중 소화기 증상이 있어 내시경을 시행 받은 경우, 아스피린 단독군에서 14명(40%), 2제 병합요법군에서 44명(50%), 3제 병합요법군에서 9명(56.2%)으로 2제 및 3제 요법군에서 궤양의 진단율이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 궤양의 위치는 위체부에서 흔하였으나 통계적으로 유의하지 않았고, 세 환자군의 내시경 소견에서 궤양의 위치, 2 cm 이상 큰 궤양의 수 및 다발성 궤양의 비율을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

4. 상부 위장관 출혈 환자에서 약제 병합요법에 따른 내시경 소견 비교

항혈소판제를 복용하였던 656명 중 상부 위장관 출혈이 있던 환자는 25명(3.8%)이었으며, 단독군 중 5명, 2제 병합요법군 중 17명, 3제 병합요법군 중 3명에서 발생하였다. 출혈이 발생한 환자들의 내시경 소견 중 병변의 위치, 다발성 여부, Forrest 분류, 크기에 대한 세 환자군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

아스피린 단독군에서 출혈이 발생했던 5명의 내시경 소견으로는, 3명(60%)이 활동성 출혈을 보였고, 이 중 2명(40%)이

Table 2. Upper Endoscopic Findings according to Antiplatelet Regimen in Patients with Gastrointestinal Symptoms

	Aspirin n=35	Aspirin+ Clopidogrel n=88	Aspirin+ Clopidogrel+ Cilostazol or Sarpogrelate n=16
Gastritis, n (%)	13 (37.1)	32 (36.3)	6 (37.5)
Erosion, n (%)	8 (22.8)	11 (12.5)	1 (6.3)
Ulcer, n (%)	14 (40.0)	44 (50.0)	9 (56.2)
Antrum	4	14	3
Body	4	25	4
Duodenum	6	15	2
Large ulcer ≥ 2 cm, n (%)	1 (2.8)	5 (5.6)	1 (6.3)
Multiple ulcers, n (%)	6 (17.1)	10 (11.2)	8 (50.0)
Active ulcer, n (%)	4 (11.4)	18 (20.4)	3 (18.8)

All p>0.05, respectively.

Table 3. Upper Endoscopic Findings according to Antiplatelet Regimen in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage

	Aspirin n=5	Aspirin+ Clopidogrel n=17	Aspirin+ Clopidogrel+ Cilostazol or Sarpogrelate n=3	Total n=25
Location, n (%)				
Stomach	5 (100)	11 (68.7)	3 (100)	19 (79.1)
Antrum	2 (40.0)	3 (17.6)	1 (33.3)	6 (24.0)
Body	3 (60.0)	8 (47.1)	2 (67.6)	13 (52.0)
Duodenum	0	3 (17.6)	0	3 (12.0)
Esophagus	0	2 (11.8)	0	2 (8.0)
Unknown ^a	0	1 (5.9)	0	1 (4.0)
Multiple ulcers, n (%)	2 (40.0)	4 (25.0)	3 (100)	9 (36.0)
Forrest classification, n (%)				
I	0	4 (25.0)	0	4 (16.0)
IIa/IIb	2 (40.0)	3 (17.6)	0	5 (20.0)
IIc	1 (20.0)	2 (11.8)	1 (33.3)	4 (16.0)
Size				
≥ 2 cm	2 (40.0)	1 (5.8)	1 (33.3)	4 (16.0)
< 1 cm	1 (20.0)	8 (47.1)	0	9 (36.0)
<i>H. pylori</i> infection, n (%)	1 (20.0)	3 (21.4)	1 (33.3)	5 (20.0)

All p>0.05, respectively. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.^aUnknown origin: Levin tube positive patient without endoscopy.

Forrest IIa/IIb, 1명(20%)이 Forrest IIc 분류에 포함되었다. 2제 병합요법군에서 출혈이 발생했던 17명 중 9명(52.9%)이 활동성 출혈을 보였고, 이 중 4명(25%)이 Forrest I, 3명(17.6%)이 Forrest IIa/IIb, 2명(11.8%)이 Forrest IIc의 소견을 보였다. 3제 병합요법군에서 출혈이 있었던 3명 중 1명(33.3%)이 활동성 출혈을 보였고, Forrest IIc에 포함되었다.

Table 4. Comparison of Upper Endoscopic Findings between Antiplatelet Related Hemorrhage Group and Control Hemorrhage Group

	Antiplatelet related hemorrhage group (n=25)	Control hemorrhage group (n=25)
Location, n (%)		
Stomach	19 (79.1)	25 (100)
Antrum	6 (24.0)	4 (16.0)
Body	13 (52.0)	21 (84.0)
Duodenum	3 (12.0)	0
Esophagus	2 (8.0)	0
Multiple ulcer, n (%)	9 (36.0)	8 (32.0)
Size, n (%)		
≥ 2 cm	4 (16.0)	6 (24.0)
< 1 cm	9 (36.0)	3 (12.0)
<i>H. pylori</i> infection, n (%)	5 (20.0)	15 (65.2) ^a

^ap<0.05, Control hemorrhage group: patients admitted with gastrointestinal hemorrhage in the same period without a medication history of antiplatelet or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, for an age- and gender-matched comparison with the antiplatelet-related hemorrhage group.

헬리코박터균 감염은 단독군에서 1명(20%), 2제 병합요법군에서 2명(21.4%), 3제 병합요법군에서 1명(33.3%)로 통계적으로 유의하지는 않았다. 25명의 출혈 환자 중 1명의 환자는 내시경을 시행하지 않아 정확한 출혈 위치를 확인하기 어려웠지만, 비위관에서 활동성 출혈이 있어 상부 위장관 출혈로 생각하였다(Table 3).

항혈소판제 연관 출혈군 25명과 연령별 성별 짜지은 대조 출혈군 25명의 내시경 소견을 비교하였을 때 출혈 병변의 위치, 다발성 여부, 크기에 있어서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 대조 출혈군은 항혈소판제 연관 출혈군에 비해 헬리코박터균 감염률이 유의하게 높았다(20% vs. 65.2%, p < 0.05, Table 4).

5. 항혈소판제 연관 출혈군과 대조 출혈군의 임상경과 분석

항혈소판제 연관 출혈군은 대조 출혈군과 비교하여 입원 기간이 유의하게 길었고(16일 vs. 6일, p=0.02), 사망률이 유의하게 높았다(28% vs. 4%, p=0.02). 출혈로 인한 사망은 각 군에서 1명으로 차이를 보이지 않았는데, 항혈소판제 연관 출혈군 중 다른 원인으로 사망한 나머지 6예를 분석해보면, 2명은 항혈소판제를 재투여한 상태에서 심부전의 악화 혹은 흡인성 폐렴으로 사망하였고, 4명은 약물을 중단한 상태에서 폐렴과 폐혈증으로 사망하였다.

내시경 횟수, 재출혈률, 수혈량도 두 출혈군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

항혈소판제 연관 출혈군의 44%에서 2주 이내에 약물을 재투여하였고, 20%에서는 출혈에도 불구하고 심장 질환의 심각

Table 5. Clinical Progress in Patients with Gastrointestinal Hemorrhage

	Aspirin n=5	Aspirin+ Clopidogrel n=17	Aspirin+ Clopidogrel+ Cilostazol or Sarpogrelate n=3	Total n=25	Control hemorrhage group n=25
Medication used in short term (<1 month), n (%)	1 (20.0)	5 (26.3)	1 (33.3)	7 (28.0)	
Admission period, Median days	19	16.46	9	16 ^a	5.92
Mortality, n (%)	2 (40.0)	5 (26.4)	0	7 (28.0) ^a	1 (4.0)
Mortality due to hemorrhage, n (%)	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)
Endoscopy numbers	2.4	1.5	1.2	1.47	1.32
Rehemorrhage, n (%)	1 (20.0)	0	1 (33.3)	2 (8.0)	4 (16.0)
Transfusion, pint	2.0	1.9	2.0	1.93	2.7
Re-medication, n (%)	1 (20.0)	9 (35.3)	1 (33.3)	11 (44.0)	
1 drug, n (median days from hemorrhage)	1 (11ds)	4 (14ds)	0	5	
2 drug, n	0	5 (6ds)	1 (9ds)	6	
Continuing medication, n (%)	0	3 (17.6)	2 (66.7)	5 (20.0)	

^a vs control hemorrhage group, p<0.05.

성으로 인하여 항혈소판제를 중단하지 않았다. 약물을 재투여한 후 최소 6개월 관찰 기간 중에 재출혈한 환자는 없었다. 출혈이 발생한 환자들은 모두 pantoprazole을 정맥 투여 후 출혈이 멈춘 뒤에는 경구약으로 변경하여 치료 및 추적 관찰 기간 동안 유지하였다(Table 5).

고 살

아스피린과 클로피도그렐 등의 항혈소판제는 급성 관상동맥 증후군 환자에서 혈관 조영 시술 및 스텐트 삽입 후 스텐트 혈전증을 예방하기 위해 사용되어 왔다.² 그러나 지속적인 항혈소판제의 병합 요법은 위장관 합병증을 증가시켰고, 특히 상부 위장관 출혈이 가장 흔하였다. 항혈소판제의 투여 후 12개월을 추적 관찰한 CURE 연구에서, 아스피린을 사용한 환자에서는 대량 출혈이 0.7%, 아스피린과 클로피도그렐을 병합하여 사용한 환자에서는 1.3%로 나타났다. 이번 연구에서의 출혈 발생률은 전체 환자의 3.8%로서, CURE 연구보다 높은 출혈률을 보였다. CURE 연구에서는 위산분비억제제나 위 점막 보호제 사용력을 조사하지 않았기 때문에 차이의 원인을 규명하기에는 제한점이 있으나,⁹ 이번 연구 기간 동안 약물상호작용으로 인한 항혈소판제의 효과 상쇄를 우려하여 연구대상환자 중 3.4%에서만 양성자 펌프 억제제를 복용하고 있었는데, 이 점이 이전의 연구에 비해 다소 출혈률이 높을 수 있는 원인으로 작용했을 수 있다.^{10,11}

이번 연구에서 아스피린 단독군과 2제 요법군, 3제 요법군에서 출혈률은 유의한 차이가 없었고, 내시경 소견상 출혈의 위치, 궤양 크기 및 다발성 여부에서 유의한 차이가 없었다. 항혈소판제의 복용 시작일로부터의 출혈 발생일은 106일의

중앙값을 보였고 최대 1,064일 사용 후 발생한 경우도 있었는데, 이는 관상동맥 시술 이전부터 항혈소판제를 사용한 환자들이 포함되었기 때문이다. 25명의 출혈 환자 중 항혈소판제를 1년 이상 사용 중에 출혈한 환자는 4명(16%)이었다.

대조 출혈군과 비교하였을 때, 항혈소판제 사용군에서 내시경 소견에서의 출혈 병변의 위치, 병변의 크기, 다발성 등에서 유의한 차이를 보이지 않았지만, 입원기간이 길었고 사망률이 높았다. 항혈소판제 사용 중 출혈로 인한 사망은 1명(4%)으로 대조 출혈군에서 발생한 1명과 견주어 발생률에서 차이가 없었고, 항혈소판제의 재투여와는 상관없이 대량 출혈로 입원 다음날 사망하였다. 다른 6명(24%)의 사망원인은 심부전과 폐렴, 폐혈증 등이었는데, 사망한 2명의 환자들은 항혈소판제 재투여를 한 상태에서 심부전의 악화 혹은 흡인성 폐렴으로 사망하였고, 나머지 4명은 약물 중단 상태에서 폐렴, 및 폐혈증으로 사망하여 항혈소판제 중단 및 재투여가 직접적인 상태의 악화를 유도하였다고 결론짓기는 어려웠다. 다만, 이들 환자들이 고령이고, 출혈로 인한 다량의 수액 투여 등으로 심장, 폐부종 등의 합병증이 발생했을 가능성이 높았고, 전신 상태의 악화가 폐혈증으로 이어진 환자도 있었다. 따라서 심혈관 질환이 있는 환자에서 위장관 출혈의 예방이 환자의 사망률과 장기간 예후에 중요하다고 할 수 있다.

2제 요법군 중 상부위장관 출혈 환자가 17명이었는데, 이 중 2명의 환자는 입원 1일째와 3일째 사망하여 추적관찰 기간이 1일과 3일이었다. 이 환자들의 경우 혈전용해제를 사용하지는 않았지만, 혜파린을 사용하였기 때문에 이에 의한 출혈 가능성도 배제하기는 어려울 것으로 생각된다. 이 외의 환자들 중 추적 관찰이 가장 짧은 환자는 87일이었고, 세 군에서 추적 관찰 기간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

최근 몇 연구에서는 급성 관상동맥질환이 있어 혈관조영시술을 받은 환자에서 출혈과 좋지 않은 예후 사이의 관계가 있으며 입원기간의 연장 및 높은 사망률과 직접적인 관련이 있다는 것을 보여 주었다.^{1,8,12,13} 그러나, 관상동맥 스텐트 삽입 후 아스피린 중단 시 스텐트 혈전증의 위험도 역시 증가한다. 50,000명의 관상동맥 질환 환자를 대상으로 연구한 메타분석에서 아스피린을 중단한 경우 스텐트 혈전증의 상대적 위험도가 1.8배에 달했다.¹⁴ 또한 약물 방출 스텐트를 넣은 2,229명의 환자를 대상으로 한 전향적 관찰 연구에서 아스피린과 클로피도그렐을 중단한 9개월 이내에 1.3%의 스텐트 혈전증이 발생한 것을 보고하였다.¹⁵ 따라서 항혈소판제 사용 중 출혈이 있는 환자에서 가능한 한 항혈소판제를 중단하지 않거나 조기에 재투여하는 것을 고려해야 한다. 이번 연구에서도 평균 2주 이내에 약물을 1가지 이상 재투여하였고, 2제 혹은 3제의 병합요법이 필요한 중등도 이상의 관상동맥질환자 중 25% (5/20명)에서는 심질환의 심각도로 인해 약물을 중단하지 않고 고용량의 프로톤 펌프 억제제와 함께 투여하였다. 이들에서의 재출혈이 관찰되지는 않았으나, 그 수가 적어 일반화하여 적용하기는 어렵다. 항혈소판제를 중단하지 않았던 환자 5명의 내시경 소견으로는 위 전정부 병변 출혈이 1명, 위체부 출혈이 4명에서 있었고, 형태적 분류에서 혈액 분출성 병변은 없었고, 노출혈관 혹은 부착 혈괴 소견이 2명, 적색 반점이 2명에서 관찰되었다. 기존의 심장질환과 위장관 출혈의 심각도 등에 대한 위험 분류 체계(risk stratification)가 필요하고, 이에 따른 항혈소판제의 재투여 시기에 대한 연구가 추가로 필요한 상황이다.

이번 연구에서는 항혈소판제 사용 시작 후 최소 6개월 이상을 추적 관찰하였는데, 궤양을 진단받은 환자는 10.2%로 상대적으로 낮았다. 이는 기존의 보고보다는 낮은 발생률이며,¹⁶ 내시경을 일률적으로 시행한 것이 아니라 소화기 증상이 있었던 환자에서만 내시경을 시행했기 때문에, 증상이 없는 환자 중 궤양이 있는 경우가 배제되었을 가능성으로 설명할 수 있겠다. 이번 연구에서 항혈소판제를 복용하던 중 중등도 이상의 소화기 증상이 발생한 환자에서 상부위장관 내시경을 시행했을 때의 궤양의 발견율은 48.2%로 높았다. 이러한 결과를 고려할 때, 항혈소판제 사용 중 일상 생활에 지장을 줄 정도의 소화기 증상이 있는 경우라면, 환자의 상태를 고려하여 가급적 내시경을 이용한 적극적 진단이 필요하겠고, 환자의 전신 상태가 허락하지 않는다면 프로톤 펌프 억제제의 투여를 신중하게 고려할 수 있겠다.

클로피도그렐과 프로톤 펌프 억제제 간의 약물 상호작용에 대한 논란은 아직까지 결론이 나지는 않은 상태이다.^{10,11,17} 즉, 양전자 펌프 억제제의 병합 사용이 혈소판 응집에 작용하는 클로피도그렐의 효과를 감소시킬 수 있음이 보고되었고,

사람마다 혈소판 반응성이 다양하여 스텐트 삽입 후에 사용할 경우 부작용이 발생할 가능성이 있다는 주장이 있었다.¹¹ 이번 연구에서는 출혈 후 항혈소판제 투여와 함께 프로톤 펌프 억제제를 유지한 환자는 16명이었고 이 중에서 스텐트의 재협착이나 혈전이 확인된 예는 없었다.

이번 연구의 한계점은 후향적 연구라는 데에 있으며, 따라서 대상 환자가 급성 관상 동맥 질환으로 처음 응급실에 내원한 경우, 타병원에서 복용하던 스테로이드, 비스테로이드성 항염제 등의 약물복용력에 대한 정확한 조사에 한계가 있었다. 또한, 중등도 이상의 소화기 증상이 있던 환자에서 상부위장관 내시경을 시행하였으나, 모든 환자에서 내시경을 시행한 것이 아니므로 무증상의 혹은 경한 증상의 궤양 환자가 누락되었을 가능성이 있다.

이번 연구에서는 항혈소판제 단독 및 병용요법 중 발생한 출혈률은 평균 3.8%로, 항혈소판제 추가로 인해 유의한 출혈률의 증가는 관찰되지 않았으며, 내시경 소견과 심각한 임상 경과의 차이도 관찰되지 않았다. 항혈소판제 복용 중 중등도 이상의 소화기 증상이 발생한 환자에서는 궤양의 발견율이 높아 증상이 있는 환자에서의 적극적인 진단 혹은 치료가 필요함을 보여주었다. 항혈소판제 연관 출혈군에서는 대조 출혈군에 비해 입원 기간이 유의하게 길었고 사망률이 높았으며 이는 출혈로 인한 이차적인 전신상태 악화가 원인으로 사료되었다. 따라서, 고령의 관상동맥질환 환자에서 항혈소판제 병합요법을 하는 경우에 출혈을 예방할 수 있는 대책과, 더불어 기존의 심장질환과 위장관 출혈의 심각도에 대한 위험 분류 체계(risk stratification)가 필요하겠다. 이번 연구에서는 출혈 치료와 함께 항혈소판제의 재투여시 재출혈이 발생한 예는 없었으나, 그 수가 적어 결론짓기는 어렵고, 항혈소판제의 재투여 시기 결정에 대해서는 추가의 전향적 대규모 연구가 필요하다.

요약

목적: 최근 심혈관질환 발생률이 높아지면서 항혈소판제 사용에 따른 위장관 출혈의 빈도가 증가하고 있다. 이번 연구는 아스피린 단독 및 아스피린과 다른 항혈소판제 병합 사용 중 상부위장관 출혈이 발생한 환자의 임상적 특징을 비교 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 2008년 이대목동병원에서 심혈관조영술을 받은 868명을 후향적으로 분석하였다. 이 중 약물 방출 스텐트를 삽입한 656명의 환자를 아스피린 단독(131명), 아스피린과 클로피도그렐 병합(432명), 아스피린, 클로피도그렐 및 추가 항혈소판제의 삼제병합(93명) 투여를 받은 환자군으로 분류하였다. 의무기록 및 검사 결과를 통하여 상부위장관 합병증,

내시경소견, 약물력, 동반질환, 헬리코박터균의 유무를 조사하였다. 같은 기간에 출혈로 내원한, 항혈소판제 및 비스테로이드성 항염증제를 사용하지 않은 환자를 성별 나이별로 짹지어 대조 출혈군으로 선정하였고, 항혈소판제 연관 출혈군과 내시경 소견 및 임상 경과를 비교하였다.

결과: 총 656명 환자 중에서 소화기증상은 21.1%에서 발생하였으며, 이 중 48.2%에서 궤양이 발견되었다. 출혈로 내원한 환자는 전체 환자의 3.8%였고, 아스피린 단독, 이재병합군, 삼제병합군 간의 출혈 발생률의 유의한 차이가 없었다(3.8%, 3.9% vs. 3.2%). 각 출혈군 간의 내시경 소견은 출혈의 위치, 궤양 크기 및 다발성 여부에서 유의한 차이가 없었다. 항혈소판제 연관 출혈군은 대조 출혈군과 비교하였을 때, 내시경 소견의 유의한 특징의 차이는 없었으나, 헬리코박터 감염률이 유의하게 낮았고(20.0% vs. 65.2%), 입원기간이 길었으며(16.0일 vs. 5.9일) 사망률이 높았다(28% vs. 4%). 항혈소판제 사용 중 출혈로 인한 사망의 원인에 항혈소판제의 재투여 혹은 중단이 직접적으로 관련되지 않았다. 항혈소판제는 모두 1-2주 사이에 재투여하였고, 항혈소판제 재투여 후 재출혈이 발생한 예는 없었다.

결론: 아스피린에 다른 항혈소판제를 병용 투여함으로 인한 출혈률의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나, 항혈소판제를 복용하는 환자에서 소화기증상이 발생한 경우, 궤양의 발견율이 높고 위장관 출혈이 발생했을 때, 사망률이 높으므로 적극적인 진단 및 치료를 위한 노력이 필요하다. 약물 방출 스텐트를 삽입한 환자에서 상부위장관 출혈이 멈춘 후 항혈소판제를 재투여하는 시점에 대한 연구가 앞으로 이루어져야 할 것이다.

색인단어: 위장관 출혈; 아스피린; 클로피도그렐

REFERENCES

- Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation* 2006;113:e655-e658.
- 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.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
- Patrino 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.
- 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.
- 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.
- Deepak LB, Keith AA, Ch.B, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
- 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: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-1909.
- Gillard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-260.
- Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1200-1206.
- Twomley KM, Rao SV, Becker RC. Proinflammatory, immunomodulating, and prothrombotic properties of anemia and red blood cell transfusions. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:167-174.
- Biondi-Zoccali 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.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-2130.
- Seddighzadeh A, Wolf AT, Parasuraman S, et al. Gastrointestinal complications after 3 months of dual antiplatelet therapy for drug-eluting stents as assessed by wireless capsule endoscopy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:171-176.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.