항혈전제 복용과 상부위장관 출혈의 빈도와 임상 양상

이완식^{1,2}

전남대학교 의과대학 내과학교실¹, 화순전남대학교병원 내과²

Incidence and Clinical Characteristics of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Antithrombotic Therapy

Wansik Lee^{1,2}

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School¹, Gwangju, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital², Hwasun, Korea

Article: Severe Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients on Antithrombotic Therapy (Korean J *Helicobacter* Up Gastrointest Res 2017;17:33-38)

소화성 궤양과 연관된 위장관 출혈은 최근 항혈소판제의 사용 증가에 기인하여 줄어들지 않고 있다. 이는 소화성 궤양 발생의 주된 위험 인자인 *Helicobacter pylori* 감염이 감소하여 소화성 궤양으로 인한 사망과 합병증이 점차 감소하고 있는 것과는 대조적이다.^{1,2} 반면 아스피린(aspirin)을 포함한 비스테로이드성 진통소염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs)에 의한 궤양과 합병증은 오히려 상승하고 있다.³ 인구의 고령화가 진행되면서 심뇌혈관질환에 대해 관상동맥 조영술 및 스텐트 삽입술이 많이 시행되면서 2개 이상의 항혈소판제의 병합요법이 증가하고 있다.^{4,5}

아스피린은 cyclooxygenase (COX)를 차단하여 프로스타글란딘(prostaglandin) 합성을 억제한다. 혈소판의 COX-1을 불활성화시켜 효과가 나타나지만 위장관 점막 보호 작용을 하는 프로스타글란딘이 같이 영향을 받아 소화성 궤양을 일으키는 원인이 된다.⁶ 혈전을 예방하고 심혈관 질환의 재발과 사망을 감소시킬 목적으로 저용량의 아스피린 예방 치료가 광범위하게 시행되고 있다.⁷ 과거 위장관 출혈의 병력이 있거나 소화성 궤양의 합병증의 위험인자가 있는 경우에는 출혈의 위험성이 올라가서 주의를 요한다.

와파린(warfarin)은 정맥의 혈전을 예방하기 위해서 오랫동안

안 사용되고 있는 항응고제이다. 환자마다 치료 용량 결정이 힘들고 지속적으로 모니터링을 해야 하는 약제로서 위장관 출혈에 대한 위험성뿐만 아니라 내시경적 시술을 고려할 때 일시 중단을 고려해야 하는 경우가 많다.⁸ 최근에는 새로운 경구용 항응고제(novel, or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOAC)가 확대 사용되고 있어 고려해야 할 항응고제의 범위가 넓어지고 있다.^{9,10}

이번에 발표된 Kwak 등¹¹은 항혈전제 처방을 받고 복용한 환자들 중 내시경 지혈술을 필요로 하는 위장관 출혈이 발생한 환자를 대상으로 항혈전제의 종류에 따른 위장관 출혈의 원인을 분석하고 내시경 지혈술의 성적을 단일기관 후향적 연구를 시행하였다. 5년간 항혈전제를 복용한 전체 환자 수는 59,773명이었으며 이중 상부위장관 출혈로 내시경 지혈술을 받은 환자는 125명(0.21%)이었다. 출혈은 60대, 70대 고령의 남자 환자가 많았다. 항혈전제 복용의 적응증은 심뇌혈관질환이 대부분이었다. 항혈전제를 2가지 이상 복용하는 환자가 47.2%로 많았고 와파린을 복용한 5,743명 중 29명(0.5%)에서 출혈하여 아스피린과 clopidogrel을 복용한 군에 비해 높았다. 위장관 출혈의 원인은 위궤양이 62.4%로 십이지장궤양(12.0%)에 비해서 높은 빈도를 보였다. 내시경 지혈술은 모든 경우에서 성공적이었고 출혈과 연관된 사망은 없었다.

항혈전제의 복용은 전세계적으로 증가하는 추세이다. Taha 등¹²의 보고에 의하면 위장관 출혈의 증가가 항혈전제 복용의 증가와 관련이 있음을 시사하고 있다. 아스피린과 상부위장관 출혈에 대한 메타분석 자료를 보면 중대한 위장관 출혈의 발생

Received: February 6, 2017 Revised: February 13, 2017 Accepted: February 13, 2017

Corresponding author: Wansik Lee

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, 322 Seoyang-ro, Hwasun-eup, Hwasun 58128, Korea

Tel: +82-61-379-7603, Fax: +82-61-379-7628, E-mail: iliad@jnu.ac.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

률은 대조군과 비교하여 아스피린 복용군에서 높은 위험도 (2.07)를 보였다.¹³ 기타 연구에서도 항혈전제 복용과 위장관 출혈의 위험은 증가 경향을 보인다.¹⁴ 항혈전제의 종류와 수량에 따라 출혈의 위험도도 다르게 예측된다. 단독 요법보다는 두 가지 이상의 병용요법이 위험도가 높았다.¹⁵ 병용요법의 위험도는 각각의 항혈전제의 위험도의 합보다 높았으며 약물 상호작용의 영향에 기인한 것으로 생각되었다.¹⁶ 와파린의 경우 국제 표준 단위, INR에 따라 특히 INR이 4 이상인 경우 출혈위험도가 급격하게 증가하였다. 따라서 와파린 복용 환자에서는 더욱 세심한 모니터링이 강조된다. 또한 소화성 궤양의 과거력이 있는 경우에 위장관 출혈에 대해 더욱 주의가 필요하다.

이 연구에서 항혈전제로 인한 출혈은 주로 위궤양에 의한 것이었다. 연구대상과 방법의 차이에 의해 차이가 날 수 있는데 내시경 지혈술이 필요했던 기타 연구에서도 위궤양 출혈이 가장 많게 보고되었다. 다음으로 십이지장궤양, 미란성 식도염 등의 순이었다.

상부위장관 출혈의 내시경 치료는 일차적 치료로 추천된다. 내시경 지혈술의 성적에 대한 메타분석에서 지혈술은 급성 출혈과 혈관이 노출된 경우 효과적이었으며, 두 가지 이상의 다중 요법은 에피네프린 단독 요법에 비교하여 사망률에는 유의한 차이가 없었으나 재출혈과 수술에 대해서는 유의하게 효과적이었다.¹⁷

이 연구에서 몇 가지 제한점을 들자면 우선 연구대상이 위장관 출혈이 발생한 환자에서 내시경 지혈술을 받은 환자만을 대상으로 한 선택적 편향을 들 수 있다. 내시경 치료가 필요한 중증의 환자만 포함되었기 때문에 내시경 지혈술 이외의 치료를 받은 경우, 하부 위장관 출혈을 보인 경우 등은 제외되어 반영이 되지 않았을 개연성이 있다. 그리고 처방 코드를 이용한 후향적 연구로 출혈에 영향을 주는 임상적 요인과 출혈의 과거력, 약물 용량과 복용력에 대한 평가가 고려되지 않았고, 단일 임상기관의 코호트로서 일반 환자에게 적용이 힘든 점도 있다.

그럼에도 불구하고, 항혈전제의 복용과 주요 부작용 중 하나인 출혈의 위험이 증가하는 시점에서 국내 연구는 매우 부족한 실정으로 이러한 점에서 Kwak 등¹¹의 연구는 의미가 크다고 생각한다. 저자들은 내시경 지혈술을 필요로 할 정도의 중대한 위장관 출혈을 보이는 환자에서 발생 빈도 및 임상적인 특징을 파악하였고, 향후 다른 연구에 방향을 제시할 수 있는 결과로 생각된다.

결론적으로 노인성 질환 및 만성 질환, 특히 심뇌혈관질환의 빈도가 증가하고 예방 목적의 항혈전제 사용이 확대되면서 인구의 고령화로 인한 위장관 점막의 취약성과 맞물려 소화성 궤양의 출혈이 계속 늘어날 것으로 예측된다. 항혈전제를 복용하는 고위험 환자의 경우 비특이적 증상 후 갑작스런 중대한 출

혈을 보일 수 있으므로 주의 및 예방이 필요하겠다. 향후 다기관 연구를 통해 항혈전제와 상부위장관 출혈의 빈도 및 현황에 대해 보다 자세한 연구가 필요한 실정이다.

REFERENCES

1. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-946.
2. Wang AY, Peura DA. The prevalence and incidence of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease and upper gastrointestinal bleeding throughout the world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:613-635.
3. Manuel D, Cutler A, Goldstein J, Fennerty MB, Brown K. Decreasing prevalence combined with increasing eradication of *Helicobacter pylori* infection in the United States has not resulted in fewer hospital admissions for peptic ulcer disease-related complications. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1423-1427.
4. 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.
5. 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.
6. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;220:124-127.
7. Dickinson JP, Prentice CR. Aspirin: benefit and risk in thromboprophylaxis. *QJM* 1998;91:523-538.
8. Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig Endosc* 2014;26:1-14.
9. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. New anticoagulant and antiplatelet agents: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:187-195.
10. Parekh PJ, Merrell J, Clary M, Brush JE, Johnson DA. New anticoagulants and antiplatelet agents: a primer for the clinical gastroenterologist. *Am J Gastroenterol* 2014;109:9-19.
11. Kwak JH, Kim CY, Kim HJ, et al. Severe upper gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic therapy. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:33-38.
12. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs-a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:285-289.
13. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-638.
14. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Champion K. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:84-89.

15. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
16. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351.
17. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47.