

진료지침 레터 - 약제 연관 소화성궤양의 임상 진료지침 개정안 2020

비스테로이드 소염제를 장기간 투약하는 고위험 환자의 소화성궤양 및 합병증 예방

항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 투약을 권고한다 (권고 강도: 약하게 권고 근거 수준: 낮음).

해설 - Key evidences and messages

1. 항혈전제(antithrombotics)는 항응고제(anticoagulants)와 항혈소판제(antiplatelets)로 나눌 수 있고 대표적인 항응고제는 vitamin K antagonist가 사용되고 있으며 최근에는 direct-acting oral anticoagulants (DOAC)도 혈색전증의 치료와 예방에 널리 사용되고 있습니다. 이 중 항응고제의 사용은 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며 사망률 또한 1-13%로 보고되고 있습니다.¹
2. 양성자 펌프 억제제는 소화성궤양, 비정맥류 상부위장관출혈(non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage)의 치료에 사용되어왔는데, 그 이유는 위산이 장관의 점막 손상의 가장 주요한 위험 인자이고, 출혈 시 혈소판 응집(platelet aggregation)을 억제하여 혈전용해(clot lysis)를 유도하기 때문입니다.
3. 항궤양 약제 병용 투약을 통해 항응고제 연관 위장관 출혈의 발생 위험 효과를 분석한 총 6건의 후향적 코호트 연구(3건의 환자-대조군 연구와 3건의 관찰 연구)가 체계적 문헌고찰을 통해 검색되었습니다.¹ 와파린(warfarin)과 연관된 상부위장관 출혈에 대한 공동위험비(risk ratio)는 0.56 ([95% CI 0.38-0.83], I^2 0%)으로 양성자 펌프 억제제를 사용할 경우 약제를 사용하지 않았을 때와 비교하여 상부위장관 출혈 발생 위험이 44% 감소하는 것으로 분석되었습니다(Figure 1). 이러한 상부위장관 출혈에 대한 효과는 히스타민 2 수용체 차단제에서는 확인이 되지 않았으며 하위집

단 분석에서도 동일하게 양성자 펌프 억제제에서만 상부위장관 출혈 발생 위험이 감소하는 것으로 분석되었습니다.

4. 각 개별 연구를 살펴보면 기존에 환자 개인이 갖고 있는 위장관 출혈의 위험인자에 따라 양성자 펌프 억제제로 인한 상부위장관 출혈의 발생 위험 감소 효과가 다르고, 위산분비 억제 효과가 상대적으로 낮은 히스타민 2 수용체 차단제에서 이런 효과를 보이지 않는 것으로 미루어 궤양출혈의 고위험군의 연구집단 내 등록 여부 및 정도에 따라 효과크기의 강도가 결정될 것으로 추측됩니다. 하지만 비스테로이드소염제나 아스피린과 달리 항응고제는 궤양유발약제가 아니라는 것과 항응고제로 인한 위장관 출혈의 기전이 정확히 알려져 있지 않다는 것을 주지해야 합니다. 또한 양성자 펌프 억제제의 용량과 기간에 대한 권고를 확정할 만한 증거가 없으며 와파린의 경우 CYP3A4 대사효소를 양성자 펌프 억제제와 공유하고 있고 CYP2C19 다형성 (polymorphism)에 따라 병용투약 시 와파린 농도를 상승시킬 수 있음을 고려해야 합니다.
5. 와파린 이외의 항응고제는 2건의 다비가트란(dabigatran) 연관 위장관출혈 연구가 포함되었는데, 이 연구는 상부위장관 출혈인지 하부위장관 출혈인지 구별할 수 없었고, 항궤양 약제 또한 양성자 펌프 억제제와 히스타민 2 수용체 차단제를 구별할 수 없었습니다. 다비가트란 연관 위장관 출혈에 대한 공동위험비는 0.78 ([95% CI 0.44-1.37], I^2 81.8%)로 항궤양 약제에 의한 위장관 출혈 발생 위험 감소가 확인되지 않았습니다.
4. 이상을 요약하면, 항응고제를 복용하는 환자에서 소화성궤양 출혈의 고위험군은 상부위장관 출혈을 예방하기 위해 양성자 펌프 억제제 투약을 권고합니다. 다만 와파린과 양성자 펌프억제제의 병용투약 시 먼밀한 프로트롬빈 타임(prothrombin time)의 추적 검사와 와파린의 용량 조절이 필요하며, DOAC의 경우 양성자 펌프 억제제의 투약을 권고할 만한 증거가 부족합니다. 본 분석에 등록된 연구의 개수가 적고 모두 후향적 연구임을 고려할 때 증거수준과 권고수준이 낮으며, 무작위 대조군 연구가 가능한 주제이기 때문에 확증적인 결론을 내리기 어렵습니다.

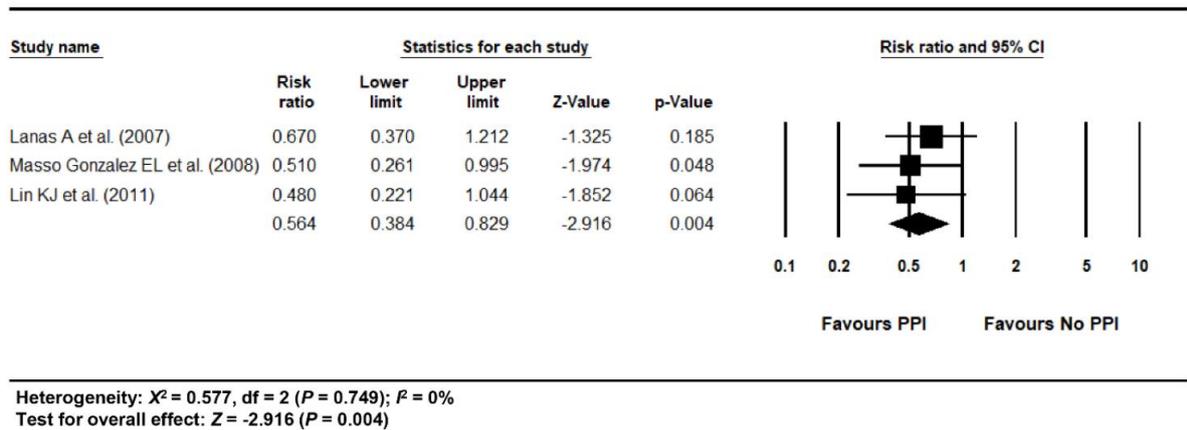


Figure. Proton pump inhibitor and dicumarinics-related upper gastrointestinal bleeding. The size of each square is proportional to the study's weight. Diamond is the summary estimate from the pooled studies (random effect model).

참고문헌

1. Bang CS, Joo MK, Kim BW, et al. The Role of Acid Suppressants in the Prevention of Anticoagulant-Related Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gut Liver 2020 Jan 15;14:57-66.
2. Joo MK, Park CH, Kim JS, et al. Clinical Guidelines for Drug-induced Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition. Korean J Gastroenterol 2020;76:108-133.

(한림의대 소화기내과- 방창석)