

## Clopidogrel 약물 상호 작용이 심혈관계 질환 예방 효과 및 부작용에 미치는 영향

김성희 · 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원, 서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12, 우)140-7

### Effects of Drug Interaction with Clopidogrel on Cardiovascular Events and Side Effects

Sung Hee Kim and Sukhyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Clopidogrel is used to reduce the risk of cardiovascular events in patients with atherosclerosis documented by recent ischemic stroke, recent myocardial infarction (MI), or established peripheral arterial disease (secondary prevention). Clopidogrel is metabolized by CYP3A4, and the active metabolites inhibit platelet aggregation. The purpose of this study was to assess clopidogrel only versus clopidogrel + others (aspirin, CYP3A4 inhibitor, and CYP3A4 inducer) in terms of cardiovascular events and bleeding complications. We reviewed the charts of patients who visited between August 1, 2002 and August 31, 2003, retrospectively. Total 72 patients were included and they consisted of 5 groups; clopidogrel group (n=36), clopidogrel + aspirin group (n=11), clopidogrel + CYP3A4 inhibitor group (n=15), clopidogrel + aspirin + CYP3A4 inhibitor group (n=6), clopidogrel + CYP3A4 inducer group (n=4). The primary endpoints at 6 months, 12 months were the composite of cardiovascular (CV) events. The secondary endpoint was the incidence of bleeding events at 6months, and 12months. At 12months, the primary endpoint was not significantly different among the five groups (p=0.056). In comparison of two groups as clopidogrel only versus clopidogrel + others (aspirin, CYP3A4 inhibitor, and CYP3A4 inducer), the primary endpoint was significantly different (p=0.02). The CV events were increased in the clopidogrel + others group. The secondary end point was not significantly different among the five groups (p=0.52). However, time to bleeding events was 230.8 in the clopidogrel group and 74.7 in the clopidogrel + others group (p = 0.046). In conclusion, clopidogrel interaction with aspirin, CYP3A4 inhibitor, and CYP3A4 inducer affected cardiovascular events and bleeding events. Drug interaction of clopidogrel with concurrent medications should be considered cautiously.

□ Key words - clopidogrel, cardiovascular events, bleeding events

Clopidogrel은 MI(Myocardial infarction), ischemic stroke 를 경험한 동맥 경화증 환자나 cardiovascular events (fatal or non-fatal ischemic stroke, myocardial infarction, other vascular deaths) 감소를 위하여 2차적 예방 목적으로 사용되고 있다.<sup>1,2,3)</sup>

Clopidogrel은 thienopyridine 유도체로서 구조적으로 ticlopidine과 유사한 혈소판 응집 저해제이다. Clopidogrel은 간에서 활성체로 전환되어 혈소판 응집 저해 작용을 나타낸다. 이 활성체는 ADP 수용체와 비가역적인 결합을 하여 platelet fibrinogen receptor(Gp II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>)의 전환을 억제한다.

<sup>4,5,6)</sup> clopidogrel은 ticlopidine에 비해 안전하고 순응도가 우수할 뿐만 아니라 혈소판 억제 효과도 유사하다. 또한 clopidogrel 300mg 부하용량(loading dose) 투여는 현저하게 출혈 위험을 증가시키지 않는다.<sup>3)</sup>

CAPRIE 연구에서 clopidogrel은 aspirin보다 cardiovascular events 위험도를 효과적으로 감소 시켰다.<sup>2)</sup> Clopidogrel은 aspirin과 비교 시 cardiovascular events를 상대적으로 8.7% 더 감소 시키며 심근경색보다 뇌졸중의 위험도를 더 감소하였다. 또한 두 약물을 병용 투여시 cardiovascular events 예방 효과가 증가 하였다. Aspirin이 cyclooxygenase를 저해함으로써 혈소판 응집을 억제하는 반면, clopidogrel은 ADP 의존성 작용 기전을 통해 혈소판 응집을 억제하여 두 약물은 항혈소판 작용에 부가적인 효과를 나타낸다.<sup>7)</sup>

PCI-CURE 연구에서는 unstable angina 또는 non-Q-wave MI 환자에 대해 aspirin 단독 요법과 aspirin과 clopidogrel의 병용 요법에 대한 효과와 부작용을 비교하였다. Aspirin

Correspondence to : 이숙향 Pharm. D.  
숙명여자대학교 임상약학대학원  
서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12  
(우140-742)  
Tel: 02-710-9579, Fax: 02-712-9725  
E-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

과 clopidogrel 병용 투여시 stroke에 대한 위험률이 1.5% 감소 하였으나 출혈 부작용은 aspirin을 단독으로 투여 보다 많이 발생하였다.<sup>8,9)</sup>

Clopidogrel은 ticlopidine보다 강한 혈소판 응집 억제 효과가 있으며, onset time이 빠르다.<sup>3,10)</sup> Clopidogrel의 안전성은 aspirin과 유사하며, 설사나 발진 등은 aspirin에서 보다 더 자주 나타나지만, 출혈 부작용은 aspirin보다 빈도가 적다. Clopidogrel 투여는 혈소판 감소증이 거의 나타나지 않기 때문에 ticlopidine처럼 혈액 검사 모니터링을 권장하지는 않는다.<sup>11)</sup>

또한 ticlopidine은 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)를 1600-5000명당 1명의 비율로 발생하지만, clopidogrel은 보고가 거의 없는 안전성을 보이고 있어 기존에 많이 사용하던 ticlopidine을 clopidogrel로 대체 사용하고 있다.<sup>12,13)</sup>

최근 발표된 연구 중 clopidogrel이 atorvastatin에 의해 혈소판 응집 억제 작용이 감소된다는 보고가 있었다.<sup>14,15,16,17)</sup> Clopidogrel이 CYP3A4에 의해 대사되며<sup>18)</sup>, CYP3A4 저해제인 atorvastatin에 의해 clopidogrel의 혈소판 응집 작용이 경쟁적으로 저해를 받는다고 설명하였다.

위 연구에 의해 clopidogrel이 atorvastatin에 의해 혈소판 응집 효과가 감소된다는 사실이 보고되었지만, clopidogrel과 CYP3A4 관련 약물 병용 투여시 clopidogrel 효과인 cardiovascular events 감소에 미치는 영향이나 출혈 부작용에 대한 보고가 없다.

이 연구에서는 clopidogrel과 CYP3A4 관련 약물과 혹은 aspirin과 병용 투여시 cardiovascular events와 bleeding에 미치는 효과를 알아 보고자 한다. 본 연구의 1차 목적은 각 그룹간의 cardiovascular events 발생률 및 발생 시점 발생 부위의 차이를 비교 분석 하고자 하였으며, 2차 목적은 각 그룹간에 clopidogrel의 가장 큰 부작용인 출혈 발생률 및 발생 시점, 출혈 종류의 차이를 비교 분석 하고자 하였다. clopidogrel 단일 투여와 타 약물과의 병용 투여의 두 그룹으로 구분했을 때의 cardiovascular events와 bleeding events의 발생률도 비교 분석 하고자 하였다.

## 연구방법

### 연구대상

2002년 8월 1일 부터 2003년 8월 31일까지 인하대 병원에서 clopidogrel 75mg을 복용한 환자를 대상으로 환자의 입원, 외래 기록을 검토하여 후향적 방법으로 자료를 수집하였다. Clopidogrel 단일 투여, aspirin, CYP 3A4 inhibitor, CYP3A4 inhibitor + aspirin, CYP3A4 inducer 병용 투여 그룹을 각각 Group I, II, III, IV, V로 구분하였다.

#### 1) 포함기준

만 18세 이상 clopidogrel을 투여 받은 환자로 1년 동안 추적 관찰이 가능한 환자로 하였다.

#### 2) 제외기준

만 18세 이하, aspirin, clopidogrel 외에 다른 항혈소판제 및 항혈액응고제를 추가적으로 복용한 환자는 제외하였다. 혈액 검사에서 혈소판감소증( $< 150,000/mm^3$ ) 환자나 심한 간 질환(ALT, AST  $>$  normal upper limit의 3배) 또는 신장 질환(serum creatinine  $> 2$  mg/dl) 환자는 제외하였다. 또한 clopidogrel 복용 전부터 지속적 혹은 간헐적 출혈이 있는 환자는 제외하였다.

### 자료 수집 및 평가 내용

본 연구에서는 clopidogrel 복용 환자의 입원, 외래 의무 기록지로 약력을 조사하여 clopidogrel, clopidogrel + aspirin, clopidogrel + CYP3A4 inhibitor, clopidogrel + CYP3A4 inducer + aspirin, clopidogrel + CYP3A4 inducer 약물 그룹(Group I, II, III, IV, V) 으로 나누고 각 그룹별 환자들의 기본 특징을 분석하기 위해 다음과 같은 항목을 수집하였다.

첫째, 환자의 기본 특징을 분석하기 위해 각 그룹별 환자의 성별, 연령을 기록하고, 공존 질환 및 이전에 경피적 관상 동맥 성형술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, 이하 PTCA) 여부 및 이전에 심근경색 경험 여부를 조사하였다.

둘째, cardiovascular events가 발생하는 시점 및 6개월, 12개월에서의 cardiovascular events의 발생률, 발생 부위에 대해 비교 평가 하였다. cardiovascular events는 사망, 협심증, 심근 경색증(Q - wave 또는 non Q - wave), 뇌졸중, 혈관재관류(revascularization)를 포함하였다. 협심증은 의무 기록지에 chest pain(+), angina(+)로 기록 되어 있는 경우로 하였고, 심근경색증은 creatine kinase(CK), CK-MB, LDH, AST 농도가 정상 상한치의 2배 이상 증가한 경우로 하였고,<sup>2,14)</sup> 뇌졸중은 뇌출혈이나 뇌경색이 발생했을 경우로 정의하였다. 혈관재관류(revascularization)는 스텐트 삽입술 후 CABG(Coronary Artery Bypass Grafting)나 PTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)를 재수술 받는 경우로 정의하였다. 스텐트재협착(restenosis)은 스텐트를 삽입하고 6개월이 지난 후에 추적 관상 동맥 조영술을 시행한 환자를 대상으로 스텐트를 삽입한 관상 동맥 내시경이 관상 동맥 조영술에서 50% 이상 좁아진 경우로 정의 하였다.<sup>2,3)</sup>

셋째, 출혈 부작용을 평가하기 위해 임상 병리 검사 결과 중 혈액학적 자료인 hemoglobin(Hb), hematocrit(Hct), platelet(Plt), hematuria와 PT, aPTT, INR을 clopidogrel 복용 전과 6개월 후, 12개월 후의 검사치를 수집하였다.

혈액학적 자료 외에 출혈의 발생 부위에 따라서 major bleeding과 minor bleeding으로 분류하였다. Major bleeding은 뇌내 출혈(intracranial hemorrhage), 수혈을 요하는 출혈, 안구내 출혈, 소화관 출혈, 혈소판 감소증( $< 100,000/mm^3$ ), 대퇴 동맥 삽입 부위의 출혈, hemoglobin의 수치가 baseline과 비교하여 3 g/dl 이상의 감소가 있을 경우, 또는 출혈량

3 unit 이상, 수축기 혈압 < 90mmHg, 심한 빈혈의 세 가지 중 2개 이상을 만족할 경우로 정의 하였다. Minor bleeding 은 혈뇨, 혈변, 구강내 출혈 등의 major bleeding 외에 다른 출혈로 정의하였다.<sup>8,9</sup>

### 분석 방법

각 그룹의 환자의 특성을 t-test, ANOVA와 chi-square test로 비교하였다. 각 그룹에서 cardiovascular events와 출혈 부작용의 발생률은 환자 수와 백분율로 나타내고 그룹간 비교는 chi-square test로 하였다. 통계적 방법은 SPSS (version 11.5)의 t-test와 ANOVA를 이용하였고, *p*-value 0.05이하를 통계적 유의 수준으로 하였다.

## 연구결과

### 연구대상

2002년 8월 1일부터 2003년 8월 31일까지 clopidogrel 75mg 을 복용한 환자로서 분석이 가능한 환자 72명 중 clopidogrel 의 단독 투여군은 36명, 타 약물과 병용 투여한 군은 36명이 었다. 타 약물과 clopidogrel 병용 투여군 36명 중 aspirin 군 (Group II)은 11명, CYP3A4 inhibitor군(Group III)은 15명, CYP3A4 inhibitor + aspirin군(Group IV)은 6명, CYP3A4 inducer군(Group V)은 4명 이었다. CYP3A4 inhibitor로는

bromocriptine, atorvastatin, paroxetine, cimetidine, verapamil, sertraline, diazepam을 병용 투여하였고, CYP3A4 inducer로는 primidone, carbamazepine을 병용 투여하였다.

### 환자의 특성

대상 환자의 기본적인 특징으로 각 그룹간 환자의 나이, 성별, PT, aPTT, INR, Hb, Plt, Hct 등의 기본적인 특성은 유의한 차이가 없었다. Group I의 평균 연령은 62.6±1.6세 로 가장 낮았고, 대부분이 60대 중반이었다. 성비는(Female/Male-%) 대부분 남성이 여성보다 많았으며, Group III에서는 여성이 남성의 비율보다 높았다. PT, aPTT, INR, Hb, Plt, Hct는 그룹별로 약간씩의 차이는 있었으나 정상 수치 이내에 있었으며 그룹간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 심근경색 병력, PTCA 병력, 공존 질환의 차이는 각 그룹간 차이가 없었다(Table 1).

### Cardiovascular (CV) events 발생 비율

CV events 발생 비율을 clopidogrel 단일 투여군(Group I)과 clopidogrel과 타 약물과의 병용 투여 군(Group II, III, IV, V)의 두 그룹으로 나누어 살펴보았다. Clopidogrel 단일 투여군 에서는 8명(22%), clopidogrel과 타 약물 병용 투여 군에서는 17명(47%)에서 CV events가 발생하였다(*p*=0.02). Clopidogrel 단일 투여군, clopidogrel과 타 약물 병용 투여

Table 1. Baseline characteristics of patients

characteristics	Group I (n = 36)	Group II (n = 11)	Group III (n = 15)	Group IV (n = 6)	Group V (n = 4)	P value
Age - yr	62.6 ± 1.6	64.5 ± 3.4	65.8 ± 1.9	63.7 ± 4.2	70.5 ± 3.2	0.52
Sex (F/M) - %	38.8/61.2	18.2/81.8	53.3/46.7	33.3/66.7	50/50	0.47
PT - sec	14.2 ± 1.1	13.2 ± 0.3	13.2 ± 0.2	13.2 ± 0.3	13.0 ± 0.1	0.88
aPTT - sec	36.4 ± 1.9	36.6 ± 1.7	37.0 ± 1.5	34.4 ± 2.2	31.5 ± 4.3	0.73
INR	1.09 ± 0.04	1.06 ± 0.03	1.06 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.03 ± 0.02	0.95
Hb	13.4 ± 0.3	13.8 ± 0.8	11.9 ± 0.6	13.6 ± 0.4	13.6 ± 1.0	0.13
Plt	232 ± 11	221 ± 27	270 ± 36	228 ± 20	203 ± 32	0.54
Hct	39.8 ± 0.9	41.2 ± 2.0	35.2 ± 1.6	39.9 ± 1.2	39.8 ± 3.2	0.08
Prior infarction - No. (%)	29 (80.6)	10 (90.9)	12 (80)	6 (100)	2 (50)	0.31
Prior PTCA - No. (%)	7 (19.4)	5 (45.5)	1 (6.7)	2 (33.3)	0 (0)	0.11
공존질환 - No.						0.16
Coronary Heart - Disease	5	7	0	2	0	
Congestive Heart - Failure	1	0	1	0	0	
Atrial fibrillation	0	0	1	0	1	
Hypertension	18	3	6	3	2	
Diabetes	9	3	7	1	0	
Hyperlipidemia	2	0	0	1	0	

\*group I = clopidogrel

group II = clopidogrel + aspirin

group III = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor

group IV = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor + aspirin

group V = clopidogrel + CYP3A4 inducer

군에서 각각 stroke(4명, 6명), Congestive heart failure (CHF) (1명, 2명), restenosis(3명, 3명) 이 발생하였고, 타 약물과 병용 투여 군에서만 unstable angina 2명, cerebral infarction이 4명 발생하였다. Myocardial infarction (MI)은 두 그룹 모두 나타나지 않았다.(Table 2, Fig. 1)

Clopidogrel 투여 군을 Group I, II, III, IV, V으로 분류 하여, 다섯 그룹간 CV events 발생률을 비교 하였다. Clopidogrel 군(Group I)에서는 8명(22%), aspirin 군(Group II)에서는 5명(45%), CYP3A4 inhibitor 군(Group III)에서는 9명(60%), aspirin + CYP3A4 inhibitor 군(Group IV)에서는 3명(50%) 발생 하였고, CYP3A4 inducer 군(Group V)에서는 CV events가 발생하지 않았다.( $p=0.056$ )(Table 2, Fig. 2)

CV events가 발생하는 시점은 clopidogrel 단일 투여 시 평균 122.8±74일, clopidogrel과 타 약물과 병용 투여 시 144.5±99일에 나타났고, clopidogrel 단일 투여, 타 약물과 병용 투여 군은 clopidogrel 투여 16일에 CV events가 처음 발생하였다.

CV events발생 부위를 뇌와 심장으로 나누어 살펴보았다. Group I은 각각 (4명, 4명), Group II는 (2명, 3명), Group III은 (6명, 3명), Group IV는 (1명, 2명) 나타났고, Group V에서는 나타나지 않았다. CV events발생 부위의 차이는  $p=0.68$ 로 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3).

**Bleeding events 발생률**

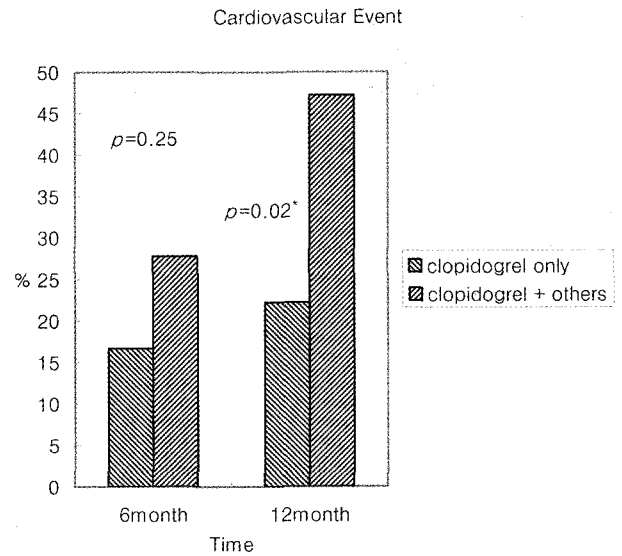
Bleeding event 발생률을 clopidogrel 단일 투여군(Group I)과 clopidogrel과 타 약물과의 병용 투여군(Group II, III, IV, V)의 두 그룹으로 나누어 살펴 보았다. Clopidogrel 단

**Table 2. Cardiovascular events at 12months of clopidogrel treatment**

	stroke	CHD	restenosis	CHF	total
<b>Clopidogrel only</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
Group I	4	0	3	1	8
<b>Clopidogrel + others</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>17</b>
Group II	3	1	1	0	5
Group III	6	1	0	2	9
Group IV	1	0	2	0	3
Group V	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>25</b>

\*Group I / II / III / IV / V  $p=0.056$   
 Clopidogrel / clopidogrel+others  $p=0.02^*$   
 \*CHD = coronary heart disease

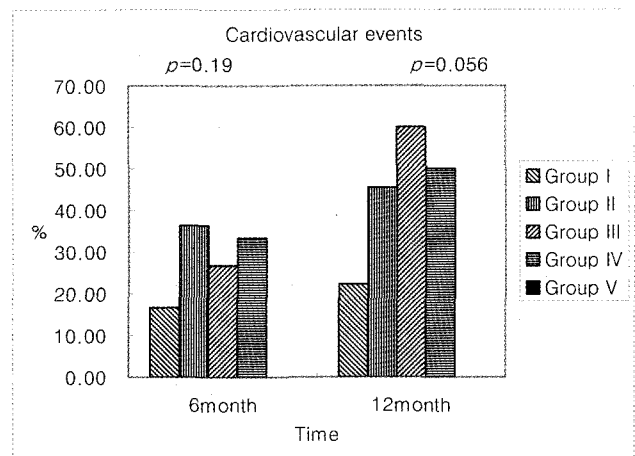
\*group I = clopidogrel  
 group II = clopidogrel + aspirin  
 group III = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor group IV = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor + aspirin  
 group V = clopidogrel + CYP3A4 inducer



**Fig. 1. Cardiovascular event of clopidogrel treatment: stroke, CHD, MI, restenosis.**

일 투여 군에서는 15명(41%), clopidogrel과 타 약물과의 병용 투여 군에서는 19명(52%)에서 bleeding events가 발생 하였다 ( $p=0.34$ ). Minor bleeding은 각각(7명,12명), major bleeding은 (8명, 7명)에서 발생하였다.(Table 4, Fig. 4)

Clopidogrel 투여 군을 Group I, II, III, IV, V로 분류하여 다섯 그룹간 bleeding events 발생 비율을 비교하였다. Group I에서는 15명(41%), Group II에서는 5명(45%), Group III에서는 9명(60%), Group IV에서는 2명(33%), Group V에서는 3명(75%)에서 bleeding events가 발생 하였다( $p=0.45$ ) (Table 4, Fig. 3).



\* group I = clopidogrel  
 group II = clopidogrel + aspirin  
 group III = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor  
 group IV = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor + aspirin  
 group V = clopidogrel + CYP3A4 inducer

**Fig. 2. Cardiovascular events of each group with clopidogrel treatment : stroke, CHD, MI, restenosis.**

**Table 3. Site of cardiovascular events at 12months of clopidogrel treatment**

	Brain	Heart	Total
Group I	4	4	8
Group II	2	3	5
Group III	6	3	9
Group IV	1	2	3
Group V	0	0	0
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>25</b>

\*group I = clopidogrel  
 group II = clopidogrel + aspirin  
 group III = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor  
 group IV = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor + aspirin  
 group V = clopidogrel + CYP3A4 inducer

**Table 4. Bleeding events at 12months of clopidogrel treatment**

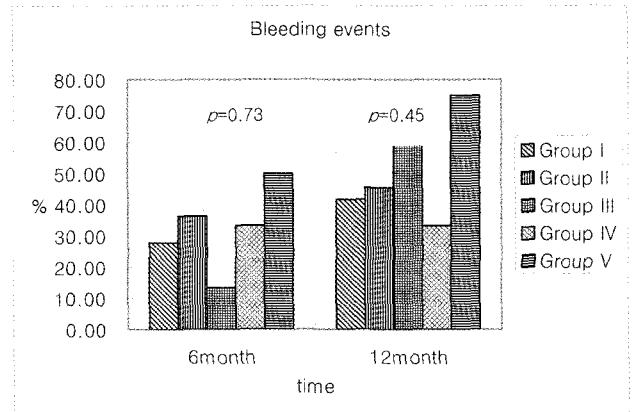
	Minor bleeding	Major bleeding	total
<b>Clopidogrel only</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>15</b>
Group I	7	8	15
<b>Clopidogrel + others</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>19</b>
Group II	2	3	5
Group III	7	2	9
Group IV	2	0	2
Group V	1	2	3
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>34</b>

\*group I = clopidogrel  
 group II = clopidogrel + aspirin  
 group III = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor  
 group IV = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor + aspirin  
 group V = clopidogrel + CYP3A4 inducer

각 그룹간 minor bleeding, major bleeding은 Group I에서(7명, 8명), Group II(2명, 3명), Group III(7명, 2명), Group IV(2명, 0명), Group V(1명, 2명) 에서 발생하였다 (Table 4). Minor bleeding은 혈뇨, 혈변 등이 대부분이고, major bleeding은 GI bleeding, ICH(Intracranial hemorrhage)가 대부분이었다.

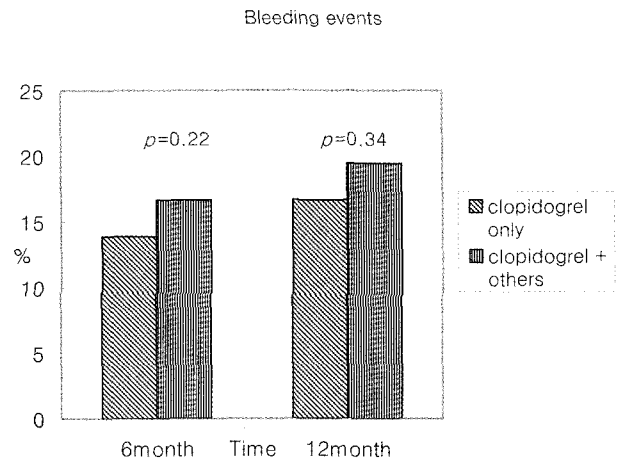
Bleeding events가 발생하는 시점은 clopidogrel 단일 투여시 평균 230.8±120 일로 나타났고, clopidogrel과 타 약물 병용 투여시 74.7±95일로 나타났으며 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다(p=0.046). Clopidogrel 단일 투여시 14일만에 최초로 bleeding이 나타났으며, clopidogrel과 타 약물 병용 투여시 10일만에 최초로 bleeding이 나타났다.

Bleeding event 외에 혈액학적 자료인 Hb, Hct, aPTT, PT, INR, Plt의 변화를 6개월, 12개월에서의 시점에서 비교하였다. Hgb는 clopidogrel 단일 투여와 clopidogrel과 타 약물 병용 투여시 6개월에서는(0.14 g/dl, 0.48 g/dl) 감소하였고, 12개월에서는 단일 투여 군에서는 base-line보다 약간 증가 하였으나 clopidogrel과 타 약물 병용 투여시 2.15 g/dl



\* group I = clopidogrel  
 group II = clopidogrel + aspirin  
 group III = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor  
 group IV = clopidogrel + CYP3A4 inhibitor + aspirin  
 group V = clopidogrel + CYP3A4 inducer

**Fig. 3. Bleeding events of each group with clopidogrel treatment.**



**Fig. 4. Bleeding events of clopidogrel treatment.**

감소되어 정상 수치(13-17 g/dl) 보다 낮게 나타났다.

Hct는 clopidogrel 단일 투여와 타 약물 병용 투여시 6개월에서는(0.6%, 3.34%) 감소하였고, 12개월에서는 단일 투여 군에서는 base-line보다 증가 하였으나 타 약물과 병용 투여시 5.74% 감소되어 정상 수치 (39-52%) 보다 낮게 나타났다(Fig. 5).

aPTT는 clopidogrel 단일 투여와 타 약물과 병용 투여시 6개월에서는(4.36sec, 8.56sec) 증가하였고, 12개월에서는 단일 투여 군에서는 base-line 보다 약간 감소 하였으나 타 약물과의 병용 투여시 8.35sec 증가 하였다(Fig. 6).

PT는 clopidogrel 단일 투여시 6개월, 12개월에서 모두 base-line과 유사하였으나 타 약물과 병용 투여시 6개월에서는 1.69sec, 12개월에서는 7.59sec 증가하여 정상 수치(11-15 sec) 보다 높게 나타났다(Fig. 7).

INR은 clopidogrel 단일 투여시 6개월, 12개월에서 모두

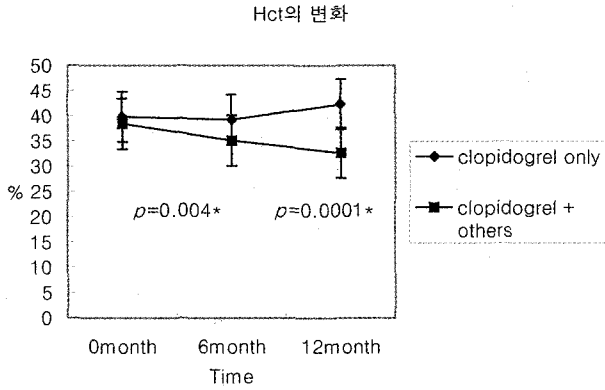


Fig. 5. Hematocrit(Hct) of clopidogrel treatment.

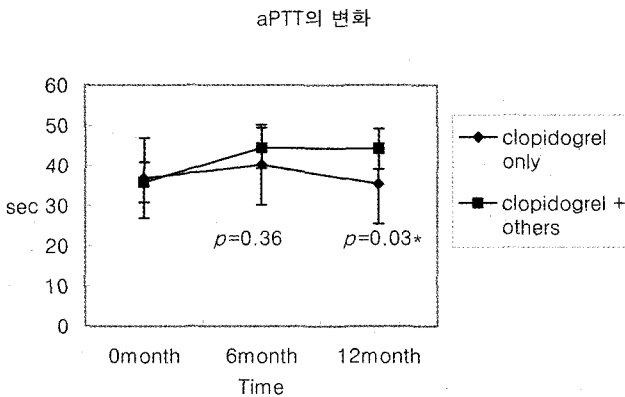


Fig. 6. aPTT of clopidogrel treatment.

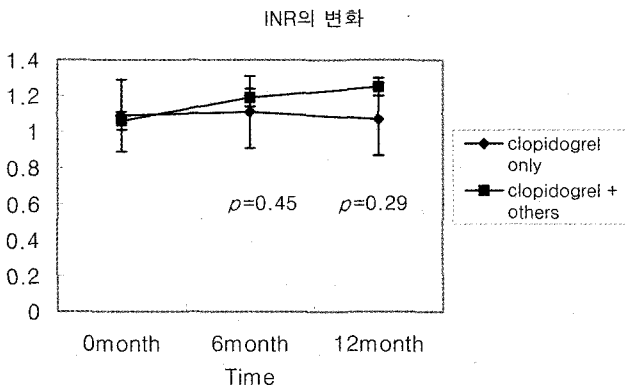


Fig. 7. INR of clopidogrel treatment.

base-line과 유사 하였으나, 타 약물과 병용 투여시 6개월에서는 0.13, 12개월에서는 0.19 증가 하였으나 모두 정상 범위 (0.85-1.3)내에 있었다.

Plt는 clopidogrel 단일 투여, 타 약물과 병용 투여 시 6개월에서 ( $7.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $15.57 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 증가 하였고, 12개월에서도 ( $21.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $32.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) 증가하였으나 모두 정상 범위 ( $130-450 \times 10^3/\mu\text{l}$ )에서 변화하였다(Fig. 8).

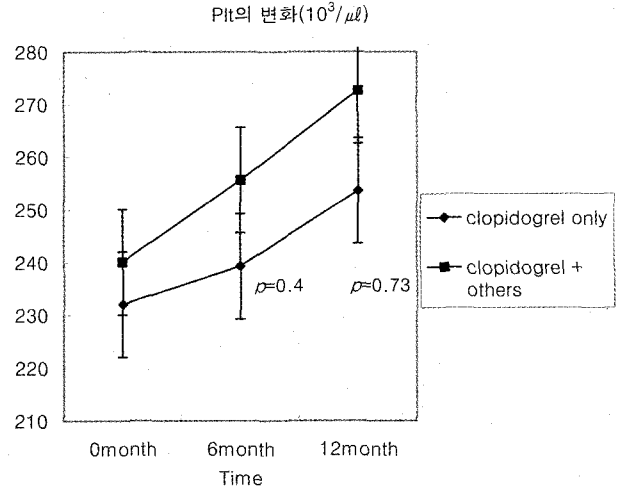


Fig. 8. Platelet of clopidogrel treatment.

### 고 찰

관상 동맥 질환 환자에게 장기간의 항혈소판제는 스텐트 혈전증이나 재협착을 예방하기 위해 필요하다. 2001 ACCP (American college of Chest Physicians) IV 지침서에 의하면 스텐트 삽입 후에 항혈전증제인 aspirin 80-325 mg와 ticlopidine을 부하량 500mg을 투여 후 유지량으로 250 mg을 1일 2회 투여하거나 clopidogrel 부하량 300mg을 투여 후 유지량으로 75 mg을 투여하도록 추천하고 있다.<sup>19)</sup> Ticlopidine을 사용할 경우 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 간 독성 등을 모니터링 하도록 권고하고 있기 때문에 ticlopidine의 안전성에 대한 문제점을 해결 할 수 있는 대체 약품이 요구되어 왔고 최근 clopidogrel의 사용이 증가하고 있다.<sup>3)</sup>

Clopidogrel과 ticlopidine을 비교한 연구는 CLASSICS<sup>3)</sup>, Pache<sup>20)</sup> 등의 연구가 있으며 이 연구들의 결과에 의하면 clopidogrel은 ticlopidine에 비해 동등 이상의 효과와 안전성이 있다고 하였다. Clopidogrel과 aspirin을 비교한 연구는 PCI-CURE<sup>8)</sup> 연구와 CAPRIE<sup>2)</sup> 연구가 있다. PCI-CURE 연구에서는 unstable angina 환자나 non-Q-wave MI 환자에 국한하여 aspirin과 clopidogrel의 효과를 비교 하였고, 본 연구는 clopidogrel을 복용하는 모든 환자를 대상으로 비교 하였다.

본 연구에서는 aspirin 단독 투여군을 포함하지 않았기 때문에 CAPRIE 연구와 비교 할 수는 없었다. 다만 CAPRIE 연구에서 clopidogrel과 aspirin 병용 투여시 CV events 예방 효과가 높다는 결론과 비교 할 때, 본 연구에서는 clopidogrel 단독 투여 그룹(Group I) 과 clopidogrel + aspirin 병용 투여 그룹(Group II) 과의 비교에서 상이한 결과가 나왔다. Group I에서는 36명 중 8명(22.2%)에서 CV

events가 발생 했으나 Group II에서는 11명 중 5명(45.4%)에서 발생하여 clopidogrel과 aspirin과 병용 투여시 CV events에 대한 유의성은 나타나지 않았다. 그러나 Group I과 II의 비교와는 달리 Group III과 IV를 비교해 보면, clopidogrel과 aspirin과의 병용 투여는 CV events의 발생률을 낮추는 것으로 나타났다. Group IV에서는 6명 중 3명에서 (50%) CV events가 발생되어 Group III 15명 중 9명(60%)보다 CV events 발생 비율이 낮게 나타났다. 이것은 본 연구가 Group III과 IV에 있어서는 aspirin과 clopidogrel의 병용 투여가 CV events 발생률을 낮춘다는 CAPRIE 연구와 일치한다는 것을 나타낸다. 이렇게 그룹별 CAPRIE 연구와 상이한 결과를 보이는 이유는 대상 환자 수가 적었기 때문이라 생각된다. 또한 CLASSICS 연구에서는 clopidogrel + aspirin 군은 28일 동안의 CV events가 1.2-1.5% 발생 하였지만, 본 연구에서는 28일 동안 11명 중 1명(9%)에서 발생 하였다.

Lau WC, Waskell LA 등과<sup>14,15)</sup> Clarke TA<sup>16)</sup>등, Victor L, Serebruany<sup>17)</sup> 등은 atorvastatin과 clopidogrel의 병용 투여시 CYP 3A4 inhibitor인 atorvastatin의 영향으로 clopidogrel 활성 물질의 혈중 농도가 낮아지므로 혈소판 응집 억제율이 낮아진다고 했다. 그러나 본 연구에서는 직접적인 혈소판 응집률을 평가하지 않고 혈소판 응집 억제로 인해 야기 될 수 있는 CV events의 발생률을 혈소판 응집 억제의 지표로 보았다.

CYP 3A4 inhibitor 군(Group III)에서는 15명 중 9명에서 (60%) CV events가 발생했으나, CYP3A4 inducer 군 (Group V)에서는 CV events가 한 명도 발생하지 않아 clopidogrel의 혈중 농도는 CYP3A4 관련 약물에 영향을 받는다고 보여진다. Group I과 II, III, IV, V 그룹의 크게 두 군으로 나누어 보면 clopidogrel의 단일 투여시 CV events 발생률이 22.2%로 clopidogrel과 타 약물과의 병용 투여시 CV events 발생률 47.2% 보다 낮은 것으로 나타났다.

CREDO 연구<sup>21)</sup>에서는 clopidogrel + aspirin 군에서 bleeding events가 4.8% 발생 하였으나 본 연구에서는 Group II에서 11명 중 5명에서(45.4%) 나타나 많은 차이가 있었다. CURE 연구<sup>8)</sup>에서는 clopidogrel과 aspirin 병용 투여시 aspirin 단독으로 투여했을 때보다 출혈 위험성이 더 높다고 하였다. 본 연구에서는 aspirin 단독 투여군이 없었으므로 비교 할 수는 없었지만, clopidogrel 단독 투여 군(Group I)과 clopidogrel + aspirin 군(Group II)와 비교해 볼 때 36명 중 15명(41.6%)과 11명 중 5명(45.4%)로 aspirin을 추가로 투여 했을 때 bleeding events가 더 많이 발생 하였다. 이 결과는 CURE 연구와 일치 하였다.

그러나 Group III에서 60% bleeding events가 발생한 반면, Group IV에서는 33% 나타나 aspirin 병용 투여 시 더욱 출혈 부작용이 감소하였다. 이 결과는 CURE 연구의 결과와 상이하다. 또한 Group III에서는 60%에서 bleeding events가 발생하였고, Group V에서는 75%에서 발생 하였다. 이것은

CYP3A4 관련 약물이 clopidogrel과 작용하여 bleeding events에도 영향을 주었다고 사료된다.

Bleeding events 발생률을 Group I과 II, III, IV, V의 크게 두 그룹으로 나누어 보면 clopidogrel 단일 투여시 41.6%, clopidogrel과 타 약물과의 병용 투여시 52.7%에서 나타났다. 또한 bleeding events가 발생하는 시점을 비교 했을 때, clopidogrel과 타 약물의 병용 투여시 단독 투여 하였을 때 보다 평균 160일 정도 먼저 출혈 부작용이 발생 하였다. 따라서 clopidogrel과 다른 약물을 병용 했을 때 출혈 부작용을 증가 시킬 수 있다고 생각된다.

CAPRIE 연구에서는 각 그룹당 6,300명을 대상으로 1-3년간 연구한 것에 비해 본 연구에서는 총 연구 대상 인원이 72명으로 환자 수가 적었다. Clopidogrel 투여 환자는 300명 가까이 되었으나 clopidogrel 복용 도중 warfarin으로 전환 하거나 타 병원으로 옮기는 경우, CYP3A4 inhibitor와 inducer의 동시 병용 등의 이유로 많은 대상자가 탈락 되었다. 또한 1년 동안의 짧은 기간에 시행한 연구였기 때문에 CAPRIE와는 상이한 결과가 도출되었을 것이라 생각 된다.

또한 platelet aggregation ratio를 평가 항목으로 설정을 하였으나 결과를 나타내지 못했던 것은, platelet aggregation ratio 검사비가 일반 혈액 검사료 보다는 고가이고, clopidogrel이 warfarin만큼 출혈 위험성이 널리 알려져 있지 않기 때문에 platelet aggregation ratio 검사를 시행한 환자가 각 그룹당 1명 정도로 통계적으로 유의하지 않은 수였기 때문에 평가 항목에서 제외 하였다.

본 연구는 후향적 연구 방법으로 의무 기록을 통해 자료를 평가한 연구로 환자의 무작위 추출이 불가능했고, 모집단을 대표하기에는 대상 환자수가 적다고 생각된다. Clopidogrel의 약물 상호 작용에 대한 좀 더 정확한 결과를 도출하기 위하여 향후에는 좀 더 많은 환자를 포함시켜 무작위 분류의 전향적인 연구가 필요하다.

관상 동맥 질환 환자들의 대부분은 고지혈증이나 고콜레스테롤 혈중 등의 공존 질환이 있을 것이다. 고지혈증이나 고콜레스테롤 혈중에 사용되는 atorvastatin은 부작용도 적고, 순응도도 높을 뿐 아니라 효과도 우수한 약물로 자주 사용된다. 또한 중년층에게 흔히 처방 되는 diazepam이나, stroke로 convulsion이 생기는 경우나 노년층의 신경통에 사용되는 carbamazepine, primidone 등의 CYP3A4 관련 약물과 clopidogrel과의 병용 사용시 약물 상호 작용에 대한 고려는 필요하다.

## 결론

Clopidogrel과 aspirin, CYP3A4 관련 약물을 병용 투여할 때, clopidogrel의 효과와 부작용에 미치는 영향을 평가하였다. Clopidogrel과 CYP3A4 inhibitor와 병용 투여시 CV events 발생률은 통계적으로 유의하게 증가하였고( $p=0.02$ ),

CYP3A4 inducer와 병용 투여시 bleeding events 발생률은 증가하였다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 Clopidogrel 단일 투여군과 타 약물과 병용 투여군으로 나누어 비교했을때 clopidogrel 단일 투여시 출혈 부작용을 유의하게 감소시켰으며, 출혈 시점도 유의하게 지연 시켰다. 또한 CV events 발생률은 clopidogrel 단일 투여시, 타 약물과 병용 투여 했을 때 보다 두 군간 통계적으로 유의하게 ( $p=0.02$ ) CV events 발생률을 의미 있게 증가 시켰다.

### 참고문헌

1. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation*. 1999; **100**: 1667-1672.
2. CAPRIE steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk for ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; **348**: 1329-1339.
3. Bertrand ME, Repprecht HJ, Urban p, et al. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS) *Circulation* 2000; **102**: 624-629.
4. Savi P, Herbert JM, pflieger AM, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol*. 1992; **44**: 527-532.
5. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos*. 2002; **30**: 1288-1295.
6. Gerger J, Brich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y<sub>12</sub> ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; **19**: 2007-2011.
7. Armin J, Grau, Sven Reiners et al. Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke. *Stroke* 2003; **34**: 849-855.
8. Shamir R Mehta, Salim Yusuf, Ron J G Peters, 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.
9. Gregory W. Albers, Pierre Amarenco. Combination therapy with clopidogrel and aspirin. *Stroke* 2001; **32**: 2948-2949.
10. Herbert JM, Frehel D, Vallee E, et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev*. 1993; **11**: 180-198.
11. Gregory W, albers, chair. Supplements to the Guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; **30**: 2502-2511.
12. Steinhubl SR, Tan WA, foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* 1999; **281**: 806-810.
13. Charles L, Bennett, Jean M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *New England J. Medicine* 2000; **342**: 1773-1777.
14. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atrovastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. A New drug-drug intervention. *Circulation* 2003; **107**: 32-37.
15. Lau WC, Waskell LA, Neer CJ, et al. The antiplatelet activity of clopidogrel is inhibited by atorvastatin but not pravastatin. *Circulation* 2000; **102**(suppl II): 2086.
16. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalysed by human cytochrome P 450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; **31**: 53-59.
17. Victor L, Serebruany, et al. Are antiplatelet effects of clopidogrel inhibited by atorvastatin? *Circulation* 2003; **107**: 1568-1569.
18. Sugidachi A, Asai F, Yoneda K, et al. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thiopyridine type G1-linked P2T antagonist, CS-747. *Br J Pharmacol*. 2001; **132**: 47-54.
19. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention *Chest* 2001; **119**(suppl): 321s-336s.
20. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: value of a high loading dose regimen. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002; **55**: 436-441.
21. Steinhubl SR, berger PB, Topol EJ, et al. Early and sustained dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; **288**: 2411-2420.