



항혈소판제와 비스테로이드성소염진통제의 동시 투약으로 인한 출혈 사례

서정민¹ · 최중혁¹ · 손병우¹ · 이승민¹ · 채현우¹ · 강근형² · 지은희^{1,2*}

¹가천대학교 약학대학, ²인천광역시약사회 의약품식품안전센터
(2018년 7월 10일 접수 · 2018년 9월 3일 수정 · 2018년 9월 4일 승인)

Bleeding after Taking Dual Antiplatelets and NSAID Concurrently

Jeongmin Seo¹, Joonghyuk Choi¹, Pyoungwoo Son¹, Seungmin Lee¹, Hyunwoo Chae¹,
Geunhyung Kang², and Eunhee Ji^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

²Center for Drug and Food Safety, Incheon Pharmaceutical Association, Incheon 22218, Republic of Korea

(Received July 10, 2018 · Revised September 3, 2018 · Accepted September 4, 2018)

ABSTRACT

When stenting is applied to treat myocardial infarction, antiplatelet agents are administered to prevent thrombosis, which increases the risk of bleeding. Patients with myocardial infarction are also more likely to have osteoarthritis simultaneously, because both diseases occur frequently in elderly patients. Patients with osteoarthritis often use analgesics, especially nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); hence, patients with both diseases use analgesics and antiplatelet agents simultaneously. The risk of bleeding increases with the use of antiplatelet agents and this is further increased when NSAIDs are added. We would like to report a case that reflects this situation. A 60-year-old man underwent stenting after ST-elevation myocardial infarction, and was treated with aspirin and clopidogrel. This patient also received a pelubiprofen prescription from another physician to treat osteoarthritis. After the patient took pelubiprofen twice, he found a bruise on his wrist and reported it to the pharmacist. It is unlikely that this is rare in community pharmacies, so pharmacists should pay careful attention to the concomitant administration of analgesics to patients receiving antiplatelet agents and should provide appropriate education to patients.

KEY WORDS: Bleeding, antiplatelet agents, NSAIDs, stenting, osteoarthritis

심근경색증(Myocardial Infarction, MI)은 혈전증 또는 혈관의 빠른 수축 등에 의해 혈관이 폐쇄됨으로써, 심장에 산소공급이나 영양공급이 줄어들어 심장 근육의 조직이나 세포가 죽게 되는 질병이다. 심근경색증의 치료는 관상동맥 내 혈전을 제거하고 심근의 산소 요구와 공급의 균형을 회복하는 것을 목표로 한다. 특히, ST분절 상승 심근경색증(ST-Elevation Myocardial Infarction, STEMI) 환자에서는 관상동맥의 완전 폐쇄로 즉각적인 재관류 치료가 필요하다. 스텐트 등의 관상동맥 중재시술까지의 목표시간은 90분 이내가 되도록 권고하고 있으며, 스텐트 시술을 시행하지 않았을 때에 비해 즉각적 스텐트 시술 후 환자의 사망율은 18개월 후를 기준으로 금속 스텐트의 경우 7.5%, 약물용출스텐트(drug-eluting stents)의

경우 8.4%까지 낮아진다.¹⁾ 한편, 스텐트의 시술 후에는 혈전증의 발병 가능성이 증가하기 때문에, 항혈소판제를 사용하게 된다. STEMI로 인한 스텐트 시술의 경우, 혈전의 생성을 예방하기 위해 aspirin과 P2Y12 수용체 억제제 계열의 약물(clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)을 투여하는 병용 항혈소판제 치료(Dual Anti-Platelet Therapy, DAPT)가 권고된다.²⁾ DAPT의 기간은 12개월이 선호되는데, 12개월의 DAPT 이후 출혈 위험이 증가하거나 심각한 출혈이 나타나지 않으면 DAPT를 계속 시행할 수 있다. 반면 12개월의 DAPT 중 출혈 위험이 높아지거나 출혈이 발생하면 스텐트 시술 후 6개월까지 DAPT를 시행한 후 중단하는 것이 바람직하다.²⁾ 장기간 DAPT가 시행될 때에는 P2Y12 수용체 억제제 계열의 약물 중

*Correspondence to: Eunhee Ji, College of Pharmacy, Gachon University, 199 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea
Tel: +82-32-820-4939, Fax: +82-32-820-4829
E-mail: ehji@gachon.ac.kr

에서도 ticagrelor가 clopidogrel에 비해 심혈관질환 사망률과 스텐트 혈전증의 발생률이 상대적으로 낮다고 보고되었다.³⁾ 보건복지부 고시 제 2018-18호에 따르면 ticagrelor는 급성관상동맥 증후군 등의 허가사항 범위 내에서 aspirin과 병용투여 시 1년 이내 급여가 인정된다.

관절염(Osteoarthritis, OA)은 관절을 보호하고 있는 연골이 손상되어 일어나는 질병으로, 관절 보호 능력이 감소할 뿐 아니라 염증과 통증이 발생한다. 관절치환 등의 수술적 치료 방법을 제외한 최선의 치료방법은 통증을 억제하거나 생활습관을 개선하는 것이다. OA로 인한 통증을 조절하기 위해 1차적으로 사용하는 약물은 acetaminophen이고, acetaminophen으로도 통증이 잘 조절되지 않을 때에는 비스테로이드성소염진통제(Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)를 사용하게 된다. 그 후, 증상이 악화된 경우에는 opioid/opiate 계열인 tramadol, codeine 등의 진통제를 사용할 수 있으며, 최종적으로는 관절강 내 스테로이드 주사로 통증을 조절할 수 있다.⁴⁾ 이때, OA를 위한 비약물요법과 약물요법을 모두 시행했음에도 통증조절이 잘 되지 않을 때에는 인공관절치환과 같은 수술적 방법을 적용해 볼 수 있다. 수술 후에도 얼마 동안은 고통이 수반되기 때문에 통증완화제를 사용하게 된다. 이때 사용하는 약물은 ibuprofen 또는 naproxen 등의 NSAIDs이며, 이것으로 조절이 되지 않을 때에는 tramadol이나 oxycodone와 같은 더 강한 진통제를 처방 받아 관리한다.⁵⁾ 추가적으로 일시적 고통경감을 위해 일반의약품으로 acetaminophen, ibuprofen, naproxen 등을 복용할 수도 있다.⁶⁾

STEMI와 OA의 유병률은 연령별로 다르게 나타나는데, 두 질환 모두 60세 이상에서 그 값이 급격하게 증가한다.^{7,8)} 이에 따라, STEMI 치료를 위한 항혈소판제 복용 중 진통제로 NSAIDs를 복용하게 될 확률이 높으며 이 경우, 두 약물 모두 공통적으로 혈액응고에 관여하는 효소에 작용하여 응고를 방해하기 때문에 출혈 위험이 높아진다. 특히, OA와 STEMI의 발생이 높은 60대 이상의 환자들은 출혈 부작용을 주의해야 한다. 이에 STEMI로 인하여 스텐트 시술을 받고 DAPT를 시행중인 환자가 OA로 인한 통증 완화를 위하여 NSAIDs를 복용함에 따라 발생한 출혈 부작용에 대한 사례를 보고하고자 한다.

증례 보고

Chief Complaint

“손목에 멍이 들었어요.”

History of Present Illness

60세 남성이 1년 5개월 전에 STEMI 발생 후 스텐트 시술을 받았다. 이후 항혈소판제 병용요법으로 aspirin 100 mg 1정 1일 1회와 ticagrelor 90 mg 1정 1일 2회를 1년간 복용하였고, 이

후 ticagrelor를 clopidogrel 90 mg 1정 1일 1회로 교체하여 현재까지 DAPT요법을 유지하고 있다. OA으로 인한 통증 때문에 pelubiprofen CR 45 mg을 처방 받아 저녁에 1회, 다음날 아침에 1회 복용한 후 그 다음날 아침에 자고 일어나 손목에 멍이 들어 있는 것을 발견하고 약국을 방문하게 되었다. 잇몸출혈이나 코피는 없었다고 한다.

Past Medical History

STEMI 및 스텐트 시술 (1년 5개월 전)
이상지질혈증
OA 및 양쪽 무릎 인공관절 치환 (3개월 전)
노실금

Medications

Bisoprolol fumarate 2.5 mg 1회 1정, 1일 1회
Aspirin 100 mg 1회 1정, 1일 1회
Clopidogrel 75 mg 1회 1정, 1일 1회
Atorvastatin 20 mg 1회 1정, 1일 1회
Pelubiprofen CR 45 mg 1회 1정, 필요시
Solifenacin succinate 5 mg 1회 1정, 1일 1회
Mirabegron PR 50 mg 1회 1정, 1일 1회

Vitals

혈압 121/87 mmHg, 맥박 74 bpm

Labs

T Chol 127 mg/dL, AST 25 IU/L, ALT 23 IU/L, Scr 0.75 mg/dL, WBC $5.54 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb 13.6 g/dL

Assessment & Plan

항혈소판제 병용요법 중 NSAIDs 투약으로 인한 출혈 위험 증가에 따라 멍이 발생. 이후 통증 발생 시 NSAIDs 대신 acetaminophen을 사용할 것을 추천함. Acetaminophen으로 통증조절이 잘 안될 경우 tramadol과 같은 비마약성 진통제로 한 단계 높일 것을 고려.

고 찰

스텐트 시술을 받은 STEMI 환자에게 적용하는 DAPT의 안전성 및 유효성에 대한 연구들이 다수 이루어졌다. 먼저, 약물 용출스텐트 시술을 받은 18세 이상의 환자들을 대상으로 aspirin과 thienopyridine (clopidogrel or prasugrel)을 투여하는 DAPT를 시행하고 이를 aspirin과 placebo를 투여한 것과 비교하였다.⁸⁾ DAPT를 실시한 실험군에서 혈전증 누적발생률(HR = 0.29, $p < 0.001$)과 심근경색 누적발생률(HR = 0.47;

$p < 0.001$)이 대조군에 비해 더 낮았으나, 중등도 또는 중증 출혈($HR = 1.61, p = 0.001$)은 더 높은 것으로 보고되었다. 또한 다른 연구에서는 경미한 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈(Transient Ischemic Attack, TIA)이 일어난 40세 이상의 환자들을 대상으로 clopidogrel과 aspirin을 투여하는 DAPT를 aspirin만을 투여하는 단독요법과 비교하였다.⁹⁾ 그 결과, DAPT 환자군 중 9명, 단독요법 환자군 중 19명에게서 뇌졸중악화가 일어났고, TIA가 발생했던 환자들에서는 DAPT 환자군 중 1명, 단독요법 환자군에서 3명에게 뇌졸중이 발생하여 DAPT의 치료성 효과가 단독요법보다 우수함을 보였다. 한편, 관상동맥 중재술(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)을 실시한 당뇨가 있는 STEMI 환자에서 DAPT와 삼중 항혈소판제요법(Triple Antiplatelet Therapy, TAPT)의 유효성 및 안전성을 비교하였다.¹⁰⁾ 환자군은 세 그룹으로 나누어져 그룹 A (DAPT)는 aspirin과 clopidogrel, 그룹 B (TAPT-I)는 aspirin, clopidogrel, tirofiban을, 그룹 C (TAPT-II)는 aspirin, ticagrelor, tirofiban을 투여 받았다. 그 결과, 그룹 A (74%)에 비해 그룹 B (91%)와 C (98%)의 PCI 후 심근경색에서의 혈류는 유의하게 증가하였고, 주요 심장관련 부작용의 발생은 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 이 때, 그룹 C의 경증-중등도 출혈의 발생은 유의하게 증가하였다($p < 0.05$). 이러한 연구를 통해 스텐트 시술을 받은 STEMI 환자들에게 실시하는 DAPT는 임상적으로 효과적이며 비교적 안전하지만, 출혈 위험이 크기 때문에 사용에 주의하여야 함을 알 수 있다.

NSAIDs와 항혈소판제의 병용투여시 부작용에 대해서 다음과 같은 연구들이 보고되었다. 건강한 자원자들을 대상으로 naproxen을 투여한 후, clopidogrel을 추가로 투여하여 naproxen 투여로 인한 위장관계 실혈에 clopidogrel이 미치는 영향을 조사하였다.¹¹⁾ Naproxen만 투약한 대조군보다 naproxen에 clopidogrel을 추가한 실험군에서 더 많은 실혈량이 발생하였다($p < 0.05$). 또한, 두개내동맥협착증이 있는 환자들에게서 항혈소판제와 NSAIDs를 병용한 경우를 NSAIDs만 사용한 경우와 비교하였을 때, 출혈에 대한 HR 값은 2.83 [95% CI, 0.57-14.11]으로 나타났다.¹²⁾ 따라서, NSAIDs와 항혈소판제의 병용투여시 출혈이 발생할 위험이 증가함을 알 수 있다.

NSAIDs와 항혈소판제를 함께 복용할 경우 출혈 위험이 증가하는 기전은 NSAIDs와 항혈소판제가 COX-1을 방해하여 thromboxane A₂ (TXA₂)의 생성을 억제하는 데에 기인한다.¹³⁾ 비선택적인 NSAIDs는 COX를 경쟁적이고 가역적으로 막아 prostaglandin의 생성을 억제한다. NSAIDs는 COX의 Arginine 120에 결합해 arachidonic acid가 촉매인 Tyrosine 385에 접근하는 것을 방해하고, 결국 TXA₂ 합성을 억제한다.¹⁴⁾ 항혈소판제로는 aspirin과 P2Y₁₂ 수용체 억제제가 사용되는데, 그 중 aspirin은 COX-1의 Serine 529에 작용하여 COX-1을 아세틸화시키고, arachidonic acid가 Tyrosine 385에 들어가지 못하게 한다.¹⁵⁾ 따라서 aspirin은 비가역적으로 COX-1을 방해

하여 TXA₂ 과정을 억제한다. P2Y₁₂ 수용체 억제제는 혈소판의 P2Y₁₂ 수용체에 결합하여 ADP에 의해 발생하는 이차 반응을 억제하고 항응고작용을 나타낸다.¹⁶⁾

결론

이상으로 STEMI로 인한 스텐트 시술을 받고 DAPT를 시행 중인 환자가 OA으로 인한 통증 완화를 위하여 NSAIDs를 복용한 후 발생한 출혈 부작용에 대한 사례에 대해 고찰해보았다. 먼저, DAPT의 시행은 유의한 효과를 보이는 것으로 나타났다. 출혈의 위험성이 있기 때문에 이에 대한 꾸준한 모니터링이 필요하다. 또한, 노인은 OA와 같은 질환으로 인한 진통제의 복용이 잦으므로 항혈소판제와 NSAIDs의 상호작용으로 인한 출혈 부작용을 특히 주의하여야 한다. 국내 STEMI 및 OA의 주 환자군이 공통적으로 60대 이상의 노인이라는 점을 감안할 때, 이러한 사례가 발생할 가능성이 적지 않다. 따라서, 두 질환을 동시에 가지고 있는 환자의 진통제 사용에 대한 의료진의 주의 및 환자교육이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 인천광역시약사회의 의약품식품안전센터 운영에 대한 사업비 지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

1. Wu C, Camacho FT, Zhao S, *et al.* Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and stenting with drug-eluting stents. *Ann Thorac Surg* 2013;95(4):1297-305.
2. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, *et al.* 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(10):1082-115.
3. Andell P, James SK, Cannon CP, *et al.* Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *J Am Heart Assoc* 2015;4(10):e002490.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64(4):465-74.
5. Korean Knee Society. Guidelines for the management of postoperative pain after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res* 2012;24(4):201-7.
6. Greengard S, Kinman T. Managing Postoperative Pain, Swelling, and Bruising After Total Knee Replacement. Available from <https://www.healthline.com/health/total-knee-replacement-surgery/managing-postoperative-pain>. Accessed April 20, 2018.
7. Korea Centers for Disease Control & Prevention. Epidemiology and

- Management of Cardio-cerebrovascular Disease for Preventive Management of Community Cardio-cerebrovascular Disease 2013:518.
8. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *Engl J Med* 2014;371(23):2155-66.
 9. He F, Xia C, Zhang JH, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2015;22(1):83-6.
 10. Liu Y, Liu H, Hao Y, *et al.* Short-term efficacy and safety of three different antiplatelet regimens in diabetic patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomised study. *Kardiol Pol* 2017;75(9):850-8.
 11. van Hecken A, Depre M, Wynants K, *et al.* Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 1998;14(3):193-205.
 12. Liu L, Wong KS, Leng X, *et al.* Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology* 2015;85(13):1154-62.
 13. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995;35(3):209-19.
 14. Meek IL, Van de Laar MA, H EV. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3(7):2146-62.
 15. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23(4):349-56.
 16. Warner TD, Nylander S, Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(4):619-33.