

항혈소판제의 종류와 특징

전남의대 순환기내과 홍영준

혈소판 응집 과정 및 활성화 경로

혈소판이 응집하는 과정은 혈소판이 붙고(adhesion), 활성화(activation)되며, 응집(aggregation)하는 과정을 거친다. 혈소판이 활성화되는 대표적으로 가장 많이 알려진 경로는 thromboxan A2이고, 두 번째는 P2Y12 경로인데, adenosine diphosphate (ADP) 경로로도 잘 알려져 있다. 이 외에 thrombin과 glycoprotein IIb/IIIa 경로가 있다.

1. 아스피린

아스피린은 혈소판 내의 cyclooxygenase를 비가역적으로 차단함으로써 혈소판 응집에 필요한 thromboxane A2의 생성을 막아 혈전 형성을 억제한다. 안정형 협심증이나 급성 관동맥 증후군과 같은 관동맥 질환이나 허혈성 뇌경색과 같은 죽상혈전성 질환의 치료에 필수적이며 심혈관 질환의 병력을 가진 환자에서 2차 예방에 효과적임은 여러 연구를 통해 인정되고 있으나 심혈관 질환의 병력을 가지고 있지 않은 비교적 건강한 사람에서 뇌졸중이나 심근경색과 같은 심혈관 질환의 발생이나 그로 인한 사망을 줄일 수 있는 1차 예방 효과 여부에 대해선 아직 논란의 여지가 있다. 또 아스피린이 장출혈이나 출혈성 뇌경색의 발생과 같은 심각한 출혈성 합병증의 위험을 가지고 있음을 고려할 때 합병증의 위험과 항혈소판 작용으로 얻을 수 있는 효과와 부작용 간의 균형을 고려하여 사용을 결정해야 함에도 불구하고 병원에서 뿐 아니라 일반인 사이에서도 흔히 예방 효과만이 홍보되어 과다 사용되는 경향이 있다.

아스피린은 Felix Hoffman에 의해 1897년 이미 개발되었으나, 진통소염 작용 이외에 항혈소판 응집효과가 밝혀진 것은 불과 30여 년 전이다. 이후 많은 임상연구를 거치면서 심뇌혈관질환의 2차 예방은 물론, 1차 예방에 있어서도 가장 중추적인 역할을 하고 있는 항혈소판제이다. 하지만, 위장관계 출혈을 포함한 몇몇 합병증은 그것의 일률적인 사용에 제한을 가한다. 특히, 한국인의 경우 20세 이상의 성인에서 위장관계 출혈의 독립적인 위험인자로 알려진 헬리코박터균 감염률이 60%를 넘어서고, 서양인에 비해 뇌출혈의 발생이 상대적으로 높기 때문에 아스피린과 같은 항 혈전약물의 처방 시 더욱 세심한 주의가 필요하다.

1-1. 아스피린의 심혈관질환 1차 예방 효과

건강하게 보이는 사람(임상적 심혈관질환자가 아니거나 심혈관질환의 중등도-고위험도가 아닌 경우)에서 심혈관질환의 1차 예방에 아스피린을 사용하는 것이 유리한지는 명확하지 않다. 이들 인구 군에서의 심혈관 질환 발생은 낮기 때문에, 위험도에 대비한 이득의 비는 상대적으로 낮은 편이다.

2012년에 발표된 9개의 대규모 1차 예방연구를 메타 분석한 결과 (총 102,621명, 평균나이 57세, 추적관찰 6년)와 ATT의 6개 연구의 메타분석 결과를 종합하면, 비치명적 심근경색

한편 미국당뇨병학회(The American Diabetes Association), 미국심장병학회(The American Heart Association, AHA), 미국대학산학재단(The American College of Cardiology Foundation, ACCF) 등에서는 제2형 당뇨병 환자 중 비교적 고령의 고위험군에서 심혈관 질환의 1차 예방을 위해 아스피린을 사용하도록 권고하고 있다. 2014년 AHA와 산하 뇌졸중 협회(ASA)가 업데이트한 뇌졸중 1·2차예방 가이드라인에서 아스피린은 주된 항혈소판 요법으로 이들을 권고하고 있다. 한 가지 주목해야 할 점은 심혈관질환 1차 예방을 위한 항혈소판요법에서 아스피린이 제한적으로 권고된다는 것이다. AHA-ASA의 뇌졸중 1차 예방 가이드라인에서는 “10년 심혈관질환 위험도가 10%를 초과하는 고위험군 환자, 당뇨병을 포함한 여성 환자의 첫 뇌졸중 예방에 아스피린이 타당하고 유용할 수도 있다”는 권고가 등장한다. 하지만 여기에 “심혈관질환 저위험군 환자, 여타 고위험 징후가 없는 당뇨병 환자, 무증상 심초동맥질환인 당뇨병 환자가 첫 뇌졸중 예방에 아스피린은 유용하지 않다”는 권고도 포함되어 있다.

2012년 메타분석의 하위 분석에서는 초기 환자의 심혈관 질환 위험도에 따라 아스피린의 1차 예방효과 정도를 비교했는데 1년에 1%의 발생위험이 있는 고위험군의 경우 총혈액의 위험도를 상쇄하고 심혈관 사건 감소효과가 더욱 뛰어났기 때문에 아스피린이 유용하다고 결론지었다. 모형은 동한 비용-효과분석에서도 환자의 경우 10년간 심혈관질환 발생위험도가 10% 이상, 여성의 경우 15% 이상은 되어야 효과적이라고 주장하고 있다. 한편, 여성의 경우 45세 이상의 여성에서 격렬로 복용한 저용량 아스피린의 효과를 10년 이상 추적 관찰한 Women's Health Study (WHS)에서는 뇌졸중의 발생은 17% 감소하였으나 심근경색의 발생이나 심혈관질환 사망률의 감소는 없었고, 수혈이 필요한 심각한 출혈이 40% 가량 증가하였다. 2009년 미국예방의학위원회(US Preventive Services Task Force, USPSTF)에서는 위험도 수준에 따라 다음과 같이 권고하였다. 첫째, 45-79세 남성 중 잠재적 이득(심근경색 예방)이 위장관 출혈 위험성을 초과하는 경우 사용할 수 있다(grade A). 둘째, 55-79세 여성 중 잠재적 이득(뇌졸중 예방)이 위장관 출혈 위험성을 초과하는 경우 사용할 수 있다(grade D)(grade D). 넷째, 55세 미만의 여성에서는 뇌졸중 1차 예방을 위해 아스피린 사용을 권하지 않는다(grade D).

1-2. 심혈관질환 고위험군에서의 아스피린 사용

상대위험도는 20% 감소하고, 비치명적 뇌졸중(허혈성, 출혈성 모두)에는 아무런 영향이 없으며, 심혈관 질환 사망률에는 영향이 없는 반면, 비치명적 위장관 출혈, 두개외 출혈의 상대 위험도는 54% 증가하고, 매년 0.03% 씩 증가한다고 요약할 수 있다. 이를 메타분석에 따르면 심혈관계 사건 1례를 예방하기 위해서는 아스피린을 120명에게 6년간 투여하여야 하는데, 부작용으로 73명당 1명의 의미 있는 출혈이 발생하였다. 즉, NNT (number needed to treatment) 측면에서는 순익(출혈)이 이득(심혈관 보호)보다 크기 때문에 아스피린의 1차 예방효과가 기준에 미치지 못한다. 이를 고려할 때, 예방 가능성을 제기하였다.

이런 권고들을 바탕으로 1차 예방을 위해서 저용량 아스피린 복용을 고려해 볼 수 있는 대상들은 심혈관질환 위험이 높은 45-79세 남성 (심혈관 질환 예방), 뇌혈관질환 (허혈성 뇌졸중) 위험이 높은 55-79세 여성 (허혈성 뇌졸중 예방), 당뇨병이 있는 50세 이상 남성 혹은 60세 이상 여성에서 위험요인 (흡연, 고혈압, 이상 지질혈증, 허혈성심질환의 가족력, 알부민뇨증)이 1개 이상 있는 경우 등이다. 한편, 수축기 혈압이 150 mmHg인 환자는 혈압 조절 후 아스피린을 순차적으로 사용하는 것이 좋다. 출혈성 뇌졸중이나 장출혈의 합병증 가능성이 증가할 수 있기 때문이다.

그러나 이러한 권고에 따라 아스피린을 처방할 때 한국적 상황에서 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. 첫째, 심혈관 질환 위험도를 평가하는 도구는 미국의 프래밍햄 심혈관 질환 위험도 평가도구 (Framingham Risk Score)이다. 이 도구는 서양인들을 대상으로 한 코호트연구를 기반으로 개발된 것으로 유병률과 발병률이 다른 한국인에게 과장된 예측점수를 보이기 쉽다. 한국인을 위한 심혈관 질환 위험도 정량화 도구는 과거 개발된 적이 있으나 임상에서 사용할 수 있도록 구축되지 못하였다. 둘째, 미국의 권고와 달리 유럽심장병학회(The European Society of Cardiology, ESC)에서는 심뇌혈관질환이 없는 개인들(당뇨병 환자 포함)에서 1차 예방을 위한 장기적인 아스피린 사용은 추천하지 않는다고 하였다. ESC에서는 ATT 메타분석 결과에 따라 심혈관계 이득보다는 주요 출혈사건의 위험성이 더 높다고 보았다. 즉 학회나 나라별로 권고방향이 다르다. 마지막으로 같은 아시아계인 일본에서 행해진 제2형 당뇨병 환자에서의 아스피린의 1차 예방효과에 대한 자료들을 보면 연령별, 위험도별로 분류하여 위약과 대조한 이들 최근의 연구들에서, 저용량 아스피린은 심혈관사건 발생을 줄이지 못하였다. 단, 하위분석에서 C 반응단백 수치가 높은 환자들에서 아스피린을 투여한 경우 뇌졸중을 줄일 수 있는 여지가 있음을 남겨두었다. 이런 점들을 종합해볼 때 심혈관질환 위험도가 높은 대상자나 당뇨병 환자들에게 1차 예방을 위해 아스피린 처방을 고려하는 경우 위의 권고들을 보수적으로 해석하고 이런 점들을 충분히 환자와 상의한 후 결정하는 것이 바람직할 것이다.

최근 아스피린의 1차 예방에 대한 연구가 이루어졌는데 그 예를 들면 일본에서 JPPP(Japanese Primary Prevention Project)라고 명명된 아스피린의 효과에 관한 중요한 연구가 이루어졌다. 일본의 1,007개 병원에서 고혈압, 이상지질혈증 혹은 당뇨가 있는 60~86세의 노인 환자 14,464명을 모집하여 평균 5년까지 추적 관찰했다. 연구대상자의 절반 정도인 7,220명은 하루에 한 번씩 저용량 아스피린(100mg)을 꾸준히 먹었고, 나머지 7,244명은 먹지 않았다. 그리고 5년 동안 이들에게서 심근경색증과 뇌졸중이 얼마나 발병했는가 봤더니, 아스피린을 복용한 쪽은 193명, 복용하지 않은 쪽은 207명에게서 발병했다. 이는 통계학적으로 의미가 없는 수치였다. 본 연구의 결론은 "하루 한 번씩 저용량 아스피린을 복용하는 것은 심혈관 질환으로 인한 사망, 뇌졸중, 심근경색 예방에 의미가 없다"였다.

1-3. 당뇨병 환자에서 아스피린의 1차 예방

당뇨병 환자들은 심장병이나 뇌졸중이 발병하기도 쉽게 때문에 이를 예방하겠다는 명목으로

포라수그렐(prasugrel)은 클로피도그렐과 마찬가지로 thienopyridine 계열의 약물로 P2Y12 수용체에 대한 비가역적 차단제이다. 포라수그렐도 체내에서 대사과정을 거쳐야 효과를 나타내기는 하지만 CYP 의존적인 대사과정을 한 단계만 거치면 되기 때문에 클로피도그렐보다 더 강력한 항혈소판 효과를 보인다. 개인 간 반응의 차이가 작으며 효과가 빨리 나타나므로 보고되었다. TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) 연구는 관동맥중후근으로 경피적 관동맥중재술을 시행 받는 환자 13,000 여명을 대상으로 포라수그렐과 클로피도그렐을 비교한 무작위 전향적 이중 맹검 randomized controlled trial 연구이다. 이 연구에서 포라수그렐이 클로피도그렐에 비해 심혈관 사망, 비치명적 심근경색

3. 포라수그렐

ADP는 혈소판의 강력한 작용제인데 클로피도그렐은 바로 ADP에 대한 수용체인 P2Y12를 비가역적으로 차단하여 효과를 나타낸다. 하지만 항혈소판 효과가 중등도이고 개인 간 효과가 매우 다양하게 나타나며 작용이 늦게 시작된다는 제한점이 있다. 클로피도그렐은 체내에서 두 단계의 cytochrome P (CYP)-450 의존적인 대사과정을 거쳐 active metabolite로 변화되어야 약물 효과가 나타나기 때문에 CYP2C19과 같은 유전자의 다형성에 영향을 받고 약물 상호작용을 일으킬 가능성이 있다.

2. 클로피도그렐

최근 미국과 유럽에서는 당뇨병 환자들이 저용량으로 아스피린을 먹어도 심혈관 질환이 나타나지 않는다는 연구결과가 잇따르고 있다. 당뇨병 환자들은 아스피린의 효과가 참 안나타는다고 하여 '아스피린 저항성'이라는 말까지 생겨났다. 그저 저항성이 있을 뿐 아니라, 오히려 뇌경색이 2배 가까이 더 발생한다면, 이 약은 당뇨병 환자에게는 정말 신중하게 써야 할 약일 수도 있다.

2016년 미국당뇨병학회(ADA) 가이드라인을 보면, 당뇨병 환자의 심혈관질환 예방을 위한 항혈소판요법에 아스피린을 1차 선택으로 내세우고 있다. 다만 당뇨병 환자 전반에 적용할 수 있는 것은 아니다. 가이드라인은 심혈관질환 고위험군에게만 1차 예방 목적으로 아스피린을 사용할 수 있도록 명시했다. 10년 심혈관질환 위험도 10% 초과, 50세 이상 연령대에 추가 심혈관 위험인자 1개 이상에 아스피린을 권고한 반면 10년 심혈관질환 위험도 5% 미만, 50세 미만 연령대에 추가 심혈관 위험인자가 없다면 권고하지 않았다.

해당 당뇨병 환자의 경우는 이런 위험도가 1.9배 높았다.

최근 미국과 유럽에서는 당뇨병 환자들이 저용량으로 아스피린을 먹어도 심혈관 질환이 나타나지 않는다는 연구결과가 잇따르고 있다. 당뇨병 환자들은 아스피린의 효과가 참 안나타는다고 하여 '아스피린 저항성'이라는 말까지 생겨났다. 그저 저항성이 있을 뿐 아니라, 오히려 뇌경색이 2배 가까이 더 발생한다면, 이 약은 당뇨병 환자에게는 정말 신중하게 써야 할 약일 수도 있다.

미국과 유럽에서는 당뇨병 환자들이 저용량으로 아스피린을 먹어도 심혈관 질환이 나타나지 않는다는 연구결과가 잇따르고 있다. 당뇨병 환자들은 아스피린의 효과가 참 안나타는다고 하여 '아스피린 저항성'이라는 말까지 생겨났다. 그저 저항성이 있을 뿐 아니라, 오히려 뇌경색이 2배 가까이 더 발생한다면, 이 약은 당뇨병 환자에게는 정말 신중하게 써야 할 약일 수도 있다.

미국과 유럽에서는 당뇨병 환자들이 저용량으로 아스피린을 먹어도 심혈관 질환이 나타나지 않는다는 연구결과가 잇따르고 있다. 당뇨병 환자들은 아스피린의 효과가 참 안나타는다고 하여 '아스피린 저항성'이라는 말까지 생겨났다. 그저 저항성이 있을 뿐 아니라, 오히려 뇌경색이 2배 가까이 더 발생한다면, 이 약은 당뇨병 환자에게는 정말 신중하게 써야 할 약일 수도 있다.

색증, 혹은 비치명적 뇌경색증의 발생을 유의하게 감소시켰다 (hazard ratio, 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.73-0.93; p=0.002). 이러한 효과는 매우 초기부터 관찰되어 첫 3일 째 두 군 간의 차이가 유의하였고 이후 3일부터 연구 종료까지의 성적도 유의한 차이를 보였다. 또한 프라스그렐군에서 심근경색증, 응급혈관재개통술 및 스텐트 혈전증의 발생도 유의하게 적었다. 하지만 이 연구에서는 클로피도그렐의 loading dose가 300 mg이었고 대부분 환자에서 경피적 관동맥중재술 직전 혹은 직후에 loading이 이루어져 클로피도그렐이 실제 임상에서 사용되는 패턴을 잘 반영하지 못했다는 비판이 있었다. 또한 프라스그렐군에서 주요 출혈이 유의하게 증가함이 관찰되었고 (2.4% 대 1.8%; hazard ratio, 1.32; 95% CI, 1.03-1.68; p=0.03), 총사망률에서는 두 약제간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 특히 과거 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작이 있었거나 75세 이상 혹은 체중이 60 kg 미만인 군에서는 출혈 위험이 증가하고 프라스그렐의 이득이 관찰되지 않아 주의가 요구된다.

5. 티카그렐러

티카그렐러(ticagrelor)는 cyclo-pentyltriazolo-pyrimidine 계열의 약물로 최초의 가역적 경구용 P2Y12 수용체 차단제이다. 가장 큰 특징은 체내에서 대사될 필요 없이 바로 작용을 나타낼 수 있다는 점이다. 따라서 항혈소판 효과가 강력하고 개인 간 반응 차이가 적으며 효과가 매우 빠르다. 하루 두 번 복용하도록 권고하고 있으며 약물 복용 중지 후에는 클로피도그렐에 비해 혈소판 기능이 빨리 회복되는 것으로 보고되었다. PLATO (Platelet inhibition And patient Outcomes) 연구는 급성 관동맥증후군 환자 18,000 여명을 대상으로 티카그렐러와 클로피도그렐을 비교한 무작위 전향적 이중맹검 국제연구이다. 이 연구에서 티카그렐러는 클로피도그렐에 비해 심혈관사망, 비치명적 심근경색증 혹은 비치명적경색증의 발생을 유의하게 감소시켰다 (hazard ratio, 0.84; 95% CI, 0.77-0.92; p<0.001). 이 연구의 장점은 클로피도그렐의 loading이 600 mg까지 허용되었고 TRITON 연구보다 이른 시점에 무작위 배정이 시행되어 클로피도그렐이 실제 임상에서 사용되는 패턴을 잘 반영했다는 것이다. PLATO 연구에서 또 한 가지 주목할 만한 것은 두 군 간에 주요출혈 비율이 티카그렐러군과 클로피도그렐군에서 유사하였다는 사실이다. 하지만 몇 가지 주의해야 할 만한 약물 유해 반응이 보고되었는데 티카그렐러군에서 호흡곤란 및 심전도상 ventricular pause가 유의하게 높은 비율로 발생하였다. 따라서 중증의 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환 및 서맥과 관련된 사건의 가능성이 있는 환자에서는 주의가 필요하다.

6. 관상동맥 스텐트 삽입 전후의 항혈소판 요법

스텐트 혈전증은 심근 경색 또는 급사로 발현하는 중대한 합병증으로 철저한 예방이 중요하다. 스텐트 내 혈전증을 예방하기 위해 아스피린과 혈소판 ADP 수용체 억제제의 병용 요법이 시행되며, 안정형 협심증 환자에서는 ADP 수용체 억제제 중 clopidogrel을 사용하고, 급성 관동맥 증후군 환자에서는 clopidogrel 이외에도 보다 강력한 억제제인 prasugrel 및 ticagrelor를 사용할 수 있다. 이중 항혈소판제 요법은 단기 및 장기 스텐트 혈전증 예방에

위에서 살펴본 것처럼 현재 다수의 새로운 항혈소판제가 개발되고 있다. 새로운 항혈소판제들은 클로피도그렐에 비해 이물적으로 여러 가지 장점이 있고 클로피도그렐을 대체하거나 새로운 기전에 의해 표준적인 이중 항혈소판 치료에 더하여 우수한 효과를 보일 것으로 기대되어 왔다. 하지만 대부분의 새로운 약물이 허혈성 사건은 더 효과적으로 막는 대신 출혈을 증가시키는 것으로 보고되고 있기 때문에 안전성 측면에서 각별한 주의가 필요하다.

신혈관 질환의 2차 예방으로서의 항혈소판 치료의 효용성은 여러 임상연구를 통해 입증되어 있지만 신혈관 질환에서 항혈소판 치료의 1차 예방 효과에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어져 있지 않다. 결론적으로 아직까지 1차 예방에 대한 명확한 지침은 없으며 Framingham risk score가 높은 환자에 국한하여 심보호 효과를 위해 아스피린을 사용하는 것이 일반적으로 받아들여지고는 있으나, 한국인과 같은 합병증 발생의 고위험군에서는 그 기준치를 상향 조정하는 것이 필요하리라 생각된다.

7. 결론

원수 불가결하다. 대부분 관동맥중재술을 시행하기 전 아스피린과 P2Y12 저해제로 전 처치를 시행하고 있다. 항혈소판제 전 처치는 시술과 관계된 심근경색증의 발생과 급성기 스텐트 형전증을 예방할 수 있다는 장점이 있지만 출혈의 위험도를 높일 수 있다는 단점이 있다. 적절한 이중 항혈소판제의 사용 기간은 아직도 불리지 않은 상태이다. DAPT 연구와 PEGASUS 연구에서는 이중 항혈소판제 요법을 1년 이상 유지하는 것이 주요심장사건의 예방에 유용하다고 보고하였지만 다른 여러 연구에서는 12개월 이상 장기간 이중 항혈소판 요법을 유지하더라도 출혈의 위험만 증가시킬 뿐 허혈성 심장 사건의 위험도를 감소시키지 못한다고 보고하였다. 최근 스텐트의 안전성이 개선됨에 따라 이중 항혈소판제의 유지 기간을 3-6개월로 단축하자는 주장도 제기되고 있으며 몇 개의 중소 연구에서 이러한 단기간 이중 항혈소판제 요법이 표준 6-12개월 요법과 비교하여 주요심장사건의 발생률을 증가시키지 않는다고 보고하여 적절한 항혈소판제 사용 기간에 대한 논란은 아직도 계속되고 있다. 항혈소판제의 사용은 일반적으로 출혈의 위험성을 증가시킬 수밖에 없으므로 안정형 형전증을 환자에서 6개월, 큰 선 관동맥중후군 환자에서 12개월 이상 이중 항혈소판제의 유지가 필요하다. 환자를 결정할 때는 허혈성 심장 사건의 위험도와 출혈 위험도의 균형을 고려하여 약제의 선택에 신중을 기하여 판단하여야 한다.