



노인환자에서 위장관계 및 심혈관계 부작용 발생 예방을 위한 NSAIDs 사용의 적절성 평가

주성락 · 방준석*

숙명여자대학교 임상약학대학원

(2014년 1월 17일 접수 · 2014년 3월 7일 수정 · 2014년 3월 10일 승인)

Evaluation of Proper Use of NSAIDs to Prevent Gastrointestinal and Cardiovascular Problems in Elderly Patients

Sung-Lak Joo and Joon Seok Bang*

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Republic of Korea

(Received January 17, 2014 · Revised March 7, 2014 · Accepted March 10, 2014)

Background: Elderly patients with gastrointestinal (GI) and cardiovascular (CV) risk factors may be more easily exposed to NSAID-related side effects (SEs). Based on the ACG guideline of year 2009, the aim of the study is to evaluate proper use of NSAIDs and gastroprotective drugs according to the degree of GI and CV risk strengths in the patients. **Methods:** Retrospectively surveyed 410 elderly patients with NSAIDs for more than 30 days at a general hospital in Korea. GI risk factor includes age, ulcer history, high-dose NSAIDs, concurrent aspirin use, steroids or anticoagulants. CV risk factor includes angina, myocardial infarction, cerebral infarction, atrial fibrillation or coronary intervention requiring low-dose aspirin. These factors were classified as high/low cardiovascular groups and high/moderate/low GI groups. **Results:** There were 14 patients in high CV risk group and high GI risk group. The group was recommended not to use NSAIDs as it is not adequate. There were 101 patients in high CV risk group and moderate GI risk group. This group was recommended to use naproxen and PPI/misoprostol. But all patients except one were not adequate. There were 9 patients in low CV risk group and high GI risk group. This group was recommended to use selective COX-2 inhibitor and PPI/misoprostol. 5 cases were proper while 4 cases did not. There were 285 patients in low CV risk and moderate GI risk group who were recommended to use non selective NSAIDs and PPI/misoprostol or selective COX-2 inhibitor only. 103 patients were proper while 182 patients not adequate. Overall, the SEs were higher in those cases for inadequate use of drugs comparing to the adequate. CV SEs were statistically significant. However, SEs for each risk groups were different. For the case of low CV risk group and high/moderate GI risk group, the inadequate use of drugs makes the SE high and the other groups are not. Also, it was not statistically significant. **Conclusions:** In elderly patients, the inappropriate use of NSAIDs can increase the risk of the disease. Therefore, GI and CV risk must be considered simultaneously, and the proper use of NSAIDs and gastroprotective drugs for each risk groups should be reconsidered.

□ Key words - ACG guideline, Elderly patient, NSAIDs, Side effects

비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 해열, 진통, 항염 효과를 지녔으며 세계적으로 가장 많이 소비되는 약제의 일종이다.¹⁾ 우리나라 의약품 시장조사기관인 유비스트(2012.4~2013.3)에 따르면 진통제를 제외한 NSAIDs의 1년 처방액은 3,801억원 규모이고 건강보험심사평가원(Health Insurance Review & Association Service,

HIRA)에 따르면 2011년 1사분기에 해열·진통·소염제를 처방받은 2,132만 명 외래환자 중 60대 이상이 21.1%이며²⁾ 전체 고령인구의 20~30%가 NSAIDs를 사용 중이다.³⁾ 고령화의 결과로 근골격계 질환에 NSAIDs를 장기간 복용하는 노인 수가 늘었고 심혈관계 질환에 의한 아스피린 사용량도 급격히 증가추세이다. 그러나 NSAIDs를 장기간 복용한 환자의 25%에서 궤양이 발생하였고^{4,5)} 2~4%에서 출혈이나 천공 등 합병증이 보고되었다.⁶⁻⁸⁾ NSAIDs는 위장관계 부작용 외에도 잠재적으로 심혈관계 질환의 위험도 초래하므로⁹⁻¹²⁾ 위장관계 및 심혈관계 유발 위험을 동시에 고려하여 NSAIDs를 선택하는 것에 임상 전문가의 관심이 집중되고 있다.

2007년도 미국 심장학회 가이드라인에 따르면, 통증완화용

Correspondence to : Joon Seok Bang

Graduate School of Clinical Pharmacy,
Sookmyung Women's University, Seoul 140-742,
Republic of Korea
Tel: +82-2-2077-7526, Fax: +82-2-710-9799
E-mail: jsbang@sm.ac.kr

으로 NSAIDs를 선택할 때 치료적 유익과 부작용 위험을 평가하여 1차 선택 약을 정할 것을 강조하고 있다. 특히 심혈관계 기저질환을 보유한 자에게 진통약물을 처방할 때 NSAIDs는 가급적 배제하고 저용량의 마약성 진통제나 아세트아미노펜을 선택하되 불가피한 경우에만 naproxen과 proton pump inhibitor (PPI) 또는 misoprostol을 병용하도록 권고한다.¹³⁾ 영국 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 가이드라인은 NSAIDs가 유발하는 위장관계 부작용을 최소화하기 위해 선택적 COX-2 억제제 또는 비선택적 NSAIDs와 더불어 PPI 혹은 misoprostol을 병용하고, 고위험 심혈관계 환자에게는 naproxen과 PPI를 사용할 것을 권고했다.¹⁴⁾ 또한 NSAIDs의 부작용 위험이 높은 고위험 환자군의 선별방법과 소화성궤양 및 합병증을 예방할 다양한 기준도 제시하고 있다.¹⁵⁻¹⁸⁾ 이렇게 NSAIDs 사용 시 고려할 위험인자와 부작용 예방대책에 대해 다양한 기준이 제시되었음에도 불구하고 위장관계 및 심혈관계 위험성을 동시에 고려한 NSAIDs 및 위장관계 작용약물의 적합한 사용 평가 및 실태조사 연구는 아직 미흡한 실정이다.¹⁹⁻²³⁾ 따라서, 본 연구는 위장관계 및 심혈관계에 위해가 자주 발생하는 노인환자에게 장기간 NSAIDs를 사용할 때의 기준을 제시한 2009년도 American College of Gastroenterology (ACG) 가이드라인을 기반으로 하여 우리나라 임상현장에서 노인 환자의 NSAIDs 및 위장관계 작용약물의 처방실태를 확인하고 부작용의 발생양상 및 빈도를 점검함으로써 관련 약물들이 안전하고 적절하게 사용되도록 유도할 목적으로 실시하였다.

연구 방법

연구대상 환자의 선정

2013년 1월부터 6개월간 500명상 규모의 2차 의료기관을 내원한 외래환자 중에서 NSAIDs를 처방받은 노인환자를 대상으로 하였다. 연구대상의 구체적 선정기준은 65세 이상, NSAIDs를 30일 이상 처방받은 외래진료 내원환자로 한정하되 의무기록이 미비하여 약물사용평가 분석이 불가능한 환자는 제외하였다.

자료의 수집

원내 전산시스템으로부터 조건에 부합하는 대상자의 의무기록을 후향적으로 발췌하여 필요한 정보를 수집하였다. 약물 복용기간 산출시 연속적으로 내원한 경우는 처방일수가 연결되면 전 기간을 합산하였고, 동일 환자가 다수의 진료과로부터 처방받은 경우는 진료과와 상관없이 환자를 중심으로 약물의 처방실태를 조사하였다.

1) 대상환자 및 자료수집 범위

대상자의 나이, 성별, 상병(심혈관 병력, 위장관 병력 및 동반질환), 진료과, NSAIDs 종류와 용량, 용법, 기간, 위장관

계 작용약물, 항혈전제, 항응고제, 스테로이드제를 비롯한 병용중인 약물을 전수 조사하였다.

2) 대상 약물

병원에서 사용 중인 비선택적 COX 억제제 14종과, 선택적 COX-2 억제제 1종을 포함하여 총 15종의 NSAIDs를 조사하였다. 위장관계 작용약물은 PPI 7종, H₂수용체 억제제 (H₂RA) 2종, 점막보호제 6종, 제산제 3종, 소화제 3종, GI modulator 5종이 포함되었고, NSAIDs의 투여량을 조사한 뒤 상용량 초과사실이나 중복처방 여부를 확인하였다.

3) 위장관계 및 심혈관계 위험인자

위장관계 위험도 분류를 위해 우선적으로 ACG 가이드라인을 이용하여 65세 이상 고령, 소화성궤양 및 합병증의 병력, 고용량 또는 중복된 NSAIDs의 복용, 아스피린 또는 스테로이드제 또는 항응고제 병용을 위험인자로 정하였다. 여기서 NSAIDs의 고용량이란 상용량을 초과한 용량을 의미한다. 항응고제, 스테로이드 사용기록도 조사하였고, 소화성궤양 합병증으로 출혈, 천공, 협착 발생도를 조사하였다. 심혈관계 위험도의 분류 역시 ACG 가이드라인에 따라 심각한 심혈관질환의 예방용도인 저용량 아스피린(또는 clopidogrel)이 처방되는 심근경색, 협심증, 관상동맥 중재술, 심방세동, 뇌경색의 병력을 확인하였다.

위장관계 및 심혈관계 위험도에 따른 NSAIDs 및 위장관계 작용 약물사용 기준 설정

ACG 가이드라인을 활용하여 위장관계 및 심혈관계 위험도를 분류하여 NSAIDs와 위장관계 작용약물의 사용적절성을 평가하였다. 65세 초과; 무합병증의 경미한 소화성궤양; 고용량(또는 중복처방) NSAIDs 복용; 저용량 아스피린, 스테로이드와 항응고제의 동시복용 같은 위험인자를 합산한 수가 0이면 '저위험군', 1~2이면 '중등도위험군', 3개 이상이거나 출혈 같은 소화성궤양 합병증이 있을 때 '고위험군'으로 분류하였다. 한편, 심혈관계 질환 중 저용량 아스피린 투여가 필요한 심근경색, 뇌경색, 협심증, 심방세동 또는 관상동맥 중재술 병력이 있으면 '고위험군', 그렇지 않은 경우는 '저위험군'으로 분류하였다.

이상을 종합하여 6개 영역으로 분류해 약물사용의 적절성에 대한 판단근거를 완성하였다: ^[1]심혈관계 고위험군이면서 위장관계 고위험군의 경우는 비선택적 NSAIDs와 선택적 COX-2 억제제의 사용을 회피하며; ^[2]위장관계 중등도위험군과 ^[3]저위험군의 경우는 심혈관계 부작용이 낮은 naproxen과 PPI (또는 misoprostol)를 사용하고; 심혈관계 저위험군이면서 ^[4]위장관계 고위험군인 경우는 선택적 COX-2 억제제와 PPI를 사용하고; ^[5]위장관계 중등도위험군의 경우는 비선택적 NSAIDs와 PPI 또는 선택적 COX-2 억제제를 단독사용하고; ^[6]위장관계 저위험군인 경우는 비선택적 NSAIDs 단독사용한

Table 1. Recommendation criteria for the prevention of NSAIDs-related ulcer complications based on gastrointestinal and cardiovascular risk ratio (ACG, 2009).

Category	GI		
	Low risk	Moderate risk	High risk
CV	Low risk [1] Non-selective NSAIDs only	[2] Non-selective NSAIDs + PPI/misoprostol OR Selective COX-2 inhibitor	[3] Alternative therapy (if possible) OR Selective COX-2 inhibitor + PPI/misoprostol
	High risk [4] Naproxen + PPI/misoprostol	[5] Naproxen + PPI/misoprostol	[6] Avoid NSAIDs OR selective COX-2 inhibitor/Use alternative therapy

GI (Gastrointestinal); CV (Cardiovascular); Cardiovascular high-risk (a group needed low-dose aspirin)

경우를 각각 해당약물의 적절히 사용된 것으로 판정했다 (Table 1).

약물사용 적합성 여부에 따른 위장관계 및 심혈관계 부작용 발현 비교

NSAIDs 복용 후 오심, 속쓰림, 소화불량, 식도염, 위염, 궤양, 출혈과 같은 위장관계 부작용과 심혈관계 부작용으로 심부전을 악화시켰거나 혈압상승²⁴⁾유무를 환자의 의무기록지를 확인하여 NSAIDs와 위장관계 작용약물을 적합하게 사용한 군과 부적합하게 사용한 군에서 그 발현률을 각각 비교하였다.

통계분석

수집한 자료는 SPSS (ver. 18) 프로그램을 이용하여 연구 대상자의 특성 및 약물사용현황, 위험인자, 약물사용적합성 여부를 빈도와 백분율로 표시하였고, 부작용의 발현정도는 빈도와 백분율로 표시 후 chi-square test를 시행한 뒤 통계적 유의성은 p-value가 0.05 미만일 때로 정하였다.

연구 결과

연구대상의 선정

연구기간동안 내원했던 총 외래환자 31,313명 중에서 NSAIDs 처방이 없었던 25,179명(80.4%)을 제외시키고 NSAIDs 처방자 6,134명(19.6%)중 65세 미만 4,662명(14.9%)을 제외시키고 남은 65세 이상 1,472명(4.7%) 중에서 30일 이상 처방받은 410명(1.3%)을 연구대상으로 선정하였다(Table 2).

NSAIDs와 위장관계 작용약물 사용현황

1) NSAIDs 사용현황

Celecoxib는 208명(50.7%), 비선택적 NSAIDs는 202명(49.3%)으로 처방빈도가 유사했다. 비선택적 NSAIDs는 zaltoprofen, aceclofenac, talniflumate 순으로 처방되었고, naproxen은 7명(1.7%)이었다. 정형외과 처방에서 celecoxib와 aceclofenac은 각각 85.6%, 52.5%를 차지했고, zaltoprofen은 신경과에서

76.2%가 처방되었다.

2) NSAIDs별 위장관계 작용약물 병용현황

위장관계 작용약물은 364명(88.8%)이 병용했고 비선택적 NSAIDs를 단독으로 처방받은 경우는 26명(6.3%)이었다. 위장관계 작용약물은 점막보호제 141명(34.4%), PPI 121명(29.5%) 순으로 처방되었다. 선택적 COX-2 억제제와는 PPI가 102명(24.9%), 점막보호제 47명(11.5%), 비선택적 NSAIDs는 점막보호제 94명(22.9%), PPI 19명(4.7%)이 동시 처방되는 등 선택적 COX-2 억제제는 PPI를, 비선택적 NSAIDs는 점막보호제가 동시에 처방되는 경향을 보였다. 위장관계 작용약물을 2종 이상 병용하는 경우는 대체로 2개 이상 진료과를 거친 환자였고 PPI 또는 점막보호제 1종이 처방되었다.

위장관계 및 심혈관계 위험도에 따른 NSAIDs와 위장관계 작용약물 사용평가

NSAIDs 사용에 대한 심혈관계 부작용 고위험군이 가진 질환은 뇌경색과 협심증이 각각 52명(45.2%), 41명(35.7%)이고 2개 이상 심혈관질환을 보유한 환자가 15명(14.2%)이었다. 위장관계 부작용 고위험군의 경우 고령(>65세), 아스피린 병용, 단순 소화성궤양 등 3가지 이상 위험인자를 가진 경우는 18명(78.3%)이고, 출혈성 소화성궤양 위험인자를 가진 경우가 5명(21.7%)이었다. 위장관계 중등도위험군은 1개 위험인자인 경우(고령)가 289명(74.9%)이었고, 2개 위험인자인 경우는 고령+아스피린 복용이 44명(11.4%), 고령+스테로이드 복용이 41명(10.6%), 고령+항응고제 복용이 6명(1.6%), 고령+단순 소화성 궤양이 5명(1.3%), 고령+NSAIDs류 중복복용이 1명(0.3%)이었다. 위장관계 위험만을 고려하여 분류했을 때, 고위험군 23명(5.6%), 중등도위험군 386명(94.1%), 저위험군 1명(0.2%)이었다. 한편, 각 위험군별로 사용된 약물종류는, 고위험군에서 선택적 COX-2 억제제 14명(60.8%), 비선택적 NSAIDs 9명(39.1%)이었으며, 중등도위험군에서 비선택적 NSAIDs 192명(49.7%), 선택적 COX-2 억제제 194명(50.3%)이었다. 위장관계 작용약물로는 두 군 모두 PPI와 점막보호제를 처방하고 있었다. 중등도위험군에서는 위장관계 작용약물을 병용하지 않고 비선택적 NSAIDs만이 단독처방된 경우

Table 2. Characteristics of the study population (n, %).

		Total (n=410)	Non-selective NSAIDs (n=202)		Selective COX-2 inhibitor (n=208)
			Naproxen (n=7)	Non-naproxen (n=195)	
Age (year)		76.0±6.6	70.1±5.2	75.5±6.4	76.6±6.6
Sex	Male	103 (25.1)	4 (1.0)	66 (16.1)	33 (8.1)
	Female	307 (74.9)	3 (0.7)	129 (31.5)	175 (42.7)
Rx duration (day)		101.4±58.5	82.6±42.6	90.8±56.6	111.9±58.7
Indications for NSAIDs	Musculoskeletal	293 (71.5)	4 (1.0)	91 (22.2)	198 (48.3)
	RA	21 (5.1)	3 (0.7)	9 (2.2)	9 (2.2)
	PHN	36 (8.9)	-	36 (8.8)	-
	Miscellaneous ¹⁾	60 (14.6)	-	59 (14.4)	1 (0.2)
comedications for GI risk	Antiplatelets ²⁾	120 (29.3)	1 (0.2)	33 (8.1)	86 (21.0)
	Steroids ³⁾	53 (12.9)	5 (1.2)	25 (6.1)	23 (5.6)
	Anticoagulants ⁴⁾	8 (2.0)	-	1 (0.2)	7 (1.7)
	High dose (duplication)	1 ⁵⁾ (0.2)	-	1 ⁵⁾ (0.2)	-
co-morbid	CV				
	Angina	58 (14.1)	-	16 (3.9)	42 (10.2)
	Stroke	62 (15.1)	-	32 (7.8)	30 (7.3)
	MI	6 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (1.0)
	A. fib.	8 (2.0)	-	1 (0.2)	7 (1.7)
	Heart failure	32 (7.8)	-	11 (2.7)	21 (5.1)
	Hypertension	160 (39.0)	3 (0.7)	67 (16.3)	90 (22.0)
	Dyslipidemia	73 (17.8)	2 (0.5)	23 (5.6)	48 (11.7)
Diabetes	70 (17.1)	4 (1.0)	23 (5.6)	43 (10.5)	
GI	Peptic ulcer_complctn	5 (1.2)	-	2 (0.5)	3 (0.7)
	Peptic ulcer_smpl	21 (5.1)	-	8 (2.0)	13 (3.2)

1) cancer pain, neuralgia, 2) aspirin(low-dose), 3) prednisolon, methylprednisolon, 4) warfarin, 5) duplication (etodolac+talniflumate), GI (gastrointestinal), CV (cardiovascular); RA (rheumatoid arthritis), PHN (Post-herpetic neuralgia), MI (myocardial infarction), A. fib (atrial fibrillation); All data show as Mean±SD

도 26명(6.7%)이었다. 저위험군은 1명으로 비선택적 NSAID와 점막보호제를 사용 중이었다(Table 3).

심혈관계 부작용 위험만 고려해 분류했을 때는 저위험군 비율이 높았다(고위험군 115명, 28.0% vs. 저위험군 295명, 72.0%). 사용약물은 고위험군에서 선택적 COX-2 억제제 69명(60.0%), 비선택적 non-naproxen NSAIDs 45명(39.1%), naproxen 1명(0.9%)이었다. 부작용 저위험군에서 비선택적 non-naproxen NSAIDs 150명(50.8%), 선택적 COX-2 억제제 139명(47.1%), naproxen은 6명(2.0%)이었다. 위장관계 작용약물은 두 군 모두 점막보호제와 PPI를 병용하였다(Table 4).

위장관계 및 심혈관계 위험도를 동시에 고려하여 분류한 결과는 심혈관계 저위험군이면서 위장관계 중등도위험군이 285명(69.5%)이었고, 다음은 심혈관계 고위험군이면서 위장관계 중등도위험군 101명(24.6%) 순이었다. 심혈관계 고위험군이면서 ^[1]위장관계 고위험군의 경우, 선택적 COX-2 억제

제 celecoxib 9명(64.3%), 비선택적 non-naproxen NSAIDs 5명(35.7%)이 처방되었는데, 비선택적 NSAIDs 또는 선택적 COX-2 억제제는 모두 비사용이 권고되는 것이므로 모두 부적절했다고 평가하였다. ^[2]위장관계 중등도위험군에서는 celecoxib 60명(59.4%), 비선택적 non-naproxen NSAIDs 40명(39.6%), naproxen은 1명(1.0%)이 처방되었다. 이 경우 상대적으로 심혈관계 부작용이 작은 naproxen과 PPI (또는 misoprostol)을 권고하는 바, naproxen과 PPI를 병용한 1명만이 적절히 사용된 것이며 위장관계 저위험군은 해당 환자가 없었다. 심혈관계 저위험군이면서 ^[3]위장관계 고위험군의 경우, celecoxib 5명(55.5%), 비선택적 NSAIDs 4명(44.4%)이었고, 위장관계 작용약물은 선택적 COX-2 억제제와 비선택적 NSAIDs에서 PPI(또는 점막보호제)를 모두 병용중이었다. 이 경우는 선택적 COX-2 억제제와 PPI를 사용토록 권고하므로 celecoxib와 PPI(또는 점막보호제) 병용한 5명만이 적절했다. ^[4]

Table 3. Current status using NSAIDs and gastrointestinal drugs for gastrointestinal risk ratio (n, %).

GI drugs	HGI n=23 (5.6%)		MGI n=386 (94.1%)		LGI n=1 (0.2%)	
	Non-selective NSAIDs	Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs	Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs	Selective COX-2 inhibitor
PPI	2 (8.7)	8 (34.8)	17 (4.4)	94 (16.6)	-	-
Mucoprotectors	4 (17.4)	2 (8.7)	89 (23.1)	45 (11.7)	1 (100.0)	-
Antacids	-	-	20 (5.2)	1 (0.3)	-	-
Digestives	-	-	12 (3.1)	-	-	-
GI-modulators	-	-	14 (3.6)	2 (0.5)	-	-
H ₂ RA (usual dose)	1 (4.3)	-	1 (0.3)	4 (1.0)	-	-
≥ 2 drugs ¹⁾	2 (8.7)	4 (17.4)	13 ²⁾ (4.7)	28 (7.2)	-	-
Without co-medication	-	-	26 (6.7)	20 (5.2)	-	-
Total (n=410)	9 (39.1)	14 (60.8)	192 (49.7)	194 (50.3)	1 (100.0)	-

1) Antacids or digestives or H₂RAs with PPI or mucoprotectors; 2) included 1 patient with H₂RA+antacids; HGI (High GI risk group); MGI (Moderate GI risk group); LGI (Low GI risk group); PPI (proton pump inhibitor); H₂RA (H₂ receptor antagonist); GI (gastrointestinal).

Table 4. Current status using NSAIDs and gastrointestinal drugs for cardiovascular risk ratio (n, %).

GI drugs	HCV n=115 (28.0%)			LCV n=295 (72.0%)		
	Non-selective NSAIDs		Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs		Selective COX-2 inhibitor
	Naproxen	Non-naproxen		Naproxen	Non-naproxen	
PPI	-	1 (0.9)	23 (20.0)	4 (1.4)	14 (4.8)	79 (26.8)
Mucoprotectors	-	25 (21.7)	23 (20.0)	-	69 (23.4)	24 (8.1)
Antacids	-	3 (2.6)	-	-	17 (5.8)	1 (0.3)
Digestives	-	1 (0.9)	-	-	11 (3.7)	-
GI-modulator	-	4 (3.5)	2 (1.7)	-	10 (3.4)	-
H ₂ RA (usual dose)	-	1 (0.9)	3 (2.6)	-	1 (0.3)	1 (0.3)
≥ 2 drugs ¹⁾	1 (0.9)	5 (4.3)	11 (9.6)	2 (0.7)	7 ²⁾ (2.4)	21 (7.1)
Without co-medication	-	5 (4.3)	7 (6.1)	-	21 (7.1)	13 (4.4)
Total (n=410)	1 (0.9)	45 (39.1)	69 (60.0)	6 (2.0)	150 (50.8)	139 (47.1)

1) Antacids or digestives or H₂RAs with PPI or mucoprotectors; 2) included 1 patient with H₂RA+antacids; HCV (High CV risk group); LCV (Low CV risk group); PPI (proton pump inhibitor); H₂RA (H₂ receptor antagonist); CV (cardiovascular).

위장관계 중등도 위험군의 경우, celecoxib와 PPI(또는 점막보호제), celecoxib 단독사용, 비선택적 NSAIDs와 PPI(또는 점막보호제)병용이 각각 119명(47.6%), 13명(4.6%), 90명(31.6%) 이었고 비선택적 NSAIDs를 단독사용한 경우도 21명(7.4%)이었다. 기타 소화기관용제(제산제, H₂RA, 소화제, GI modulator)를 병용한 경우도 있었다. 이 군에서는 비선택적 NSAIDs와 PPI(또는 misoprostol)병용 또는 선택적 COX-2 억제제 단독사용이 권고되므로 celecoxib 단독사용(13명)한 경우와 비선택적 NSAIDs와 PPI(또는 점막보호제)병용(90명)의 경우가 적절하였다. ^[5]위장관계 저위험군은 1명으로 비선택적

NSAIDs인 Carol-f[®] (ibuprofen/arginine)와 점막보호제가 병용된 사례다. 이는 비선택적 NSAIDs 단독사용이 가능한 경우로서 위장관계 작용약물의 병용이 불필요하므로 부적절했다고 평가하였다(Table 5).

각 위험군별 약물사용적합성 여부에 대한 결과는 심혈관계 고위험군이면서 ^[1]위장관계 고위험군에서 모두 부적절한 것으로 나타났고, ^[2]위장관계 중등도위험군에서 적합 1명(1.0%), 부적합 100명(99.0%)으로 나타났다. 심혈관계 저위험군이면서 ^[3]위장관계 고위험군에서는 적합 5명(55.6%), 부적합 4명(44.4%), ^[4]위장관계 중등도위험군에서는 적합 103명

Table 5. Current status using NSAIDs and gastrointestinal drugs for gastrointestinal and cardiovascular risk ratio (n, %).

GI drugs	HCV n=115						LCV n=295								
	^[1] HGI n=14			^[2] MGI n=101			^[3] HGI n=9			^[4] MGI n=285			^[5] LGI n=1		
	Non-selective NSAIDs		Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs		Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs	Non-selective NSAIDs	Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs	Non-selective NSAIDs	Selective COX-2 inhibitor	Non-selective NSAIDs	Non-selective NSAIDs	Selective COX-2 inhibitor
	Naproxen	Non-naproxen		Naproxen	Non-naproxen										
PPI	-	1 (7.1)	5 (35.7)	-	-	18 (17.8)	-	3 (33.3)	17 (6.0)	76 (26.7)	-	-	-	-	
Muco-protectors	-	2 (14.3)	2 (14.3)	-	23 (22.8)	21 (20.8)	1 (11.1)	-	66 (23.1)	24 (8.4)	1 (100.0)	-	-	-	
Antacids	-	-	-	-	3 (3.0)	-	-	-	17 (6.0)	1 (0.4)	-	-	-	-	
Digestives	-	-	-	-	1 (1.0)	-	-	-	11 (3.9)	-	-	-	-	-	
GI-modulator	-	-	-	-	4 (4.0)	2 (2.0)	-	-	10 (3.5)	-	-	-	-	-	
H ₂ RA	-	1 (7.1)	-	-	-	3 (3.0)	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-	-	-	
≥ 2 drugs ¹⁾	-	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (0.1)	4 (4.0)	9 (8.9)	3 (33.3)	2 (22.2)	8 ²⁾ (2.8)	19 (6.7)	-	-	-	-	
Without co-medication	-	-	-	-	5 (5.0)	7 (6.9)	-	-	21 (7.4)	13 (4.6)	-	-	-	-	
Total (n=410)	-	5 (35.7)	9 (64.3)	1 (1.0)	40 (39.6)	60 (59.4)	4 (44.4)	5 (55.5)	151 (53.0)	134 (47.1)	1 (100.0)	-	-	-	

1) Antacids or digestives or H₂RAs with PPI or mucoprotectors; 2) included 1 patient with H₂RA+antacids; HCV (High CV risk group); LCV (Low CV risk group); HGI (High GI risk group); MGI (Moderate GI risk group); LGI (Low GI risk group); PPI (proton pump inhibitor); H₂RA (H₂ receptor antagonist); CV (cardiovascular); GI (gastrointestinal).

Table 6. Adequacy review for using NSAIDs and GI drugs for GI and CV risk ratio (ACG, 2009) (n, %).

	High CV risk			Low CV risk			Total
	^[1] High GI risk	^[2] Moderate GI risk	^[3] High GI risk	^[4] Moderate GI risk	^[5] Low GI risk		
Total	14 (3.4)	101 (24.6)	9 (2.2)	285 (69.5)	1 (0.2)	410 (100.0)	
Adequate use	-	1 (1.0)	5 (55.6)	103 (36.1)	-	109 (26.6)	
Inadequate use	14 (100.0)	100 (99.0)	4 (44.4)	182 (63.9)	1 (100.0)	301 (73.4)	

CV (cardiovascular); GI (gastrointestinal)

(36.1%), 부적합 182명(63.9%), ^[5]위장관계 저위험군 1명은 부적합으로 나타났다. 정리하면, 위장관계 및 심혈관계 위험도에 따른 NSAIDs와 위장관계 작용약물 사용은 적합 109명(26.6%), 부적합 301명(73.4%)이었다(Table 6).

NSAIDs와 위장관계 작용약물 사용적합성 여부에 따른 위장관계 및 심혈관계 부작용 발현 비교

위장관계 부작용은 속쓰림, 소화불량, 역류성 식도염, 위염 등이었고 궤양, 천공, 출혈 사례는 없었다. 또한, 심혈관계 부작용은 혈압상승과 심부전 악화가 있었고 위장관계 및 심혈관계 부작용을 동시에 보인 환자는 없었고, 부작용 정도가 치명적인 경우도 없었다. 심혈관계 고위험군이면서 ^[1]위장관계 고위험군은 약물사용이 모두 부적합했고 비선택적 NSAIDs와 PPI를 사용한 경우는 위장장애 1명(7.1%), 선택적 COX-2 억제제와 점막보호제를 사용한 경우는 심혈관계 부작용 2명(혈압상승 14.3%)이 관찰되었다. 이때 위장장애는 PPI를 병용했음에도 발현하였다. ^[2]위장관계 중등도위험군은 약물사용이 적합한 1명에서 심혈관 부작용(혈압상승 100%)

이 나타났다. 부적합한 경우에는 비선택적 NSAIDs를 사용한 경우에 위장장애 5명(5.0%), 심혈관계 부작용 5명(5.0%)에서 나타났고 선택적 COX-2 억제제를 사용한 경우에 심혈관계 부작용 10명(9.0%), 위장장애 7명(6.9%)이 나타났다. 위장장애는 PPI (또는 점막보호제)를 사용했음에도 비선택적 NSAIDs 4명(4.0%)과 선택적 COX-2 억제제 6명(5.9%)에서 발현되었다. 심혈관계 저위험군이며 ^[3]위장관계 고위험군의 경우, 약물사용 적합과 부적합군 모두에서 위장장애가 2명씩(40% vs. 50%)으로 PPI를 병용했음에도 나타났으나 심혈관계 부작용은 발현하지 않았다. ^[4]위장관계 중등도위험군의 경우, 적합군에서 비선택적 NSAIDs와 PPI를 사용한 경우 위장장애 5명(4.9%), 혈압상승 1명(1.0%)이었고, 선택적 COX-2 억제제 단독사용경우는 위장장애 1명(1.0%)이 나타났다. 부적합군에서는 비선택적 NSAIDs 4명(2.2%), 선택적 COX-2 억제제 7명(3.8%)이었으며, 심혈관계 부작용은 선택적 COX-2 억제제 8명(4.4%)에서 나타났다. ^[5]위장관계 저위험군의 경우는 약물사용이 모두 부적합했으나 부작용은 없었다(Table 7).

Table 7. Side effects status when NSAIDs and gastrointestinal drugs are used together (n, %).

Risk	Classification		Adequate		Inadequate		
	Medication	Co-medication (GI drugs)	GI SEs	CV SEs	GI SEs	CV SEs	
HCV [1] HGI (n=14)	Non-naproxen (n=5)	PPI	x	x	1 (7.1)	-	
	Selective COX-2 inhibitor (n=9)	Mucoprotectors	x	x	-	2 (14.3)	
	Non-selective NSAIDs (n=41)	Naproxen (n=1)	PPI/Mucoprotectors	-	1 (100.0)	-	-
		Non-naproxen (n=40)	PPI/Mucoprotectors	-	-	4 (4.0)	2 (2.0)
			GI modulator	-	-	-	2 (2.0)
			Antacids	-	-	1 (1.0)	-
			Without co-medication	-	-	-	1 (1.0)
Selective COX-2 inhibitor (n=60)	PPI/Mucoprotectors	-	-	6 (5.9)	9 ¹⁾ (8.9)		
H ₂ RA (usual dose)	-	-	-	1 (1.0)	1 ²⁾ (1.0)		
[3] HGI (n=9)	Non-selective NSAIDs (n=4)	PPI/Mucoprotectors	-	-	2 (50.0)	-	
	Selective COX-2 inhibitor (n=5)	PPI/Mucoprotectors	2 (40.0)	-	-	-	
LCV [4] MGI (n=285)	Non-selective NSAIDs (n=151)	PPI/Mucoprotectors	5 (4.9)	1 (1.0)	-	-	
		Digestives	-	-	2 (1.1)	-	
		Without co-medication	-	-	2 (1.1)	-	
	Selective COX-2 inhibitor (n=134)	PPI/Mucoprotectors	-	-	7 (2.5)	8 (4.4)	
		Without co-medication	1 (1.0)	-	-	-	
[5] LGI (n=1)			-	-	-	-	
Total (n=410)			8 (7.3)	2 (1.8)	26 (8.6)	25 (8.3)	

1) hypertension 7 pts; exacerbated heart failure 2pts, 2) exacerbated heart failure 1pt, * except 1), 2), all CV side effects elevated blood pressure; HCV (High CV risk group); LCV (Low CV risk group); HGI (High GI risk group); MGI (Moderate GI risk group); LGI (Low GI risk group); PPI (proton pump inhibitor); H₂RA (H₂ receptor antagonist); x (no adequate patients); CV (cardiovascular); GI (gastrointestinal).

약물사용 시 적합여부에 따라 부작용 발현의 통계적 의미는 [1]위장관계 위험도 측면만 고려했을 때, 고위험군의 경우 부작용 발현률은 적합군에서 높게 나타났지만(40.0% vs. 27.8%) 통계적 유의성은 없었다(p=0.492). 중등도위험군에서 부적합한 경우 부작용 발현률이 더 높았고(7.7% vs 16.3%) 통계적 유의성도 있었다(p=0.019). 저위험군의 경우 적합군에 해당하는 환자가 없으므로 통계적 의미를 판단할 수 없었다. [2]심혈관계 위험만 고려할 때, 고위험군의 경우 적합군이 부적합군보다 부작용 발현률이 높았지만(100% vs. 26.3%) 통계적 유의성은 없었다(p=0.270). 심혈관계 저위험군의 경우, 부작용 발현률은 부적합군이 높았지만(8.3% vs. 11.2%) 통계적 유의성은 없었다(p=0.280). 위장관계 및 심혈관계 위험도를 동시에 고려할 때 심혈관계 고위험군이면서 위장관계 [3] 고위험군은 적합군 해당 환자가 없어서 통계적 유의성을 계산할 수 없었고 [4]중등도위험군에서는 적합군이 부적합군에 비해 부작용 발현은 높았지만(100% vs. 26.3%) 통계적 유의성은 없었다(p=0.277). 심혈관계 저위험군이면서 위장관계 [5] 고위험군과 [6]중등도위험군에서는 약물사용 부적합군에서 부작용 발현률은 높았으나(40.0% vs. 50.0%; 6.8% vs. 10.4%) 통계적 유의성은 없었다(p=0.643, p=0.210). [7]위장관계 저위

험군의 경우는 1명뿐이며 약물사용이 부적합하였고 부작용도 없으며 통계적 의미도 논할 수 없었다. [8]부작용 발현양상은 위장장애와 심혈관계 부작용 모두 부적합한 약물사용군이 적합군에 비해 발현률은 높으나(7.3% vs. 8.6%; 1.8% vs. 8.3%) 통계적으로는 위장장애 발현은 유의성이 없고(p=0.424), 심혈관계 부작용은 유의성이 있었다(p=0.011). 또한, 심혈관계 부작용의 발현은 심혈관계 고위험군에서 선택적 COX-2 억제제를 사용한 환자에서 높았다. [9]위장관계 및 심혈관계 위험도를 전체적으로 평가할 때, 약물사용 부적합군이 적합군에 비해 부작용 발현률이 높았고(9.2% vs. 16.9%) 통계적으로 유의하였다(p=0.033)(Table 8).

고찰

2012년 우리나라 65세 이상 인구는 598만명으로 전국민의 11.7%이며 본 연구가 진행된 경상북도 P시의 노인은 시민 52만 명 중 11.1%로서 전국 평균값과 유사하였다. 연구대상을 선정한 SL병원 500명상의 2차 종합병원으로서 인근 SMK병원(512명상), SMC병원(385명상)과 더불어 P시의 대표적 의료기관이다. 본 병원의 65세 이상 외래환자는 전체

Table 8. Comparison of side effects according to proper use of NSAIDs and GI drugs.

Classification	Side effects ¹⁾		p-value		
	n	%			
[1] GI risk group	High risk (n=23)	O (n=5)	2 40.0	0.492*	
		X (n=18)	5 27.8		
	Moderate risk (n=386)	O (n=104)	8 7.7		
		X (n=282)	46 16.3		
Low risk (n=1)	O (n=0)	x ²⁾ x ²⁾	x ³⁾		
	X (n=1)	- -			
[2] CV risk group	High risk (n=115)	O (n=1)	1 100	0.270*	
		X (n=114)	30 26.3		
	Low risk (n=295)	O (n=108)	9 8.3		
		X (n=187)	21 11.2		
[3] HGI (n=14)	HGI (n=14)	O (n=0)	x ²⁾ x ²⁾	x ³⁾	
		X (n=14)	3 21.4		
	[4] MGI (n=101)	O (n=1)	1 100		0.277*
		X (n=100)	27 27.0		
CV & GI risk group	[5] HGI (n=9)	O (n=5)	2 40.0	0.643*	
		X (n=4)	2 50.0		
	[6] MGI (n=285)	O (n=103)	7 6.8		0.210*
		X (n=182)	19 10.4		
[7] LGI (n=1)	LGI (n=1)	O (n=0)	x ²⁾ x ²⁾	x ³⁾	
		X (n=1)	- -		
[8] Side effect (n=410)	GI	O (n=109)	8 7.3	0.424*	
		X (n=301)	26 8.6		
	CV	O (n=109)	2 1.8		0.011*
		X (n=301)	25 8.3		
[9] CV & GI risk Total (n=410)	Total (n=410)	O (n=109)	10 9.2	0.033*	
		X (n=301)	51 16.9		

O (adequate use); X (inadequate use); 1) calculated GI- and CV- side effects; 2) No suitable patient in the adequate group; 3) No suitable patient in the adequate group (statistical analyses non-applicable); CV (cardiovascular); GI (gastrointestinal); HCV (High CV risk group); LCV (Low CV risk group); HGI (High GI risk group); MGI (Moderate GI risk group); LGI (Low GI risk group); *p<0.05

외래환자의 약 25%였으며 근골격계와 심혈관계 질환이 호발되었고 처방약제인 NSAIDs에 대한 고위험군 환자가 28.0%로써 NSAIDs 사용자 심혈관계 위험도를 함께 고려하여 투약해야할 대상자들이었다.

NSAIDs로 유발되는 소화성궤양을 예방하기 위하여 점막보호제(34.4%)와 PPI(29.5%)가 처방되고 있었다.^{25,26)} 위궤양 예방효과가 입증된 점막보호제인 misoprostol^{27,28)}은 처방되지

않았는데 misoprostol로 인한 설사, 복통 부작용²⁹⁾때문이며 대신 repapipide, teprenone, stillen[®], albis[®] 등의 점막보호제가 선호되었다. 2종류 이상 위장관계 작용약물이 처방되는 경우는 11.5%였는데 다수의 진료과에서 별도 처방받은 것으로서 NSAIDs와 같이 위장관계 작용약물에 대해서 ‘동일효능군 약물 중복처방 감시프로그램’을 적용하여 불필요한 약제의 중복처방을 방지할 장치의 마련이 필요하다. 기타 위장관계 작용약물로 소화제, 제산제, GI modulator를 11.9%의 환자가 병용했는데 유감스럽게도 이런 약물의 소화성궤양 예방효과가 입증된 적은 없으나 NSAIDs로 인한 속쓰림이나 소화불량의 증상완화 목적으로 사용했다고 판단된다. H₂RA는 상용량의 2배에서 소화성궤양 예방효과가 입증되었지만³⁰⁾ 본 연구에서 모두 상용량이 처방되는 것으로 파악되었다. 한편, 비선택적 NSAIDs 처방시 위장관계 작용약물이 병용되지 않는 경우가 6.7%이었는데 이는 연구대상이 노인이므로 대부분 환자에서 위장관계 작용약물을 병용한 것으로 여겨진다.

연구대상중 NSAIDs 처방 시 고려할 심혈관계 위험인자인 뇌경색이나 협심증을 앓는 환자는 28%였다. 이는 노인에서 저용량 아스피린이 요구되는 심혈관 질환자에게 NSAIDs가 함께 복용되는 경우가 일반적임을 보여준다. 위장관계 위험인자는 고통을 제외하고 저용량 아스피린 또는 스테로이드를 동시에 복용한 경우가 흔했는데, 이는 노인환자에서 심혈관계 환자와 골관절염 또는 류마티스 관절염 환자에게 NSAIDs가 장기간 처방됨을 보여준다. Elsa의 연구결과에 따르면, NSAIDs 복용환자 중에서 위장관계 작용약물이 적절히 사용된 경우가 60%에 불과하였다.³¹⁾ 이는 본 연구 위험군 분류에 차이는 있으나 외국에서도 부적절한 약물사용이 빈번함을 보여준다.

각 위험군별로 NSAIDs와 위장관계 작용약물간 병용적합성 여부를 살펴보면, 먼저 심혈관계 고위험군이면서 위장관계 고위험군에서는 약물사용이 모두 부적합한 경우이며 부작용의 예는 비선택적 NSAIDs와 PPI 조합에서 위장장애, 선택적 COX-2 억제제와 점막보호제 조합에서 심혈관계 부작용을 포함한 21.4%에서 발생했는데 이는 NSAIDs 사용권고 없는 경우에 초래된 부작용이라고 여겨진다. 심혈관계 고위험군이면서 위장관계 중등도위험군인 경우는 권고안대로 naproxen과 PPI(또는 misoprostol)를 사용하고 있었으나 혈압상승 부작용이 발현되었다. 이는 naproxen의 심혈관계 부작용이 상대적으로 낮으나 Trelle 등이 발표한 NSAIDs와 심혈관계 위험도에 대한 메타분석에서 naproxen, ibuprofen, diclofenac, celecoxib 모두에서 심혈관계 위험도 증가와 다소 상관성이 있음을 보고한 것에 비추어보면 비록 적합한 사용이라도 부작용이 동반될 수 있음을 시사한다. 기타 100명은 부적합한 약물사용의 예로써 선택적 COX-2 억제제 59.4%와 비선택적 non-naproxen NSAIDs 39.6%로 위장장애와 심혈관계 부작용은 선택적 COX-2 억제제가 더 높았다(6.9% vs. 5.5%; 9.9% vs. 5.0%). 이는 심혈관계 부작용이 선택적

COX-2 억제제에서 높게 발현됨을 발견하였다.³²⁾ 심혈관계 고위험군의 경우 정형외과를 방문하여 근골격계 질환에 celecoxib와 PPI를 동시 처방받는 경향이 컸다. 이는 골관절염을 가진 노인환자에게 celecoxib가 건강보험도 적용되며 COX-2를 선택적 억제하여 위장관계 부작용이 낮은 이유로 처방이 선호된 것이라 생각되며, 심혈관계 질환에 저용량 aspirin이 순환기내과에서 자주 처방되는 것은 타 진료과 처방이 쉽게 간과된 결과라고 생각한다. Catella 등은 NSAIDs가 저용량 aspirin의 항혈전효과를 방해한다고 증명한 바³³⁻⁵⁵⁾ 있으며 이미 저용량 아스피린을 복용중인 심장질환자에서 불가피하게 NSAIDs를 사용해야 할 경우는 naproxen을 사용하도록 권고하고 있다.³⁶⁾ Patrignani 등³⁷⁾도 저용량 아스피린을 사용 중인 심혈관 질환을 이미 경험했던 환자에서 celecoxib의 사용을 제한하며 대신 아세트아미노펜이나 naproxen과 PPI사용을 권하는 바 심혈관계 고위험환자에 선택적 COX-2 억제제는 제한됨이 합당하며¹³⁾ 불가피한 경우라면 위장관계 고위험군이 아닐 때 naproxen과 PPI(또는 점막보호제)를 선택하는 것이 부작용을 최소화하는 방안이다.

심혈관계 저위험군이자 위장관계 고위험군인 경우는 약물사용이 적합한 환자군이 55.6%였다. 부작용 발현은 부적합사용의 경우에 높게 나타났지만(40.0% vs. 50.0%) 환자수가 적어서 통계적 유의성이 없었다. 심혈관계 저위험군이자 위장관계 중증도위험군인 경우는 69.5%로 이 중 celecoxib가 47.1%, 비선택적 NSAIDs가 53.0% 처방되고 있었다. 이 경우 비선택적 NSAIDs와 PPI 또는 celecoxib 단독처방일 경우 celecoxib 단독 4.6%, 비선택적 NSAIDs와 PPI 사용 31.6%가 적합한 것으로 평가되었다. 부적합한 약물사용인 63.9% 중 celecoxib와 PPI 병용이 47.6%로 나타났다. Celecoxib는 소화기관용 약제를 위염의 예방 목적으로 병용할 경우 보험급여가 불가함에도 celecoxib와 PPI 병용사례가 빈번하였다. 이는 연구대상 환자가 65세 이상의 근골격계 환자가 대부분이므로 celecoxib의 60세 이상 골관절염 및 류마티스 관절염에 건강보험이 적용되며 장기간 사용에 대한 위장관계 부작용 발생의 부담을 줄이고자 정형외과에서 일반적으로 처방되기 때문이라고 여겨진다. 하지만 이 경우에도 2.5%에서 위장장애가 관찰되었다.

전체적인 관점에서, 약물사용 적합성 여부에 따라 위장관계 및 심혈관계 부작용 발현은 부적합하게 사용한 군이 높게 나타났고(16.9% vs. 9.2%) 통계적 유의성을 가졌다($p=0.033$). 부작용 양상은 부적합 약물사용군에서 위장장애와 심혈관계 부작용이 높게 나타났고(7.3% vs. 8.6%; 1.8% vs. 8.3%) 통계적으로도 유의했다($p=0.011$). 그러나 각 위험군별로 부작용 발현률이 차이를 보였는데 심혈관계 저위험군이면서 위장관계 고위험군과 중증도위험군에서만 부작용이 약물사용 부적합군에서 더 높았지만 통계적으로 유의하지 않았다. 심혈관계 고위험군이면서 위장관계 고위험군, 그리고 심혈관계 저위험군이면서 위장관계 저위험군은 약물사용이 적합군에 해당환

자가 없었기에 통계적 의미가 없었고, 심혈관계 고위험군이면서 위장관계 저위험군의 경우는 약물사용이 적합한 경우가 부적합 경우보다 부작용 발현률이 높게 나타났지만 통계적 의미는 없었다.

본 연구는 ACG 가이드라인을 응용하여 위장관계 및 심혈관계 위험도에 따른 NSAIDs와 위장관계 작용약물의 적절사용 여부에 따른 부작용을 후향적으로 평가하였으므로 부작용에 대한 의무기록이 누락되었을 가능성과 6개월간 평가로 전후기간에 발생한 부작용에 대한 평가는 시행되지 못했고 흡연, 음주, *H. pylori* 감염여부와 제균치료, 실제 복용여부 자료를 수집하지 못한 한계점 때문에 약물사용 적합성에 따른 부작용 발현이 예상한 바와는 차이가 발생하였을 것이므로 향후 이러한 한계점을 보완할 추가 연구가 요구된다.

ACG 가이드라인은 합병증이 동반된 최근 소화성궤양 병력을 중요인자로 간주하여 위험인자를 보유한 경우 다시 2개군으로 세분류하여 고위험군일 때 강력한 예방조치를 취할 것을 권고한다.^{16,38)} 하지만 국내 소화기학회에서는 고위험환자에서 소화성궤양 예방을 위한 조치가 필요하다는 일반적인 권고를 제시한다.¹⁸⁾ 따라서 본 연구가 부작용 가능성이 높은 노인환자에서 심혈관계 위험도와 함께 위장관계 위험인자의 정도에 따라 세부적으로 분류된 위험도를 적용한 개별적 권고안 마련에 기초자료로 사용되기를 기대한다.

참고문헌

- Laine L. Approaches to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in the High-Risk Patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
- Kim DS. The duplication of NSAIDs and management plan. *HIRA Policy Trend* 2013; 7(4): 7-8.
- Barat I, Aadrease F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year old individual living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 501-9.
- Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, *et al.* Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic NSAIDs use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1153-8.
- Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996; 6: 489-504.
- Silverstein FE, Faich G, Jay L. *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N*

- Engl J Med 2000; 343: 1520-8.
8. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521-35.
 9. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, *et al.* COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071-3.
 10. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, *et al.* Do selective COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs increase the risk of atherothrombosis, Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
 11. McGettign P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-44.
 12. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, *et al.* Cyclooxygenase-2 selectivity of NSAIDs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 913-24.
 13. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, *et al.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115(12): 1634-42.
 14. NSAIDs Prescrib Issues; NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) web page at <http://cks.nice.org.uk/nsaids-prescribing-issues> (Last revised in January 2013).
 15. Francis KL, Neena S, James M, *et al.* Management of Patients on NSAID: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of NSAIDs and Antiplatelets agents: *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2908-18.
 16. Frank L, Francis KL, Eamonn MM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications: *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38.
 17. James M, Clemence E. Strategies to optimize Treatment with NSAIDs in Patients at Risk for Gastrointestinal and Cardiovascular Adverse Event: *Clin Ther* 2010; 32: 667-77.
 18. Lee JH, Lee YC, Jeon SW, *et al.* Guidelines of Prevention and Treatment for NSAID-related Peptic Ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 309-317.
 19. Breninan MR, Chiun-Fang Chiou, Joshua J. Minimizing Complications From Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Cost-Effectiveness of Competing Strategies in Varying Risk Groups. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 53(2): 185-97.
 20. Laura E. Peter A. Gastroprotective strategies among NSAID users. *Can Fam Physician* 2006; 52: 1100-5.
 21. James KK, Graham Sleat, Sunil Sharma, *et al.* Gastroprotection in trauma patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The surgeon* 2010; 8: 206-10.
 22. Kristina J, Johan F. Concomitant Use of Gastroprotective Drugs among Elderly NSAID/COX-2 Selective Inhibitor Users. *Clin Drug Invest* 2008; 11: 687-95.
 23. Cho J, Lee E, Shin WG. Evaluation of NSAID Usage and Appropriateness for Prevention of NSAID-related Ulcer Complications. *Kor J Clin Pharm* 2012; 22(3): 212-9.
 24. Guidelines for Use of NSAIDs and COX-2 selective agents; the ASHP web page at <http://www.ashp.org>.
 25. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, *et al.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
 26. Rose P, Huang B. Evidence that lansoprazole is effective in preventing NSAID induced ulcers. *Gastroenterology* 1999; 116: A295.
 27. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, *et al.* Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-9.
 28. Graham DY, White RH, Moreland LW, *et al.* Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritic patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119: 257-62.
 29. Raskin JB, White RH, Jackson JE, *et al.* Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344-50.
 30. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, *et al.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-9.
 31. Elsa Lopez-Pintor, Blanca Lumbreras. Use of gastrointestinal prophylaxis in NSAID patients: a cross sectional study in community pharmacies. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 155-164.
 32. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
 33. Francesca CL, Muredach P, Shiv CK, *et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
 34. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, *et al.* Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients

- with osteoarthritis and ischemic heart disease. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 264-74.
35. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, *et al.* Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1295-1301.
36. LEE GY, Jeon ES. How to Use NSAID in Patients with Cardiovascular Disease. J Orthop Pain Society 2012; 2: 40-3.
37. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, *et al.* Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Rev Clin Pharmacol 2011; 4: 605-21.
38. Graham DY, Chan FK. NSAIDs, risk, and gastroprotective strategies: current status and futures. Gastroenterology 2008; 134: 1240-6.