뇌혈전증 환자에서의 Triflusal (Disgren[®])의 혈소판응집 억제효과와 안전성에 관한 임상연구

권순억 · 안진영 · 윤병우 · 박성섭* · 노재규

= Abstract =

A Clinical Trial on the Safety and the Inhibitory Effect of Platelet Aggregation by Triflusal (Disgren[®]) in the Patients with Cerebral Thrombosis

Sun Uck Kwon, M.D., Jin Young Ahn, M.D.,

Byung Woo Yun, M.D., Sung Sup Park, M.D.*, Jae Kyu Roh, M.D.

Department of Neurology & Clinical Pathology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

Background : Anti-platelet agents-such as aspirin and ticlopidine are effective for the prevention of cerebral thromboembolism but they have limitations in long-term therapy in some patients, respectively. It has been known that triflusal, 2-acetyloxyl-4-trifluoromethyl benzoic acid, inhibited platelet aggregation in both animal and human.

Methods : We recruited 35 patients for the evaluation of the efficacy and safety of triflusal given to patients at thromboembolic risk. Using platelet rich-plasma from above patients we performed baseline platelet aggregation test induced by adenosine diphosphate(ADP), epinephrine and collagen. We compared the result of platelet aggregation test and blood analysis and urinary analysis at least 1 month after triflusal administration with the baseline study.

Results : In our study, triflusal significantly inhibited platelet aggregation induced by collagen and epinephrin. Among of 35, one patient had severe epigastric discomfort after administration of triflusal, and the other patients had no serious adverse effects except tolerable gastrointestinal discomforts in 4.

Conclusions : This study confirms that triflusal has significant platelet aggregation inhibition effect and rare serious adverse effects in Korean.

KEY WORDS : Ischemic stroke · Infarction · Disgren · Triflusal · Safety

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 임상병리과학교실*
교신저자 : 권순억 (서울시 종로구 연건동 28)

서론

뇌졸중은 서구에서 뿐만 아니라 우리나라에서도 60세 이상의 노인인구에서 암과 함께 가장 중요한 사망 원인이다. 최근 평균수명의 연장과 당뇨, 고혈압 등의 만성질환들의 유병율이 증가하면서 뇌졸중의 발생률이 계속 증가하는 추세이다. 이 중에서 특히 출혈성 뇌졸중의 증가보다는 허혈성 뇌졸중의 증가가 더욱 두드러진다. 1995년 홍등에 의하면 서울대학교병원을 방문한 뇌졸중 환자 중에서 출혈성 뇌졸중에 비해서 허혈성 뇌졸중의 비가 1989년 보다 1994년에는 크게 증가한 것을 볼 수가 있었다(홍근식 1995년). 따라서 허혈성 뇌졸중의 치료와 함께 뇌졸중의 위험인자를 가진 사람들이 뇌졸중이 발생하지 않도록 예방하는 것이 중요하다.

현재까지 뇌혈전증을 예방하기 위해서는 흡연, 고혈압, 당뇨, 고지혈증과 심장질환 등의 위험인자를 조절하는 것과 함께 혈전형성을 감소시키기 위해서 항혈소판제제와 항응고제제 등이 사용되고 있다. 이 중에서 항응고제제는 출혈성 합병증의 가능성이 크기 때문에 심장판막질환, 인공심장판막을 가진 경우나 좌심방이 팽대되어 있고 좌심방세동 등의 질환이 있어서 혈전색전증의 고위험군으로 생각되는 환자들에게 주로 사용되어 왔으며, 그렇지 않은 경우에는 일반적으로 항혈소판제제가 이용되고 있다. 가장 보편적으로 사용되고 있는 항혈소판제제인 aspirin은 cyclooxygenase를 억제하여 혈소판응집을 억제하고 혈전생성을 방지한다. 그러나 cyclooxygenase의 억제에 의해서 thromboxane A₂의 생성을 억제할 뿐만 아니라 혈관확장 작용과 혈소판응집억제 작용을 가지고 있는 prostacyclin의 합성을 함께 억제하는 단점이 있다. 그러므로 prostacyclin의 생성을 억제하지 않고 thromboxane A₂의 생성만을 억제시키기 위해서는 소량의 aspirin을 사용하여야 한다. 그러나 실제 혈소

판 응집억제 작용은 aspirin의 용량이 증가할수록 더 뚜렷하다는 보고도 있어 학자들마다 조금씩 다른 용량의 aspirin을 사용하고 있다.

Aspirin과 함께 널리 사용되는 항혈소판제제로는 ticlopidine이 있다. Ticlopidine은 cyclooxygenase의 작용을 억제하지 않고 ADP에 의해 유도되는 혈소판의 응집을 억제하는 기전을 가졌으므로 뇌경색증의 예방에 사용되고 있다. 그러나 ticlopidine은 혈소판감소증, 백혈구 감소증, 간독성, 피부발진과 소화기 장애 등의 부작용이 알려져 있으며, 이로 인해서 약물을 투여할 수 없는 경우가 발생한다.

위의 두 가지 약물 이외에도 많은 약물들이 개발이 되었으나 뇌졸중을 예방하는데 뚜렷한 효과를 보이지 못하고 있다.

최근에 aspirin의 화학구조 중 제 4번 탄소 위치에 CF₃(trifluoromethyl)기를 결합시킨 triflusal(Disgren[®])은 전혀 다른 약물학적 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. Triflusal은 혈소판 cyclooxygenase만을 선택적으로 저해하여 thromboxane A₂의 생성을 억제하고 c-AMP phosphodiesterase의 강력한 저해와 유리 adenosine증가에 의해 c-AMP의 농도를 증가시키므로써 효과적인 혈소판응집 억제작용 및 항혈전작용을 발현한다(Cruz 등 1988). 임상적으로 여러 가지 질환에서 triflusal의 효과가 입증된 바 있는데, 고관절 수술 후의 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis) (Marti Masso R 등 1979년, Putz Ph 등 1991년), 당뇨병성 망막변증(Esmatjes E 등 1989년), 심장 수술 후 (Guiteras P 등 1989, Masotti M 등 1991) 등에서 혈전증의 예방효과가 있으며 뇌혈관질환의 예방에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다(Blaquez Menes B 등 1984년, Garay Lillo 등 1987년).

외국에서 보고된 이런 결과를 바탕으로 우리나라 뇌졸중 환자에게 triflusal을 투여하여 우리나라 사람들에서의 triflusal의 안전성, 부작용의 정도를 파악하고, 혈소판응집억제 효과를 평가하기 위해서 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 본 연구는 1995년 11월부터 12월까지 2개월간 서울대학교병원 신경과를 내원한 환자 중에서 뇌혈전증으로 진단된 환자를 대상으로 하였으며 이들 중 임신부, 살리실산 유도체에 과민성이 있는 환자, 혈액질환의 병력이 있는 환자, 소화성 궤양의 병력이 있는 환자와 검사상 간효소등의 혈중치가 비정상이어서 간기능의 장애가 있는 환자들을 연구대상에서 제외하였다. 이와 함께 임상적 평가에 의해서 항응고제나 corticosteroid의 투여가 필요한 환자나, moyamoya병, 혈관염 및 혈액응고장애를 가진 환자들도 제외하였다.

2. 임상시험 약물

국내의 명인제약에서 기증한 디스그렌캡셀 (1캡셀당 triflusal 300mg함유)을 이용하여 임상시험에 사용하였다.

3. 약물투여방법

상기의 조건을 만족하는 피검자들에게 약물을 투여하기전 예상되는 부작용과 이에 대한 보상대책을 미리 설명한 뒤 환자나 환자의 보호자에게 서면동의서를 받은 후, triflusal(Disgren^R) 300mg 1캡셀을 하루 3회 경구 투여하였다. 약물의 투여 기간은 약물투여

로 인한 충분한 효과와 부작용이 나타나기에 충분하다고 생각되는 2개월로 정하였다. 뇌순환개선제, 변비약, 소화기에 관련된 약제나 혈압강하제 등의 약물을 병용하는 것은 허용하지만, 혈소판기능에 영향을 미칠 수 있는 비스테로이드성 소염진통제나 다른 혈소판응집억제제의 병용투여를 제한하였으며, 임상시험기간 중 상기도 감염등으로 인해서 상기 제한 약품 중 일부를 복용한 경우는 마지막 투약 후 최소 2주 경과 후 혈소판응집검사를 시행토록 하였다.

4. 관찰 종목 및 방법

관찰종목 및 방법은 표 1과 같다.

1) 환자의 배경

시험 개시 시에 환자명, 연령, 진단명, 현병력, 합병증 등에 관해 조사하여 기록하였다.

2) 두부 MRI/CT 촬영

시험 개시 전에 MRI나 혹은 CT를 촬영한다.

3) 이학적 진찰

환자의 병력청취 및 이학적 진찰을 시행한다. 약물투여 전 시행한 진찰 결과를 기초로 하여 향후 부작용의 발생이나 새로운 뇌졸중의 발생 유무를 평가하였다. 퇴원한 환자는 외래에서 평가하였다.

4) 혈소판 응집검사

ADP (10umol/L), Epinephrine (20umol/L)과 collagen (0.2mg/mL) 등 3가지 혈소판 응집유도 물질을

Table 1. Check list and fields.

	Pretreatment	1 month later	2 month later	3 month later
Basic Information	0			
Brain MRI or CT	0			
Physical Findings	0	0	0	0
Laboratory test	0	0		0
Platelet aggregaton test	0	0		
EKG	0			
Evaluation of side effect	0	0	0	0

이용하여 혈소판 응집억제효과를 측정하였다. 혈소판 응집검사는 혈소판 풍부혈장(Platelet Rich Plasma, PRP)에 응집유도물질을 넣고 응집시키면서 응집력 정도를 혈소판 결핍혈장(Platelet poor plasma)을 blank로 하여, 시간 변화에 따라 빛의 투과 정도를 aggregometer(Aggregometer II PA-3220, Daiichi Co.)로 측정하여 백분율로 표시한 그래프로 나타내는 방법을 이용하였다(그림 1). 항혈소판 응집억제 효과를 평가하기 위해서 약물투여 전과 최소 1개월 이상 투여 후 혈소판 응집검사를 시행하여 두 검사 결과를 비교하였다. 두 군에서 통계학적인 처리는 paired t-test를 이용하였으며, P 값이 0.01 보다 작은 경우를 의미하는 결과로 해석하였다.

5) 약물의 안전성을 평가하기 위한 검사

약물의 안전성을 평가하기 위해서 다음 항목의 검사를 혈소판 응집검사와 같은 시기에 시행하였다. 혈액에서 RBC count, WBC count, hemoglobuline, hem-atocrit, platelet count, serum BUN, creatinine, uric acid, glucose, AST, ALT, protein, bilirubine 등의 검

사를 실시하고 소변검사로 appearance, color, pH, specific gravity, albumin, glucose, RBC, ketonebodies, bilirubin과 urobilinogen등을 측정하였다.

6) 부작용 평가

시험기간을 통하여 부작용 혹은 수반증상의 유무를 평가하여, 부작용이 출현한 경우는 그 종류, 기간, 정도와 처치방법 등을 기록하였다. 시험의 종결여부는 아래 항목에서 처럼 판단하였다.

7) 시험 중지 및 제외 기준 처리

시험 중지 및 제외 기준은 다음과 같다. 첫째 탈락 및 중지기준으로는 심각한 부작용의 발현, 증세의 악화 등으로 더 이상 약물 투여가 곤란한 경우, 심각한 다른 질환이 발생한 경우, 환자의 복약거부가 있는 경우, 환자가 더 이상 내원하지 않아 시험을 계속하기 어렵다고 판단한 경우이다 그리고 1개월 미만에 중대한 부작용, 합병증의 병발, 증상악화 등의 이유로 투여를 중지한 증례나 도중에 내원하지 않아서 탈락된 증례는 집계에 포함시키지 않는다.

Fig. 1. Platelet aggregation curve on the chart recorder. (a) normal aggregation curve and (b) decreased aggregation response to epinephrine and collagen, and normal aggregation response to ADP after triflural.

결 과

1. 연구대상의 특성

본 연구의 연구대상이 된 환자 중 이번 임상검사의 취지에 동의하여 연구를 시행할 수 있었던 환자는 35명이며 남자가 20명이며 여자가 15명이었다. 이들의 평균연령은 58.3 ± 8.7 세이었으며 남자의 평균연령(56.6 세)이 여자(60.1 세)보다 낮았다.

2. 연구 중 탈락 환자

이번 연구에 동원된 피검자 35명 중 6명이 다음과 같은 사유로 탈락이 되었다. 1명은 연구약제를 투여한 이후 심한 구토와 속쓰림을 호소하였으며, 투약을 중지한 후 상기 증상이 소멸되었다. 환자가 동의하여 다시 약제를 투여하였지만 상기 증상이 재발이 되어 투약을 중지하고 연구대상에서 제외하였다. 약물 투여 도중 1명의 환자가 신경학적 손상이 진행하여 새로운 뇌졸중이 발생한 것으로 판단하여 항응고제를 투여하는 관계로 약물 투여를 중단하였으며, 약물을 투여 받고 있던 환자 중 4명이 외래를 재방문하지 않

아서 자연 탈락이 되었다. 전체 피검자의 수와 자연 탈락자수가 적어서 두군 사이의 통계적으로 유의한 어떤 특성이 있는지를 분석할 수는 없었다.

3. 혈소판응집검사

최초 피검자 35명에게 연구약제를 투여하기 전 혈소판응집검사를 시행하였다. 혈소판응집율이 유도물질의 종류에 따라서 차이를 보였다. ADP에 의해 유 (P values were estimated by paired t-test) 도시켰을 때 $84.5 \pm 12.1\%$ 혈소판 응집율을 보였으며 epinephrine 에 의해서는 $65.0 \pm 33.6\%$, collagen에 의해서는 $80.9 \pm 19.7\%$ 의 혈소판 응집율을 보였다. 최초 피검자 35명 중 자연탈락자 6명을 제외한 29명에서 1개월간 약제를 투여한 후 혈소판응집검사를 시행하였다. 이들 29명의 약제 투여 전(pretreatment result)과 약제 투여 후(treatment result)의 혈소판 응집검사결과는 다음과 같다(표 2). ADP에 의해서는 유도된 혈소판 응집에 대해서는 약제 투여 전에는 $86.0 \pm 10.5\%$, 약제 투여 후에는 $81.5 \pm 18.7\%$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 epinephrine에서는 투약 전에는 $66.5 \pm 32.5\%$ 투여 후에는 $38.7 \pm 27.5\%$ 이었으며,

Table 2. The platelet aggregation rate induced by ADP, epinephrine, and collagen between pretreatment group and treatment group. (N=29)

	ADP (mean $\pm$ SD)	Epinephrine (mean $\pm$ SD)	Collagen (mean $\pm$ SD)
Pretreatment group	86.0 ± 10.5	66.5 ± 32.5	82.7 ± 18.0
Treatment group	81.5 ± 18.7	38.7 ± 27.5	65.6 ± 28.9
P value	0.2597	0.0001	0.0038

Table 3. The numbers of cases which had definite inhibition of platelet aggregation induced by ADP, eqinephrine, and collagen.

	Definite responders	Non responders	Ratio of definite responders
ADP	3	26	11.5%
Epinehrine	17	12	58.6%
Collagen	11	18	37.9%

Definte responders : the rate of platelet inhibition $\geq 70\%$

Non responders : the rate of platelet inhibition $< 70\%$

collagen에서는 투약 전에는 $82.7 \pm 18.0\%$ 투약 후에는 $65.6 \pm 28.9\%$ 로 epinephrine과 collagen에서는 두군간에 뚜렷한 차이를 보였다.

응집유도물질별로 투약 전에 비해서 투약 후의 결과가 70%이상의 분명한 응집억제효과를 보인 환자수는 ADP에 의해서 유도된 경우는 3명이었지만, epinephrine이나 collagen에 의해서는 각각 17명과 11명으로 차이를 보였으며(표 3), 최소한 한종류 이상의 유도물질에 의해서 분명한 혈소판 응집억제 효과를 보인 환자는 모두 21명이었다.

4. 약물의 안전성

약물을 투여하기전 시행한 혈액검사와 소변검사에서 3명의 환자에서 노당이 검출이 되었다. 1개월 후 시행한 검사에서 변화를 보인 환자는 1명도 없었다. 임상적으로 심한 구토와 속쓰림을 호소한 환자는 35명중 1명으로 이로 인해서 검사대상에서 제외하였다. 그리고 4명의 환자가 경미한 정도의 속쓰림과 같은 위장장애를 호소하였으나 참을 수 있었으며 제산제를 병용하였을 때 위장장애가 없어졌다. 그러나 이전에 시행하였던 임상연구에서 나타났던 설사, 피부소양증, 출혈과 두통 등의 증상을 호소하는 환자는 없었다.

고 찰

Triflural(2-acetyloxy-4-trifluoromethylbenzoic acid)은 salicylate와 구조적으로 유사성을 가지고 있으나(그림 2) acetylsalicylic acid와 합성경로와 작용기전이 전혀 다른 새로운 혈소판응집 억제물질로 혈소판의 cyclooxygenase만을 선택적으로 억제하여 thromboxane A₂의 생성을 억제하고, 혈관벽의 cyclooxygenase에는 영향을 미치지 않아서 강력한 혈소판응집억제와 혈관확장작용을 가진다. 동물이나 사람에서 추출한 platelet-rich plasma에서 ADP, epinephrine, collagen과 arachidonic acid에 의해서 유도되는 혈소판응집 반응을 triflural은 acetylsalicylic acid보다 더욱 강력히 억제하는 것으로 알려져 있다(Albors 등 1987년, Castellarnau 등 1988년). 또한 triflural은 사람의 전혈에서 electrical impedance를 이용한 방법으로 시행된

혈소판응집억제에 대한 연구에서는 platelet-rich plasma에서 보다 더욱 강력한 작용을 가지고 있다는 것이 밝혀져 있다(De la Cruz 등 1988년). 사람의 전혈에서 Triflural의 주대사 산물인 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (HTB)는 ADP에서 유도되는 혈소판응집을 triflural보다 더욱 강력하게 억제하는 것으로 알려졌다. 이렇게 혈소판 응집억제 작용이 전혈에서 더욱 강력한 이유는 triflural이 혈소판의 cyclooxygenase만을 억제하는 것이 아니라 적혈구와 혈소판 내에서 c-AMP의 농도를 증가시켜서 혈소판의 응집을 억제하기 때문인 것으로 알려져 있다. 또한 triflural은 혈관내벽에서 cyclooxygenase에 의해서 생성되는 prostacycline을 억제하지 않으므로 혈장이나 전혈을 추출하여 체외에서 혈소판응집억제를 측정 한 것보다 체내에서는 더욱 효과적인 항혈전작용을 가진다.

이번 실험에서 collagen과 epinephrine에 의한 혈소판응집을 triflural투여 전에 비해서 triflural의 투여로 의해서 통계적으로 유의하게 억제한다는 것을 다시 확인을 할 수 있었다. 그러나 ADP에 의해서 유도되는 혈소판응집에는 triflural투여가 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 이번 실험은 혈소판의 응집을 platelet-rich plasma에서 측정하였으므로 세포내 c-AMP 증가나 adenosine reuptake 차단에 의한 혈소판응집억제 효과를 반영하지 못하였다. 손준호 등(손준호 등, 1995)에 의하면 Triflural과 aspirin의 혈소판응집억제효과를 이번 연구와 동일한 PRP에서 측정하였을 때 triflural이 aspirin에 비해서 혈소판 응집억제가 유의하게 증가되었다. 동일한 측정방법으로 aspirin과 ticlopidine의 혈소판응집억제를 비교 평가하였던 연구(이원용 등, 1989)에서는 ticlopidine이 aspirin보다 ADP와 epinephrine에서 더 우수한 혈소판응집억제 능력을 가지고 있었다. 따라서 aspirin 이후 개발된 ticlopidine이나 triflural이 aspirin보다는 더욱 뛰어난 혈소판응집억제효과를 가지고 있음을 볼 수 있다.

항혈소판제제가 뇌혈전증을 예방하는 효과는 혈소판응집억제 능력만으로 평가될 수는 없다. 뇌혈전증을 예방하는데 사용되는 약물은 환자가 뇌경색증의

Fig. 2. Chemical structures of triflusal, its metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid (HTB) and acetylsalicylic(ASA).

위험요소를 가지고 있는 한 지속적으로 사용하여야 하기 때문에, 약물의 부작용이 적어야만 한다. 약물복용으로 인해서 심한 위장장애가 지속되거나, 약물에 대한 hypersensitivity가 자주 발생하거나, 간독성, 혈소판이나 백혈구 감소증과 같은 심각한 부작용을 가지고 있으면 항혈전기능이 아무리 뛰어 나더라도 임상적으로 사용되기가 곤란하다. 이전에 시행된 임상연구에서 triflusal은 기존의 다른 약물에 비해서 이런 부작용이 적은 것으로 보고되고 있다. Garay Lillo(1987년, 1993년) 등에 이하면, 1,381명의 환자에게 2년간 600mg에서 900mg용량의 triflusal을 투여하였을 때, 약 8%의 환자에서 속쓰림, 소화불량, 오심 등의 증상을 보였으며 혈변이나 결막출혈 등의 출혈성 부작용을 보인 환자는 모두 0.3%였다. 그 외 간독성이나 백혈구 감소증 및 다른 치명적인 부작용은 관찰이 되지 않았다고 한다. 또한 aspirin의 중요한 부작용인 bleeding time의 연장과 출혈성부작용이 triflusal의 임상연구에서는 관찰이 되지 않았다. 이런 특징으로 triflusal은 심장수술 및 정형외과적 수술전후에 혈전증예방을 위해서 사용될 수 있다. 1,072명의 환자에게 3년간 ticlopidine을 투여하였을 때(Michael Gent 등 1989년) 283명의 환자가 부작용을 경험하였다고 하며, 이런 빈도는 placebo에 비하여 크게 증가(181명)하였다. Ticlopidine이 가진 부작용은 출혈, 백혈구 감소증, 설사, 피부 발진, 간기능 장애였다. 또한 드물게 fatal agranulocytosis 등의 부작용이 관찰이 되어서 ticlopid-

ine투여후 일정기간 동안 혈액검사를 시행하는 것이 적극 권장되고 있으며, 또한 이런 부작용의 발현으로 약물투여를 중단하는 경우가 임상적으로 흔히 발생한다. Aspirin은 ticlopidine에 비해서 치명적인 부작용이 적지만, 위장장애가 흔히 발생하기 때문에 장기간 투약시 환자들의 호응도(compliance)가 떨어진다. 이번 연구에서도 대부분의 환자들이 부작용이 없었으며 35명 중 4명은 경미한 위장장애만을 보였고 1명에서 심한 위장장애를 보여서 약물투여를 중단하였다. 이런 결과는 기존의 다른 약물에 비해서 비교적 안전한 것으로 생각이 된다.

이상의 연구결과와 triflusal에 대한 문헌을 검토하여 보면, triflusal은 혈소판의 응집을 통계적으로 유의하게 억제할 수 있으며, 다른 약물에 비해서 비교적 부작용이 적으며 현재까지 치명적인 약물 부작용은 보고된 바가 없다. 그러나 뇌졸중환자에게 장기간 투여하였을 때, 뇌경색증의 예방이 되는 정도를 입증하는 연구가 있었으나, 더욱 많은 사람들에게 사용되기 위해서는 aspirin이나 ticlopidine과 뇌경색증을 예방하는 정도를 비교하는 대규모의 장기간을 추적하는 임상연구가 필요하다.

요 약

배 경 :

아스피린이나 ticlopidine과 같은 항혈소판제제들은

뇌색혈전증의 예방에 효과적이지만 장기간 사용하는 데 일부 환자들에서는 제약점을 갖고 있다. Triflusal, 2-acetyloxy-1-4-trifluoromethyl benzoic acid은 동물과 사람에서 혈소판 응집을 억제하는 것으로 알려져 있다.

방 법 :

저자들은 뇌혈색전증의 위험이 있는 환자에서 triflusal의 유용성과 안전성을 평가하기 위해서 35명의 환자를 동원하였다. 환자의 자각증상에 대한 문진, 혈액 및 소변검사를 투약 전과 투약 후에 시행하였고, 혈소판 풍부 혈장(PRP)에 응집유도 물질로 adenosine diphosphate(ADP), epinephrine 혹은 coll-agen을 각각 투여하여 혈소판응집을 얻었다. 이 결과와 triflusal을 1개월 이상 투여 후 얻은 결과를 비교하였다.

결 과 :

Collagen과 epinephrine에 의해서 유도되는 혈소판 응집을 triflusal은 유의하게 억제하였다. 35명의 연구 대상 환자들 중에서 1명에서 약물투여를 중단하여야 할 정도의 심각한 위장장애를 보였으며 4명에서는 경미한 위장장애를 호소하였다. 그러나 약물투여로 인한 다른 부작용은 관찰되지 않았다.

결 론 :

이번연구로 한국인에서 triflusal은 혈소판응집을 유의하게 억제하면서 심각한 부작용이 적은 비교적 안전한 약물인 것을 확인할 수 있었다.

References

- 1) 손준호 · 정슬기 · 김인규 · 박상준 · 김두천 · 김명규 · 조기현 · 김재규 · 양동욱 · 김세종 (1995) : Triflusal의 혈소판응집 억제효과 및 안전성에 관한 연구. 월간 최신의학 Vol 38: 61-66
- 2) 이원용 · 노재규 · 조한익 · 이상복 · 명호진 (1989) : 항혈소판제제의 혈소판 응집억제 효과에 관한 연구. 대한신경과학회지 Vol 7 :252-257
- 3) 홍근식 (1996) : 일개 대학병원을 대상으로한 출혈성 뇌혈관질환과 허혈성 뇌혈관질환 발생 비의 시간적 변동양상에 관한 연구. 서울대학교 대학원 의학석사 학위논문.
- 4) Albors M, Castellarnau C, Vila L, Sola J, Rutllant ML (1987) : Inhibition of thromboxane production and platelet function by triflusal in healthy volunteers. Rev Farmacol Clin Exp vol 4 : 11-16
- 5) Blaquez Menes B, Salvador Agiar C, Navarro Izquierdo R and Fernandez Diaz D (1984) : Study of Triflusal in the treatment and prevention of 50 cerebro-vascular accidents. Geriatrika vol 1: 71-74
- 6) Calstellarnau C, Sancho MJ, Vila L, Albors M, Rutllant ML (1988) : Effects and interaction studies of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclooxygenase in rats. Prostagl Leuktr EFA vol 31 : 83-89
- 7) Cruz J.P, Pavia J, Bellido and F. Sanchez(1988) ; Effect of Triflusal and Acetylsalicylic Acid on Platelet Aggregation in Human Whole Blood: Influence of Red Blood Cells and Leukocytes. Meht and Find Exper Clin Phamacol : 10(6) 363-367
- 8) De la Cruz, Pavia J, Bellido I, Sanchez de la Cuesta F (1988) : Effect of triflusal and acetylsalicylic acid on platelet aggregation in human whole blood. Influence of red blood cells and leukocytes. Meth Find Exp Clin Pharmacol vol 10 : 363-367
- 9) Esmatjes E, Maseras M, Coves MJ, Gallego M, Coves MJ, Conget I (1989) : Effect of treatment with an inhibitor of platelet aggregation on the evolution of background retinopathy : Two years of follow-up. Diab Res Clin Pract vol 7:285-291
- 10) Garay Lillo J, Florez Tascon FJ, Roca Roca F, Martinez Manzanares C, Caballero Garcia JC and Barbosa Colomer J (1987) : Multicenter clinical study assessing the tolerance of triflusal in the prevention of cerebral vascular accident. Geriatrika vol4 : 63-69
- 11) Garay Lillo J, Florez Tascon FJ, Roca Roca F, Martinez Manzanares C, Caballero Garcia JC,

- Barbosa Colomer J (1993) : Estudio clinico multicentrico para valorar la tolerancia de triflusal en la prevencion del accidente vascular cerebral. *Geriatrka* vol 4 : 63-69
- 12) Guiteras P, Altimiras J, Auge J-M, Bassons T, Bonal J, Masotti M, Oriol A, Rutllant M-L (1989) : Prevention of aortocoronary vein-graft attribution with low-dose aspirin and triflusal, both associated with dipyridamol: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* vol 10 : 159-167
- 13) Marti Masso R, Rocha E, Narvaiza M-J, Honorato J (1979) : Prevention of postoperative deep vein thrombosis by triflusal: Study of platelet aggregation, coagulation and DVT detection with 125I-fibrinogen. *Curr Ther Res* vol 25 : 791-803
- 14) Masoti M, Tura A, Crexells C, Oriol A (1991) : Antiplatelet agents and their effect on complications during or soon after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Int Med Res* vol 19 : 414-418
- 15) Michael Gent, John Blakely, J Donald Easton etc (1989) : The canadian american ticlopidine study(CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* Jun 3 1989 : 1215-1220
- 16) Putz Ph, Buyse H, Delvaux D, Kutnowski M, Demulder A, Dumont N, Lavenne EE, Claes R, Rosillon D : Triflusal versus acetylsalicylic acid: a double-blind study for the prophylaxis of deep vein thrombosis after hip surgery. *Acta Chir Belg* vol 91:269-276