

새로운 항지혈제 (항응고제 및 항혈소판제) 사용의 안전성 및 효과 분석

새로운 항지혈제 (항응고제 및 항혈소판제) 사용의 안전성 및 효과 분석

2017. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB16-009-5)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2016~2017년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국 보건의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA16-003, NA17-001)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리 위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구 책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

박덕우 서울아산병원 심장내과 부교수

윤지은 한국보건의료연구원 부연구위원

참여연구원

김윤정 한국보건의료연구원 부연구위원

박지정 한국보건의료연구원 주임연구원

김세희 한국보건의료연구원 주임연구원

이현아 한국보건의료연구원 연구원

남기병 서울아산병원 심장내과 교수

조민수 서울아산병원 심장내과 임상조교수

차 례

요약문	i
Executive Summary	vi
I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
1.1. 급성관상동맥증후군 및 심방세동	1
가. 급성관상동맥증후군	1
나. 심방세동	5
1.2. 항지혈제	9
가. 항혈소판제	9
나. 항응고제	11
2. 연구의 필요성	15
3. 연구 목적	16
3.1. 급성관상동맥증후군에서 새로운 항혈소판제	16
3.2. 심방세동에서 새로운 항응고제	17
II. 선행연구	18
1. 항혈소판제	18
1.1. 무작위배정 임상시험연구	18
1.2. 임상(real-world) 자료를 분석한 연구	19
2. 항응고제	24
2.1. 무작위배정 임상시험연구	24
2.2. 임상(real-world) 자료를 분석한 연구	25
III. 관상동맥증후군에서 새로운 항혈소판제	35
1. 연구방법	35
1.1. 자료원	35
1.2. 연구설계	36
가. 연구대상자	36
나. 공변량	37
다. 결과지표 정의	37
1.3. 통계분석방법	38

2. 연구결과	40
2.1. 대상자 선정	40
2.2. 대상자 기저특성	41
가. 전체 대상자	41
나. 매칭 대상자	41
2.3. 항혈소판제 사용에 따른 임상결과	48
가. 항혈소판 사용에 따른 안전성	48
나. 항혈소판 사용에 따른 임상적 효과성	48
2.4. 하위그룹 분석결과	53
IV. 심방세동에서 새로운 항응고제	57
1. 연구방법	57
1.1. 자료원	57
1.2. 연구설계	58
가. 연구대상자	58
나. 항응고제 사용 정의	59
다. 결과지표 정의	59
라. 공변량	60
1.3. 통계분석	61
가. 통계분석 방법	61
나. 하위그룹 분석	62
다. 민감도 분석	62
2. 연구결과	63
2.1. 대상자 선정	63
2.2. 항응고제 사용현황	64
2.3. 대상자 기저특성	64
가. 전체 대상자 특성	64
나. 성향점수 보정 후 대상자 특성	65
2.4. 항응고제 사용에 따른 임상결과	69
2.5. 하위그룹 및 민감도 분석결과	78
가. 하위그룹 분석: 항응고제 용량별	78
나. 하위그룹 분석: 뇌졸중 과거력 여부	83
다. 민감도 분석: 75세 미만이면서 만성 신장질환이 없는 군	88

V. 고찰	93
1. 새로운 항혈소판제	93
2. 새로운 항응고제	94
VI. 결론 및 정책제언	98
VII. 참고문헌	99
VIII. 부록	103
부록 1. 항혈소판제 약물코드 정의	103
부록 2. 항응고제 약물코드 정의	104
부록 3. 결과변수 정의	105
부록 4. 동반상병 및 약물코드 정의	107
부록 5. TWANG method를 이용한 성향점수 보정후 항응고제 그룹간 balance	111
부록 6. Real-World data를 이용한 선행연구 요약	112

표 차례

표 1. 급성관상동맥증후군의 심사결정자료 분석결과	4
표 2. 국내 심방세동 환자수* 및 유병률	7
표 3. 심방세동의 심사결정자료 분석결과	8
표 4. 새로운 항혈소판제의 종류 및 약력학적 특성	10
표 5. 국내 새로운 항혈소판제 종류	10
표 6. 새로운 항응고제의 종류 및 약력학적 특성	12
표 7. 국내 새로운 항응고제 종류	13
표 8. 아픽사반, 다비가트란, 리바룩사반의 보험기준	13
표 9. 새로운 항응고제의 용법/용량	14
표 10. 임상자료를 이용한 항혈소판제 선행연구	21
표 11. 청구자료를 이용한 항응고제 관련문헌 요약	27
표 12. [항혈소판제] 자료원 상세 내역	35
표 13. [항혈소판제] 대상자 선정/제외 기준	37
표 14. [항혈소판제] 안전성·효과성 지표	38
표 15. [항혈소판제] 매칭 및 보정 변수정의	39
표 16. 클로피도그렐 vs. 티카그렐러의 매칭 전·후 기저특성	42
표 17. 클로피도그렐 vs. 프라스그렐의 매칭 전·후 기저특성	44
표 18. 티카그렐러 vs. 프라스그렐의 매칭 전·후 기저특성	46
표 19. 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭 후 대상자의 안전성 및 효과성 결과	49
표 20. 클로피도그렐군 vs. 프라스그렐군 매칭 후 대상자의 안전성 및 효과성 결과	50
표 21. 티카그렐러 vs. 프라스그렐군 매칭 후 대상자의 안전성 및 효과성 결과	51
표 22. 모든 출혈 위험에 대한 하위그룹 분석결과	54
표 23. 주요 출혈 위험에 대한 하위그룹 분석결과	55
표 24. 주요 심혈관질환 발생위험에 대한 하위그룹 분석결과	56
표 25. [항응고제] 자료원 상세 내역	57
표 26. [항응고제] 대상자 선정/제외 기준	58
표 27. [항응고제] 결과지표 정의	59
표 28. CHA ₂ DS ₂ -VASc score	60

표 29.	HAS-BLED score	60
표 30.	[항응고제] 하위그룹 분석	62
표 31.	[항응고제] 연구대상자의 기저특성	65
표 32.	[항응고제] 성향점수 보정 후 연구대상자의 기저특성	67
표 33.	[항응고제] 약물별 임상사건 발생(전체대상자): 효과성 결과	69
표 34.	[항응고제] 전체대상자의 항응고제 사용별 발생위험도: 효과성 결과	73
표 35.	[항응고제] 약물별 임상사건 발생(전체대상자): 안전성 결과	74
표 36.	[항응고제] 전체대상자의 항응고제 사용별 발생위험도: 안전성 결과	77
표 37.	[항응고제] 하위그룹 분석: 용량별 연구대상자의 기저특성	78
표 38.	[항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(표준용량)	80
표 39.	[항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(저용량)	80
표 40.	[항응고제] 하위그룹 분석: 항응고제 용량별 효과성 결과	81
표 41.	[항응고제] 하위그룹 분석: 항응고제 용량별 안전성 결과	82
표 42.	[항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(뇌졸중 과거력이 있는 환자)	83
표 43.	[항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(뇌졸중 과거력이 없는 환자)	84
표 44.	[항응고제] 하위그룹 분석: 뇌졸중 여부별 효과성 결과	86
표 45.	[항응고제] 하위그룹 분석: 뇌졸중 여부별 안전성 결과	87
표 46.	[항응고제] 민감도 분석: 약물별 임상사건 발생(전체)	88
표 47.	[항응고제] 민감도 분석: 약물별 임상사건 발생(표준용량)	89
표 48.	[항응고제] 민감도 분석: 약물별 임상사건 발생(저용량)	89

표 49. [항응고제] (민감도 분석) 75세 미만이면서 만성 신장질환이 없는 환자군에서의 발생위험도: 효과성 결과	91
표 50. [항응고제] (민감도 분석) 75세 미만이면서 만성 신장질환이 없는 환자군에서의 발생위험도: 안전성 결과	92
표 51. 항혈소판제 약물코드 정의	103
표 52. 항응고제 약물코드 정의	104
표 53. 항혈소판제 결과변수 정의	105
표 54. 항응고제 결과변수 정의	106
표 55. 동반상병 및 약물코드 정의	107
표 56. 청구자료를 이용한 항혈소판제 관련문헌: 대상자 선정기준	112
표 57. 청구자료를 이용한 항응고제 관련문헌: 대상자 선정기준 ..	113

그림 차례

그림 1. 급성관상동맥증후군에 의한 사회적 비용	3
그림 2. 급성관상동맥증후군 진료비의 연도별 증가 추이	4
그림 3. 심방세동 환자수 및 유병률	6
그림 4. 국내 심방세동 유병률(2008-2015)	7
그림 5. 새로운 항혈소판제 작용기전	9
그림 6. 새로운 항응고제 작용기전	11
그림 7. 새로운 항혈소판제 비교연구 분석들	16
그림 8. 새로운 항응고제 비교연구 분석들	17
그림 9. 새로운 항혈소판제의 메타분석결과	19
그림 10. 미국 미시간 레지스트리를 통한 새로운 항혈소판제 사용추이	20
그림 11. 새로운 항응고제에서 뇌졸중 혹은 전신색전증 메타분석결과	24
그림 12. 새로운 항응고제에서 출혈 메타분석결과	25
그림 13. 덴마크 레지스트리 주요 연구결과	26
그림 14. [항혈소판제] 대상자 선정흐름도	40
그림 15. 클로피도그렐 vs. 티카그렐러 카플란 마이어	52
그림 16. 클로피도그렐 vs. 프라스그렐 카플란 마이어	52
그림 17. 티카그렐러 vs. 프라스그렐 카플란 마이어	53
그림 18. [항응고제] 분석대상자 선정흐름도	63
그림 19. [항응고제] 사용량 추이(2015-2016)	64
그림 20. 성향점수 보정 후 항응고제 사용군별 balance measure	68
그림 21. 항응고제 사용군별 누적발생률(Kaplan-Meier curve): 효과성 결과지표	70
그림 22. [항응고제] 허혈성 뇌졸중 또는 색전증 발생위험도	71
그림 23. [항응고제] 전체 사망 위험도	72
그림 24. 항응고제 사용군별 누적발생률(Kaplan-Meier curve): 안전성 결과지표	75
그림 25. [항응고제] 주요 출혈 발생위험도	76
그림 26. [항응고제] 뇌졸중 여부별 허혈성 뇌졸중 또는 색전증 발생위험도	84

그림 27. [항응고제] 뇌졸중 여부별 전체 사망 위험도	85
그림 28. [항응고제] 뇌졸중 여부별 주요 출혈 발생위험도	85
그림 29. [항응고제] 민감도 분석: 허혈성 뇌졸중 또는 색전증 발생위험도	90
그림 30. [항응고제] 민감도 분석: 주요 출혈 발생위험도	90

요약문

□ 연구 배경

최근 새로운 항지혈제(항응고제 및 항혈소판제)가 개발되었고 대규모 임상연구결과를 바탕으로 국내에서도 급여를 인정받아 심방세동 환자를 대상으로 새로운 항응고제(dabigatran; 프라다사, rivaroxaban; 자렐토, apixaban; 엘리퀴스) 및 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 새로운 항혈소판제(prasugrel; 에피엔트, ticagrelor; 브릴린타)의 사용이 급격하게 증가되고 있는 추세이다. 새로운 항지혈제의 안전성 및 효과성에 대한 대규모 임상연구는 다수 존재하지만 실제 임상에서 다양한 동반질환 및 기저특성을 가진 환자(real-world patients)에서의 안전성 및 효과성에 대한 연구는 부족한 실정이다. 특히 최근까지 발표된 대부분의 연구는 서양인을 대상으로 한 연구결과들로서, 항지혈제의 부작용 및 약리작용이 서양인과 다소 상이한 아시아인 및 국내 real world를 반영한 연구는 매우 부족한 실정이다. 따라서 본 연구는 건강보험 빅데이터를 이용하여 국내 새로운 항지혈제 사용현황을 파악하고, 안전성 및 효과성에 대하여 분석하고자 한다.

□ 연구 목적

본 연구는 실제 임상진료에서 새로운 항지혈제(항혈소판제, 항응고제) 사용 후의 안전성 및 효과성을 비교분석하고자 한다.

1. 급성관상동맥증후군에서 기존의 클로피도그렐과 비교하여 새로운 항혈소판제 사용의 안전성 및 효과성을 평가한다.
2. 심방세동환자에서 기존의 와파린과 비교하여 새로운 항응고제 사용의 안전성 및 효과성을 평가한다.

□ 연구 방법

항지혈제 사용에 따른 안전성 및 효과성을 분석하고자 국민건강보험공단의 건강보험 청구자료, 자격자료, 국가건강검진자료 및 통계청 사망원인자료를 이용하여 후향적 코호트 연구를 실시하였다.

I. 새로운 항혈소판제의 안전성 및 효과성 분석방법

연구대상자는 연구기간(2012.7.~2015.12.)동안 급성관상동맥증후군(Acute coronary syndrome, ACS)으로 진단받고, 항혈소판제를 신규로 처방받은 환자를 대상으로 하였다. 과거 암환자 또는 심인성쇼크(cardiogenic shock) 환자, 섬유소용해요법(fibrinolytic therapy)을 받은 환자, 항혈소판제 중복 사용자 등을 제외하였다.

항혈소판제 사용은 동일 항혈소판제를 연속 30일 이상 처방받은 경우로 정의하였다. 약물시작일(index date)은 연구기간 중 해당약물을 최초 복용한 명세서의 요양개시일로 정의하였다. 안전성에 관한 주요지표는 외래 및 입원을 요하는 모든 출혈을 포함하였으며, 주요 출혈(major bleeding), 두개내출혈, 위장관 출혈을 포함하였다. 효과성에 관한 주요지표는 전체 사망(all-cause mortality)과 심혈관질환 사망, 뇌졸중, 심근경색 발생, 그리고 심혈관질환 사망 및 심근경색, 뇌졸중 복합지표(composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke)로 정의하였다. 안전성 및 효과성 임상사건 지표의 정의 기간은 연구시작시점 이후 2015년 12월까지 발생한 경우로 정의하였다.

항혈소판제 사용별 질환위험도는 환자들의 기저특성을 고려한 성향점수(propensity score, ps) 매칭 후 콕스비례위험모형을 사용하여 제시하였다. 또한, 성, 연령, 체질량지수, 고혈압, 당뇨병 등을 기준으로 하위그룹 분석을 통하여 특정집단에서의 항혈소판제 사용의 영향이 다른지 검토하였다.

II. 새로운 항응고제의 안전성 및 효과성 분석방법

연구대상자는 연구기간(2015.7.~2016.12.)동안 심방세동(atrial fibrillation, AF)으로 진단받고, 항응고제를 신규로 처방받은 환자를 대상으로 하였다. 판막성 심방세동(valvular atrial fibrillation) 환자, CHA₂DS₂-VASc score 2점 미만 환자, 과거 혈전색전증 또는 신장투석 환자, 항응고제 중복사용자, 항응고제 30일 미만 사용자 등을 제외하였다.

항응고제 사용은 항응고제를 연속 30일 이상 처방받은 경우로 정의하였다. 효과성 지표로는 전체 사망, 심혈관질환 사망, 허혈성 뇌졸중, 전신색전증, 심근경색을 포함하였으며, 주요결과지표 중 1차 결과변수(primary outcome)는 허혈성 뇌졸중 또는 전신색전증이 복합적으로 발생하는 경우(ischemic stroke or systemic embolism)로 정의하였다. 안전성 결과지표는 모든 출혈, 주요 출혈, 두개내출혈, 위장관 출혈을 포함하였다. 안전성 및 효과성 임상사건 지표의 정의 기간은 연구시작시점 이후 2017년 7월까지 발생한 경우로 정의하였다.

항응고제 사용별 결과지표 발생위험도는 콕스비례위험모형을 적용하여 위험비(Hazard ratio, HR)를 추정하였고, 모든 위험도 분석결과는 성향점수(propensity score) 보정 후 결과를 제시하였다. 또한, 항응고제 용량 및 뇌졸중 과거력 유무에 따른 하위그룹 분석과 연령이 75세 미만이면서 만성 신장질환(Chronic Kidney Disease)이 없는 환자군에서의 항응고제 사용별 효과성 및 안전성을 추가 분석하였다.

□ 연구 결과

I. 새로운 항혈소판제의 안전성 및 효과성 분석결과

연구대상자는 70,715명이었으며 이 중 클로피도그렐군은 56,216명, 티카그렐러군 11,402명, 프라스구렐군 3,097명이었다. 성향점수 매칭 이후 각 군의 대상자는 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군은 각각 11,402명씩 매칭 되었고, 클로피도그렐군 vs. 프라스구렐군은 각각 3,097명씩 매칭되었으며, 티카그렐러군 vs. 프라스구렐군은 각각 3,097명씩 매칭되었다.

항혈소판제의 안전성에 대한 분석결과, 티카그렐러군이 클로피도그렐군에 비해 모든 출혈(any bleeding)의 위험은 30% 통계적으로 유의하게 높았고, 주요 출혈(major bleeding) 위험은 23% 높았으나 두개내출혈(intracranial bleeding)은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 프라스구렐군은 클로피도그렐군에 비하여 모든 출혈 위험은 1.19배 통계적으로 유의하게 높았으나(95% CI 1.03~1.38) 주요 출혈 및 두개내출혈 위험은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 티카그렐러군과 프라스구렐군의 비교분석에서는 모든 안전성 결과변수에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 항혈소판제 사용에 따른 효과성 분석결과, 티카그렐러군이 클로피도그렐군에 비해 주요 심혈관계 복합지표(심혈관 사망, 심근경색, 혹은 뇌졸중)의 발생 위험에는 두 군간 유의한 차이가 없었으나 심혈관계 질환으로 인한 사망은 티카그렐러군에서 유의하게 낮았다(HR 0.68, 95% CI 0.51~0.89). 또한 심혈관질환 사망 및 뇌졸중 발생 위험도 티카그렐러군이 클로피도그렐군에 비해 낮았다. 이에 반해 프라스구렐군은 클로피도그렐군에 비하여 모든 효과성 지표에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

II. 새로운 항응고제의 안전성 및 효과성 분석결과

연구대상자는 56,504명이었고 이 중 와파린군은 10,409명, 다비가트란군 12,593명, 리바록사반군 21,000명, 아픽사반군 12,502명이었다. 연도별로 기존 항응고제인 와파린의 사용은 점차 감소했고 새로운 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants,

NOAC)의 사용은 증가하였다. 특히, 1차 약제로 급여 확대된 이후 와파린의 사용은 급격히 감소하였고, 새로운 항응고제 사용은 급속도로 증가하였다.

모든 NOAC은 와파린에 비해 일차 효과성 지표인 허혈성 뇌졸중 또는 전신색전증 (ischemic stroke or systemic embolism) (HR 0.72, 95% CI 0.65~0.81) 뿐 아니라 전체 사망(HR 0.75, 95% CI 0.68~0.82), 심혈관사망(HR 0.65, 95% CI 0.57~0.74), 허혈성 뇌졸중(HR 0.77, 95% CI 0.74~0.81), 전신색전증(HR 0.36, 95% CI 0.31~0.42), 심근경색(HR 0.70, 95% CI 0.63~0.77) 위험이 모두 낮았다. 이러한 효과성 지표들은 특히 표준용량을 사용한 환자 군에서 저용량 사용군보다 효과적(favor)인 것으로 관찰되었다. 특히 저용량의 아픽사반을 비교적 젊은 정상 신기능인 환자에서 사용했을 때는 효과성 측면의 이득이 사라지는 것을 확인할 수 있었다. 안전성 측면에서도 NOAC은 와파린에 비해 주요 출혈 위험이 낮았다(HR 0.82, 95% CI 0.72~0.93). 약제별 안전성에 있어서는 리바룩사반군이 다른 NOAC들에 비해 조금 높은 출혈 경향을 보였으나 리바룩사반 역시 와파린에 비해서는 출혈 위험이 비슷하거나 더 안전한 경향을 보여주고 있어 모든 종류의 NOAC이 와파린에 비해 더 안전한 경향을 보였다.

□ 결론 및 제언

본 연구는 건강보험 빅데이터를 이용하여 국내 항지혈제 사용현황을 파악하고 새로운 항지혈제의 효과성 및 안전성을 분석하였다. 연도별로 기존 항지혈제의 사용은 점차 감소하였고 새로운 항혈소판제 및 새로운 항응고제의 사용은 점점 증가하였다. 특히, NOAC이 1차 약제로 급여 확대(2015.7.)된 이후 NOAC의 사용은 급속도로 증가함을 파악할 수 있었다. 새로운 항혈소판제는 기존 약(클로피도그렐)에 비해 사망 위험 등 효과성 측면에서는 유사했으나, 안전성 측면에서는 다소 상이한 결과를 보였다. 특정 항혈소판제의 경우 출혈의 위험이 기존 약에 비해 19~110% 높았으며 이는 환자의 특성 및 위험도에 따른 적절한 약제 선택이 필요함을 시사하는 결과이다.

또한, 세 가지 NOAC들은 한국의 비판막성 심방세동 환자에서 와파린에 비해 우월한 효과성 및 안전성 결과를 보였다. 이러한 효과성 및 안전성은 저용량 NOAC군에 비해 표준용량 NOAC을 사용할 때 더욱 잘 나타났다. 따라서 약물사용 지침에 따른 적절한 용량의 NOAC을 사용하는 것이 궁극적으로 약물의 효과를 최대화할 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구는 후향적 코호트연구로서 여러 가지 극복하기 어려운 연구의 제한점이 있으므로 해석에 주의가 필요하지만 기존에 서양인에서 알려진 많은 임상연구결과가 실제 대규모

모 한국인 코호트에서도 확인되었다는데 의미가 있다. 또한, 전국민 의료보험체계를 바탕으로 한국인 대상 빅데이터 연구를 통하여 새로운 항지혈제의 안전성 및 효과성을 평가함으로써 기존의 외국 가이드라인을 그대로 적용하는 것에 대한 경각심을 불러일으킬 뿐만 아니라 신약 상품화 이후 신약 개발과정에서 발견치 못한 안전성 및 효과성을 충분히 검토할 필요성을 제기한다는 점에서 연구의 임상적 의의가 매우 크다고 할 수 있다. 향후, 환자의 세부특성 및 위험요인별 항지혈제 사용의 효과 및 안전성을 추가로 연구할 필요가 있으며, 국내 환자자료를 이용한 다른 전향적 연구결과 등이 함께 검토되어야 할 것이다. 국내 실제 임상자료(real world data)에 기반을 둔 연구결과들은 향후 한국인 항지혈제 사용에 관한 임상진료지침에 중요한 근거로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

주요어

항지혈제, 항혈소판제, 항응고제, 급성관상동맥증후군, 심방세동

Executive Summary

Safety and Effectiveness of Novel Antithrombotic Agents (Antiplatelet Therapy and Anticoagulants) in Real-World Settings

Duk-Woo Park^{1,2}, Ji Eun Yun¹, Yun Jung Kim¹, Ji Jeong Park¹,
Sehee Kim¹, Jessie Lee¹, Gi-Byoung Nam², Min Soo Cho²

¹ National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

² Division of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine

Background

Recently, new antithrombotic agents (anticoagulants and antiplatelet agents) have been developed. In Korea, insurance benefits (national health insurance drug prices) were set based on the results of large-scale clinical studies. The use of new anticoagulants (dabigatran; Pradaxa, rivaroxaban; Xarelto, apixaban; Eliquis) in patients with atrial fibrillation and new antiplatelet agents (prasugrel; Effient, ticagrelor; Brilinta) in patients with acute coronary syndrome are increasing rapidly. Although there are many large-scale clinical studies on the safety and efficacy of new anti thrombotic agents, the safety and efficacy studies in real-world patients with various comorbidities and basal characteristics are limited. In particular, most studies published until recently are the results of research on Westerners. In addition, studies of Asians whose side effects and pharmacological effects of antithrombotic agents are somewhat different from Westerners is very limited. Therefore, this study aims to analyze the current status of the use of new antithrombotic agents in Korea and to analyze the safety and effectiveness using the health insurance big data.

□ Objective

The objective of this study is to compare and analyze the safety and effectiveness of new antithrombotic agents (anticoagulants and antiplatelet agents) in real-world setting.

1. To evaluate the safety and effectiveness of new antiplatelet agents compared to clopidogrel in acute coronary syndromes.
2. To evaluate the safety and effectiveness of new anticoagulants compared with warfarin in atrial fibrillation.

□ Methods

To analyze the safety and effectiveness of antithrombotic agents, we conducted a retrospective cohort study using National Health Insurance Service's health claim data, health insurance eligibility data, national health checkup data, and Korea National Statistical Office's cause of death data.

I. Analytical method of safety and effectiveness for new antiplatelet agents

The study subjects were patients who were diagnosed as acute coronary syndrome (ACS) and were newly prescribed antiplatelet drugs during the study period (July 2012 - Dec 2015). Patients with previous cancer or cardiogenic shock, fibrinolytic therapy, and patients with dual anticoagulant therapy were excluded.

The use of antiplatelet agents was defined as the case in which the antiplatelet agents were prescribed for more than 30 consecutive days. The initial date of medication (index date) was defined as the starting date of the first dose of the medicine on the statement during the study period. The main outcomes of safety included all bleeding requiring outpatient or hospitalization (any bleeding), such as the major bleeding, intracranial bleeding, and gastrointestinal bleeding. Main outcomes of effectiveness were defined as all-cause death, cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, and composite measures of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke. The definition period of clinical endpoint for safety

and effectiveness was defined as the period from the beginning of the study to December 2015.

The risk of disease by antiplatelet drug usage was suggested using the Cox proportional hazard regression model after matching the propensity score with the consideration of baseline characteristics of the patients. In addition, subgroup analysis based on sex, age, body mass index, hypertension, and diabetes mellitus were used to examine whether the effects of antiplatelet therapy were different in a particular population.

II. Analytical method of safety and effectiveness for new anticoagulants

The study subjects were patients who were diagnosed with atrial fibrillation (AF) and were newly prescribed anticoagulant during the study period (July 2015- Dec. 2016). Patients with valvular atrial fibrillation or CHA2DS2-VASc score less than 2, patients with previous thromboembolism or renal dialysis, patients with dual anticoagulant therapy, and patients with anticoagulant usage of less than 30 days were excluded.

The use of anticoagulants was defined as the case in which the anticoagulant was prescribed for more than 30 consecutive days. effectiveness outcomes include all-cause death, cardiovascular death, ischemic stroke, systemic embolism, and myocardial infarction. The primary effectiveness outcome was defined as the composite occurrence of the ischemic stroke or systemic embolism. Safety outcomes included any bleeding, major bleeding, intracranial bleeding, and gastrointestinal bleeding. The safety and effectiveness events were defined as from the beginning of the study to July 2017.

The risk of disease by anticoagulants use, we used the Cox proportional hazards regression model to estimate the hazard ratio (HR), and all risk analysis results were presented after correction of the propensity score. In addition, we analyzed subgroups according to the anticoagulant dosage and presence of history of stroke. The effectiveness and safety of anticoagulant use in patients who were less than 75 years old without chronic kidney disease were analyzed.

□ Results

I. Result of Safety and effectiveness Analysis of New Anti-platelet Agents

The study subjects consisted of 70,715 people, of which 56,216 were in the clopidogrel group, 11,402 in the ticagrelor group and 3,097 in the prasugrel group. After the propensity score matching, the clopidogrel group vs. ticagrelor group were matched 11,402, the clopidogrel group vs. prasugrel group were matched 3,097, and the ticagrelor group vs. prasugrel group were matched 3,097, respectively.

As a result of the antiplatelet safety analysis, the risk of any bleeding was 30% higher and the risk of major bleeding was 23% higher in the ticagrelor group than in the clopidogrel group, but there was no statistically significant difference in intracranial bleeding. The risk of any bleeding in the prasugrel group was 1.19 times higher than that in the clopidogrel group (95% CI 1.03-1.38), but there was no statistically significant difference in the risk of major bleeding and intracranial hemorrhage. There was no statistically significant difference in all safety outcome variables between the ticagrelor group and prasugrel group. As a result of the antiplatelet agents use, there was no significant difference in the risk of major cardiovascular composite measures (cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke) between the two groups compared with clopidogrel group, but cardiovascular death was significantly lower in the ticagrelor group (HR 0.68, 95% CI 0.51-0.89). The risk of cardiovascular death and stroke was also lower in the ticagrelor group than in the clopidogrel group. In contrast, the prasugrel group had no statistically significant difference in all effectiveness outcomes compared to the clopidogrel group.

II. Result of Safety and effectiveness Analysis of New Anticoagulants

The study subjects consisted of 56,504 people, of which 10,409 were in the warfarin group, 12,593 in the dabigatran group and 21,000 in the rivaroxaban group. The use of warfarin, an conventional anticoagulant, was gradually decreased and the use of new anticoagulants (non-vitamin K

antagonist oral anticoagulants, NOAC) increased year by year. In particular, after expansion of health insurance coverage as the primary drug, the use of warfarin has declined sharply and the use of new anticoagulants has increased rapidly.

All NOAC were associated with lower risk of all-cause death (HR 0.75, 95% CI 0.68~0.82), cardiovascular death (HR 0.65, 95% CI 0.57~0.74), ischemic stroke (HR 0.77, 95% CI 0.74~0.81), systemic embolism (HR 0.36, 95% CI 0.31~0.42), and myocardial infarction (HR 0.70, 95% CI 0.63~0.77), as well as the primary effectiveness outcome such as ischemic stroke or systemic embolism (HR 0.72, 95% CI 0.65~0.81), compared to warfarin. These effectiveness outcomes were observed to be particularly favorable in patients with standard dose than those in low dose groups. Especially, when the low doses of apixaban were used in relatively young patients with normal renal function, it was confirmed that the benefits of effectiveness were lost. In terms of safety, NOAC also had a lower risk of major bleeding compared to warfarin (HR 0.82, 95% CI 0.72-0.93). In the safety of each drug, rivaroxaban group showed a slightly higher bleeding tendency than the other NOAC, but rivaroxaban also showed a similar or more safe risk of bleeding than warfarin. Therefore, all types of NOAC tend to be safer than warfarin respectively.

□ Conclusions

This study analyzed the current use status of Korean antithrombotic agents using the national health insurance big data and evaluated the effectiveness and safety of new antithrombotic drugs (antiplatelet agents and anticoagulants). The use of the existing antithrombotic agents has gradually decreased by year and the use of new antiplatelet agents and new anticoagulants (NOAC) has increased. In particular, the use of NOAC has been rapidly increasing since NOAC was expanded its health insurance coverage as a primary drug. The new antiplatelet agents were similar to the conventional drugs (clopidogrel) in terms of effectiveness such as mortality

risk, but with slightly different results in terms of safety. For some antiplatelet agents, the risk of bleeding was 19 to 110% higher than for conventional drugs. This suggests that appropriate drug selection is required depending on the characteristics and risk of the patient. In addition, the three NOAC showed superior effectiveness and safety outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Korea compared to warfarin. These effectiveness and safety were better showed when using standard dose NOAC compared to low dose NOAC groups. Therefore, the use of an proper dose of NOAC according to the guidelines for drug use is expected to ultimately maximize the effectiveness of the drug. This study has limitations as a retrospective cohort study, so it is necessary to pay attention to interpretation. However, it is meaningful that many results of clinical studies already known in western countries have been confirmed in actual large Korean cohort.

In addition, by evaluating the safety and effectiveness of new antithrombotic agents through the big data study for Koreans based on the National Health Insurance System for all citizen, it raises awareness about applying existing foreign guidelines. Furthermore, the clinical significance of the study is very significant because it poses the necessity to fully examine the safety and effectiveness not found in the development of new drugs after the commercialization of new drugs.

In the future, further investigation of the effectiveness and safety on the use of anti thrombotic agents by the detailed characteristics and risk factors of patients will be needed, and other prospective studies using Korean patient data should be reviewed. It is expected that the study results based on real world data in Korea can be utilized as an important basis for future clinical guidelines for the use of Korean antithrombotic agents.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare(grant number NA16-003, NA17-001).

Key words

Antiplatelet agents, anticoagulants, acute coronary syndromes, atrial fibrillation



1. 연구배경 및 필요성

1.1. 급성관상동맥증후군 및 심방세동

항지혈제는 혈전 생성을 감소시키는 약물로, 혈전의 예방 및 치료에 사용되고 있다. 여기에서는 항지혈제(항혈소판제 및 항응고제)를 사용하는 대표적인 질환으로 알려진 급성 관상동맥증후군과 심방세동에 대해 확인하고자 하였다.

가. 급성관상동맥증후군(Acute Coronary Syndrome, ACS)

1) 질환의 특성

급성관상동맥증후군(acute coronary syndrome, ACS)이란 관상동맥의 혈관 내에 급성으로 생기는 크고 작은 혈전으로 인한 순간적인 혈관폐쇄 또는 혈전에서 분비되는 여러 혈관수축성 물질들이 혈관을 더 심하게 수축시켜 심한 관상동맥폐쇄로 인하여 심장으로의 혈류공급이 부족해짐으로써 생기는 질환으로서 심전도상 ST분절의 상승을 동반한 급성 심근경색증(Q파 급성 심근경색증)과 ST분절의 상승을 동반하지 않는 급성 심근경색증(비-Q파 급성 심근경색증), 불안정형 협심증의 세 가지 질환을 지칭하는 것이다(정은주 등, 2015). 이들은 관상동맥 내 죽상반의 파열과 혈전 형성이라는 병태생리학적 공통점을 가지고 있지만 불안정형 협심증은 심근 괴사를 동반하지 않는다는 점에서, 그리고 Q파 급성 심근경색증과 비-Q파 급성심근경색증은 심전도상 Q파의 존재 유무에 따라서 서로 구분되는 다른 특징을 가지고 있다(박승정 등, 1998).

ACS의 공통적인 치료원칙은 1) 발병 초기 급사 예방, 2) 항혈전제(항혈소판제, 항응고제), 3) 적절한 관상동맥중재술, 4) 위험인자 조절을 통한 이차예방 및 재활요법이다(전두수, 2017).

2) 국내외 발생률 및 유병률

2013년 미국에서 25초마다 급성관상동맥증후군 환자가 발생했으며, 매 분마다 급성관상동맥증후군 관련 사망이 발생했다(Wachira et al., 2103). 또한, 매년 140만 명의 환자가 급성관상동맥증후군으로 입원하고 있으며 그 중 81만 명은 심근경색으로 인한 것이다(Kumar et al., 2009).

국내에서는 2009년 1년 동안 약 30만 9,000명(10,00명당 6.4명)의 급성관상동맥증후군 환자가 발생하였고 이는 2004년 대비 42.4% 증가한 수치로, 급성관상동맥증후군의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 비만, 흡연 그리고 고령화가 증가함에 따라 향후 더 많은 사람들이 급성관상동맥증후군에 의해 고통 받을 것으로 예상되며 그 증가폭도 더 커질 것으로 예측된다(Kim et al., 2013).

사망원인통계(2011년 통계청)에 따르면 우리나라 심장질환으로 인한 사망률은 10년 전 대비 22.8% 증가해 현재 연간 23,000여명이 심장질환으로 사망하고 있으며, 이는 전체 사망원인 중 악성 신생물(암), 뇌혈관 질환 다음으로 3번째로 많은 단일 질환에 의한 사망이다. 특히 갑작스런 흉통이 발생하는 급성심근경색에 적절히 대처하지 못해 심장 급사하는 이들이 2009년 기준으로 인구 10만 명당 19명으로, 전체 심장질환으로 인한 사망자(2009년 기준 10만 명당 45.1명)의 42%에 달하며, 2011년 OECD Health 데이터에 따르면 한국의 급성관상동맥증후군 환자의 입원 30일내 사망률은 OECD 가입국 평균 5.4%보다 높은 6.3%로 OECD 가입국 중 6위이다(심혈관연구원, 2012).

3) 질병부담

급성관상동맥증후군에 의한 입원은 상당한 경제적 비용이 발생하는데 여기에는 단순히 입원비와 진료비 외에도 내과적 치료 및 진단을 위한 검사들, 시술에 따른 비용들이 포함된다.

2009년 한해 국내에서 급성관상동맥증후군에 의해 발생한 직접적인 의료 비용은 4억 2,530만 달러(4천 600억원)이며, 이 외에도 환자 후송 또는 간병으로 인해 발생하는 비용도 1,140만 달러(125억원)에 이른다(Kim et al., 2013). 2009년 한 해 동안 급성관상동맥증후군의 발생에 따른 직접적인 경제적 비용의 총 액수는 4억 3670만 달러(4천 800억원)로 불과 6년 전인 2004년 2억 7,240만 달러(2천 900억원)에 비해 1.6배 증가한 수치이다. 직접적인 경제적 비용 외에도, 급성관상동맥증후군으로 인한 숙련된 노동자의 사망, 조기 퇴직, 건강 악화로 인한 이동, 등의 경제적 손실을 유발하게 되는데, 2009년 급성관상동맥증후군에 의한 간접적인 경제적 비용은 7억 35만 달러(약 8천억원)

이다.

따라서 급성관상동맥증후군에 의해 발생하는 경제적 비용은 2009년 기준으로 한해 11억 4,020만 달러(약 1조 2천 800억원)일 것으로 추정되며, 이는 2009년 국민의료비 지출액인 73조 7천억원의 1.6%에 해당하는 액수이다.

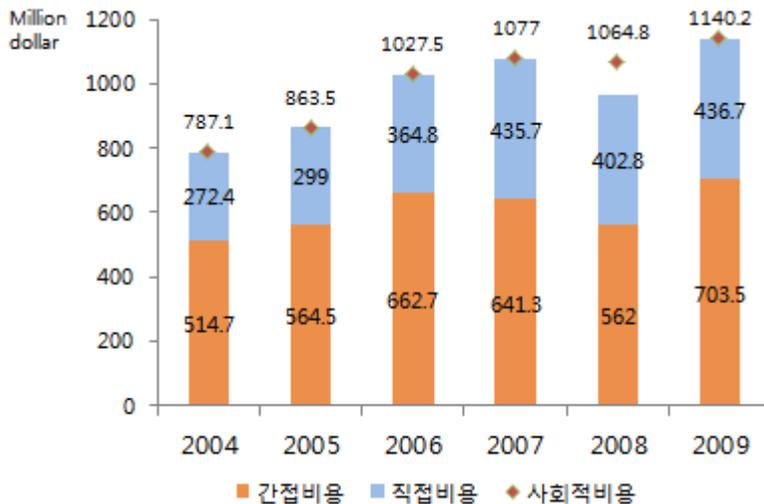


그림 1. 급성관상동맥증후군에 의한 사회적 비용

건강보험심사평가원에 따르면, 주상병이 급성관상동맥증후군(ICD-10 코드: I20-23, I25)인 입원 및 외래 환자들에 대한 심사결정자료 분석결과, 상기 질병들에 대한 최근 5년간 진료비는 꾸준히 증가하여, 2012년 약 6,031억 원에서 2016년 약 7,847억 원으로 약 30% 가량 증가하였다.

표 1. 급성관상동맥증후군의 심사결정자료 분석결과

년도	진료비(백만원)	환자수(명)*	내원일수(일)	청구건수(건)
2012년	603,098	806,697	3,838,903	3,052,594
2013년	626,499	815,979	3,944,526	3,159,880
2014년	654,404	862,926	4,032,009	3,245,017
2015년	669,970	860,240	4,027,096	3,232,730
2016년	784,711	905,694	4,179,507	3,354,115

자료출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 (<http://opendata.hira.or.kr/>)

*상병코드 별 환자 중복 포함 가능

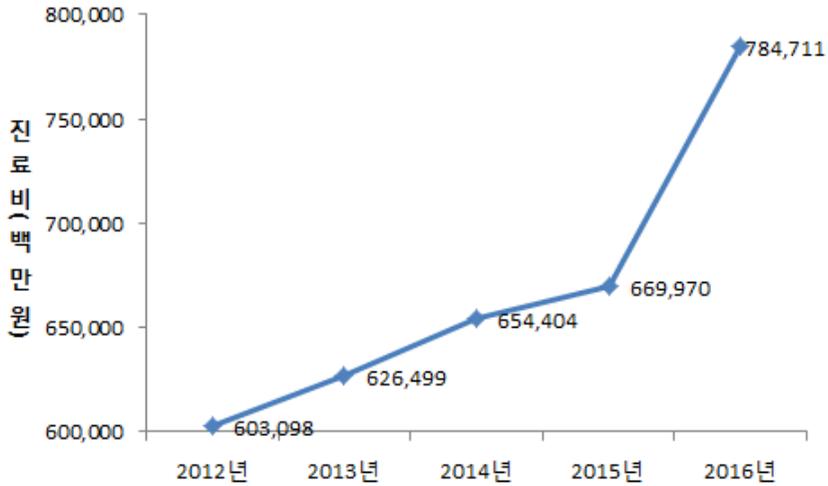


그림 2. 급성관상동맥증후군 진료비의 연도별 증가 추이

나. 심방세동(Atrial Fibrillation, AF)

1) 질환의 특성

심방세동이란 심방이 규칙적으로 뛰지 않고 심방의 여러 부위가 무질서하게 뛰면서 분당 400~600회의 매우 빠른 파형을 형성하고 이로 인해 불규칙한 맥박을 형성하는 부정맥(불규칙한 맥박) 질환의 일종이다. 임상적으로 가장 흔한 부정맥의 형태로서 다른 동반 질환이 없이 발생하는 경우(lone AF)부터 만성적으로 발생한 경우까지 다양한 임상적 스펙트럼을 보인다. 심방세동은 정상인에 비해서 색전성 뇌졸중 발생의 위험을 증가시키고(약 5배) 여러 가지 심각한 합병증을 유발할 수 있다.

심방세동은 발현 양상에 따라 다음과 같이 분류 할 수 있다.

- 발작성 심방세동(paroxysmal atrial fibrillation): 발작이 7일 이내에 자연적으로 소실되는 경우
- 지속성 심방세동(persistent atrial fibrillation): 심방세동이 7일 이상 지속적으로 있더라도 약물이나 직류 제세동기로 심방세동이 정상울동으로 전환될 수 있는 경우
- 장기간 지속성 심방세동 (long-term persistent AF): 심방세동이 1년 이상 지속되나 정상 울동으로 전환을 시도할 대상으로 판단되는 경우
- 영속성 심방세동(permanent atrial fibrillation): 어떠한 수단을 쓰더라도 교정될 수 없다고 판단된 경우

2) 국내외 발생률 및 유병률

전 세계적으로 심방세동은 40세 이상 인구의 2% 이상에서 나타날 만큼 가장 흔한 부정맥으로 연령 증가에 따라 그 발생 빈도가 증가하여 60세 이상 성인인구에서 6-7%까지도 보고되고 있다. 이는 40세 이상의 성인 중 25%는 일생 동안 심방세동을 경험한다는 의미이다(Camm et al., 2012).

국외의 경우 Chugh 등(2014)의 최신 코호트 데이터 분석 연구결과, 전 세계적으로 북미대륙의 심방세동 유병률이 가장 높은 가운데, 한·중·일 등 동아시아 지역은 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다. 하지만 이들 환자의 사망률은 반대로 북미대륙이 낮고 동아시아 지역은 높은 수치를 나타내고 있었다. 또한, Miyasaka 등(2011)은 2000년을 기준으로 유럽 450만명, 미국에서는 인구의 2.5%에 달하는 510만명이 심방세동을 갖고 있는 것으로 추정하고 있다. 심방세동은 유병률 증가세가 가속화되는 추세로, 2050년 미국의 심방세동 환자 수는 현재의 2배인 1,200만명에 달할 것으로 예상된다.

국내의 경우, 심방세동의 정확한 통계는 알려져 있지 않다(정보영, 2011). 학계는 국

내 심방세동 환자 수를 대략 30~50만명으로 추산하고 있으며, 매년 1만명 정도의 환자가 새로이 증가하는 추세로 알려져 있다(헬스조선, 2015). 대한심장학회 부정맥학회는 2001년 1월부터 2004년 12월 사이에 심평원에 심방세동으로 진단받은 215,153명을 대상으로 한 연구에서, 한해 평균 52,025명이 진단되고 있는 것으로 조사하였다. 조사에 따르면 평균 연령은 58세로, 60세 이상에서 1.95%, 70세 이상에서 2.41%의 유병률이 보고되었다.

건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 자료에 따르면, 심방세동(ICD-10 코드: I48)을 주상병으로만 진단받은 입원 및 외래 환자가 2010년 88,114명으로 유병률은 백분율로 0.18%였으며, 이후 매년 증가하여 2015년 148,130명으로 유병률은 백분율로 0.30%이었다. 또한 남성이 여성보다 유병률이 더 높았다(표 2). 이러한 증가추세를 볼 때 국내 인구 고령화가 급속도로 진행됨에 따라 심방세동 환자 수 역시 빠른 속도로 증가될 것으로 전망된다.

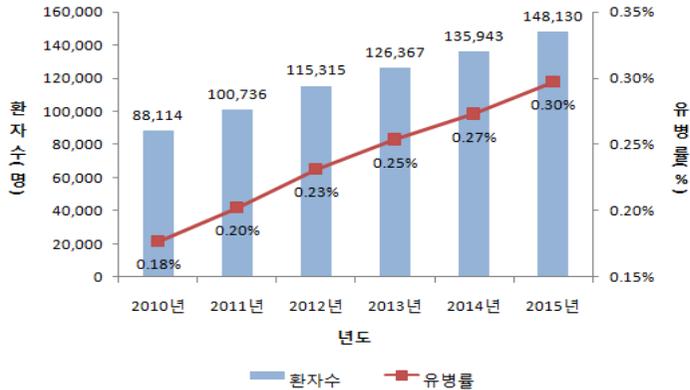


그림 3. 심방세동 환자수 및 유병률

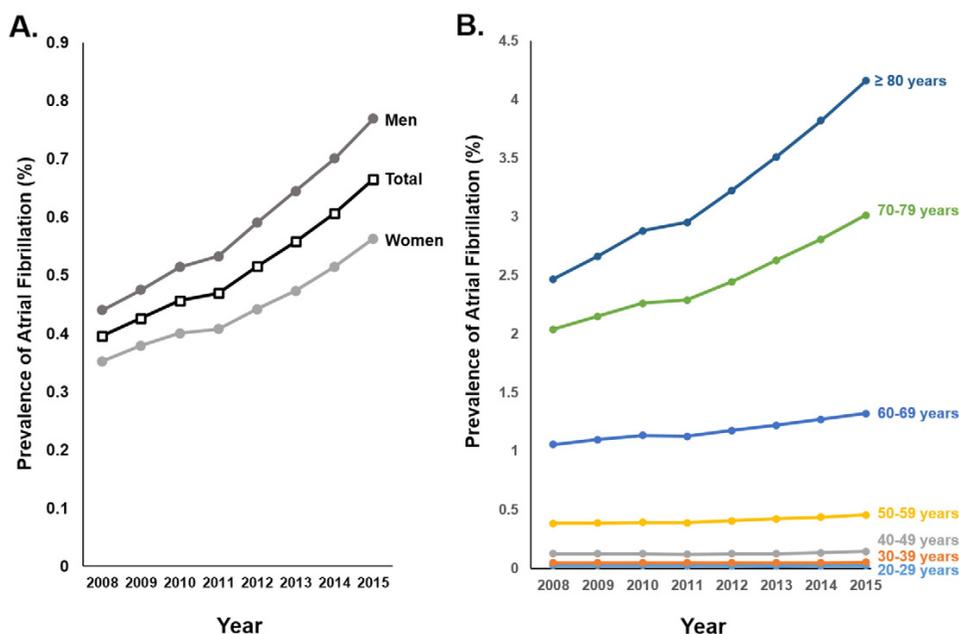
표 2. 국내 심방세동 환자수* 및 유병률

[단위: 명(%)]

구분	년도	2010년	2011년	2012년	2013년	2014년	2015년
	인구수 (명)	환자수 (유병률)	환자수 (유병률)	환자수 (유병률)	환자수 (유병률)	환자수 (유병률)	환자수 (유병률)
남	24,887,800	51,427 (0.21)	59,309 (0.24)	68,184 (0.27)	75,343 (0.30)	81,443 (0.33)	89,071 (0.36)
여	24,937,034	36,687 (0.15)	41,427 (0.17)	47,131 (0.19)	51,024 (0.20)	54,500 (0.22)	59,059 (0.24)
합계	49,824,834	88,114 (0.18)	100,736 (0.20)	115,315 (0.23)	126,367 (0.25)	135,943 (0.27)	148,130 (0.30)

* ICD 10 code I48 주상병 기준

국민건강보험청구자료를 분석한 최근 Lee 등(2017)의 연구결과에서도 국내 심방세동 유병률이 2008년 0.40%에서 2015년 0.67%로 1.7배 증가한 것을 확인 할 수 있었다.



출처: Lee et al, Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA2DS2-VASc score in the entire Korean population. International Journal of Cardiology 236 (2017) 226-231.

그림 4. 국내 심방세동 유병률(2008-2015)

3) 질병부담

건강보험심사평가원에 따르면, 주상병이 심방세동(ICD-10 코드: I48)인 입원 및 외래 환자들이 대한 심사결정자료 분석결과, 최근 심방세동에 대한 6년간 진료비는 2010년 345억원에서 2015년 750억원으로 약 2배 가량 증가하였다. 또한, 심방세동에 의한 허혈성 뇌경색 및 전신적 색전 질환의 진료비를 고려할 경우 이는 기하급수적으로 증가할 가능성이 있어 보인다.

표 3. 심방세동의 심사결정자료 분석결과

년도	진료비(백만원)	환자수(명)	내원일수(일)	청구건수(건)
2010년	34,534	88,114	455,667	331,894
2011년	39,966	100,736	504,408	370,827
2012년	46,829	115,315	631,617	525,068
2013년	56,197	126,367	707,350	592,805
2014년	63,848	135,943	760,414	633,544
2015년	75,016	148,130	814,992	678,746

자료출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 (<http://opendata.hira.or.kr/>)

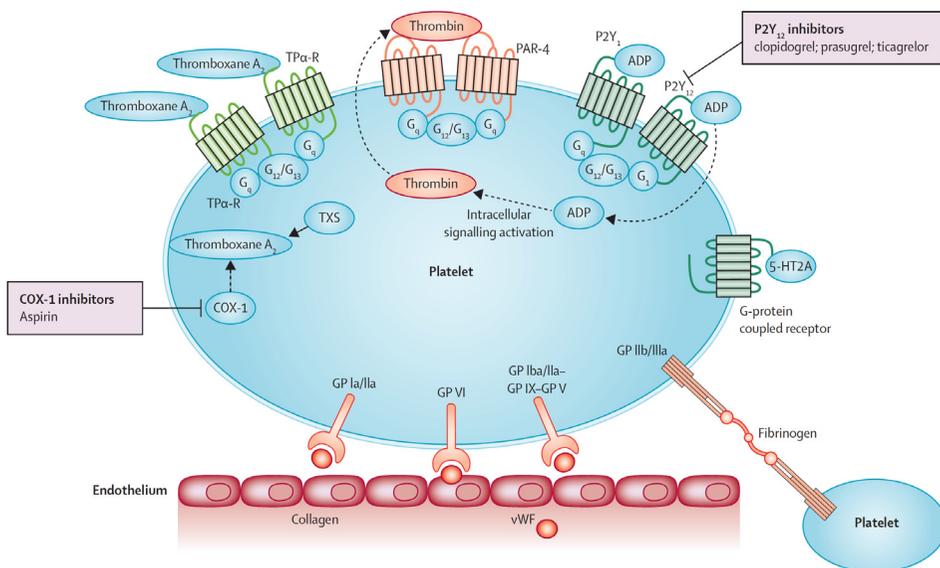
1.2. 항지혈제(Antithrombotic agent)

항지혈제는 항혈소판제와 항응고제로 구분된다.

가. 항혈소판제(Antiplatelet agent)

1) 작용기전 및 특성

클로피도그렐은 아스피린과 더불어 지난 20여 년 동안 급성관상동맥증후군(Acute Coronary Syndrome) 환자의 초기 허혈성 합병증을 최소화하고 이후에 심장사, 급성심근경색, 뇌졸중과 같은 합병증을 줄이기 위한 표준치료로 사용되어 왔다. 클로피도그렐은 혈소판 활성화의 가장 중요한 인자 중 하나인 ADP가 P2Y₁₂ 수용체에 결합하여 작용하는 것을 억제함으로써 항혈소판억제 효과를 나타낸다. 하지만 이러한 클로피도그렐은 약효를 내기 위해 활성체로 변화되는 과정에서 여러 유전적, 환경적 요인과 다른 약제와의 다양한 대사작용을 하며 이것이 클로피도그렐의 약제저항성으로 발현되고 결국 환자마다 치료효과의 변이성이 매우 큰 결정적인 단점이 대두되었다(Mega, 2015).



자료원: Mega JL 등. Lancet, 2015)

그림 5. 새로운 항혈소판제 작용기전

기존 클로피도그렐이 갖는 대사과정에서의 한계점을 극복하기 위해 프라스그렐, 티카그렐러와 같은 새로운 항혈소판제가 개발되었으며 클로피도그렐과 같이 P2Y12 수용체를 억제하는 효과를 나타내지만 약효 대사과정에서의 한계점을 극복하여 기존 클로피도그렐 보다 더욱 빠른 효과와 안정적인 약효를 보인다(그림 5).

2) 새로운 항혈소판제

새로운 항혈소판제인 프라스그렐과 티카그렐러 또한 기존의 클로피도그렐과 비교하여 약효가 더욱 빠르고 환자별로 약효의 변동성이 매우 적지만 약제별 서로 다른 약역학적 특성을 가진다(표 4).

표 4. 새로운 항혈소판제의 종류 및 약력학적 특성

(자료원: Mega JL 등. Lancet, 2015)

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Drug class	Thienopyridine	Thienopyridine	Cyclopentyl-triazolopyrimidine
P2Y12 receptor blockade	Irreversible	Irreversible	Reversible
Route of administration	Oral	Oral	Oral
Frequency of administration	Once a day	Once a day	Twice a day
Prodrug	Yes	Yes	No
Percentage of active metabolite	15%	85%	90-100%
Onset of action	2-8 h	30 min-4 h	30 min-4 h
Offset of action	7-10 days	7-10 days	3-5 days
Interactions with CYP-targeted drugs	CYP2C19	No	CYP3A4 or CYP3A5
Possible interactions with P-gp transporter	Yes	No	Yes (weak inhibitor)

CYP=cytochrome P450. P-gp=permeability glycoprotein.

국내에서는 다음과 같은 새로운 항지혈제가 국내에 허가되어 사용되고 있다(표 5).

표 5. 국내 새로운 항혈소판제 종류

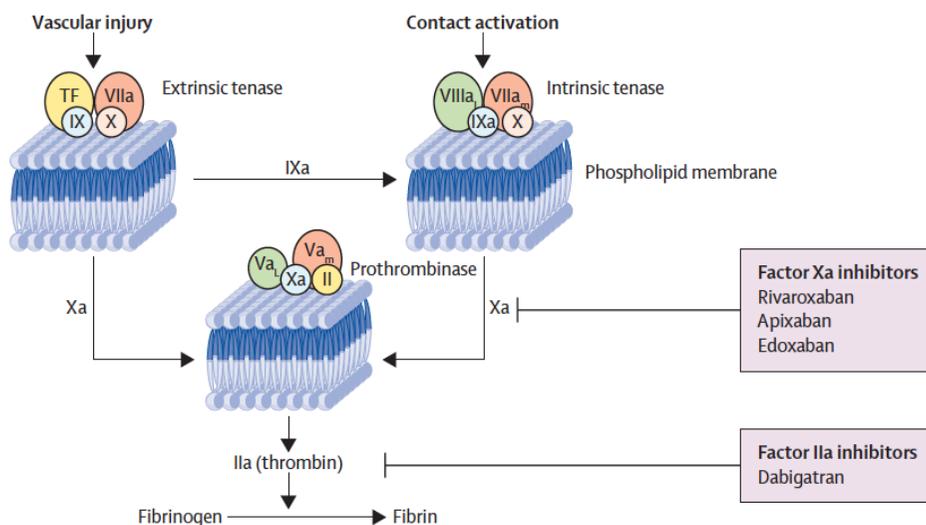
성분명	상품명	제주(수입)업체명	급여 개시일
prasugrel	effient, 에피언트정	한국릴리	2012.07.01.
ticagrelor	brilinta, 브릴린타정	한국아스트라제네카	2013.03.01.

나. 항응고제(Anticoagulant)

1) 작용기전 및 특성

심방세동(Atrial Fibrillation)환자에서 뇌졸중과 같은 합병증을 예방하는 약제는 주로 항응고기전(anticoagulant mechanism)에 주로 작용을 한다. 기존에 60여년 이상 가장 흔히 사용되었던 와파린은 비타민 K의 길항제로 작용을 하여 활성화를 위해서는 비타민 K를 필수적으로 필요로 하는 factor II, VII, IX, X와 protein C, S와 같은 응고 단백질의 작용을 억제하는 역할을 하고있다. 하지만 이러한 와파린은 치료효과를 내기 위하여 엄격한 INR (international normalized ratio) 유지를 필요로 하고, 여러 약물 및 음식과의 상호작용과 환자마다 다른 치료효과의 변이성 때문에 새로운 치료약제에 대한 필요성이 대두되었다(Mega, 2015).

기존 와파린이 갖는 여러 약점을 극복하고자 비타민 K에 의존적이지 않은 여러 종류의 새로운 항응고제가 개발되었으며 다비가트란은 factor IIa를 억제하고 리바록사반, 아픽사반, 에독사반 등은 factor Xa를 직접적으로 억제하여 항응고 효과를 나타낸다(그림 6).



자료원: Mega JL 등. Lancet, 2015)

그림 6. 새로운 항응고제 작용기전

2) 새로운 항응고제

새로운 항응고제는 와파린과 비교하여 항응고작용이 더욱 빨리 나타나고 정기적인 INR 측정이 필요 없어 매우 큰 장점으로 작용한다. 이러한 공통된 장점에도 불구하고 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반과 같은 새로운 항응고제는 서로 다른 약역학적 특성 및 대사과정을 가진다(표 6). 이러한 서로 다른 약리학적 특성으로 인하여 신기능 저하가 있는 환자들은 용량조절이 필요하며, 시술이나 수술 전에 약을 중단하는 시기도 약제별로 차이점을 가지고 있다.

표 6. 새로운 항응고제의 종류 및 약력학적 특성

(자료원: Mega JL 등. Lancet, 2015)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Factor target	Ila (thrombin)	Xa	Xa	Xa
Prodrug	Yes	No	No	No
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Oral
Bioavailability	3-7%	66% (~100% with food)	50%	62%
Hours to C _{max}	1-3	2-4	3-4	1-2
Half-life (h)	12-17	5-13	9-14	10-14
Renal clearance	80%	33%*	27%	50%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination)	Yes (elimination; minor CYP3A4 contribution)	Minimal
Absorption with H2B/PPI	-12% to 30%	No effect	No effect	No effect
Absorption with food	No effect	39%	No effect	6-22%
Dyspepsia	5-10%	No effect	No effect	No effect

C_{max}=maximum concentration. CYP=cytochrome P450. H2B=H2 blockers. PPI=proton pump inhibitor. *33% of rivaroxaban renally cleared, 33% excreted unchanged. Table is adapted from Heidbuchel and colleagues¹⁰¹ and Grip and colleagues.¹⁰²

국내에서는 다음과 같은 새로운 항응고제가 국내에 허가되어 사용되고 있다(표 7). 모든 약물이 2013년도에 급여 개시되었으나 초기에는 와파린에 과민 반응이 있거나 금기되는 경우, 또는 INR 조절에 실패하는 등 와파린을 사용할 수 없는 고위험군 비판막성 심방세동 환자에 제한되어 사용되었다. 그러나 2015년 7월부터 비판막성 심방세동 환자 중 고위험군 환자의 뇌졸중 및 전식 색전증 위험 감소에 대해서 보험급여 적용이 확대되었다.

표 7. 국내 새로운 항응고제 종류

성분명	상품명	제주(수입)업체명	급여 개시일 (2차약제 /1차약제)
Dabigartran	pradaxa, 프라닥사캡슐	한국베링거인겔하임	2013.1.1. / 2015.7.1
Rivaroxaban	xarelto, 자렐토정	바이엘코리아	2013.1.1. / 2015.7.1.
Apixaban	eliquis, 엘레퀴스정	한국비엠에스제약	2013.5.1. / 2015.7.1.

표 8. 아픽사반, 다비가트란, 리바룩사반의 보험기준

허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

(중략)

나. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소

○ 비판막성 심방세동 환자 중 다음의 고위험군에 투여시 인정

- 다 음 -

- 1) 뇌졸중, 일과성허혈발작, 혈전색전증의 과거력이 있거나 75세 이상 환자 또는
- 2) 6가지 위험인자(심부전, 고혈압, 당뇨, 혈관성질환, 65-74세, 여성) 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자

* 시행일: 2015.7.1 고시 제2015-118호

다비가트란(상품명: Pradaxa)은 식사와 상관없이 물과 함께 투여한다. 비판막성 심방세동 환자에서 1회 150 mg, 1일 2회 경구투여한다(약학정보원).

리바룩사반(상품명: Xarelto) 2.5 mg 및 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다. 비판막성 심방세동 환자에서 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이며, 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다. 스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자는 리바룩사반 1일 1회 15 mg [중등도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49mL/min)는 1일 1회 10 mg] 과 P2Y12 억제제를 병용투여 하며, 이 투여용량은 관상동맥중재술 후 최장 12개월 기간까지 권장된다.

아픽사반(상품명: Eliquis)은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용하며, 비판막성 심방세동 환자의 권장용량으로서 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여한다. 다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비판막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여한다; 나이 ≥80세, 체중 ≤60kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥1.5 mg/dL (133 micromole/L).

표 9. 새로운 항응고제의 용법/용량

	다비가트란 (Dabigatran)	리바록사반 (Rivaroxaban)	아픽사반 (Apixaban)
상품명	프라다사캡술 (Pradaxa)	자렐토정 (Xarelto)	엘리퀴스정 (Eliquis)
용법	식사와 상관없이 물과 함께 투여	2.5 mg 및 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여	음식물과 상관없이 물과 함께 복용
용량 (비판막성 심방세동 적응증)	110 mg/ 150 mg	2.5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg	2.5 mg/ 5 mg
	권장용량은 1일 2회, 1회 150 mg. 출혈의 위험이 증가할 수 있는 환자의 경우 1회 110 mg, 1일 2회 경구투여를 고려할 수 있음.	권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이며, 스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자는 리바록사반 1일 1회 15mg [중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10 mg]과 P2Y12 억제제를 병용투여함.	권장용량은 1일 2회, 1회 5 mg. 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비판막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여함; 나이 ≥80세, 체중 ≤60kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥1.5 mg/dL(133 micromole/L).

2. 연구의 필요성

최근 새로운 항지혈제(항혈소판제, 항응고제)가 개발되었고 대규모 임상연구결과를 바탕으로 최근 국내에서도 급여를 인정받아 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로한 새로운 항혈소판제(prasugrel; 에피엔트, ticagrelor; 브릴린타)의 사용 및 심방세동 환자를 대상으로한 새로운 항응고제(dabigatran; 프라닥사, rivaroxaban; 자렐토, apixaban; 엘리퀴스)의 사용이 국내에서 급격하게 증가되고 있는 추세이다.

새로운 항응고제 및 항혈소판제의 유효성 및 안전성에 대한 대규모 임상연구 및 메타분석은 존재하지만 실제 임상에서의 다양한 위험도의 환자(real-world patients)에서의 효과성 및 안전성 확보와 관련된 대규모의 4상 연구는 전세계적으로도 매우 부족하다(Mega, 2015; Verheugt, 2015; Wiviott, 2015).

새로운 항지혈제의 유효성은 임상시험 연구를 통하여 잘 알려져 있으나, 최근에는 여러 연구에서 안전성에 대한 문제가 제기되고 있으며 특히 서양인에 비하여 상대적으로 체질량지수가 작은 동양인에서 약제의 안전성 문제가 대두되고 있는 상황이다. 국내 실제 임상에서도 체질량지수가 상대적으로 작은 환자와 고령의 환자에서 심각한 중증 출혈을 보이거나 사망한 환자에 대한 실제 임상 경험과 이에 대한 보고들이 있어 이러한 새로운 약제를 사용 후 효과성 및 특히 안전성에 대한 모니터링과 대규모 평가가 매우 시급한 실정이다.

국내에서 이러한 새로운 약제에 대한 허가 및 급여시에 국내에서의 근거 자료가 전혀 없는 상태에서 이에 대한 승인이 이루어지고 있는 현실이며 본연구의 대상약제와 같은 안전성에 영향을 미치는 약제는 국내환자를 대상으로 한 연구 및 근거가 매우 필요한 실정이다. 최근까지의 대부분의 연구가 서양인을 대상으로 시행되어 서양과 비교하여 항지혈제의 부작용 및 약리작용이 다소 상이한 아시아인을 대상으로 한 연구는 매우 부족한 실정이다. 따라서 동양인에서 새로운 항지혈제 사용의 안전성 및 효과성에 대한 비교효과를 빅데이터 비교효과 연구를 통하여 분석할 경우 임상에 미치는 파급효과가 매우 클 것으로 기대된다.

3. 연구 목적

본 연구는 실제 임상진료에서 새로운 항지혈제(항혈소판제, 항응고제) 사용 후의 안전성 및 효과성을 비교분석하고자 한다.

3.1. 급성관상동맥증후군에서 새로운 항혈소판제

급성관상동맥증후군 환자에서 기존의 클로피도그렐과 비교하여 새로운 항혈소판제의 안전성 및 효과성을 평가하고자 한다. 세부 목표는 아래와 같다.

- 급성관상동맥증후군 환자의 연도별 항혈소판제 사용현황 파악
- 급성관상동맥증후군 환자에서 항혈소판제 사용에 따른 안전성 분석
- 급성관상동맥증후군 환자에서 항혈소판제 사용에 따른 효과성 분석

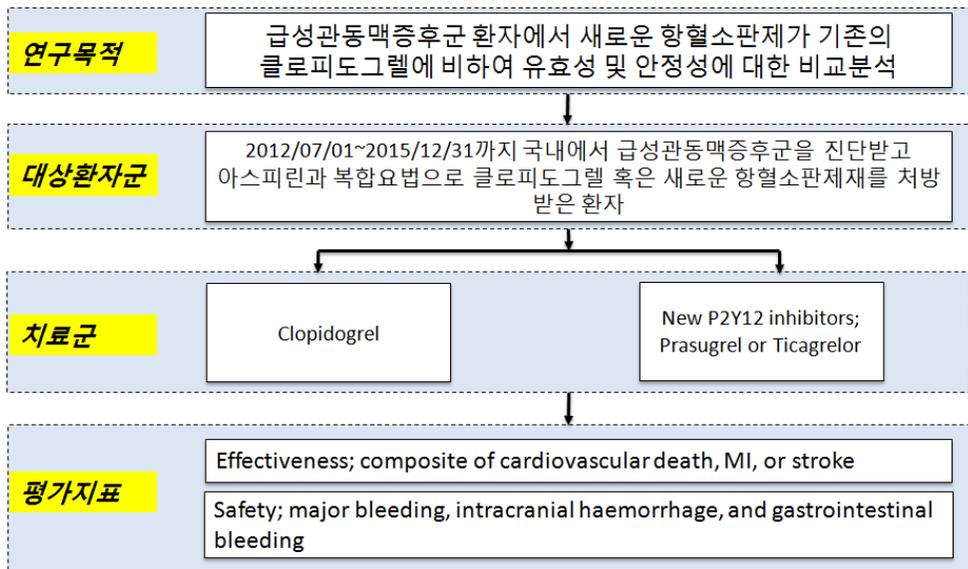


그림 7. 새로운 항혈소판제 비교연구 분석틀

3.2. 심방세동에서 새로운 항응고제

심방세동 환자에서 기존의 와파린과 비교하여 새로운 항응고제 사용의 안전성 및 효과성을 평가하고자 한다. 세부 목표는 아래와 같다.

- 심방세동 환자의 연도별 항응고제 사용현황 파악
- 심방세동 환자에서 항응고제 사용에 따른 안전성 분석
- 심방세동 환자에서 항응고제 사용에 따른 효과성 분석

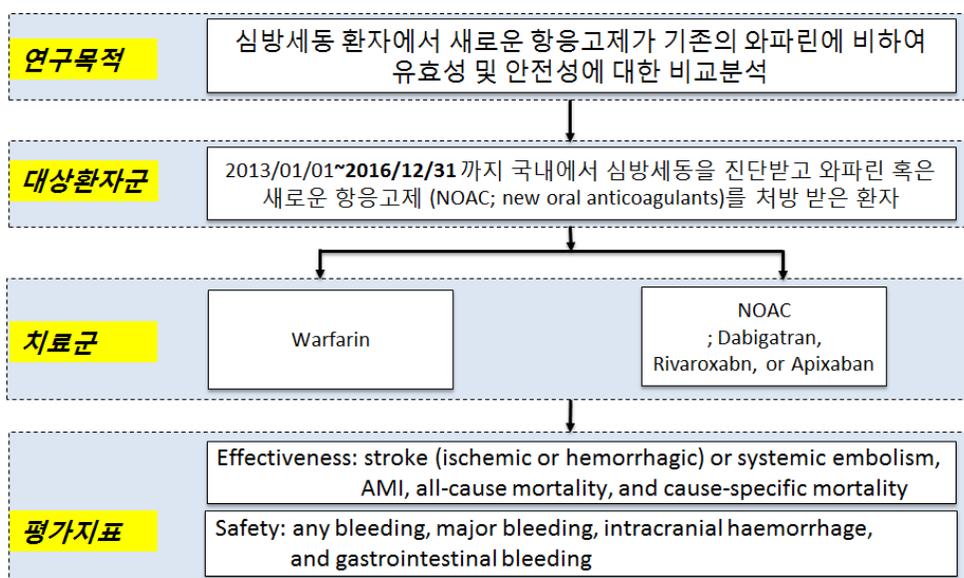


그림 8. 새로운 항응고제 비교연구 분석틀

II

선행연구

1. 항혈소판제

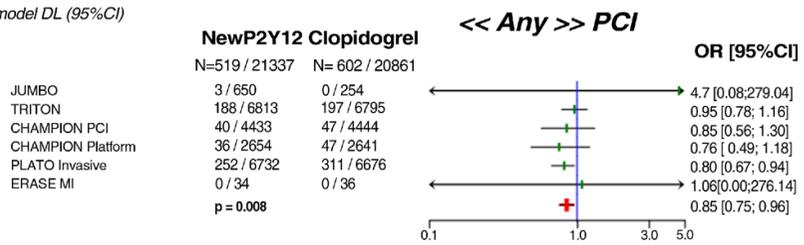
국내의 항혈소판제 사용과 관련된 연구를 검토하여 관련 최신 동향을 파악하고, 대상자의 선정/제외 기준 및 결과변수, 분석기준 등 연구설계에 대한 전반적인 검토를 수행하였다.

1.1. 무작위배정 임상시험연구

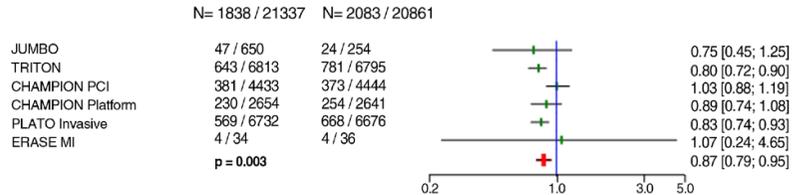
Bellemain-Appaix 등(2011)은 무작위배정 임상시험연구를 대상으로 메타분석을 수행하였다. 기존의 클로피도그렐과 비교하여 새로운 항혈소판제는 사망, 주요 심장사건 (major adverse cardiovascular events, MACE), 및 스텐트혈전증은 통계학적으로 유의하게 낮추었지만 주요 출혈은 23% 증가하는 소견을 나타내고 있었다(그림 9).

Odds ratio, random model DL (95%CI)

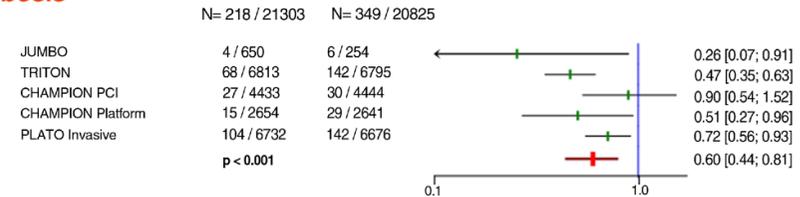
Death



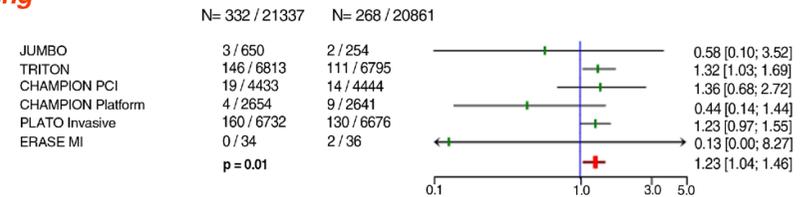
MACE



Stent Thrombosis



Major Bleeding



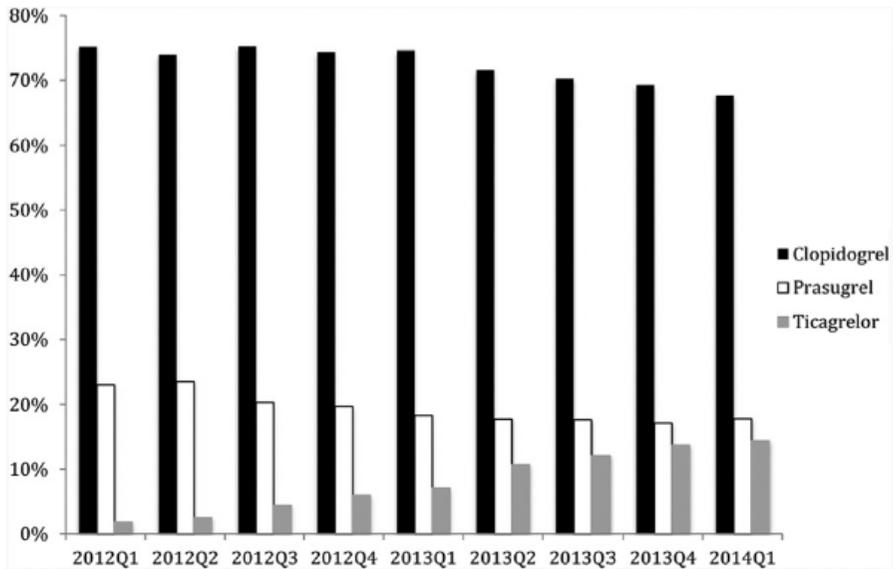
자료원: Bellemain-Appaix 등. JACC, 2010

그림 9. 새로운 항혈소판제의 메타분석결과

1.2. 임상(real-world) 자료를 분석한 연구

새로운 항혈소판제인 티카그렐러 혹은 프라수그렐의 실제 임상 현장에서의 연구는 매우 부족한 것으로 확인되었다.

Karve 등(2015) 2012년 1월부터 2014년 3월까지 미국 미시간에 위치한 47개 병원의 총 64,600 환자를 대상으로 새로운 항혈소판제의 사용패턴을 비교분석하였다. 연구기간동안 클로피도그렐, 프라수그렐, 티카그렐러는 전체 환자에서 각각 72%, 20%, 8% 사용되었고 티카그렐러의 사용이 점점 증가하는 추세를 보이고 있었다(그림 10).



자료원: Karve 등. Am J Cardiol, 2015

그림 10. 미국 미시간 레지스트리를 통한 새로운 항혈소판제 사용추이

다른 항혈소판제와 비교하여 티카그렐러 사용군의 연령이 높았으며(63.6 vs. 59.4), 여성이 많았고 (32.9% vs. 26.7), ST절 상승 심근경색의 빈도(24.4% vs. 18.8%)와 심인성 쇼크의 빈도(1.3% vs. 0.9%)가 높은 것으로 나타났다. 전체적으로 티카그렐러가 고위험군의 환자군에서 사용되는 성향을 보이고 있었다. 하지만 각 약제별 단기 및 장기 안전성 및 유효성을 비교한 실제 임상 결과는 제시하지 못하고 있었다.

그 외 항혈소판제를 사용한 국내외 관찰연구들은 다음과 같으나, 대부분 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI)를 수행한 환자로 제한하여 새로운 항혈소판제의 임상적 효과를 평가하고 있었다.

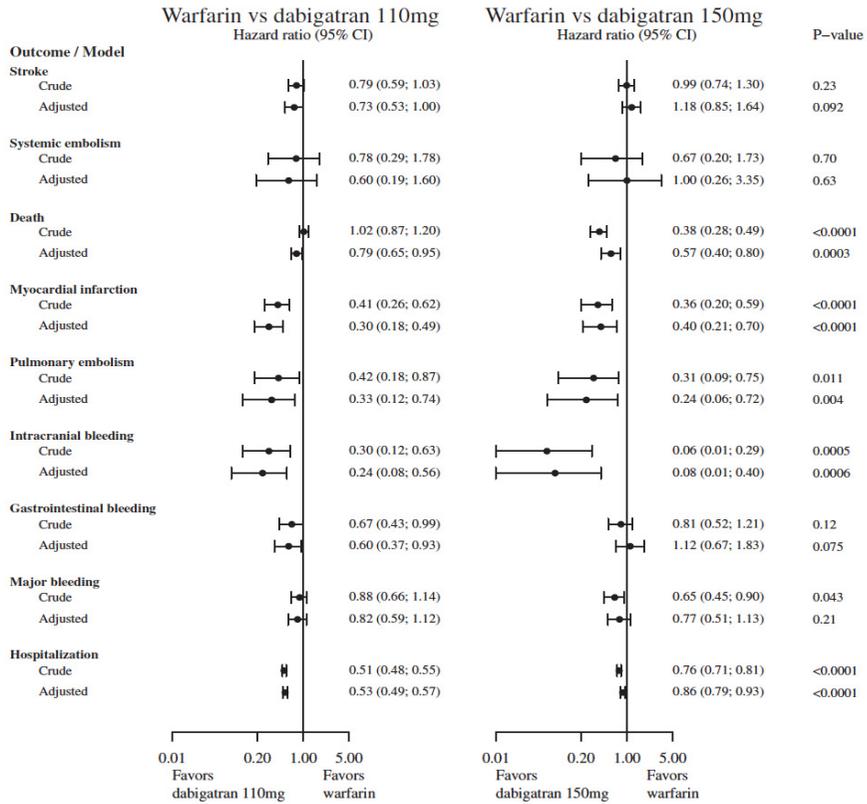
표 10. 임상자료를 이용한 항혈소판제 선행연구

저자, 출판연도	연구대상자	중재군	대조군	결과지표	자료원	비고
Noh Y, 2016	허혈성 심장질환으로 경피적 관상동맥 중재시술을 받은 환자 (69,491명)	1. aspirin, clopidogrel, cilostazol (ACCI) (18,002명) 2. aspirin, clopidogrel, sarpogrelate (ACSa) (1,372명)	aspirin, clopidogrel (AC) (50,117명)	- primary outcomes : major adverse cardiac or cerebral event (MACCE) ※ 모든 원인 사망 (R96, R98, R99, I46.1), 허혈성 뇌졸중(I63, I64), 심근경색(I21, I22), 재관류(revascularization) - safety outcomes : severe or life-threatening or minor bleeding event at 12 months	건강보험심사평가원 청구자료 (2009.1.1 ~2014.12.31) ※ index period: 2010.1.1 ~2011.12.31	- PS Matching (나이, 성별, 동반질환) ACCI:ACSa = 5:1 AC:ACCI = 3:1 AC:ACSa = 10:1 - 사용된 ICD-10 code는 부록 참고
Alexopoulos D, 2016	PCI를 받은 중간-고 위험군의 급성 관상동맥 증후군(ACS) 환자 중 P2Y12약물을 처방받은 환자(2,039명)	prasugrel (363명), ticagrelor (717명)	clopidogrel (959명)	- primary outcome : PCI 후 1년 시점의 MACE (a composite of death, non fatal MI, urgent revascularization and stroke) - secondary outcome : PCI 후 1년 시점의 any bleeding event (any type by BARC classification) - other secondary endpoints : death, non fatal MI, stroke, urgent revascularization, bleeding events of BARC type1, BARC type 2, BARC type ≥2, BARC type ≥3	Greek AntiPlatelet Registry (GRAPE) (2012.1~2013.8)	- 1년 시점에서 추적관찰 실패율 5%, 추적관찰 성공률 각 clopidogrel95.4% (915/959)/ prasugrel92.8% (337/363)/ ticagrelor group95.7% (686/717)

1) Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, Eccleston D, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan A, Lefkowitz J, Ramchand J, Yip T, Oqueli E, Reid CM, Ajani AE. Clopidogrel, Prasugrel or Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndromes undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Intern Med J. 2016 May;46(5):559-565

저자, 출판연도	연구대상자	중재군	대조군	결과지표	자료원	비고
Bae JP, 2016	18세 이상 ACS 환자 중 index hospitalization 동안 PCI가 있으며 적어도 하나의 스텐트를 사용한 대상자 (84,774명)	prasugrel (9,477명)	clopidogrel (75,297명)	<ul style="list-style-type: none"> - bleeding (PS 점수 기반 모델): ICD9 코드 또는 수혈에 대한 기록 - LOS during index hospitalization: 입원에서 퇴원까지의 일수 - Hospital costs: index hospital stay동안 총 비용 	Premier hospital database (2009.7~2011.6)	<ul style="list-style-type: none"> - ACS정의: (ICD-9 codes) STEMI, codes 410.x, excluding 410.7; for NSTEMI, code 410.7; for unstable angina, code 411.1 - bleeding codes는 Berenson et al. (2010) appendix 참고
Yan Y, 2016	18세 이상의 ACS로 PCI를 받고 퇴원한 환자 중 P2Y12 receptor inhibitors with or without PPIs 인 환자 (9,429명)	clopidogrel with PPIs (4,814명), ticagrelor with PPIs (351명)	clopidogrel without PPIs (4,126명), ticagrelor without PPIs (138명)	primary endpoint : composite of all-cause death(cardiac or non-cardiac death), reinfarction(ischemic symptoms (or new electrocardiographic changes) and new elevation of troponin and/or creatine kinase (CK or CK-MB), severe bleeding events(뇌출혈, 입원외 필요한 출혈, 수혈로 정의함. 단, 수술로 인한 수혈은 제외함)	The BleedMACS registry (2003~2014)	

저자, 출판연도	연구대상자	중재군	대조군	결과지표	자료원	비고
Yudi MB, 2016 ¹⁾	PCI를 받은 사람으로 P2Y12 inhibitor를 처방받은 환자, non-ST-elevation ACS (NSTEACS)와 ST-elevation myocardial infarction (STEMI)까지 범위를 포함 (1,850명)	prasugrel (368명) ticagrelor (526명)	clopidogrel (956명)	<ul style="list-style-type: none"> - 일차결과: major adverse cardiovascular events (MACE) composite of death, MI and/or TVR - Effectiveness endpoints: 30일 사망률, target vessel revascularization, TVR - 안전성: in-hospital bleeding 	Melbourne Interventional Group (MIG) registry (2009.7.1*~2013.11.30) * 프라스그렐 사용시작시점 ※ 2012년부터 티카그렐라 사용	<ul style="list-style-type: none"> - In-hospital bleeding was defined as bleeding requiring a transfusion and/or associated with a prolonged hospital stay and/or a drop in hemoglobin >3 g/dL.



자료원: Larsen 등. JACC, 2013

그림 13. 덴마크 레지스트리 주요 연구결과

새로운 항응고제와 관련된 주요 관찰 연구로 덴마크의 Danish nationwide databases 를 분석한 Larsen 등(2013, 2016)의 연구와 미국 Medicare 청구자료를 이용한 Graham 등(2015, 2016)의 연구가 대표적이었으며, 동양에서는 대만의 Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD)를 분석한 Chao 등 (2016), Chan 등(2016)의 문헌이 확인되었다.

표 11. 청구자료를 이용한 항응고제 관련문헌 요약

1저자 (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Larsen (2016)	덴마크	비편막성 심방세동 (non-valvular atrial fibrillation) 환자 61,678명 - warfarin: 35,436 - dabigatran 150 mg: 12,701 - rivaroxaban 20 mg: 7,192 - apixaban 5 mg: 6,349	NOAC을 새롭게 처방받은 환자 (NOAC 표준용량 처방으로 제한)	<ul style="list-style-type: none"> - 1년 이내 편막성 심방세동(mitral stenosis or mechanical heart valves) - 1년 이내 폐색전증 또는 심부정맥혈전증 (pulmonary embolism or deep vein thrombosis) 	<ul style="list-style-type: none"> - Danish nationwide databases - 2011.8. ~2015.10. - 평균 F/U 1.9년 	<p>1) Effectiveness</p> <ul style="list-style-type: none"> - 허혈성 뇌졸중 - 허혈성 뇌졸중 또는 전신색전증 - 사망 - 허혈성 뇌졸중 또는 전신색전증 또는 사망 <p>2) Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> - 모든 출혈 - 두 개내 출혈 - 주요 출혈 	<ul style="list-style-type: none"> - 모든 NOACs은 일상적인 진료환경에서 안전하고 효과적인 와파린의 대안이 될 것으로 보임 - 허혈성 뇌졸중에 대한 유의한 차이는 발견되지 않았지만, 아픽사반과 다비기트람군의 사망, 출혈 또는 주요 출혈의 위험이 와파린에 비해 크게 낮았음 (민감도 분석) 주요 결과와 유사함

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Graham (2016)	미국	<p>Medicare를 받는 65세 이상 비판막성 심방세동 환자 118,891명</p> <ul style="list-style-type: none"> - dabigatran: 52,240 - rivaroxaban: 66,651 	<ul style="list-style-type: none"> - 65세 이상 fee-for-service Medicare를 받는 비판막성 심방세동 환자 - 다비가트란과 리바록사반을 처음으로 사용한 환자(표준용량 사용자) - <Cohort F/U> 다음 기준까지 F/U 메디게어 해지 - 해당 항응고제 제공 간격(gap)이 3일 초과시 - 다른 항응고제 처방시 (a prescription fill for a different anticoagulant) - 신장투석 또는 이식 등 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicare 등록 6개월 미만 - 65세 미만 - 와파린 또는 any NOAC 치료 경험 있는 자 - 전문간호사설이나 요양원 거주자 - 호스피스 케어를 받은 자 - index date 전에 입원하고 있던 환자 - 신장 이식, 투석 받는 환자 - 연구시작 6개월 동안 항응고제에 대한 잠재적인 대체 적응증 (mitral valve disease, heart valve repair or replacement, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, or joint replacement) 이 있는 환자 - 와파린 처방 	<p>Medicare 자료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2011.1.1.4. ~ 2014.6.30. 평균 F/U 4개월 미만(108일, 111일) 	<p>1) 일차결과</p> <ul style="list-style-type: none"> - 혈전색전성 뇌졸중 (thromboembolic stroke) - 두개내출혈 - 주요 두개외 출혈 (major extracranial bleeding) - 위장관 출혈 - 사망 <p>2) 이차결과</p> <ul style="list-style-type: none"> - 모든 입원으로 인한 두개외 출혈 - 급성 심근경색 	<p>다비가트란 150 mg 1일 2회 치료군과 비교했을 때, 리바록사반 20 mg 1일 1회 치료군의 출혈 위험이 통계적으로 유의하게 증가하였음</p> <p>(민감도 분석) 주요 결과와 유사함 (e Table 6)</p>

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Lip (2016)	미국	<ul style="list-style-type: none"> - 비판막성 심방세동 환자 45,361명 - Apixaban: 7,438 - Dabigatran: 4,661 - Rivaroxaban: 17,801 - Warfarin: 15,461 	<ul style="list-style-type: none"> - AF(ICD-9-CM codes: 427.31 or 427.32) - 18세 이상 - 2013년 1월 1일 -2014년 12월 31일까지 신규로 OACs (warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban)을 처방받은 대상자 	<ul style="list-style-type: none"> - index 이전 OACs 처방대상자 제외 - transient AF (thyrotoxicosis (갑상선중독증), pericarditis(심내막염)), 심장수술, VTE, 판막성 심질환, 임신(제외기준 코드, ICD-9-CM) 	<p>the Truven MarketScan® Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Databases</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2012-2014년 - 매칭셋별로 기간 다름 	<ul style="list-style-type: none"> - 주요 출혈 	<ul style="list-style-type: none"> - 첫 약물로 다비가트란과 아픽사반을 사용하는 것이 와파린을 사용하는 것에 비해 주요 출혈 위험이 유의하게 낮음 - 하지만, 리바록사반은 와파린과 차이가 없었음 - NOACs간의 비교에서 리바록사반이 아픽사반에 비해 주요 출혈 위험이 높음, - 다비가트란-리바록사반, 다비가트란-아픽사반 간에는 유의한 차이가 없었음

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Abraham (2015)	미국	디비기트란, 리바록사반, 외파린 최초처방일이 18세 이상인 환자, 판막성 심방세동 환자와 비판막성 심방세동 환자로 분류하여 연구 진행 (전체 92,816) - Dabigatran: 8,578 (9.2%) - Rivaroxaban: 16,253 (17.5%) - Warfarin: 67,985 (73.2%)	- Index date 기준 앞선 1년 동안 해당약제를 처방받은 환자 - index date 이후 해당 기간 동안 12개월 간 지속적인 의학, 또는 제약적 계획이 없는 경우 - 심장 판막 또는 진단 된 승모판 협착증, 만성 혈애 투석 또는 복막 투석 및 신장 이식 - index date 기간 동안 간호 시설 또는 양로원에 거주하는 경우	OptumLabs Data Warehouse - 2010.11. ~ 2013.9.	- 위장관 출혈 - 뇌졸중(total stroke): appendix	NOAC과 와파린의 위장관 출혈 위험은 비슷하였음. 노인에게 NOAC 사용시 (특별히 75세 이상) 주의가 필요하겠음	
Abraham (2016)	미국	비판막성 심방세동 (N=43,303) - apixaban: 6,576 - dabigatran: 17,426 - rivaroxaban: 19,301	- 18세 이상 - 한번이상 외래 또는 입원으로 심방세동 (ICD-9-CM code 427.31) 진단 받은 환자 - Direct oral anticoagulant (DOAC) 처방환자	- 예독사반 처방받은 환자 - index date 이전 12개월동안 DOAC 처방력 있는 환자 - 심장판막증 (valvular heart disease), 혈액투석, 복막투석, 신장이식 환자	OptumLabs Data Warehouse - 2010.10.1. ~2015.02.28.	- 위장관 출혈	아픽사반이 위장관 출혈 위험이 가장 낮았고, 리바록사반이 가장 favorable하지 않았음

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Nose -worthy (2016)	미국	비판막성 심방세동 (N=43,303) - apixaban: 6,576 - dabigatran: 17,426 - rivaroxaban: 19,301	- 18세 이상 - 한번이상 외래 또는 입원으로 심방세동 (ICD-9-CM code 427.31) 진단 받은 환자 - Direct oral anticoagulant (DOAC) 처방환자 ※ 추적관찰 index date로부터 ~ 까지 - outcome 발생 - the health care plan 해지 - 다른 항응고제 처방 - 치료 종료 (30일간 처방이 없을 때)	- 에독사반(edoxaban) 처방받은 환자 - index date 이전 12개월동안 DOAC 처방받지 않는 환자 - 심장판막증 (valvular heart disease), 혈액투석, 복막투석, 신장이식 환자	OptumLabs Data Warehouse - 2010.10.1. ~2015.02.28.	1) Effectiveness - 뇌졸중 및 전신색전증 - 허혈성 뇌졸중 - 출혈성 뇌졸중 2) Safety - 주요 출혈 - 두개내출혈	효과성 측면에서는 NOACs간에 유사하였지만, 아픽사반에서 출혈 위험이 낮고 리바록사반의 출혈 위험이 높은 것으로 나타남

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Chan (2016)	대만	비판막성 심방세동 (N=15,088) - Rivaroxaban: 3,916 - Dabigatran: 5,921 - Warfarin: 5,251	비판막성 심방세동 환자 중 리바록사반, 다베기트란, 와파린을 처방받은 환자 ※ [Supplement] 심방세동=임원 또는 외래 2회 이상 진단	- 심방세동 진단 6개월 이내에 폐색전증 또는 심부정맥혈전증 진단받은 자 - 심방세동 진단 6개월 이내 관절지환술이나 판막수술을 한 자 - 말기 신장질환 진단받은 자 - 리바록사반 또는 다베기트란에서 와파린으로 복용을 전환한 자 - 2013년 2월 1일 이전에 해당 약제들 복용을 시작한 경우	Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) - 2013.2.1. -2013.12.31.	- 허혈성 뇌졸중 또는 전신색전증 - 두개내출혈 - 위장관 출혈로 인한 입원 - 급성심근경색 - 모든 출혈로 인한 입원 - 모든원인사망	리바록사반이나 다베기트란 모두 와파린에 비하여 아시아 비판막성 심방세동 환자에 있어서 안전하고 효과가 있는 것으로 나타남
		비판막성 심방세동 (N=113,717) - Rivaroxaban: 30,347 - Dabigatran: 17,286 - Apixaban: 9,205 - Warfarin: 56,879	- 임원 또는 2회 이상 외래 (7일 ~ 1년 사이) (in any position on an inpatient claim or on two outpatient claims at least 7 days but less than 1 year apart) - NOAC 첫 번째 처방이 2011. 11. 4. ~ 2014. 10. 1. (FDA 승인일 및 최소 3개월 추적관찰 보장)	- 승모판막 협착증 (mitral stenosis, ICD-9-CM 394.0) 또는 승모판막질환(mitral valve disorder, ICD-9-CM 424.0)	MarketScan Commercial Database & MarketScan Medicare Supplemental Database - 2007.1.1. -2014.12.31.	- 약물 간독성에 잠재적으로 관련된 간 손상으로 인한 입원	- 비판막성 심방세동 환자에서 DOACs는 와파린에 비해 간 손상 입원 위험이 낮았으며, DOACs 중 다베기트란이 간 손상 입원 위험이 가장 낮았고 리바록사반이 가장 높았음 - 임상변수 및 경구용 항응고제 유형을 포함한 모델은 신방세동환자에서 간손상의 위험을 예측하였음

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Hohn -loser (2017)		비판막성 심방세동 (N=35,013) - Rivaroxaban: 12,063 - Dabigatran: 3,138 - Apixaban: 3,633 - Phenprocoumon: 16,179	- Index date의 분기 혹은 전 분기 동안 퇴원시 진단을 받은 경우 또는 외래에서 2회 이상 진단을 받은 경우 - 신규 처방자 (이전 12개월)	- Valvular AF, 심부 정맥 혈전증, 혈액투석, 임신, 지난 1년 동안 다른 적응증으로 항응고치료를 받은 경우	Health Risk Institute의 익명화된 연구 데이터베이스 - 2013.1.1. ~2014.12.31.	1) 1차 결과 - 주요 출혈 2) 2차 결과 - 위장관 출혈 - 모든 출혈 3) 3차 결과 - 허혈성뇌졸중, 전신색전증 또는 주요 출혈의 composite net clinical outcome	- 아픽사반은 펜프로쿠몬과 비교하여 더 낮은 주요 출혈, 위장관 출혈, 모든 출혈 위험과 연관성이 있음 - 다비기트란과 펜프로쿠몬은 출혈 위험에 있어 유의미한 차이가 없음 - 리바록사반은 펜프로쿠몬과 비교하여 더 높은 위장관 출혈과 연관성이 있음
Lai (2017)	대만	AF 및 flutter 진단 (ICD-9-CM 427.3) - Dabigatran: 10,625 - Rivaroxaban: 4,609	- 20세 이상 - 해당 진단을 받고 약물을 신규 처방 받은자 ※ 추적관찰 index date로부터 ~ 까지 - 사망 - 다른 항응고제로 변경 - 해당 약물을 지속하지 않음 (30일 gap) - 연구종료시점	1) index date 6개월 이전 - DVT - pulmonary embolism - mitral stenosis - 판막, 수술관련 시술 2) index date 시점 - 두 약물 동시 처방 - aspirin, clopidogrel, ticlopidine, 또는 dipyridamole 동시 처방	대만 국민건강 보험청구자료 (NHI claims database) - 2012.6.1. ~ 2014.5.3.	1) 일차결과 - 전체 사망 2) 이차결과 - 허혈성 뇌졸중 - 동맥성 색전증/ 혈전증 - 뇌출혈 - 수혈이 필요한 위장관 출혈	아시아 대규모 연구 결과, rivaroxaban은 dabigatran에 비해 전체 사망 및 위장관 출혈 위험이 더 높은 것으로 나타남 허혈성 뇌졸중, 급성 심근경색 및 등맥성 색전증/혈전증 위험은 두 군간 차이없음

1저자, (출판연도)	연구국가	연구대상자	연구대상자		자료원 (기간, f/u기간)	결과지표	저자 결론
			선정기준	제외기준			
Coleman (2017)	미국	이전에 허혈성 뇌졸중 또는 TIA가 있었던 비판막성 심방세동 환자 (N=10,531) - Apixaban: 1,272 - Dabigatran: 982 - Edoxaban: 5 - Rivaroxaban: 2,638 - Warfarin: 5,634	- 과거 허혈성 뇌졸중 또는 TIA - 18세 이상 - 경구용 항응고제를 신구로 사용한 환자로 최초 약물사용일 이후 180일간 사용 ※ 추적관찰 종료 14일간 약물 사용이 없는 경우	- 일시적 NVAf 환자 - VT, hip or knee arthroplasty, 암 또는 임신중 - index data부터 F/U data까지 1개 초과의 경구용 항응고제 사용자	MarketScan claims - 2012.1. ~ 2015.6. - 평균 F/U 약 0.6±0.6년	1) 일차결과 - 허혈성 뇌졸중 또는 뇌출혈 - 허혈성 뇌졸중 - 뇌출혈 2) 이차결과 - 주요 출혈	- 뇌졸중/ TIA 병력이 있는 환자에서 NOAC vs. Waf 결과는 3상 임상 시험결과와 하위그룹 결과와 비교적 일치함 - 모든 NOAC은 warfarin에 비해 허혈성 뇌졸중, 뇌출혈, 주요 출혈 위험이 더 높지 않았음

III

관상동맥증후군 환자에서 새로운 항혈소판제

1. 연구방법

실제 임상진료에서 새로운 항혈소판제 사용 후의 안전성 및 효과성을 비교분석하기 위해 급성관상동맥증후군에서 기존의 클로피도그렐과 비교하여 새로운 항혈소판제 사용의 안전성 및 효과성을 평가하였다.

1.1. 자료원

자료원은 2009~2015년 국민건강보험공단의 건강보험청구자료, 국가 일반건강검진자료, 자격자료를 이용하여 대상자 및 기저특성 등을 정의하였고, 분석대상자 중 사망자를 파악하여 통계청의 사망원인 자료와 연계하였다. 자세한 자료내역은 아래 표와 같다(표 12).

표 12. [항혈소판제] 자료원 상세 내역

자료원	상세 내역								
	<ul style="list-style-type: none">자료 산출조건: 2009년~2015년 급성관상동맥증후군 상병(ICD-10)을 진단받고 항혈소판제(클로피도그렐, 티카그렐러, 프라스그렐) 약물(주성분코드)을 처방받은 대상자- 상병 ICD-10 코드 : I20, I21-I23, I25(주상병 혹은 제1~9부상병)- 약물 주성분 코드								
건강보험 청구자료	<table border="1"><thead><tr><th>성분명</th><th>주성분코드(앞 4자리)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Clopidogrel</td><td>1369, 4925, 4952, 4988, 5015, 5179(Aspirin 복합)</td></tr><tr><td>ticagrelor</td><td>6159</td></tr><tr><td>prasugrel</td><td>5973</td></tr></tbody></table>	성분명	주성분코드(앞 4자리)	Clopidogrel	1369, 4925, 4952, 4988, 5015, 5179(Aspirin 복합)	ticagrelor	6159	prasugrel	5973
성분명	주성분코드(앞 4자리)								
Clopidogrel	1369, 4925, 4952, 4988, 5015, 5179(Aspirin 복합)								
ticagrelor	6159								
prasugrel	5973								

자료원	상세 내역	
	<ul style="list-style-type: none"> 상세 테이블 	
	테이블	내용
	T200 명세서 일반내역	명세서 요약정보
	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역
	T400 수진자 상병내역	상병정보
	T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보
일반검진 자료	<ul style="list-style-type: none"> 검진기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2009년~2015년 검진자료 상세변수: 검진연도, 신장, 체중, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등 검진자료와 과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력, 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등의 문자자료 	
자격자료	<ul style="list-style-type: none"> 자격기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2009년~2015년 자격자료 상세변수: 기준연월, 사망일자, 보험료등급(보험료 20분위수) 	
통계청 사망원인	<ul style="list-style-type: none"> 자료기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자 중 자격상실된 대상자의 사망 원인 자료 상세변수: 사망여부, 사망일, 사망원인(ICD-10) 	

1.2. 연구설계

연구설계는 후향적 코호트 연구로 연구대상기간은 새로운 항혈소판제의 보험급여가 인 정된 시점인 2012년 7월 1일부터 2015년 12월 31일까지이다. 또한, 대상자의 과거력 산정기간(look-back period) 항혈소판제 약물시작일(index date)로 부터 과거 365일 동안 발생한 과거력을 산정하였다.

가. 연구대상자

연구기간 내 급성관상동맥증후군(Acute coronary syndrome, ACS)으로 진단받고, 항혈소판제를 신규로 처방받은 환자를 대상으로 하였다. 급성관상동맥증후군은 불안전성 협 심증(unstable angina, UA)과 ST분절상승 심근경색증(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI), 비 ST분절상승 심근경색증(non STEMI)을 모두 포함하였다. 항혈소 판제는 클로피도그렐, 프라수그렐(에피엔트 정), 티카그렐러(브릴린타 정)으로 클로피도그 렐은 기존 약물이며, 프라수그렐과 티카그렐러는 새로운 약물로 각각 2012년 7월 1일, 2013년 3월 1일에 급여가 되었다.

항혈소판제 사용은 해당 항혈소판제를 연속 30일 이상 사용한 대상자를 기준으로 항

혈소판제 그룹을 정의하였다. 약물시작일(index date)은 연구기간 중 해당약물을 최초 복용한 명세서의 요양개시일로 정의하였다. 자세한 선정/제외 기준은 다음과 같다.

표 13. [항혈소판제] 대상자 선정/제외 기준

선정기준	제외기준
<ul style="list-style-type: none"> 2013.7.1.~2015.12.31.까지 급성관상동맥중후군 상병(주상병 혹은 제1부상병)을 진단받고 클로피도그렐 혹은 새로운 항혈소판제를 처방받은 환자 약물시작시점 기준 18세 이상 성인 	<ul style="list-style-type: none"> 2013년 이전 P2Y12 사용한 자 약물시작시점 연령18세 미만 약물시작일 이전 암환자(입원+주상병) fibrinolytic therapy를 받은 환자 항응고제를 같이 처방받은 환자 약물처방일~1개월 심인성 shock 발생자 약물시작일 또는 이전 사망자 I20 또는 I21-23으로 입원하지 않은 대상자 항혈소판제 중복사용자 첫 항혈소판제를 30일 미만으로 처방받거나 추적관찰기간이 30일이 되지 않는 환자

나. 공변량

대상자의 공변량으로 인구사회학적 요인과 기저위험 요인을 정의하였다. 인구사회학적 요인으로 성, 연령, 보험료 등급, 의료보험종류 등의 기저특성과 기저 위험요인으로는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 흡연과거력, 과거력(심근경색, 뇌졸중, 말초혈관질환, 심부전, 관상동맥 시술 혹은 수술), 찰슨동반상병지수(Charlson comorbidity index, CCI), BMI, 혈압, 간기능 및 신장기능, 기저질환, 다른 심장관련 주요 사용약제 등을 정의하였다.

다. 결과지표 정의

항혈소판제 관련 선행문헌에서 보고하고 있는 결과지표들을 검토하여, 주요 안전성 지표와 효과성 지표를 선정하였으며, 각 결과변수에 대한 정의는 국외관련문헌 및 전문가 검토를 면밀히 거쳐 ICD-10 코드를 기준으로 정리하였다. 상세 ICD-10 코드는 부록에 기술하였다.

안전성에 관한 주요지표는 외래 및 입원을 요하는 모든 출혈을 포함하였으며, 주요 출혈(major bleeding)은 반드시 입원 및 응급실방문을 요하는 두개내출혈, 위장관 출혈, 기타 주요한 부위에 생긴 출혈로 정의하였다. 효과성에 관한 주요지표는 전체 사망(all-cause mortality)과 심혈관계질환 발생 및 사망으로 구분하였다. 심혈관질환 정의는 입원을 요

하는 경우로 정의하였고, 심혈관질환으로 인한 사망은 통계청 사망원인 자료를 이용하여 분석하였다. 상세 안전성 및 효과성 지표는 아래 표와 같다.

또한, 안전성 및 효과성 임상사건 지표의 정의 기간은 연구시작시점 이후 2015년 12월 31일까지 발생한 경우로 정의하였고, 임상사건발생일은 연구개시 이후 임상사건이 최초 발생한 명세서의 요양개시일로 정의하였다.

표 14. [항혈소판제] 안전성·효과성 지표

안전성 지표	효과성 지표
<ul style="list-style-type: none"> • 모든 출혈(any bleeding) • 주요 출혈(major bleeding) • 두개내출혈(intracranial bleeding) • 위장관 출혈(gastrointestinal bleeding) • 기타 출혈 - Urogenital, Respiratory 등 	<ul style="list-style-type: none"> • 모든원인의 사망(all-cause mortality) • 심혈관질환으로 인한 사망 • 뇌졸중 발생 • 심근경색 발생 • Composite of CVD death, MI, or stroke

1.3. 통계분석방법

연구대상자의 인구사회학적특성, 동반질환, 동반약물의 유무와 같이 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하였다. 연령, 찰슨동반상병지수, 검진요인(총콜레스테롤, 체질량지수 등)등 연속형 변수에 대해서는 정의된 세부 범주형 기준에 따른 빈도와 백분율 외 평균 및 표준편차 중위수와 일사분위수(Q1), 삼사분위수(Q3)를 함께 제시하였다. 기저특성의 차이에 따른 결과변수의 편향을 제거하기 위해 성향점수 매칭을 수행하였다. 성향점수 매칭변수와 보정변수로 연령, 성별, 기저질환 및 과거력과 같은 임상적 특성 및 다른 심장관련 주요약제 사용을 고려하였다. 상세 변수는 아래와 같다.

표 15. [항혈소판제] 매칭 및 보정 변수정의

변수	구분
성	남자, 여자
연령	연속변수
체질량 지수	<20, 20.0-22.4, 22.5-24.9, 25.0-27.4, 27.5-29.9, 30+
사회경제적수준	tertile 1, tertile 2, tertile 3
과거력	고혈압, 이상지질혈증, 흡연, 당뇨병, 심근경색증, 뇌졸중, 신부전, 찰상동반상병지수(CCI index)
임상적 양상(clinical presentation)	불안정성 협심증, 급성 심근경색증
치료방법	단순약물치료, 경피적 관상동맥 중재술, 관상동맥우회술
복용약물	statin, beta-blocker, ACE inhibitors or ARB

성향점수 매칭방법에서 매칭 조건으로 로그성향점수의 ($0.2 \times$ 표준편차)를 캘리퍼로 계산하여 적용하고 1:1 매칭을 적용하였다. 또한, 매칭전·후의 균형은 표준화차이(Standardized difference, StD)값을 이용하여 확인하였고, 그 기준은 10% 미만이면 그룹간 균형을 이뤘다고 보았다.

결과지표 발생위험 분석을 위해 공변량 보정 없는 카플란 마이어 그림(Kaplan-Meier plot)을 제시하여 전반적인 결과지표 발생위험을 요약하였으며, 항혈소판제별로 주요 분석결과는 매칭 전, 후 결과를 모두 제시하였으며, 콕스비례위험모형을 적용하여 위험비(Hazard ratio, HR)를 추정하였고, 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였다. 또한, 성, 연령, 체질량지수, 고혈압, 당뇨병 등을 기준으로 하위그룹 분석을 통하여 특정집단에서의 항혈소판제 사용의 영향이 다른지 검토하였다.

2. 연구결과

2.1. 대상자 선정

2012년부터 2015년까지 급성관상동맥증후군으로 항혈소판제(P2Y12)를 처방받은 환자는 324,937명이었고, 항혈소판제 중복사용자를 제외하고, 급성관상동맥증후군(ACS) 진단코드가 주상병, 제1 부상병으로 입원한 대상자를 최종 대상으로 선정하였다. 그 결과 최종 분석대상자는 70,715명이었고, 클로피도그렐군은 56,216명, 티카그렐러군 11,402명, 프라스구렐군 3,097명이었다.

성향점수 매칭은 항혈소판제 2개씩 단위로 총 3번의 매칭을 수행하였다. 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군은 각각 11,402명씩 매칭이 되었고, 클로피도그렐군 vs. 프라스구렐군은 각각 3,097명씩 매칭되었고, 티카그렐러군 vs. 프라스구렐군은 각각 3,097명씩 매칭되었다.

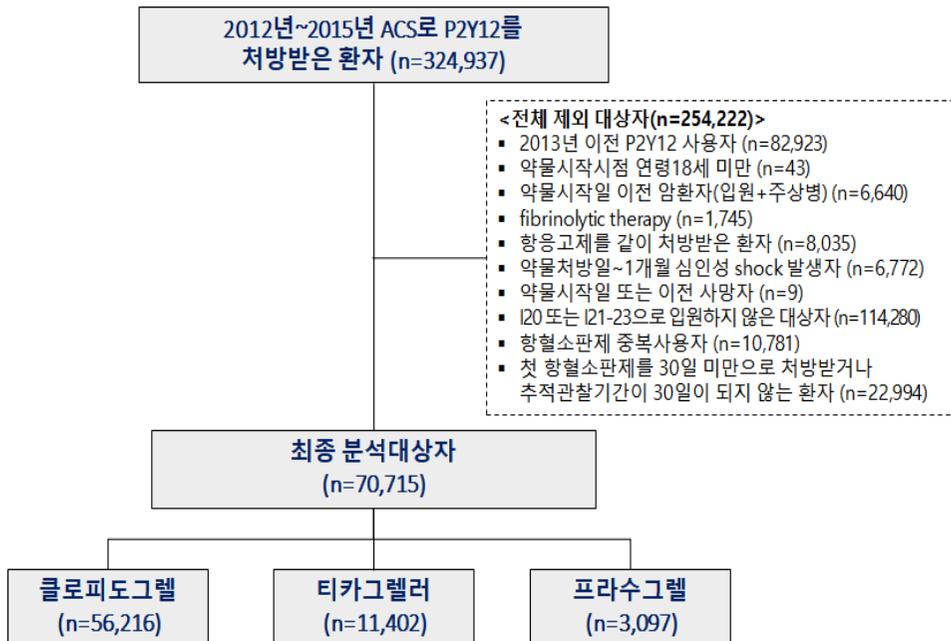


그림 14. [항혈소판제] 대상자 선정흐름도

2.2. 대상자 기저특성

가. 전체 대상자

클로피도그렐군의 평균연령은 65.4(±12.1)세, 티카그렐러군은 60.8(±12.1)세였고 프라스수그렐군은 55.9(±9.5)세로 프라스수그렐군의 평균 연령이 약 10세 가량 낮았다. 각 군의 여성비율도 클로피도그렐이군 19,446명(34.6%), 티카그렐러군은 2,526명(22.2%), 프라스수그렐군 330명(10.7%)으로 모든 약물에서 남성의 비율이 높았다.

평균 BMI는 클로피도그렐이군 24.5(±2.7), 티카그렐러군 24.8(±2.7), 프라스수그렐군 25.3(±2.7)로 다른 군에 비해 프라스수그렐군이 높았다. 찰슨동반질환지수인 CCI는 클로피도그렐이군 2.8(±2.5), 티카그렐러군 2.0(±2.1), 프라스수그렐군 1.7(±1.9)로 클로피도그렐이군 가장 높고 프라스수그렐군이 가장 낮았다. 급성관상동맥증후군 중 급성 심근경색을 진단받은 대상자는 클로피도그렐군 27,323명(48.6%), 티카그렐러군 9,096명(79.8%), 프라스수그렐군 2,363명(76.3%)이었다.

또한, PCI를 받은 환자는 클로피도그렐군 86.2%, 티카그렐러군 96.3%, 프라스수그렐군 98%로 대부분의 대상자에서 시술을 받았고, 아스피린사용자는 세 군 모두 98.5% 이상 사용하고 있었다. 그리고 스타틴도 93.9% 이상 동반 사용하고 있었다.

나. 매칭 대상자

클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군의 평균 연령은 60.9세였고, 클로피도그렐군 vs. 프라스수그렐군의 평균 연령은 55.9세, 티카그렐러군 vs. 프라스수그렐군은 55.9세로 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군이 5세 정도 더 높았다. 여성의 비율도 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭셋에서는 22.2%였으나 다른 두 개의 매칭셋에서는 10%대로 낮았다. 또한, 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭셋에서 BMI는 24.8이었고, 다른 두 셋은 25.2 정도 였다. 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭셋의 CCI는 평균 2점으로 다른 두 매칭셋의 1.7보다 높았다. 급성 심근경색 진단은 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군은 80%인데 반해 다른 2개의 매칭셋 모두 76%로 약 4% 가량 진단 비율이 높았다.

각각 3개의 매칭대상자의 두 군간 기저특성의 차이는 표준화차이 값이 모두 10% 미만으로 3개의 매칭셋에서 모두 기저특성의 균형을 이루었다. 자세한 기저특성은 아래 표 16, 표 17, 표 18과 같다.

표 16. 티카그렐러vs. 클로피도그렐의 매칭 전·후 기저특성

Characteristic	Before Matching			After Matching		
	Ticagrelor (N=11,402)	Clopidogrel (N=56,216)	StD (%)	Ticagrelor (N=11,402)	Clopidogrel (N=11,402)	StD (%)
Age						
Mean (yr)	60.9 (12.1)	65.4 (12.1)	37.6	60.9 (12.1)	60.9 (12.0)	0.0
Age ≥75 yr	1,741 (15.3)	14,404 (25.6)	25.9	1,741 (15.3)	1,741 (15.3)	0.0
Sex						
Male	8,876 (77.9)	36,770 (65.4)	27.9	8,876 (77.9)	8,878 (77.9)	0.0
Female	2,526 (22.2)	19,446 (34.6)		2,526 (22.2)	2,524 (22.1)	
Socio-economic status						
Mean (yr)	11.11 (6.4)	11.11 (6.7)	0.0	11.11 (6.4)	11.05 (6.4)	0.9
Low tertile	3,623 (31.8)	18,287 (32.5)	1.6	3,623 (31.8)	3,676 (32.2)	1.0
Middle tertile	3,995 (35.0)	18,165 (32.3)	5.8	3,995 (35.0)	3,992 (35.0)	0.1
High tertile	3,784 (33.2)	19,764 (35.2)	4.2	3,784 (33.2)	3,734 (32.8)	0.9
Body weight						
Mean (kg)	66.99 (10.7)	64.2 (10.6)	26.2	66.99 (10.7)	66.93 (10.7)	0.6
Body weight <60 kg	2,909 (25.5)	19,793 (35.2)	21.2	2,909 (25.5)	2,888 (25.3)	0.4
Body mass index						
Mean	24.8 (2.7)	24.5 (2.7)	9.2	24.8 (2.7)	24.8 (2.7)	0.7
<20	392 (3.4)	2,444 (4.4)	4.7	392 (3.4)	391 (3.4)	0.1
20≤ BMI< 22.5	1,458 (12.8)	7,725 (13.7)	2.8	1,458 (12.8)	1,444 (12.7)	0.4
22.5≤ BMI <25	4,275 (37.5)	23,719 (42.2)	9.6	4,275 (37.5)	4,250 (37.3)	0.5
25≤ BMI < 27.5	3,759 (33.0)	15,550 (27.7)	11.6	3,759 (33.0)	3,827 (33.6)	1.3
27.5≤ BMI <30	1,053 (9.2)	4,759 (8.5)	2.7	1,053 (9.2)	1,030 (9.0)	0.7
≥30.0	465 (4.1)	2,019 (3.6)	2.6	465 (4.1)	460 (4.0)	0.3
Smoking status						
Current	3,323 (29.1)	11,425 (20.3)	20.6	3,323 (29.1)	3,277 (28.7)	0.9
Former	1,930 (16.9)	9,712 (17.3)	0.9	1,930 (16.9)	1,935 (17.0)	0.1
Never	3,241 (28.4)	20,947 (37.3)	18.9	3,241 (28.4)	3,221 (28.3)	0.4
Unknown	2,908 (25.5)	14,132 (25.1)	0.8	2,908 (25.5)	2,969 (26.0)	1.2
Diabetes						
Any	4,214 (37.0)	26,515 (47.2)	20.8	4,214 (37.0)	4,161 (36.5)	1.0
Requiring insulin	66 (0.6)	582 (1.0)	5.1	66 (0.6)	74 (0.7)	0.9
Cardiovascular risk factor or medical history						
Hypertension	5,267 (46.2)	33,565 (59.7)	27.3	5,267 (46.2)	5,275 (46.3)	0.1
Dyslipidemia	1,487 (13.0)	10,540 (18.8)	15.7	1,487 (13.0)	1,490 (13.1)	0.1
Prior MI	379 (3.3)	2,576 (4.6)	6.5	379 (3.3)	373 (3.3)	0.3
Prior PCI	1 (0.0)	7 (0.0)	0.0	1 (0.0)	0 (0.0)	1.4

Characteristic	Before Matching			After Matching		
	Ticagrelor (N=11,402)	Clopidogrel (N=56,216)	StD (%)	Ticagrelor (N=11,402)	Clopidogrel (N=11,402)	StD (%)
Prior CABG	45 (0.4)	481 (0.9)	6.0	45 (0.4)	65 (0.6)	2.6
Prior congestive heart failure	58 (0.5)	812 (1.4)	9.5	58 (0.5)	74 (0.7)	1.8
Prior stroke	127 (1.1)	1,285 (2.3)	9.1	127 (1.1)	137 (1.2)	0.8
Peripheral vascular disease	1,479 (13.0)	9,972 (17.7)	13.3	1,479 (13.0)	1,411 (12.4)	1.8
Chronic renal failure	273 (2.4)	2,728 (4.9)	13.2	273 (2.4)	293 (2.6)	1.2
Chronic lung disease	627 (5.5)	4,892 (8.7)	12.5	627 (5.5)	674 (5.9)	1.8
Charlson comorbidity index (CCI)						
Mean (\pm SD)	2.02 (2.1)	2.8 (2.5)	33.9	2.02 (2.1)	2 (2.1)	0.9
0	3,420 (30.0)	10,440 (18.6)	26.9	3,420 (30.0)	3,489 (30.6)	1.3
1 \leq CCI \leq 2	4,273 (37.5)	19,678 (35.0)	5.2	4,273 (37.5)	4,253 (37.3)	0.4
\geq 3	3,709 (32.5)	26,098 (46.4)	28.7	3,709 (32.5)	3,660 (32.1)	0.9
Clinical presentation						
Unstable angina	3,072 (26.9)	31,357 (55.8)	61.2	3,072 (26.9)	3,051 (26.8)	0.4
Acute MI	9,096 (79.8)	27,323 (48.6)	68.8	9,096 (79.8)	9,121 (80.0)	0.5
Non-ST-elevation MI	6,033 (52.9)	21,291 (37.9)	30.6	6,033 (52.9)	6,954 (61.0)	16.4
ST-elevation MI	3,739 (32.8)	7,398 (13.2)	48.0	3,739 (32.8)	2,671 (23.4)	20.9
Unclassified MI	35 (0.3)	215 (0.4)	1.2	35 (0.3)	67 (0.6)	4.2
Index Treatment						
PCI	10,980 (96.3)	48,461 (86.2)	36.3	10,980 (96.3)	10,937 (95.9)	2.0
CABG	128 (1.1)	1,648 (2.9)	12.9	128 (1.1)	121 (1.1)	0.6
Only Medical Therapy	336 (3.0)	6,277 (11.2)	32.5	336 (3.0)	361 (3.2)	1.3
Pharmacotherapy during index hospitalization						
Aspirin	11,368 (99.7)	55,347 (98.5)	13.1	11,368 (99.7)	11,356 (99.6)	1.7
Unfractionated heparin	10,366 (90.9)	49,426 (87.9)	9.7	10,366 (90.9)	10,432 (91.5)	2.0
LMWH	75 (0.7)	734 (1.3)	6.6	75 (0.7)	182 (1.6)	8.9
Statins	11,225 (98.5)	52,767 (93.9)	24.0	11,225 (98.5)	11,210 (98.3)	1.0
β -blockers	9,544 (83.7)	41,440 (73.7)	24.6	9,544 (83.7)	9,555 (83.8)	0.3
Calcium-channel blockers	4,052 (35.5)	27,155 (48.3)	26.1	4,052 (35.5)	4,179 (36.7)	2.3
ACE inhibitors or ARBs	8,543 (74.9)	40,429 (71.9)	6.8	8,543 (74.9)	8,593 (75.4)	1.0
Diuretics	2,215 (19.4)	13,725 (24.4)	12.1	2,215 (19.4)	2,186 (19.2)	0.7

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; LMWH, low-molecular weight heparin; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; StD, Standardized differences

표 17. 프라스구렐 vs. 클로피도그렐의 매칭 전·후 기저특성

Characteristic	Before Matching			After Matching		
	Prasugrel (N=3,097)	Clopidogrel (N=56,216)	StD (%)	Prasugrel (N=3,097)	Clopidogrel (N=3,097)	StD (%)
Age						
Mean (yr)	55.9 (9.5)	65.4 (12.1)	88.1	55.9 (9.5)	55.9 (9.4)	1.0
Age ≥75 yr	55 (1.8)	14,404 (25.6)	73.9	55 (1.8)	55 (1.8)	0.0
Sex						
Male	2,767 (89.3)	36,770 (65.4)	59.7	2,767 (89.3)	2,779 (89.7)	1.3
Female	330 (10.7)	19,446 (34.6)		330 (10.7)	318 (10.3)	
Socio-economic status						
Mean (yr)	11.19 (6.2)	11.11 (6.7)	1.2	11.19 (6.2)	11.11 (6.2)	1.3
Low tertile	962 (31.1)	18,287 (32.5)	3.2	962 (31.1)	960 (31.0)	0.1
Middle tertile	1,143 (36.9)	18,165 (32.3)	9.7	1,143 (36.9)	1,184 (38.2)	2.7
High tertile	992 (32.0)	19,764 (35.2)	6.6	992 (32.0)	953 (30.8)	2.7
Body weight						
Mean (kg)	70.75 (9.6)	64.2 (10.6)	64.8	70.75 (9.6)	70.3 (9.9)	4.6
Body weight <60 kg	333 (10.8)	19,793 (35.2)	60.8	333 (10.8)	399 (12.9)	6.6
Body mass index						
Mean	25.33 (2.7)	24.52 (2.7)	30.1	25.33 (2.7)	25.21 (2.6)	4.5
<20	52 (1.7)	2,444 (4.4)	15.7	52 (1.7)	51 (1.7)	0.2
20 ≤ BMI < 22.5	282 (9.1)	7,725 (13.7)	14.6	282 (9.1)	280 (9.0)	0.2
22.5 ≤ BMI < 25	962 (31.1)	23,719 (42.2)	23.3	962 (31.1)	1,020 (32.9)	4.0
25 ≤ BMI < 27.5	1,313 (42.4)	15,550 (27.7)	31.3	1,313 (42.4)	1,284 (41.5)	1.9
27.5 ≤ BMI < 30	313 (10.1)	4,759 (8.5)	5.7	313 (10.1)	303 (9.8)	1.1
≥30.0	175 (5.7)	2,019 (3.6)	9.8	175 (5.7)	159 (5.1)	2.3
Smoking status						
Current	1,027 (33.2)	11,425 (20.3)	29.3	1,027 (33.2)	984 (31.8)	3.0
Former	634 (20.5)	9,712 (17.3)	8.2	634 (20.5)	652 (21.1)	1.4
Never	714 (23.1)	20,947 (37.3)	31.3	714 (23.1)	725 (23.4)	0.9
Unknown	722 (23.3)	14,132 (25.1)	4.3	722 (23.3)	736 (23.8)	1.1
Diabetes						
Any	964 (31.1)	26,515 (47.2)	33.3	964 (31.1)	952 (30.7)	0.8
Requiring insulin	17 (0.6)	582 (1.0)	5.5	17 (0.6)	21 (0.7)	1.7
Cardiovascular risk factor or medical history						
Hypertension	1,185 (38.3)	33,565 (59.7)	43.9	1,185 (38.3)	1,174 (37.9)	0.7
Dyslipidemia	370 (12.0)	10,540 (18.8)	18.9	370 (12.0)	373 (12.0)	0.3
Prior MI	99 (3.2)	2,576 (4.6)	7.1	99 (3.2)	101 (3.3)	0.3
Prior PCI	1 (0.0)	7 (0.0)	1.4	1 (0.0)	0 (0.0)	2.4

Characteristic	Before Matching					After Matching				
	Prasugrel		Clopidogrel		StD (%)	Prasugrel		Clopidogrel		StD (%)
	(N=3,097)	(N=56,216)	(N=3,097)	(N=3,097)		(N=3,097)				
Prior CABG	11 (0.4)	481 (0.9)	6.4	11 (0.4)	18 (0.6)	3.2				
Prior congestive heart failure	8 (0.3)	812 (1.4)	12.9	8 (0.3)	9 (0.3)	0.6				
Prior stroke	20 (0.7)	1,285 (2.3)	13.7	20 (0.7)	28 (0.9)	2.9				
Peripheral vascular disease	306 (9.9)	9,972 (17.7)	22.9	306 (9.9)	267 (8.6)	4.3				
Chronic renal failure	43 (1.4)	2,728 (4.9)	20.0	43 (1.4)	37 (1.2)	1.8				
Chronic lung disease	125 (4.0)	4,892 (8.7)	19.2	125 (4.0)	121 (3.9)	0.7				
Charlson comorbidity index (CCI)										
Mean (\pm SD)	1.7 (1.9)	2.8 (2.5)	50.4	1.7 (1.9)	1.66 (1.9)	2.1				
0	1,044 (33.7)	10,440 (18.6)	35.0	1,044 (33.7)	1,124 (36.3)	5.4				
1 \leq CCI \leq 2	1,225 (39.6)	19,678 (35.0)	9.4	1,225 (39.6)	1,196 (38.6)	1.9				
\geq 3	828 (26.7)	26,098 (46.4)	41.7	828 (26.7)	777 (25.1)	3.8				
Clinical presentation										
Unstable angina	2,363 (76.3)	27,323 (48.6)	59.7	2,363 (76.3)	2,354 (76.0)	0.7				
Acute MI	1,405 (45.4)	21,291 (37.9)	15.3	1,405 (45.4)	1,747 (56.4)	22.2				
Non-ST-elevation MI	1,204 (38.9)	7,398 (13.2)	61.3	1,204 (38.9)	758 (24.5)	31.3				
ST-elevation MI	7 (0.2)	215 (0.4)	2.7	7 (0.2)	17 (0.6)	5.1				
Unclassified MI	-	-	-	-	-	-				
Index Treatment										
PCI	3,036 (98.0)	48,461 (86.2)	45.0	3,036 (98.0)	3,048 (98.4)	3.0				
CABG	18 (0.6)	1,648 (2.9)	18.0	18 (0.6)	15 (0.5)	1.4				
Only Medical Therapy	46 (1.5)	6,277 (11.2)	40.6	46 (1.5)	36 (1.2)	2.9				
Pharmacotherapy during index hospitalization										
Aspirin	3,083 (99.6)	55,347 (98.5)	11.1	3,083 (99.6)	3,081 (99.5)	1.0				
Unfractionated heparin	2,658 (85.8)	49,426 (87.9)	6.2	2,658 (85.8)	2,845 (91.9)	19.3				
LMWH	49 (1.6)	734 (1.3)	2.3	49 (1.6)	50 (1.6)	0.2				
Statins	3,043 (98.3)	52,767 (93.9)	22.8	3,043 (98.3)	3,053 (98.6)	2.6				
β -blockers	2,521 (81.4)	41,440 (73.7)	18.5	2,521 (81.4)	2,518 (81.3)	0.3				
Calcium-channel blockers	1,034 (33.4)	27,155 (48.3)	30.7	1,034 (33.4)	1,102 (35.6)	4.6				
ACE inhibitors or ARBs	2,334 (75.4)	40,429 (71.9)	7.8	2,334 (75.4)	2,379 (76.8)	3.4				
Diuretics	495 (16.0)	13,725 (24.4)	21.1	495 (16.0)	481 (15.5)	1.2				

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; LMWH, low-molecular weight heparin; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; StD, Standardized differences

표 18. 프라스그렐 vs. 티카그렐러의 매칭 전·후 기저특성

Characteristic	Before Matching			After Matching		
	Ticagrelor (N=11,402)	Prasugrel (N=3,097)	StD (%)	Ticagrelor (N=3,097)	Prasugrel (N=3,097)	StD (%)
Age						
Mean (yr)	60.9 (12.1)	55.9 (9.5)	46.2	55.9 (9.4)	55.9 (9.5)	0.1
Age ≥75 yr	1741.0 (15.3)	55 (1.8)	49.8	55 (1.8)	55 (1.8)	0.0
Sex						
Male	8,876 (77.9)	2,767 (89.3)	31.4	2,776 (89.6)	2,767 (89.3)	1.0
Female	2,526 (22.2)	330 (10.7)		321 (10.4)	330 (10.7)	
Socio-economic status						
Mean (yr)	11.1 (6.4)	11.2 (6.2)	1.3	11.2 (6.2)	11.2 (6.2)	0.0
Low tertile	3,623 (31.8)	962 (31.1)	1.6	930 (30.0)	962 (31.1)	2.2
Middle tertile	3,995 (35.0)	1,143 (36.9)	3.9	1,204 (38.9)	1,143 (36.9)	4.1
High tertile	3,784 (33.2)	992 (32.0)	2.5	963 (31.1)	992 (32.0)	2.0
Body weight						
Mean (kg)	67.0 (10.7)	70.8 (9.6)	37.1	70.4 (9.9)	70.8 (9.6)	4.1
Body weight <60 kg	2,909 (25.5)	333 (10.8)	39.0	416 (13.4)	333 (10.8)	8.2
Body mass index						
Mean	24.8 (2.7)	25.3 (2.7)	20.9	25.3 (2.7)	25.3 (2.7)	3.0
<20	392 (3.4)	52 (1.7)	11.2	63 (2.0)	52 (1.7)	2.6
20 ≤ BMI < 22.5	1,458 (12.8)	282 (9.1)	11.8	281 (9.1)	282 (9.1)	0.1
22.5 ≤ BMI < 25	4,275 (37.5)	962 (31.1)	13.6	978 (31.6)	962 (31.1)	1.1
25 ≤ BMI < 27.5	3,759 (33.0)	1,313 (42.4)	19.6	1,293 (41.8)	1,313 (42.4)	1.3
27.5 ≤ BMI < 30	1,053 (9.2)	313 (10.1)	2.9	313 (10.1)	313 (10.1)	0.0
≥30.0	465 (4.1)	175 (5.7)	7.3	169 (5.5)	175 (5.7)	0.8
Smoking status						
Current	3,323 (29.1)	1,027 (33.2)	8.7	1,056 (34.1)	1,027 (33.2)	2.0
Former	1,930 (16.9)	634 (20.5)	9.1	663 (21.4)	634 (20.5)	2.3
Never	3,241 (28.4)	714 (23.1)	12.3	699 (22.6)	714 (23.1)	1.1
Unknown	2,908 (25.5)	722 (23.3)	5.1	679 (21.9)	722 (23.3)	3.3
Diabetes						
Any	4,214 (37.0)	964 (31.1)	12.3	939 (30.3)	964 (31.1)	1.8
Requiring insulin	66 (0.6)	17 (0.6)	0.4	9 (0.3)	17 (0.6)	4.0
Cardiovascular risk factor or medical history						
Hypertension	5,267 (46.2)	1,185 (38.3)	16.1	1,153 (37.2)	1,185 (38.3)	2.1
Dyslipidemia	1,487 (13.0)	370 (12.0)	3.3	359 (11.6)	370 (12.0)	1.1
Prior MI	379 (3.3)	99 (3.2)	0.7	96 (3.1)	99 (3.2)	0.6
Prior PCI	1 (0.0)	1 (0.0)	1.4	0 (0.0)	1 (0.0)	2.4

Characteristic	Before Matching			After Matching		
	Ticagrelor (N=11,402)	Prasugrel (N=3,097)	StD (%)	Ticagrelor (N=3,097)	Prasugrel (N=3,097)	StD (%)
Prior CABG	45 (0.4)	11 (0.4)	0.5	18 (0.6)	11 (0.4)	3.2
Prior congestive heart failure	58 (0.5)	8 (0.3)	4.0	10 (0.3)	8 (0.3)	1.1
Prior stroke	127 (1.1)	20 (0.7)	4.9	17 (0.6)	20 (0.7)	1.3
Peripheral vascular disease	1,479 (13.0)	306 (9.9)	9.7	301 (9.7)	306 (9.9)	0.5
Chronic renal failure	273 (2.4)	43 (1.4)	7.3	38 (1.2)	43 (1.4)	1.4
Chronic lung disease	627 (5.5)	125 (4.0)	6.9	111 (3.6)	125 (4.0)	2.4
Charlson comorbidity index (CCI)						
Mean (\pm SD)	2.0 (2.1)	1.7 (1.9)	16.0	1.7 (2.0)	1.7 (1.9)	0.5
0	3,420 (30.0)	1,044 (33.7)	8.0	1,111 (35.9)	1,044 (33.7)	4.5
1 \leq CCI \leq 2	4,273 (37.5)	1,225 (39.6)	4.3	1,168 (37.7)	1,225 (39.6)	3.8
\geq 3	3,709 (32.5)	828 (26.7)	12.7	818 (26.4)	828 (26.7)	0.7
Clinical presentation						
Unstable angina	3,072 (26.9)	875 (28.3)	2.9	846 (27.3)	875 (28.3)	2.1
Acute MI	9,096 (79.8)	2,363 (76.3)	8.4	2,392 (77.2)	2,363 (76.3)	2.2
Index Treatment						
PCI	10,938 (95.9)	3,033 (97.9)	11.6	3,024 (97.6)	3,033 (97.9)	2.0
CABG	128 (1.1)	18 (0.6)	5.9	25 (0.8)	18 (0.6)	2.8
Only Medical Therapy	336 (3.0)	46 (1.5)	9.9	48 (1.6)	46 (1.5)	0.5
Pharmacotherapy during index hospitalization						
Aspirin	11,368 (99.7)	3,083 (99.6)	2.5	3,090 (99.8)	3,083 (99.6)	3.8
Unfractionated heparin	10,366 (90.9)	2,658 (85.8)	15.9	2,796 (90.3)	2,658 (85.8)	13.8
LMWH	75 (0.7)	49 (1.6)	8.8	9 (0.3)	49 (1.6)	13.4
Statins	11,225 (98.5)	3,043 (98.3)	1.5	3,049 (98.5)	3,043 (98.3)	1.5
β -blockers	9,544 (83.7)	2,521 (81.4)	6.1	2,520 (81.4)	2,521 (81.4)	0.1
Calcium-channel blockers	4,052 (35.5)	1,034 (33.4)	4.5	1,063 (34.3)	1,034 (33.4)	2.0
ACE inhibitors or ARBs	8,543 (74.9)	2,334 (75.4)	1.0	2,338 (75.5)	2,334 (75.4)	0.3
Diuretics	2,215 (19.4)	495 (16.0)	9.0	479 (15.5)	495 (16.0)	1.4

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; LMWH, low-molecular weight heparin; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; StD, Standardized differences

2.3. 항혈소판제 사용에 따른 임상결과

가. 항혈소판제 사용에 따른 안전성

항혈소판제 사용에 따른 안전성 지표로 출혈 위험을 파악하였다. 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭셋에서는 티카그렐러군이 클로피도그렐군에 비해 출혈 위험이 1.3배 유의하게 높았고(95% CI 1.21~1.41), 주요 출혈 위험도 1.2배로 통계적 유의하게 높았다(95% CI 1.03~1.48).

클로피도그렐군 vs. 프라스구렐군 매칭셋에서는 프라스구렐군이 클로피도그렐군에 비해 모든 종류의 출혈 위험은 통계적으로 유의하였으나(HR 1.19, 95% CI 1.03~1.38), 주요 출혈 위험은 두 군간 유의한 차이가 없었다(HR 1.24, 95% CI 0.87~1.78).

티카그렐러군 vs. 프라스구렐군 매칭셋에서는 프라스구렐군과 티카그렐러군에서 출혈 위험 및 주요 출혈 위험의 차이가 없었다(출혈 위험 HR 0.88, 95% CI 0.76~1.02, 주요 출혈 위험 HR 1.09, 95% CI 0.74~1.60).

나. 항혈소판제 사용에 따른 임상적 효과성

항혈소판제 사용에 따른 임상적 효과성은 주요 심혈관질환 발생위험으로 파악하였다. 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭셋에서는 주요 심혈관질환 발생은 두 군간 유의한 차이가 없었다(HR 0.98, 95% CI 0.9~1.07), 하지만, 심혈관질환 관련 사망 위험은 클로피도그렐군이 티카글레러군에 비해 32% 유의하게 낮았다(HR 0.68, 95% CI 0.51~0.89). 하지만 이외 효과성 지표는 두 군간 차이가 없었다.

클로피도그렐군 vs. 프라스구렐군 매칭셋에서도 주요 심혈관질환 발생은 두 군간 유의한 차이가 없었다(HR 0.87, 95% CI 0.73~1.03), 다른 효과성 지표에서도 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 결과는 없었다.

티카그렐러군 vs. 프라스구렐군 매칭셋에서는 두 군간 주요 심혈관질환 발생위험이 통계적으로 유의한 차이가 없었다(주요 심혈관질환 HR 0.92, 95% CI 0.76~1.11). 이외 효과성 지표도 두 군간 차이가 없었다. 자세한 결과는 아래 표 19, 표 20, 표 21과 같다. 또한, 안전성, 효과성에 대한 카플란 마이어 그림은 아래와 같다.

표 19. 티카그렐러군 vs. 클로피도그렐군 매칭 후 대상자의 안전성 및 효과성 결과

Outcomes	Incidence Rate ^a		Hazard Ratio (95% CI) ^b		P Value
	Ticagrelor	Clopidogrel			
Safety outcomes					
Any bleeding	120.66	82.48	1.30	(1.21, 1.41)	<.0001
Major bleeding	18.74	13.55	1.23	(1.03, 1.48)	0.0250
Intracranial bleeding	5.22	5.16	0.88	(0.64, 1.23)	0.4587
Gastrointestinal bleeding	34.91	26.22	1.21	(1.06, 1.39)	0.0051
Urogenital bleeding	12.67	10.89	1.07	(0.86, 1.33)	0.5593
Respiratory bleeding	6.31	3.89	1.34	(0.96, 1.86)	0.0814
Nasal bleeding	29.52	12.17	2.10	(1.77, 2.48)	<.0001
Intraocular bleeding	29.32	23.57	1.13	(0.98, 1.31)	0.0888
Other bleeding	3.39	2.30	1.24	(0.8, 1.91)	0.3319
Transfusion	11.07	7.42	1.30	(1.02, 1.66)	0.0322
Effectiveness outcomes					
Major cardiovascular events ^c	78.75	72.23	0.98	(0.9, 1.07)	0.7179
Death from cardiovascular causes	6.36	8.73	0.68	(0.51, 0.89)	0.0054
Myocardial infarction	47.38	50.99	1.03	(0.93, 1.13)	0.5782
Stroke	13.08	14.46	0.77	(0.63, 0.95)	0.0134
All-cause mortality	16.67	19.91	0.82	(0.68, 0.97)	0.0240

Abbreviations: CI, confidence intervals; MI, myocardial infarction

a Incidence rate per 1000 person-year.

b Hazard ratios are for ticagrelor as compared with clopidogrel.

c Major cardiovascular events were defined as a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke.

표 20. 프라스구렐군 vs. 클로피도그렐군 매칭 후 대상자의 안전성 및 효과성 결과

Outcomes	Incidence Rate ^a		Hazard Ratio (95% CI) ^b		P Value
	Prasugrel	Clopidogrel			
Safety outcomes					
Any bleeding	87.58	71.91	1.19	(1.03, 1.38)	0.0195
Major bleeding	13.77	10.88	1.24	(0.87, 1.78)	0.2361
Intracranial bleeding	3.62	3.47	1.03	(0.52, 2.02)	0.9340
Gastrointestinal bleeding	27.78	22.48	1.21	(0.94, 1.55)	0.1398
Urogenital bleeding	9.85	10.12	0.97	(0.65, 1.45)	0.8932
Respiratory bleeding	4.05	2.51	1.57	(0.78, 3.17)	0.2072
Nasal bleeding	22.85	12.28	1.80	(1.32, 2.46)	0.0002
Intraocular bleeding	20.41	21.83	0.91	(0.69, 1.20)	0.5187
Other bleeding	2.13	1.35	1.57	(0.60, 4.14)	0.3620
Transfusion	8.36	5.81	1.40	(0.87, 2.26)	0.1608
Effectiveness outcomes					
Major cardiovascular events ^c	55.12	62.35	0.87	(0.73, 1.03)	0.0994
Death from cardiovascular causes	3.61	4.61	0.77	(0.42, 1.44)	0.4158
Myocardial infarction	47.38	50.99	0.91	(0.76, 1.09)	0.3172
Stroke	7.04	8.72	0.79	(0.50, 1.24)	0.3029
All-cause mortality	7.85	9.42	0.84	(0.55, 1.28)	0.4131

Abbreviations: CI, confidence intervals; MI, myocardial infarction

a Incidence rate per 1000 person-year.

b Hazard ratios are for Prasugrel as compared with clopidogrel.

c Major cardiovascular events were defined as a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke.

표 21. 프라스그렐 vs. 티카그렐러 매칭 후 대상자의 안전성 및 효과성 결과

Outcomes	Incidence Rate ^a		Hazard Ratio (95% CI) ^b	P Value
	Ticagrelor	Prasugrel		
Safety outcomes				
Any bleeding	113.34	87.58	0.88 (0.76, 1.02)	0.1006
Major bleeding	14.15	13.77	1.09 (0.74, 1.60)	0.6586
Intracranial bleeding	3.06	3.62	1.21 (0.55, 2.70)	0.6337
Gastrointestinal bleeding	27.66	27.78	1.15 (0.87, 1.51)	0.3273
Urogenital bleeding	11.06	9.85	0.91 (0.58, 1.42)	0.6813
Respiratory bleeding	6.13	4.05	0.78 (0.42, 1.48)	0.4524
Nasal bleeding	30.33	22.85	0.89 (0.67, 1.18)	0.4124
Intraocular bleeding	29.69	20.41	0.77 (0.57, 1.02)	0.0704
Other bleeding	4.28	2.13	0.58 (0.25, 1.34)	0.2015
Transfusion	8.58	8.36	1.16 (0.71, 1.89)	0.5634
Effectiveness outcomes				
Major cardiovascular events ^c	63.89	55.12	0.92 (0.76, 1.11)	0.3671
Death from cardiovascular causes	2.74	3.61	1.36 (0.60, 3.10)	0.4615
Myocardial infarction	53.77	47.38	0.94 (0.77, 1.15)	0.5645
Stroke	8.90	7.04	0.87 (0.53, 1.45)	0.6003
All-cause mortality	7.85	9.42	0.84 (0.55, 1.28)	0.4131

Abbreviations: CI, confidence intervals; MI, myocardial infarction

a Incidence rate per 1000 person-year.

b Hazard ratios are for Prasugrel as compared with Ticagrelor.

c Major cardiovascular events were defined as a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke.

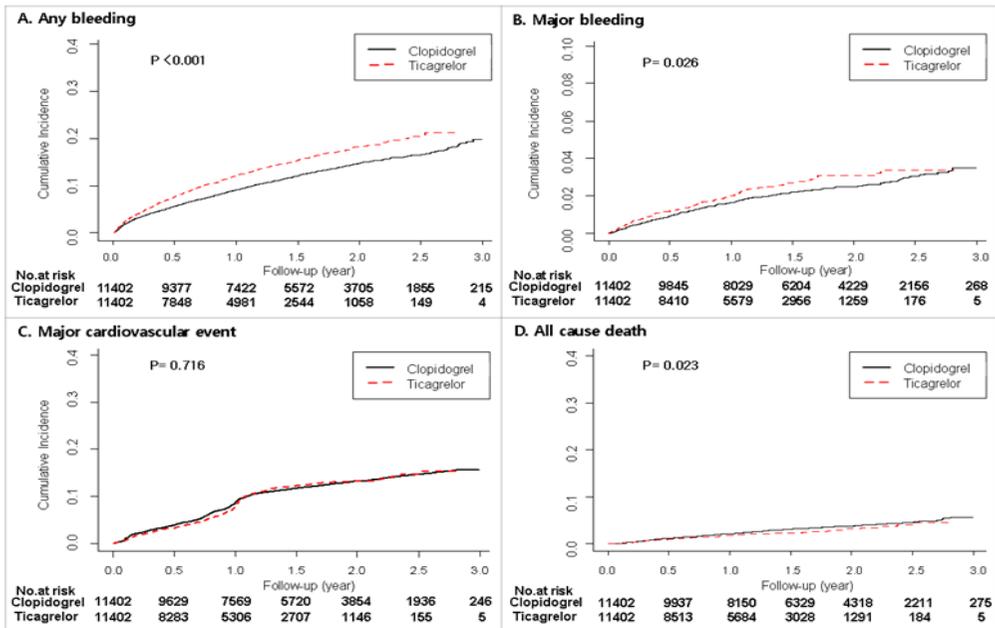


그림 15. 티카그렐러 vs. 클로피도그렐 카플란 마이어

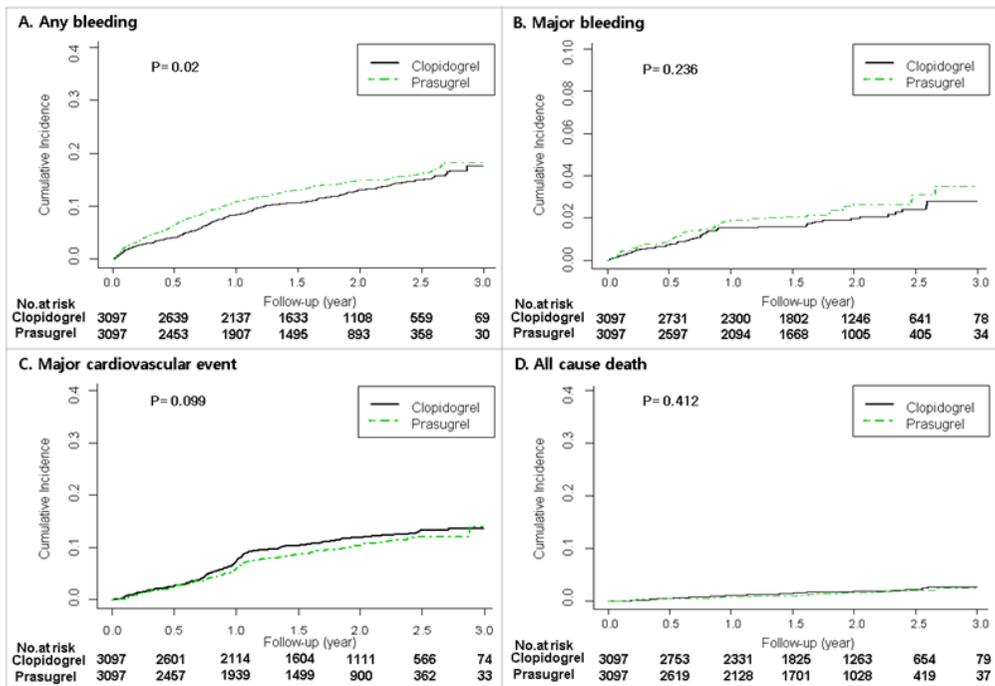


그림 16. 프라스구렐 vs. 클로피도그렐 카플란 마이어

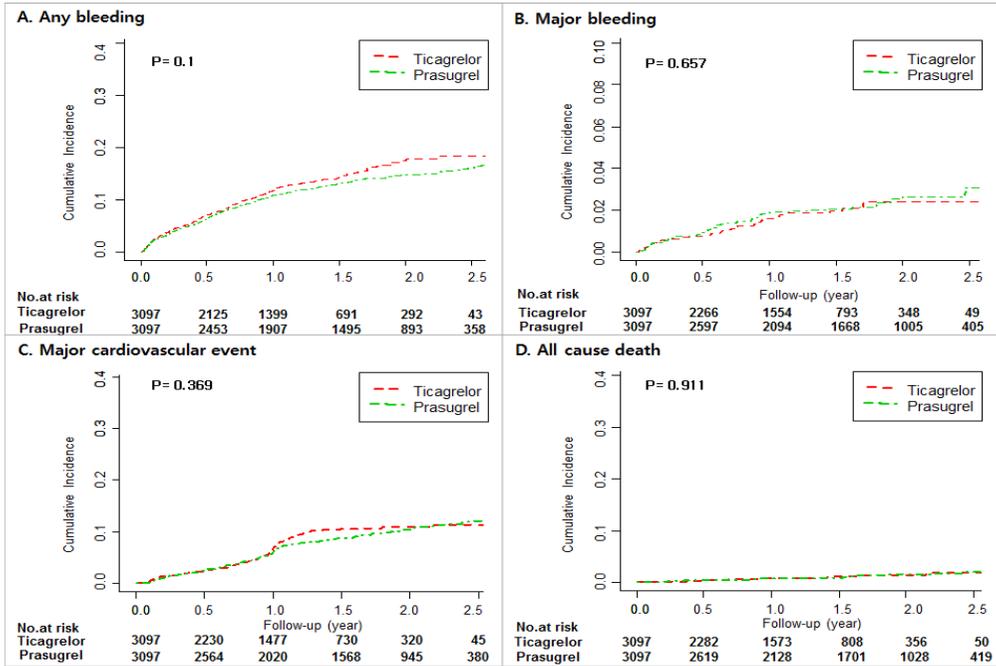


그림 17. 프라스그렐 vs. 티카그렐러 카플란 마이어

2.4. 하위그룹 분석결과

연령, 체질량지수, 당뇨병, 고혈압, 체중, PCI, 관상동맥우회술(coronary artery bypass grafting, CABG) 등에 따른 하위군에서의 출혈 위험과 주요 심혈관질환 발생에 대한 결과를 분석하였다. 모든 출혈 위험은 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군의 모든 출혈 위험은 대부분의 군에서 유의한 차이가 나타났고, 여성, 65-74세, CABG, 약물치료 하위군에서만 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 클로피도그렐군 vs. 프라스그렐군은 남성, 65세 미만, 체중 ≥ 60 , BMI ≥ 25 , Unstable angina, PCI 환자에서 통계적으로 유의하게 두 군간 차이가 있었다. 티카그렐러군 vs. 프라스그렐군 매칭셋에서는 유의한 차이가 있는 하위군은 여성과 BMI 22.5-24.9 환자군이었다.

주요 출혈 위험은 클로피도그렐군 vs. 티카그렐러군 매칭셋에서 남성, 65세 미만, 체중 60kg 이상, 당뇨병 없음, 고혈압 없음, Unstable angina, PCI 환자에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 다른 두 약물군 매칭셋에서는 통계적으로 유의한 차이가 있는 하위그룹은 없었다. 효과지표인 주요 심장혈관질환 발생위험은 클로피도그렐군 vs. 프라스그렐군 매칭셋에서 남자, 65세 미만 환자에서만 통계적으로 유의하게 프라스그렐군이 발생위험이 낮았다(표 22~24).

표 22. 모든 출혈 위험에 대한 하위그룹 분석결과

Outcomes	Ticagrelor vs. Clopidogrel			Prasugrel vs. Clopidogrel			Prasugrel vs. Ticagrelor		
	Hazard Ratio (95% CI)	P Value		Hazard Ratio (95% CI)	P Value		Hazard Ratio (95% CI)	P Value	
Overall	1.30 (1.21, 1.41)	<.0001		1.19 (1.03, 1.38)	0.0200		0.88 (0.76, 1.02)	0.1006	
Sex									
Male	1.37 (1.26, 1.50)	<.0001		1.23 (1.05, 1.43)	0.0085		0.92 (0.79, 1.08)	0.3003	
Female	1.09 (0.92, 1.28)	0.3154		0.89 (0.56, 1.41)	0.6232		0.61 (0.38, 0.98)	0.0411	
Age, y									
<65	1.37 (1.24, 1.52)	<.0001		1.19 (1.00, 1.41)	0.0460		0.85 (0.72, 1.01)	0.0657	
65-74	1.10 (0.95, 1.28)	0.2017		1.24 (0.92, 1.69)	0.1630		1.03 (0.75, 1.42)	0.8502	
≥75	1.40 (1.17, 1.68)	0.0003		0.71 (0.26, 1.96)	0.5064		0.73 (0.25, 2.11)	0.5590	
Weight, kg									
<60	1.20 (1.04, 1.39)	0.0149		1.09 (0.74, 1.61)	0.6646		1.09 (0.72, 1.66)	0.6830	
≥60	1.34 (1.23, 1.47)	<.0001		1.21 (1.03, 1.42)	0.0172		0.86 (0.73, 1.01)	0.0584	
Body mass index									
<22.5	1.46 (1.22, 1.74)	<.0001		0.97 (0.65, 1.45)	0.8850		0.85 (0.56, 1.29)	0.4500	
22.5-24.9	1.30 (1.16, 1.47)	<.0001		1.06 (0.82, 1.37)	0.6655		0.73 (0.56, 0.95)	0.0185	
≥25	1.23 (1.09, 1.39)	0.0008		1.34 (1.10, 1.64)	0.0038		1.00 (0.82, 1.22)	0.9846	
Diabetes mellitus									
No	1.37 (1.24, 1.52)	<.0001		1.19 (0.99, 1.43)	0.0661		0.88 (0.73, 1.06)	0.1900	
Yes	1.21 (1.07, 1.36)	0.0016		1.18 (0.93, 1.50)	0.1712		0.88 (0.69, 1.12)	0.2936	
Hypertension									
No	1.53 (1.35, 1.73)	<.0001		1.19 (0.97, 1.48)	0.1015		0.86 (0.70, 1.06)	0.1668	
Yes	1.17 (1.06, 1.29)	0.0014		1.18 (0.96, 1.44)	0.1094		0.90 (0.73, 1.10)	0.3045	
Clinical presentation									
Unstable angina	1.39 (1.21, 1.61)	<.0001		1.32 (1.02, 1.72)	0.0376		0.88 (0.68, 1.14)	0.3233	
Acute myocardial infarction	1.28 (1.18, 1.40)	<.0001		1.14 (0.97, 1.36)	0.1201		0.90 (0.75, 1.07)	0.2274	
Index Treatment									
PCI	1.30 (1.20, 1.40)	<.0001		1.19 (1.03, 1.38)	0.0185		0.89 (0.77, 1.04)	0.1338	
CABG	1.43 (0.71, 2.86)	0.3155		0.70 (0.04, 11.34)	0.8038		0.25 (0.03, 2.23)	0.2130	
Medical Therapy	1.35 (0.86, 2.13)	0.1886		0.95 (0.29, 3.14)	0.9317		0.85 (0.24, 2.94)	0.7933	

표 23. 주요 출혈 위험에 대한 하위그룹 분석결과

Outcomes	Ticagrelor vs. Clopidogrel		Prasugrel vs. Clopidogrel		Prasugrel vs. Ticagrelor	
	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall	1.23 (1.03, 1.48)	0.0259	1.24 (0.87, 1.78)	0.2364	1.09 (0.74, 1.60)	0.6586
Sex						
Male	1.40 (1.13, 1.72)	0.0018	1.36 (0.93, 1.98)	0.1078	1.24 (0.82, 1.86)	0.3044
Female	0.80 (0.54, 1.20)	0.2811	0.43 (0.11, 1.67)	0.2239	0.24 (0.05, 1.17)	0.0781
Age, y						
<65	1.41 (1.08, 1.84)	0.0109	1.30 (0.86, 1.98)	0.2174	1.05 (0.68, 1.63)	0.8201
65-74	0.85 (0.57, 1.24)	0.3936	0.97 (0.47, 2.02)	0.9443	1.35 (0.56, 3.25)	0.5060
≥75	1.27 (0.89, 1.80)	0.1856	2.60 (0.24, 28.75)	0.4346	0.94 (0.13, 6.73)	0.9472
Weight, kg						
<60	1.09 (0.77, 1.53)	0.6256	0.63 (0.19, 2.08)	0.4453	1.41 (0.31, 6.31)	0.6543
≥60	1.29 (1.04, 1.61)	0.0220	1.33 (0.91, 1.95)	0.1375	1.05 (0.71, 1.57)	0.7937
Body mass index						
<22.5	1.19 (0.79, 1.79)	0.4087	1.10 (0.41, 2.92)	0.8543	1.19 (0.41, 3.44)	0.7491
22.5-24.9	1.31 (0.99, 1.74)	0.0575	0.80 (0.40, 1.58)	0.5138	0.66 (0.32, 1.35)	0.2511
≥25	1.15 (0.85, 1.56)	0.3691	1.59 (0.99, 2.57)	0.0568	1.39 (0.83, 2.32)	0.2148
Diabetes mellitus						
No	1.35 (1.05, 1.73)	0.0174	1.33 (0.87, 2.05)	0.1863	1.42 (0.88, 2.28)	0.1542
Yes	1.09 (0.83, 1.44)	0.5346	1.05 (0.54, 2.04)	0.8901	0.64 (0.33, 1.26)	0.1946
Hypertension						
No	1.62 (1.19, 2.22)	0.0023	1.47 (0.86, 2.52)	0.1628	1.19 (0.67, 2.08)	0.5549
Yes	1.06 (0.84, 1.33)	0.6240	1.08 (0.66, 1.75)	0.7620	1.00 (0.59, 1.70)	0.9921
Clinical presentation						
Unstable angina	1.57 (1.08, 2.29)	0.0170	1.78 (0.86, 3.70)	0.1231	0.97 (0.48, 1.93)	0.9238
Acute myocardial infarction	1.20 (0.97, 1.47)	0.0881	1.13 (0.75, 1.69)	0.5617	1.18 (0.76, 1.85)	0.4624
Index Treatment						
PCI	1.23 (1.02, 1.49)	0.0284	1.25 (0.87, 1.80)	0.2240	1.08 (0.73, 1.58)	0.7090
CABG	0.76 (0.12, 4.62)	0.7646	Not estimated		Not estimated	
Medical Therapy	1.79 (0.40, 8.02)	0.4477	0.88 (0.05, 14.04)	0.9267	Not estimated	

표 24. 주요 심혈관질환 발생위험에 대한 하위그룹 분석결과

Outcomes	Ticagrelor vs. Clopidogrel		Prasugrel vs. Clopidogrel		Prasugrel vs. Ticagrelor	
	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall	0.98 (0.90, 1.07)	0.7168	0.87 (0.73, 1.03)	0.1005	0.92 (0.76, 1.11)	0.3671
Sex						
Male	0.96 (0.87, 1.06)	0.4024	0.83 (0.69, 0.99)	0.0387	0.95 (0.78, 1.17)	0.6335
Female	1.05 (0.89, 1.24)	0.5382	1.29 (0.77, 2.18)	0.3376	0.73 (0.45, 1.19)	0.2098
Age, y						
<65	1.01 (0.90, 1.14)	0.8342	0.80 (0.66, 0.97)	0.0212	0.91 (0.74, 1.13)	0.4094
65-74	0.92 (0.77, 1.11)	0.3945	1.08 (0.73, 1.60)	0.7023	0.90 (0.59, 1.36)	0.6175
≥75	0.95 (0.79, 1.14)	0.5914	2.24 (0.74, 6.75)	0.1513	1.23 (0.46, 3.30)	0.6864
Weight, kg						
<60	1.04 (0.89, 1.21)	0.6494	1.00 (0.61, 1.63)	0.9962	0.89 (0.53, 1.50)	0.6668
≥60	0.96 (0.86, 1.06)	0.4200	0.85 (0.71, 1.02)	0.0784	0.92 (0.75, 1.13)	0.4383
Body mass index						
<22.5	0.97 (0.79, 1.19)	0.7453	0.97 (0.57, 1.63)	0.8957	1.50 (0.79, 2.83)	0.2120
22.5-24.9	0.92 (0.80, 1.05)	0.2127	0.76 (0.56, 1.03)	0.0787	0.78 (0.55, 1.09)	0.1425
≥25	1.06 (0.92, 1.21)	0.4073	0.91 (0.73, 1.13)	0.3935	0.93 (0.73, 1.18)	0.5335
Diabetes mellitus						
No	1.04 (0.93, 1.16)	0.4968	0.93 (0.76, 1.15)	0.5143	0.91 (0.72, 1.14)	0.3998
Yes	0.91 (0.79, 1.04)	0.1593	0.76 (0.57, 1.01)	0.0553	0.94 (0.68, 1.31)	0.7109
Hypertension						
No	1.02 (0.89, 1.16)	0.7906	0.90 (0.71, 1.14)	0.3604	0.91 (0.70, 1.18)	0.4648
Yes	0.96 (0.86, 1.08)	0.4853	0.84 (0.66, 1.06)	0.1470	0.92 (0.71, 1.21)	0.5705
Clinical presentation						
Unstable angina	0.99 (0.78, 1.25)	0.9287	1.01 (0.62, 1.63)	0.9755	1.23 (0.70, 2.17)	0.4666
Acute myocardial infarction	1.01 (0.92, 1.10)	0.8486	0.84 (0.71, 1.00)	0.0530	0.87 (0.72, 1.06)	0.1695
Index Treatment						
PCI	0.99 (0.91, 1.08)	0.8114	0.87 (0.73, 1.03)	0.1047	0.91 (0.75, 1.10)	0.3108
CABG	0.36 (0.11, 1.13)	0.0789	Not estimated		Not estimated	
Medical Therapy	1.09 (0.69, 1.72)	0.7078	1.42 (0.41, 4.84)	0.5778	2.07 (0.53, 8.07)	0.2926

IV

심방세동에서 새로운 항응고제

1. 연구방법

실제 임상진료에서 새로운 항응고제 사용 후의 안전성 및 효과성을 비교분석하기 위해 심방세동 환자에서 기존의 와파린과 비교하여 새로운 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반) 사용의 안전성 및 효과성을 평가하였다.

1.1. 자료원

자료원은 2013~2017년 국민건강보험공단의 건강보험청구자료, 국가 일반건강검진자료, 자격자료를 이용하여 대상자 정의 및 기저특성 등을 정의하였고, 분석대상자 중 자격자료를 이용하여 파악한 사망자에 대해서는 통계청 자료와 연계하여 사망원인을 조사하였다. 자세한 자료내역은 아래 표와 같다(표 25).

표 25. [항응고제] 자료원 상세 내역

자료원	상세 내역										
건강보험 청구자료	<ul style="list-style-type: none">자료 산출조건: 2015년~2016년 심방세동 상병(ICD-10)을 진단받고 항응고제(와파린, 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반) 약물(주성분코드)을 처방받은 대상자<ul style="list-style-type: none">심방세동 상병 ICD-10 코드 : I48(주상병 혹은 제1~9부상병)약물 주성분 코드										
	<table border="1"><thead><tr><th>성분명</th><th>주성분코드(앞 4자리)</th></tr></thead><tbody><tr><td>와파린(Warfarin)</td><td>2491</td></tr><tr><td>다비가트란(Dabigatran)</td><td>6137</td></tr><tr><td>리바록사반(Rivaroxaban)</td><td>5114</td></tr><tr><td>아픽사반(Apixaban)</td><td>6170</td></tr></tbody></table>	성분명	주성분코드(앞 4자리)	와파린(Warfarin)	2491	다비가트란(Dabigatran)	6137	리바록사반(Rivaroxaban)	5114	아픽사반(Apixaban)	6170
	성분명	주성분코드(앞 4자리)									
	와파린(Warfarin)	2491									
	다비가트란(Dabigatran)	6137									
리바록사반(Rivaroxaban)	5114										
아픽사반(Apixaban)	6170										
<ul style="list-style-type: none">상세 테이블	<table border="1"><thead><tr><th>테이블</th><th>내용</th></tr></thead><tbody><tr><td>T200 명세서 일반내역</td><td>명세서 요약정보</td></tr><tr><td>T300 진료내역</td><td>세부처치 및 원내 처방내역</td></tr><tr><td>T400 수진자 상병내역</td><td>상병정보</td></tr><tr><td>T600 원외처방전 상세내역</td><td>외래 처방 약제 정보</td></tr></tbody></table>	테이블	내용	T200 명세서 일반내역	명세서 요약정보	T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역	T400 수진자 상병내역	상병정보	T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보
테이블	내용										
T200 명세서 일반내역	명세서 요약정보										
T300 진료내역	세부처치 및 원내 처방내역										
T400 수진자 상병내역	상병정보										
T600 원외처방전 상세내역	외래 처방 약제 정보										

자료원	상세 내역
일반검진 자료	<ul style="list-style-type: none"> 검진기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2009년~2015년 검진자료 상세변수: 검진연도, 신장, 체중, 혈압(수축기/이완기), 공복혈당, 총콜레스테롤, 중성지방, HDL, LDL 등 검진자료와 과거병력(진단여부), 과거병력(약물치료여부), 가족력, 음주횟수, 음주량, 흡연상태 등의 문진자료
자격자료	<ul style="list-style-type: none"> 자격기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자의 2009년~2015년 자격자료 상세변수: 기준연월, 사망일자, 보험료등급(보험료 20분위수)
통계청 사망원인	<ul style="list-style-type: none"> 자료기간: 건강보험 청구자료의 산출조건에 맞는 대상자 중 자격상실된 대상자의 사망 원인 자료 상세변수: 사망여부, 사망일, 사망원인(ICD-10)

1.2. 연구설계

본 연구는 후향적 코호트 연구로 연구대상기간은 새로운 항응고제의 보험급여가 인정된 이후, 1차 급여약제로 급여가 확대된 시점인 2015년 7월 1일부터 2016년 12월 31일까지이며, 대상자의 임상적 결과에 대하여는 2017년 7월 31일까지 추적하였다. 또한, 대상자의 과거력 산정기간(look-back period)은 항응고제 약물시작일(index date)로부터 과거 365일 동안 발생한 과거력을 산정하였다.

가. 연구대상자

연구기간 내 심방세동(atrial fibrillation, AF)으로 진단받고, 항응고제를 신규로 처방받은 환자를 대상으로 하였다. 심방세동은 판막성 심방세동을 제외한 비판막성 심방세동(non-valvular Atrial Fibrillation) 환자를 대상으로 하였다. 약물시작일(index date)은 연구기간 중 해당약물을 최초 복용한 명세서의 요양개시일로 정의하였다. 자세한 연구대상자의 선정/제외 기준은 다음과 같다.

표 26. [항응고제] 대상자 선정/제외 기준

선정기준	제외기준
<ul style="list-style-type: none"> 2015.7.1.~2016.12.31.까지 심방세동 상병(주상병 및 부상병)을 진단받고 와파린 혹은 새로운 항응고제를 처방받은 환자 약물시작시점 기준 18세 이상 성인 	<ul style="list-style-type: none"> Valvular AF 환자 CHA2DS2-VASc score 2점 미만 과거 Pulmonary thromboembolism or DVT 받은 환자 Joint replacement 환자 신장 투석환자 항응고제 중복사용자 30일 미만 항응고제 연속사용자

나. 항응고제 사용 정의

항응고제는 와파린, 다비가트란(프라다사 캡슐), 리바룩사반(자렐토 정), 아픽사반(엘리퀴스정)으로 와파린은 기존 약물이며, 새로운 항응고제로 다비가트란과 리바룩사반은 2013년 1월 1일, 아픽사반은 2013년 5월 1일에 2차 약제로 급여가 되었으며, 세 가지 NOAC들은 모두 2015년 7월 1일에 1차 약제로 급여가 확대되었다. 본 연구에서는 1차 약제로 급여가 확대된 시점 이후 항응고제 사용의 안전성 및 효과성을 분석하고자 하였다. 항응고제 사용은 항응고제를 연속 30일 이상 처방받은 경우로 정의하였다.

다. 결과지표 정의

항응고제 관련 선행문헌에서 보고하고 있는 결과지표들을 검토하여, 주요 안전성 지표와 효과성 지표를 선정하였으며, 각 결과변수에 대한 정의는 국외 관련문헌 및 전문가 검토를 면밀히 거쳐 ICD-10 코드를 기준으로 정리하였다. 상세 ICD-10 코드는 부록에 기술하였다.

효과성 지표이자 일차 결과변수로서 허혈성 뇌졸중 또는 전신색전증이 복합적으로 발생하는 경우(ischemic stroke or systemic embolism)로 정의하였다. 또한 전체 사망(all-cause mortality)과 심혈관계질환 발생 및 사망으로 구분하여 항응고제의 효과성을 보고자 하였다. 심혈관질환 정의는 심혈관질환을 주상병으로 하여 입원하는 경우로 정의하였고, 심혈관질환으로 인한 사망은 통계청 사망원인 자료를 이용하여 분석하였다. 안전성에 관한 주요지표는 외래 및 입원을 요하는 모든 출혈을 포함하였으며, 주요 출혈(major bleeding)은 반드시 입원 및 응급실방문을 요하는 두개내출혈, 위장관 출혈, 기타 주요한 부위에 생긴 출혈로 정의하였다. 상세 안전성 및 효과성 지표는 아래 표와 같다.

또한, 안전성 및 효과성 임상사건 지표의 정의 기간은 연구시작시점 이후 2017년 7월 31일까지 발생한 경우로 정의하였다.

표 27. [항응고제] 결과지표 정의

효과성 지표	안전성 지표
<ul style="list-style-type: none"> • Ischemic stroke or systemic embolism • 모든 원인의 사망(all-cause mortality) • 심혈관질환 사망(CVD mortality) • 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke) • 전신색전증(systemic embolism) • 급성심근경색(myocardial infarction) 	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 출혈(any bleeding) • 주요 출혈(major bleeding) • 두개내출혈(intracranial bleeding) • 위장관 출혈(gastrointestinal bleeding)

라. 공변량

대상자의 공변량으로 인구사회학적 요인과 기저위험 요인을 정의하였다. 인구사회학적 요인으로 대상 환자의 기저특성과 기저 위험요인으로는 성, 연령, 당뇨병, 고혈압, 흡연 과거력, 과거력(허혈성 뇌졸중, 말초혈관질환, 심부전, 만성 신장질환), CHA₂DS₂-VASc score, 출혈 위험도(modified HAS-BLED score), 동반질환지수(Charlson comorbidity index, CCI), 다른 심장관련 주요 사용약제 등을 정의하였다. 뇌졸중의 고위험군을 평가하기 위한 CHA₂DS₂-VASc 점수체계는 나이, 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 과거력, 울혈성 심부전, 고혈압, 당뇨, 성, 혈관질환 항목으로 평가하며 자세한 점수체계는 표 28과 같다. 또한 심방세동 환자에서 출혈의 위험도를 평가하는 HAS-BLED score (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly)를 이용하였으며, 본 연구는 청구 자료를 이용하였기 때문에 labile INR 항목 측정이 이루어지지 않아 modified HAS-BLED score 점수체계를 이용하였다. modified HAS-BLED score는 INR 항목을 제외하고 8점을 만점으로 사용되었다.

표 28. CHA₂DS₂-VASc score

Letter	Definition	CHA ₂ DS ₂ -VASc score (Risk factor)	Score
C	Congestive heart failure		1
H	Hypertension		1
A2	Age ≥ 75 yr		2
D	Diabetes mellitus		1
S2	Stroke/TIA/TE		2
V	Vascular disease (prior MI, PAD or aortic plaque)		1
A	Age 65~74 yr		1
Sc	Sex category (i.e., female sex)		1
	Maximum score		9

TIA, transient ischemic attack; TE, thromboembolism; MI, myocardial infarction; Peripheral vascular disease

표 29. HAS-BLED score

Letter	HAS-BLED score	Score
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding history	1
L	Labile international normalized ratio (INRs)	1
E	Elderly (e.g., >65 yr)	1
D	Drugs (NSAIDs) or Alcohol use	1 or 2
	Maximum score	9

1.3. 통계분석

가. 통계분석 방법

연구대상자의 인구사회학적 특성, 동반질환, 동반약물의 유무와 같이 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하였다. 연령, 찰슨동반상병지수, 검진요인(체질량지수, 크레아티닌 수치 등) 등 연속형 변수에 대해서는 정의된 세부 범주형 기준에 따른 빈도와 백분율 외 평균 및 표준편차 중위수와 일사분위수(Q1), 삼사분위수(Q3)를 함께 제시하였다. 기저특성의 차이에 따른 결과변수의 편향을 제거하기 위해 TWANG (Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups) package를 이용하여 성향점수를 산정한 후 보정하는 분석방법을 적용하였다. TWANG package는 두 개 이상 그룹의 치료효과 비교 목적으로 개발된 패키지이며, mnps (multinomial propensity scores) function 이 적용된다. 가중치(weights)를 이용한 성향점수(PS score) 분석 방법으로써, GBM (generalized boosted regression modeling)을 이용한 multiple decision trees로 가중치를 산출한다. 본 연구에서는 가중치 산출방법으로써 ATE (average treatment effect on the population)를 적용하였으며, 10,000번의 시뮬레이션을 통하여 가중치를 산출하였다. 성향점수 보정 전·후의 균형은 표준화차이(standard mean difference, StD)값 및 balance figure을 이용하여 확인하였고, StD 기준은 10% 미만이면 그룹간 균형이 이루어진 것으로 판단하였다. 또한 balance measure 값이 0.1 범위 안이면서 그래프가 평평할(flat) 경우 balance가 적절한 것으로 판단하였다(TWANG homepage: <https://www.rand.org/statistics/twang.html>)²⁾.

성향점수에 들어가는 변수로는 연령, 성, 기저질환 및 과거력과 같은 임상적 특성 및 다른 심장관련 주요약제 사용 등 대상자 기저특성표에 들어가는 모든 항목을 고려하였다.

카플란 마이어 그림(Kaplan-Meier plot)을 제시하여 사망 또는 임상사건 발생까지의 시간을 분석하였다. 결과지표 발생위험 분석을 위해 콕스비례위험모형을 적용하여 위험비(Hazard ratio, HR)를 추정하였고, 항응고제별 모든 위험도 분석결과는 성향점수 보정 후 결과를 제시하였다. 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였다. 또한, 항응고제 용량 및 뇌졸중 과거력 유무에 따른 하위그룹 분석을 통하여 특정집단에서의 항응고제 사용의 영향이 다른지 검토하였다.

2) <https://www.rand.org/statistics/twang.html>

나. 하위그룹 분석

항응고제 용량 및 뇌졸중 과거력 유무에 따른 하위그룹 분석을 수행하였다.

표 30. [항응고제] 하위그룹 분석

변수	하위그룹
항응고제 용량	와파린군, NOAC 표준용량군, NOAC 저용량군
뇌졸중 과거력 유무	없음, 있음

다. 민감도 분석

연령이 75세 미만이면서 만성 신장질환(Chronic Kidney Disease)이 없는 환자에서의 효과성 및 안전성을 분석하였다.

2. 연구결과

2.1. 대상자 선정

2015년 7월부터 2016년 12월까지 심방세동 질환으로 항응고제를 신규로 처방받은 환자는 86,588명이었고, 항응고제 중복사용자를 제외하고, 항응고제를 연속 30일 이상 처방받은 비판막성 심방세동 환자를 분석 대상으로 선정하였다. 또한, CHA₂DS₂-VASc score 점수가 2 이상이고, 과거에 신장 투석 등 아래의 제외기준에 해당하지 않는 대상자를 최종 선정하여 최종 분석대상자는 56,504명이었다. 최종 분석대상자 중 와파린군은 10,409명, 다비가트란군 12,593명, 리바룩사반군 21,000명, 아픽사반군 12,502명이었다.

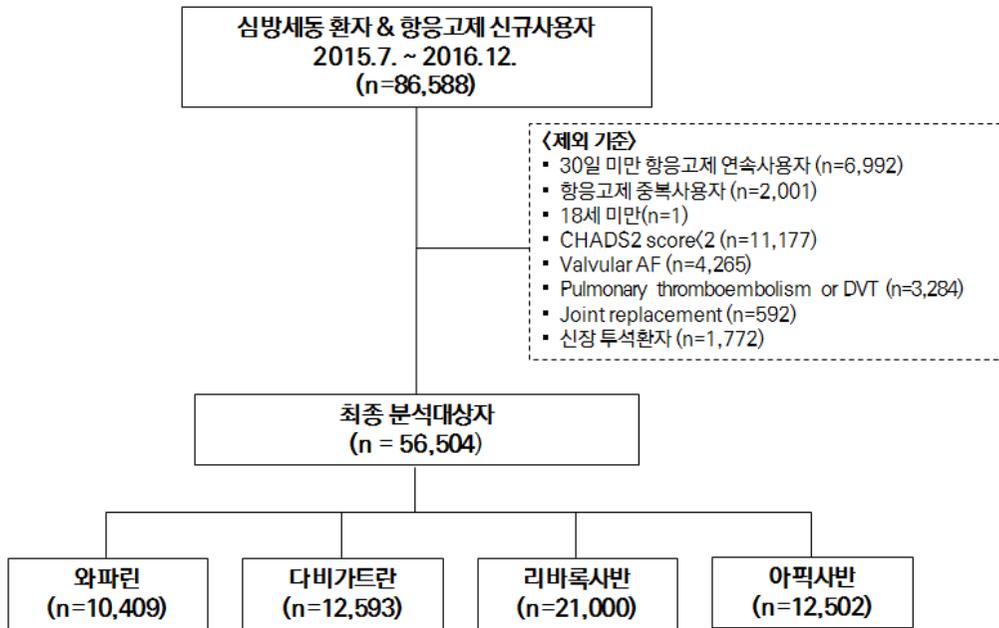


그림 18. [항응고제] 분석대상자 선정흐름도

2.2. 항응고제 사용현황

항응고제가 1차 약제로 급여가 확대된 시점(2015.7.)을 기준으로 이용량 변화를 살펴 보기 위해 2015년 1월부터 항응고제 사용량 추이를 파악하였다. 기존 약제인 와파린의 사용은 연도별로 급격하게 감소하는 추세이며, 새로운 항응고제의 사용은 증가하는 추세를 보였다. 새로운 항응고제 중, 리바록사반의 사용량이 가장 많았고, 다비가트란은 급여 확대 이후 증가하다 뚜렷한 증감 없이 유지하거나 감소하는 경향을 보였고, 아픽사반은 점점 증가하는 추이를 보였다.

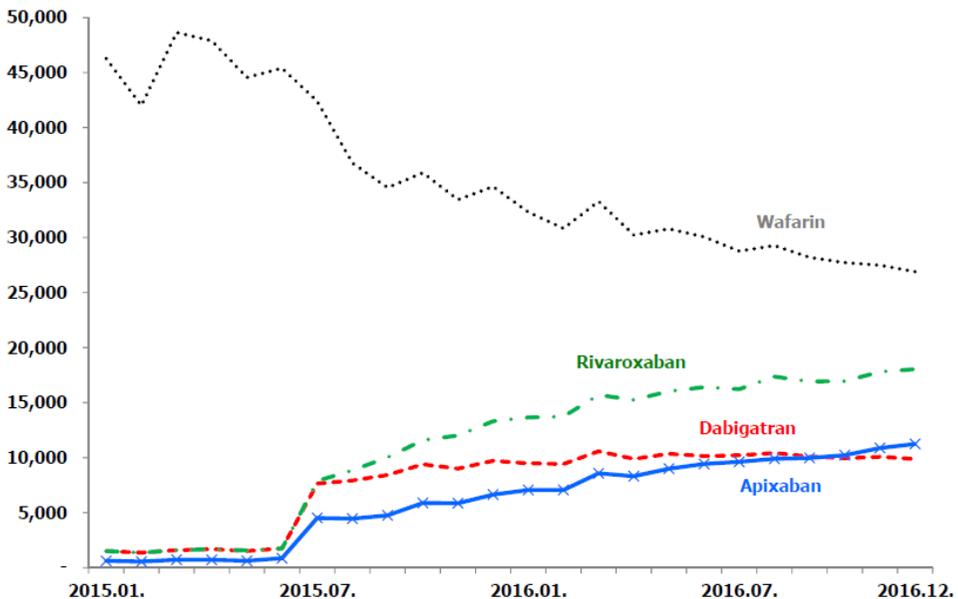


그림 19. [항응고제] 사용량 추이(2015-2016)

2.3. 대상자 기저특성

가. 전체 대상자 특성

와파린 사용군의 평균연령은 70.8세로, 새로운 항응고제인 다비가트란(72.9세), 리바록사반(73.8세), 아픽사반(74.3세)에 비해 연령이 낮았다. 여성 비율은 아픽사반군이 52.3%로 가장 높았고 와파린군이 46%로 가장 낮았다. 기저시점의 뇌졸중 및 심부전 등

동반질환이 와파린 사용군에서 조금 더 많은 경향을 보였으나 과거 PCI 또는 CABG 비율은 네 군간 차이가 없었다. 기저시점의 동반약물 사용의 경우, 다른 NOAC군에 비해 와파린군에서 아스피린(17.5%), 항혈소판제(9.4%) 사용률이 가장 높았다.

나. 성향점수 보정 후 대상자 특성

Twang Method를 이용하여 성향점수를 보정한 결과 4개의 항응고제 사용군의 모든 기초특성은 통계적으로 차이가 나지 않았으며 균형이 잘 이루어졌다. 성향점수 보정 후 연구대상자의 모든 기저특성 항목의 StD(standard mean difference)값이 0.1 미만이었으며, balance measure 값 역시 0.1 범위 안이면서 그래프가 평평한(flat) 것으로 보여 군간 균형이 잘 이루어졌음을 확인하였다.

표 31. [항응고제] 연구대상자의 기저특성

Characteristics	Warfarin (n=10,409)		Dabigatran (n=12,593)		Rivaroxaban (n=21,000)		Apixaban (n=12,502)		P value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Age									
Mean (SD)	70.8	(11.0)	72.9	(8.9)	73.8	(8.8)	74.3	(8.9)	<0.0001
Median (IQR)	73	(65, 78)	74	(68, 79)	75	(68, 80)	75	(69, 80)	<0.0001
Age ≥65	7,953	(76.4)	10,766	(85.5)	18,433	(87.8)	11,003	(88.0)	<0.0001
Age ≥75	4,298	(41.3)	5,819	(46.2)	10,608	(50.5)	6,661	(53.3)	<0.0001
Sex									
Male	5,617	(54.0)	6,755	(53.6)	10,695	(50.9)	5,967	(47.7)	<0.0001
Female	4,792	(46.0)	5,838	(46.4)	10,305	(49.1)	6,535	(52.3)	
Body mass index									
Mean (SD)	24.4	(2.8)	24.7	(2.8)	24.6	(2.9)	24.4	(2.8)	<0.0001
Clinical risk factor or comorbidities									
Diabetes mellitus	5,034	(48.4)	5,728	(45.5)	9,547	(45.5)	5,657	(45.3)	<0.0001
Hypertension	9,022	(86.7)	10,950	(87.0)	18,447	(87.8)	10,739	(85.9)	<0.0001
Stroke/TIA/TE	2,842	(27.3)	3,057	(24.3)	4,440	(21.1)	2,998	(24.0)	<0.0001
Intracranial Haemorrhage	124	(1.2)	159	(1.3)	235	(1.1)	210	(1.7)	0.0001
Congestive heart failure	2,371	(22.8)	2,269	(18.0)	4,295	(20.5)	2,576	(20.6)	<0.0001
Vascular disease	1,337	(12.8)	1,491	(11.8)	2,420	(11.5)	1,474	(11.8)	0.0078
Prior PCI	139	(1.3)	165	(1.3)	249	(1.2)	149	(1.2)	0.5689
Prior CABG	14	(0.1)	15	(0.1)	32	(0.2)	15	(0.1)	0.8211
Charlson comorbidity index									
Mean (SD)	1.25	(0.6)	1.18	(0.6)	1.19	(0.6)	1.21	(0.6)	<0.0001
Median (IQR)	1	(1, 2)	1	(1, 2)	1	(1, 2)	1	(1, 2)	<0.0001
0	873	(8.4)	1,308	(10.4)	2,100	(10.0)	1,289	(10.3)	
1~2	9,351	(89.8)	11,131	(88.4)	18,601	(88.6)	11,019	(88.1)	<0.0001
≥3	185	(1.8)	154	(1.2)	299	(1.4)	194	(1.6)	

Characteristics	Warfarin (n=10,409)		Dabigatran (n=12,593)		Rivaroxaban (n=21,000)		Apixaban (n=12,502)		P value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
CHA₂DS₂-VASc score									
Mean (SD)	3.49	(1.2)	3.53	(1.2)	3.62	(1.2)	3.69	(1.2)	<0.0001
Median (IQR)	3	(2, 4)	3	(3, 4)	4	(3, 4)	4	(3, 5)	<0.0001
2~4	8,142	(78.2)	9,915	(78.7)	16,081	(76.6)	9,260	(74.1)	<0.0001
5~9	2,267	(21.8)	2,678	(21.3)	4,919	(23.4)	3,242	(25.9)	
Modified HAS-BLED									
Mean (SD)	2.55	(1.0)	2.51	(0.9)	2.51	(0.9)	2.54	(0.9)	0.0002
Median (IQR)	3	(2, 3)	2	(2, 3)	2	(2, 3)	2	(2, 3)	<0.0001
0~2	5,120	(49.2)	6,459	(51.3)	10,851	(51.7)	6,298	(50.4)	<0.0001
3	3,567	(34.3)	4,422	(35.1)	7,381	(35.2)	4,354	(34.8)	
≥4	1,722	(16.5)	1,712	(13.6)	2,768	(13.2)	1,850	(14.8)	
Renal disease									
Serum creatinine, mg/dL, Mean (SD)	1.00	(0.9)	0.94	(0.3)	0.96	(0.3)	0.96	(0.3)	<0.0001
Serum creatinine ≥1.5 mg/dL	528	(5.1)	294	(2.3)	573	(2.7)	434	(3.5)	<0.0001
Estimated GFR, ml/min, Mean (SD)	75.89	(31.3)	78.25	(40.0)	75.97	(36.0)	75.87	(40.0)	<0.0001
Chronic kidney disease*	782	(7.5)	381	(3.0)	767	(3.7)	636	(5.1)	<0.0001
Smoking status									
Current smoker	864	(8.3)	895	(7.1)	1,364	(6.5)	722	(5.8)	<0.0001
Former smoker	1,618	(15.5)	2,123	(16.9)	3,293	(15.7)	1,872	(15.0)	
Non smoker	4,215	(40.5)	5,559	(44.1)	9,449	(45.0)	5,572	(44.6)	
Unknown	3,712	(35.7)	4,016	(31.9)	6,894	(32.8)	4,336	(34.7)	
Medication use at baseline									
Aspirin	1,819	(17.5)	1,193	(9.5)	1,943	(9.3)	1,153	(9.2)	<0.0001
ADP receptor inhibitors	976	(9.4)	647	(5.1)	1,047	(5.0)	780	(6.2)	<0.0001
β-blockers	5,073	(48.7)	6,158	(48.9)	10,161	(48.4)	6,542	(52.3)	<0.0001
Calcium-channel blockers	4,021	(38.6)	4,966	(39.4)	8,131	(38.7)	5,191	(41.5)	<0.0001
ACE inhibitors or ARBs	5,362	(51.5)	6,695	(53.2)	11,457	(54.6)	6,466	(51.7)	<0.0001
Statins	4,817	(46.3)	6,361	(50.5)	9,759	(46.5)	6,168	(49.3)	<0.0001
Digoxin	2,249	(21.6)	2,270	(18.0)	4,091	(19.5)	2,032	(16.3)	<0.0001
Dose of NOACs									
Standard dose			3,138	(24.9)	8,601	(41.0)	4,661	(37.3)	
Low dose			9,455	(75.1)	12,399	(59.0)	7,841	(62.7)	
평균 추적관찰기간(개월)									
Death, Mean (SD)	14.83	(5.8)	15.68	(5.7)	14.71	(5.7)	13.69	(5.8)	
Stroke or systemic embolism, Mean (SD)	14.37	(6.1)	15.30	(6.0)	14.38	(6.0)	13.39	(6.0)	
Ischemic stroke, Mean (SD)	14.42	(6.1)	15.32	(6.0)	14.40	(6.0)	13.41	(6.0)	

ACE, denotes angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; TIA, transient ischemic attack; TE, thromboembolism. *상병코드(ICD-10 code): N18, N19

표 32. [항응고제] 성향점수 보정 후 연구대상자의 기저특성(Balance Table)

Characteristics	Warfarin (n=10,409)		Rivaroxaban (n=21,000)		Apixaban (n=12,502)		Standard Mean Difference			
					A vs. D	A vs. R	A vs. W	D vs. R	D vs. W	R vs. W
Age, mean	70.58	70.55	70.64	70.66	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01
Sex, male	0.45	0.44	0.44	0.44	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01
Clinical risk factor or comorbidities										
Diabetes mellitus	0.48	0.48	0.47	0.48	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00
Hypertension	0.87	0.87	0.87	0.87	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00
Stroke/ TIA/ TE	0.25	0.24	0.24	0.24	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01
Congestive heart failure	0.20	0.19	0.19	0.19	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
Vascular disease	0.11	0.11	0.11	0.11	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
Charlson comorbidity index, Mean	1.21	1.20	1.21	1.20	0.01	0.00	0.01	0.02	0.02	0.01
CHA ₂ DS ₂ -VASC score, Mean	3.38	3.37	3.38	3.38	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00
Modified HAS-BLED, Mean	2.46	2.45	2.45	2.44	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01
Chronic kidney disease*	0.04	0.04	0.04	0.04	0.01	0.01	0.03	0.00	0.02	0.03
Smoking, Current	34.53	34.49	34.17	33.70	0.02	0.01	0.02	0.01	0.00	0.01
Medication use at baseline										
Aspirin	0.12	0.11	0.11	0.11	0.01	0.00	0.02	0.00	0.02	0.02
ADP receptor inhibitors	0.06	0.05	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.02
β-blockers	0.48	0.49	0.48	0.49	0.00	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
Calcium-channel blockers	0.40	0.40	0.39	0.40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ACE inhibitors or ARBs	0.53	0.53	0.53	0.53	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
Statins	0.48	0.49	0.48	0.49	0.00	0.01	0.02	0.01	0.01	0.00
Digoxin	0.18	0.17	0.18	0.17	0.00	0.01	0.01	0.02	0.02	0.00

A, Apixaban; D, Dabigatran; R, Rivaroxaban, W, Warfarin; ADP, Adrenaline diphosphate; ACE, Angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker;

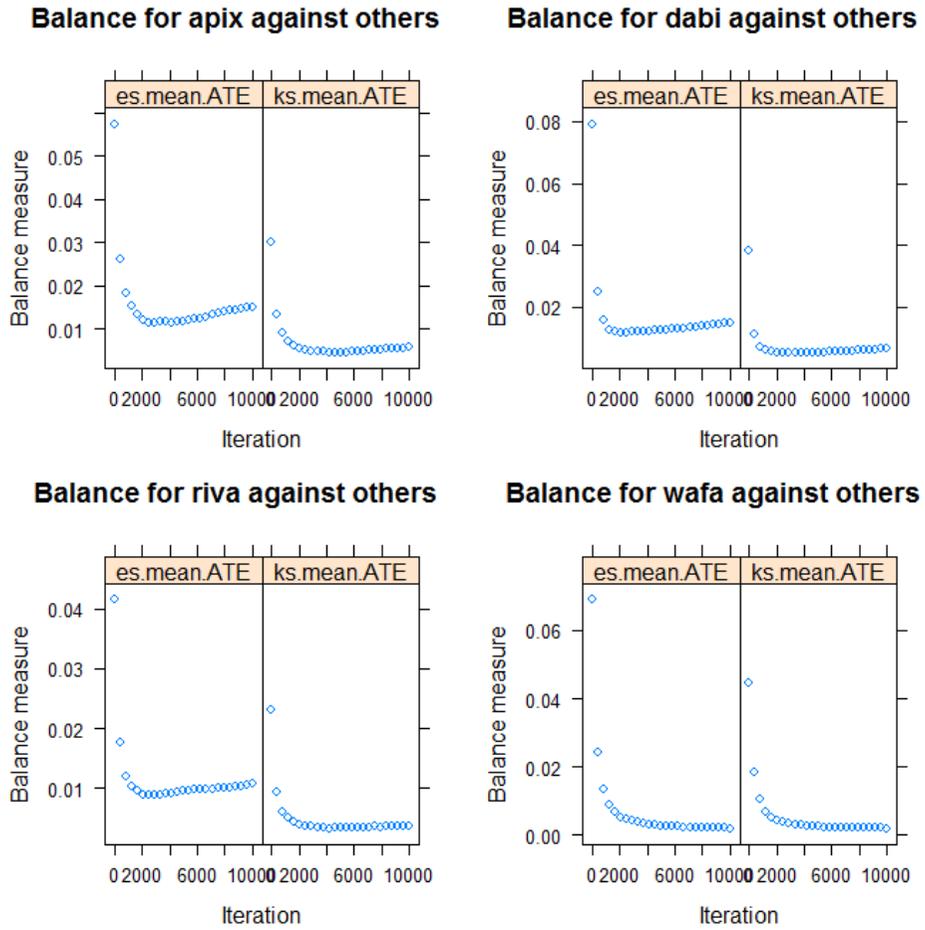


그림 20. 성향점수 보정 후 항응고제 사용군별 balance measure

2.4. 항응고제 사용에 따른 임상결과

가. 효과성 결과(Effectiveness Outcomes)

연구기간동안 와파린, 다비가트란, 리바룩사반, 아픽사반군에서 ischemic stroke or systemic embolism 신환자는 각각 459명, 458명, 703명, 388명이었다. Ischemic stroke or systemic embolism 발생률은 와파린군이 100 person-year 당 3.73명으로 다비가트란 100 person-year 당 2.89명, 리바룩사반 100 person-year 당 2.83명, 아픽사반 100 person-year 당 2.82명 보다 높았다. 전체 사망률 역시 와파린군이 100 person-year 당 4.74명으로 다른 NOAC군들에 비해 높았다.

효과성에 대한 카플란 마이어 그림은 그림 21과 같다. 모든 효과성 결과지표에 있어서, 와파린군과 NOAC군의 누적발생률은 통계적으로 차이가 있었다(log-rank test p-value <.05).

표 33. [항응고제] 약물별 임상사건 발생(전체대상자): 효과성 결과

Outcomes	Warfarin (n=10,409)		Dabigatran (n=12,593)		Rivaroxaban (n=21,000)		Apixaban (n=12,502)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	459	3.73	458	2.89	703	2.83	388	2.82
All-cause death	602	4.74	553	3.41	978	3.85	583	4.14
Cardiovascular death	297	2.35	246	1.52	434	1.71	262	1.86
Ischemic stroke	403	3.27	441	2.78	651	2.62	369	2.68
Systemic embolism	59	0.47	19	0.12	56	0.22	21	0.15
Myocardial infarction	111	0.88	88	0.54	164	0.65	77	0.55

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

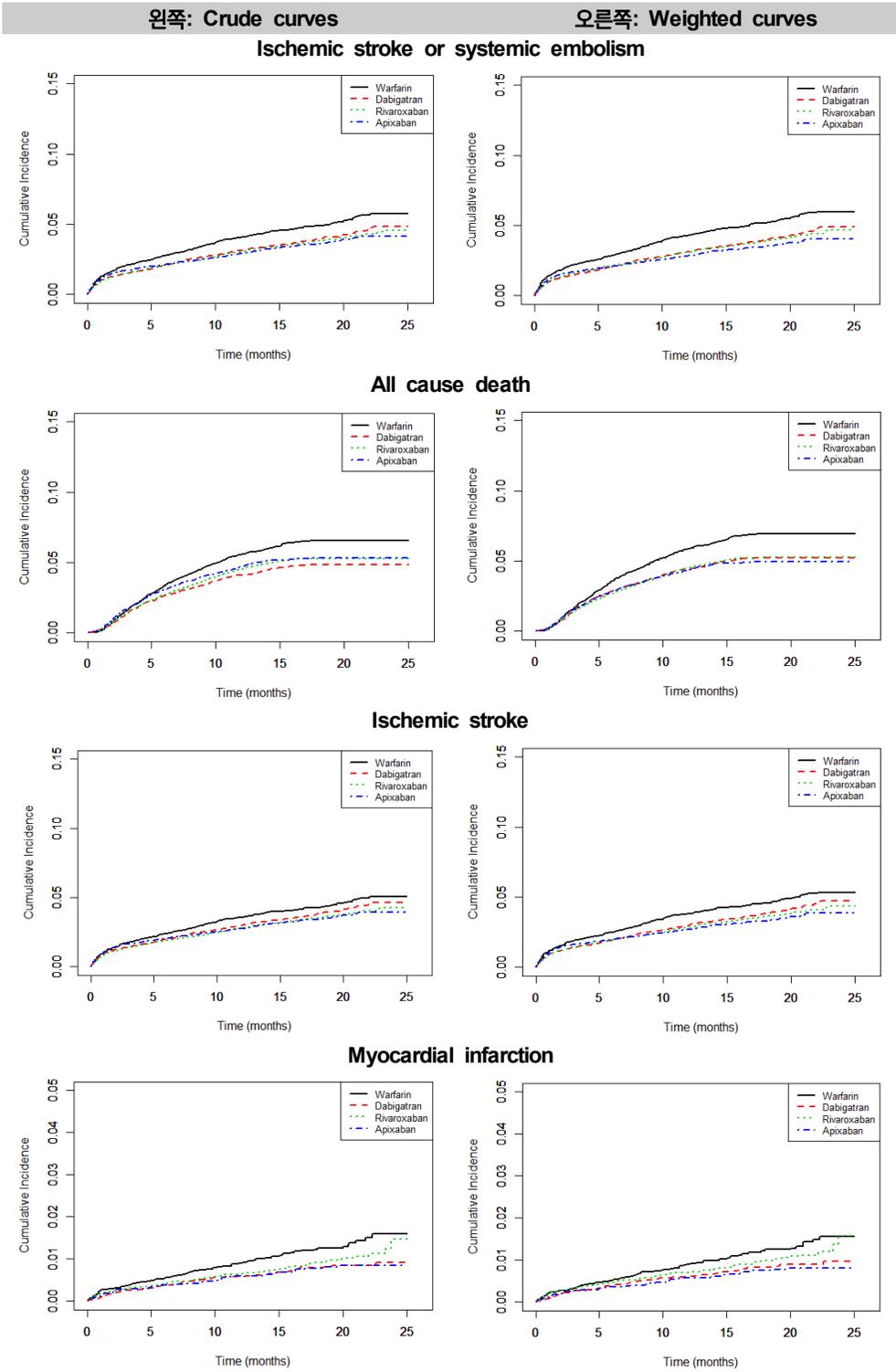


그림 21. 항응고제 사용군별 누적발생률(Kaplan-Meier curve): 효과성 결과지표

세 종류의 NOAC은 모두 와파린에 비해 우수한 혈전색전증에 대한 예방 효과 및 사망률의 감소를 보였다. 다비가트란(HR 0.76, 95% CI 0.66~0.87), 리바록사반(HR 0.74, 95% CI 0.65~0.83), 아픽사반(HR 0.68, 95% CI 0.59~0.78) 각각의 경우에도 와파린에 비해 ischemic stroke or systemic embolism 위험이 낮았다.

모든 NOAC은 와파린에 비해 일차 효과성 지표인 ischemic stroke or systemic embolism (HR 0.72, 95% CI 0.65~0.81) 뿐 아니라 전체 사망률(HR 0.75, 95% CI 0.68~0.82), 허혈성 뇌졸중(HR 0.77, 95% CI 0.74~0.81), 색전증(HR 0.36, 95% CI 0.31~0.42), 심근경색(HR 0.70, 95% CI 0.63~0.77) 위험이 모두 낮았다.

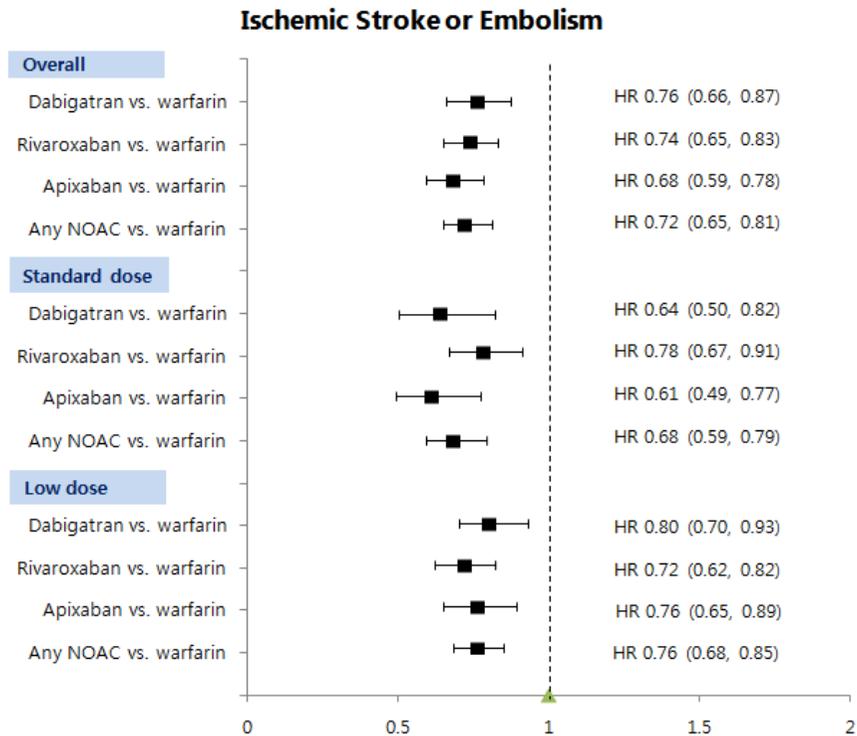


그림 22. [항응고제] 허혈성 뇌졸중 또는 색전증 발생위험도

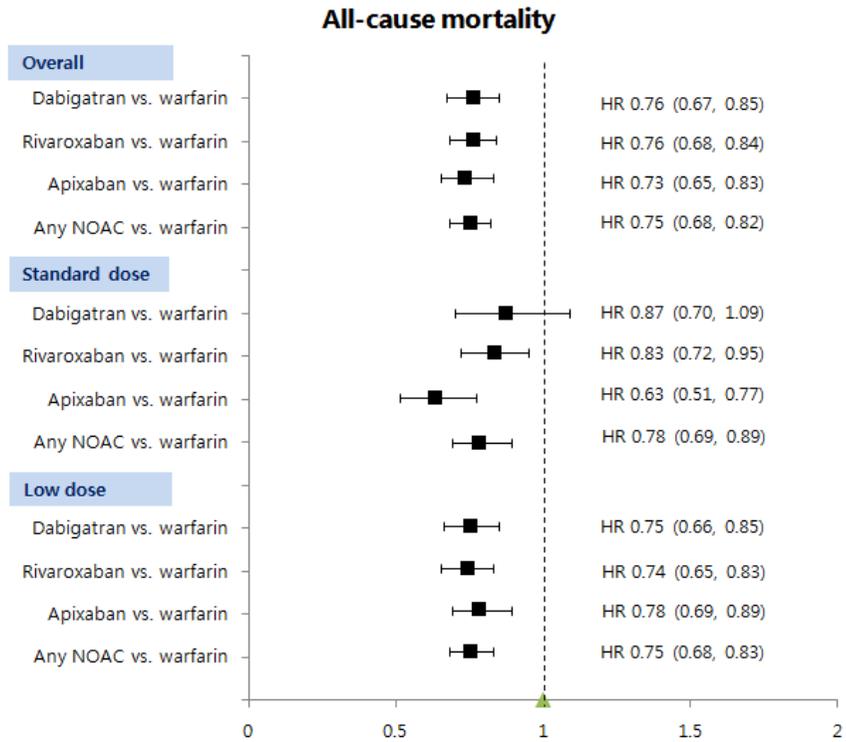


그림 23. [항응고제] 전체 사망 위험도

표 34. [항응고제] 전체대상자의 항응고제 사용별 발생위험도: 효과성 결과

	Ischemic stroke or systemic embolism		Death		Cardiovascular death		Ischemic stroke		Embolism		Myocardial infarction	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Any NOAC vs. Warfarin	0.72	(0.65, 0.81)	0.75	(0.68, 0.82)	0.65	(0.57, 0.74)	0.77	(0.74, 0.81)	0.36	(0.31, 0.42)	0.70	(0.63, 0.77)
Dabigatran vs. Warfarin	0.76	(0.66, 0.87)	0.76	(0.67, 0.85)	0.65	(0.55, 0.78)	0.82	(0.77, 0.87)	0.27	(0.21, 0.34)	0.67	(0.59, 0.76)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.74	(0.65, 0.83)	0.76	(0.68, 0.84)	0.66	(0.57, 0.77)	0.77	(0.72, 0.82)	0.50	(0.41, 0.61)	0.82	(0.72, 0.92)
Apixaban vs. Warfarin	0.68	(0.59, 0.78)	0.73	(0.65, 0.83)	0.63	(0.53, 0.75)	0.73	(0.68, 0.78)	0.32	(0.25, 0.40)	0.61	(0.53, 0.69)
Rivaroxaban vs. Dabigatran	0.97	(0.86, 1.10)	1.00	(0.90, 1.11)	1.01	(0.86, 1.19)	0.94	(0.88, 1.00)	1.89	(1.45, 2.47)	1.21	(1.06, 1.39)
Apixaban vs. Dabigatran	0.90	(0.78, 1.03)	0.97	(0.86, 1.09)	0.97	(0.81, 1.15)	0.89	(0.83, 0.95)	1.19	(0.89, 1.61)	0.90	(0.78, 1.04)
Apixaban vs. Rivaroxaban	0.92	(0.81, 1.05)	0.97	(0.87, 1.08)	0.96	(0.82, 1.12)	0.95	(0.89, 1.02)	0.63	(0.49, 0.82)	0.74	(0.65, 0.85)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

나. 안전성 결과(Safety Outcomes)

연구기간동안 와파린, 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반군에서 주요 출혈(major bleeding)이 새롭게 발생한 환자는 각각 324명, 328명, 632명, 257명이었다. 주요 출혈 발생률은 와파린군이 100 person-year 당 2.60명으로 다비가트란 100 person-year 당 2.05명, 리바록사반 100 person-year 당 2.53명, 아픽사반 100 person-year 당 1.85명 보다 높거나 비슷한 수준이었다.

안전성에 대한 카플란 마이어 그림은 그림 24와 같다. 모든 안전성 결과지표에 있어서, 와파린군과 NOAC군의 누적발생률은 통계적으로 차이가 있었다(All log-rank test p-value <.05).

표 35. [항응고제] 약물별 임상사건 발생(전체대상자): 안전성 결과

Outcomes	Warfarin (n=10,409)		Dabigatran (n=12,593)		Rivaroxaban (n=21,000)		Apixaban (n=12,502)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Safety Outcomes								
Any bleeding	1,717	15.17	1,869	12.71	3,458	15.22	1,518	11.71
Major bleeding	324	2.60	328	2.05	632	2.53	257	1.85
Intracranial bleeding	54	0.43	38	0.23	93	0.37	60	0.43
Gastro-intestinal bleeding	475	3.86	633	4.02	995	4.05	474	3.45

IR, incidence rate per 100 person-years

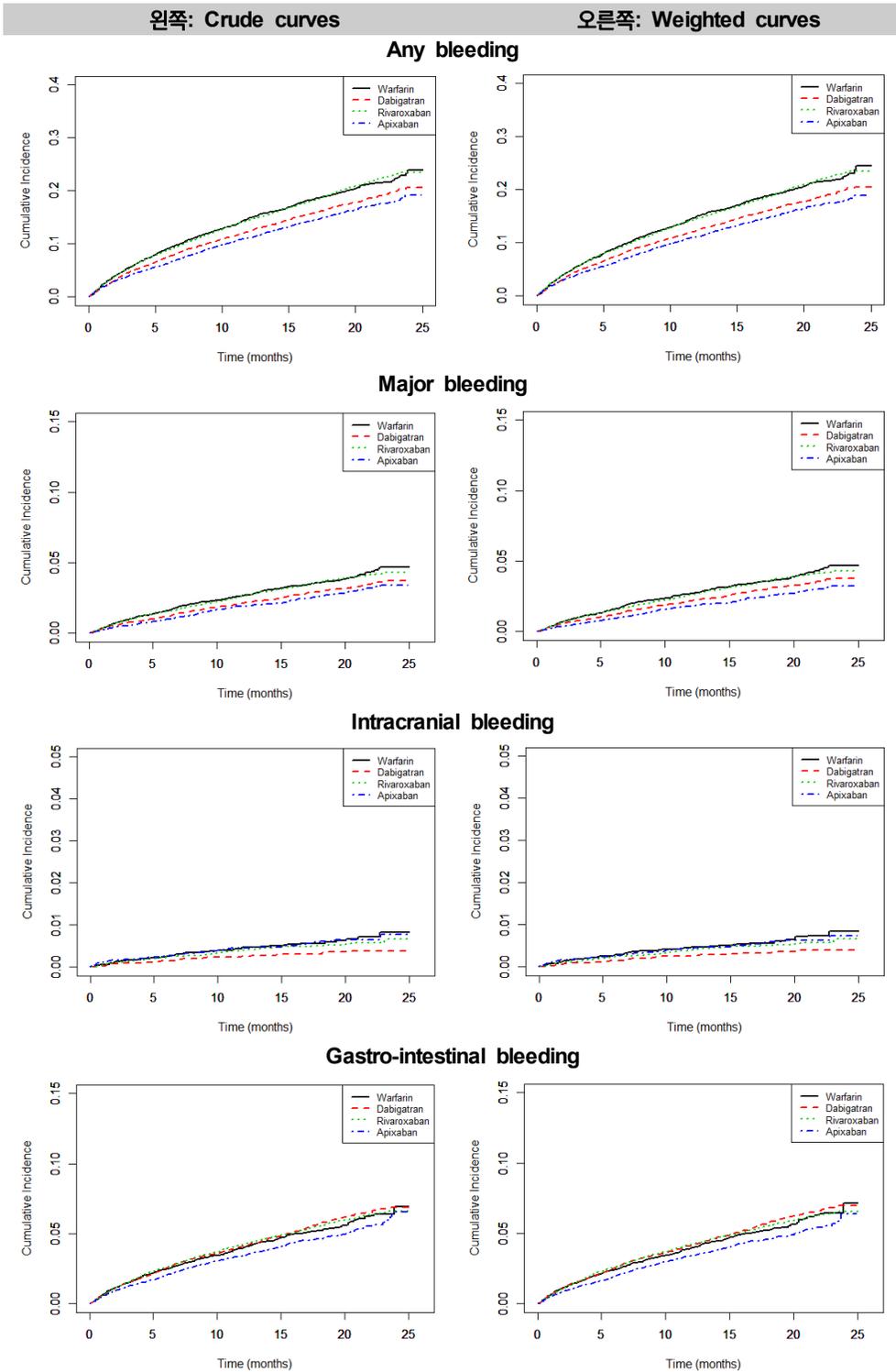


그림 24. 항응고제 사용군별 누적발생률(Kaplan-Meier curve): 안전성 결과지표

안전성 측면에서도 NOAC은 와파린에 비해 주요 출혈 위험이 낮았다(HR 0.82, 95% CI 0.72~0.93). 다비가트란(HR 0.81, 95% CI 0.69~0.95), 아픽사반(HR 0.67, 95% CI 0.56~0.79) 각각의 경우에도 와파린에 비해 출혈 위험이 낮았으나, 리바록사반은 와파린과 출혈 위험이 통계적으로 차이가 없었다(HR 0.67, 95% CI 0.56~0.79).

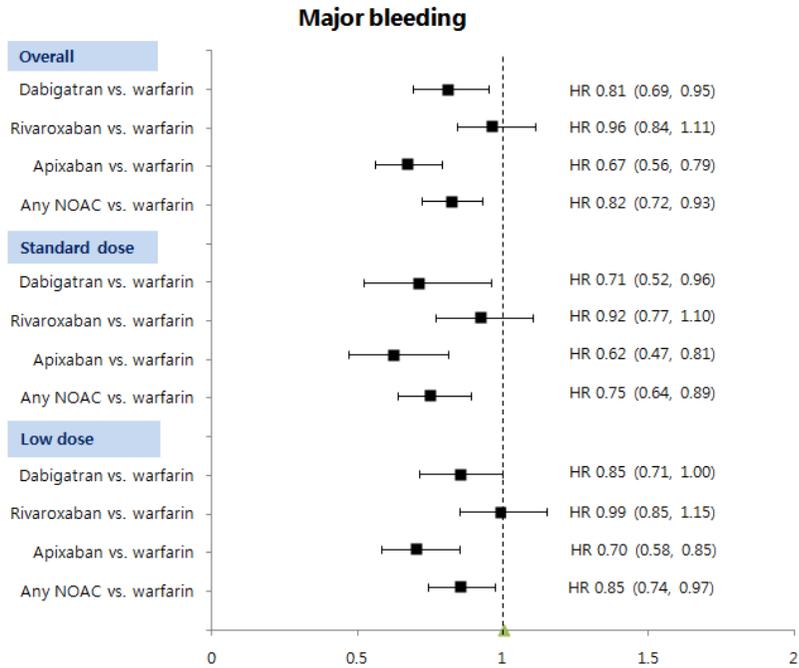


그림 25. [항응고제] 주요 출혈 발생위험도

표 36. [항응고제] 전체대상자의 항응고제 사용별 발생위험도: 안전성 결과

	Any bleeding		Major bleeding		Intracranial bleeding		Gastrointestinal bleeding	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Any NOAC vs. Warfarin	0.87	(0.82, 0.92)	0.82	(0.72, 0.93)	0.76	(0.55, 1.05)	0.99	(0.89, 1.10)
Dabigatran vs. Warfarin	0.84	(0.78, 0.90)	0.81	(0.69, 0.95)	0.55	(0.36, 0.85)	1.06	(0.94, 1.21)
Rivaroxaban vs. Warfarin	1.00	(0.94, 1.06)	0.96	(0.84, 1.11)	0.83	(0.59, 1.18)	1.04	(0.93, 1.17)
Apixaban vs. Warfarin	0.76	(0.70, 0.81)	0.67	(0.56, 0.79)	0.92	(0.63, 1.35)	0.86	(0.76, 0.99)
Rivaroxaban vs. Dabigatran	1.19	(1.12, 1.26)	1.19	(1.04, 1.36)	1.51	(1.03, 2.21)	0.98	(0.88, 1.08)
Apixaban vs. Dabigatran	0.90	(0.84, 0.96)	0.82	(0.70, 0.97)	1.68	(1.11, 2.53)	0.81	(0.72, 0.92)
Apixaban vs. Rivaroxaban	0.76	(0.71, 0.81)	0.69	(0.60, 0.80)	1.11	(0.80, 1.54)	0.83	(0.74, 0.93)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

2.5. 하위그룹 및 민감도 분석결과

가. 하위그룹 분석: 항응고제 용량별

항응고제 용량에 따라 구분하여 분석한 결과, 표준용량과 저용량 사용군 모두에서 NOAC이 와파린에 비해 효과적이고 안전하였다. 표준용량군에서 ischemic stroke or systemic embolism (HR 0.68, 95% CI 0.59~0.79), 주요 출혈(HR 0.75, 95% CI 0.64~0.89) 위험이 낮았으며, 저용량군에서도 ischemic stroke or systemic embolism (HR 0.76, 95% CI 0.68~0.85), 주요 출혈(HR 0.85, 95% CI 0.74~0.97) 위험이 낮았다.

일차 효과성 지표인 ischemic stroke or systemic embolism은 특히 표준용량(HR 0.68, 95% CI 0.59~0.79)을 사용한 환자 군에서 저용량(HR 0.76, 95% CI 0.68~0.85) 사용군 보다 와파린에 비해 NOAC이 favor 한 경향이 있는 것으로 분석되었다.

표 37. [항응고제] 하위그룹 분석: 용량별 연구대상자의 기저특성

Characteristics	Warfarin (n=10,409)		Standard Dose of NOACs (n=16,400)		Low Dose of NOACs (n=29,695)		P value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Age							
Mean (SD)	70.8	(11.0)	70.3	(9.0)	75.6	(8.3)	<0.0001
Age ≥65	7,953	(76.4)	12,962	(79.0)	27,240	(91.7)	<0.0001
Age ≥75	4,298	(41.3)	5,508	(33.6)	17,580	(59.2)	<0.0001
Sex							
Male	5,617	(54.0)	9,272	(56.5)	14,145	(47.6)	<0.0001
Female	4,792	(46.0)	7,128	(43.5)	15,550	(52.4)	
BMI							
Mean (SD)	24.4	(2.8)	25.0	(3.0)	24.4	(2.8)	0.2507
Clinical risk factor or comorbidities							
Diabetes mellitus	5,034	(48.4)	7,742	(47.2)	13,190	(44.4)	<0.0001
Hypertension	9,022	(86.7)	14,267	(87.0)	25,869	(87.1)	0.5158
Stroke/TIA/TE	1,587	(15.3)	2,085	(12.7)	3,342	(11.3)	<0.0001
Congestive heart failure	2,371	(22.8)	2,936	(17.9)	6,204	(20.9)	<0.0001
Vascular disease	1,337	(12.8)	1,744	(10.6)	3,641	(12.3)	<0.0001
Prior PCI	139	(1.3)	196	(1.2)	367	(1.2)	0.5938
Prior CABG	14	(0.1)	26	(0.2)	36	(0.1)	0.5785

Characteristics	Warfarin (n=10,409)		Standard Dose of NOACs (n=16,400)		Low Dose of NOACs (n=29,695)		P value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Charlson comorbidity index							
Mean (SD)	1.25	(0.6)	1.18	(0.6)	1.20	(0.6)	0.0001
0	873	(8.4)	1,734	(10.6)	2,963	(10.0)	
1~2	9,351	(89.8)	14,422	(87.9)	26,329	(88.7)	<0.0001
≥3	185	(1.8)	244	(1.5)	403	(1.4)	
CHA₂DS₂-VAsC score							
Mean (SD)	3.49	(1.2)	3.31	(1.1)	3.78	(1.2)	<0.0001
2~4	8,142	(78.2)	13,761	(83.9)	21,495	(72.4)	<0.0001
5~9	2,267	(21.8)	2,639	(16.1)	8,200	(27.6)	
Modified HAS-BLED score							
Mean (SD)	2.55	(1.0)	2.39	(0.9)	2.59	(0.9)	0.4389
0~2	5,120	(49.2)	9,241	(56.4)	14,367	(48.4)	
3	3,567	(34.3)	5,270	(32.1)	10,887	(36.7)	<0.0001
≥4	1,722	(16.5)	1,889	(11.5)	4,441	(15.0)	
Renal disease							
Serum creatinine, mg/dL, Mean (SD)	1.00	(0.9)	0.94	(0.3)	0.96	(0.3)	<0.0001
Serum creatinine ≥1.5 mg/dL	528	(5.1)	304	(1.9)	997	(3.4)	<0.0001
Estimated GFR, ml/min, Mean (SD)	75.89	(31.3)	79.57	(41.3)	74.91	(36.3)	0.0392
Chronic kidney disease*	782	(7.5)	376	(2.3)	1,408	(4.7)	<0.0001
Smoking status							
Current smoker	864	(8.3)	1,436	(8.8)	1,545	(5.2)	
Former smoker	1,618	(15.5)	3,093	(18.9)	4,195	(14.1)	
Non smoker	4,215	(40.5)	7,405	(45.2)	13,175	(44.4)	<0.0001
Unknown	3,712	(35.7)	4,466	(27.2)	10,780	(36.3)	
Medication use at baseline							
Aspirin	1,819	(17.5)	1,265	(7.7)	3,024	(10.2)	<0.0001
ADP receptor inhibitors	976	(9.4)	561	(3.4)	1,913	(6.4)	<0.0001
β-blockers	5,073	(48.7)	7,951	(48.5)	14,910	(50.2)	0.0005
Calcium-channel blockers	4,021	(38.6)	6,543	(39.9)	11,745	(39.6)	0.1107
ACE inhibitors or ARBs	5,362	(51.5)	8,805	(53.7)	15,813	(53.3)	0.0015
Statins	4,817	(46.3)	8,128	(49.6)	14,160	(47.7)	<0.0001
Digoxin	2,249	(21.6)	2,543	(15.5)	5,850	(19.7)	<0.0001

ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin II receptor blocker, NOAC non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *상병코드(ICD-10 code): N18, N19

표 38. [항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(표준용량)

Outcomes	Warfarin (n=10,409)		Dabigatran (n=3,138)		Rivaroxaban (n=8,601)		Apixaban (n=4,661)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	459	3.73	84	2.15	288	2.74	112	2.12
All-cause death	602	4.74	106	2.66	353	3.28	124	2.30
Cardiovascular death	298	2.35	43	1.08	154	1.43	53	0.99
Ischemic stroke	403	3.27	81	2.07	267	2.54	107	2.02
Systemic embolism	59	0.47	3	0.08	22	0.21	6	0.11
Myocardial infarction	111	0.88	12	0.30	46	0.43	14	0.26
Safety Outcomes								
Any bleeding	1,717	15.17	399	10.84	1,411	14.64	557	11.18
Major bleeding	324	2.60	57	1.44	233	2.20	76	1.43
Intracranial bleeding	54	0.43	8	0.20	43	0.40	18	0.34
Gastro-intestinal bleeding	475	3.86	122	3.12	365	3.49	149	2.82

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

표 39. [항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(저용량)

Outcomes	Warfarin (n=10,409)		Dabigatran (n=9,455)		Rivaroxaban (n=12,399)		Apixaban (n=7,841)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	459	3.73	374	3.14	415	2.90	276	3.26
All-cause death	602	4.74	447	3.65	625	4.27	459	5.28
Cardiovascular death	298	2.35	203	1.66	280	1.92	209	2.41
Ischemic stroke	403	3.27	360	3.01	384	2.68	262	3.09
Systemic embolism	59	0.47	16	0.13	34	0.23	15	0.17
Myocardial infarction	111	0.88	76	0.62	118	0.81	63	0.73
Safety Outcomes								
Any bleeding	1,717	15.17	1,470	13.33	2,047	15.66	961	12.03
Major bleeding	324	2.60	271	2.25	399	2.78	181	2.11
Intracranial bleeding	54	0.43	30	0.25	50	0.34	42	0.49
Gastro-intestinal bleeding	475	3.86	511	4.32	630	4.46	325	3.85

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

표 40. [항응고제] 하위그룹 분석: 항응고제 용량별 효과성 결과

	Ischemic stroke or systemic embolism		Death		Cardiovascular death		Ischemic stroke		Embolism		Myocardial infarction	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
표준용량												
Any NOAC vs. Warfarin	0.68	(0.59, 0.79)	0.78	(0.69, 0.89)	0.65	(0.54, 0.79)	0.72	(0.62, 0.84)	0.38	(0.30, 0.47)	0.55	(0.47, 0.65)
Dabigatran vs. Warfarin	0.64	(0.50, 0.82)	0.87	(0.70, 1.09)	0.67	(0.48, 0.94)	0.69	(0.54, 0.90)	0.21	(0.14, 0.32)	0.54	(0.44, 0.67)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.78	(0.67, 0.91)	0.83	(0.72, 0.95)	0.73	(0.60, 0.90)	0.82	(0.70, 0.97)	0.48	(0.36, 0.65)	0.67	(0.55, 0.82)
Apixaban vs. Warfarin	0.61	(0.49, 0.77)	0.63	(0.51, 0.77)	0.55	(0.40, 0.74)	0.64	(0.51, 0.81)	0.44	(0.32, 0.60)	0.44	(0.35, 0.55)
저용량												
Any NOAC vs. Warfarin	0.76	(0.68, 0.85)	0.75	(0.68, 0.83)	0.66	(0.57, 0.76)	0.81	(0.72, 0.92)	0.38	(0.31, 0.45)	0.78	(0.69, 0.87)
Dabigatran vs. Warfarin	0.80	(0.70, 0.93)	0.75	(0.66, 0.85)	0.66	(0.55, 0.79)	0.87	(0.75, 1.01)	0.30	(0.23, 0.39)	0.72	(0.62, 0.82)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.72	(0.62, 0.82)	0.74	(0.65, 0.83)	0.64	(0.54, 0.76)	0.75	(0.65, 0.87)	0.51	(0.40, 0.63)	0.90	(0.79, 1.03)
Apixaban vs. Warfarin	0.76	(0.65, 0.89)	0.78	(0.69, 0.89)	0.67	(0.56, 0.81)	0.82	(0.69, 0.97)	0.33	(0.25, 0.43)	0.71	(0.61, 0.82)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

표 41. [항응고제] 하위그룹 분석: 항응고제 용량별 안전성 결과

	Any bleeding		Major bleeding		Intracranial bleeding		Gastrointestinal bleeding	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
표준용량								
Any NOAC vs. Warfarin	0.82	(0.77, 0.88)	0.75	(0.64, 0.89)	0.74	(0.50, 1.09)	0.88	(0.77, 1.00)
Dabigatran vs. Warfarin	0.75	(0.67, 0.84)	0.71	(0.52, 0.96)	0.51	(0.24, 1.11)	0.91	(0.74, 1.13)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.98	(0.91, 1.05)	0.92	(0.77, 1.10)	0.92	(0.61, 1.40)	0.95	(0.82, 1.10)
Apixaban vs. Warfarin	0.73	(0.66, 0.81)	0.62	(0.47, 0.81)	0.78	(0.44, 1.38)	0.76	(0.63, 0.92)
저용량								
Any NOAC vs. Warfarin	0.88	(0.83, 0.94)	0.85	(0.74, 0.97)	0.79	(0.56, 1.12)	1.04	(0.93, 1.16)
Dabigatran vs. Warfarin	0.87	(0.81, 0.94)	0.85	(0.71, 1.00)	0.61	(0.38, 0.96)	1.10	(0.97, 1.26)
Rivaroxaban vs. Warfarin	1.01	(0.94, 1.08)	0.99	(0.85, 1.15)	0.77	(0.51, 1.15)	1.09	(0.96, 1.24)
Apixaban vs. Warfarin	0.77	(0.70, 0.83)	0.70	(0.58, 0.85)	1.02	(0.67, 1.57)	0.91	(0.78, 1.05)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

나. 하위그룹 분석: 뇌졸중 과거력 여부

환자들의 뇌졸중 과거력에 따라 효과성 및 안전성을 분석한 결과, 뇌졸중 과거력 여부에 상관없이 세 가지 NOAC은 와파린에 비해 더 안전하고 효과적이었다. 뇌졸중 과거력이 있는 군에서 ischemic stroke or embolism (HR 0.78, 95% CI 0.64~0.94), 전체 사망(HR 0.74, 95% CI 0.62~0.89) 위험이 모두 낮았고, 출혈(HR 0.92, 95% CI 0.71~1.19) 위험도 와파린에 비해 낮은 경향을 보임. 뇌졸중 과거력이 없는 군에서도 ischemic stroke or embolism (HR 0.69, 95% CI 0.61~0.79), 전체 사망률(HR 0.74, 95% CI 0.67~0.83), 출혈(HR 0.78, 95% CI 0.67~0.91) 위험이 모두 낮았다.

표 42. [항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(뇌졸중 과거력이 있는 환자)

Outcomes	Warfarin (n=2,285)		Dabigatran (n=2,571)		Rivaroxaban (n=3,556)		Apixaban (n=2,526)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	157	6.02	144	4.49	208	4.99	129	4.63
All-cause death	175	6.37	162	4.87	232	5.34	160	5.53
Cardiovascular death	75	2.73	76	2.28	121	2.79	77	2.66
Ischemic stroke	148	5.66	140	4.36	193	4.62	125	4.48
Systemic embolism	10	0.37	5	0.15	16	0.37	4	.014
Myocardial infarction	18	0.66	21	0.63	30	0.70	17	0.59
Safety Outcomes								
Any bleeding	363	14.81	405	13.52	611	15.79	333	12.57
Major bleeding	81	3.02	84	2.57	145	3.42	73	2.57
Intracranial bleeding	17	0.62	9	0.27	26	0.60	18	0.63
Gastro-intestinal bleeding	105	3.95	156	4.87	191	4.55	111	3.95

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

표 43. [항응고제] 하위그룹 분석: 약물별 임상사건 발생(뇌졸중 과거력이 없는 환자)

Outcomes	Warfarin (n=8,124)		Dabigatran (n=10,022)		Rivaroxaban (n=17,444)		Apixaban (n=9,976)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	302	3.12	314	2.48	495	2.40	259	2.36
All-cause death	427	4.30	391	3.03	746	3.55	423	3.79
Cardiovascular death	223	2.25	170	1.32	313	1.49	185	1.66
Ischemic stroke	255	2.62	301	2.38	458	2.21	244	2.22
Systemic embolism	49	0.50	14	0.11	40	0.19	17	0.15
Myocardial infarction	93	0.94	67	0.52	134	0.64	60	0.54
Safety Outcomes								
Any bleeding	1,354	15.27	1,464	12.50	2,847	15.11	1,185	11.49
Major bleeding	243	2.49	244	1.92	487	2.35	184	1.66
Intracranial bleeding	37	0.37	29	0.23	67	0.32	42	0.38
Gastro-intestinal bleeding	370	3.84	477	3.81	804	3.94	363	3.33

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

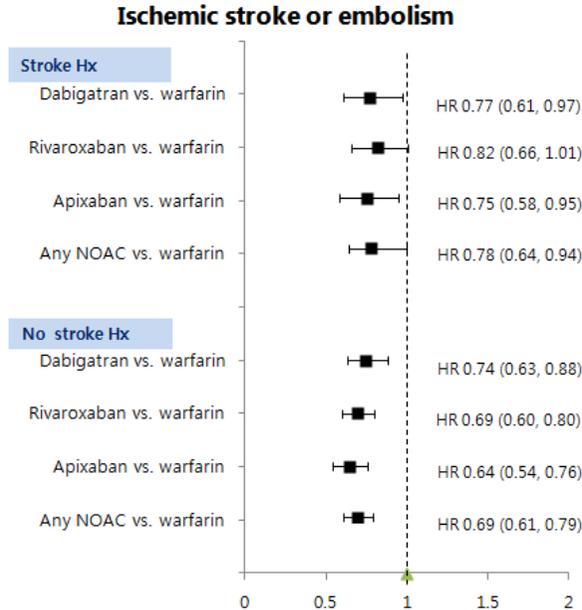


그림 26. [항응고제] 뇌졸중 여부별 허혈성 뇌졸중 또는 색전증 발생위험도

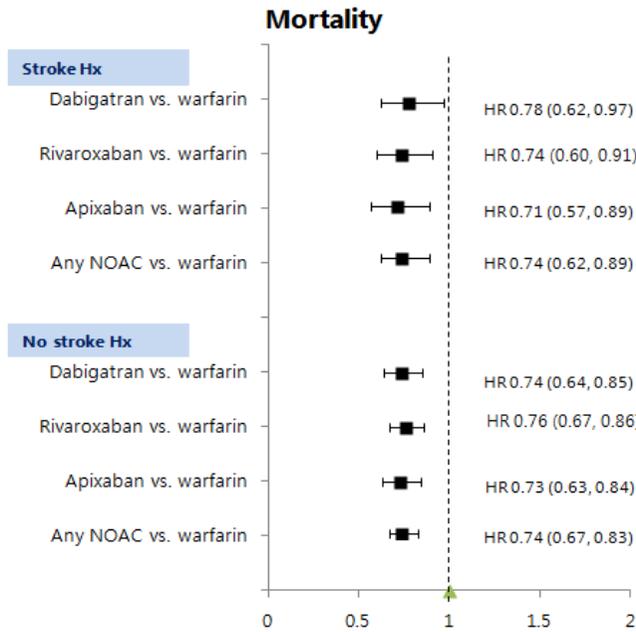


그림 27. [항응고제] 뇌졸중 여부별 전체 사망 위험도

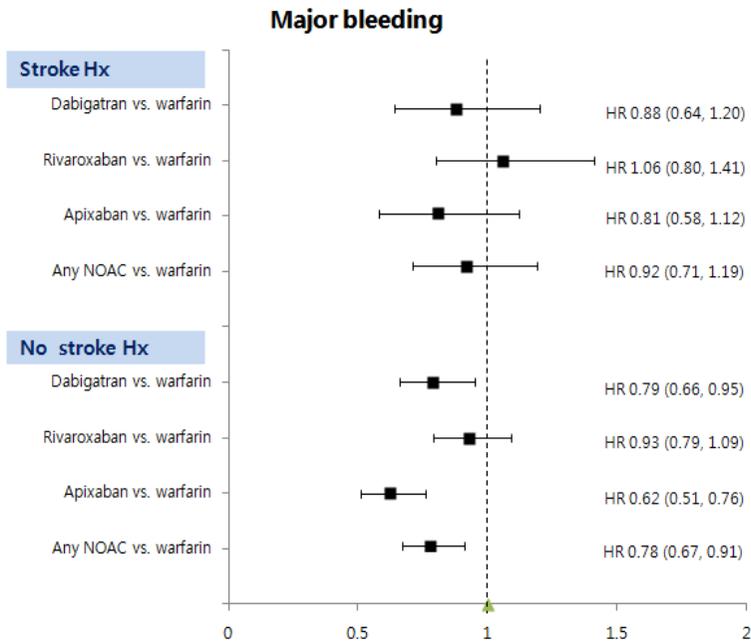


그림 28. [항응고제] 뇌졸중 여부별 주요 출혈 발생위험도

표 44. [항응고제] 하위그룹 분석: 뇌졸중 여부별 효과성 결과

	Ischemic stroke or systemic embolism		Death		Cardiovascular death		Ischemic stroke		Embolism		Myocardial infarction	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
뇌졸중 과거력이 있는 환자(n=10,938)												
Any NOAC vs. Warfarin	0.78	(0.64, 0.94)	0.74	(0.62, 0.89)	0.80	(0.61, 1.05)	0.80	(0.65, 0.97)	0.49	(0.23, 1.07)	1.06	(0.60, 1.87)
Dabigatran vs. Warfarin	0.77	(0.61, 0.97)	0.78	(0.62, 0.97)	0.79	(0.56, 1.09)	0.80	(0.63, 1.02)	0.34	(0.11, 1.03)	1.17	(0.60, 2.29)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.82	(0.66, 1.01)	0.74	(0.60, 0.91)	0.86	(0.64, 1.16)	0.81	(0.65, 1.02)	0.80	(0.35, 1.82)	1.16	(0.62, 2.18)
Apixaban vs. Warfarin	0.75	(0.58, 0.95)	0.71	(0.57, 0.89)	0.76	(0.54, 1.05)	0.77	(0.60, 0.99)	0.33	(0.10, 1.08)	0.83	(0.41, 1.71)
뇌졸중 과거력이 없는 환자(n=45,566)												
Any NOAC vs. Warfarin	0.69	(0.61, 0.79)	0.74	(0.67, 0.83)	0.60	(0.51, 0.70)	0.76	(0.65, 0.87)	0.32	(0.22, 0.48)	0.65	(0.50, 0.84)
Dabigatran vs. Warfarin	0.74	(0.63, 0.88)	0.74	(0.64, 0.85)	0.60	(0.49, 0.73)	0.82	(0.69, 0.98)	0.25	(0.14, 0.46)	0.61	(0.44, 0.85)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.69	(0.60, 0.80)	0.76	(0.67, 0.86)	0.60	(0.50, 0.71)	0.74	(0.63, 0.87)	0.41	(0.27, 0.64)	0.77	(0.58, 1.03)
Apixaban vs. Warfarin	0.64	(0.54, 0.76)	0.73	(0.63, 0.84)	0.59	(0.48, 0.72)	0.70	(0.58, 0.84)	0.31	(0.17, 0.55)	0.56	(0.39, 0.78)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

표 45. [항응고제] 하위그룹 분석: 뇌졸중 여부별 안전성 결과

	Any bleeding		Major bleeding		Intracranial bleeding		Gastrointestinal bleeding	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
뇌졸중 과거력이 있는 환자(n=10,938)								
Any NOAC vs. Warfarin	0.94	(0.83, 1.07)	0.92	(0.71, 1.19)	0.80	(0.45, 1.42)	1.10	(0.88, 1.38)
Dabigatran vs. Warfarin	0.93	(0.80, 1.08)	0.88	(0.64, 1.20)	0.45	(0.20, 1.04)	1.24	(0.96, 1.61)
Rivaroxaban vs. Warfarin	1.06	(0.92, 1.21)	1.06	(0.80, 1.41)	0.96	(0.51, 1.82)	1.10	(0.85, 1.41)
Apixaban vs. Warfarin	0.84	(0.72, 0.98)	0.81	(0.58, 1.12)	0.99	(0.50, 1.98)	0.96	(0.72, 1.26)
뇌졸중 과거력이 없는 환자(n=45,566)								
Any NOAC vs. Warfarin	0.85	(0.80, 0.91)	0.78	(0.67, 0.91)	0.75	(0.51, 1.10)	0.96	(0.85, 1.09)
Dabigatran vs. Warfarin	0.83	(0.76, 0.89)	0.79	(0.66, 0.95)	0.58	(0.35, 0.96)	1.02	(0.89, 1.18)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.99	(0.92, 1.06)	0.93	(0.79, 1.09)	0.77	(0.51, 1.17)	1.03	(0.90, 1.17)
Apixaban vs. Warfarin	0.74	(0.68, 0.80)	0.62	(0.51, 0.76)	0.91	(0.58, 1.45)	0.83	(0.71, 0.97)

*성향점수(multinomial propensity scores) 조정 후

HR, Hazard ratio

다. 민감도 분석: 75세 미만이면서 만성 신장질환이 없는 군

75세 미만이면서 만성 신장질환이 없는 환자에서 분석한 결과, 세 가지 NOAC 모두 와파린에 비해 ischemic stroke or embolism (HR 0.68, 95% CI 0.57~0.80), 전체 사망(HR 0.67, 95% CI 0.55~0.81) 위험이 낮았다. 이는 표준용량 및 저용량으로 나누어 분석하였을 때도 비슷한 경향을 보였다. 하지만, 저용량의 아픽사반을 비교적 젊은 정상 신기능인 환자에서 사용했을 때는 효과성 측면(HR 0.99, 95% CI 0.76~1.28)의 이득이 사라지는 것을 확인할 수 있었다.

표 46. [항응고제] 민감도 분석: 약물별 임상사건 발생(전체)

Outcomes	Warfarin (n=5,759)		Dabigatran (n=6,609)		Rivaroxaban (n=10,103)		Apixaban (n=5,600)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	211	2.99	176	2.05	256	2.07	152	2.36
All-cause death	150	2.07	100	1.14	217	1.72	103	1.57
Cardiovascular death	71	0.98	46	0.53	78	0.62	35	0.53
Ischemic stroke	185	2.61	166	1.93	236	1.90	147	2.28
Systemic embolism	28	0.39	12	0.14	20	0.16	5	0.08
Myocardial infarction	37	0.51	31	0.36	62	0.49	21	0.32
Safety Outcomes								
Any bleeding	908	13.95	895	11.16	1,627	14.32	665	10.92
Major bleeding	141	1.97	103	1.19	207	1.66	82	1.26
Intracranial bleeding	28	0.39	18	0.21	44	0.35	26	0.40
Gastro-intestinal bleeding	221	3.13	252	2.95	378	3.07	176	2.73

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

표 47. [항응고제] 민감도 분석: 약물별 임상사건 발생(표준용량)

Outcomes	Warfarin (n=5,759)		Dabigatran (n=2,302)		Rivaroxaban (n=5,304)		Apixaban (n=3,087)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	211	2.99	46	1.56	143	2.14	60	1.67
All-cause death	150	2.07	33	1.10	107	1.57	41	1.13
Cardiovascular death	71	0.98	16	0.53	39	0.57	14	0.38
Ischemic stroke	185	2.61	44	1.49	132	1.98	57	1.59
Systemic embolism	28	0.39	2	0.07	11	0.16	3	0.08
Myocardial infarction	37	0.51	6	0.20	27	0.40	8	0.22
Safety Outcomes								
Any bleeding	908	13.95	280	10.10	867	14.17	361	10.68
Major bleeding	141	1.97	28	0.94	104	1.55	37	1.02
Intracranial bleeding	28	0.39	7	0.23	25	0.37	13	0.36
Gastro-intestinal bleeding	221	3.13	75	2.54	190	2.86	87	2.43

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

표 48. [항응고제] 민감도 분석: 약물별 임상사건 발생(저용량)

Outcomes	Warfarin (n=5,759)		Dabigatran (n=4,307)		Rivaroxaban (n=4,799)		Apixaban (n=2,513)	
	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR	Events, n	IR
Effectiveness Outcomes								
Ischemic stroke or SE	211	2.99	130	2.31	113	1.98	92	3.23
All-cause death	150	2.07	67	1.16	110	1.89	62	2.11
Cardiovascular death	71	0.98	30	0.52	39	0.67	21	0.72
Ischemic stroke	185	2.61	122	2.16	104	1.82	90	3.16
Systemic embolism	28	0.39	10	0.17	9	0.16	2	0.07
Myocardial infarction	37	0.51	25	0.44	35	0.61	13	0.44
Safety Outcomes								
Any bleeding	908	13.95	615	11.72	760	14.51	304	11.22
Major bleeding	141	1.97	75	1.32	103	1.80	45	1.55
Intracranial bleeding	28	0.39	11	0.19	19	0.33	13	0.45
Gastro-intestinal bleeding	221	3.13	177	3.16	188	3.31	89	3.11

SE, systemic embolism; IR, incidence rate per 100 person-years

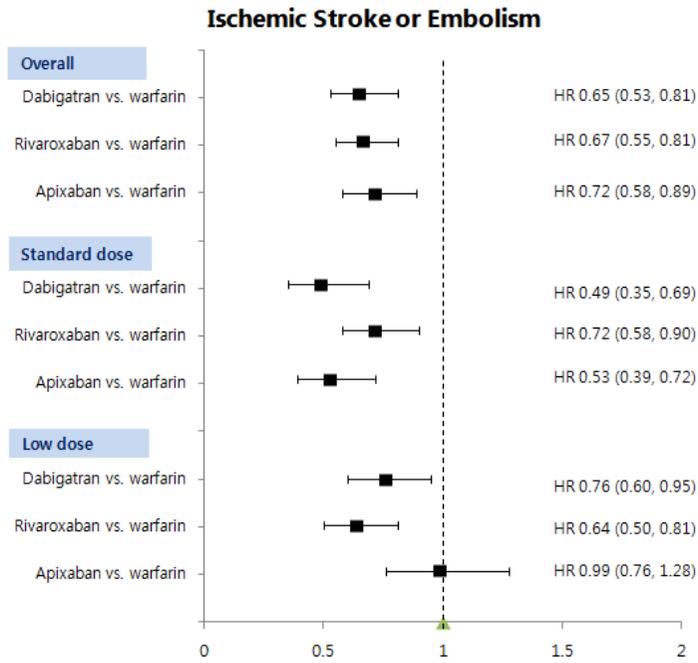


그림 29. [항응고제] 민감도 분석: 허혈성 뇌졸중 또는 색전증 발생위험도

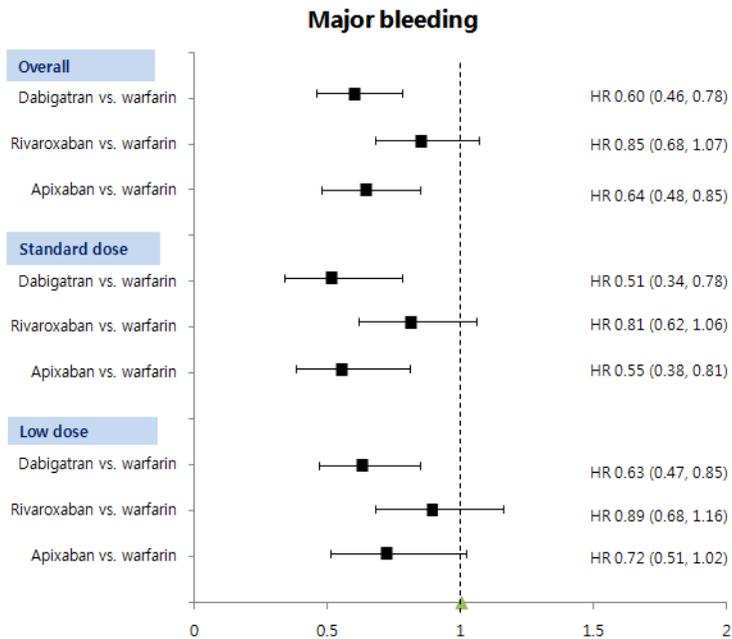


그림 30. [항응고제] 민감도 분석: 주요 출혈 발생위험도

표 49. [항응고제] (민감도 분석) 75세 미만이며서 만성 신장질환이 없는 환자군에서의 발생위험도: 효과성 결과

	Ischemic stroke or systemic embolism		Death		Cardiovascular death		Ischemic stroke		Embolism		Myocardial infarction	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
전체 (n=28,071)												
Any NOAC vs. Warfarin	0.68	(0.57, 0.80)	0.67	(0.55, 0.81)	0.52	(0.39, 0.70)	0.72	(0.60, 0.85)	0.38	(0.23, 0.64)	0.94	(0.62, 1.43)
Dabigatran vs. Warfarin	0.65	(0.53, 0.81)	0.53	(0.41, 0.69)	0.49	(0.33, 0.72)	0.69	(0.55, 0.85)	0.42	(0.21, 0.85)	0.86	(0.51, 1.44)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.67	(0.55, 0.81)	0.77	(0.62, 0.95)	0.58	(0.41, 0.80)	0.69	(0.56, 0.84)	0.48	(0.26, 0.86)	1.23	(0.78, 1.93)
Apixaban vs. Warfarin	0.72	(0.58, 0.89)	0.70	(0.54, 0.91)	0.49	(0.32, 0.75)	0.78	(0.62, 0.97)	0.24	(0.09, 0.64)	0.73	(0.41, 1.29)
표준량 (n=16,452)												
Any NOAC vs. Warfarin	0.58	(0.48, 0.71)	0.63	(0.50, 0.80)	0.53	(0.37, 0.75)	0.61	(0.50, 0.75)	0.30	(0.16, 0.58)	0.71	(0.43, 1.18)
Dabigatran vs. Warfarin	0.49	(0.35, 0.69)	0.58	(0.39, 0.85)	0.57	(0.33, 1.00)	0.53	(0.37, 0.74)	0.18	(0.04, 0.78)	0.64	(0.26, 1.59)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.72	(0.58, 0.90)	0.76	(0.59, 0.99)	0.60	(0.40, 0.89)	0.74	(0.59, 0.94)	0.49	(0.24, 1.01)	0.93	(0.55, 1.60)
Apixaban vs. Warfarin	0.53	(0.39, 0.72)	0.56	(0.39, 0.81)	0.40	(0.22, 0.73)	0.56	(0.41, 0.77)	0.23	(0.07, 0.79)	0.55	(0.25, 1.21)
저용량 (n=17,378)												
Any NOAC vs. Warfarin	0.79	(0.66, 0.95)	0.71	(0.57, 0.89)	0.55	(0.39, 0.76)	0.84	(0.69, 1.02)	0.42	(0.23, 0.75)	1.09	(0.71, 1.68)
Dabigatran vs. Warfarin	0.76	(0.60, 0.95)	0.52	(0.39, 0.70)	0.46	(0.30, 0.72)	0.79	(0.62, 1.00)	0.56	(0.27, 1.20)	1.01	(0.59, 1.73)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.64	(0.50, 0.81)	0.79	(0.61, 1.02)	0.59	(0.39, 0.89)	0.66	(0.51, 0.84)	0.50	(0.23, 1.09)	1.35	(0.83, 2.19)
Apixaban vs. Warfarin	0.99	(0.76, 1.28)	0.85	(0.62, 1.16)	0.60	(0.36, 1.00)	1.09	(0.84, 1.43)	0.17	(0.04, 0.71)	0.92	(0.47, 1.81)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

표 50. [항응고제] (민감도 분석) 75세 미만이며서 만성 신장질환이 없는 환자군에서의 발생위험도: 안전성 결과

	Any bleeding		Major bleeding		Intracranial bleeding		Gastrointestinal bleeding	
	HR*	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
전체(n=28,071)								
Any NOAC vs. Warfarin	0.83	(0.77, 0.90)	0.69	(0.56, 0.86)	0.81	(0.52, 1.27)	0.88	(0.75, 1.04)
Dabigatran vs. Warfarin	0.77	(0.70, 0.85)	0.60	(0.46, 0.78)	0.55	(0.30, 1.01)	0.89	(0.74, 1.08)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.98	(0.90, 1.07)	0.85	(0.68, 1.07)	0.92	(0.56, 1.51)	0.94	(0.79, 1.12)
Apixaban vs. Warfarin	0.74	(0.67, 0.83)	0.64	(0.48, 0.85)	0.98	(0.56, 1.70)	0.82	(0.67, 1.01)
표준량(n=16,452)								
Any NOAC vs. Warfarin	0.81	(0.75, 0.89)	0.63	(0.49, 0.80)	0.87	(0.52, 1.44)	0.81	(0.68, 0.97)
Dabigatran vs. Warfarin	0.72	(0.63, 0.83)	0.51	(0.34, 0.78)	0.69	(0.29, 1.67)	0.79	(0.61, 1.04)
Rivaroxaban vs. Warfarin	0.98	(0.89, 1.09)	0.81	(0.62, 1.06)	1.00	(0.57, 1.76)	0.89	(0.73, 1.10)
Apixaban vs. Warfarin	0.73	(0.65, 0.83)	0.55	(0.38, 0.81)	0.91	(0.46, 1.81)	0.75	(0.58, 0.96)
저용량(n=17,378)								
Any NOAC vs. Warfarin	0.85	(0.78, 0.93)	0.75	(0.60, 0.93)	0.81	(0.49, 1.37)	0.93	(0.79, 1.11)
Dabigatran vs. Warfarin	0.80	(0.72, 0.89)	0.63	(0.47, 0.85)	0.56	(0.27, 1.20)	0.92	(0.75, 1.13)
Rivaroxaban vs. Warfarin	1.00	(0.90, 1.10)	0.89	(0.68, 1.16)	0.85	(0.46, 1.54)	1.00	(0.81, 1.23)
Apixaban vs. Warfarin	0.76	(0.66, 0.87)	0.72	(0.51, 1.02)	1.06	(0.54, 2.07)	0.88	(0.68, 1.13)

*성향점수(multinomial propensity scores) 보정 후

HR, Hazard ratio

1. 새로운 항혈소판제

급성관상동맥증후군은 불완전 협심증 및 심근경색증을 포함하는 급성 심장질환으로 국내 사망률의 2~3위를 차지하는 심장사의 주요원인이다. 지난 15년 동안 이러한 급성 관상동맥증후군의 환자들을 대상으로 아스피린과 P2Y₁₂ 수용체 길항제 중 클로피도그렐(clopidogrel; 플라빅스)이 대표적인 항혈소판제로 사용되어 왔다. 하지만 임상현장에서 클로피도그렐은 뛰어난 항지혈작용이 있음에도 불구하고 약물효과 작용의 변이가 환자의 유전자 형태나 특성에 따라 매우 컸으며 이러한 제한점을 극복하고자 새로운 P2Y₁₂ 길항제로 티카그렐러(ticagrelor; 브릴린타) 및 프라스구렐(prasugrel; 에피언트)이 개발되어 임상에서 흔히 사용되었고 국내에서도 이러한 새로운 항혈소판제들이 국내 요양급여개시일인 2012년 7월 1일부터 현재까지 국내 임상에서 활발하게 사용되고 있는 추세이다.

하지만 국내 한국인을 대상으로 기존의 클로피도그렐과 비교하여 새로운 항지혈제인 티카그렐러와 프라스구렐의 안전성 및 효과성을 대규모로 평가한 연구는 전무한 실정이며 서양인에 비하여 출혈의 위험성이 크고 허혈성 임상사건(ischemic events)이 상대적으로 작은 “Asian Paradox” 현상을 감안할 때 국내에서 이에 대한 대규모 연구가 매우 필요한 상황이라고 할 수 있다. 본 연구는 2012년 7월 1일부터 2015년 12월 31일까지 급성관상동맥증후군을 진단받고 P2Y₁₂ 길항제(클로피도그렐, 티카그렐러, 혹은 프라스구렐)를 처방 받은 환자를 연구하여 상대적인 약제의 안전성 및 효과성을 평가하고자 하였다.

항혈소판제의 안전성에 대한 분석결과, 티카그렐러군이 클로피도그렐군에 비해 모든 출혈(any bleeding)의 위험은 30% 높았고, 주요 출혈(major bleeding) 위험은 23% 높았으나 두개내출혈(intracranial bleeding)은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 프라스구렐군은 클로피도그렐군에 비하여 모든 출혈 위험은 1.19배 통계적으로 유의하게 증가하였으나(95% CI 1.03~1.38) 주요 출혈 및 두개내출혈 위험은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 티카그렐러군과 프라스구렐군의 비교분석에서는 안전성 변수에 있어서 통계

학적으로 차이가 있는 소견은 발견되지 않았다. 항혈소판제 사용에 따른 효과성에 대한 분석에서 티카그렐러군이 클로피도그렐군에 비해 주요 심혈관계 복합사건(심혈관 사망, 심근경색, 혹은 뇌졸중)의 발생 위험에는 두 군간 유의한 차이가 없었으나 심혈관계 질환으로 인한 사망은 티카그렐러군에서 유의하게 낮았다(HR 0.68, 95% CI 0.51~0.89). 또한 심혈관질환 사망 및 뇌졸중 발생 위험도 클로피도그렐군에 비해 티카그렐러군에서 낮았다. 이에 반해 프라스그렐군은 클로피도그렐군에 비하여 모든 효과성 지표에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

본 연구는 제한되지 않은 일상진료에서 새로운 항혈소판 약제에 대한 상대적인 안전성 및 효과성에 대한 연구결과가 필요한 상황에서 이번 연구는 후향적 관찰연구의 여러 제한점에도 불구하고 임상적으로 많은 시사점을 보인다고 할 수 있겠다. 본 연구는 무작위 임상연구가 아니므로 통계학적으로 많은 보정을 하였음에도 불구하고 약제간 치료효과(안전성 및 효과성)를 편향(bias) 없이 평가하기에는 여러 가지 어려움이 있지만 기존에서 양인에서 알려진 대규모 임상연구자료에 대한 보완자료로서 급성관상동맥증후군에서 항혈소판제를 선택하거나 처방할 때 실제 임상에서 많은 도움을 줄 것으로 사료된다. 또한 이번 연구와 같이 국민건강보험공단, 건강보험심사평가원, 및 통계청 자료와 같은 빅데이터를 연계하여 여러 가지 새로운 약제에 대한 real world data를 분석함으로써 실제 임상에서 한국인을 대상으로 새로운 약제의 안전성 및 효과성에 대하여 임상적으로 중요한 메시지를 보여준 연구라고 할 수 있다.

2. 새로운 항응고제

본 연구에서 관찰된 주요 관찰 들은 다음과 같다 1) 세 종류의 NOAC은 모두 와파린에 비교해 우수한 혈전색전증에 대한 예방 효과 및 사망률의 감소를 보였다; 2) 이러한 효과성 지표들은 특히 표준용량을 사용한 환자 군에서 저용량 사용군 보다 favor하게 관찰되었다; 3) 특히 저용량의 아픽사반을 비교적 젊은 정상 신기능인 환자에서 사용했을 때는 효과성 측면의 이득이 사라지는 것을 확인할 수 있었다; 4) 안전성 측면에서 리바록사반은 다른 NOAC 들에 비해 다소 높은 출혈 경향을 보이기는 하였으나, 모든 NOAC들은 와파린에 비해 우수한 안전성을 보여 주었다.

본 연구는 전 국민의 건강 보험 자료를 대상으로 한 연구로서 기존의 빅데이터 연구들에 비해 여러 가지 장점들을 가지고 있다. 우리나라는 모든 환자들이 의무적으로 건강 보험 적용 대상이 되는 국가이므로, 모든 환자의 사망 및 상병들에 대한 정보를 분실 없

이 얻을 수 있다는 점이 가장 큰 장점이다. 또한, 연구의 주 결과인 혈전색전증 질환의 경우는 이미 기존에 충분히 타당도가 확인 된 바 있으며, 기존에 발표된 주요 선행문헌들과 같이 영상 검사를 통해 확인된 상병들을 사용하여 외국 연구들에 비해 충분한 정확성을 확보하였다. 또한 우리나라는 2015년 7월을 기점으로 전 국민에 대한 보험 기준이 한꺼번에 확대되어 매우 많은 수의 새로운 약물 사용자(New-drug user)를 확보할 수 있었다는 점은 또 다른 큰 장점이다. 이를 통해 6만명에 달하는 동양인으로 구성된 새로운 약물 사용자 집단을 구성할 수 있었으며, 이 집단에서 NOAC의 효과성 및 안전성을 평가하여 보다 일반적으로 적용 가능한(generalizable) 결과를 도출할 수 있었다.

본 연구에서는 세 종류의 NOAC들이 모두 와파린에 비해 우수한 효과성을 보여 주었으며 이는 서양인을 대상으로 한 3상 무작위 배정 연구 및 인구 집단 연구들과 비슷한 결과이다. 본 연구는 한국인을 대상으로 한 대규모 연구로서, 동양인에 대한 NOAC의 효과에 대해서는 아직 까지 자료들이 제한 적임을 고려해 볼 때, 본 연구는 NOAC이 동양인에서도 서양인과 마찬가지로 우수한 효과성을 보임을 확인할 수 있는 중요한 자료이다. 최근 연구들 중 대만의 Chan 등에 의한 인구 집단 연구는 우리와 비슷한 건강보험공단 자료를 사용하여 분석 하였으며, NOAC의 우수한 효과를 보여준 바가 있다. 그러나 Chan 등의 연구에서는 마지막으로 사용한 항응고제를 기준으로 환자들을 구분하고 있어, 새로운 약물 사용자를 기준으로 한 본 연구는 환자 배정의 편향(bias)을 줄일 수 있으며, 더 큰 집단을 대상으로 하고 있어 일반화 할 수 있는 자료일 것으로 기대한다. 국내 데이터로는 건강 보험 확대적용 이전의 자료가 최근 보고된 바 있다(차 등, 2017). 이 연구는 NOAC들이 효과성 면에서는 와파린과 비슷하지만, 안전성 면에서 우월한 경향을 보이고 있어 본 연구와는 다소 다른 경향성을 보인다. 또한, 차 등(2017) 연구는 2015년 7월 이전에 NOAC이 고위험군에서만 보험 적용이 될 때의 자료를 분석한 것으로서, 보험 기준이 확대된 이후 환자들을 분석한 본 연구 결과가 실제 진료 경향(real-world practice)을 더 잘 반영할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 표준용량의 NOAC이 저용량의 NOAC에 비해 더 나은 효과성을 보여 주었다. 동양인에서의 적절한 NOAC 용량에 대해서는 아직 까지 논란이 많으며 특히 저용량 NOAC이 동양인에서 더 적절하다는 연구 결과가 지속적으로 제시되고 있다. 상기 기술한 대만 건강보험 자료에서는 80% 이상의 환자들이 저용량 NOAC을 사용함에도 불구하고 와파린 대비 우수한 효과를 보여 주었으나, 대부분의 대상자가 저용량군으로써 표준용량과 효과를 비교하기엔 제한점이 있었다. 또한 일본에서 시행 된 J-ROCKET 3상 연구에서는 15 mg 리바록사반이 와파린에 비해 비 열등함을 증명하였다. 이와 반대로

서양인을 대상으로 한 연구들에서는 지침에 맞지 않게 저용량을 사용할 경우 혈전색전증 또는 사망률이 증가할 수 있음을 보고한 바 있다. 이런 면에서 우리 연구의 하위 그룹 결과 중에서 75세 미만 이면서 만성 신장질환이 없는 하위 집단 분석은 중요한 의미를 가진다. 이 집단은 일반적으로 표준용량 NOAC을 사용해야 할 집단인데, 이 환자군에서 전반적으로 표준용량에서 저용량에 비해 혈전색전증의 예방 효과 및 사망률 감소 효과가 더 확실하게 나타남을 확인할 수 있었다. 특히, 저용량의 아픽사반군에서는 NOAC의 효과성이 상당부분 감소함을 확인 할 수 있어 이 환자군에서 저용량 NOAC 사용에 주의 를 요함을 알 수 있다. 건강보험 자료를 이용한 연구만으로 결론을 제시하는 데에는 제한이 있지만, 본 연구의 결과로써 임상적 관점에서는 한국인에서도 서양인과 마찬가지로 각 약제의 용량별 기준에 맞는 표준용량을 사용해야 함을 알 수 있었다. 한국인에서 적절한 용량에 대해서는 향후 전향적인 집단 관찰 연구 또는 무작위 배정 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 NOAC은 안전성 측면에서도 좋은 결과를 보였으며 와파린에 비해 유의 하게 출혈 경향을 줄이는 결과를 보였다. 약제 별 특징을 볼 때는 리바룩사반군이 다른 약제들에 비해 조금 높은 출혈 경향을 보였으며, 이는 과거 대규모 연구들과 비슷한 결과이다. 그러나 리바룩사반 역시 와파린에 비해서는 출혈 위험이 비슷하거나 더 안전한 경향을 보여주고 있어 모든 종류의 NOAC이 와파린에 비해 더 안전한 경향을 보이는 것으로 해석 할 수 있다. 약제 용량별 하위 집단을 비교해 볼 때는 표준용량이 저용량에 비해 오히려 출혈 위험성이 더 낮은 경향을 보였다. 이는 아마도 더 취약한(fragile) 환 자들에게 저용량 NOAC을 사용하는 경향을 반영하는 것으로 해석할 수 있으며, 환자들의 기초 특성을 최대한 보정하였음에도 발생할 수 밖에 없는 후향적 관찰 연구의 한계점 으로 생각된다. 그러나 전반적으로 볼 때 모든 종류 및 용량의 NOAC 들은 와파린에 비 해 동등하거나 낮은 출혈 경향성을 보이며, 더 나은 효과성과 함께 종합해 보면 NOAC 은 한국인에서 궁극적으로 좋은 치료 수단이 될 것으로 생각한다.

연구 해석에 있어 몇 가지 제한점이 있으며, 이를 주의하여 해석해야 한다. 관찰 연구 에서 발생할 수 밖에 없는 선택 편향의 문제는 피할 수 없다. 또한 근본적으로 보험 자 료를 이용한 후향적 연구이므로 대략적인 경향을 반영할 수는 있으나 제한된 항목 및 건 강보험 대상자의 특성으로 인해 일부 구체적인 결과를 제시하기에는 한계점이 있다. 특 히 저 용량 NOAC을 사용한 환자에서는 더욱 취약한 환자들이 많이 포함되었을 가능성 이 높으며 이로 인해 효과성 또는 안전성 결과들이 더 좋지 않게 나왔을 가능성도 배제 할 수 없다. 비록 우리가 CHA₂DS₂-VASc score, modified HAS-BLED score,

Charlson comorbidity index, 동반 사용 약제 등 가능한 모든 기초 특성들을 성향점수를 이용하여 보정하기는 하였으나, 기존에 알려지지 않은 혼란 변수에 의해 결과가 영향을 받을 가능성을 배제할 수 없다. 본 연구는 상병 코드를 기초로 질병을 정의하여 사구체 여과율과 같이 NOAC 사용에 결정적인 영향을 주는 변수들에 대해 구체적으로 조사할 수는 없었다. 이 부분은 향후 건강보험공단 검진 자료와 함께 연계하여 추가적인 분석이 필요할 것이다. 또한, 본 연구는 30일 이상 항응고제를 지속적으로 사용하고 항응고제 중복 사용자를 제외한 비교적 동질한 대상자에 대하여 분석한 결과이지만, 약물 순응도 및 복용기간에 따른 추가 분석도 필요할 것으로 생각된다. 또한, 매년 심방세동 환자 및 NOAC 사용환자가 증가하는 것을 감안할 때 치료비용 부담은 간과할 수 없는 부분이며, 추후 한국인에 있어서 효과와 안전성을 지속적으로 모니터링함과 동시에 특정 집단에서의 효과 및 안전성에 대한 연구 및 비용효과측면에서의 추가 연구도 필요할 것이다.

VI

결론 및 정책제언

본 연구는 건강보험 빅데이터를 이용하여 국내 항지혈제 사용현황을 파악하고 새로운 항지혈제(항혈소판제 및 항응고제)의 효과성 및 안전성을 분석하였다. 연도별로 기존 항지혈제의 사용은 점차 감소하였고 새로운 항혈소판제 및 새로운 항응고제(NOAC)의 사용은 점점 증가하였다. 특히, NOAC이 1차 약제로 급여확대(2015.7.)된 이후 NOAC의 사용은 급속도로 증가함을 파악할 수 있었다. 새로운 항혈소판제는 기존 약(클로피도그렐)에 비해 사망 위험 등 효과 측면에서는 유사했으나, 안전성 측면에서는 다소 상이한 결과를 보였다. 특정 항혈소판제의 경우 출혈의 위험이 기존 약에 비해 19~110% 높았으며 이는 환자의 특성 및 위험도에 따른 적절한 약제 선택이 필요함을 시사하는 결과이다. 또한, 세 가지 NOAC들은 한국의 비판막성 심방세동 환자에서 와파린에 비해 우월한 효과성 및 안전성결과를 보였다. 이러한 효과성 및 안전성은 저용량 NOAC군에 비해 표준용량 NOAC을 사용할 때 더욱 잘 나타났다. 따라서 약물 사용 지침에 따른 적절한 용량의 NOAC을 사용하는 것이 궁극적으로 약물의 효과를 최대화 할 수 있을 것으로 기대된다. 본 연구는 후향적 코호트연구로써 여러 가지 극복하기 어려운 연구의 제한점이 있으므로 해석에 주의가 필요하지만 기존에 서양인에서 알려진 많은 임상연구결과가 실제 대규모 한국인 코호트에서도 확인되었다는데 의미가 있다. 또한, 전국민 의료보험체계를 바탕으로 한 한국인 대상 빅데이터 연구를 통하여 새로운 항지혈제의 안전성 및 효과성을 평가함으로써 기존의 외국 가이드라인을 그대로 적용하는 것에 대한 경각심을 불러일으킬 뿐만 아니라 신약 시판 후 신약 개발과정에서 발견치 못한 안전성 및 효과성을 충분히 검토할 것에 대한 필요성을 제기한다는 점에서 연구의 임상적 의의가 매우 크다고 할 수 있다. 향후, 환자의 세부특성 및 위험요인별 항지혈제 약제 사용의 효과 및 안전성을 추가로 연구할 필요가 있으며, 국내 환자자료를 이용한 다른 전향적 연구결과 등이 함께 검토되어야 할 것이다. 국내 실제 임상자료(real world data)에 기반한 연구결과들은 향후 한국인 항지혈제 사용에 관한 임상진료지침에 중요한 근거로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

VII

참고문헌

- 국가통계포털(KOSIS) - 2010년, 2015년 인구총조사 인구수의 평균값
- 박승정. 급성 관동맥 증후군. *Korean Circulation J.* 1998;28(12):2066-75.
- 서울아산병원 심방세동센터 <http://amc-hearthythm.com/fib/atrial/atrialinfo.htm>
- 심혈관연구원. 급성관상동맥증후군 백서(ACS white paper). 2012.02.15. 발행
- 전두수. 급성 관상동맥증후군의 진단과 치료. *J Korean Med Assoc.* 2017;60(7):568-76.
- 정보영. 심방세동의 기전. *대한내과학회지* 2011;81(4):417-422.
- 헬스조선(2015.11.24.)
http://health.chosun.com/site/data/html_dir/2015/11/23/2015112302528.html
- Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: a Large Population-based Study. *Gastroenterology.* 2016 Dec 30. pii: S0016-5085(16)35532-9.
- Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015 Apr 24;350:h1857.
- Alexopoulos, Xanthopoulou, Deftereos, Hamilos, Sitafidis, Kanakakis, Pentara, Vavouranakis, Davlouros, Hahalis, Goudevenos. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: One-year outcomes from the GReek AntiPlatelet Registry (GRAPE). *J Thromb Haemost.* 2016 Jun;14(6):1146-54.
- Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, Bengtson LGS, Chamberlain AM, Norby FL, Lutsey PL. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:834-839.
- Bae JP, Faries DE, Ernst FR, Lipkin C, Zhao Z, Moretz C, Lieu HD, Effron MB. Comparative resource utilization and costs for patients with acute coronary syndrome managed with percutaneous coronary intervention and treated with clopidogrel or prasugrel. *Am J Health-Syst Pharm.* 2016; 73:395-403.
- Bellemain-Appaix A1, Brieger D, Beygui F, et al. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 2;56(19):1542-51.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of

- the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
- Cha MJ, Choi EK, Han KD et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2017;48:3040-3048.
- Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, Tu HT, See LC. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 27;68(13):1389-401.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987;40:373-383.
- Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ, Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2142-2149.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1662-1671.
- Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol*. 2017 Mar 14. doi:10.1007/s00392-017-1098-x.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015;13:2119-2126.
- Karve AM, Seth M, Sharma M, LaLonde T, Dixon S, Wohns D, Gurm HS. Contemporary Use of Ticagrelor in Interventional Practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1502-6.
- Kim MK, Ko MJ, Han JT. Alcohol consumption and mortality from all-cause and cancers among 1.34 million Koreans: the results from the Korea national health insurance corporation's health examinee cohort in 2000. *Cancer Causes & Control* 2010;21:2295-2302.
- Kim TH, Yang PS, Kim D et al. CHA2DS2-VASc Score for Identifying Truly Low-Risk Atrial Fibrillation for Stroke: A Korean Nationwide Cohort Study. *Stroke* 2017;48:2984-2990.
- Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT, Chan KA. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 24;6(4).

- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *Bmj* 2016;353:i3189.
- Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189.
- Larsen TB1, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Effectiveness and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2264-73.
- Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(5):975-86.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- Lip GY, Wang KL, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: time for a reappraisal. *International journal of cardiology* 2015;180:246-54.
- McCaffrey DF, Ridgeway G, Morral AR. Propensity score estimation with boosted regression for evaluating causal effects in observational studies. *Psychological methods* 2004;9:403.
- Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386(9990):281-91.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):119-25.
- Noh Y, Lee J, Shin S, Lim HS, Bae SK, Oh E, Kim GJ, Kim JH, Lee S. Antiplatelet Therapy of Cilostazol or Sarpogrelate with Aspirin and Clopidogrel after Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study Using the Korean National Health Insurance Claim Database. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150475.
- Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*. 2016 Dec;150(6):1302-1312.
- Park TH, Choi JC. Validation of Stroke and Thrombolytic Therapy in Korean National Health Insurance Claim Data. *Journal of clinical neurology* 2016;12:42-8.

- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest Journal* 2010;138:1093-1100.
- Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *American journal of epidemiology* 2003;158:915-920.
- Ridgeway G, McCaffrey D, Morral A, Burgette L, Griffin BA. Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups: A tutorial for the twang package. Santa Monica, CA: RAND Corporation 2006.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the Effectiveness and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;383:955-962.
- Senoo K, Lau YC, Dzeshka M, Lane D, Okumura K, Lip GY. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - meta-analysis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2015;79:339-45.
- Song SO, Jung CH, Song YD et al. Background and data configuration process of a nationwide population-based study using the Korean National Health Insurance System. *Diabetes & metabolism journal* 2014;38:395-403.
- Stürmer T, Wyss R, Glynn RJ, Brookhart MA. Propensity scores for confounder adjustment when assessing the effects of medical interventions using nonexperimental study designs. *Journal of internal medicine* 2014;275:570-580.
- Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):303-10.
- Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Meta-Analysis. *Stroke* 2015;46:2555-61.
- Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet*. 2015;386(9990):292-302.
- Yan Y, Wang X, Fan J-Y, Nie S-P, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, et al. Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2016;13(3):209.
- Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, Eccleston D, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan A, Lefkovits J, Ramchand J, Yip T, Oqueli E, Reid CM, Ajani AE. Clopidogrel, Prasugrel or Ticagrelor in Patients with Acute Coronary Syndromes undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Intern Med J*. 2016 May;46(5):559-565.

VIII

부록

부록 1. 항혈소판제 약물코드 정의

표 51. 항혈소판제 약물코드 정의

주성분명	ATC code	주성분코드	성분명 및 용량
Clopidogrel	B01AC04	136901ATB	clopidogrel bisulfate 97.875mg (75mg as clopidogrel)
		492501ATB	clopidogrel resinate 150mg (75mg as clopidogrel)
		495201ATB	clopidogrel besylate 111.86mg (75mg as clopidogrel)
		498801ATB	clopidogrel napadisilate monohydrate 110.69mg (75mg as clopidogrel)
		501501ATB	clopidogrel camsylate 129.14mg
Prasugrel	B01AC22	597301ATB	prasugrel hydrochloride 5.49mg (5mg as prasugrel)
		597302ATB	prasugrel hydrochloride 10.98mg (10mg as prasugrel)
Ticagrelor	B01AC24	615901ATB	ticagrelor 90mg

부록 2. 항응고제 약물코드 정의

표 52. 항응고제 약물코드 정의

제품명	ATC code	주성분코드	성분/함량
프라다кса캡슐 110 mg	B01AE07	613701ACH	Dabigatran Etexilate Mesylate 126.83 mg
프라다кса캡슐 150 mg	B01AE07	613702ACH	Dabigatran Etexilate Mesylate 172.95 mg
자렐토정 10 mg	B01AF01	511401ATB	Rivaroxaban Micronized 10 mg
자렐토정 15 mg	B01AF01	511402ATB	Rivaroxaban Micronized 15 mg
자렐토정 20 mg	B01AF01	511403ATB	Rivaroxaban Micronized 20 mg
자렐토정 2.5 mg	B01AF01	511404ATB	Rivaroxaban Micronized 2.5 mg
엘리퀴스정 2.5 mg	B01AF02	617001ATB	Apixaban 2.5 mg
엘리퀴스정 5 mg	B01AF02	617002ATB	Apixaban 5 mg
대화와르파린나트륨정 2 mg	B01AA03	249103ATB	Warfarin Sodium 2 mg
대화와르파린나트륨정 5 mg	B01AA03	249105ATB	Warfarin Sodium 5 mg
제일와파린정(구.제일쿠마딘정 5 mg)	B01AA03	249105ATB	Warfarin Sodium 5 mg
쿠파린정 5 mg	B01AA03	249105ATB	Warfarin Sodium 5 mg
쿠파린정 2 mg	B01AA03	249103ATB	Warfarin Sodium 2 mg

부록 3. 결과변수 정의

3.1. 항혈소판제

표 53. 항혈소판제 결과변수 정의

Effectiveness Outcomes	
Composite of cardiovascular death, MI, or stroke	ICD-10 diagnosis codes: 이하 Cardiovascular death부터 Stroke까지 모든 상병코드
Cardiovascular death	ICD-10 diagnosis codes: I00.X-I99.X or R96, R98, R99
MI	약물복용 1개월 이후부터의 ICD-10 diagnosis codes: I21.X, I22.X
Stroke	ICD-10 diagnosis codes: I60.X, I61.X, I62.X I63.X, I64.X
All-cause mortality	연구종료시점까지의 모든 사망
Safety Outcomes	
Any bleeding	ICD-10 diagnosis codes: 이하 intracranial 부터 Other까지 모든 상병코드
Major bleeding	ICD-10 diagnosis codes: D62, H05.2, H35.6, H431, M25.0, R04, R04.1, R04.2, R04.8, R04.9, J94.2 및 intracranial bleeding, gastro-intestinal bleeding에 해당하는 모든 상병코드
Intracranial bleeding	ICD-10 diagnosis codes: I60.X, I61.X, I62.X, S06.4
Gastro-intestinal bleeding	ICD-10 diagnosis codes: I850, K22.11, K22.8, K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K31.81, K55.21, K57.01, K57.03, K57.11, K57.13, K57.21, K57.23, K57.31, K57.33, K57.41, K57.43, K57.51, K57.53, K57.81, K57.83, K57.91, K57.93, K62.5, K66.1, K92.0, K92.1, K92.2
Urogenital bleeding	ICD-10 diagnosis codes: N50.1, N83.0, R31, R31.0, R31.8
Respiratory bleeding (Hemoptysis)	ICD-10 diagnosis codes: J94.2, R04, R04.1, R04.2, R04.8, R04.9
Nasal bleeding	ICD-10 diagnosis codes: R04.0
Intraocular bleeding	ICD-10 diagnosis codes: H05.2, H11.3, H21.0, H31.3, H35.6, H43.1, H47.0
Intraarticular or intramuscular bleeding	ICD-10 diagnosis codes: M25.0
Other bleeding	ICD-10 diagnosis codes: D62, D68.3, E27.4, R58

3.2. 항응고제

표 54. 항응고제 결과변수 정의

Effectiveness outcomes	
Ischemic stroke* or systemic embolism	상병코드(ICD-10 code): I63-64, I74
All cause death	상병코드(ICD-10 code): I46, R96, R98, R99
Ischemic stroke*	상병코드(ICD-10 code): I63, I64
Systemic embolism	상병코드(ICD-10 code): I74
Myocardial infarction	상병코드(ICD-10 code): I21-I23
Safety Outcomes	
Major bleeding	상병코드(ICD-10 code): D62, H052, H356, H431, M250, R04, R041, R042, R048, R049, J942 및 이하 ICH, GI에 해당하는 모든 상병코드
Intracranial hemorrhage*	상병코드(ICD-10 code): I60-I62
Gastro-intestinal bleeding	상병코드(ICD-10 code): I850, K2211, K228, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K3181, K5521, K5701, K5703, K5711, K5713, K5721, K5723, K5731, K5733, K5741, K5743, K5751, K5753, K5781, K5783, K5791, K5793, K625, K661, K920, K921, K922
Any bleeding	상병코드(ICD-10 code): Intracranial hemorrhage, Gastro-intestinal bleeding, N501, N830, R31, R310, R318, R58

* Admission and Brain imaging (CT or MRI)

부록 4. 동반상병 및 약물코드 정의

표 55. 동반상병 및 약물코드 정의

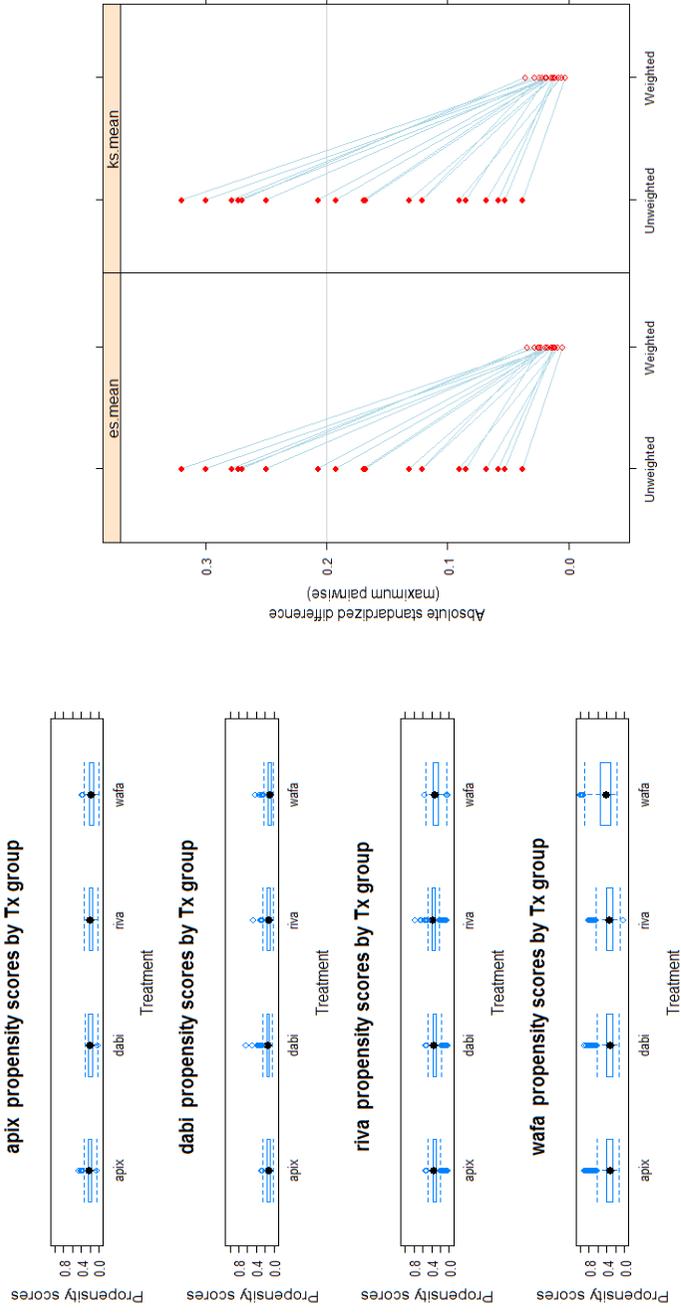
변수	정의
Clinical history or risk factors	
Malignancy or cancer	ICD-10 diagnosis codes: C00.X-C99.X
Diabetes mellitus	ICD-10 diagnosis codes: E10.X-E14.X or 당뇨병 약물 사용(경구 약물 투적 90일 or 인슐린 투적 90일)
Hypertension	ICD-10 diagnosis codes: I10.X-I13.X, I15.X and 고혈압 약물* 투적 90일 사용 *Beta blocker, Calcium channel blocker, ACEi, ARB, Diuretics
Dyslipidemia	ICD-10 diagnosis codes: E78.0
Prior Myocardial infarction	ICD-10 diagnosis codes: I21.X-I23.X
Prior percutaneous coronary intervention a	Procedure codes: M6551, M6552, M6561, M6562, M6563, M6564, M6571, M6572
Prior coronary-artery bypass grafting	Procedure codes: O1641, O1642, O1647, OA641, OA642, OA647
Chronic Renal failure	ICD-10 diagnosis codes: N18.X 산정특례 코드: 혈액투석(V001), 복막투석(V003)
COPD	Procedure codes: 혈액투석 (O7020, O9991), 복막투석 (O7061, O7062, O7071, O7072, O7073, O7074)
Unstable angina	ICD-10 diagnosis codes: J43, J43.0, J43.1, J43.2, J43.8, J43.9, J44, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9
Acute MI	ICD-10 diagnosis codes: I20.0
Acute coronary syndrome	ICD-10 diagnosis codes: I21.X, I22.X, I23.X
Charlson comorbidity index	ICD-10 diagnosis codes: Unstable angina or acute MI
1. Myocardial infarction	ICD-10 diagnosis codes: I21.X, I22.X, I25.2
2. Congestive heart failure	ICD-10 diagnosis codes: I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.X, I50.X, P29.0
3. Peripheral vascular disease	ICD-10 diagnosis codes: I70.X, I71.X, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
4. Cerebrovascular disease	ICD-10 diagnosis codes: G45.X, G46.X, H34.0, I60.X-I69.X

변수	정의
5. Dementia	ICD-10 diagnosis codes: F00.X-F03.X, F05.1, G30.X, G31.1
6. COPD	ICD-10 diagnosis codes: J27.8, J27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3
7. Rheumatic disease (connective tissue disease)	ICD-10 diagnosis codes: M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0
8. Peptic ulcer disease	ICD-10 diagnosis codes: K25.x-K28.x
9. Diabetes mellitus (1 point if uncomplicated, 2 points if end organ damage)	ICD-10 diagnosis codes: (1point) E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9; (2 points) E10.2-E10.5, E10.7, E11.2, E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7
10. Moderate to severe chronic kidney disease (2 points)	ICD-10 diagnosis codes: I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2
11. Hemiplegia (2 points)	ICD-10 diagnosis codes: G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9
12. Leukemia (2 points)	ICD-10 diagnosis codes: C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x
13. Malignantlymphoma (2points)	
14. Solidtumor (2points)	
14. Metastatic solid tumor (6 points if metastatic)	ICD-10 diagnosis codes: (6 points) C77.x-C80.x
15. Liver disease (1 point if mild, 3 points if moderate to severe)	ICD-10 diagnosis codes: (1point) B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4; (3 points) I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7
CHA2DS2-VASc score (최대 9점)	
Congestive heart failure	해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: I50.0)
Hypertension	해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: I10.X-I13.X, I15.X)
Age ≥ 75 yr	오양개시일시 기준 나이 75세 이상시, 2점으로 간주
Diabetes mellitus	해당 정의 포함시 1점으로 간주

변수	정의
<p>Stroke/TIA/TE Vascular disease (prior MI, PAD or aortic plaque)</p>	<p>(ICD-10 diagnosis codes: E10.X-E14.X) 해당 정의 포함시 2점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: I63.X, I64.X, I74.X, G45.X) 해당 정의 포함시 1점으로 간주</p>
<p>Age 65~74 yr Sex category (i.e., female sex)</p>	<p>(ICD-10 diagnosis codes: (M1) I21.X, I22.X, I23.X 또는 (PVD) I70.X) 요양개시일시 기준 나이가 65세~74세는 1점으로 간주 여성은 1점으로 간주</p>
<p>Modified HAS-BLED (최대 8점)</p>	
<p>Hypertension</p>	<p>해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: I10.X-I13.X, I15.X)</p>
<p>Abnormal renal and liver function</p>	<p>해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: (abnormal renal) I12.X, I13.X, N00, N01.X, N02.X, N03.X, N04.X, N05.X, N07.X, N11.X, N14.X, N17.X, N18.X, N19.X, Q61.X)</p>
<p>Stroke</p>	<p>해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: (abnormal Liver) K72.X, I85.X, B15.0, B16.0, B16.2, B19.0, K70.4, K76.6)</p>
<p>Bleeding history</p>	<p>해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: I63.X, I64.X, I74.X, G45.X)</p>
<p>Elderly (e.g., >65 yr)</p>	<p>해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: R31.X, R58.X, N50.1, N83.0, R31.0, R31.8)</p>
<p>Drugs (NSAIDs) or Alcohol use</p>	<p>해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: (NSAIDs) 해당 정의 포함시 1점으로 간주 (ICD-10 diagnosis codes: (Alcohol) F10.X, K70.X, T51.X, X45.X, X65.X, Y15.X, Y90.X, Y91.X, E24.4, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, K86.0, O35.4, Z71.4, Z72.1)</p>
<p>Concomitant cardioactive medications</p>	
<p>Aspirin</p>	acetylsalicylic acid
<p>Unfractionated heparin</p>	heparin calcium, heparin sodium
<p>LMWH</p>	bemiparin sodium, dalteparin sodium, diclofenac epolamine, enoxaparin sodium, nadroparin calcium, parnaparin sodium
<p>Statins</p>	atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin, ezetimibe/simvastatin

변수	정의
β -blockers	atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, propranolol, sotalol, metoprolol combinations, bisoprolol combinations, s-atenolol, nebivolol
Calcium-channel blocker	amlodipine, barnidipine, benidipine, cilnidipine, diltiazem, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, manidipine, nifedipine, nifedipine, nilvadipine, nimodipine, nitrendipine, verapamil, nisoldipine
ACE inhibitors or ARBs	benazepril, candesartan, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, irbesartan, isinopril, losartan, moexipril, perindopril, zofenopril, quinapril, ramipril, temocapril, valsartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan medoxomil
Diuretics	furosemide, hydrochlorothiazide, amiloride, indapamide, spironolactone, torasemide, xipamide, metolazone

부록 5. TWANG method를 이용한 성향점수 보정후 항응고제 그룹간 balance



부록 6. Real-World data를 이용한 선행연구 요약

6.1. 항혈소판제

표 56. 청구자료를 이용한 항혈소판제 관련문헌: 대상자 선정기준

1저자, (출판연도)	연구 국가	연구대상자		데이터베이스 (기간, F/U 기간)
		(진단 및 약물노출) 선정기준	대상자 수	
Noh, 2016	대한민국	허혈성 심장질환으로 경피적 관상동맥 중재술(PCI)을 받은 환자	69,491명 - aspirin, clopidogrel 병용군(AC): 50,117 - aspirin, clopidogrel, cilostazol 병용군 (ACCi): 18,002 - aspirin, clopidogrel, sarpogrelate 병용군 (ACSa): 1,372	건강보험심사평가원 청구자료 (2009.1.1~2014.12.31) ※ index period: 2010.1.1. ~2011.12.31.
Alexopoulos, 2016	그리스	경피적 관상동맥 중재술 (PCI)을 받은 중간-고 위험군의 급성 관상동맥 증후군(ACS) 환자 중 P2Y12약물을 처방받은 환자	2,039명 - clopidogrel: 959명 - prasugrel: 363명 - ticagrelor: 717명	Greek AntiPlatelet Registry (GRAPE) - 2012.1.~2013.8.)
Bae, 2016	미국	급성 관상동맥 증후군(ACS) 환자 중 index hospitalization 동안 관상동맥 중재술(PCI)을 통해 적어도 하나의 스텐트를 사용한 대상자 - 18세 이상 성인 입원 환자	84,774명	Premier hospital database - 2009.7.~2011.6.
Yan, 2016	다국가 (11개국)	급성 관상동맥 증후군(ACS)으로 경피적 관상동맥 중재술(PCI)을 받고 퇴원한 환자 중 P2Y12 receptor inhibitors with or without PPIs 인 환자 - 18세 이상 성인 입원 환자	9,429명 ① ticagrelor - PPIs: 351명 - No-PPIs: 138명 ② clopidogrel - PPIs: 4,814명 - No-PPIs: 4,126명	The BleMACS registry (2003~2014)
Yudi, 2016	호주	PCI를 받은 사람으로 P2Y12 inhibitor를 처방받은 환자, non-ST-elevation ACS (NSTEMI)와 ST-elevation myocardial infarction (STEMI)까지 범위를 포함함	1,850명 ① STEMI - clopidogrel 390명 - prasugrel 230명 - ticagrelor 288명 ② NSTEMI - clopidogrel 566명 - prasugrel 138명 - ticagrelor 238명	Melbourne Interventional Group (MIG) registry (2009.7.1*~2013.11.30) * 프라수그렐 사용시작시점 ※ 2012년부터 티카그렐러 사용

6.2. 항응고제

표 57. 청구자료를 이용한 항응고제 관련문헌: 대상자 선정기준

1저자, (출판연도)	연구 국가	연구대상자		데이터베이스 (기간, f/u기간)
		(진단 및 약물노출) 선정기준	대상자 수	
Larsen (2016)	덴마크	- NOAC을 새롭게 처방받은 환자 (NOAC 표준용량)	61,678명 - warfarin: 35,436 - dabigatran 150 mg: 12,701 - rivaroxaban 20 mg: 7,192 - apixaban 5 mg: 6,349	Danish nationwide databases - 2011.8. ~2015.10. - 평균 F/U 1.9년
Graham (2016)	미국	- 다비가트란과 리바록사반을 처음으로 사용한 환자(표준용량) ※ Cohort F/U 다음 기준까지 F/U - 해당 항응고제 제공 간격(gap)이 3일 초과시 - 다른 항응고제 처방시 (a prescription fill for a different anticoagulant	118,891명 - dabigatran: 52,240 - rivaroxaban: 66,651	Medicare 자료 - 2011.11.4. ~2014.6.30. - 평균 F/U 4개월 미만(108일, 111일)
Lip (2016)	미국	- 신규로 OACs을 처방받은자	45,361명 - Apixaban: 7,438 - Dabigatran: 4,661 - Rivaroxaban: 17,801 - Warfarin: 15,461	the Truven MarketScan® Commercial Claims and Encounter and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Databases - 2012~2014년
Abraham (2015)	미국	- 다비가트란, 리바록사반, 와파린 최초 처방 환자 - 심방세동: 주상병 또는 부상병(입원 또는 외래) (in the primary or secondary position from any practice setting (inpatient or outpatient))	판막성 심방세동과 비판막성 심방세동으로 분류하여 연구 진행 92,816명 - Dabigatran: 8,578 - Rivaroxaban: 16,253 - Warfarin: 67,985	OptumLabs Data Warehouse - 2010.11. ~2013.9.
Abraham (2016)	미국	- index date 이전 12개월 동안 DOAC 처방력 없는 신환 - 한번 이상 외래 또는 입원으로 심방세동 진단 받은 환자	43,303명 - apixaban: 6,576 - dabigatran: 17,426 - rivaroxaban: 19,301	OptumLabs Data Warehouse - 2010.10.1. ~2015.02.28.

1저자, (출판연도)	연구 국가	연구대상자		데이터베이스 (기간, f/u기간)
		(진단 및 약물노출) 선정기준	대상자 수	
Nose -worthy (2016)	미국	<ul style="list-style-type: none"> - index date 이전 12개월 동안 DOAC 처방력 없는 신환 - 한번 이상 외래 또는 입원으로 심방세동 진단 받은 환자 ※ 추적관찰 종료 index date로부터 다음 기준까지 - 다른 항응고제 처방 - 치료 종료(30일간 처방이 없을 때) 	43,303명 <ul style="list-style-type: none"> - apixaban: 6,576 - dabigatran: 17,426 - rivaroxaban: 19,301 	OptumLabs Data Warehouse - 2010.10.1. ~2015.02.28.
Chan (2016)	대만	<ul style="list-style-type: none"> - 비판막성 심방세동 환자 중 리바록사반, 다비가트란, 와파린을 처방받은 신환자 (2013년 2월 1일 이전에 해당 약제들 복용을 시작한 경우 배제) - 심방세동: 입원 또는 외래 2회 이상 진단 	15,088명 <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban: 3,916 - Dabigatran: 5,921 - Warfarin: 5,251 	Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD) - 2013.2.1. ~2013.12.31.
Alonso (2017)	미국	<ul style="list-style-type: none"> - 입원 또는 2회 이상 외래 (7일~1년 사이) (in any position on an inpatient claim or on two outpatient claims at least 7 days but less than 1 year apart) - NOAC 첫 번째 처방이 2011. 11. 4. ~2014. 10. 1.(FDA 승인일 및 최소 3개월 추적관찰 보장) 	113,717명 <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban: 30,347 - Dabigatran: 17,286 - Apixaban: 9,205 - Warfarin: 56,879 	MarketScan Commercial Database & MarketScan Medicare Supplemental Database - 2007.1.1. ~2014.12.31.
Hohn -loser (2017)	독일	<ul style="list-style-type: none"> - Index date의 분기 혹은 전 분기 동안 퇴원시 진단을 받은 경우 또는 외래에서 2회 이상 진단을 받은 경우 - 신규 처방자(이전 12개월) 	35,013명 <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban: 12,063 - Dabigatran: 3,138 - Apixaban: 3,633 - Phenprocoumon: 16,179 	Health Risk Institute의 익명화된 연구 데이터베이스 - 2013.1.1. ~2014.12.31.

1저자, (출판연도)	연구 국가	연구대상자		데이터베이스 (기간, f/u기간)
		(진단 및 약물노출) 선정기준	대상자 수	
Lai (2017)	대만	<ul style="list-style-type: none"> - 해당 진단을 받고 약물을 신규 처방받은 환자 - index date 시점 배제기준 ①두 약물 동시 처방 ②aspirin, clopidogrel, ticlopidine, 또는 dipyridamole 동시 처방 ※ 추적관찰 종료 index date로부터 다음 기준까지 - 다른 항응고제로 변경 - 약물을 지속하지 않음(30일 gap) 	15,234명 <ul style="list-style-type: none"> - Dabigatran: 10,625 - Rivaroxaban: 4,609 	대만 국민건강 보험청구자료 (NHI claims database) - 2012.6.1. ~2014.5.3.
Coleman (2017)	미국	<ul style="list-style-type: none"> - 과거 허혈성 뇌졸중 또는 TIA - 경구용 항응고제를 신규로 사용한 환자로 최초 약물사용일 이후 180일간 사용 - index data부터 F/U data까지 1개 초과 경구용 항응고제 사용자 배제함 ※ 추적관찰 종료 14일간 약물 사용이 없는 경우 	10,531명 <ul style="list-style-type: none"> - Apixaban: 1,272 - Dabigatran: 982 - Edoxaban: 5 - Rivaroxaban: 2,638 - Warfarin: 5,634 	MarketScan claims - 2012.1.~2015.6. - 평균 F/U 약 0.6±0.6년



발행일 2018. 5. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-445-9

