

연구보고서

2018-20-030

# 항혈소판제제 일차예방의 다면적효과 연구 및 출혈 환자에서 항혈소판제제 및 항응고제제 사용에 관한 연구

김종헌 · 김형섭 · 임현선 · 박성용 · 조보금



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 신경과	김종헌
공동 연구자:	국민건강보험 일산병원 재활의학과	김형섭
	국민건강보험 일산병원 연구분석팀	임현선
	국민건강보험공단 정책연구원	박성용
보조 연구원:		조보금

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2018-1-461

NHIMC-2018-07-002

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험공단 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

# 머리말

심뇌혈관 질환의 치료 및 예방에 사용되고 있는 항혈소판제제와 항응고제제는 출혈의 부작용도 야기할 수 있기 때문에 사용에 신중해야한다. 뇌경색 및 심근경색이 다빈도 질환이면서 치명적일 수 있다는 것을 고려하면 과소 처방을 막아야하는 동시에 출혈의 부작용을 최소화하고 바른 사용을 위한 연구는 중요하다. 항혈소판제제의 일차예방 목적을 위한 사용은 오랫동안 논란의 여지가 있고, 출혈이 발생한 환자에서 바른 항혈소판제제 및 항응고제제의 이차예방 목적으로의 사용은 어느 정도 정립된 가이드라인이 있으나, 재출혈의 두려움때문에 잘 지켜지지 않을 수 있다.

국민건강보험 맞춤형 자료는 방대한 양의 임상 데이터를 제공하여 논란의 여지가 있는 임상 상황에 대한 바른 지식을 제공하고, 현재 바른 의료가 행해지고 있는가에 대한 정보를 제공해서 피드백을 받을 수 있다.

본 연구에서는 국민보건에 중요한 심뇌혈관질환 예방 및 치료에 사용하는 항혈소판제제 및 항응고제제의 바른 사용을 위해 일차예방 및 출현환자 치료에 관련된 중요한 문제를 국민건강보험 맞춤형 자료로 연구했다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2019년 5월

국민건강보험공단 일산병원장  
일산병원 연구소 소장

김성우  
최운정

# 목차

요약 .....	1
제1장 서론 .....	7
제1절 연구 배경 및 필요성 .....	9
제2절 연구의 목적 .....	13
제2장 연구내용 및 방법 .....	15
제1절 대상군 .....	17
제2절 각 질환 및 제외질환 정의 .....	18
제3절 통계방법 .....	19
제3장 결과 .....	21
제1절 1절 일차예방에서 항혈소판제재의 효과 .....	23
제2절 심방세동이 없는 뇌출혈 환자의 예후 .....	26
제3절 심방세동 환자에서 뇌출혈 및 위장 출혈 후의 치료 .....	30
제4장 결론 및 제언 .....	35
제1절 결론 .....	37
제2절 제언 .....	38
제3절 연구의 제한점 .....	39
참고문헌 .....	41

## 표목차

<표 1> 혈전 위험 분류 .....	12
<표 2> 출혈의 재발 위험 .....	12
<표 3> 질환 및 제외질환 정의 .....	18
<표 4> 뇌경색 및 심근경색 환자의 정보 .....	24
<표 5> 일차예방군 효과 판정을 위한 초기 1년간 누적의료비 비교 .....	25
<표 6> 일차예방군 효과 판정을 위한 초기 1년간 장애수급율 비교 .....	26
<표 7> 환자군의 정보 .....	27
<표 8> 뇌출혈 종류별 환자군 정보 .....	28
<표 9> 각 군에서 뇌경색 재발률 위험도 .....	29
<표 10> 각 군에서 뇌출혈 재발 위험도 .....	29
<표 11> 심방세동 환자의 뇌출혈 후 치료군 정보 .....	31
<표 12> 심방세동 환자의 위장출혈 후 치료군 정보 .....	32
<표 13> 심방세동 환자의 위장출혈 후 치료별 뇌출혈 위험도 .....	33

## 그림목차

[그림 1] 치매, 뇌졸중 등 신경계 질환 급여 현황 .....	9
[그림 2] 2007년-2017년 사망원인 통계 .....	10
[그림 3] (A)뇌경색 (B) 심근경색이 발생한 환자에서 3달 이내 생존곡선 .....	23
[그림 4] 일차예방군 효과 판정을 위한 초기 1년간 누적의료비 비교 .....	25
[그림 5] 각 환자군의 비율 .....	27
[그림 6] 심방세동 환자의 뇌출혈 후 치료군별 분포 .....	30
[그림 7] 심방세동 환자의 위장출혈 후 치료군별 분포 .....	31
[그림 8] 위장출혈 환자에서 뇌출혈 발생을 관찰한 Kaplan-Meier 곡선 .....	33

요 약







### 제1절 연구 배경 및 목적

심뇌혈관질환은 빈도가 매우 높으며, 심한 경우 치명적이거나 평생 후유증을 남길 수 있는 중요한 질환이다. 항혈소판제제 및 항응고제제로서 심뇌혈관질환을 예방할 수 있으나 출혈의 부작용도 야기 할 수 있다. 그러나, 심뇌혈관질환의 중요성 및 질병의 중증도를 생각하면 항혈소판제제 및 항응고제제를 과소 및 과다 처방을 막기 위한 연구와 임상의를 대상으로 한 교육은 중요할 것이다.

국민건강보험 맞춤형 DB를 사용해서 여러 약제의 효과 및 부작용을 조사할 수 있으며, 논란의 여지가 있는 약물의 바른 사용에 대한 지식을 얻을 수 있다.

본 연구에서는 논란의 여지가 있는 항혈소판제제와 항응고제제의 바른 사용에 대한 조사를 시행할 예정이다. 본 저자의 이전 연구에 의하면 항혈소판제제의 일차예방목적 복용은 뇌경색, 심근경색의 단기 사망률을 낮추는 것으로 조사되었다. 우선 항혈소판제제 일차 사용에 관련해서 항혈소판제제 사용이 심뇌혈관을 통틀어서 고려하면 빈도 자체는 유의하게 낮추지는 못한다고 알려져 있지만, 뇌경색 및 심근경색의 중증도에 영향을 주는지에 대해서 다면적인 분석을 시도했다. 또한, 심방세동 유무에 따라 뇌출혈이 있는 환자의 바른 치료법과 현재로서 최선이라고 알려진 치료가 제대로 행해지고 있는지에 대한 조사도 시행했다.

### 제2절 연구 방법

항혈소판제제의 일차예방효과 연구에서는 2004, 2005년 건강검진을 받은 환자를 추적 관찰해서 뇌경색 및 심근경색이 발생한 환자를 대상으로 일차예방의 목적으로 항혈소판제제를 복용군과 비복용군의 예후를 조사했다. 조사 항목은 1년간 누적의료비지출 및 2년간 장애 수급율로 했다.

항혈소판제제 및 항응고제제의 출혈환자에서의 사용에서는 국민건강보험 맞춤형 자

료를 이용해서 2004년부터 2007년의 관찰 기간 중에 심방세동이 없는 환자에서 이전에는 진단 받은 바 없던, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색이 발생한 환자군을 각각 관찰 기간 동안 질환이 없는 환자와 비교해서, 추후 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색이 발생하는지 추적관찰 했다. 또한, 심방세동을 진단 받은 환자 중에서 2004년부터 2007년간 관찰 기간 중에 뇌출혈, 위장출혈이 발생한 환자에서 얼마나 항응고치료를 시작하는가에 대해서도 조사했다.

### 제3절 결과 및 제언

항혈소판제제의 일차예방의 효과에 대해서는 여전히 논란이 진행 중이다. 본 연구 결과에 의하면 항혈소판제제 일차예방과 관련해서 복용군이 단기 사망률이 낮으며, 심근경색에서는 의료비 지출이 적고, 뇌경색에서는 장애 수급율이 낮아서 심뇌혈관질환의 위험이 매우 높은 위험군에서 환자에게 충분히 득실을 설명 후 항혈소판제제의 사용을 추천할 만하다.

심방세동이 없는 환자에서 뇌경색, 심근경색, 뇌출혈 순으로 발생빈도가 유의하게 높았다. 각각의 질환에서 발생 질환을 관찰한 결과, 뇌출혈 환자에서 뇌출혈의 재발의 위험이 매우 높았다. 뇌경색 및 심근경색에서 뇌출혈의 병력이 있다면 이중 (dual) 항혈소판제제의 사용을 신중히 결정해야겠다. 또한, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색은 위험인자가 혈관질환 위험인자로 세 질환 모두 비슷하다. 그러나, 뇌경색의 재발이 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색 순으로 유의하게 차이가 있었다. 따라서 뇌출혈 환자 치료에서 고혈압 관리 등을 적극적으로 해야한다.

심방세동이 있는 환자에서 뇌출혈, 위장출혈이 발생했을 경우 현재는 일정기간의 휴식기 후에는 항응고치료를 다시 시작하는 것이 사망률을 낮춘다고 알려져 있으나, 본 연구 결과로는 뇌출혈 후에는 98.3%, 위장출혈 후에는 97%에서 치료를 하지 않거나, 항혈소판제제를 투약하고 있는 것으로 관찰되었다. 심방세동 환자에서 뇌출혈이 발생했을 경우는 질병의 중등도와 재출혈의 위험을 따져 휴지기를 거친 후 재발 가능성을 따져서 매우 신중하게 사용해야한다. 그러나, 결국은 뇌출혈 후에 CAA가 없다면 고려하되, 혈압조절이 되지 않은 환자, 알코올 중독환자, 신기능저하 환자, 고령환자등에서 손익을 잘 따져서 해야하겠다 (Steffel, et al., 2018). 위장출혈 후에는 출혈의 재발이 없다면 항응고제제로 복귀하도록 해야하겠다. 심방세동이 있는 뇌출혈 환자에서도 항응고제로

의 복귀가 사망률을 낮춘다고 알려져 있으나, 보다 정밀한 적응증 및 재사용 시기에 대한 연구가 필요하다.



# 제 1 장

## 서 론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	9
제 2 절 연구의 목적	13

---

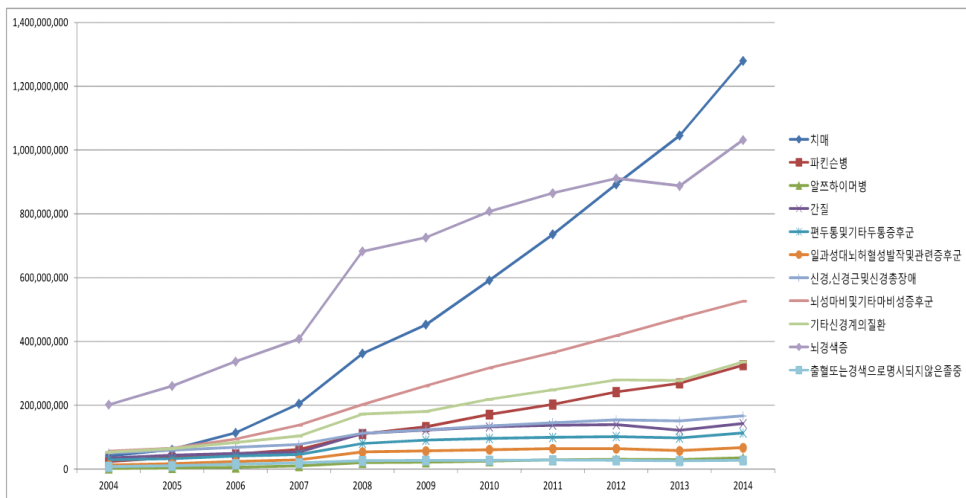


# 제1장 서론

## 제1절 연구 배경 및 필요성

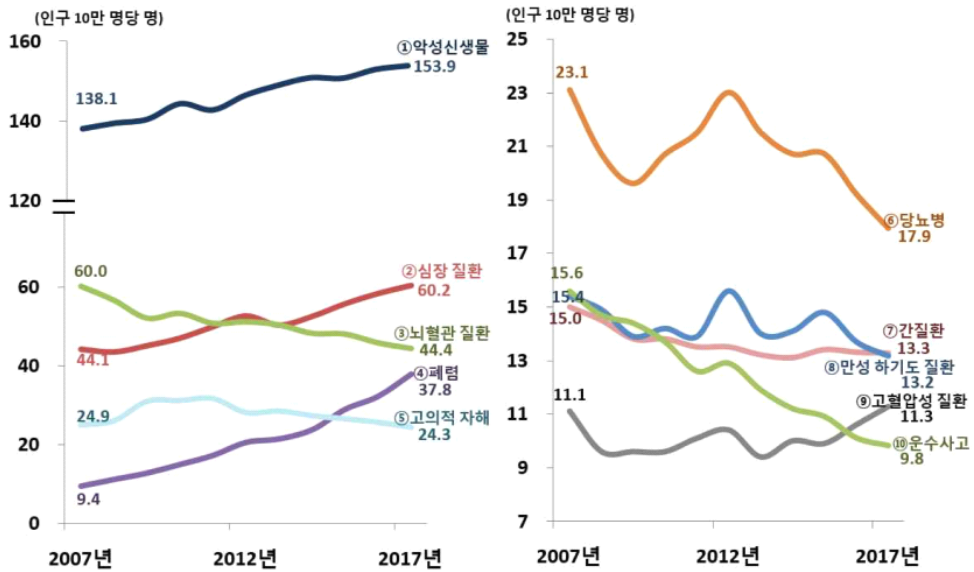
### 1. 심뇌혈관 질환의 중요성

노령화가 진행할 수록 치매, 파킨슨 등 신경퇴행성질환 뿐 아니라, 뇌경색과 같은 뇌혈관질환의 유병률도 점점 높아가고 있다. 그림 1은 국민건강보험공단의 통계자료로서 신경과 질환에서 치매 다음으로 뇌혈관 질환이 급여가 급격히 늘고 있다. 2017년의 통계청 사망자료 (그림 2)에 의하면, 인구 10만명당 사망률은 암이 153.9명으로 1위였고, 2, 3위가 각각 심장질환, 뇌질환으로 합하면 인구 10만명당 104.6.명에 달한다. 심뇌혈관 질환은 빈도가 높고, 치명적일 수 있으며, 생존자들은 평생 심한 장애나 후유증을 가지고 살 수 있기 때문에 예방법이 있다면 이를 적극 적용해야한다.



[그림 1] 치매, 뇌졸중 등 신경계 질환 급여 현황

(출처: 국민건강보험공단, 건강보험통계)



[그림 2] 2007년-2017년 사망원인 통계

(출처: 통계청 보도자료)

## 2. 일차예방에 관련된 논란

항혈소판제제의 뇌경색 및 심근경색에서 일차예방의 효과가 확실히 증명되었다 (Antithrombotic Trialists, et al., 2009). 따라서, 뇌경색, 심근경색을 앓기 전에 투약하면 예방 효과가 있을 것이라는 것은 합리적인 추론이다. 그러나, 알 수 없는 이유로 일차예방 효과는 증명할 수 없었다 (Guirguis-Blake, Evans, Senger, O'Connor, & Whitlock, 2016). 2018년에 발표된 연구에 의하면 건강한 노인에서는 아스피린의 예방적 사용이 심혈관예방에 효과가 없고, 사망률을 오히려 올리고, 장애가 없는 건강한 상태 기간을 줄인다고 보고되었다 (McNeil, Nelson, et al., 2018; McNeil, Wolfe, et al., 2018; McNeil, Woods, et al., 2018).

일차예방에서 효과가 없다면 이는 일반인구에서 뇌혈관질환의 위험도가 낮기 때문에 통계적인 효과를 증명하기 힘들기 때문일 것으로 의심되었다. 따라서, 뇌혈관질환의 향후 10년간 예상 위험도가 10%이상인 환자를 대상으로 연구를 했지만 역시 효과가 없는 것으로 나타났다 (Capodanno & Angiolillo, 2016). 하지만, 이 연구에서는 10년간 예상위험도가 10%이상일 것으로 예측되어 포함한 환자들의 실제 관찰된 심뇌혈관 질환 발생율이 10%에 못 미쳤다. 따라서, 일차예방효과 증명의 실패가 실제로는 고위험군이



아닌 환자들이 포함되었기 때문에 나온 결과라는 의견도 있었다 (Gaziano, et al., 2018). 당뇨 환자는 연령에 상관없이 뇌혈관질환의 위험도가 매우 높다 (Capodanno & Angiolillo, 2016). 따라서, 당뇨환자는 심뇌혈관 질환 예방이 중요한 대상이기도 하고, 일차예방의 효과를 연구하는데 유용한 대상이다. 하지만, 당뇨 환자들을 대상으로 한 연구 역시 효과를 증명하지 못했다 (Capodanno & Angiolillo, 2016). 이런 이유로 유럽에서는 일차예방에서 항혈소판제제의 사용을 권하지 않는다 (Piepoli, et al., 2016). 그러나, 심뇌혈관 질환의 중요성을 고려한다면, 무조건 일차예방 목적의 항혈소판제제 복용을 권하지 않기 보다는 어떤 환자군에서 심뇌혈관 질환의 일차예방에 효과가 있어서 복용을 권해야 하며, 어떤 환자군에서는 부작용의 위험이 더 크므로 복용을 피해야 하는지에 대한 연구는 중요할 것이다.

항혈소판제제의 일차예방과 관련된 논란의 원인은 여러 가지가 있을 수 있다. 아스피린의 작용에는 많은 인자가 영향을 줄 수 있다. 한가지는 아스피린의 제형으로 장형 (enteric form)은 위의 자극을 줄이기 위한 것이지만, 흡수가 줄어들어 효과를 줄일 수 있다 (Grosser, et al., 2013; Maree, et al., 2005). 당뇨환자에서는 혈소판의 수명이 줄어들어 아스피린의 작용을 줄게 할 수 있다고 한다 (Pascale, et al., 2012). 또, 다른 유력한 이유가 몸무게 이다. 최근에 발표된 연구에 의하면, 일반적인 일차예방 목적으로 사용하는 저용량 아스피린이 70kg미만 환자들에서만 효과가 있고, 70kg이상환자는 325mg이상의 고용량 아스피린이 효과가 있었다 (Rothwell, et al., 2018).

### 3. 출혈환자의 치료에 관련된 이슈

또 다른 중요한 주제는 항혈소판제제 및 항응고제의 부작용인 출혈이 발생했을 때 어떻게 대체하는가에 대한 것이다. 출혈 환자에서 우선 고려해야할 중요한 인자는 심방세동이다. 심방세동이 없는 환자의 주된 치료제는 항혈소판제제이며, 심방세동이 있는 환자의 주된 치료제는 와파린 (warfarin) 또는 dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban으로 새로 출시된 항응고제 (new oral anticoagulant, NOAC)이다. NOAC은 2013년부터 국민건강보험이 적용되기 시작되어 처방이 늘고 있는 추세이다.

심방세동이 없는 경우 뇌 이외의 출혈 (extracranial bleeding)과 뇌출혈을 나누어 판단을 하며, 또, 예방목적이 심장질환인지 뇌질환인지를 나누어서 고려한다. 급성 관상동맥 질환 (acute coronary artery syndrome, ACS) 앓은 후 항혈소판제제를 복용 중인 환자에서 매년 0.2-0.6%환자에서 뇌출혈이 발생한다 (Mahaffey, et al., 2015). 뇌 이외의 출혈에서 ACS환자 치료에 대해서는 대개 잘 정립되어 있어서, 혈전의 위험 (표1)와

출혈의 위험 (표2)를 고려해서 결정한다. 유럽의 가이드에 의하면 ACS의 경우 혈전의 위험이 “매우 높음”, “높음”인 경우만 항혈소판제제를 지속하고 것으로 추천하고 있다 (표2). 혈전의 위험이 “중등도”인 경우는 3일간 항혈소판제제를 끊고, 다시 시작한다. 그러나, 뇌출혈 이후에 향후 치료에 대해서는 자료가 많지 않고 이에 대한 연구 (ISRCTN71907627)가 진행 중이다 (Halvorsen, et al., 2017). 또한, 뇌출혈이 있었던 환자가 뇌경색이 발생한다면 어떻게 치료할 것 인가가 중요한 문제가 될 것이다.

<표 1> 혈전 위험 분류

위험도	죽상동맥 및 혈전위험	심장색전위험
매우 높음	ACS 또는 새로운 DES로 시행한 PCI <8 일 BVS <30일	AF이면서 CHA2DS2-VASc ≥ 6, 승모판 기계 판막
높음	ACS 또는 새로운 DES로 시행한 PCI 8-30일 BVS 1-12 달	AF 이면서 CHA2DS2-VASc 4-5, 기계 대동맥 판막 (bileaflet)
중등도	ACS 또는 새로운 DES로 시행한 PCI 1-12달	AF이면서 CHA2DS2-VASc 2-3
낮음에서 중등도	안정된 CAD (ACS or 새로운 DES로 시행한 PCI >12달), 그러나 복합 증례 (원편 질환, 분지질환, 재발성 ACS)	AF이면서 CHA2DS2-VASc 1 (남성) 또는 2 (여성)
낮고 안정적	안정된 CAD (ACS 또는 새로운 DES로 시행한 PCI >12달)	AF 이면서 CHA2DS2-VASc 0 (남성) or 1 (여성) 다른 위험인자 없음

(Halvorsen, et al., 2017)

약자: acute coronary artery syndrome, ACS; biovascular scaffolds, BVS; drug eluting stent, DES; percutaneous coronary intervention, PCI

<표 2> 출혈의 재발 위험

위험도	출혈위치 및 위험도	임상 상황	출혈 위험인자
매우 높음	치료법 없는 두개내 출혈, 생명에 위험이 되는 두개의 출혈이면서 출혈 위치를 알 수 없음	위험 요소와 출혈을 멎게할 방법이 없음 (예, 외상, 위험한 시술, 고혈압, 과용량 약물), 기계 판막과 같이 항응고치료를 중단할 수 없는 상태	HAS-BLED > 5
높음	위험한 두개의 출혈이면서 출혈의 위치 찾음	출혈을 멎게할 방법이 없음 항응고제나 항혈소판제제를 중단할 수 없는 상태	HAS-BLED 3-4
중등도	두개내/외출혈이면서 출혈의 위험이 치료됨.		HAS-BLED = 2
낮음에서 중등도	경한 두개의 출혈	항응고제나 항혈소판제제를 중단할 수 있는 상태	HAS-BLED = 1
낮음	경한 두개의 출혈	항응고제나 항혈소판제제를 중단할 수 있는 상태	HAS-BLED = 0

(Halvorsen, et al., 2017)

심방세동이 있는 경우 CHA2DS2-VASc 점수가 2점 이상이면 뇌경색 예방을 위해 항응고제치료가 추천된다 (Chandra, Gupta, Grover, & Kumar Gupta, 2013). 항응고제를 복용하고 있는 환자에서 뇌출혈 발생은 매년 0.5-1%비율로 발생하며 (Hylek, et al., 2014), 다른 출혈을 포함한 위험한 출혈 (major bleeding)은 매년 2-5%에 이른다 (Ruff, et al., 2014). 그럼에도 불구하고 항응고제제를 다시 재개한 경우가 그렇지 않은 경우보다 생존률이 높다 (Kuramatsu, et al., 2015; Majeed, Kim, Roberts, Holmstrom, & Schulman, 2010; Yung, et al., 2012). 위장 출혈의 경우는 출혈이 멎었다면 1주내로 항응고제제 치료를 다시 시작해야한다 (Qureshi, et al., 2014; Witt, et al., 2012; Yung, et al., 2012). 기계 판막이 있는 경우는 위장출혈이 있어도 아예 끊는 것조차 하면 안되며, 뇌출혈의 경우는 3일이내로 다시 시작해야한다 (Chandra, et al., 2013; Halvorsen, et al., 2017). 기계 판막이 없는 경우도 뇌출혈 후에 항응고제를 투약한 경우가 그렇지 않은 경우와 비교해서 뇌경색과 사망의 위험이 적었다 (Kuramatsu, et al., 2015; Majeed, et al., 2010; Yung, et al., 2012).

## 제2절 연구의 목적

일차예방관련해서는 건강보험자료를 사용해서 항혈소판제제 사용의 유용성을 검증하겠다. 일차예방에서 항혈소판제제는 뇌경색, 심근경색의 발생 빈도를 포함해 여러가지 유용성을 증명하기 힘들었다 (Guirguis-Blake, et al., 2016). 전체 대상군에서 질병발생이 비교적 적기 때문에 통계적 유의성이 낮을 수 있으며, 병이 발생한 환자를 초점으로 두어 그 효과를 비교한다면, 통계학적으로 유의한 결과를 얻기 용이하다. 따라서, 우리 연구에서는 뇌경색 또는 심근경색이 발생한 환자만을 대상으로, 항혈소판제제의 일차예방효과를 관찰할 예정이다.

항혈소판제제, 항응고제의 가장 중요한 합병증인 출혈이 중요한 문제다. 출혈 후에 약제를 계속 사용해야하는지에 대한 연구는 임상가가 치료 방향을 결정하는데 중요하다. 이러한 결정에는 심방세동유무가 중요하다. 심방세동이 없는 경우 뇌출혈이 발생했을 경우 향후 항혈소판제제를 다시 투약해야 하는지 아직 알려진 바가 없다. 따라서, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색 환자에서 향후 뇌출혈 등의 재발을 비교할 예정이다. 심방세동이 있는 경우, 출혈이 발생해도 항응고치료를 다시 시작하는 것이 중요하다. 그러나, 이러한 결정

은 임상가로서는 쉽지 않은 결정이다. 따라서 우리나라에서 뇌출혈, 위장출혈 후에 얼마나 다시 항응고제를 사용하는가를 조사할 예정이다.

# 제2장

## 연구내용 및 방법

제 1 절 대상군	17
제 2 절 각 질환 및 제외질환 정의	18
제 3 절 통계방법	19

---



# 제2장 연구내용 및 방법

## 제1절 대상군

국민건강보험 맞춤형자료를 사용했으며 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 일차예방과 출혈환자로 나누어 분석했다.

### 1. 일차예방

2004년과 2005년 건강검진을 받은 국민 중에 55세 이상의 국민 2,831,735명의 데이터를 이용했다. 뇌졸중학회에서 2018년에 발간한 뇌졸중 역학 보고서에 의하면 대부분의 뇌졸중이 55세 이상에서 발생하는 것으로 보고되었다 (Kim, et al., 2019). 따라서, 55세 이상으로 한정하는 것이 대조군과 질병군을 보다 균일화하는데 유리하다고 사료되었다. 항혈소판제재 복용군은 항혈소판제재를 처방 받은 환자 중에서 아래의 조건을 만족하는 환자군으로 정의했다 1) 투약 일수가 처방일수에 80% (즉 순응도가 80%) 이상 2) 투약은 1년 이상 유지 3) 뇌경색/심근경색 발생환자에서는 대개의 항혈소판제재의 작용시간은 1주일 이내이므로 복용군에서 항혈소판제재 복용에도 불구하고 뇌경색/심근경색이 발생했다고 말할 수 있으려면 최소 질병발생 최소 5일 전에도 복용을 유지하고 있어야한다. 또한 항혈소판제재 비복용군은 2004년부터 2017년까지 항혈소판제재를 복용하지 않은 환자로 정의했다. 각 군에서 2006년에서 2017년까지 관찰 기간 중에 뇌경색, 심근경색이 발생한 환자를 선별했다.

### 2. 출혈환자

2004년에서 2007년까지 국민건강보험 맞춤형 DB에서 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색이 이전에는 없다가 진단 받은 55세 이상 환자를 선별했고, 관찰 기간 중에 상기 질환이 없는 환자는 대조군으로 정의했다. 뇌경색, 심근경색, 대조군은 모두 심방세동이 없는 환자 군이며, 뇌출혈 환자는 심방세동이 있는 환자와 없는 환자를 구분했다. 또한, 심방세동이 있는 환자에서 2004년에서 2007년까지 관찰 기간 중에 위장출혈이 발생한

환자도 관찰했다. 심방세동은 뇌출혈, 위장출혈 진단 전의 주/부상병명으로 정의했다. 각 환자는 2017년까지 추적 관찰한 결과를 바탕으로 분석했다. 대조군을 정의한 것은 각각 질환군에 질병 발생을 정상군에 비해 얼마의 위험도가 있다고 기술하기 위함이며, 그리고, 위험도를 계산할 때는 아래의 통계부분에 기술한대로 대조군과 각각의 질환군의 차이가 나는 인자 (고혈압, 당뇨 등)을 교정했다.

## 제2절 각 질환 및 제외질환 정의

각 질환의 정의는 표3와 같이 했으며, 출혈환자 연구는 환자수를 확보하기 위해 건강검진수검자뿐 아니라 수검하지 않은 환자도 이용했다. 따라서, 출혈환자연구의 질환 정의에서 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색이 발생한 환자를 대상으로 한 것과 건강검진수치를 사용하지 못한 것 이외 질병의 정의는 일차예방연구와 출혈환자연구는 동일하다.

<표 3> 질환 및 제외질환 정의

질환	질환 기술	정의	비고
뇌경색	뇌의 혈관이 막혀 뇌의 일부가 죽는 질병	ICD-10 상병 (I63, I64, I67, I69, G46)이면서 입원	
심근경색	심장의 혈관이 막혀 심근의 일부가 죽는 질병	ICD-10 상병 (I21, I22, I23)	
고혈압	혈압이 정상 범위보다 높은 만성 질병	고혈압 약물 복용 건강검진시 수축기혈압 $\geq 140$ mmHg 또는 이완기혈압 $\geq 90$ mmHg	건강검진조건은 출혈환자연구에 서는 적용안함
당뇨	혈액의 당수치가 정상범위보다 높은 만성 질병	당뇨 약물 복용 건강검진시 공복시혈당 $\geq 7.0$ mmol/L	건강검진조건은 출혈환자연구에 서는 적용안함
고지혈증	콜레스테롤이 정상범위보다 높은 만성 질병	고지혈증 약물 복용 건강검진시 총콜레스테롤 $> 6.2$ mmol/L	건강검진조건은 출혈환자연구에 서는 적용안함



질환	질환 기술	정의	비고
뇌출혈	뇌혈관이 파열되어 출혈을 일으키는 질병	급성뇌출혈 ICD-10 상병 (I60, I61, I62)이면서 입원	
위장출혈	위장내 점막의 손상으로 인해 위장관내로 출혈을 일으키는 질병	위장출혈 ICD-10 상병 (K092, K2211, K226, K228, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K3181, K528, K5521, K5701, K5703, K5711, K5713, K5721, K5723, K5731, K5733, K5741, K5743, K5751, K5753, K5781, K5783, K5791, K5793, K838, K922)이면서 입원	
제외 질환		진성적혈구증가증 (D45), 본태성 혈소판증가증 (D473), 일과성대뇌허혈 (G459), 일과성망막동맥폐쇄 (H340), 분지막동맥폐쇄 (H342), 상세불명의망막혈관폐쇄 (H349), 류마티스심장염 (I099), 협심증 (I20), 심장내혈전증 (I236, I513), 심장동맥혈전증 (I240), 만성허혈성심장병 (I25), 상세불명의폐색전증 (I269), 심방전떨림 (I48), 심실전떨림 (I49), 심장기능부전 (I500, I501, I509), 동맥경화증 및 폐쇄증 (I659, I66, I672, I677, I700, I701, N280), 동맥색전증 및 혈전증 (I740, I741, I742, I743, I744, I745, I748, I749), 심장기능부전 (I500, I501, I509), 심장기능부전 (I500, I501, I509, I971), 심장기능부전 (I500, I501, I509), 급성창자경색증 (K550, K551), 심장이식 (T862), 간이식 (T864, Z944), 인공심장판막 (Z952), 응고인자부족증 (D684), 본태성 혈소판증가증 (D473), 간경화 (K702, K703, K746)	

### 제3절 통계방법

각 군의 기본 정보를 비교 시에는 연속변수는 Analysis of variance(ANOVA)를 사용했고, 범주형 변수의 비교에서는 Pearson's chi square test나 Fisher's exact test를 사용했다. 사망, 질병의 재발 및 장애 수급을 분석할 때는 Cox Proportional Hazard model을 썼고, 그래프는 Kaplan-Meier method를 사용했다. 일차예방에서는 연령, 성별, BMI, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 소득수준을 보정했고, 출혈환자연구에서는 연령, 성별,

고혈압, 당뇨, 고지혈증, 소득수준을 보정했다. 약물 복용에 관련된 연구는 순응도가 50% 이상인 환자만 비교 분석에 포함했다. 일차예방 연구에서는 두 군의 비교시는 1:1 동질성 검증을 시행했다. 일차예방과 관련된 연구의 의료비 지출 분석에서는 병원별 병원 비용이 차이가 날 수 있어서 진료 병원을 추가로 보정했다. 그러나 출현환자연구에서는 동질성 검증은 시행하지 않고, 공변량을 보정했다. 분석의  $P < 0.05$ 면 통계적인 유의성 있음이 있다고 결정했다. 또한, 95% CI가 겹치지 않다면 군 간  $P < 0.05$ 로서 통계적인 유의성이 있다고 판단했다. 모든 통계 분석은 SAS 9.4(SAS Institute, Cary, NC)를 사용하여 분석했다. Kaplan-Meier 그래프 작성에는 R (version 3.6)을 사용했다.

# 제3장

## 결 과

제 1 절 일차예방에서 항혈소판제재의 효과	23
제 2 절 심방세동이 없는 뇌출혈 환자의 예후	26
제 3 절 심방세동 환자에서 뇌출혈 및 위장 출혈 후의 치료	30

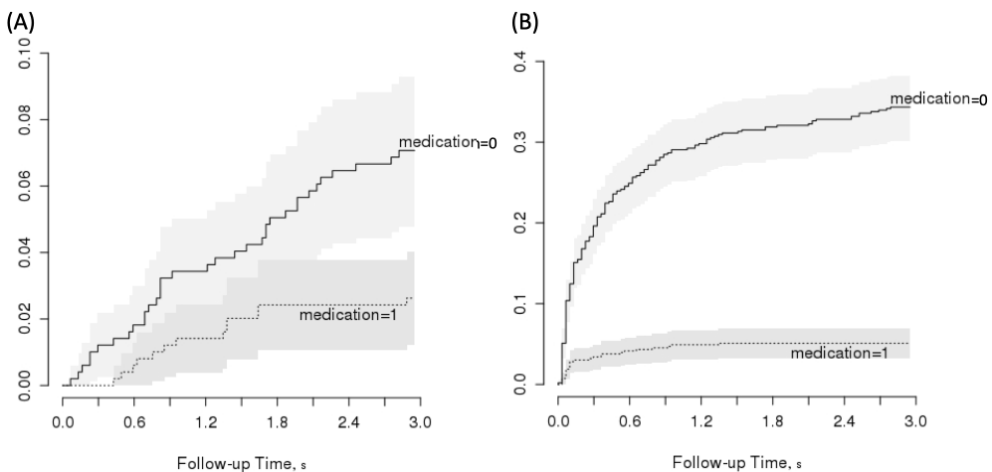
---



# 제3장 결과

## 제1절 1절 일차예방에서 항혈소판제제의 효과

2015년 "건강보험 청구자료를 이용한 항혈소판제제 효과 분석" 보고서에서 항혈소판제제를 일차예방을 위해 복용한 환자군에서 90일 이내 단기 사망률이 뇌경색, 심근경색에서 모두 유의하게 낮음을 관찰했다 (그림3). 항혈소판제제 일차예방에 관련해서는 많은 논란이 있기 때문에, 추가적인 다면적인 분석이 필요했다. 본 연구에서는 항혈소판제제의 일차예방의 효과를 분석하기 위해 누적의료비용지출 및 장애진단수급율에 대해서도 관찰했다.



[그림 3] (A)뇌경색 (B) 심근경색이 발생한 환자에서 3달 이내 생존곡선

이 자료는 2015 "건강보험 청구자료를 이용한 항혈소판제제 효과 분석" 보고서 내용임. X축은 달수이고, Y축은 사망률임. Medication=1, 복용군; Medication=0, 비복용군

분석에 사용된 환자들의 정보는 각군에 따라 표4에 나타내었다. 1:1 동질성검증을 통해 선택되었기 때문에 복용군과 비복용군간 모든 항목에서 통계적인 유의성은 없었다.

<표 4> 뇌경색 및 심근경색 환자의 정보

		뇌경색			심근경색		
		비복용군	복용군	P	비복용군	복용군	P
		495	495		530	530	
연령	<65	123	133	0.842	153	153	0.6705
	65~74	250	248		249	249	
	75~84	97	93		102	102	
	>84	25	21		26	26	
성별	남	158	183	0.095	368	368	0.8941
	여	337	312		162	162	
당뇨병	없음	102	100	0.875	133	133	0.4419
	있음	393	395		397	397	
고혈압	없음	73	77	0.723	13	13	0.4588
	있음	422	418		517	517	
고지질혈증	없음	240	239	0.949	45	45	0.8273
	있음	255	256		485	485	
BMI	저체중(<18)	174	174	0.912	175	175	0.8838
	정상체중(18~23)	21	16		20	20	
	과체중(23~25)	120	128		152	152	
	경도비만(25~28)	167	165		175	175	
	중도비만이상(>28)	13	12		8	8	
흡연 여부	비흡연	406	391	0.452	321	321	0.9907
	끊음	34	37		47	47	
	흡연 중	55	67		162	162	
음주 습관	(거의)마시지 않음	395	363	0.051	346	346	0.7163
	월 2~3회 정도	26	43		59	59	
	주 1~2회	25	39		63	63	
	주 3~4회	18	22		32	32	
	거의 매일	30	25		27	27	
소득	LOW	111	119	0.824	145	145	0.9304
	MID	198	196		222	222	
	HIGH	186	180		163	163	

복용군은 질병발생전 항혈소판제제로 1차예방을 한 군이며, 비복용 군은 질병발생전에 항혈소판제제를 복용하지 않음. 두군을 1:1 동질성 검증을 했음

## 1. 의료비용지출

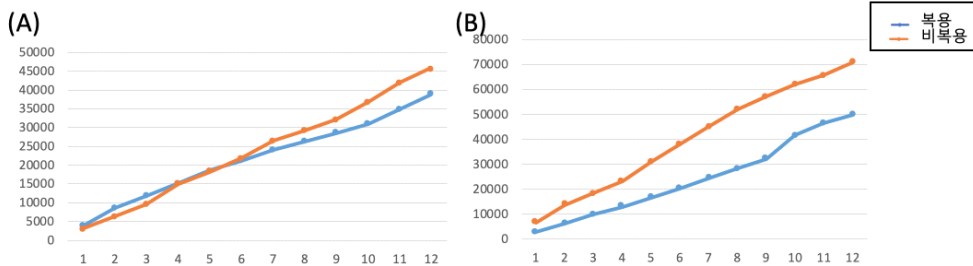
의료비용 지출에 미치는 인자는 여러가지가 있다. 만약 환자의 경제수준과 진료 병원을 교정했다면, 지출된 의료비용은 하나의 예후인자로도 볼 수 있다. 누적의료비용지출에서 뇌경색 후에 복용군과 비복용군이 첫 일년간 어떤 구간에서도 유의한 차이를 보이지 못했다 (표5와 그림4). 반면 심근경색은 일차예방군이 비복용군보다 두번째 달 (P=0.037), 세번째 달 (P=0.0089), 다섯 번째 달 (P=0.049), 여섯 번째 달 (P=0.0045)에서 유의하게 적은 지출을 보였다 (표5와 그림4).

<표 5> 일차예방군 효과 판정을 위한 초기 1년간 누적의료비 비교

시간	뇌경색			심근경색		
	복용 (n=495)	비복용 (n=495)	P	복용 (n=530)	비복용 (n=530)	P
1달	3978.57	3088.59	0.58	2998.02	6699.17	0.082
2달	8725.88	6313.17	0.19	6200.06	13667.04	0.037*
3달	11756.34	9526.10	0.16	9906.55	18576.06	0.0089*
4달	15151.01	15029.01	0.32	13017.25	23388.19	0.059
5달	18554.06	18265.23	0.63	16485.21	31058.47	0.049*
6달	21216.06	21867.74	0.69	20338.43	38125.32	0.0045*
7달	23977.72	26509.92	0.80	24499.26	44852.98	0.071
8달	26328.87	29191.31	0.71	28419.55	52032.58	0.055
9달	28587.76	32202.36	0.95	32202.45	57193.96	0.21
10달	31044.97	36891.21	0.68	41530.96	61908.04	0.16
11달	34892.79	41856.22	0.89	46338.77	65727.34	0.48
12달	38887.47	45837.05	0.85	49792.79	70885.60	0.60

뇌경색, 심근경색이 발생한 환자들 중 일차예방목적으로 항혈소판제제 복용군과 비복용군간 비교 (단위 천원)

\* P<0.05



[그림 4] 일차예방군 효과 판정을 위한 초기 1년간 누적의료비 비교

일차예방목적으로 항혈소판제제 복용군과 비복용군에서 각각 (A)뇌경색 (B) 심근경색이 발생한 환자의 초기 1년간 누적의료비

## 2. 장애 수급율

뇌경색에서 흔히 쓰는 modified Rankin score는 모든 환자에서 얻을 수 있는 지표는 아니라서 사용하지 못했으며, 대신 장애수급을 하나의 예후 인자로 사용했다. 장애 수급율에 있어서 뇌경색은 복용군에서 7.09% 비복용군에서 12.53%로 유의한 차이

(P=0.0012)를 보였다 (표6). 장애신청은 질병발생 6개월이 경과해서 가능하고, 이 정도 시간이 경과 후에는 뇌경색 증상은 비슷하게 유지되는 특성이 있다. 1년 경과 후 장애 수급율은 동일했다. 심근경색은 복용이 0.94%, 비복용군이 1.7%의 장애 수급율을 보여 양군에 있어 유의한 차이를 보이지 않았다 (P=0.33).

<표 6> 일차예방군 효과 판정을 위한 초기 1년간 장애수급율 비교

N	장애	복용		비복용		OR	P
		n	%	n	%		
뇌경색							
97	유	35	7.09	62	12.53	0.474	0.0012
892	무	459	92.91	433	87.47		
심근경색							
14	유	5	0.94	9	1.7	0.571	0.33
1046	무	525	99.06	521	98.3		

뇌경색, 심근경색이 발생한 환자들 중 일차예방목적으로 항혈소판제제 복용군과 비복용군간 비교

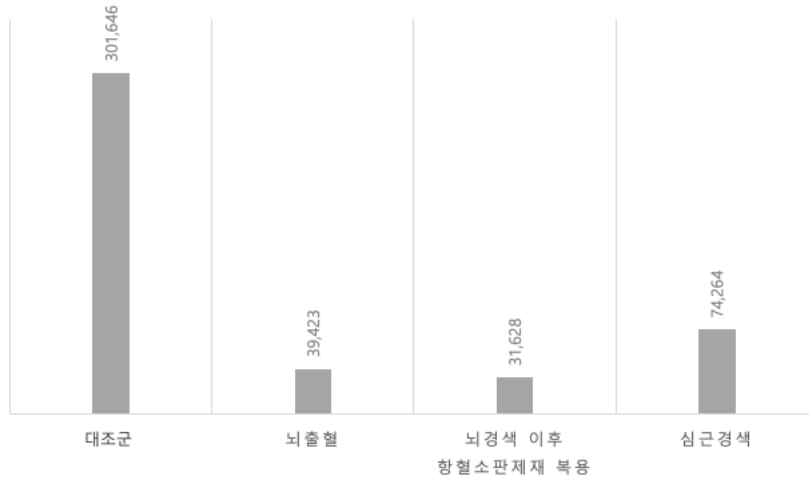
## 제2절 심방세동이 없는 뇌출혈 환자의 예후

뇌출혈의 위험인자는 혈관질환 위험인자로 뇌경색, 심근경색과 유사하다. 따라서 뇌출혈 환자는 향후 뇌경색과 심근경색과 같은 질환에 걸릴 위험 역시 클 것으로 예상된다. 따라서, 각각의 질환이 향후 발생할 질환 빈도에 대해 조사해보았다.

심방세동이 없고 환자에서 55세 이상이면서, 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 과거력이 없던 환자에서 각각 2004-2007년동안 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색의 발생 비율은 그림5와 같으며, 환자들의 기본정보는 표7에 나타냈다. 2004-2007년동안 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색이 발생하지 않은 군을 대조군으로 명명했고, 301,646으로 가장 많았다. 그 다음은 뇌경색이 발생한 군으로서 122,012명이나 되었다. 심근경색환자는 74,264명이었고, 뇌출혈 환자는 39,423명이었다. 뇌출혈군은 지주막하출혈 (subarachnoid hemorrhage, SAH), 두개내출혈 (intracranial hemorrhage, ICH), 경막하출혈 (subdural hemorrhage, SDH), 경막외출혈 (epidural hemorrhage, EDH)로 나누었을 때, 빈도는 ICH, SAH, SDH, EDH 순이었다. 각 출혈의 환자군 정보는 표8에 나타냈다. 뇌경색 환자에서 관찰 기간 동안 항혈소판제제를 50%이상의 순응도로 복용한 군은



31,628명 (전체 뇌경색 환자 중 25.9%)이었다. 대조군이 포함되어 있기 때문에 순응도가 안 좋은 뇌경색 환자의 향후 질병발생은 뇌경색환자와 대조군 사이일 것으로 추정할 수 있기 때문에 순응도가 안 좋은 뇌경색 환자는 향후 질병 발생 비교에 추가하지 않았다.



[그림 5] 각 환자군의 비율

2004-2007동안 뇌출혈, 뇌경색, 심근경색이 발생한 환자군과 상기 세가지 질환이 발병하지 않은 군을 대조군으로 정의했음. 뇌경색이 발생한 군은 122,012명이었고, 그림에 나타낸 환자는 항혈소판제재 복용 순응도가 50%이상인 환자만을 나타냄

<표 7> 환자군의 정보

	대조군	뇌출혈	뇌경색 이후 항혈소판제재 복용	심근경색	P	
전체	301,646	39,423	31,628	74,264		
연령	69.4±8.82	68.46±8.83	66.65±7.09	70.01±9.14	<.0001	
성별	남	153,088(50.75)	18,054(45.80)	16,133(51.01)	38,429(51.75)	<.0001
	여	148,558(49.25)	21,369(54.20)	15,495(48.99)	35,835(48.25)	
당뇨병	유	48,702(16.15)	6,024(15.28)	10,645(33.66)	19,877(26.77)	<.0001
고혈압	유	90,614(30.04)	11,241(28.51)	20,132(63.65)	36,113(48.63)	<.0001
고지혈증	유	95,098(31.53)	10,124(25.68)	19,628(62.06)	35,999(48.47)	<.0001
소득	저	104,388(34.61)	12,686(32.18)	9,782(30.93)	25,251(34.00)	<.0001
	중	85,059(28.20)	11,962(30.34)	9,237(29.21)	20,608(27.75)	
	고	112,199(37.20)	14,775(37.48)	12,609(39.87)	28,405(38.25)	

<표 8> 뇌출혈 종류별 환자군 정보

		SAH	ICH	SDH	EDH	P
전체		6,681	27,061	5,278	403	
연령		66.05±8.06	68.71±8.95	70.16±8.56	69.51±8.48	<.0001*
성별	남	1,781(26.66)	12,634(46.69)	3,387(64.17)	252(62.53)	<.0001
	여	4,900(73.34)	14,427(53.31)	1,891(35.83)	151(37.47)	
당뇨병	유	820(12.27)	4,072(15.05)	1,046(19.82)	86(21.34)	<.0001
고혈압	유	2,138(32.00)	7,452(27.54)	1,539(29.16)	112(27.79)	<.0001
고지혈증	유	2,193(32.82)	6,390(23.61)	1,438(27.25)	103(25.56)	<.0001
소득	LOW	2,043(30.58)	8,887(32.84)	1,627(30.83)	129(32.01)	<.0001
	MID	2,074(31.04)	8,288(30.63)	1,479(28.02)	121(30.02)	
	HIGH	2,564(38.38)	9,886(36.53)	2,172(41.15)	153(37.97)	

\*대조군-EDH, 뇌경색-SAH, 심근경색-SDH, 심근경색-EDH, ICH-EDH, SDH-EDH 제외 전부 유의  
 약자: subarachnoid hemorrhage, SAH; intracranial hemorrhage, ICH; subdural hemorrhage, SDH; epidural hemorrhage, EDH

환자군들의 뇌경색 재발을 관찰했을 때 (표9), 정상, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색군 중에서 뇌경색군의 재발이 가장 높아서 대조군과 비교해서 위험비 (hazard ratio, HR)가 4.7 (95% CI 4.6-4.9)로 높았으며, 그 다음은 뇌출혈군으로 HR이 1.9 (95% CI 1.8-1.9)였고, 심근경색군이 가장 낮아서 HR이 1.2 (95% CI 1.1-1.2)이었다. 각 군은 95% CI가 겹치지 않아서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다. SAH, ICH, SDH, EDH 모두 뇌경색이 위험이 통계적으로 높았다 (P<0.0001). 또, 출혈 네군의 HR 95% CI이 심근경색의 HR과 겹치지 않아 통계적으로 유의하게 심근경색보다도 뇌경색 위험이 높았다 (심근경색 HR 1.2, 95% CI 1.1-1.2; SAH HR 1.5, 95% CI 1.4-1.6; ICH HR 2.0, 95% CI 1.9-2.1; SDH HR 1.7, 95% CI 1.5-1.8; EDH HR 1.7, 95% CI 1.2-2.3). ICH가 SAH와 SDH보다 뇌경색 위험이 통계적으로 유의하게 높았다.

<표 9> 각 군에서 뇌경색 재발률 위험도

	Event N	%	HR	lower 95% CI	upper 95% CI	P
정상군	18,405	6.10	Ref			
뇌출혈*	4,302	10.91	1.872	1.811	1.936	<.0001
I60 SAH**	569	8.52	1.468	1.35	1.595	<.0001
I61, I629 ICH**	3,163	11.69	2.016	1.941	2.094	<.0001
I620 SDH**	530	10.04	1.683	1.543	1.835	<.0001
I621 EDH**	40	9.93	1.657	1.215	2.26	0.0014
뇌경색+항혈소판제재	10,401	32.89	4.733	4.59	4.88	<.0001
심근경색	5,590	7.53	1.178	1.143	1.214	<.0001
뇌경색+심근경색	38,351	20.08	3.479	3.417	3.541	<.0001

\*뇌출혈 전체에서 정상군과 비교한 결과

\*\*뇌출혈 종류별 대조군과 비교한 결과

약자 : subarachnoid hemorrhage, SAH; intracranial hemorrhage, ICH; subdural hemorrhage, SDH; epidural hemorrhage, EDH

환자군들의 뇌출혈의 재발을 관찰했다 (표10). 정상, 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색군에서 뇌출혈환자의 재발이 가장 높아서 대조군과 비교해서 HR 22.9 (95% CI 22.1-23.8)로 높았으며, 그 다음은 뇌경색군으로 HR이 3.1 (95% CI 3.0-3.3)였고, 심근경색군이 가장 낮아서 HR이 1.2 (95% CI 1.1-1.3)이었다. 각 군은 95% CI가 겹치지 않아서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

<표 10> 각 군에서 뇌출혈 재발 위험도

	Event N	%	HR	lower 95% CI	upper 95% CI	P
대조군	4,180	1.39	Ref			
뇌출혈	10,319	26.18	22.946	22.135	23.786	<.0001
SAH	1,965	29.41	24.739	23.428	26.124	<.0001
ICH	7,239	26.75	23.12	22.253	24.021	<.0001
SDH	1,016	19.25	16.254	15.174	17.41	<.0001
EDH	99	24.57	21.6	17.696	26.365	<.0001
뇌경색+항혈소판제재	1,358	4.29	3.149	2.962	3.348	<.0001
심근경색	1,235	1.66	1.203	1.129	1.282	<.0001
뇌경색+심근경색	4,888	2.56	1.862	1.787	1.941	<.0001

\*뇌출혈 전체에서 대조군과 비교한 결과

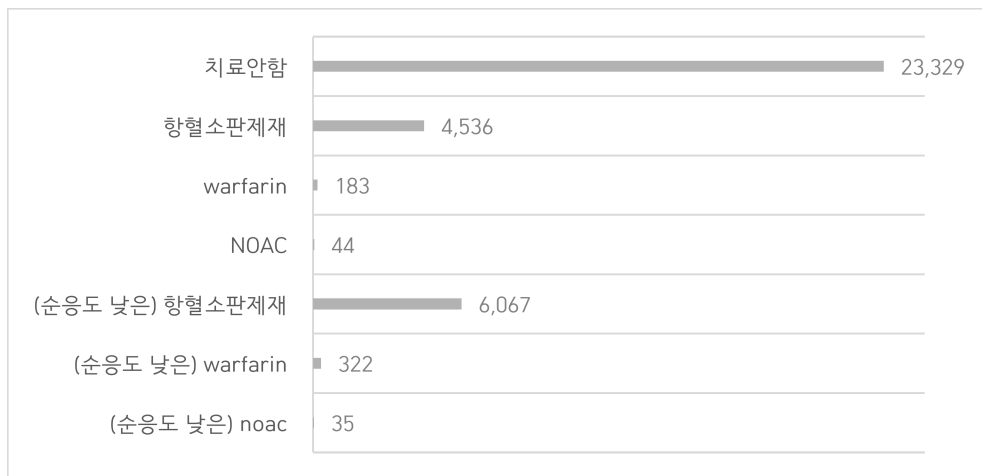
\*\*뇌출혈 종류별 대조군과 비교한 결과

약자 : subarachnoid hemorrhage, SAH; intracranial hemorrhage, ICH; subdural hemorrhage, SDH; epidural hemorrhage, EDH

### 제3절 심방세동 환자에서 뇌출혈 및 위장 출혈 후의 치료

심방세동이 있는 경우 뇌출혈, 위장출혈 후에도 항응고제 사용을 재개하는 것이 뇌경색의 위험을 줄이고 사망의 위험을 줄이는 것으로 보고되어 (Kuramatsu, et al., 2015; Majeed, et al., 2010; Yung, et al., 2012), 우리나라에서는 실제로 어떻게 적용되는지 살펴보았다.

뇌출혈 후의 치료군 별 분포는 그림6과 같으며, 환자들의 기본정보는 표11에 나타났다. 2004-2007년 관찰기간 중 34,516명의 환자가 뇌출혈이 발생했다. 이중 치료를 안한 환자가 23,329명(67.6%)에 달했다. 항혈소판제재만 투약한 경우가 10,603명 (30.7%)에 달했으며, 이 두경우를 합하면 33,932명 (98.3%)에 달했다. 항응고제를 투약하는 경우는 와파린, NOAC을 합해서 584명 (1.7%)에 불과했다.



[그림 6] 심방세동 환자의 뇌출혈 후 치료군별 분포

순응도 높고 낮음의 기준은 관찰 기간 중 복용기간이 50%보다 높고 낮음으로 구분했다.

<표 11> 심방세동 환자의 뇌출혈 후 치료군 정보

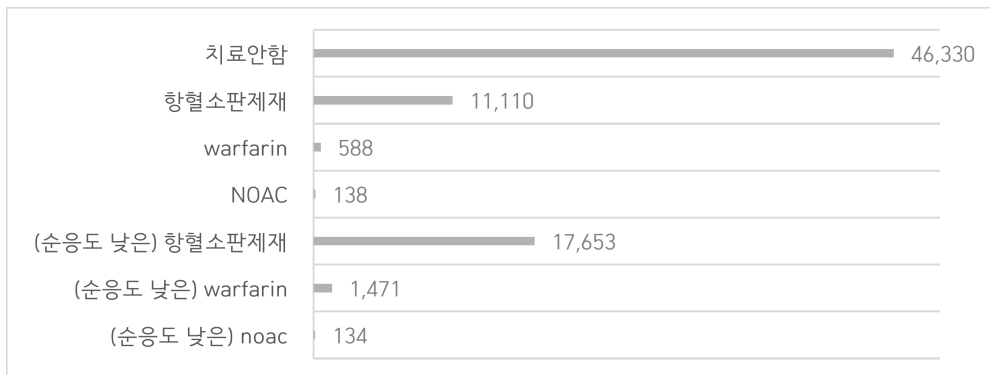
		치료안함	항혈소판제제	와파린	NOAC	P
전체		23,329	4,536	183	44	
연령		69.59±9.35	64.34±6.46	64.73±6.61	63.82±5.29	<.0001*
성별	남	10,587(45.38)	2,109 (46.49)	100(54.64)	26(59.09)	0.0109
	여	12,742(54.62)	2,427(53.51)	83(45.36)	18(40.91)	
당뇨병	유	2,521(10.81)	982(21.65)	20(10.93)	7(15.91)	<.0001
고혈압	유	4,622(19.81)	2,157(47.55)	85(46.45)	24(54.55)	<.0001
고지혈증	유	3,999(17.14)	2,048(45.15)	76(41.53)	21(47.73)	<.0001
소득	LOW	7,636(32.73)	1,284(28.31)	49(26.78)	13(29.55)	<.0001
	MID	6,991(29.97)	1,505(33.18)	59(32.24)	12(27.27)	
	HIGH	8,702(37.30)	1,747(38.51)	75(40.98)	19(43.18)	
신장질환모두	유	471(2.02)	69(1.52)	4(2.19)	0	0.1174
신장질환+투석	유	8(0.03)	0	0	0	0.6518

\*항혈소판제제-와파린, 항혈소판제제-NOAC, 와파린-NOAC 제외 모두 유의

\*\*치료안함-항혈소판제제만 유의

약물 복용 군들은 순응도가 50%이상인 환자 정보만 나타냄

위장출혈 후의 치료군별 빈도는 그림7과 같으며, 환자들의 기본정보는 표12에 나타났다. 2004-2007년 관찰기간 중 77,424명의 환자가 위장출혈이 발생했다. 이중 치료를 안한 환자가 46,330명(59.8%)에 달했다. 항혈소판제제만 투약한 경우가 28,763명 (37.1%)에 달했으며, 이 두경우를 합하면 75,093명 (97.0%)에 달했다. 항응고제를 투약하는 경우는 와파린, NOAC을 합해서 2331명 (3.0%)에 불과했다.



[그림 7] 심방세동 환자의 위장출혈 후 치료군별 분포

순응도 높고 낮음의 기준은 관찰 기간 중 복용기간이 50%보다 높고 낮음으로 구분했다.

<표 12> 심방세동 환자의 위장출혈 후 치료군 정보

		치료안함	항혈소판제제	와파린	NOAC	P
전체		46,330	11,110	588	138	
연령		69.17±9.48	65.3±6.81	65.41±6.51	65.24±6.31	<.0001*
성별	남	27,484(59.32)	6,239(56.16)	341(57.99)	83(60.14)	<.0001
	여	18,846(40.68)	4,871(43.84)	247(42.01)	55(39.86)	
당뇨병	유	6,909(14.91)	3,409(30.68)	147(25.00)	30(21.74)	<.0001
고혈압	유	8,350(18.02)	5,952(53.57)	260(44.22)	57(41.30)	<.0001
고지혈증	유	8,439(18.21)	5,891(53.02)	253(43.03)	51(39.96)	<.0001
소득	LOW	16,233(35.04)	3,490(31.41)	188(31.97)	46(33.33)	<.0001
	MID	13,481(29.10)	3,323(29.91)	169(28.74)	35(25.36)	
	HIGH	16,616(35.86)	4,297(38.68)	231(39.29)	57(41.30)	
신장질환모두	유	1,682(3.63)	260(2.34)	23(3.91)	1(0.72)	<.0001
신장질환+투석	유	13(0.03)	0	1(0.17)	0	0.0416

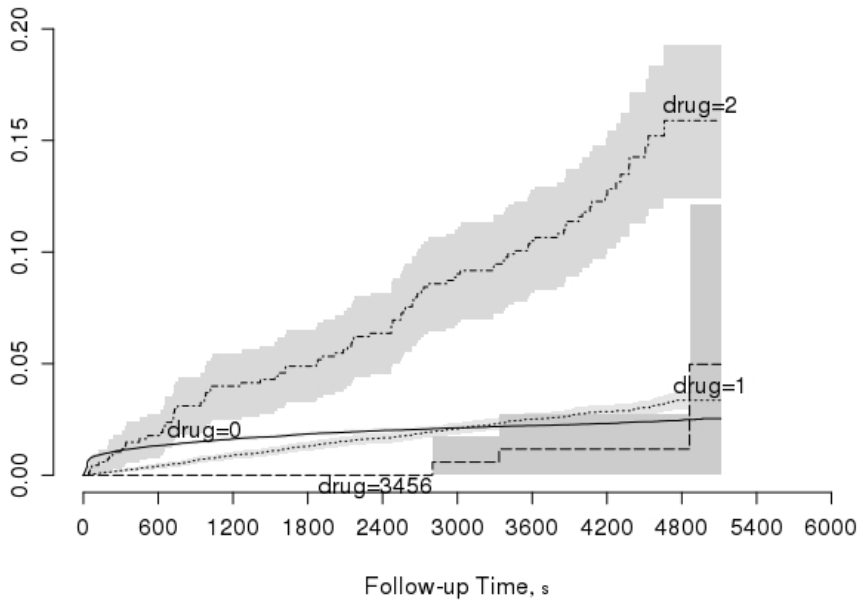
\*치료안함-항혈소판제제, 치료안함-와파린, 치료안함-NOAC 유의

\*\*치료안함-항혈소판제제, 치료안함-와파린 유의

약물 복용 군들은 순응도가 50%이상인 환자 정보만 나타냄

위장출혈이 발생한 환자에서 치료 방향에 따른 뇌출혈의 발생을 조사할 때는 약물의 효과를 제대로 평가하기 위해 치료군은 순응도가 50% 이상만 고려했으며, 관찰 기간 중에 약제를 교체해서 복용하는 경우는 NOAC, 와파린, 항혈소판제제 순으로 우선순위를 정했다.

표13 그림8은 위장출혈이 발생한 환자에서 뇌출혈의 재발을 시간에 따른 발생률로 관찰했다. 와파린 복용군이 가장 출혈의 위험이 높아 비복용군에 비해 위험비 (hazard ratio, HR) 5.5 (95% CI 4.4-6.9)였고, NOAC군은 와파린군에 비해 뇌출혈의 위험이 낮아서 HR 0.7 (95% CI 0.2-2.2)였다. NOAC군은 치료안함 군과 비교해서 뇌출혈의 위험은 통계적인 유의한 차이를 보이지 않았으나 (P=0.55), 와파린과는 HR의 유의 구간이 겹치지 않으면서 낮아서 통계적인 유의한 차이를 보였다.



[그림 8] 위장출혈 환자에서 뇌출혈 발생을 관찰한 Kaplan-Meier 곡선  
회색의 영역은 95% CI를 나타냄. Drug 0-6은 각각, 치료안함, 항혈소판제제, 와파린, dabigatran, ribaroxaban, apixaban, edoxaban을 나타냄

<표 13> 심방세동 환자의 위장출혈 후 치료별 뇌출혈 위험도

	event	%	HR	95% lower limit	95% upper limit	p
치료안함	1,094	2.36	ref			
항혈소판제제	335	2.93	1.176	1.028	1.346	0.0181
와파린	89	13.17	5.494	4.405	6.851	<.0001
NOAC	3	1.75	0.71	0.228	2.205	0.5532





# 제4장

## 결론 및 제언

제 1 절 결론	37
.....	.....
제 2 절 제언	38
.....	.....
제 3 절 연구의 제한점	39

---



# 제4장 결론 및 제언

## 제1절 결론

### 1. 일차예방에서 항혈소판제제의 효과

이전에 뇌혈관 질환의 병력이 없는 환자를 복용군 및 비복용으로 나누어서 연구를 하는 경우는 항혈소판제제의 효과를 판단하기 힘들었다. 그러나, 뇌경색, 심근경색이 발생한 환자군만을 분리해서 비교했을 때는 복용군에서 다양한 예후에서 좋은 것을 관찰할 수 있었다.

우선, 질병이 발생하고 90일 이내의 단기 생존률에 있어서 복용군이 뇌경색, 심근경색에서 더 좋았다. 90일 이내에 사망은 다른 원인 보다는 뇌경색, 심근경색에 기인한 사망으로 볼 수 있으며, 항혈소판제제의 사용은 이러한 사망을 낮추는데 기여를 할 수 있음을 알 수 있다.

복용군이 뇌경색에서 장애율 및 심근경색에서 의료비용이 더 적어서 두 질환 모두에서 이득이 있음을 시사했다. 심근경색의 경우 후유증이 일상생활에 영향을 미칠 수 있으나, 장애 급수 수급으로 이어지는 경우는 드물다. 그러나, 뇌경색의 경우는 편마비, 언어장애 등으로 인해 후유증이 장애 급수 수급으로 이어지는 경우가 많다. 따라서 항혈소판제제의 효과가 뇌경색에서만 유의하게 나타났을 수 있다.

### 2. 심방세동이 없는 뇌출혈 환자의 예후

뇌경색 환자, 심근경색 환자, 뇌출혈 환자에서 각각의 질환이 발생하는 것을 이 세가지 질환을 앓지 않은 환자와 비교해서 추적관찰 했다. 뇌경색 환자는 항혈소판제제 복용이 관찰시간의 50%가 넘는 순응도가 좋은 환자군만을 분석에 포함시켰다. 세 질환 모두 결과는 틀리지만, 위험인자는 공유하는 질환이다. 뇌경색 재발에서는 이전에 뇌경색, 뇌출혈, 심근경색 환자 순으로 발생률이 높았다. 또한, 뇌출혈을 SAH, ICH, SDH, EDH를 분류해서 분석했을 때도 모두 심근경색보다 뇌경색의 재발이 유의하게 높았다. ICH가

SAH, SDH보다 뇌경색의 발생이 유의하게 높았다. 뇌출혈의 재발에서는 이전에 뇌출혈, 뇌경색, 심근경색 환자 순으로 발생률이 유의하게 높았다.

### 3. 심방세동 환자에서 뇌출혈 및 위장 출혈 후의 치료

심방세동이 있는 경우는 출혈 이후에 항응고 치료를 재개하지 않는다면 뇌경색의 재발률이 시간에 따라 높아져 재출혈의 위험도를 증가하기 때문에 항응고치료를 다시 시작해야한다 (Kuramatsu, et al., 2015; Majeed, et al., 2010; Yung, et al., 2012). 하지만 우리 나라의 경우는 항응고제제를 시작하는 경우가 뇌출혈 후에는 1.7%, 위장출혈의 경우는 3%로 매우 낮았다. 와파린의 처방이 NOAC에 비해 훨씬 많았으며, 와파린에 비해서는 NOAC이 뇌경색 발생률 및 출혈의 부작용이 통계적으로 유의하게 적었다.

## 제2절 제언

항혈소판제의 일차예방 목적의 사용은 뇌경색, 심근경색을 경하게 오게 하는 효과가 있으므로 환자에게 득실을 설명 후 원하는 경우는 추천 할 수 있다.

그러나, 항혈소판제제가 심뇌혈관질환의 발생을 줄일 수 있는가에 대해서는 여전히 논란의 여지가 있다. 이러한 논란이 항혈소판제제의 효과에 영향을 미치는 다양한 인자가 고려되지 못한 결과일 수도 있으므로 체중, 유전적 인자, 제형의 차이 등을 고려한 연구가 필요하다.

심방세동이 없는 환자에서 뇌출혈 후에 뇌출혈의 재발위험이 매우 높아서 이전에 뇌출혈이 발생했던 환자에서 뇌경색 및 심근경색이 발생했을 경우 필요한 경우가 아니라면 이중 항혈소판제제에 주의가 필요하다. 또한, 뇌출혈 환자는 혈관질환 위험인자가 심근경색과 거의 비슷하지만, 뇌경색의 발생이 심근경색보다 유의하게 높았다. 따라서 뇌출혈 환자에서 혈관질환 위험인자 관리에 주의를 기울여야한다.

우리 나라에서 심방세동이 있는 환자에서 출혈이 발생하고 나서 항응고제제의 사용이 극히 적었다. 물론 재출혈이 높은 아밀로이드 뇌혈관질환 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 등은 항응고제 재사용을 하지 말아야하지만, CAA가 매우 드문 질환임을 고려하면 (Halvorsen, et al., 2017) 항응고제의 저사용은 적절치 않다고 결론 낼 수 있다. 이 연구는 2017년까지 관찰한 연구로서 현재의 처방 상황 정확히 판단하기는 힘들다. 2017년에만 하더라도, NOAC이 도입 초기였고, 점차 처방이 증가추세이다. 본 연구는 관찰기간 중에 NOAC, 와파린을 처방받은 경우, NOAC군으로 고려했다. 그럼에

도 불구하고, NOAC에 비해 와파린의 처방이 훨씬 적었다. NOAC이 와파린에 비해 뇌출혈의 발생에 있어 월등한 결과를 보인 것으로 고려하면 NOAC을 피해야하는 특별한 경우를 제외하고는 뇌출혈, 위장 출혈이 발생했던 환자에서 NOAC의 사용이 고려되어야 한다.

### 제3절 연구의 제한점

본 연구는 또한, 국민건강보험 자료로 사망 등 이후의 질병발생을 추적관찰할 수 있는 큰 잇점이 있었고, 이러한 설정이 오히려 현재의 의료 상황을 정확히 대변하지 못하는 단점이 있었다. 예를 들면, NOAC은 2013년 처음 의료보험이 인정되었고 점차 사용이 증가하고 있는 추세여서 본 연구로서는 NOAC의 사용패턴을 완전히 반영하지 못할 것이다.

일차예방에 관련된 연구는 뇌경색과 심근경색이 발생한 환자에 한해서 일차예방의 잇점을 보았으나, 이를 일반화하기 힘든 단점도 존재한다. 뇌출혈 후의 예후도 조사해봐야하지만, 다른 연구결과에 의하면 항혈소판제제 투약은 뇌출혈의 예후에 크게 영향을 주지 않는다는 연구결과도 있다 (Gonzalez-Perez, Gaist, de Abajo, Saez, & Garcia Rodriguez, 2017; Khan, et al., 2017). 또한, 아스피린을 의사의 처방없이 복용하는 경우가 있는데 이런 경우는 본 연구에서는 반영하지 못하는 단점도 존재한다. 일차예방에 관련된 또 다른 단점은 일차 예방의 결과 변수로 사용한 누적의료비와 장애수급율이 과연 예후를 대변하는 가이다. 누적의료비는 지역이나, 병원에 따라 다른 것으로 예상되어 이를 보정하려는 노력을 했으나, 고려하지 못한 여러 인자들이 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 장애수급율에 대한 것도 등급에 따른 분류 등이 추가되면 더 예후로서 좋은 지표가 될 것으로 생각되어 추후 분석에서는 이러한 점을 추가할 수 있도록 하겠다.

마지막으로 본 연구는 후향적인 연구라는 큰 제한점이 있다. 따라서, 전향적인 이중 눈가림 약물 연구보다는 객관적인 자료를 제시하지 못하므로 높은 증거 수준 (level of evidence)의 추천을 하기에는 미흡할 수 있으나, 대규모 자료이며, 추적 관찰 손실이 거의 없는 등의 장점이 있어 참고자료로서의 의미가 있고, 관련 분야의 연구도 유발할 수 있고 사료된다.



참고문헌





## 참고문헌

1. Antithrombotic Trialists, C., Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., Peto, R., Buring, J., Hennekens, C., Kearney, P., Meade, T., Patrono, C., Roncaglioni, M. C., & Zanchetti, A. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373, 1849-1860.
2. Capodanno, D., & Angiolillo, D. J. (2016). Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation*, 134, 1579-1594.
3. Chandra, D., Gupta, A., Grover, V., & Kumar Gupta, V. (2013). When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 16, 520-523.
4. Gaziano, J. M., Brotons, C., Coppolecchia, R., Cricelli, C., Darius, H., Gorelick, P. B., Howard, G., Pearson, T. A., Rothwell, P. M., Ruilope, L. M., Tendera, M., Tognoni, G., & Committee, A. E. (2018). Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 392, 1036-1046.
5. Gonzalez-Perez, A., Gaist, D., de Abajo, F. J., Saez, M. E., & Garcia Rodriguez, L. A. (2017). Low-Dose Aspirin after an Episode of Haemorrhagic Stroke Is Associated with Improved Survival. *Thromb Haemost*, 117, 2396-2405.
6. Grosser, T., Fries, S., Lawson, J. A., Kapoor, S. C., Grant, G. R., & FitzGerald, G. A. (2013). Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*, 127, 377-385.
7. Guirguis-Blake, J. M., Evans, C. V., Senger, C. A., O'Connor, E. A., & Whitlock, E. P. (2016). Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 164, 804-813.
8. Halvorsen, S., Storey, R. F., Rocca, B., Sibbing, D., Ten Berg, J., Grove, E. L., Weiss, T. W., Collet, J. P., Andreotti, F., Gulba, D. C., Lip, G. Y. H., Husted, S., Vilahur, G., Morais, J., Verheugt, F. W. A., Lanus, A., Al-Shahi Salman, R.,

- Steg, P. G., Huber, K., & Thrombosis, E. S. C. W. G. o. (2017). Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 38, 1455-1462.
9. Hylek, E. M., Held, C., Alexander, J. H., Lopes, R. D., De Caterina, R., Wojdyla, D. M., Huber, K., Jansky, P., Steg, P. G., Hanna, M., Thomas, L., Wallentin, L., & Granger, C. B. (2014). Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2141-2147.
  10. Khan, N. I., Siddiqui, F. M., Goldstein, J. N., Cox, M., Xian, Y., Matsouaka, R. A., Heidenreich, P. A., Peterson, E. D., Bhatt, D. L., Fonarow, G. C., Schwamm, L. H., & Smith, E. E. (2017). Association Between Previous Use of Antiplatelet Therapy and Intracerebral Hemorrhage Outcomes. *Stroke*, 48, 1810-1817.
  11. Kim, J. Y., Kang, K., Kang, J., Koo, J., Kim, D. H., Kim, B. J., Kim, W. J., Kim, E. G., Kim, J. G., Kim, J. M., Kim, J. T., Kim, C., Nah, H. W., Park, K. Y., Park, M. S., Park, J. M., Park, J. H., Park, T. H., Park, H. K., Seo, W. K., Seo, J. H., Song, T. J., Ahn, S. H., Oh, M. S., Oh, H. G., Yu, S., Lee, K. J., Lee, K. B., Lee, K., Lee, S. H., Lee, S. J., Jang, M. U., Chung, J. W., Cho, Y. J., Choi, K. H., Choi, J. C., Hong, K. S., Hwang, Y. H., Kim, S. E., Lee, J. S., Choi, J., Kim, M. S., Kim, Y. J., Seok, J., Jang, S., Han, S., Han, H. W., Hong, J. H., Yun, H., Lee, J., & Bae, H. J. (2019). Executive Summary of Stroke Statistics in Korea 2018: A Report from the Epidemiology Research Council of the Korean Stroke Society. *J Stroke*, 21, 42-59.
  12. Kuramatsu, J. B., Gerner, S. T., Schellinger, P. D., Glahn, J., Endres, M., Sobesky, J., Flechsenhar, J., Neugebauer, H., Juttler, E., Grau, A., Palm, F., Rother, J., Michels, P., Hamann, G. F., Huwel, J., Hagemann, G., Barber, B., Terborg, C., Trostorf, F., Bazner, H., Roth, A., Wohrle, J., Keller, M., Schwarz, M., Reimann, G., Volkman, J., Mullges, W., Kraft, P., Classen, J., Hobohm, C., Horn, M., Milewski, A., Reichmann, H., Schneider, H., Schimmel, E., Fink, G. R., Dohmen, C., Stetefeld, H., Witte, O., Gunther, A., Neumann-Haefelin, T., Racs, A. E., Nueckel, M., Erbguth, F., Kloska, S. P., Dorfler, A., Kohrmann, M., Schwab, S., & Huttner, H. B. (2015).

Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 313, 824-836.

13. Mahaffey, K. W., Hager, R., Wojdyla, D., White, H. D., Armstrong, P. W., Alexander, J. H., Tricoci, P., Lopes, R. D., Ohman, E. M., Roe, M. T., Harrington, R. A., & Wallentin, L. (2015). Meta-analysis of intracranial hemorrhage in acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical outcomes. *J Am Heart Assoc*, 4, e001512.
14. Majeed, A., Kim, Y. K., Roberts, R. S., Holmstrom, M., & Schulman, S. (2010). Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*, 41, 2860-2866.
15. Maree, A. O., Curtin, R. J., Dooley, M., Conroy, R. M., Crean, P., Cox, D., & Fitzgerald, D. J. (2005). Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 46, 1258-1263.
16. McNeil, J. J., Nelson, M. R., Woods, R. L., Lockery, J. E., Wolfe, R., Reid, C. M., Kirpach, B., Shah, R. C., Ives, D. G., Storey, E., Ryan, J., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Beilin, L. J., Donnan, G. A., Gibbs, P., Johnston, C. I., Radziszewska, B., Grimm, R., Murray, A. M., & Group, A. I. (2018). Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 379, 1519-1528.
17. McNeil, J. J., Wolfe, R., Woods, R. L., Tonkin, A. M., Donnan, G. A., Nelson, M. R., Reid, C. M., Lockery, J. E., Kirpach, B., Storey, E., Shah, R. C., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Beilin, L. J., Johnston, C. I., Ryan, J., Radziszewska, B., Jelinek, M., Malik, M., Eaton, C. B., Brauer, D., Cloud, G., Wood, E. M., Mahady, S. E., Satterfield, S., Grimm, R., Murray, A. M., & Group, A. I. (2018). Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 379, 1509-1518.
18. McNeil, J. J., Woods, R. L., Nelson, M. R., Reid, C. M., Kirpach, B., Wolfe, R., Storey, E., Shah, R. C., Lockery, J. E., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald,

- S. M., Orchard, S. G., Trevaks, R. E., Beilin, L. J., Donnan, G. A., Gibbs, P., Johnston, C. I., Ryan, J., Radziszewska, B., Grimm, R., Murray, A. M., & Group, A. I. (2018). Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*, 379, 1499-1508.
19. Pascale, S., Petrucci, G., Dragani, A., Habib, A., Zaccardi, F., Pagliaccia, F., Pocaterra, D., Ragazzoni, E., Rolandi, G., Rocca, B., & Patrono, C. (2012). Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood*, 119, 3595-3603.
  20. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Lochen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I., Verschuren, W. M. M., Binno, S., & Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37, 2315-2381.
  21. Qureshi, W., Mittal, C., Patsias, I., Garikapati, K., Kuchipudi, A., Cheema, G., Elbatta, M., Alirhayim, Z., & Khalid, F. (2014). Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 113, 662-668.
  22. Rothwell, P. M., Cook, N. R., Gaziano, J. M., Price, J. F., Belch, J. F. F., Roncaglioni, M. C., Morimoto, T., & Mehta, Z. (2018). Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 392, 387-399.
  23. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383, 955-962.

24. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., Heidbuchel, H., & Group, E. S. C. S. D. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 39, 1330-1393.
25. Witt, D. M., Delate, T., Garcia, D. A., Clark, N. P., Hylek, E. M., Ageno, W., Dentali, F., & Crowther, M. A. (2012). Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*, 172, 1484-1491.
26. Yung, D., Kapral, M. K., Asllani, E., Fang, J., Lee, D. S., & Investigators of the Registry of the Canadian Stroke, N. (2012). Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*, 28, 33-39

연구보고서 2018-20-030

**항혈소판제제 일차예방의 다면적효과 연구 및  
출혈 환자에서 항혈소판제제 및 항응고제제 사용에  
관한 연구**

---

발행일	2019년 8월 12일
발행인	김성우
편집인	최윤정
발행처	국민건강보험공단 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100
전화	031) 900-6982~6987
팩스	031) 900-6999
인쇄처	백석기획(031-903-9979)

---