

연구보고서 2019-20-027

www.nhimc.or.kr

양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)와 타약제와의 병용투여시 기대효과 및 위험분석

이용강 · 서정훈 · 조용석 · 원선영
전한호 · 임현선 · 이은주

NHIS

2019 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

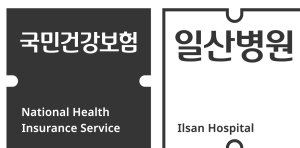
Ilsan Hospital

연구보고서

2019-20-027

양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)와 타약제와의 병용투여시 기대효과 및 위험분석

이용강 · 서정훈 · 조용석 · 원선영
전한호 · 임현선 · 이은주



[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 소화기내과	이용강
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 소화기내과	서정훈
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	조용석
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	원선영
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	전한호
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석팀	임현선
	국민건강보험공단 빅데이터실	이은주

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2020-1-016

NHIMC-2019-07-016

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

양성자 펌프 억제제 PPIs (PPIs; proton pump inhibitors)는 소화성 궤양과 역류성 식도염 외에도 기능성 소화불량증과 같은 소화기질환의 치료에 핵심적인 역할을 하고 있는 약제로, 최근 사용량이 급격하게 증가하고 있다. 항혈전제 중에 Clopidogrel이나 직접 경구용 항응고제 (DOACs; direct oral anticoagulants)를 복용하는 환자에서 PPIs를 병용 투약 함으로서상부 위장관 출혈의 위험성을 낮춘다는 보고가 있는데, 이를 근거로 하여 항혈전제를 투약하는 환자에서 PPIs의 병용투약하여 상부 위장관 출혈의 위험을 낮출 수 있다고 주장하기도 한다. 그러나, Clopidogrel과 PPIs 두 약제의 병용투약으로 인한 상호작용에대한 우려는 지속적으로 제기되어 왔으며, 미국과 유럽의 기관에서는 특정 PPIs 와 Clopidogrel을 병용하여 투약하지 말 것을 권고하고 있으므로 항혈전제를 복용하는 모든 환자에서 PPIs와 Clopidogrel이나, PPIs와 DOACs을 병용투약 하도록 권장할 것인지 지양할 것인지를 쉽사리 판단하기가 어려운것이 현실이다. 무엇보다도 국내의 인구집단 대상으로 하여 Clopidogrel과 PPIs, DOACs과 PPIs의 병용투약에 대한 이득이나 위험성에 대하여 조사하여 보고한 자료가 거의 없어 본 연구를 진행하게 되었다.

뇌경색 환자와 관상동맥질환 환자에서 모두 PPIs 와의 Clopidogrel을 병용 투약하는 경우 약제 상호작용으로 인하여 MACEs의 발생위험도를 높이는 것으로 판단된다. 그러나 심방세동환자에서 DOACs을 투약하는 환자에서는 PPIs를 병용함으로서위장관 출혈의 위험성을 낮출 수 있을 것으로 판단된다. Clopidogrel 투약이 필수 불가결적인 환자에서 특정한 진단명의 소화기 질환의 치료를 목적으로, 불가피한 경우 PPIs투약을 신중하게 고려하여야 하겠으나 병용투약으로 인한 MACEs 발생 위험성을 높이는 점에 대하여 충분히 인식하여야 하겠으며, 심방세동 환자에서는 DOACs을 투약하는 경우 PPIs를 병용투약하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 판단되나, 조금 더 정교한 실험설계를 통해 실제로 위장관 출혈의 위험성을 낮출 수 있을 것인지에 대한 전향적인 연구가 필요하겠다.

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

2020년 7월

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

오현철

목차

요 약	1
제1장 서론	7
제1절 연구의 배경 및 필요성	9
제2절 연구 목적	14
제3절 기대되는 효과	14
제2장 연구방법	15
제1절 연구 대상	17
제2절 연구 자료	20
제3절 결과 변수 및 관심 변수	20
제4절 통계학적 분석 방법	24
제3장 뇌경색 환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과 분석	27
제1절 대상자 선정과정	29
제2절 대상자의 일반적 특성	30
제3절 Clopidogrel과 PPIs의 병용 위험도 분석	31
제4절 소화기계 질환 진단명에 따른 위험도 분석	32
제5절 투약된 PPIs의 종류에 따른 위험도 분석	33
제4장 관상동맥 질환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과 분석	37
제1절 대상자 선정과정	39
제2절 대상자의 일반적 특성	40
제3절 Clopidogrel과 PPIs의 병용 위험도 분석	41
제4절 소화기계 질환 진단명에 따른 위험도 분석	42
제5절 투약된 PPIs의 종류에 따른 위험도 분석	43

제5장 DOACs과 PPIs 병용효과 분석	47
제1절 대상자 선정과정 및 개요	49
제2절 대상자의 일반적 특성	49
제3절 PPIs의 병용투약효과	52
제4절 DOACs의 종류에 따른 병용투약 효과 분석	53
제5절 위장관 출혈 위험인자에 따른 병용투약 효과 분석	56
제6장 고찰 및 결론	59
제1절 연구의 의의	61
제2절 Clopidogrel과 PPIs 병용효과 고찰	61
제3절 DOACs과 PPIs 병용효과 고찰	64
제4절 정책 제언	66
제5절 연구의 강점과 제한점	67
제6절 결론	70
참고문헌	71

표목차

<표 2-1> 관상동맥 스텐트 삽입술 시행자 선정에 사용된 수가 코드	18
<표 2-2> 위장관 출혈 사건으로 정의한 수가코드	20
<표 2-3> 위장관 출혈 사건으로 정의한 진단코드	21
<표 2-4> Clopidogrel 약제의 주성분 코드	22
<표 2-5> 양성자펌프억제제(PPIs)의 주성분 코드	22
<표 2-6> DOACs의 약제 주성분 코드	24
<표 2-7> 위장관 출혈의 위험인자 평가항목	26
<표 3-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (뇌경색)	30
<표 3-2> PPIs 병용투약 기간에 따른 위험도 (뇌경색)	32
<표 3-3> PPIs 투약과 관련된 진단명에 따른 위험도 분석(뇌경색)	33
<표 3-4> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (뇌경색)-1	34
<표 3-5> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (뇌경색)-2	35
<표 4-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (관상동맥 질환)	40
<표 4-2> PPIs 병용투약 기간에 따른 위험도 (관상동맥 질환)	42
<표 4-3> PPIs 투약과 관련된 진단명에 따른 위험도 분석 (관상동맥 질환)	43
<표 4-4> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (관상동맥 질환)-1	44
<표 4-5> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (관상동맥 질환)-2	45
<표 5-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (DOACs투약)	51
<표 5-2> 위장관 출혈의 발생건수 및 발생률, 발생률비	53

<표 5-3> DOACs의 종류에 따른 위장관 출혈의 발생건수 및 발생률, 발생률비 ...	55
<표 5-4> 위장관 출혈 위험인자에 따른 위장관 출혈의 발생건수 및 발생률, 발생률비	57

그림목차

[그림 1-1] 우리나라 양성자 펌프억제제 사용현황	9
[그림 1-2] CYP2C19 효소에 의한 약제 상호작용의 모식도	11
[그림 1-3] 전 세계 여러 국가에서 CYP2C19 * 3 대립 유전자의 빈도	12
[그림 1-3] DOACs 및 wafarin의 누적 출혈률	13
[그림 2-1] 자기-자신 대조연구 연구방법 모식도	25
[그림 3-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (뇌경색)	29
[그림 4-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (관상동맥 질환)	39
[그림 5-1] 연도별 DOACs 처방량의 변화	49

요약

요약

1. 연구 배경 및 목적

양성자 펌프 억제제 PPIs (PPIs; proton pump inhibitors)는 소화성 궤양과 역류성 식도염 외에도 기능성 소화불량증과 같은 소화기질환의 치료에 핵심적인 역할을 하고 있는 약제로, 최근 사용량이 급격하게 증가하고 있다. 항혈전제 중에 Clopidogrel이나 직접 경구용 항응고제 (DOACs; direct oral anticoagulants)를 복용하는 환자에서 PPIs를 병용 투약 함으로서 상부 위장관 출혈의 위험성을 낮춘다는 보고가 있는데, 이를 근거로 하여 항혈전제를 투약하는 환자에서 PPIs의 병용투약하여 상부 위장관 출혈의 위험을 낮출 수 있다고 주장하기도 한다. 그러나, Clopidogrel과 PPIs 두 약제의 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 우려는 지속적으로 제기되어 왔으며, 미국과 유럽의 기관에서는 특정 PPIs와 Clopidogrel을 병용하여 투약하지 말 것을 권고하고 있으므로 항혈전제를 복용하는 모든 환자에서 PPIs와 Clopidogrel이나, PPIs와 DOACs을 병용투약 하도록 권장할 것인지 지양할 것인지를 쉽사리 판단하기가 어려운 것이 현실이다. 무엇보다도 국내의 인구집단 대상으로 하여 Clopidogrel과 PPIs, DOACs과 PPIs의 병용투약에 대한 이득이나 위험성에 대하여 조사하여 보고한 자료가 거의 없어 본 연구를 진행하게 되었다.

2. 연구 결과

(1) 뇌경색 환자에서 PPIs와 Clopidogrel의 병용효과

연구 모집기간 (2009 년 1 월 1 일 부터 12 월 31 일 까지)동안 159,444 명의 환자가 뇌경색 (cerebral infarction, ICD-10 code, I63) 을 진단받았다. 모집시점 이후 5 년 간의 관찰기간의 Clopidogrel의 처방일수가 전체 추적관찰 기간의 90% 이상이었던 환자 13,323 명을 선정하였으며, 제외기준 대상자를 제외하고 7,028 명의 환자 중에서 진단명에 관계없이 PPIs를 6 주 이상 처방받아 복용한 환자는 1,474 명이었다. 1,474 명의 환자

중 268 명 (18.2%)이 주요심혈관계 사건(MACEs; major cardiovascular adverse events)을 경험하였다. MACEs를 경험한 268 명으로 대상으로 최종분석을 진행하였다.

268 명의 환자 중 131 명 (48.9%) 이 남자였으며, 평균 연령은 66.5 세였다. 82 명 (30.6%) 이 아스피린을 병용 투약하고 있었다. PPIs 평균 처방기간은 3.72 개월 이었다.

Clopidogrel을 단독으로 투약한 기간 중에 195 명 (72.8%), Clopidogrel과 PPIs를 병용 투약한 기간 중에 73 명 (27.2%)이 MACEs를 경험하였다. PPIs의 병용투약기간 동안 MACEs가 발생할 위험도는 Clopidogrel을 단독으로 투약한 시기와 비교하여 5.64 배 (95% 신뢰구간 4.04 - 7.89) 높았다.

Clopidogrel을 단독으로 투약한 기간 중에 사건을 경험한 195 명 중에, 실제로 PPIs를 병용투약하지 않았으나, PPIs의 투약 종료 시점으로 부터 30 일 까지의 잔류효과의 제거 기간 (washout periods) 으로 정의된 기간에서 32 명이 MACEs를 경험하였다. PPIs의 병용 투약기간과 잔류효과의 제거기간을 모두 포함한 기간 동안의 MACEs를 경험할 위험도는 Clopidogrel을 단독으로 투약한 시기와 비교하여 7.16 배 (95% 신뢰구간 5.25 - 9.76) 높았다.

Clopidogrel과 PPIs를 병용 투약 한 기간 동안 MACEs가 발생할 위험도가 높은 경향은 PPI의 종류나, PPIs 투약과 관련된 진단명에 관계없이 유사하게 나타났다.

(2) 관상동맥질환에서 PPIs 와 Clopidogrel의 병용효과

연구 모집기간 (2009 년 1 월 1 일 부터 12 월 31 일 까지)동안 45,833 명의 환자가 급성심근경색 (acute myocardial infarction, ICD-10 code, I21)을 진단 받았거나, 관상동맥 폐색성 질환으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행 받았다. Clopidogrel 을 모집시점 이후 5 년 의 관찰기간 중 90% 이상 처방받은 환자는 6,528 명 이었다. 제외기준 대상자를 제외하고 5,123 명 중에서, 진단명에 관계없이 PPIs 제제를 6 주 이상 처방받아 복용한 환자는 1,245 명이었다. 1,245명의 환자 중 507명 (40.7%)이 MACEs를 경험하였다. MACEs를 경험한 507 명으로 대상으로 최종분석을 진행하였다.

Clopidogrel을 단독으로 투약한 기간 중에 362 명 (71.4%)이, Clopidogrel과 PPIs를 병용 투약한 기간 중에 145 명 (28.6 %)이 MACEs를 경험하였다. PPIs의 병용투약기간 동안 MACEs가 발생할 위험도는 Clopidogrel을 단독으로 투약한 시기와 비교하여 4.88 배 (95% 신뢰구간 3.84 - 6.19) 높았다.

Clopidogrel을 단독으로 투약한 기간 중에 사건을 경험한 362 명 중, 잔류효과의 제거

기간으로 정의된 기간에서 50 명이 MACEs를 경험하였다. PPIs 제제의 병용투약기간과 잔류효과의 제거기간을 모두 포함한 기간 동안의 MACEs가 발생할 위험도는 Clopidogrel 을 단독으로 투약한 시기와 비교하여 5.34 배 (95 % 신뢰구간 4.27 - 6.70) 높았다.

Clopidogrel과 PPIs를 병용 투약 한 기간 동안 MACEs가 발생할 위험도가 높은 경향은 PPI의 종류나, PPIs 투약과 관련된 진단명에 관계없이 유사하게 나타났다.

(3) 심방세동 환자에서 PPIs와 직접경구용 항응고제의 병용효과

2010 년 1 월 1 일 이후 DOACs을 처방받은 환자 수는 233,936 명이었으며 총 처방일수는 131,303,461 정-일 (tablets-days)이었다. 1인 당 평균 1.54 년의 기간 동안 약제를 처방받았다.

PPIs를 적어도 1회 이상 처방받은 환자는 96,702 명 (40.7 %)이었다. DOACs 단독 투약군과 DOACs-PPIs 병용 투약군 모두 75 세 부터 84 세의 환자 비율이 가장 높았으며 각각 52,703명 (37.9%)과 36,910 명 (38.8%) 이었으며, 남성의 비율은 DOACs 단독 투약군 78,648 명 (56.7%), DOACs-PPIs 병용 투약군 49,906 명 (52.4%) 이었다.

DOACs 단독 투약군의 추적관찰기간은 187,728.8 인-년 (person-year) 이었으며, DOACs-PPIs 병용 투약군의 추적관찰기간은 196,146.8 인-년이었다. DOACs 단독 투약군에서 5,289 건의 위장관 출혈사건이 발생하였으며, 발생률은 10,000 인-년 당 274.6 건 (95 % 신뢰구간 267.2 - 282.0) 이었으며, DOACs-PPIs 병용 투약군에서는 3,246 건의 사건이 발생하였으며, 발생율은 10,000 인-년 당 164.6 건 (95 % 신뢰구간 158.9 - 170.3) 으로 적어도 PPIs를 1회 이상 처방받아 복용한 환자에서 위장관 출혈사건 발생률이 적었다.

이러한 경향은 상부위장관 출혈, 하부위장관 출혈 모두에서 유의한 차이를 보이게 DOACs-PPIs 병용투약군에서 발생률이 낮은 결과를 보였으며, 출혈의 위험도를 점수화 하여 하위그룹으로 분류하여 비교하였을 때도 DOACs-PPIs 병용투약군에서 위장관 출혈의 발생률이 낮았다.

3. 결론 및 제언

뇌경색 환자와 관상동맥질환 환자에서 모두 PPIs 와의 Clopidogrel을 병용 투약하는 경우 약제 상호작용으로 인하여 MACEs의 발생위험도를 높이는 것으로 판단된다. 그러나 심방세동 환자에서 DOACs을 투약하는 환자에서는 PPIs를 병용함으로써 위장관 출혈의 위험성을 낮출 수 있을 것으로 판단된다.

Clopidogrel 투약이 필수 불가결적인 환자에서 특정한 진단명의 소화기 질환의 치료를 목적으로, 불가피한 경우 PPIs투약을 신중하게 고려하여야 하겠으나 병용투약으로 인한 MACEs 발생 위험성을 높이는 점에 대하여 충분히 인식하여야 하겠으며, 심방세동 환자에서는 DOACs을 투약하는 경우 양성자 펌프억제제를 병용 투약하는 것이 도움이 될 수 있을 것으로 판단되나, 조금 더 정교한 실험설계를 통해 실제로 위장관 출혈의 위험성을 낮출 수 있을 것인지에 대한 전향적인 연구가 필요하겠다.

제 1 장

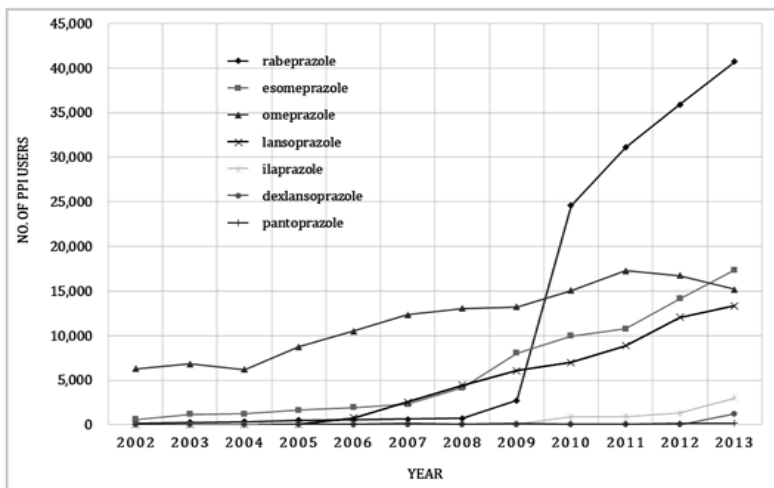
서론

제 1 절 연구의 배경 및 필요성	9
제 2 절 연구 목적	14
제 3 절 기대되는 효과	14

제 1 장 서론

제1절 연구의 배경 및 필요성

최근 우리나라에서 양성자 펌프 억제제 (PPIs; proton pump inhibitors)의 사용량은 매년 늘어나고 있다. [그림 1-1].^{1,2} 그러나 PPIs 의 처방과 투약에 대한 이익과 위험성에 대한 외국의 연구보고와 비교할 때 한국인을 대상으로 하는 국내의 PPIs 와 특정 질환과의 관련성 그리고 다른 약제와의 상호작용에 대한 연구가 모두 부족한 것이 현실이다. 최근 다제약제 복용(polypharmacy)이나 부적절약물 병용으로 인한 입원, 사망위험도가 증가하는 것으로 분석 보고한 이전 연구를 볼 때 약제 병용투약에 대한 문제는 현재와 미래의 중요한 의료문제로 대두될 것으로 판단된다.



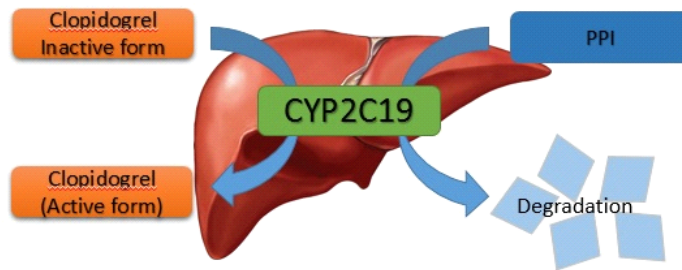
[그림 1-1] 우리나라 양성자 펌프억제제 사용현황

PPIs의 투약은 소화성 궤양과 역류성 식도염 외에도 기능성 소화불량과 다양한 소화기계 질환의 치료에 핵심적인 역할을 하고 있는 약제이다.^{3,4} 약제 투약하여 여러 질환에서

기대되는 치료효과를 얻을 수 있다. 또한 소화성 궤양 출혈의 예방목적이나, 위식도 역류성 증상을 예방하고 부식성 식도염으로 인한 관강의 협착을 예방하는 것 과 같은 이득이 있으나 약제의 장기적으로 투약하는 것이 다양한 질환의 원인일 수 있다는 우려 섞인 연구결과들도 보고된 바 있다.^{5,7} PPIs는 타약제와 병용 투약하게 되는 특정한 경우에서, 환자에게 이득이 될 수 있는 효과를 입증하기도 하였는데, Clopidogrel 이나 비스테로이드성 진통소염제 (non-steroidal anti inflammatory drugs)을 투약하고 있는 환자에서 소화성 궤양으로 인한 위장관 출혈의 위험도를 낮춘다는 보고가 그것이다.⁸⁻¹⁰ 이를 근거로 하여 항혈전제나 비스테로이드성 진통소염제를 복용하고 있는 환자에서 PPIs의 투약이 필요하다고 주장하는 경우도 있다.

그러나 Clopidogrel의 경우는 병용투약으로 인한 이득에 대한 부분보다, Clopidogrel 과 PPIs의 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 우려가 더 자주 지속적으로 제기되어 왔다.¹¹⁻¹³ 병용투약으로 인한 위험성에 대한 주장의 이론적 배경은 다음과 같다. 우선, PPIs는 사이토크롬 (CYP450; cytochrome P450) 효소계 중 CYP2C19 효소시스템을 통해 분해 (degradation)되고 나면 비활성화 상태로 배설된다.¹⁴ Clopidogrel 역시 동일한 CYP2C19 효소시스템을 통해 분해되는데, 분해 후에 약제의 기능을 상실하는 PPIs와는 달리 Clopidogrel의 경우 분해된 후에 활성화된 대사물질 (active form metabolites)로 바뀌어 약효를 나타내게 된다.¹⁵

두 약제를 동시에 복용하는 경우에 두 약제가 경쟁적으로 동일한 효소에 결합하여 경쟁적으로 분해되므로, Clopidogrel을 복용하고 있는 환자에서 PPIs를 병용투약하게 되면 CYP2C19 효소 시스템이 Clopidogrel을 분해하는 속도가 늦어지면서 Clopidogrel의 활성화형 대사물질의 혈중농도를 감소시킬 가능성이 있다. 실제로 일부 실험연구에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약으로 인한 Clopidogrel의 약리효과인 혈소판 응집력 저해 효과가 감소하는 것이 밝혀진바 있다.^{16,17}



[그림 1-2] CYP2C19 효소에 의한 약제 상호작용의 모식도

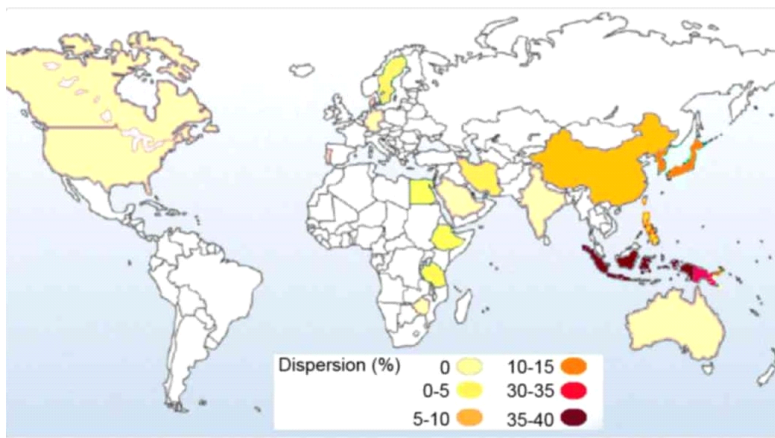
이러한 문제는 추가적으로 CYP2C19 효소시스템의 유전적인 활성도에도 영향을 받을 수 있는데, CYP2C19 효소시스템이 유전적으로 매우 활성화 되어 있는 (EM; extensive metabolizer) 표현형 집단과 유전적으로 활성화되어 있지 않아 CYP2C19 효소시스템이 기능적으로 저하되어 있는 집단 (PM; poor metabolizer) 으로 나눌 수 있다. 유전적으로 활성화되어 있지 않은 집단에서 Clopidogrel이나 PPIs의 분해 속도가 늦어지므로 병용투약으로 인한 상호작용은 CYP2C19 효소시스템 PM 표현형 집단에서 더 증폭되어 나타날 수 있을 것으로 추정된다.

백인종 (caucasian)은 유전적으로 CYP2C19 효소시스템의 표현형 중 PM의 인구비율이 낮은 것으로 알려져 있다.^{18,19} 이전에 보고에 의하면 백인종과 아프리카인 (african)에서 PM 표현형을 보이는 인구 비율은 2 - 5%, 아시아인에서는 15% 가량까지 보고되고 있다.²⁰ 그러므로 CYP2C19 PM 표현형의 인구비율이 비교적 높은 아시아인에서는 PPIs와 Clopidogrel의 병용투약에 의한 약물 상호작용으로 인한 위험성은 타 인종과 비교할 때 더 높을 것으로 추정된다.

우리나라를 포함한 아시아인종에서 Clopidogrel이나 PPIs의 병용투약에 대한 권고 사항이 아직 없다. 이러한 상황에서 CYP2C19 PM표현형의 비율이 낮은 미국사회의 인종 구성에도 미국의 식품의약 안전청 (FDA; food drug administration)²¹과 유럽의 기관에서 특정 PPI와 Clopidogrel의 병용투약을 지양하도록 권고 하고 있다.

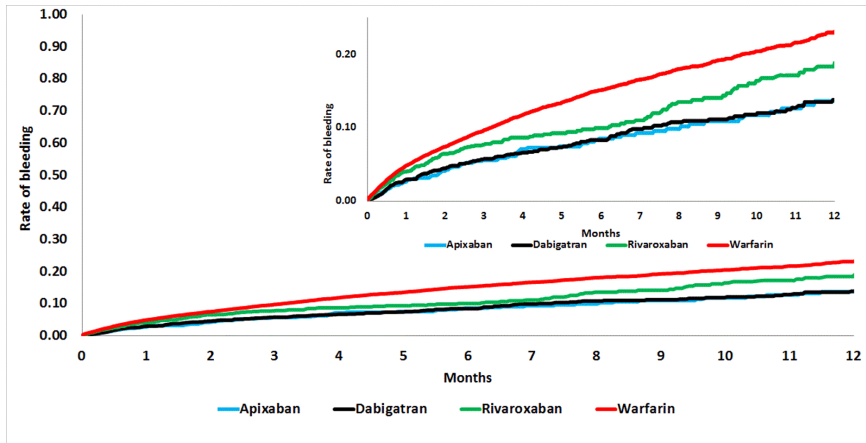
이는 오메프라졸 제제와 Clopidogrel의 병용 투약으로 인한 상호작용으로 Clopidogrel의 혈소판 응집능 억제 효과가 감소되는 것에 대한 연구 보고에 근거하고 있다. 그러나 두 약제에 상호작용으로 인한 혈소판 응집능 억제 효과가 감소가 최종적으로

로 임상적인 영향을 미치는 지에 대해서는 관찰 연구를 통해 제시된 바가 있으나, 대규모 무작위 연구를 통해서 규명된 바는 없다. 조기 중단되었으나 Clopidogrel과 오메프라졸의 병용투약에 대한 이득과 위험에 대한 무작위 배정연구로서 COGENT trial 에서, 실제로 관상동맥질환 환자군에서 Clopidogrel과 오메프라졸의 병용투약한 군에서 위약(Placebo)을 병용 투약한 대조군에 비해 위장관 출혈의 위험을 낮춘다는 것을 보여 주었고 (hazard ratio =0.34), 심혈관계 사건은 Clopidogrel과 오메프라졸의 병용투약한 군에서 4.9% 에서 발생하였으며, 위약을 병용 투약하였 던 대조군에서는 5.7%에서 심혈관계 사건이 발생하여, 두군사이에 심혈관계 사건의 발생을 차이가 없음을 증명한 바 있다.²²



[그림 1-3] 전 세계 여러 국가에서 CYP2C19 * 3 대립 유전자의 빈도.
(CYP2C19 * 3의 대립 유전자는 PM 표현형과 관련이 있다.)

다음으로 최근 심방세동 환자에서 혈전 색전증 (thromboembolism)을 예방하기 위해 새롭게 개발된 직접 경구용 항응고제 (DOACs; direct oral anticoagulants)는 최근약제의 처방 및 투약이 폭발적으로 증가되고 있다.²³⁻²⁵ 그러나 모든 항혈전제와 동일하게 DOACs의 복용은 위장관 출혈을 포함하여 여러 장기의 출혈성 부작용의 위험성을 가지고 있는데 그 중 위장관 출혈은 빈번하게 경험하는 합병증으로 알려져 있다.^{25,26}



[그림 1-3] DOACs 및 wafarin의 누적 출혈률

Journal of the American College of Cardiology Vol 69, Issue 11 Supplement, March 2017

Clopidogrel의 경우와 마찬가지로 DOACs을 복용하는 환자에서 PPIs 를 복용하였을 때 위장관 출혈의 위험성을 낮추준다는 보고가 있다.²⁷ 잘 설계된 이후의 무작위 배정연구에서, 판토프라졸을 저용량 DOACs과 병용 투여하였을 때 위, 십이지장병변에서의 발생하는 위장관 출혈을 감소시키는 데에는 유의한 차이를 보여 주었다. (상대위험도 0.52) 다만 궤양발생을 포함한 전체 상부위장관사건 발생율에는 차이가 없다고 보고하였다. 이전의 두 보고의 결과를 종합할 때, 적어도 DOACs과 PPIs의 병용투약이 DOACs을 투약하는 환자에서 상부위장관 출혈의 합병증을 낮추어 줄 수 있을 것으로 예상된다.²⁸

Clopidogrel과 PPIs 병용투약에 대한 권고 사항이 없는 것 과 마찬가지로, 국내에서 DOACs을 복용하는 환자가 폭발적으로 증가하는 현 상황에서 DOACs을 복용하는 환자에서 PPIs를 병용 투약하는 것이 위장관 출혈의 위험성을 낮추어주는지에 대한 연구는 일부 연구²⁹ 외에는 없는 상태이다.

한국인을 대상으로 하는 대규모 인구집단을 대상으로 한 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약, DOACs과 PPIs 병용투약에 대한 이득과 위험성에 대한 연구가 부족하여 약물 병용투약이 환자에게 이득이 될지 해가 될지에 판단할 근거자료가 없는 상황이다. 이에 본 연구에서는 국민건강보험 자료를 이용하여 위에서 언급한 약제간의 상호작용이 임상적으로 어떤 형태로 나타나는지에 대하여 분석하여 제시하고자 한다.

제2절 연구 목적

뇌경색을 진단받고 Clopidogrel을 장기적으로 복용하고 있는 대상자에서 PPIs를 투약하는 환자를 대상으로 Clopidogrel과 PPIs를 병용 투약하는 것이 MACEs의 위험도를 증가시키는지 확인하고자 한다.

심근경색 또는 관상동맥 폐색성 질환 (CAOD; coronary arterial occlusive disease)을 진단받고 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 후에 Clopidogrel을 장기적으로 복용하고 있는 대상자에서 PPIs를 투약하는 환자를 대상으로 Clopidogrel과 PPIs를 병용 투약하는 것이 MACEs가 발생할 위험도를 증가시키는지 확인하고자 한다.

심방세동으로 DOACs을 복용하고 있는 환자에서 PPIs를 병용투약 한 경우 위장관 출혈 사건의 낮은 발생율과 관련이 있는지 확인한다.

제3절 기대되는 효과

국내 대규모 집단을 대상으로 한 본 연구를 통해 Clopidogrel을 장기적으로 복용하고 있는 대상자에서 PPIs를 병용 투약하는 것이 MACEs의 위험성을 증가시킬 수 있다는 가설을 규명하고자 하며, DOACs을 복용하고 있는 환자에서 PPIs를 병용투약 한 집단에서 위장관 출혈의 발생율이 실제로 낮게 보고되는지를 확인하고자 한다.

본 연구를 통해 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약이 MACEs의 위험도를 높이는 것으로 밝혀진다면, 이전의 연구에서 두 약제의 병용투약으로 위장관 출혈의 위험도를 낮추어 줄 수 있다는 이득 (benefits)과 본 연구의 보고에 근거한 병용투약의 위험(risk)을 종합하여 병용투약의 이득 및 위험을 비교하고 병용투약이 필요한 경우 투약을 결정하는 임상 판단에 도움이 될 수 있는 근거자료로서의 제시 될 수 있을 것으로 판단된다.

DOACs을 복용하고 있는 환자에서 PPIs를 병용 투약하였던 환자군에서 위장관 출혈의 발생율이 낮았던 것으로 확인된다면 DOACs을 투약하는 환자군에서 PPIs의 병용투약 필요성에 대한 판단의 근거자료가 될 수 있을 것으로 보인다.

또한 추후 전향적이고 추가적인 간섭연구 설계의 근거자료로서 이용될 수 있겠으며, 적절한 약물 사용을 위한 가이드라인 수립, 그리고 보건 정책 마련의 근거 자료로서 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

제2장

연구방법

제 1 절 연구 대상	17
제 2 절 연구 자료	20
제 3 절 결과변수 및 관심변수	20
제 4 절 통계학적 분석방법	24

제2장 연구방법

제1절 연구 대상

연구는 2 개의 대표적인 항혈전제와의 PPIs와 병용 투약한 조합으로 나누어 분석하였다.

첫 번째로 Clopidogrel과의 병용 투약 분석에서는 Clopidogrel을 단독 투약한 기간과 비교하여 PPIs와 병용투약 한 기간에서 두 약제의 상호작용으로 인한 MACEs가 유의하게 높은 수준으로 발생하는지 여부를 확인하는데 초점에 두었다. 해당 분석에서는 Clopidogrel의 유지요법이 필요한 뇌경색 환자군과 급성심근경색을 진단받았거나 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행한 관상동맥질환 환자군으로 나누어 분석하였다.

두 번째로 DOACs과 PPIs 병용 투약 분석에서는 PPIs가 투약된 시점 이후에 위장관 출혈의 예방효과를 보일 수 있는지 입증하고자 하였으며, 심방세동 환자에서 DOACs을 투약한 환자만을 대상으로 하였다.

1. 뇌경색환자군

첫 번째 주제 분석을 위해 2009 년 1 월 1 일 부터 12 월 31 일 까지 1 년의 기간 동안에 뇌경색 (Cerebral infarction, ICD-10 code; I63)을 최초로 진단받은 환자를 선별 하였다. 이들 중 연구 대상자 모집시점으로부터 12 개월 이전에 연구의 Outcome과 관련하여 영향을 줄 수 있는 대상자를 제외하였는데, 2008 년 1 월 1 일 부터 2008 년 12 월 31 일에 뇌경색을 진단받았거나 급성심근경색을 진단받은 대상자는 제외하였으며 뇌경색 환자군에서 심장 탈 뇌졸중의 경우는 약물 상호작용과는 관계없는 위험인자로 추적관찰기간 중에 1회라도 심방세동 (atrial fibrillation ICD-10 code; I48)을 진단받은 자는 제외하였다.

연구 대상자는 적어도 연구의 5 년 간 의 관찰기간인 2010 년 1 월 1 일 부터 2014 년 12 월 31 일 까지 적어도 90% 이상의 기간 동안 (54개월 이상)의 기간 동안 외래에서 Clopidogrel을 투약한 환자만을 추출하였다.

2. 심근경색 환자군

두 번째 주제 분석을 위해 2009년 1월 1일부터 12월 31일까지 1년간의 기간 동안 급성 심근경색 (acute myocardial infarction, ICD-10 code; I21)을 최초로 진단받았거나, 관상동맥 폐색성 질환으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행 받은 환자 선별하였다. 스텐트 삽입술을 시행하였는지 여부는 시술과 관련하여 <표 2-1> 와 같은 수가가 청구된 경우 해당 대상자가 스텐트 삽입술을 시행 받은 것으로 정의하였다. 이들 중 연구 대상자 모집시점으로부터 12개월 이전에 연구의 Outcome과 관련하여 영향을 줄 수 있는 대상자를 제외하였는데, 2008년 1월 1일부터 2008년 12월 31일에 급성심근경색을 진단받았던 자는 제외하였으며 모집시점 이후 30일 이내에 급성심근경색으로 재입원한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

연구 대상자는 적어도 연구의 5년 간의 관찰기간인 2010년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 적어도 90% 이상의 기간 동안 (54개월 이상)의 기간 동안 외래에서 Clopidogrel을 투약한 환자만을 추출하였다.

<표 2-1> 관상동맥 스텐트 삽입술 시행자 선정에 사용된 수가 코드

행위명(한글)	수가코드
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술-단일혈관	M6561
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술-추가혈관	M6562
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술(경피적 관상동맥확장술 및 경피적 관상동맥 죽상반 절제술과 동시)-단일혈관	M6563
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술(경피적 관상동맥확장술 및 경피적 관상동맥 죽상반 절제술과 동시)-추가혈관	M6564
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술(급성심근경색증의 원인병변에 대한 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술)[일차적 중재술등]	M6565
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술-만성폐쇄성병변에 대한 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술	M6566
경피적 관상동맥 스텐트 삽입술-만성폐쇄성병변에 대한 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술(경피적 관상동맥 확장술 및 경피적 관상동맥 죽상반 절제술과 동시)	M6567

- Clopidogrel과 PPIs 병용투약 대상자 선정의 일반적인 고려사항

연구 대상자는 적어도 연구의 5 년간의 추적관찰 기간 동안의 90%이상 해당하는 기간 동안의 Clopidogrel을 처방받은 경우에만 한정하여 추출하였다. 이는 PPIs를 투약한 기간만을 독립적인 변수로 설정하여 연구를 진행하는 것이 변수를 통제하기 용이하기 때문이었다.

청구자료를 이용하여 시행한 본 연구가 약제를 실제로 투약하였는지에 대한 투약순응도를 완벽하게 확인할 수 없기 때문에, 투약 순응도 측정 방법과 관련하여 약국 재조제율을 기준으로 위의 기준(90%이상 해당하는 기간 동안의 Clopidogrel을 처방받은 경우)을 채택하였다. 일반적으로 투약 순응도 측정 방법 중 유일하게 약국 재조제율(rates of prescription refills) 만이 보험 청구자료 또는 행정자료를 이용하여 투약 순응도를 측정할 수 있는 방법이기 때문이었다.

또한 90%의 기준은 이전의 연구에서는 80% 이하를 투약 불순응군으로 판정하였을 때, 이 투약 불순응군이 실제 불순응군(투약하여야 하는 약의 80% 이하를 투약한 군)을 예측할 수 있는 예측타당도를 조사한 결과 민감도 53%, 특이도 93%를 보였다고 보고³⁰한 것에 근거하여 설정하였으며, 90%이상 해당하는 기간 동안의 Clopidogrel을 처방받은 경우에만 연구 대상자들이 연구의 추적관찰기간 동안 빠짐없이 Clopidogrel을 복용하였다고 가정하였기 때문이다.

병용투약과 관련된 부분에 있어서 PPIs가 적어도 6주 이상 처방된 경우에만 의미 있는 병용 투약으로 보았다. 이는 다양한 소화기 질환에서 PPIs의 치료기간이 일반적으로 정해져 있는데 기질적인 이상이 없는 비미란성역류성 식도질환(NERD; non-erosive esophageal disorder)은 급여기간이 4 주 이며, 기능성 소화불량의 경우 학계에서는 6 - 8주 투약을 권고 하고 있으나, 국내 보험급여 기준에서는 해당 질환의 투약 기준이 정해져 있지 않다. 기질적이 이상이 없는 경우에 PPIs의 투약사유가 불분명한 경우가 많으므로 명확한 투약의 사유를 규명하기 어려워 기준으로 설정하기가 명확하지 않았으나 기질적인 사유가 있는 경우 십이지장궤양의 경우 6주의 급여기준, 위궤양의 경우 6 - 8 주의 급여기준이 정해져 있으므로 임상적으로 PPIs투약이 필수적인 질환에서의 상호작용을 보이는지 확인하고자 하여 최소 투약기간을 6 주 로 정하였다.

3. 삼방세동 환자군

세 번째 주제 분석을 위해 2010 년 1 월 1 일 부터 2018 년 12 월 31 일 까지 삼방세동 (atrial fibrillation ICD-10 code; I48)을 진단받고 DOACs을 1회 이상 처방받은 모든 대상자를 선정하였다.

제2절 연구 자료

본 연구의 대상자 선정 및 역학자료(나이, 성별) 및 동반질환에 대한 자료는 국민건강보험공단 데이터가 사용되었다. 최초 자료 추출시에 전수 자료를 계획하였으나, 데이터 제한으로 인하여 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과에 대한 자료 분석은 2009년도 (2009년 1월 1일부터 12월 31일 까지) 1년으로 제한하여 수집하였으며 DOACs 자료는 전수자료 (2010년 1월 1일 이후)를 이용하여 분석하였다.

제3절 결과 변수 및 관심 변수

1. 결과변수(Primary outcome, 종속변수)

뇌경색 환자와 관상동맥질환 환자의 분석 대상군에서는 일차 결과 변수로 MACEs를 결과변수로 정의하였고, 뇌경색 (ICD-10 code I63), 급성심근경색(ICD-10 code, I21), 비안정형 협심증 (ICD-10 code, I20)을 주진단명으로 하여 입원하는 경우로 정의하였다.

세 번째 분석 대상군에서는 일차 결과 변수를 위장관 출혈로 정의하였고 위장관 출혈은 <표 2-2>와 같은 행위수가코드가 청구된 경우와 <표 2-3> 과 같은 주진단명으로 입원치료가 이루어진 경우로 나누어 자료를 수집하였다.

<표 2-2> 위장관 출혈 사건으로 정의한 수가코드

행위명	수가 코드	구분
내시경적 상부 소화관 출혈 지혈	Q7620	상부위장관 출혈
결장경한 출혈지혈	Q7680	하부위장관 출혈
에스상 결장경하 출혈지혈	Q7730	하부위장관 출혈
풍선 소장내시경하 출혈지혈	Q7782 Q7783	하부위장관 출혈
캡슐 내시경 검사	EZ937	상하부 구분없음

<표 2-3> 위장관 출혈 사건으로 정의한 진단코드

입원/응급실 주 진단명	진단코드	구분
말로리 와이스 증후군 (Mallory Weiss tear)	K22.6	상부위장관 출혈
출혈을 동반한 위궤양	K25.01	상부위장관 출혈
	K25.21	
	K25.41	
	K25.61	
	K26.0	
출혈을 동반한 십이지장궤양	K26.2	상부위장관 출혈
	K26.4	
	K26.6	
위장관 출혈	K922	상하부 구분없음
소장/결장의 출혈을 동반한 게실	K57.0	하부위장관 출혈
	K57.1	
	K57.3	
	K57.4	
	K57.5	
	K57.8	
	K57.9	
토혈	K920	상부위장관 출혈
흑색변, 혈변	K921	상하부 구분없음

2. 관심변수(Exposure variables, 노출변수)

Clopidogrel과 PPIs의 병용 투약 분석에서 주요 관심변수는 Clopidogrel 과 PPIs가 병용 투약된 기간과 병용 투약 되지 않은 기간의 MACEs의 발생률 및 발생률 비이다. Clopidogrel은 대상자의 관찰기간의 거의 대부분 복용하였다고 가정하였으므로 PPIs에 노출된 기간을 두 약제가 병용 투약 된 기간으로 정의하였다. Clopidogrel의 경우 약제 정보와 관련하여 Clopidogrel의 투약여부 및 투약기간은 국민건강보험공단에 아래와 같은 의약품 주성분 코드 <표 2-4>가 청구된 것을 근거로 하여 수집 하였으며, 위에서 언급한 것과 같이 아래의 약제를 관찰기간의 90%이상의 기간에 해당하는 처방일 수로 처방받은 대상자들만을 선정하였다.

<표 2-4> Clopidogrel 약제의 주성분 코드

약제	주성분 코드	비고
Clopidogrel	495201ATB	besylate
	136901ATB	bisulfate
	501501ATB	camylate
	498801ATB	napadisilate monohydrate
	492501ATB	resinate

약제 정보와 관련하여 PPIs 투약 여부 및 투약 기간은 국민건강보험공단에 아래와 같은 의약품 주성분 코드 <표 2-5> 가 청구된 것을 근거로 하여 수집하였다

<표 2-5> 양성자펌프억제제(PPIs)의 주성분 코드

약제(PPI) 일반명	용량(mg)	주성분 코드	비고
Omeprazole	10	204403ATE	
	20	204401ACE	
	20	664500ATB	bicarbonate 복합제
Esomeprazole	20	367201ATB	마그네슘염이수화물
	40	367202ATB	마그네슘염이수화물
	20	367201ATD	마그네슘염이수화물
	40	367202ATD	마그네슘염이수화물
	20	367201ATB	마그네슘염이수화물
	40	367202ATB	마그네슘염이수화물
	40	509901ACH	마그네슘염이수화물
	20	509902ACH	마그네슘염이수화물
	20	498001ACH	마그네슘염사수화물
	40	498002ACH	마그네슘염사수화물
	20	367201ACH	magnesium granule
	40	367202ACH	magnesium granule
	40	523500ATB	naproxen 복합제
40	527400ATB	naproxen 복합제	
20	670700ATB	bicarbonate 복합제	

약제(PPI) 일반명	용량(mg)	주성분 코드	비고
	40	684100ATB	bicarbonate 복합제
Pantoprazole	40	656701ATE	hemimagnesium monohydrate
	20	208802ATE	sesquihydrate
	40	208801ATE	sesquihydrate
	20	208901ATE	sesquihydrate
	40	208902ATE	sesquihydrate
	10	519202ATE	S-pantoprazole
	20	519201ATE	S-pantoprazole
	40	519203ATE	S-pantoprazole
Lansoprazole		209001ATE	
	15	181302ACE	
	30	181301ACE	
	30	181301ACH	
	15	181302ACH	
		181302ATB	
		181301ATE	
		181302ATE	
Rabeprazole	30	621901ACR	Dex-lansoprazole
	60	621902ACR	Dex-lansoprazole
	10	222201ATE	
	20	222202ATE	
	10	222201ATB	
Esomeprazole	20	222202ATB	
	10	505501ATE	

DOACs과 PPIs의 병용 투약 분석에서 주요 관심변수는 DOACs에 노출된 총 기간 중의 위장관 출혈 사건의 발생률 및 발생률 비이며 위장관 출혈 사건의 발생 이전에 PPIs에 노출되었는지가 주요 관심변수 이다.

약제 정보와 관련하여 DOACs 투약 여부 및 투약 기간은 국민건강보험공단에 아래와 같은 의약품 주성분 코드 <표 2-6> 가 청구된 것을 근거로 하여 수집하였다

<표 2-6> DOACs의 약제 주성분 코드

일반명	용량(mg)	주성분 코드	비고
Dabigatran	110	613701ACH	etexilate mesylate 126.83
	150	613702ACH	etexilate mesylate 172.95
rivaroxaban	10	511401ATB	
	15	511402ATB	
	20	511403ATB	
	2.5	511401ATB	
Apixaban	2.5	617001ATB	
	5	617002ATB	
Edoxaban	15	643601ATB	
	30	643602ATB	
	60	643603ATB	

제4절 통계학적 분석 방법

1. 연구대상자의 일반적 특징

범주형 자료는 퍼센트 (%)로, 연속형 자료는 평균 (표준편차) 및 중간값 (사분위수 범위)로 기술하였다.

2. 통계방법

Clopidogrel과 PPIs 병용 효과분석에서는 자기-자신 대조연구 (Self case-control study)의 연구방법을 사용하였는데 이는 이전의 연구방법의 내용을 참조하여 계획하였다.³¹

자기-자신 대조연구는 환자-교차(Case-crossover design)의 일종으로 급성질환을 촉발하는 요인 연구에 적합한 연구 방법으로 1991년도에 최초 소개되었다. 이 연구 방법의 가장 큰 장점으로서는 대조군을 따로 선정할 필요 없이 환자군 만으로 연구를 할 수 있다는 점이다. 이는 특정 급성 질환이 발생한 환자 개개인별로 '질병발생 전의 일정기간'(위험기간)에 대하여 '그 전 기간'(대조기간)의 폭로를 비교하여 어떤 폭로 요인이 질병 촉발에 관여하는지를 조사하는 방법을 착안하게 된 것이다. 그러므로 한 환자가 환자군(위험기

간의 폭로 여부)과 대조군(대조기간의 폴로여부)이 모두 되므로 가장 완벽한 형태의 짝지은 환자-대조군 연구 설계의 형태를 갖추게 되는데 그 장점이 있는 연구 방법이다.



[그림 2-1] 자기-자신 대조연구 연구방법 모식도

DOACs 및 PPIs의 병용 효과 분석에서는 Time-dependant Poisson regression 분석의 연구방법을 사용하여 분석하였다. 관찰기간은 최초 모집 시점으로부터 DOACs이 투약된 총 기간으로 정의하였다. 관찰기간 이내에 처방일자와 관계없이 PPIs를 1회 이상 처방 받은 경우에는 PPIs를 병용 투약한 집단으로 구분하였다. 위장관 출혈의 사건이 발생하고 이후에 시점에 PPIs가 처방 투약된 환자의 경우는 DOACs 단독 투약군으로 분류하여 분석하였다.

3. 발생 위험도 및 사건 발생률, 발생률비

Clopidogrel과 PPIs 병용 효과 분석에서는 노출기간과 비노출 기간에서의 사건 발생률의 비율인 발생률 비 (IRR; incidence rate ratio)를 계산하여 상대 위험도 (relative risk)로 기술하였으며, 95% 신뢰구간을 기술하여 신뢰구간이 1 을 포함하지 않는 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 기술하였다.

DOACs과 PPIs의 병용효과 분석에서는 위장관 출혈의 발생률은 10,000 인-년 (person-year) 당 발생 건수로 계산하였으며, DOACs 단독 투약군과 DOACs-PPIs 병용 투약군으로 나누어 분석하였으며, 투약된 DOACs 의 종류에 따라 하위 분석을 시행하였으며, 위장관 출혈의 위험도 <표 2-7> 에 따라 대상자를 세분화하여 비교하였다.

<표 2-7> 위장관 출혈의 위험인자 평가항목

해당항목	점수
DOACs 최초처방 시점 이전에 12개월 이전	
위궤양 (K25.3/K25.9)	1
십이지장궤양 (K26.3/K26.7/K26.9)	1
만성신부전 (N185)	1
위장관 출혈 사건의 발생 시점으로부터 (3개월 이내)	
빈혈 진단 (diagnosis of anemia)	1
수혈여부	1
Aspirin사용	1
Clopidogrel사용	1

4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)과 R (version 3.5.0, R Foundation)을 이용하였다.

제3장

뇌경색 환자에서 clopidogrel과 PPIs의 병용효과 분석

제 1 절 대상자 선정과정	29
제 2 절 대상자의 일반적 특성	30
제 3 절 Clopidogrel과 PPIs 의 병용 위험도 분석	31
제 4 절 소화기계 질환 진단명에 따른 위험도 분석	32
제 5 절 투약된 PPIs 종류에 따른 위험도 분석	33

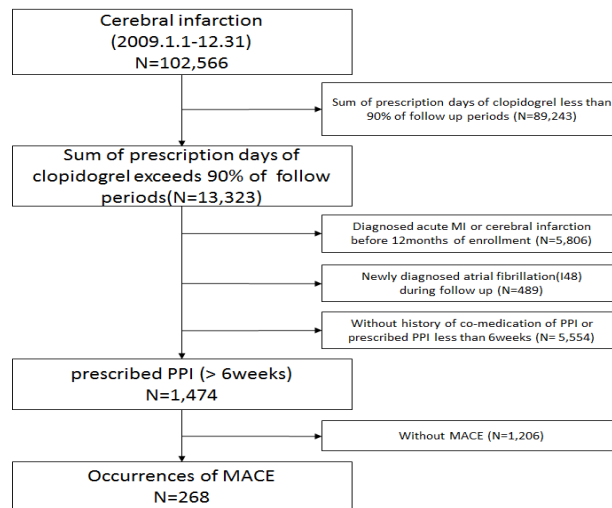
제3장

뇌경색 환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과 분석

제1절 대상자 선정과정

본 연구의 모집기간인 2009년 1월 1일부터 12월 31일까지 102,566명의 뇌경색을 진단받은 환자 중에서 모집시점 이후 5년 간 Clopidogrel 처방일수의 총합이 추적관찰 기간의 90% 이상 해당하는 환자는 13,323명이었다. 모집시점 12개월 이내의 이전 시점인 2008년 1월 1일부터 12월 31일까지 심근경색이나 뇌경색을 진단받은 대상자 5,086명과 추적관찰 기간 동안 심방세동을 진단 받은 대상자 489명은 제외하였다. PPIs를 적어도 6주 이상 처방받은 대상자는 1,474명이었다.

1,474명 중에서 268 (18.18%)명이 주요 MACEs를 경험하였고, 이 268명을 대상으로 분석을 시행하였다.



[그림 3-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (뇌경색)

제2절 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 268 명의 환자는 총 추적관찰기간인 60 개월 중 59 개월 간 (중앙값, 사분위수 범위는 4.4 개월) Clopidogrel을 처방받아 복용 중이었으며 PPIs의 처방 월 수는 3.7 개월 (중앙값, 사분위수 범위 6.5 개월)이었다.

다른 약제를 중복 처방받은 경우를 포함하여 오메프라졸을 투약한 환자는 62 명, 판토프라졸을 투약한 환자는 76 명, 란소프라졸을 투약한 환자는 56 명, 라베프라졸을 투약한 환자는 81 명, 에소메프라졸을 투약한 환자는 54 명, 텍스란소프라졸을 투약한 환자는 1 명 이었다.

<표 3-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (뇌경색)

	Total n=268	GERD n=208	GU n=108	DU n=25	ESD n=12	Others n=55
Clopidogrel (IQR)	59.0(4.4)	58.9(4.1)	59.1(4.0)	59.0(3.9)	59.4(5.3)	59.4(4.5)
PPI (IQR)	3.7(6.5)	4.1(7.8)	4.2 (8.4)	2.9 (6.2)	2.6(6.7)	2.2(1.7)
Types of PPI						
omeprazole	62	49	27	5	3	7
pantoprazole	76	62	36	9	3	11
lansoprazole	56	38	24	6	2	13
rabeprazole	81	70	29	10	3	10
esomeprazole	54	43	24	4	4	8
dexlansoprazole	1	1	0	0	0	0
Sex						
Men	131(48.9)	104(50.0)	57(52.8)	13(66.0)	7(68.2)	24(67.7)
Women	137(51.1)	104(50.0)	51(47.2)	12(34.0)	5(31.8)	31(32.3)
Age(year)	66.6	66.3	65.8	66.0	68.2	67.7
Comorbidity						
HTN	194	148	78	14	10	42
DM	108	80	42	8	4	27
Dyslipdemia	127	99	54	13	5	25
Total chol.(mg/dl)	209.9+42.1	207.8+40.1	204.6+37.1	199.5+30.8	203.5+37.9	217.9+45.9
BMI (kg/m ²)	24.4+2.4	24.2+2.2	24.3+2.4	23.7+2.4	25.2+2.2	25.1+3.0
co-prescription of aspirin	82	61	29	6	6	19
smoking						
non	138	67	58	15	6	24
ex-smoker	87	7	37	9	3	18
current	13	22	5	0	2	5
unkonw	30	112	8	1	1	8

남성이 131 명으로 48.9% 였으며, 연구모집시점에서 평균연령은 66.6 세 이었다. 고혈압을 동반한 경우 194 명이였으며 당뇨를 동반한 경우는 108 명, 이상 지질혈증을 동반한 환자는 127 명이였다.

국가암검진사업에서 측정된 자료를 기반으로 하여 측정된 평균 총콜레스테롤 수치는 209.9 mg/dl (표준편차 42.1) 이였으며 평균 체질량지수 (BMI; body mass index)는 24.4 kg/m² (표준편차 2.4)이였다.

138 명의 대상자는 흡연한 과거력이 없는 것으로 응답하였으며 MACEs가 발생하기 전 3개월 이내에 아스피린을 병용하여 투약하고 있던 대상자는 82명이였다.

PPIs의 투약과 관련된 상병은 크게 위식도 역류질환 (GERD; gastroesophageal reflux diseases), 소화성궤양 (peptic ulcer disease), 내시경 점막하 박리술 (ESD; endoscopic submucosal dissection)을 시행받았는 여부로 구분하여 기술하였고, 위식도 역류질환을 동반한 환자는 208명, 위궤양 (GU; gastric ulcer)의 진단코드를 받은 대상자는 105 명, 십이지장궤양 (DU; duodenal ulcer)의 진단코드를 부여받은 환자는 25 명, 내시경적 점막하 박리술을 시행 받은 대상자는 12 명이였으며, 상병을 특정하지 않고 PPIs를 투약 받은 대상자도 55 명이 보고되였다.

제3절 Clopidogrel과 PPIs의 병용 위험도 분석

MACEs가 발생한 268 명의 대상자 중에서 195 명의 환자는 PPIs를 투약하기 이전인 Clopidogrel을 단독으로 투약한 시점에서 MACEs이 발생하였으며, 73 명의 환자는 PPIs를 병용하여 투약된 시점에서 MACEs가 발생하였다.

PPIs 단독 투약 기간과 비교하여 PPIs를 병용투약 한 기간 중의 MACEs가 경험할 상대위험도는 5.64 (95% 신뢰구간 4.04 - 7.86) 이였다. PPIs를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 4.37, 2 주 에서 4주 사이의 상대 위험도는 5.41, 4 주 에서 6 주 사이의 상대위험도는 8.92, 6 주 에서 8 주 사이의 상대 위험도는 9.53, 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 13.28 이였다.

PPIs 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주 간의 잔류효과 제거기간을 병용투약기간에 포함 하였을 때 병용투약으로 인한 위험이 있는 총 기간 중의 상대위험도는 7.16 (95% 신뢰구간 5.25 - 9.76) 으로 나타났다.

<표 3-2> PPIs 병용투약 기간에 따른 위험도 (뇌경색)

	No of MACEs	estimate RR (95% CI)
Total events	268	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
PPIs unexposed	195	ref
Overall	73	5.64 (4.04 - 7.87)
0~2wks	28	4.37 (2.82 - 6.77)
2~4wks	19	5.41 (3.20 - 9.12)
4~6wks	11	8.92 (4.60 - 17.31)
6~8wks	7	9.53 (4.17 - 21.82)
>8wks	8	13.28 (5.69 - 30.97)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
non-risk periods	163	Ref
risk periods	105	7.16 (5.25 - 9.76)

제4절 소화기계 질환 진단명에 따른 위험도 분석

MACEs 가 발생한 268 명 중 PPIs의 처방과 관련하여 208 명이 위식도 역류질환의 진단코드를 부여받았으며, 208 명 중 140 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 68 명은 PPIs를 병용하여 투약 시점에서 MACEs가 발생하였으며, PPIs 단독 투약 기간과 비교하여 PPIs를 병용투약 한 기간 중의 MACEs를 경험할 상대위험도는 6.4 (95 % 신뢰구간 4.5 - 9.2) 이었다. PPIs의 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 8.7로 증가하였다.

PPIs 처방과 관련 108 명은 위궤양의 진단코드를 부여받았으며, 74 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 34 명은 PPIs를 병용하여 투약한 시점에서 MACEs가 발생하였으며, PPIs 단독 투약 기간과 비교하여 PPIs를 병용투약 한 기간 중의 MACEs를 경험할 상대위험도는 5.9 (95% 신뢰구간 3.9 - 9.6) 이었다. PPIs의 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호 작용으로 인한 MACEs 발생 위험도는 8.0 (95% 신뢰구간 5.0 - 12.8) 이었다.

<표 3-3> PPIs 투약과 관련된 진단명에 따른 위험도 분석(뇌경색)

	GERD		GU		ESD	
	N	RR(95%CI)	N	RR (95%CI)	No	RR (95%CI)
Total events	208		108		12	
RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)						
PPIs unexposed	140	ref	74	ref	8	ref
Overall	68	6.4(4.5-9.2)	34	5.9(3.6-9.6)	4	10.9(2.6-46.9)
0~2wks	25	4.8(2.9-7.7)	15	5.2(2.8-9.5)	2	10.9(2.1-57.8)
2~4wks	18	6.4(3.7-11.0)	10	6.3(3.0-13.1)	0	-
4~6wks	11	10.9(5.6-21.6)	3	5.4(1.6-18.2)	1	39.9(4.9-323.5)
6~8wks	7	11.4(4.9-26.5)	2	5.9(1.4-26.3)	0	-
>8wks	7	13.9(5.6-34.1)	4	13.6(4.0-46.3)	1	5.4(0-230700)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)						
non-risk periods	113	ref	59	ref	6	ref
risk periods	95	8.7(6.1-12.3)	49	8.0 (5.0-12.8)	6	15.9(3.8-67.6)

PPIs의 처방과 관련 12 명은 내시경 점막하 절제술 후 투약을 받았으며, 8 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 4 명은 PPIs를 병용하여 투약한 시점에서 MACEs가 발생하였으며 PPIs를 병용투약 한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 10.9 (95% 신뢰구간 2.6 - 46.9)이었다. PPIs의 잔류효과의 제거 기간을 포함하는 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 15.9 (95% 신뢰구간 3.8 - 67.6)로 증가하였다.

제5절 투약된 PPIs의 종류에 따른 위험도 분석

MACEs가 발생한 268 명 중 62 명은 오메프라졸을 처방 받았으며 이 62 명중 44 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 18 명은 오메프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 MACEs가 발생하였으며 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 5.4 (95 % 신뢰구간 2.8 - 10.7) 이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 4.4 (95% 신뢰구간 2.3 - 8.4) 이었다.

<표 3-4> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (뇌경색)-1

	Omeprazole		Esomeprazole	
	N	RR(95%CI)	N	RR (95%CI)
Total events	62		54	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)				
PPIs unexposed	44	ref	41	ref
Overall	18	5.5(2.8-10.7)	13	5.6(2.7-11.6)
0~2wks	3	2.2(0.6-7.4)	4	4.2(1.4-12.3)
2~4wks	6	6.4(2.5-16.5)	2	2.9(0.7-12.5)
4~6wks	4	9.8(3.2-30.1)	1	4.2(0.5-31.9)
6~8wks	3	11.2(3.1-40.9)	3	25.3(6.4-100.5)
>8wks	2	9.6(2.0-47.1)	3	22.1(4.7-104.6)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)				
non-risk periods	42	ref	48	ref
risk periods	20	4.4(2.3-8.4)	6	5.9(3.0-11.6)

MACEs 가 발생한 54 명은 에소메프라졸을 처방 받았으며, 54 명 중 41 명은 에소메프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 13명은 에소메프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용 투약한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 5.6 (95% 신뢰구간 2.7 - 11.6) 이었다. 잔류효과의 제거기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 5.9 (95% 신뢰구간 3.0 - 11.6)이었다.

MACEs 가 발생한 268 명 중 76 명은 판토프라졸을 처방 받았으며, 이 76 명 중 62 명은 판토프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 14 명은 판토프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용 투약 한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 3.4 (95 % 신뢰구간 1.7 - 6.7)이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 3.8 (95 % 신뢰구간 2.1 - 7.0) 이었다.

MACEs가 발생한 56 명은 란소프라졸을 처방 받았으며, 56 명 중 45 명은 란소프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 11 명은 란소프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용 투약한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 4.7 (95% 신뢰구간 2.1 - 10.4) 이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제

상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 3.1 (95% 신뢰구간 1.5 - 6.6) 이었다.

<표 3-5> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (뇌경색)-2

	Pantoprazole		Lansoprazole		Rabeprazole	
	N	RR(95%CI)	N	RR (95%CI)	N	RR (95%CI)
Total events	76		56		81	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)						
PPIs unexposed	62	ref	45	ref	66	ref
Overall	14	3.4(1.7-6.7)	11	4.7(2.1-10.4)	15	3.8(2.0-7.3)
0~2wks	6	3.3(1.4-8.1)	2	1.4(0.3-6.4)	7	3.2(1.4-7.5)
2~4wks	4	3.4(1.1-10.2)	4	5.1(1.5-17.1)	2	1.8(0.4-7.6)
4~6wks	2	4.1(0.9-18.7)	0	-	5	15.5(5.6-42.9)
6~8wks	1	3.0(0.4-23.9)	3	57.3(12.8-257.4)	1	5.6(0.7-45.2)
>8wks	1	2.7(0.3-23.4)	2	125.1(19.2-813.9)	0	-
RR of risk periods (included PPIs washout periods)						
non-risk periods	42	ref	33	ref	53	ref
risk periods	20	3.8(2.1-7.0)	12	3.1(1.5-6.6)	28	7.1(4.0-12.4)

MACEs가 발생한 81 명은 라베프라졸을 처방 받았으며, 81 명 중 66 명은 라베프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 15 명은 라베프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용 투약한 기간 중 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 3.8 (95 % 신뢰구간 2.0 - 7.3) 이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 7.1 (95 % 신뢰구간 4.0 - 12.4) 이었다.

제4장

관상동맥 질환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과 분석

제 1 절 대상자 선정과정	39
제 2 절 대상자의 일반적 특성	40
제 3 절 Clopidogrel과 PPIs 의 병용 위험도 분석	41
제 4 절 소화기계 질환 진단명에 따른 위험도 분석	42
제 5 절 투약된 PPIs 종류에 따른 위험도 분석	43

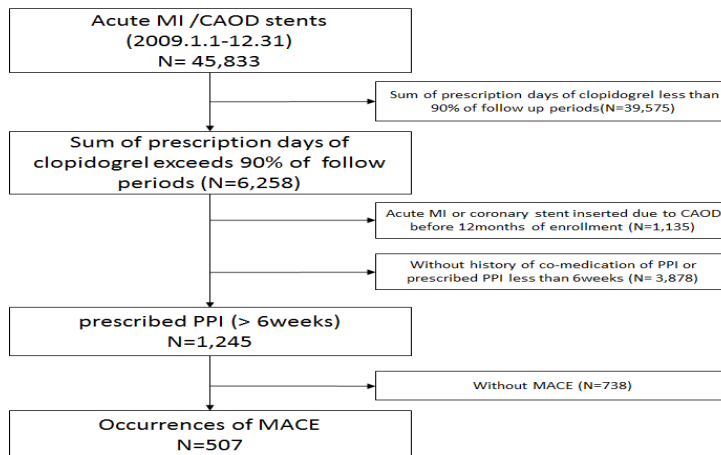
제4장

관상동맥 질환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과 분석

제1절 대상자 선정과정

본 연구의 모집기간인 2009년 1월 1일부터 12월 31일까지 45,833명의 급성 심근경색을 진단받은 환자 또는 관상동맥 폐색성 질환으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행 받은 환자 중에서 모집시점 이후 5년 간 Clopidogrel 처방일 수의 총합이 추적관찰 기간의 90% 이상 해당하는 54개월 이상인 환자는 6,258명이었다. 모집시점 12개월 이내의 이전시점인 2008년 1월 1일부터 12월 31일까지 급성 심근경색을 진단받은 환자 또는 관상동맥 폐색성 질환으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행 받은 환자 1,135명 대상자는 제외하였다. PPIs를 적어도 6주 이상 처방받은 대상자는 1,245명이었다.

1,245명 중에서 507명 (40.7%)이 MACEs를 경험하였고, 이 507명을 대상으로 분석을 시행하였다.



[그림 4-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (관상동맥 질환)

제2절 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 507 명의 환자는 추적 관찰 기간 중 60 개월 간 (중앙값, 사분위수 범위는 4.3개월) Clopidogrel을 처방받아 복용 중이었으며 PPIs의 처방일수는 4.2 개월 (중앙값, 사분위수 범위 7.4개월)이었다.

다른 종류의 PPIs를 각각의 다른 시점에서 처방받은 경우를 포함하여 오메프라졸을 투약한 환자는 110 명, 판토프라졸을 투약한 환자는 164 명, 란소프라졸을 투약한 환자는 116 명, 라베프라졸을 투약한 환자는 145 명, 에소메프라졸을 투약한 환자는 100 명이었다.

<표 4-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (관상동맥 질환)

	Total 507	GERD 366	GU 359	DU 425	ESD 15	Others 24
clopidogrel(IQR)	60.0(4.3)	59.4(3.6)	59.9(4.6)	59.4(3.7)	58.9(4.4)	59.6(6.6)
PPI (IQR)	4.2(7.4)	4.3(7.2)	3.5(6.5)	4.2(7.3)	4.0(8.2)	4.3(3.9)
Types of PPI						
omeprazole	110	78	69	88	1	9
pantoprazole	164	106	109	130	6	10
lansoprazole	116	76	78	98	3	3
rabeprazole	145	111	104	126	7	4
esomeprazole	100	330	71	83	2	6
Sex						
Men	305(60.2)	224(61.2)	222(61.8)	258(60.7)	11(73.3)	13(54.2)
Women	202(39.8)	142(38.8)	137(38.2)	167(39.3)	4(26.7)	11(45.8)
Age(year)	65.4	64.8	65.3	65.3	73.1	68.3
Comorbidity						
HTN	397	280	279	326	13	24
DM	256	186	185	211	5	12
Dyslipdemia	292	204	205	240	6	18
Total chol.(mg/dl)	203.8+43.0	201.5+44.5	202.8+46.6	203.8+44.1	178.2+33.7	209.3+43.6
BMI (kg/m ²)	24.9+2.9	24.8+2.9	24.5+2.8	24.8+2.9	24.7+2.3	26.6+1.8
co-prescription of aspirin	295(58.2)	198(54.1)	195(57.6)	245(57.6)	5(33.3)	19(79.2)
smoking						
non	279	197	201	227	8	17
ex-smoker	142	104	99	119	3	3
current	28	21	19	25	2	1
unknown	58	44	40	54	2	3

남성이 305 명 (60.2%) 이었으며, 연구모집시점에서 평균연령은 65.4 세 이었다. 고혈압을 동반한 경우 397 명이었으며 당뇨를 동반한 경우는 256 명, 이상지질혈증을 동반한 환자는 292 명이었다.

국가암검진사업에서 측정된 자료를 기반으로 하여 측정된 평균 총콜레스테롤 수치는 203.8 mg/dl (표준편차 43.0) 이었으며 평균 체질량지수는 24.9 kg/m² (표준편차 2.9)이었다.

279 명의 대상자는 흡연한 과거력이 없는 것으로 응답하였으며 주요심혈관계사건이 발생하기 전 3 개월 이내에 아스피린을 병용하여 투약하고 있던 대상자는 295 명 (58.2%)이었다.

PPIs의 투약과 관련된 상병은 크게 위식도 역류질환, 소화성궤양, 내시경 점막하 박리술로 구분하여 기술하였고, 위식도 역류질환을 동반한 환자는 366명, 위궤양의 진단코드를 받은 대상자는 359 명, 십이지장궤양의 진단코드를 부여받은 환자는 425 명, 내시경 점막하 박리술을 시행 받은 대상자는 15 명 이었으며, 상병을 특정하지 않고 PPIs를 투약 받은 대상자도 24 명이 보고되었다.

제3절 Clopidogrel과 PPIs의 병용 위험도 분석

MACEs가 발생한 507 명 중에서 362 명의 환자는 PPIs 를 투약하기 이전인 Clopidogrel을 단독으로 투약 시점에서 MACEs가 발생하였으며, 145 명의 환자는 PPIs 를 병용하여 투약된 시점에서 MACEs가 발생하였다.

PPIs를 병용투약한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 4.88 (95% 신뢰구간 3.84 - 6.19) 이었다. PPIs를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 3.73, 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 5.41, 4 주에서 6 주사이의 상대위험도는 4.74, 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 5.46, 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 11.08이었다.

PPIs를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간을 병용투약기간으로 포함하였을 때 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 5.34 (95% 신뢰구간 4.27 - 6.70) 로 나타났다.

<표 4-2> PPIs 병용투약 기간에 따른 위험도 (관상동맥 질환)

	No of MACEs	estimate RR (95% CI)
Total events	507	
RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
PPIs unexposed	362	ref
Overall	145	4.88 (3.84-6.19)
0~2wks	49	3.73 (2.68-5.18)
2~4wks	46	5.51 (3.92-7.76)
4~6wks	17	4.74 (2.83-7.94)
6~8wks	12	5.46 (2.97-10.04)
>8wks	21	11.08 (6.60-18.59)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
non-risk periods	316	Ref
risk periods	191	5.34 (4.27-6.70)

제4절 소화기계 질환 진단명에 따른 위험도 분석

MACEs가 발생한 507 명 중 PPIs의 처방과 관련하여 366 명이 위식도 역류질환의 진단코드를 부여받았으며, 366 명 중 239 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 127 명은 PPIs 를 병용하여 투약한 시점에서 MACEs이 발생하였으며 PPIs를 병용투약 한 기간 중 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 6.0 (95 % 신뢰구간 4.6 - 7.8) 이었다. PPIs의 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용의 위험도는 6.8 로 증가하였다.

PPIs의 처방과 관련 359명은 위궤양의 진단코드를 부여받았으며, 255 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 104 명은 PPIs를 병용하여 투약한 시점에서 MACEs가 발생하였으며 PPIs를 병용투약 한 기간 중 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 5.2 (95% 신뢰구간 4.0 - 6.9) 이었다. PPIs의 잔류효과의 제거기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 6.0 (95% 신뢰구간 4.7 - 7.8) 으로 증가하였다.

<표 4-3> PPIs 투약과 관련된 진단명에 따른 위험도 분석(관상동맥 질환)

	GERD		GU		ESD	
	N	RR(95%CI)	N	RR (95%CI)	No	RR (95%CI)
Total events	366		359		15	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)						
PPIs unexposed	239	ref	255	ref	12	ref
Overall	127	6.0(4.6-7.8)	104	5.2(4.0-6.9)	3	3.3(0.8-14.4)
0~2wks	42	4.5(3.1-6.4)	30	3.4(2.2-5.1)	0	-
2~4wks	41	6.9(4.8-10.0)	33	5.9(4.0-8.8)	2	8.6(1.6-46.2)
4~6wks	13	5.1(2.8-9.2)	14	6.2(3.5-10.9)	1	9.7(1.0-90.6)
6~8wks	12	7.7(4.1-14.2)	11	8.0(4.2-15.2)	0	-
>8wks	19	14.4(8.3-25.1)	16	13.4(7.4-24.2)	0	-
RR of risk periods (included PPIs washout periods)						
non-risk periods	203	ref	219	ref	9	ref
risk periods	163	6.8(5.3-8.8)	140	6.0(4.7-7.8)	6	6.9(2.0-24.4)

PPIs의 처방과 관련 15 명은 내시경점막하절제술의 시술 후 투약 받았으며, 12 명은 PPIs를 투약하지 않은 시점에서, 3 명은 PPIs 를 병용하여 투약 한 시점에서 MACEs 가 발생하였으며 PPIs를 병용투약 한 기간 중 약제 상호작용으로 인한 MACEs 의 발생 위험도는 3.3 (95 % 신뢰구간 0.8 - 14.4) 으로, 신뢰구간이 1을 포함하여 상대위험을 증가시키지는 않았으나, PPIs의 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs 의 발생 위험도는 6.2 (95 % 신뢰구간 2.0 - 22.4) 로 상대위험을 증가시키는 것으로 나타났다.

제5절 투약된 PPIs의 종류에 따른 위험도 분석

MACEs가 발생한 507 명 중 110 명은 오메프라졸을 처방 받았으며 이 110 명 중 79 명은 오메프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 31 명은 오메프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 MACEs가 발생하였으며 병용투약 한 기간 중약제 상호작용으로 인한 MACEs 의 발생 위험도는 5.7 (95 % 신뢰구간 3.4 - 9.6) 이었다. PPIs의 잔류효과의 제거기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 7.4 (9 5% 신뢰구간

4.6 - 12.1) 이었다.

MACEs가 발생한 100 명은 에소메프라졸을 처방받았다. 이 100 명 중 71 명은 에소메프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 29 명은 에소메프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용 투약한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 5.0 (95% 신뢰구간 2.9 - 8.4)이었다. PPIs의 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 6.7 (95 % 신뢰구간 4.1 - 10.9) 이었다.

<표 4-4> PPI의 종류에 따른 위험도 분석 (관상동맥 질환)-1

	Omeprazole		Esomeprazole	
	N	RR(95%CI)	N	RR (95%CI)
Total events	110		100	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)				
PPIs unexposed	79	ref	71	ref
Overall	31	5.7(3.4-9.6)	29	5.0(2.9-8.4)
0~2wks	9	4.5(2.2-9.5)	10	4.4(2.2-9.1)
2~4wks	7	5.0(2.1-11.5)	6	3.5(1.4-8.6)
4~6wks	5	6.5(2.4-17.3)	5	6.3(2.4-163.9)
6~8wks	4	7.6(2.6-22.4)	3	5.9(1.7-20.3)
>8wks	6	11.2(4.2-29.9)	5	11.4(3.9-33.7)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)				
non-risk periods	68	ref	87	ref
risk periods	42	7.4(4.6-12.1)	13	6.7(4.1-10.9)

MACEs가 발생한 164 명은 판토프라졸을 처방 받았으며 이 164 명 중 129 명은 판토프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 35 명은 판토프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용투약 한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 3.3 (95 % 신뢰구간 2.1 - 5.2) 이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 3.7 (95 % 신뢰구간 2.4 - 5.7) 이었다.

MACEs가 발생한 116 명은 란소프라졸을 처방 받았으며, 116 명 중 97 명은 란소프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 19 명은 란소프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이

발생하였으며 병용 투약한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs의 발생 위험도는 2.7 (95% 신뢰구간 1.5 - 4.7) 이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs 의 발생 위험도는 2.7 (95% 신뢰구간 1.6 - 4.6)이었다.

<표 4-5> PPIs의 종류에 따른 위험도 분석 (관상동맥 질환)-2

	Pantoprazole		Lansoprazole		Rabeprazole	
	N	RR(95%CI)	N	RR (95%CI)	N	RR (95%CI)
Total events	164		116		145	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)						
PPI unexposed	129	ref	97	ref	114	ref
Overall	35	3.3(2.1-5.2)	19	2.7(1.5-4.7)	31	4.4(2.8-7.0)
0~2wks	13	3.0(1.6-5.7)	3	0.9(0.3-3.0)	12	3.4(1.8-6.4)
2~4wks	7	2.2(0.9-4.9)	10	4.9(2.4-10.3)	13	6.1(3.3-11.5)
4~6wks	4	2.8(0.9-7.8)	1	1.2(0.2-8.9)	4	5.7(2.0-16.1)
6~8wks	5	5.6(2.1-14.8)	2	4.0(0.9-17.4)	1	3.1(0.5-22.8)
>8wks	6	11.2(4.3-28.9)	3	7.8(2.1-29.1)	1	3.9(0.5-32.0)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)						
non-risk periods	117	ref	90	ref	100	ref
risk periods	47	3.7(2.4-5.7)	26	2.7(1.6-4.6)	45	5.0(3.3-7.5)

MACEs가 발생한 145 명은 라베프라졸을 처방 받았으며, 145 명 중 114 명은 라베프라졸을 투약하지 않은 시점에서, 31 명은 라베프라졸을 병용하여 투약한 시점에서 사건이 발생하였으며 병용 투약한 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 MACEs 의 발생 위험도는 4.4 (95 % 신뢰구간 2.8 - 7.0)이었다. 잔류효과의 제거 기간을 포함한 경우 약제 상호작용으로 인한 MACEs 의 발생 위험도는 5.0 (95 % 신뢰구간 3.3 - 7.5) 이었다

제5장

DOACs과 PPIs 병용효과 분석

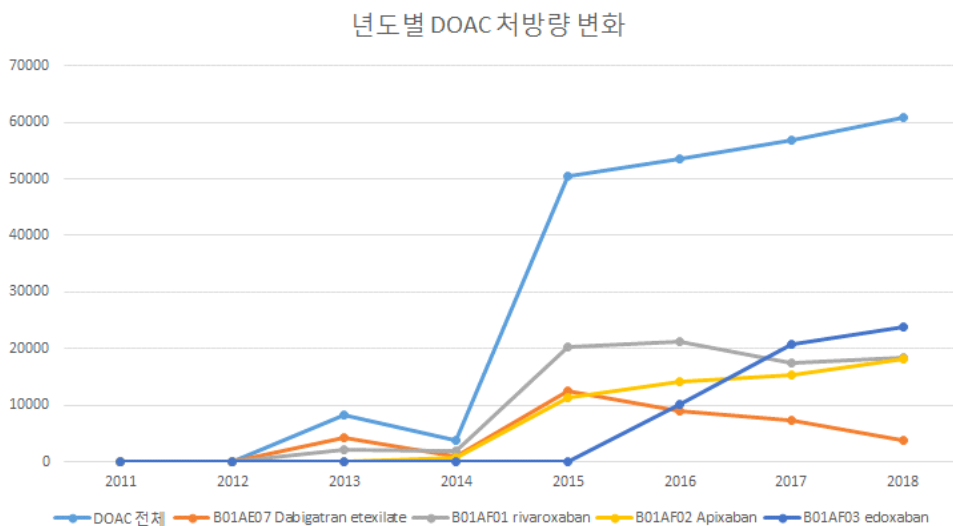
제 1 절 대상자 선정 과정 및 개요	49
제 2 절 대상자의 일반적 특성	49
제 3 절 PPIs의 병용투약 효과	52
제 4 절 DOACs의 종류에 따른 병용투약 효과 분석	53
제 5 절 위장관 출혈 위험인자에 따른 병용투약 효과 분석	56

제5장

DOACs과 PPIs 병용효과 분석

제1절 대상자 선정과정 및 개요

2010년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 심방세동을 진단 받고 DOACs 신규처방 대상자는 총 233,936 명이었으며 총 처방일수는 131,303,461 일이었다. 평균 1인당 1.54년(18.5개월)간 약제를 처방 받았다. [그림 5-1]은 우리나라 년도별 DOACs의 전체 처방량과 약제별 처방량을 그래프로 나타내었다.



[그림 5-1] 년도별 DOACs 처방량의 변화

제2절 대상자의 일반적 특성

DOACs 투약하던 대상자중 PPIs를 병용하여 투약하지 않은 환자는 137,234 명이었으며 DOACs을 처방받아 복용하던 기간 중에 1회 이상 PPIs를 투약한 환자는 96,702

명이었다. DOACs의 투약 기간은 DOACs 단독 투약군에서 평균 16.1 개월 DOACs-PPIs 병용 투약군에서 평균 24.4 개월이었으며 PPIs의 투약기간은 평균 0.5 개월이었다.

DOACs 단독 투약군에서의 연령분포는 65 세 미만이 28,301 명 (20.6%) , 65 세에서 74 세 사이가 42,688 명 (31.2%), 74 세에서 84세 사이가 51,935 명 (37.8 %), 84세 이상인 경우 14,170 명 (10.3 %) 이었다. 성별은 남성이 77,750 명 (56.7 %) 이었으며, 총 투약된 DOACs의 투약기간이 3 개월 미만인 경우는 26,946 명 (19.6 %) 이었다.

DOACs을 최초 처방은 시점으로부터 적어도 12 개월 이전의 시점에서 위궤양을 진단 받은 대상자는 18,018 명 (13.1 %), 십이지장궤양을 진단받은 대상자는 3,063 명 (2.2 %), 말기신질환 (ESRD; end stage renal disease)을 진단받은 대상자는 416 명 (0.3%), 빈혈을 진단 받은 사람은 8,677 명 (6.3%) 이었다. 위장관 출혈의 사건을 경험하기 3 개월 이전의 이내의 시점에서 수혈을 시행 받아 보험청구 기록이 있던 대상자는 6,910 명 (5.0%) 이었으며 아스피린을 함께 복용하고 있던 대상자는 13,354 명 (9.7 %), Clopidogrel을 병용투약하고 있던 환자는 6,690 명 (4.9 %) 이었다.

궤양의 병력, 말기 신질환의 병력, 수혈기록과 같은 환자의 동반질환과 병용투약 중이던 약제의 추가투약여부를 기준으로 근거하여 평가한 위장관 출혈의 위험도의 평균값은 0.42 였다.

DOACs-PPIs 병용 투약군은 65세 미만이 16,783 명 (17.3%), 65 세에서 74세 사이가 34,867 명 (36.1%), 74세에서 84세 사이가 37,678 명 (39.0%), 84세 이상 7,307 명 (7.5%) 이었다. 남성이 50,804 명 (52.4 %) 이었으며 DOACs이 3 개월 미만으로 처방된 경우는 6,600 명 (6.8 %)으로 DOACs 단독 투약군에 비해 현저히 낮은 비율을 보였다. DOACs 최초 처방 및 투약 시점으로부터 적어도 12개월 이전의 시점에서 위궤양을 진단받은 대상자는 19,224 명 (19.9%), 십이지장궤양을 진단받은 대상자는 3,236 명 (3.3 %), 말기신질환을 진단받은 대상자는 152 명 (0.2%), 빈혈진단을 받은 사람은 7,401 명 (7.6%) 이었다.

<표 5-1> 연구대상자의 일반적인 특성(DOACs투약)

	DOACs N=137,234	DOACs & PPIs Co-therapy N=96,702
Follow up (person-year)	187,728.8	196,146.8
PPI exposure (person-year)		7,576.4
Prescription duration(monhts)		
DOACs	16.1	24.4
PPIs		0.5
Patients characteristics		
Age		
<65	28301 (20.6)	16783 (17.3)
65~74	42688 (31.2)	34867 (36.1)
75~84	51935 (37.8)	37678 (39.0)
>85	14170 (10.3)	7307 (7.5)
Uncertain	140 (0.1)	67 (0.1)
Sex		
Men	77750 (56.7)	50804 (52.5)
Women	59344 (43.2)	45831 (47.4)
Uncertain	140 (0.1)	67 (0.1)
DOACs (<90 days)	26946 (19.6)	6600 (6.8)
Medical co-morbid condition		
12months before the initial treatment with DOAC		
Gastric ulcer	18018 (13.1)	19224 (19.9)
Duodenal ulcer	3063 (2.2)	3236 (3.3)
End stage renal diseases	416 (0.3)	152 (0.2)
within 3months of GI bleeding events		
Anemia(newly diagnosed)	8677 (6.3)	7401 (7.6)
Transfusion	6910 (5.0)	5724 (5.9)
aspirin	13354 (9.7)	7199 (7.4)
clopidogrel	6690 (4.9)	4967 (5.1)
GI bleeding risk score	0.42	0.50

위장관 출혈 사건을 진단받은 시점으로부터 3 개월 이전의 이내의 시점에서 수혈을 받은 병력이 있던 대상자는 5,724 명 (5.9%) 이었으며 아스피린을 함께 복용하고 있던 대상자는 7,199 명 (7.4%), Clopidogrel을 병용투약하고 있던 환자는 4,967 명 (4.9%) 이었다. 위장관 출혈의 위험도의 평균값은 0.50 였다.

제3절 PPIs의 병용투약효과

DOACs 단독 투약군에서 5,289 명 (3.85 %)의 대상자가 위장관출혈로 정의되는 사건을 경험하였으며, 2,526 명(1.84%)은 상부 위장관 출혈로 정의되는 사건을, 832 명 (0.61%)은 하부 위장관 출혈로 정의되는 사건을, 1,931 명 (1.41%)은 상하부를 정확하게 구분할 수 없는 위장관 출혈의 사건을 경험하였다.

전체 위장관 출혈의 발생률은 10,000 인-년당 274.6 건 (95 % 신뢰구간 267.2 - 282.0)이었으며, 상부 위장관 출혈 발생률은 10,000 인-년당 134.5 건, 하부위장관 출혈 발생률은 10,000 인-년당 44.9 건이었다.

DOACs-PPI 병용 투약군에서 3,246 명 (3.36%)의 대상자가 위장관출혈로 정의되는 사건을 경험하였으며, 1,580 명(1.63%)은 상부위장관출혈로 정의되는 사건을, 527 명 (0.54%)은 하부위장관 출혈로 정의되는 사건을, 1139 명 (1.18%)은 상하부를 정확하게 구분할 수 없는 위장관 출혈의 사건을 경험하였다.

전체 위장관 출혈의 발생률은 10,000 인-년당 164.6 건 (95 % 신뢰구간 159.0 - 170.3)이었으며, 상부 위장관 출혈 발생률은 10,000 인-년당 81.7 건, 하부 위장관 출혈 발생률은 10,000 인-년당 27.6 건이었다.

DOACs 단독 투약군과 DOACs-PPIs 병용 투약군의 위장관 출혈의 발생률 비를 계산하였으며 전체 위장관 출혈의 발생률비는 0.599 (95% 신뢰구간 0.595-0.604)로 DOACs-PPIs 병용 투약군에서 위장관 출혈을 경험할 위험도가 낮았다. 상부 위장관 출혈의 발생률비는 0.608, 하부 위장관 출혈의 발생률 비는 0.614 이었으며, 통계학적으로 유의하게 PPIs를 병용 투약한 환자군의 위장관 출혈의 발생률이 낮았다.

<표 5-2> 위장관 출혈의 발생건수 및 발생률, 발생률비

		DOAC monotherapy N=137,234	DOAC & PPIs Co-therapy. N=96,702
Events(n)	Overall	5289 (3.85)	3246 (3.36)
	UGIB	2526 (1.84)	1580 (1.63)
	LGIB	832 (0.61)	527 (0.54)
	Uncertain	1931 (1.41)	1139 (1.18)
Incidence rate (cases/10,000 person-year)	Overall	274.6 (267.2-282.0)	164.6 (159.0-170.3)
	UGIB	134.5 (129.3-139.8)	81.7 (77.7-85.8)
	LGIB	44.9 (41.9-48.0)	27.6 (25.3-30.0)
	Uncertain	103.4 (98.8-108.10)	59.2 (55.8-62.7)
IRR (incidence rate ratio)	Overall		0.599 (0.595-0.604)
	UGIB		0.608 (0.601-0.614)
	LGIB		0.614 (0.603-0.624)
	Uncertain		0.573 (0.565-0.580)

제4절 DOACs의 종류에 따른 병용투약 효과 분석

DOACs 단독 투약군과 DOACs-PPIs 병용 투약군에서 위장관 출혈의 발생 건수와 위장관 출혈의 발생률과 발생률 비를 투약된 DOACs의 종류에 따라서 나누어 살펴보았다.

DOACs 단독 투약군에서는 apixaban이 투약된 환자는 35,187 명(25.6 %), dabigatran이 투약된 환자는 20,654 명 (15.1 %), rivaroxaban이 투약된 환자는 48,009 명 (35.0%), edoxaban이 투약된 환자는 33,384 명 (24.3%)이었다. apixaban이 투약된 환자의 추적관찰 기간은 47,809.9 인-년, dabigatran이 투약된 환자는 33443.9 인-년, rivaroxaban이 투약된 환자는 68040.6 인-년, edoxaban이 투약된 환자는 34,596.6 인-년이었다.

위장관출혈로 정의되는 사건의 발생 건 수는 apixaban이 투약된 대상자 중 1,185 건 (3.4%), dabigatran이 투약된 대상자중 1,104 건 (5.4%), rivaroxaban이 투약된 대상자중 2,034 건 (4.2%), edoxaban이 투약된 환자는 731 건 (2.2%)이었다.

위장관출혈로 정의되는 사건의 발생률은 apixaban이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 247.9 건 (95% 신뢰구간 233.9 - 330.1) 이었으며 dabigatran이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 330.1 건 (95% 신뢰구간 310.9 - 334.9) rivaroxaban이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 247.9 건 (95% 신뢰구간 233.9 - 330.1), edoxaban이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 247.9 건 (95 % 신뢰구간 233.9 - 330.1)이었다.

DOACs-PPIs 병용 투약군에서 apixaban이 투약된 환자는 24,611 명 (25.6%), dabigatran이 투약된 환자는 17,539 명 (18.1%), rivaroxaban이 투약된 환자는 33,512 명 (34.7%) , edoxaban이 투약된 환자는 21,040 명 (21.8%) 이었다. apixaban이 투약된 환자의 추적관찰 기간은 42,686.3 인-년, dabigatran이 투약된 환자는 37,885.8 인-년, rivaroxaban이 투약된 환자는 63,099.8 인-년, edoxaban이 투약된 환자는 26,570.4 인-년이었다.

위장관 출혈로 정의되는 사건의 발생건 수는 apixaban이 투약된 대상자중 689 건 (2.8%), dabigatran이 투약된 대상자중 644 건 (3.7%), rivaroxaban이 투약된 대상자중 1190 건 (3.5%), edoxaban이 투약된 대상자중 437 건 (2.1%)이었다.

위장관출혈로 정의되는 사건의 발생률은 apixaban이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 161.4 건 (95% 신뢰구간 149.6 - 173.7) 이었으며 dabigatran이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 169.9 건 (95% 신뢰구간 157.1 - 183.4) rivaroxaban이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 188.6 (95% 신뢰구간 178.0 - 199.5), edoxaban이 투약된 대상자에서 10,000 인-년 당 164.5 (95% 신뢰구간 149.4 - 180.2)이었다.

DOACs 단독 투약군과 DOACs-PPIs 병용 투약군의 위장관 출혈의 발생률비 를 계산 하였으며 Apixaban이 투약된 환자에서 발생률비는 0.651 (95% 신뢰구간 0.639 - 0.662), Dabigatran이 투약된 환자에서 발생률비는 0.514 (95% 신뢰구간 0.505 - 0.524), rivaroxaban이 투약된 환자에서 발생률비는 0.631 (95% 신뢰구간 0.622 - 0.639), Edoxaban이 투약된 환자에서 발생률비는 0.778 (95% 신뢰구간 0.761 - 0.794) 이었다.

<표 5-3> DOACs의 종류에 따른 위장관 출혈의 발생건수 및 발생률, 발생률비

	DOACs(N=137,234)				DOAC & PPIs co-therapy(N=96702)				
	apixaban N=35187	dabigatran N=20654	rivaroxaban N=48009	edoxaban N=33384	apixaban N=24611	dabigatran N=17539	rivaroxaban N=33512	edoxaban N=21040	
Person-year follow up	47809.9	33443.9	68040.6	34596.6	42686.3	37885.8	63099.8	26570.4	
Events(n)	Overall	1185(3.4)	1104(5.4)	2034(4.2)	731(2.2)	689(2.8)	1190(3.5)	437(2.1)	
	UGIB	595(1.7)	491(2.4)	984(2.0)	340(1.0)	348(1.4)	299(1.7)	219(1.0)	
	LGIB	198(0.6)	172(0.8)	301(0.6)	118(0.4)	108(0.4)	106(0.6)	205(0.6)	
	Uncertain	392(1.1)	441(2.1)	749(1.6)	273(0.8)	233(1.0)	239(1.4)	162(0.8)	
	Overall	247.9 (233.9-262.2)	330.1 (310.9-349.9)	298.9 (286.1-312.1)	211.3 (19.63-226.9)	161.4 (149.6-173.7)	169.9 (157.1-183.4)	188.6 (178.0-199.5)	164.47 (149.4-180.2)
Incidence rate (cases/10,000 person-year)	UGIB	126.8 (116.9-137.2)	151.01 (138.0-164.7)	148.20 (139.1-157.6)	99.53 (89.2-110.4)	82.8 (74.3-91.7)	80.6 (17.7-89.9)	93.3 (85.8-101.0)	83.4 (72.7-94.8)
	LGIB	42.7 (36.9-48.8)	53.6 (45.9-61.9)	45.9 (40.9-51.3)	34.8 (28.8-41.3)	26.0 (21.3-31.1)	28.8 (23.6-34.6)	33.5 (29.1-38.3)	21.5 (16.2-27.5)
	Uncertain	84.2 (76.0-92.7)	135.8 (123.4-148.7)	113.4 (105.4-121.7)	80.1 (70.9-89.9)	55.8 (48.8-63.1)	64.7 (56.7-73.1)	66.4 (60.1-72.9)	61.9 (52.7-71.8)
	Overall					0.651 (0.639-0.662)	0.515 (0.505-0.524)	0.631 (0.622-0.639)	0.778 (0.761-0.794)
	UGIB					0.653 (0.636-0.668)	0.533 (0.520-0.546)	0.629 (0.617-0.641)	0.838 (0.815-0.858)
IRR(incidence rate ratio)	LGIB				0.608 (0.577-0.637)	0.538 (0.515-0.559)	0.729 (0.711-0.746)	0.618 (0.564-0.665)	
	Uncertain				0.662 (0.642-0.681)	0.476 (0.460-0.492)	0.585 (0.570-0.599)	0.772 (0.744-0.798)	

제5절 위장관 출혈 위험인자에 따른 병용투약 효과 분석

위장관 출혈위험을 점수화하여 층화 분석을 시행하였으며 출혈 점수에 따른 상부 위장관 및 하부 위장관 출혈의 발생률을 계산하였으며 위장관 출혈 위험인자를 1개만 가지고 있는 대상자와 비교하여 발생률의 상대위험도를 계산하였다.

DOACs 단독 투약군에서 상부 위장관 출혈은 위험인자가 없는 경우 발생률은 10,000 인-년 당 34.1 건 이었으며, 위험인자가 1개인 경우 10,000 인-년 당 231.9 건, 위험인자가 2 개인 경우 10,000 인-년 당 1090.3 건, 위험인자가 3 개인 경우 10,000 인-년 당 2581.6 건, 위험인자가 4 개인 경우 10,000 인-년 당 4785.7 건, 위험인자가 5 개인 경우 10,000 인-년 당 4,973 건이었다. 위험인자가 1개인 경우와 비교하여 위험인자가 없는 경우 상대위험도는 0.15 배로 낮았으나, 위험인자가 2 개인 경우 4.7 배, 위험인자가 3 개인 경우 11.1 배, 위험인자가 4 개인 경우 20.6 배, 위험인자가 5 개인 경우 21.4 배로 증가하는 경향을 보였다.

DOACs-PPIs 병용 투약군에서 상부 위장관 출혈은 위험인자가 없는 경우 발생률은 10,000 인-년 당 26.1 건 이었으며, 위험인자가 1 개인 경우 10,000 인-년 당 91.7 건, 위험인자가 2 개인 경우 10,000 인-년 당 491.2 건, 위험인자가 3 개인 경우 10,000 인-년 당 1329.8 건, 위험인자가 4 개인 경우 10,000 인-년당 2459.2 건, 위험인자가 5 개인 경우 10,000 인-년 당 41511.8 건이었다. 위험인자가 1 개인 경우와 비교하여 위험인자가 없는 경우 상대위험도는 0.28 배로 낮았으나, 위험인자가 2 개인 경우 5.4 배, 위험인자가 3개인 경우 14.5 배, 위험인자가 4개인 경우 26.8 배, 위험인자가 5 개인 경우 16.5 배로 증가하는 경향을 보였다.

<표 5-4> 위장관 출혈 위험인자에 따른 위장관 출혈의 발생건수 및 발생률, 발생률비

GI bleeding risk score		0	1	2	3	4	5
UGIB	Person-year	142662.0	36656.4	7117.6	1231.8	171.3	26.1
	Events	487	850	776	318	82	13
	incidence rate	34.1	231.9	1090.3	2581.6	4785.7	4973.3
	IRR	0.147 (0.144-0.150)	Ref	4.70 (4.68-4.72)	11.1 (10.6-11.6)	20.6 (15.6-23.7)	21.4 (12.2-32.4)
UGIB & PPI	Person-year	131207.5	50399.3	9792.2	1752.2	231.8	19.8
	Events	343	462	481	233	57	3
	incidence rate	26.1	91.7	491.2	1329.8	2459.2	1511.8
	IRR	0.285 (0.281-0.289)	Ref	5.36 (5.35-5.37)	14.5 (13.9-15.0)	26.8 (22.3-31.3)	16.5 (3.7-36.3)
LGIB	Person-year	142461.3	35724.3	6106.4	917.3	83.8	10.2
	Events	296	294	168	56	16	2
	incidence rate	20.8	82.3	275.1	610.5	1908.9	1961.3
	IRR	0.252 (0.251-0.253)	Ref	3.34 (3.21-3.46)	7.4 (6.3-8.5)	23.2 (14.9-32.1)	23.8 (3.2-59.4)
LGIB & PPI	Person-year	130859.2	49850.9	8994.6	1395.7	160.7	17.2
	Events	182	190	109	38	7	1
	incidence rate	13.9	38.1	121.2	272.3	435.7	582.9
	IRR	0.364 (0.363-0.365)	Ref	3.17 (3.02-3.31)	7.1 (5.9-8.4)	11.4 (5.3-18.6)	15.3 (0.4-49.2)

하부 위장관 출혈의 경우도 유사하였는데, DOACs을 단독 투약군에서 위험인자가 없는 경우 발생률은 10,000 인-년 당 20.8 건이었으며, 위험인자가 1 개인 경우 10,000 인-년 당 82.3 건, 위험인자가 2 개인 경우 10,000 인-년 당 275.1 건, 위험인자가 3 개인 경우 10,000 인-년 당 610.5 건, 위험인자가 4 개인 경우 10,000 인-년 당 1908.9 건, 위험인자가 5 개인 경우 10000 인-년 당 1961.3 건이었다. 위험인자가 1개인 경우와 비교하여 위험인자가 없는 경우 상대위험도는 0.25 배로 낮았으나, 위험인자가 2 개인 경우 3.3 배, 위험인자가 3 개인 경우 7.4 배, 위험인자가 4 개인 경우 23.2 배, 위험인자가 5 개인 경우 23.8 배로 증가하는 경향을 보였다.

DOACs-PPIs 병용 투약군에서 위험인자가 없는 경우 발생률은 10,000 인-년 당 13.9 건이었으며, 위험인자가 1개인 경우 10,000 인-년 당 38.1 건, 위험인자가 2 개인 경우 10,000 인-년 당 121.2 건, 위험인자가 3 개인 경우 10,000 인-년 당 272.3 건, 위험인자가 4 개인 경우 10,000 인-년 당 435.7 건, 위험인자가 5 개인 경우 10,000 인-년 당 582.9 건이었다. 위험인자가 1개인 경우와 비교하여 위험인자가 없는 경우 상대위험도는 0.36 으로 낮았으나, 위험인자가 2 개인 경우 3.2 배, 위험인자가 3 개인 경우 7.1 배, 위험인자가 4 개인 경우 11.4 배, 위험인자가 5 개인 경우 15.3 배로 증가하는 경향을 보였다.

제6장

고찰 및 결론

제 1 절 연구의 의의	61
제 2 절 Clopidogrel과 PPIs 병용효과 고찰	61
제 3 절 DOACs과 PPIs 병용효과 고찰	64
제 4 절 정책제언	66
제 5 절 연구의 강점과 제한점	67
제 6 절 결론	70

제6장 고찰 및 결론

제1절 연구의 의의

본 연구를 통해 다제약물 처방으로 인한 입원 및 사망의 위험성을 증가시킬 수 있다는 이전 연구의 결과 및 결론을 뒷받침할 수 있는 근거를 마련하였다고 판단된다. 그러므로 본 연구를 통한 정책제언은 이전의 다제약물 처방으로 인한 위험인자를 조금 더 구체화 하는데 도움이 될 수 있을 것으로 판단되며, 다음과 같은 고찰을 통한 몇 가지 정책제언이 이루어질 수 있을 것으로 판단된다.

제2절 Clopidogrel과 PPIs 병용효과 고찰

CYP2C19 유전자형은 Clopidogrel에 대한 개인의 반응을 결정한다. 그러나 PM표현형을 보이는 대상자가 Clopidogrel을 복용하는 경우에서 Clopidogrel의 활성화 형태로의 전환을 늦추고 이것이 혈소판의 응집능력 또는 기능 (aggregation or function)을 저해하는 효과를 방해하고 최종적으로 Clopidogrel의 약효를 가감하여 최종적으로 임상적인 문제 또는 질환의 재발을 더 많이 경험할 것인지에 대한 근거는 다소 부족하다.

실제로 이전의 메타분석에서 1개 또는 이상의 효소활성도가 낮은 CYP2C19 대립유전자 (alleles) 쌍을 가지는 대상자에서 Clopidogrel 복용 후 대사산물의 농도를 낮추고 혈소판 억제력이 저하되어 상대위험도(RR; relative risk)는 1.18 (95% 신뢰구간, 1.09-1.28)로 심혈관계 질환의 위험도를 높이고 출혈의 위험도를 낮추는 것으로 나타났는데 (RR = 0.84; 95% 신뢰구간, 0.75 - 0.94), 연구 집단이 작은 연구에 한정된 결과로 최종적으로 연구 집단의 크기를 늘려서 재분석하면 이러한 효과는 감쇄된다고 보고하였고, CYP2C19 유전형이 Clopidogrel 투약효과를 가감하여 심혈관계 질환이나 출혈의 위험성을 높이지는 않는다고 보고하였다. ($P > 0.05$).¹⁵

그러므로 아시아인에서 CYP2C19 유전자형 중에서 PM의 표현형이 많고 또 그것이 Clopidogrel을 복용하고 있는 환자에서 Clopidogrel의 대사산물로서 활성화된 형태로의

전환을 늦추고 이것이 혈소판의 응집능력 또는 기능을 저해하는 효과를 나타내지 못하게 됨으로서 MACEs의 발생 위험성을 높인다는 가설이나, 더 나아가 양성자 펌프억제제의 투약이 상호작용을 통해 이러한 상호작용으로 인한 Clopidogrel의 대사산물로서 활성화된 형태로의 전환을 더 심각하게 늦출 것 그리고 실제 임상적으로 문제가 될 수 있다는 가설에는 비약 가능성에 대한 문제제기가 있을 수 있다.

그럼에도 불구하고 PPIs와 Clopidogrel의 상호작용으로 인한 위험성에 대한 연구는 꾸준히 이루어져 왔다. 먼저 뇌경색환자에서 PPIs와 Clopidogrel의 상호작용에 대한 가장 최근의 메타분석에서 22개의 연구 (12개의 무작위 배정연구와 10개의 코호트 연구)의 총 131,714 명을 대상으로 분석하였는데, PPIs와 Clopidogrel을 병용투약 하는 경우 뇌경색의 재발 위험도 (risk ratio, 1.74; 95% 신뢰구간 1.41 - 2.16), 뇌경색/ 심근경색/ 뇌혈관 질환으로 인한 사망의 위험도 (risk ratio, 1.14; 95% 신뢰구간, 1.01 - 1.29; P=0.04), 그리고 심근경색의 위험도 (risk ratio, 1.19; 95% 신뢰구간, 1.00 - 1.40; P=0.05) 역시 증가시키는 것으로 보고하였다. 보정 후 분석 (adjusted analysis)에서도 심근경색의 위험도를 증가시키지는 않는다는 점 외에 나머지 뇌혈관 질환의 위험도를 증가 시켰다고 보고한바 있다.³²

이와 마찬가지로 관상동맥 중재술 (PCI; percutaneous coronary intervention) 후에 PPIs와 Clopidogrel의 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 가장 최근의 메타분석에서는 11개의 연구의 84,729명을 대상으로 하여 분석하였는데, PPIs와 Clopidogrel을 병용투약하는 경우 장기추적(long term) 주요 심혈관계 사건의 상대위험도는 1.37 (95% 신뢰구간 1.23-1.53), 심근경색의 상대위험도 1.41 (95%신뢰구간 1.26-1.57), 스텐트내 혈전 (Stent thromobosis) 상대위험도 1.38 (95%신뢰구간 1.13-1.70) 로 보고하였다. 결론적으로 PPIs와 Clopidogrel을 병용투약은 관상동맥 중재술을 시행받은 대상자에서 심혈관계 합병증의 위험도를 높인다고 보고하였다.³³

물론 이전의 연구 방식과는 다소 차이가 있으나, 본 연구에서도 꾸준히 Clopidogrel을 복용하였을 것으로 판단되는 환자군에서 PPIs를 처방받은 기간 중에 MACEs가 발생할 가능성이 Clopidogrel을 단독으로 투약한 기간에 비해 증가한다는 결론은 이전의 연구 결과와 잘 부합한다고 판단된다. 또한 이전의 연구 대부분에서 환자-대조군 연구의 형태로 연구가 이루어 졌는데, 본 연구에서는 자신 대조 환자군 연구(Self control case series)의 방법으로 연구를 시행하였기에 이전의 연구들과 비교하여 연구를 해석할 때 주의가 필요 할 수 있다. 다만 이전에 동일한 자신 대조 환자군 연구 연구방법을 적용하였

던 연구에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용효과를 분석한 연구에서는, 최종적으로 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약으로 인한 심근경색이나 심질환 관련된 사망과 관련된 상대위험도를 0.75 (95% 신뢰구간 0.55-1.01)로 보고하면서 병용투약으로 인한 임상적인 의미는 거의 없겠다고 결론짓기도 하였다.³⁴

본 연구에서는 추가적으로 PPIs 투약과 관련되어 있는 질환군과 PPIs의 종류에 따라 하위분석을 시행하였는데, 진단명과 관련하여서는 기질적 원인이 확실한 소화성궤양(위궤양, 십이지장궤양)과 의인성 궤양을 유발하는 내시경 점막하 절제술 후 PPIs의 투약은 필수적인 것으로 판단하였다. 위식도 역류질환에서 PPIs의 투약은 증상조절의 목적으로 투약함으로써 투약의 당위성이 조금 낮을 수 있는 것으로 해석하였다. 이는 최근의 권고안에서 전형적인 가슴쓰림(heartburn)과 역류(Regurgitation)증상 있는 경우 위식도 역류질환 추정 (presumptive) 진단하고 경험적으로 PPIs를 투약하고 해 볼 수 있음을 권고하고 있기 때문이다.³ 그러므로 해당 진단에서 추정진단이라는 부분에서 접근하였을 때 위식도 역류질환의 진단자체가 의료진의 잘못된 진단(misdiagnosis)에 의하였거나 경험적인 투약, 그리고 투약반응을 살피기 위해서 투약한 경우도 포함되어 있을 수 있다고 판단하였다. 실제로 진단명에 따라서 구분하여 분석하였을 때 MACEs의 발생 위험도에는 진단명에 따른 큰 차이는 관찰되지는 않았는데, Clopidogrel을 투약하고 있는 환자에서 위식도 역류질환을 진단하고 PPIs를 투약하는 경우에는 조금 더 신중을 기울일 필요성이 있는 것으로 해석될 수 있다고 판단된다.

두 번째로 PPIs의 종류에 따라 하위분석에 대해서 논의해보면, 약제의 종류와 관련하여 FDA에서 규정하고 있는 Clopidogrel과의 병용투약 금기 약제는 오메프라졸이 유일하다. 에소메프라졸 (eso-meprazole)은 오메프라졸의 거울상 이성질체(S-isomer) 이므로 동일한 약제로 판단되므로 분석한 내용을 같은 표에 기입하였고, 이전의 연구에서 알려진바와 같이 이론적으로는 오메프라졸과, 에소메프라졸이 가장 높은 위험도를 보일 것으로 예측하였고 실제로도 뇌경색 환자군과 관상동맥질환군에서 PPIs와의 상호작용으로 인한 MACEs의 발생위험도는 가장 높은 위험도를 보여주었다.

다만 PPIs의 종류에 따른 위험도 분석에서 특이할 만한 부분은 약제의 분해과정에서 CYP2C19를 통한 대사과정을 거치지 않기 때문에 Clopidogrel과 상호작용이 거의 없거나 없을 것으로 알려진 라베프라졸을 복용한 대상자 군에서도 Clopidogrel과 병용 투약이 이루어진 기간 동안 MACEs의 위험도가 다른 PPIs의 병용투약 하였을 때의 위험도보다 낮지 않은 것으로 나타났다는 점이다. 심지어 뇌경색 환자군에서는 오메프라졸과

에소메프라졸의 병용투약 상대위험보다 높아 가장 높은 MACEs의 발생 위험도를 보였고, 관상동맥질환자에서도 오메프라졸이나 에소메프라졸을 투약한 환자와 거의 유사한 정도의 위험도를 보여 주었는데 이는 추후에 추가적인 분석 및 연구가 필요할 것으로 보인다.

추정컨데 이러한 결과에 대하여 저자들이 제시할 수 있는 설명은 라베프라졸의 위험도가 높게 나타난 것이 환자 교차연구와 관련된 비뮌림 요인이 영향을 주었을 수 있다는 가설이다. 이는 연구 대상자 군에서 Outcome이 발생한 시점과 근접하여 특정약제의 사용량이 급격하게 증가한 경우에 발생하는 비뮌림 요인으로 인한 오류를 의미한다. 실제로 라베프라졸의 사용량의 증가는 서론에서도 언급하였던 것과 같이 2009년 이후 폭발적으로 증가하였다.² 이와 같이 특정 시점에 특정약제의 사용이 급격하게 증가하는 경우 약제간의 상호작용으로 인한 가능성 보다 단순히 사건이 발생하였을 시점에 사용량이 급격히 증가하였던 특정 약물을 사용하였을 가능성이 더 크다는 것을 의미할 수 있다.

이 외에 특이할 만 한 점은 란소프라졸을 복용한 경우가 뇌경색환자나 관상동맥질환자에서 공히 모두 MACEs의 위험도가 가장 낮았다는 점도 주목할 만 하다. 실제 약제의 분해과정에서 Clopidogrel과의 상호작용이 다른 약제에 비해 낮아서 이런 결과로 보이는 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

제3절 DOACs과 PPIs 병용효과 고찰

2015년 보험급여기준이 일부 변경되면서 심방세동 환자에서 혈전 색전증을 예방하기 위해 새롭게 개발된 DOACs의 처방 및 투약량은 폭발적으로 증가되고 있다.³⁵ 이전 와파린(wafarin)을 복용하던 일부환자에서처럼 프로트롬빈 타임(prothrombin time)을 모니터링 할 필요성이 없고 출혈의 합병증의 발생율이 낮은 것으로 보고되고 있기 때문에 실제로 와파린을 복용중인 환자의 일부에서 DOACs제제로 변경하여 투약하는 경우도 관찰되고 있다.

DOACs과 PPIs의 병용 투약의 분석에서 약제간의 상호작용은 거의 없을 것으로 판단하였다. 해당 분석에서 중요하게 염두에 둔 점은 모든 항혈전제와 동일하게 DOACs역시 출혈성 부작용의 위험성을 안고 있고 그 중 위장관 출혈은 빈번하게 경험하는 합병증이라는 점이다. 이러한 상황에서 DOACs을 복용하는 환자에서 PPIs를 복용하는 것이

위장관 출혈의 발생을 낮추는데에 도움이 될 수 있는지는 알아보고자 하였다.

이전에 이루어진 와파린 또는 DOACs을 투약하고 있는 환자에서 PPIs를 병용투약한 경우에 위장관 출혈의 위험성을 낮춘다는 국외의 보고에서는 DOACs뿐만 아니라 항혈전제인 와파린을 포함하여 상부위장관 출혈에 대한 위험도를 평가하였다. 해당연구는 1,643,123 명의 환자를 대상으로 하여 분석하였는데 심방세동으로 투약한 환자의 추적관찰 기간은 870,330 인-년 이었다. PPIs를 병용투약하지 않았던 환자의 추적관찰 기간은 754,389 인-년 이었고 총 7,119 건의 상부위장관 출혈로 인한 입원이 발생하였다. 결과적으로 경구용 항혈전제를 단독으로 복용하던 대상자에서 상부위장관 출혈로 인한 입원발생률은 10,000 인-년 당 115 건 이었다. 그 중 rivaroxaban을 투약한 대상자의 경우 10,000 인-년 당 144 건으로 가장 높은 발생률을 보였으며 apixaban을 투약한 경우 10,000 인-년 당 74 건으로 가장 낮았다. apixaban과 비교하였을 때 rivaroxaban을 투약한 대상자에서 상부위장관 출혈로 인한 입원치료 발생률 비는 1.97 였으며, dabigatran을 투약한 환자의 발생률은 10,000 인-년 당 122 건이었다. 와파린을 복용한 경우는 10,000 인-년 당 113 건이었다.²⁹ PPIs를 병용투약 한 대상자의 투약 기간인 264,447 인-년의 추적관찰 기간 동안 상부위장관 출혈로 인한 입원치료는 2,245 건이 발생하였고 10,000 인-년 당 76 건의 위장관 출혈이 발생하였다. 항혈전제를 단독 투약한 대상자와 비교한 발생률 비는 0.66이었다. PPIs를 병용 투약함으로써 입원률을 낮추는 경향은 rivaroxaban, apixan, dabigaran, 와파린을 투약한 모든 군에서 유사하게 나타났다.

본 연구의 데이터와 비교해 보면 상부위장관출혈로 정의된 사건의 발생률역시 이전 외국의 보고와 거의 동일하게 나타났으며 우리나라에서도 약 30 - 40% 가량의 상부 위장관 출혈의 발생위험도를 낮추는 것으로 볼 때 DOACs을 투약하는 환자에서 PPIs의 병용투약이 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

다만 이전 연구보고와는 다소 차이가 있었는데 약제별로 위장관 출혈을 경험한 발생률은 약제간의 차이를 보였다. 실제로 본 연구에서는 Dabigatran을 투약한 것이 다른 약제와 비교하여 더 빈번하게 위장관 출혈사건을 경험하였는데 이 부분에 대하여는 추가적인 연구나 논의가 필요해 보인다. 다만이전의 일부 연구에서 dabigatran의 경우 rivaroxaban보다 높은 출혈 발생률을 보고한 바 있다.³⁴ 이러한 차이는 인종의 차이로 인한 약제 반응 차이가 영향을 주어 이러한 결과로 도출되었을 가능성이 있을 것으로 판단된다.

제4절 정책 제언

(1) 병용투약에 대한 주의 환기, 병용투약의 이득에 대한 제시

단독약제의 장기투약으로 인한 위험성에 대한 연구, 타약제와의 병용투약으로 인한 위험성 그리고 다약제 투약 (polypharmacy) 위험성에 대한 연구는 현재에도 수많은 연구자들에 의해 진행되고 있다. 이러한 흐름에서 본 연구에서도 특정 질환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약의 위험성을 밝히고자 이루어졌다. 그리고 DOACs을 투약하는 환자에서는 병용투약이 환자에게 이득이 되는 부분이 있음을 밝혀내고자 하였다.

본 연구를 통해 밝혀진 병용투약의 위험성과 이득에 대하여는 추후 검증이 필요하겠으나, 이러한 연구결과를 공유하고 병용투약에 대한 주의를 의료진과 환자 모두에게 홍보하여야 할 필요성이 있다.

(2) 마련된 장치의 적극적 활용과 새로운 시스템의 개발

동일한 약제가 병용 투약되지 않도록 하는 기본적인 장치로서 건강보험심사평가원에서는 의약품안전사용서비스 (DUR)를 마련하였으며, 환자가 여러 의사에게 진료 받을 경우 의사와 약사는 환자가 복용하고 있는 약을 알지 못하고 처방·조제하여 환자가 약물 부작용에 노출될 가능성 있기 때문에, 의약품 처방·조제 시 병용금지 등 의약품 안전성 관련 정보를 실시간으로 제공하여 부적절한 약물사용을 사전에 점검할 수 있도록 의사 및 약사에게 의약품 안전 정보를 제공하고 있다.

이러한 장치의 존재와 활용성 증가의 문제는 현실을 잘 반영하여 고려되어야 한다. 일반적으로, 약제로 인해 발생 가능한 문제에 대하여 의료진이 모든 환자가 이해 가능한 수준에서 처방하는 약제 전부에 대하여 설명하기는 어려운 것이 사실이기 때문이다. 게다가 현재 시스템상의 의약품안전사용서비스 (DUR)를 이용하여 환자 스스로가 본인 이 복용하고 있는 약제와의 상호작용을 일일이 검색하면서 약제를 선택하거나 의료진에게 문의하고 답변을 받을 수 있게 하는 것 역시 간단히 해결할 수 있는 문제는 아닐 것이다. 다만 이전의 몇몇 보고서에 근거하여 의약품안전사용서비스를 개선해 나아갈 방향을 모색할 수 있을 것으로 판단된다.^{38,39}

이외에도 중복투약이나 병용투약을 방지하기 위한 안전장치가 개개의 병원의 전자의 무기록 시스템이나 처방시스템에 포함되어 있으며, 의료진들이 약제를 처방하기 전에

어떤 형태로든 경고성 메시지를 전달하게 되어있다. 다만 전국적인 시스템이 구축되어 있지는 않은데, 개개의 병원별로 전자의무기록 (EMR)시스템과 처방 시스템을 구축하여 사용하고 있는데 여기에는 근본적으로 한계가 있을 것으로 판단된다.

우리나라와 같은 IT 강국에서 최소한의 안전장치로서 작용하고 있는 의약품안전사용 서비스 (DUR)를 기반으로 하여 개별 병원의 처방시스템과의 통합 시스템을 구축하여 약제와 관련된 문제를 예방할 수 있는 시스템의 구축을 사업을 시도해 볼 수 있지 않을까 제안해 본다.

(3) 다제약물 처방과 약제 병용투약의 위험성에 대한 연구사업 지원

본 연구는 수많은 다제약물 처방의 위험 중에서 약제 상호작용과 관련하여 특히 일부의 기전인 ‘약물-약물 상호작용 혹은 약물-질환 상호작용을 일으킬 위험의 약제들의 동시 처방되는 경우 (combination with other drugs that may lead to drug-drug or drug-illness interactions)’ 을 임상자료를 통해 밝혀낸 연구이다. 그러므로 다제 약물 처방의 위험 중에서 다양한 약제간의 약제 상호작용이 실제로 유의미한 임상결과를 보일 수 있는지에 대한 각각 약제에 대한 개별적인 근거를 만들어 나갈 필요가 있다.

다만 약제의 병용투약으로 인한 위험성만이 부각하는 일은 지양하여야 하며 고찰에서 일부 다루었던 것처럼 PPIs의 병용투약으로 인한 이득에 대한 부분도 구체적으로 제시되어야 하는데, 투약이라는 행위가 다른 모든 의료행위(수술, 시술 등)와 마찬가지로 위험과 이득 (risk & benefit)을 평가할 수 있게 하는 차원에서의 분석이 필요하기 때문이다.

그러므로 본 연구에서 시행된 대표적인 항혈전제와 PPIs의 병용투약의 연구 분석 외에도 다양한 조합의 병용투약에 대하여 개별적으로 연구하고 분석해 나가는 작업이 필요할 것으로 판단된다. 이를 위해서는 약제의 상호작용과 관련한 수많은 연구가 필요하다고 판단되며, 이러한 연구를 지원하는 사업을 통해 우리나라에서도 다제약물 처방과 상호작용에 대한 위험과 이득분석에 대한 근거를 마련할 수 있는 연구지원을 늘릴 수 있는 시스템을 구축하는 것이 필요하다고 보인다.

제5절 연구의 강점과 제한점

본 연구는 자신 대조 환자군 연구(self control case series)의 연구방법을 약물 상호작용에 대한 분석에 이용한 국내 최초로 적용한 연구이다. 일반적으로 이전에 이루어진

자신 대조 환자군 연구의 경우 단일약제의 노출과 질환 또는 사건의 발생이 관련이 있음을 분석하는 형태이었기 때문이다. 이는 본 연구에서는 연구 대상자를 선정하는 과정에서 Clopidogrel을 추적관찰 기간의 거의 대부분의 기간 동안 처방받은 대상자만을 선정하는 방식으로 가능하다고 가정하였기 때문이다. 다만 이 가정이 약을 실제로 빠짐 없이 복용하고 있다는 사실을 완벽하게 반영하지는 못할 수 있다는 점은 다소의 제한점이 될 수도 있을 것으로 판단된다.

두 번째로 PPIs의 처방과 관련된 진단명에 따라서, PPIs의 종류에 따라 위험도를 나누어 분석하였다는 점은 임상적인 판단에 도움을 줄 수 있는 근거로서 그 의의가 있다고 판단된다. 먼저 PPIs의 투약이 필요한 소화기질환의 진단 특이 위식도 역류질환의 경우는 증상으로도 진단이 가능하며 PPIs투약 반응이 질환의 진단에 도움이 된다고 주장하기도 한다. 그러나 Clopidogrel 복용자에서 해당 약제를 복용하는 것이 MACEs의 위험성을 높인다는 점을 감안한다면 해당병명의 진단과 치료시에 조금 더 세심한 주의를 기울일 필요성에 대한 인식을 환기시키는 자료로서 활용될 수 있으며, 이외의 궤양성 질환에서 PPIs의 사용이 불가피한 경우에는 양성자 펌프억제제의 종류에 따른 위험도를 비교한다면 PPI의 선택에 주의를 기울일 수 있는 근거를 제시할 수 있을 것으로 판단된다.

다만 본 연구의 제한점이거니와, Clopidogrel과의 병용투약과 관련된 해석에서 주의할 점은 여전히 존재한다. 첫째, 본 연구는 뇌경색 환자와 관상동맥질환 환자로 구분하여 분석을 시행하였으므로 각기 다른 환자군에서 병용투약이 어떠한 영향을 미치는지 분석하였으나, 두 연구대상자군 모두에서 사건으로 정의한 MACEs에 급성 심근경색, 불안정형 협심증 (Unstable angina), 뇌경색의 사건을 모두 포함하고 있다는 점이다. 그러므로 뇌경색 환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약이 뇌경색 자체의 재발에 어떤 영향이 있는지에 대한 답변은 본 연구를 통해서 이루어지기는 어려우며, 마찬가지로 관상동맥질환 환자에서 Clopidogrel과 PPIs의 병용투약이 급성 심근경색 및 불안정형 협심증의 재발에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 답변역시 불가능하다. 다른 문제로는 MACEs에 심장사망(cardiac death)가 포함되지 않았는데 이 역시 연구의 제한점으로 작용할 수 있을 것으로 판단된다.

다음으로는 아스피린의 병용투약에 대한 부분에 대한 명확한 분석이 불가능하다는 점이 결과에 영향을 줄 수 있는 요인일 가능성이 있다. 이중 항혈소판 제제의 투약 (DAPT; dual antiplatelet therapy)한 환자와 Clopidogrel을 단독 투약한 환자 그리고 동일한 환자에서 이중 항혈소판 제 대한 명확한 구분을 지어 분석하는 데에는 한계가

있다고 판단된다. 일반적으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행한 환자에서는 통상 1년간 아스피린과 Clopidogrel의 병용 투여를 권고하며 이후에는 단독 항혈소판제를 투여하는 경우가 가장 보편적인데, 통상 아스피린을 단독요법으로 유지하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 그러므로 Clopidogrel의 투약을 유지하였던 환자는 아스피린을 대체하거나, 혹은 이중 항혈소판제 치료를 유지하였던 경우일 것 판단되는데, 이를 감안할 때 본 연구의 대상자는 허혈의 위험(ischemic risk)이 높은 환자군으로 이러한 결과를 보였을 가능성이 있다고 판단된다.

그리고 본 연구에서는 연구기간 중 90% 이상의 기간 동안 Clopidogrel의 투약을 유지한 환자로 대상을 한정하였는데, 이로 인해 뇌경색 환자에서는 102,566명 중 13,323명으로 전체 환자의 12.9%의 대상자와 관상동맥 질환으로 진단받은 45,833명 중 6,258명에서는 13.7%의 환자만 대상자만이 분석되었는데 Clopidogrel이 간헐적으로 투약되는 대상자들에서 약제의 병용효과를 명확하게 분석하기 어렵다는 문제로 인하여 특정한 대상자들만을 선정할 수밖에 없었던 한계가 있다고 판단된다. Clopidogrel의 지속적인 복용을 가정한 상태이므로 약제(Clopidogrel)를 실제로 빠짐없이 매일 투약하였는지를 완벽하게 확인할 수 없기 때문에, 투약 순응도 측정 방법과 관련하여 약국 재조제율을 이용하여 80%(본 연구에서는 90%)를 기준으로 하여 약물을 매일 빠짐없이 복용하였으리라 판단되는 대상자들만 한정하였는데, 약국 재조제율이 실제 투약을 완벽하게 반영하지는 못한다는 점은 연구의 큰 제한점으로 작용할 수 있을 것으로 판단된다.

DOACs과 상호작용에 대한 연구에 있어서는 국내에서는 최초로 이루어진 DOACs과 PPIs와의 상호작용에 대한 연구이다. 국민건강보험 자료를 이용한 연구로 가장 많은 환자가 포함된 대규모 연구이며 위장관 출혈에 대한 정의를 수가 청구 코드를 통해 최대한 누락 없이 관찰할 수 있었던 점 역시 본 연구의 강점이다. 또한 위장관 출혈을 크게 상부 위장관 출혈과 하부 위장관 출혈로 나누어 분석함으로써 일반적으로 PPIs가 투약으로 인한 이득이 있을 것으로 추정되는 상부 위장관 출혈과 하부 위장관 출혈을 구분함으로써 PPIs의 이득이 상,하부 위장관에 따라 다르게 나타날 수 있는지를 제시하여 구분하였다. 또한 위장관 출혈의 위험성을 층화하여 위장관 출혈의 위험성에 따라서 PPIs의 효과가 더 효과적인 집단을 찾는 근거를 제시할 수 있는 자료로서의 가치가 있다고 판단된다.

다만 청구 자료나 진단코드만을 이용하여 분석하는 빅데이터 연구의 특성상 정확히 확인하기 어려운 점은 이런 형태의 연구의 불가피한 제한점으로 판단되는 바 이므로 연구의 해석에는 주의는 필요할 수 있겠다.

제6절 결론

국민건강보험공단 자료를 이용하여 항혈전제와 PPIs의 병용투약으로 인한 위험성과 이득에 대하여 확인하였다. 뇌경색 및 심근경색이나 관상동맥질환환자에서 Clopidogrel 과 PPIs의 병용투약은 동일한 질환의 재발 위험도를 높일 수 있을 것으로 판단되며, 심방세동 환자에서 DOACs을 투약하고 있는 환자에서 PPIs를 병용 투약하는 것이 위장관 출혈의 위험을 낮출 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

참고문헌

1. 이보람. 우리나라의 프로톤 펌프 억제제 사용 현황. 2013.
2. 김종주, 장은진, 김대현, 손현순. 국민건강보험 12 년 표본코호트자료에 근거한 국내 프로톤펌프저해제 사용 현황. 약학회지. 2018;62(3):171-8.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28; quiz 29.
4. Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA*. 1996;275(8):622-9.
5. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):331-42.
6. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410-6.
7. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35.
8. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352(3):238-44.
9. Ng F-H, Lam K-F, Wong S-Y, Chang C-M, Lau Y-K, Yuen W-C, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion*. 2008;77(3-4):173-7.
10. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Rodriguez LAG. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*. 2011;141(1):71-9.

11. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44.
12. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*. 2009;120(23):2322-9.
13. van Boel OS, van Oijen MG, Hagens MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2430-6; quiz 7.
14. Chaudhry A, Kochhar R, Kohli K. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res*. 2008;127(6):521-30.
15. Scott S, Sangkuhl K, Gardner E, Stein C, Hulot JS, Johnson J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(2):328-32.
16. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(04):714-9.
17. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*. 2003;35(2-3):99-106.
18. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *American heart journal*. 2009;157(1):148. e1-. e5.
19. Yusuf I, Djojotubroto MW, Ikawati R, Lum K, Kaneko A, Marzuki S. Ethnic and geographical distributions of CYP2C19 alleles in the populations of Southeast Asia. *Tropical Diseases: Springer*; 2003. p. 37-46.
20. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol*. 2007;2(1):93-109.

21. Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2009;10(11):1799-817.
22. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(20):1909-17.
23. Hellfritzsche M, Husted SE, Grove EL, Rasmussen L, Poulsen BK, Johnsen SP, et al. Treatment Changes among Users of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):187-94.
24. Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, Selmer R, Ariansen I, Furu K, Skovlund E. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *European journal of clinical pharmacology*. 2017;73(11):1417-25.
25. Hale ZD, Kong X, Haymart B, Gu X, Kline-Rogers E, Almany S, et al. Prescribing trends of atrial fibrillation patients who switched from warfarin to a direct oral anticoagulant. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2017;43(2):283-8.
26. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: Current treatment and pharmacological perspectives. *Thrombosis research*. 2015;136(6):1074-81.
27. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding the scope of the problem. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(5):691-3.
28. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403-12. e5.
29. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *Jama*. 2018;320(21):2221-30.

30. Youn SH, Lim H, Ju Y, Soh JS, Park JW, Kang HS, et al. Effect of gastroprotective agents on upper gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2018;53(12):1490-5.
31. 기관. 환자-교차 연구 (Case-Crossover Design) 의 이론과 활용. 2008.
32. Malhotra K, Katsanos AH, Bilal M, Ishfaq MF, Goyal N, Tsivgoulis G. Cerebrovascular outcomes with proton pump inhibitors and thienopyridines: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(2):312-8.
33. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang W-Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016). *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):3.
34. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *Bmj*. 2012;345:e4388.
35. Park J-K, Kim J, Baek YS, Lee S-R, Hwang YM, Kim T-H, et al. 2018 대한부정맥학회 심방세동 환자에서 NOAC 사용 지침: 처방의 시작과 유지. *대한내과학회지*. 2019;94(1).
36. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *bmj*. 2015;350:h1857.
37. 정동극. DUR 사업의 성과와 과제. 2019.
38. 정수철. 의약품 사용평가 (DUR) 확대를 통한 의약품 부작용 보고 활성화 방안. *한국콘텐츠학회논문지*. 2019;19(1):234-41.
39. 전혜숙. DUR 활성화를 위한 법제화 추진방향. 2019.

연구보고서 2019-20-027

양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)와 타약제와의 병용투여시 기대효과 및 위험분석

발행일	2020년 7월 24일
발행인	김성우
편집인	오현철
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	백석기획(031-903-9979)



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

2019 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l