

# 본원의 CDM을 이용한 양성자 펌프 억제제와 clopidogrel 병용투약으로 인한 이득 및 위험에 대한 비교연구

이용강 · 서정훈 · 박병규 · 원선영 · 전한호 · 최은주 · 임현선 · 배세진

국민건강보험

National Health  
Insurance Service

일산병원

Ilsan Hospital

연구보고서

2020-20-020

# 본원의 CDM을 이용한 양성자 펌프 억제제와 clopidogrel 병용투약으로 인한 이득 및 위험에 대한 비교연구

이용강 · 서정훈 · 박병규 · 원선영  
전한호 · 최은주 · 임현선 · 배세진



국민건강보험 일산병원 연구소

[저 자]

책임 연구자:	국민건강보험 일산병원 소화기내과	이용강
공동 연구원:	국민건강보험 일산병원 소화기내과	서정훈
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	박병규
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	원선영
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	전한호
	국민건강보험 일산병원 소화기내과	최은주
	국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석부	임현선
	국민건강보험공단 빅데이터전략본부	배세진

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2021-1-117

NHIMC 2020-06-037

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

## 머리말

항혈전제로 알려진 클로피도그렐을 복용하는 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하는 것이 위장관 출혈의 위험성을 낮춘다는 연구 보고에 근거하여 많은 의료진이 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제를 병용하여 처방하고 있다. 그러나 두 약제를 병용투약하고 있는 대상자에서 클로피도그렐의 효과가 낮아져 임상적인 문제를 유발할 수 있다는 우려로 인해 해외에서는 특정 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐을 병용하여 투약하지 말 것을 권고하고 있다.

약물 대사 과정과 관련된 유전적인 문제로 우리나라 인구집단에서는 병용투약의 위험이 더 클 것으로 추정된다. 그러므로 병용투약으로 인한 이득과 위험을 비교하여 처방하여야 하는 상황임에도 불구하고, 우리나라의 인구집단을 대상으로 하여 두 약제의 병용투약에 대한 이득과 위험성에 대하여 조사 보고한 자료가 거의 없는 것이 현실이다.

이에 저자들은 이전의 시행한 선행연구에서 클로피도그렐을 단독으로 투약하였던 기간보다 병용 투약하는 기간 중에 주요 심혈관계 사건의 위험도가 높아지는 것을 확인하였던 것에 기초하여, 병용투약으로 인한 이득에 대한 추가적인 분석을 계획하였으며, ‘두 약제를 병용투약하는 것이 상부 위장관 출혈의 위험성을 실제로 낮출 것인가?’라는 질문에 답하고자 하였다. 또한, 본연구에서는 공단의 청구데이터 외에도 일산병원에 구축된 Common data model도 이용하여 해당 주제와 관련한 분석을 시도하였으며 그 결과를 본 보고서에 기술하였다.

다만 보고서에 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2022년 2월

국민건강보험 일산병원장

일산병원 연구소장

김성우  
이천균

# 목차

요약 .....	3
<b>제1장 서론 .....</b>	<b>9</b>
제1절 연구배경 .....	11
제2절 연구목적 .....	16
제3절 기대효과 .....	16
<b>제2장 연구방법 .....</b>	<b>17</b>
제1절 연구자료 .....	19
제2절 연구대상 .....	19
제3절 결과 변수 및 관심 변수 .....	22
제4절 통계학적 분석 방법 .....	30
<b>제3장 뇌혈관 질환 .....</b>	<b>33</b>
제1절 대상자 선정과정 .....	35
제2절 대상자 특성 및 코호트 분석 .....	36
제3절 병용투약으로 인한 뇌졸중 위험 - 자기자신 대조연구 분석 .....	38
제4절 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방효과 - 환자교차 분석 .....	45
제5절 병용투약으로 인한 뇌졸중 발생 위험과 위장관 출혈 예방효과 - CDM 분석 .....	47
<b>제4장 심혈관 질환 .....</b>	<b>49</b>
제1절 대상자 선정과정 .....	51
제2절 대상자 특성 및 병용투약 위험 코호트 분석 .....	52
제3절 병용투약으로 인한 심근경색 위험 - 자기자신 대조연구 분석 .....	54
제4절 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방효과 - 환자교차 분석 .....	61
제5절 병용투약으로 인한 심근경색 발생위험과 위장관 출혈 예방효과 - CDM 분석 .....	63
<b>제5장 고찰 .....</b>	<b>65</b>
제1절 연구의 의의 .....	67
제2절 뇌혈관 질환자에서의 결과 고찰 .....	67

제3절 관상동맥 질환자의 결과 고찰 .....	71
제4절 연구의 강점과 제한점 .....	74
제5절 정책제언 .....	76
제6절 결론 .....	77
<b>참고문헌</b> .....	<b>79</b>

## 표목차

<표 2-1> 관상동맥 스텐트 삽입술 시행자 선정에 사용된 수가 코드 .....	21
<표 2-2> 뇌졸중 진단기준이 변환된 Concept set .....	21
<표 2-3> 심방세동 진단기준이 변환된 Concept set .....	22
<표 2-4> 심근경색 진단기준이 변환된 Concept set .....	22
<표 2-5> 관상동맥 스텐트 삽입술의 시술이 변환된 Concept set .....	22
<표 2-6> 위장관 출혈 사건으로 정의한 수가코드 .....	23
<표 2-7> 위장관 출혈 사건으로 정의한 진단코드 .....	23
<표 2-8> 위장관 출혈과 관련된 내시경적 지혈시술이 변환된 Concept set .....	24
<표 2-9> 위장관 출혈과 관련된 진단명이 변환된 Concept set .....	24
<표 2-10> 클로피도그렐 약제의 주성분 코드 .....	25
<표 2-11> 양성자 펌프 억제제의 주성분 코드 .....	25
<표 2-12> 클로피도그렐 약제명이 변환된 Concept set .....	26
<표 2-13> 양성자 펌프 억제제 약제명이 변환된 Concept set .....	27
<표 3-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (뇌혈관 질환) .....	37
<표 3-2> 다중회귀분석을 이용한 사건 위험비 (뇌혈관 질환) .....	38
<표 3-3> 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제 처방량 .....	39
<표 3-4> 양성자 펌프 억제제 병용투약 기간 중의 사건발생 위험 .....	39
<표 3-5> 진단명별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험 .....	41
<표 3-6> 양성자 펌프 억제제 종류별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험 .....	46
<표 3-7> 양성자 펌프 억제제 투약 형태에 따른 출혈 발생 위험비 .....	46

<표 4-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (관상동맥 질환) .....	53
<표 4-2> 다중회귀분석을 이용한 사건 위험비 (심혈관 질환) .....	54
<표 4-3> 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제 처방량 .....	55
<표 4-4> 양성자 펌프 억제제 병용투약 기간 중의 사건발생 위험 .....	55
<표 4-5> 진단별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험 .....	57
<표 4-6> 양성자 펌프 억제제 종류별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험 .....	60
<표 4-7> 양성자 펌프 억제제 투약 형태에 따른 출혈 발생 위험비 .....	63



## 그림목차

[그림 1-1] 유럽의 양성자 펌프억제제 사용현황 .....	12
[그림 1-2] 우리나라 양성자 펌프억제제 사용현황 .....	12
[그림 1-3] CYP2C19효소에 의한 약제 상호작용의 모식도 .....	14
[그림 1-4] 전 세계 여러 국가에서 CYP2C19 * 3 대립 유전자의 빈도 .....	15
[그림 2-1] 자기-자신 대조연구와 환자-교차설계의 일반적인 모식도 .....	32
[그림 3-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (뇌졸중) .....	36
[그림 3-2] 연구 대상자 선정과정 순서도 (위장관 출혈) .....	45
[그림 3-3] CDM추출자료 1 .....	47
[그림 3-4] CDM추출자료 2 .....	47
[그림 3-5] CDM추출자료 3 .....	48
[그림 4-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (심혈관 질환) .....	52
[그림 4-2] 연구 대상자 선정과정 순서도 (위장관 출혈) .....	61

요약





## 요약

### 1. 연구 배경 및 목적

양성자 펌프 억제제는 장기투약이나 병용투약으로 인한 다양한 문제들이 보고되고 있는데, 양성자 펌프 억제제의 장기투약으로 인한 문제점 외에도 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 연구들 역시 보고되고 있다. 가장 대표적인 상호작용으로 인한 문제는 대표적으로 thienopyridines 계열의 약제인 클로피도그렐과의 상호작용으로 인한 심혈관계 합병증의 위험에 관한 보고이다. 그러나 클로피도그렐을 투약하고 있는 환자에서 양성자 펌프억제제의 투약으로 인한 이득도 작지 않다. 이러한 위장관 출혈을 예방하기 위하여 양성자 펌프 억제제를 병용 투약함으로써 위점막 손상을 방지하고 위장관 출혈을 발생율을 낮출 수 있음은 증명된 바 있다. 그러므로 소화성 궤양의 병력이 있거나 상부위장관 출혈의 위험이 있는 대상자에서 클로피도그렐을 투약을 유지하여야 하는 경우 양성자 펌프 억제제는 병용투약의 이득이 있다.

본 연구에서는 이러한 병용투약의 위험과 이득을 평가하고자 국민건강보험공단 청구데이터를 이용한 분석뿐만 아니라 common data model(CDM)을 통한 연구를 진행하여 추후 CDM을 이용한 빅데이터 연구를 진행하는데 기초를 다지고자 하였다. 실제로 여러 기관의 건강 관련 자료를 같은 구조의 프로그램으로 분석할 수 있도록 하는 CDM은 약물의 안전성 비교 등에 대한 관찰 연구가 진행된 바 있으며, 현재 국내 여러 대학병원에서 CDM 구축을 진행하고 있는 상태이며, 본원에서도 전자 의무기록을 CDM으로 변환하는 사업이 시행된 바 있다.

## 2. 연구 결과

### 1. 뇌졸중 환자에서 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐의 병용효과

2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일 까지 5개년 동안 699,616명의 환자가 뇌졸중 (cerebral infarction, ICD-10 code, I63) 을 진단받았다. 제외기준에 해당하는 환자를 제외하고 모집시점 이후 12개월의 관찰기간의 클로피도그렐의 처방일수가 전체 추적관찰 기간의 90% 이상이었던 환자 70,356명을 선정하였다.

양성자 펌프 억제제 병용투약군 8,201명의 환자 중에서 1,448(17.6%)명의 환자가 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생하였으며, 양성자 펌프 억제제 비투약군 62,155명 중 13,349 (21.5%)에서 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생하였다.

코호트 분석을 통한 다중회기분석에서 양성자 펌프 억제제 병용투약군에서 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도는 0.748 (95% 신뢰구간 0.687-0.815)로 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도를 낮추는 것으로 보고되었다.

자기자신 대조연구는 양성자 펌프 억제제 병용투약군 8,201명의 환자 중에서 뇌졸중이 발생한 1,448(17.6%)명의 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용투약한 기간과 양성자 펌프 억제제 투약되지 않은 기간 중의 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원사건이 발생할 위험도를 계산하였다. 12개월의 관찰 기간 동안 클로피도그렐을 처방받은 처방량의 총 개월 수의 중앙값은 11.7개월이었으며 양성자 펌프 억제제를 처방받은 처방량의 총 합주 수의 중앙값은 12.7주 였다. 653 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원사건이 발생하였고, 795 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 2.091 (95 % 신뢰구간 1.831-2.388) 이었다. 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중 재발의 위험성은 투약기간이 길어질수록 높아지는 것도 확인할 수 있었다.

양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 인한 이득을 평가하기 위하여 시행한 환자 교차설계에서 70,356 명의 대상자를 12개월 동안 추적 관찰하였으며 이들 중 2,834(4.02%)의 환자에서 위장관 출혈로 정의되는 사건이 발생하였다. 양성자 펌프 억제제의 투약이 위장관 출혈의 예방효과로 작용하였을 것으로 판단되는 관찰시점으로부터 3~6개월 전에는 양성자 펌프 억제제의 병용투약을 하지 않다가 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 처방받아 투약한 대상자에서 위장관 출혈이 발생한 환자는 875명중 31명

(4.0%)이었다. 그러나 양성자 펌프 억제제의 병용투약이 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이는 투약형태는 확인되지 않았다.

본원에 구축된 CDM을 이용하여 4,634명의 뇌졸중을 최초로 진단받은 환자 클로피도그렐 처방일수의 총합이 추적관찰 기간의 90 % 이상 해당하는 환자는 3,422 명이었다. 양성자 펌프 억제제를 4주 이상 복용한 대상자는 910명이었으며 이들중 뇌졸중을 주진단명으로 하여 입원한 환자는 10명(1.08%) 였다. 양성자 펌프 억제제를 4주 미만으로 복용한 대상자는 3,028명 이었으며 뇌졸중을 주진단명으로 하여 입원한 환자는 73명(2.41%) 였다.

ATLAS에서 제공하는 회귀분석을 이용하여 각각의 변수들이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원에 미치는 영향을 분석하였을때 병용투약군이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도는 1.844 (95% 신뢰구간 1.112-2.452)로 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도를 높이는 것으로 보고되었다.

양성자 펌프 억제제를 양성자 펌프 억제제를 4주 이상 복용한 대상자는 910명 중에서 상부위장관 출혈은 발생하지 않았으며 양성자 펌프 억제제를 4주 미만으로 복용한 대상자 중에서 상부위장관 출혈의 사건이 발생한 환자는 1명(1.02%) 이었다. .

## 2. 관상동맥질환에서 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐의 병용효과

2009 년 1 월 1 일부터 2014년 12 월 31 일 까지 5개년 동안 47,808 명의 환자가 급성 심근경색을 진단받았거나 관상동맥 폐색성질환으로 스텐트 삽입술을 시행받았다. 제외기준에 해당하는 환자를 제외하고 모집시점 이후 12개월의 관찰기간의 클로피도그렐의 처방일수가 전체 추적관찰 기간의 90 % 이상이었던 환자 5,967명을 선정하였다.

양성자 펌프 억제제 병용투약군 1,219명의 환자 중에서 208(17.6%)명, 양성자 펌프 억제제 비투약군 4,751명 중 804명(16.9%)에서 급성심근경색을 주진단으로 하는 입원이 발생하였다.

코호트 분석을 통한 다중회기분석에서 양성자 펌프 억제제 병용투약군에서 급성심근경색으로 입원할 위험비는 0.940 (95% 신뢰구간 0.732-1.206)로 하는 병용투약이 급성심근경색의 위험을 높이지는 않았다.

자기자신 대조연구는 양성자 펌프 억제제 병용투약군 1,216명의 환자 중에서 심근경색이 발생한 208(17.6%)명의 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용투약한 기간과 양성자 펌프 억제제 투약되지 않은 기간 중의 급성심근경색을 주진단으로 하는 입원사건이 발생률의 위험비를 계산하였다. 12개월의 관찰 기간 동안 클로피도그렐을 처방받은 처방량의

총 개월 수의 중앙값은 11.9개월이었으며 양성자 펌프 억제제를 처방받은 처방량의 총합 주 수의 중앙값은 17.3주 였다. 95 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서, 113 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건이 발생하였다.

양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 급성심근 경색을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 1.468 (95 % 신뢰구간 1.020-2.112) 이었다. 약제 상호작용으로 인한 심근경색의 발생 위험성은 투약기간이 길어질수록 증가하는 것도 확인할 수 있었다.

양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 인한 이득을 평가하기 위하여 시행한 환자 교차설계에서 5,967 명의 대상자를 12개월 동안 추적 관찰하였으며 이들 중 127(2.12%)의 환자에서 위장관 출혈로 정의되는 사건이 발생하였다. 양성자 펌프 억제제의 투약이 위장관 출혈의 예방효과로 작용하였을 것으로 판단되는 관찰시점으로부터 3~6개월 전에는 양성자 펌프 억제제의 병용투약을 하지 않다가 0~3개월 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 처방받아 투약한 대상자에서 위장관 출혈이 발생한 환자는 127명 중 4명(3.2%) 이었다. 그러나 양성자 펌프 억제제의 병용투약이 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이는 투약형태는 확인되지 않았다.

본원에 구축된 CDM을 이용하여 본 연구의 모집기간인 2009 년 1 월 1 일 부터 2014년 12 월 31 일 까지 본원에서 급성 심근경색 또는 관상동맥 질환으로 스텐트 삽입술을 시행한 대상자를 검색하였으나 연구 방법에 기술한 Concept set으로는 자료를 검색하는 것이 불가능 하였다.

### 3. 결론 및 제언

뇌졸중 환자와 관상동맥질환 환자에서 모두 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐을 병용 투약하는 경우 약제 상호작용으로 인하여 질환의 재발 위험도를 높이는 것으로 판단된다. 그러나 두약제의 병용투약으로 인한 위장관 출혈 위험도를 낮추는 경향은 확인할 수가 없었다. 본연구의 연구 결과에 근거하여 클로피도그렐을 지속적으로 복용하는 뇌졸중환자와 관상동맥 질환자에서 양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방의 효과는 저명하지 않은 것으로 판단된다. 또한 뇌졸중으로 인한 뇌졸중 환자에서 양성자 펌프 억제제의 복용하는 동안 뇌졸중의 재발 위험성을 높일 수 있으므로

투약에 주의를 기울여야 하겠으며, 심근경색으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 대상자와 관상동맥 폐색성 질환으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 받은 대상자에서 클로피도그렐을 지속적으로 복용하는 12개월 이내의 기간 중에 양성자 펌프 억제제를 동시에 복용하는 경우 심근경색의 발생 위험이 높으므로 불필요한 투약을 지양하여야 할 필요성이 있다.





# 제 1 장

## 서론

제1절 연구배경	11
제2절 연구목적	16
제3절 기대효과	16



# 제 1 장 서론

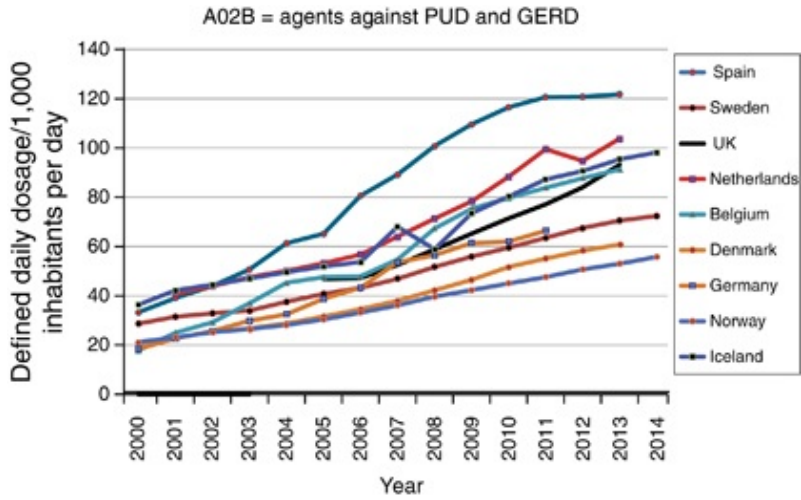
## 제1절 연구배경

위산분비 억제제는 위산분비를 억제함으로써 소화성 궤양과 회복을 촉진하고, 출혈이나 천공과 같은 궤양으로 인한 합병증의 발생율을 감소시켰다.<sup>1</sup> 또한 위식도 역류질환의 가장 근간이 되는 치료제 역시 위산분비를 감소시켜 산역류 증상을 개선하고 미란성 식도염으로 인한 합병증을 예방한다.<sup>2,3</sup> 게다가 가장 최근에는 비스테로이드성 진통소염제나 항혈전제를 사용하는 환자에서 위장관 출혈을 예방하는 효과를 입증<sup>4</sup>하면서 산분비 억제제는 다양한 위장관 질환 치료의 근간이 되는 약제 있다.

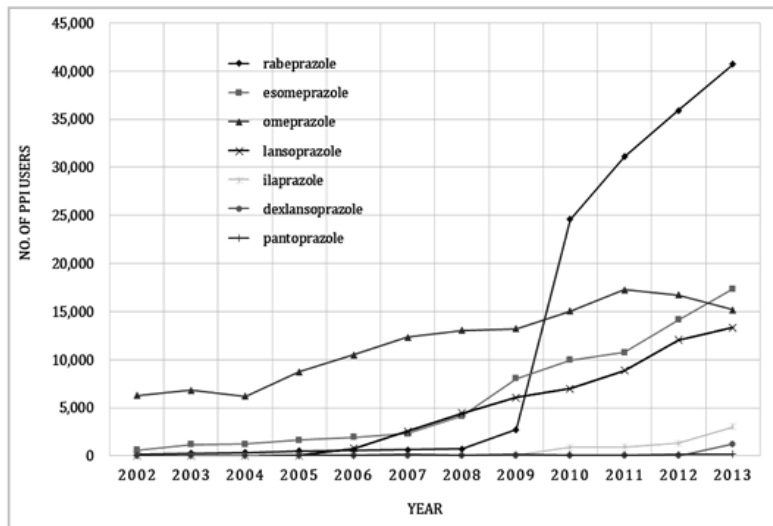
최초의 산분비 억제제인 시메티딘과 라니티딘은 1960년도에 개발되었고, 히스타민 2 수용체에 결합하여 산분비 억제 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 이외에도 같이 히스타민 2 수용체 길항제로 파모티딘<sup>6</sup>이나 니자티딘<sup>7</sup> 등의 약제가 있다.

1980년도에 개발된 산분비 억제제인 양성자 펌프 억제제 (PPI; proton pump inhibitors)는 위 벽세포(parietal cell)에 존재하는 양성자 펌프에 결합하여 그 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며,<sup>8</sup> 히스타민 2 수용체 길항제와 비교할 때 산분비 억제 능력이 탁월한 것으로 알려져 있다. 양성자 펌프 억제제는 소화성 궤양, 역류성 식도염, 기능성 소화불량증<sup>9</sup> 환자의 치료를 목적으로 비스테로이드성 진통소염제나 항혈전제를 사용하는 환자에서는 궤양출혈의 예방적 목적으로 사용할 수 있음이 알려지면서<sup>10</sup> 그 적응증이 점차 넓어지고 있으며 그 사용량 역시 꾸준히 증가하고 있는 추세에 있다.<sup>11</sup> 우리나라에서도 양성자 펌프 억제제의 처방량은 지속적으로 증가하고 있는 추세에 있다.<sup>12</sup>

처방 및 투약량이 증가하고 약제를 사용한 경험이 늘어나면서 처음에는 보고되지 않았던 약제의 장기 투약으로 인한 문제점들이 보고될 수 있는데, 이는 약물이 시판된 이후 다양한 연령과 성별 및 인종과 같은 광범위한 대상에서 사용될 뿐 아니라, 약물 대사에 중요한 간기능이나 신장기능에 이상이 있는 환자군에서 투약되기도 하며, 다른 질환으로 인한 다양한 약제와 병용 투약하게 되는 상황이 발생하기 때문이다.



[그림 1-1] 유럽의 양성자 펌프억제제 사용현황



[그림 1-2] 우리나라 양성자 펌프억제제 사용현황

예를 들어 시사프라이드(cisapride)는 기능성 소화불량증 환자에서 증상개선에 타 약제와 비교하여 우월한 효과를 보여주었으나, 2000년 치명적인 부정맥을 유발 하는 것이 밝혀져 더 이상 처방되지 않고 있다. 앞서 언급하였던 위산분비 억제제 중에서는 히스타민 2 수용체 길항제는 다른 약제와의 상호작용이 거의 없어 비교적 안전한 약으로 알려져

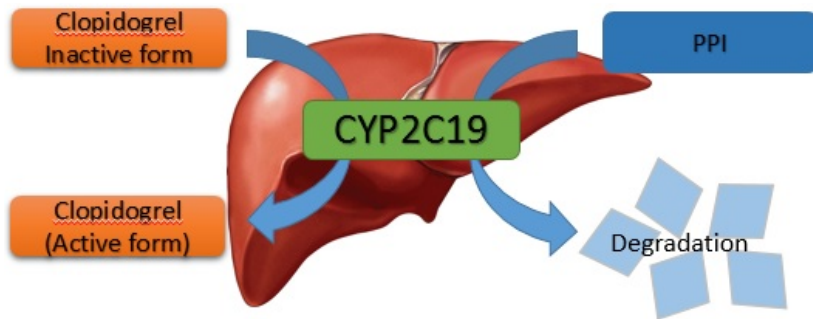
있어 최근까지 사용되어 왔다. 그러나 2020년 라니티딘에서 검출된 NMDA가 발암물질로 규정되면 더 이상 시메티딘과 라니티딘은 시장에서 퇴출되어 더 이상 처방되고 있지 않은 실정이다.<sup>13,14</sup>

양성자 펌프 억제제 역시 장기 투약이나 병용투약으로 인한 다양한 문제들이 보고되고 있는데, 양성자 펌프 억제제 역시 장기 투약이 골다공증으로 인한 골절의 위험도를 높인다는 연구가<sup>15</sup> 대표적으로 알려져 있으며, 최근에는 치매 발생의 위험도를 높이거나,<sup>16</sup> 심지어 위암의 발생율을 높일 수 있다<sup>17</sup>는 주장도 있다.

양성자 펌프 억제제의 장기 투약으로 인한 문제점 외에도 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 연구들 역시 보고되고 있다. 가장 대표적인 상호작용으로 인한 문제는 대표적으로 thienopyridines 계열의 약제인 클로피도그렐과의 상호작용으로 인한 심혈관계 합병증의 위험에 관한 보고이다.<sup>18</sup> 게다가 병용투약으로 인한 이득보다 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 우려는 지속적이고 반복적으로 제기되어 왔다.<sup>19-21</sup>

그러나 클로피도그렐을 투약하고 있는 환자에서 양성자 펌프억제제의 투약으로 인한 이득도 작지 않다. 예시로 클로피도그렐을 투약을 유지하여야 하는 허혈성 뇌졸중이나 관상동맥 질환으로 스텐트 시술을 받은 환자에서 위장관 출혈 2~5% 가량 보고되고 있다.<sup>4</sup> 앞서 언급한 것과 같이 이러한 위장관 출혈을 예방하기 위하여 양성자 펌프 억제제를 병용 투약함으로써 위점막 손상을 방지하고 위장관 출혈을 발생율을 낮출 수 있음은 증명된 바가 있다.<sup>22,23</sup> 그러므로 소화성 궤양의 병력이 있거나 상부위장관 출혈의 위험이 있는) 대상자에서 클로피도그렐을 투약을 유지하여야 하는 경우 양성자 펌프 억제제는 병용투약의 이득이 있을 수 있겠다.

클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제는 CYP450 효소 시스템을 이용하여 대사된다. 클로피도그렐의 경우 CYP450 효소 시스템에 의해 대사된 후 활성화된 대사체로 약효를 나타내게 되며 양성자 펌프 억제제는 CYP450 효소 시스템에 의해 대사된 후 불활성화되어 배설된다. 그러므로 두 약제를 병용 투약하는 경우 약제가 CYP450 효소 시스템에 경쟁적으로 대사되기 때문에 클로피도그렐이 대사가 늦어지면서 클로피도그렐의 활성화된 대사체의 농도가 낮아지고 약제의 효과가 감소 될 수 있다는 문제가 제기된 바 있다.<sup>24,25</sup>

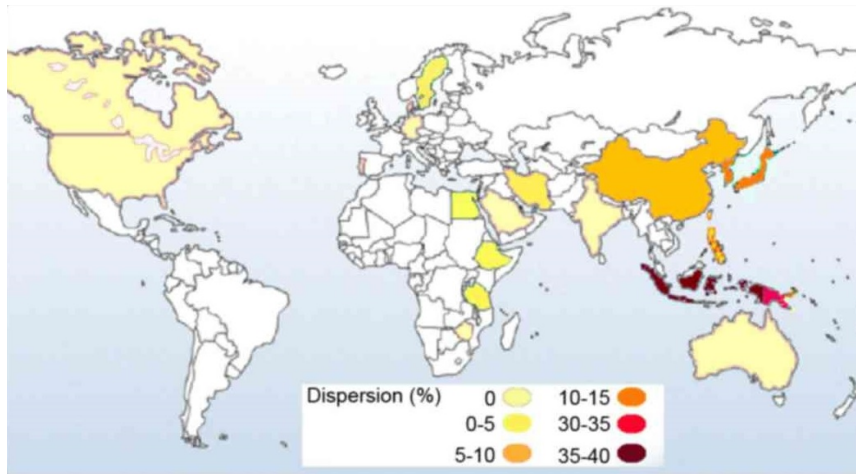


[그림 1-3] CYP2C19효소에 의한 약제 상호작용의 모식도

실제로 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제를 병용투약한 경우에 혈소판 응집능력이 증가하는 현상이 관찰되었는데 이는 클로피도그렐의 대사체의 농도가 낮아진다는 가설 증명하는 결과였다.<sup>26,27</sup>

1세대 양성자 펌프 억제제인 오메프라졸과 그 광학이성질체인 에소메프라졸의 경우 클로피도그렐과 상호작용에 대한 직간접적인 연구들에 근거하여, 두약제의 상호작용으로 인한 임상적 위험이 적지 않다고 판단되어 미국 식품의약 안정청 (FDA; food and drug administration)에서는 오메프라졸과 광학이성질체인 에소메프라졸의 경우 클로피도그렐을 병용투약을 지양하도록 권고하고 있다. 그럼에도 불구하고 FDA의 권고안과는 무관하게 심혈관계 질환 환자 거의 대부분에서 양성자 펌프 억제제가 투약되고 있으며 이들 중 1/3은 오메프라졸이나 에소메프라졸이 처방되고 있었다.<sup>28</sup>

양성자 펌프 억제제의 투약으로 인한 위험이나 병용투약의 위험등과 관련된 해외의 연구 보고와 비교할 때 우리나라에서 해당하는 주제의 연구는 많이 보고되지 않고 있다. 실제로 병용투약과 관련된 상호작용은 CYP2C19 효소시스템의 유전적인 활성도에 따라 차이가 있을수 있다. CYP2C19 효소시스템이 유전적으로 매우 활성화 되어 있는 (EM; extensive metabolizer) 표현형 집단과, 기능적으로 저하되어 있는 집단 (PM; poor metabolizer)이 존재한다.<sup>29</sup> 그러므로 약제 상호작용으로 인한 문제는 poor metabolizer 집단에서 더 증폭되어 나타날 수 있다. 실제로 백인종은 유전적으로 CYP2C19 효소시스템의 표현형 중 PM의 인구비율이 낮은 것으로 알려져 있다. 백인종과 아프리카인에서 PM 표현형을 보이는 인구 비율은 2 - 5 %, 아시아인에서는 15 % 가량까지 보고되고 있다.<sup>30-32</sup> poor metabolizer 집단표현형의 인구비율이 비교적 높은 아시아인 그 중 우리나라에서는 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐의 병용투약에 의한 약물 상호작용으로 인한 위험성은 더 높을 것으로 예측된다.<sup>33</sup>



[그림 1-4] 전 세계 여러 국가에서 CYP2C19 \* 3 대립 유전자의 빈도  
(CYP2C19 \* 3의 대립 유전자는 PM 표현형과 관련이 있다.)

이에 저자들은 이전의 연구 보고에서 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐의 병용 투약으로 인한 상호작용에 대한 연구를 진행하였고, 두 약제의 병용투약이 심혈관계 사건의 발생 위험도를 증가시킬 수 있다는 결과를 도출한 바 있다. 그러나 해당 보고서에서 병용투약으로 인한 양성자 펌프 억제제의 위장관 출혈 예방의 이득에 대한 평가가 이루어지지 못하였으므로 위험과 이득을 함께 평가하고자 하며, 이번 연구에서는 연구 대상과 관찰 결과를 세분화하여 이러한 위험과 이득을 조금 더 정교하게 분석하고자 하였다. 또한 방법론적으로 여러 기관의 건강 관련 자료를 같은 구조의 프로그램으로 분석할 수 있도록 하는 common data model (CDM)을 이용하여 분석을 추가로 시행하였는데 CDM은 이질적인 데이터들을 통합하여 하나의 결과를 도출할 수 있도록 하는 프로그램<sup>34</sup>으로, 약물의 안전성 비교 등의 관찰 연구에서 CDM을 이용한 연구가 국외에서 진행된바 있으며,<sup>35</sup> 현재 국내 여러 대학 병원에서 CDM 구축을 진행하고 있는 상태이며, 본원에서도 전자 의무기록을 CDM으로 변환하는 사업이 시행되었다.

그러므로 이전에 국민건강보험공단에서 추출된 자료를 재분석하고 본원에 구축되어 있는 CDM을 이용하여 동일한 연구 방법론을 적용하여 자료를 추출하고 비교함으로써 두 가지 형태의 자료를 이용한 연구 분석의 유사성과 차이점에 대하여도 비교 분석하고자 한다.



## 제2절 연구목적

뇌졸중 및 관상동맥 질환을 진단받고 클로피도그렐을 투약하고 있는 대상자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하는 것이 해당질환의 재발의 위험도를 증가시키는지 확인하고자 한다. 또한 양성자 펌프 억제제의 병용투약이 위장관 출혈의 위험도를 낮출 수 있는지 확인하고자 한다.

## 제3절 기대효과

국내 대규모 집단을 대상으로 한 본 연구를 통해 클로피도그렐을 장기적으로 복용하고 있는 대상자에서 양성자 펌프억 제제를 병용 투약의 이득과 위험을 평가함으로써 두 약제를 병용투약을 권고할지 지양할지 제언할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구의 결과와 고찰을 통하여 추후 전향적이고 추가적인 간섭 연구 설계의 근거자료로서 이용될 수 있겠으며, 적절한 약물 사용을 위한 가이드라인 수립, 그리고 보건정책 마련의 근거 자료로서 활용될 수 있을 것으로 기대한다.

# 제2장

## 연구방법

제1절 연구자료	19
제2절 연구대상	19
제3절 결과 변수 및 관심 변수	22
제4절 통계학적 분석 방법	30



## 제2장 연구방법

### 제1절 연구자료

연구 자료는 국민건강보험공단 청구 데이터를 추출하여 분석하였으며, 본원의 환자 데이터를 CDM(common data model)을 이용하여 OHDSI (observational health data sciences and informatics) 연구 네트워크에 등록된 연구 대상자를 추출하여 분석하였다.

공단자료의 경우 청구된 데이터를 이용하여 입원 및 외래 내원 여부와 주상병 코드 및 청구된 수가코드를 이용하여 연구대상을 선정하였고, 제외기준 및 결과지표(outcome)등 역시 주상병 코드 및 청구된 수가코드를 이용하여 정의하였다.

CDM을 이용하여 전환된 데이터는 크롬 브라우저를 이용하여 접속 가능한 피더넷에 접속하여 OHDSI의 오픈 소프트웨어로서, OMOP(Observational Medical outcomes partnership)-CDM 반의 표준화된 분석기능을 제공하는 ATLAS를 이용하여 분석하였다. 본원에서 CDM을 통해 변환되어 등록된 자료만을 분석하였으며 연구대상 선정은 코호트 정의(cohort definition)을 이용하여 추출하였으며, 각각의 선정 및 제외기준 및 결과지표(outcome)등은 Concept set을 이용하여 정의하였다.

### 제2절 연구대상

#### 1. 뇌졸중 환자군 (Cerebral infarction, KCD-10 code; I63)

2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 5개년 간의 관찰 기간 동안에 뇌졸중(Cerebral infarction, KCD-10 code; I63)을 최초로 진단받은 환자를 선별하였다.

관찰기간은 모집 시점으로부터 12개월 시점으로 정하였다.

- 모집 시점으로부터 관찰 기간인 12개월의 기간 동안 클로피도그렐의 처방일수의 합이 관찰 기간의 90% 미만 (처방일수의 총합이 10.8개월 미만)인 경우 연구 대상자

- 에서 제외하였다.
- 대상자 모집 시점으로부터 12개월 이전까지의 시점에서 뇌졸중 (Cerebral infarction, KCD-10 code; I63)을 진단받았거나 급성심근경색 (KCD-10 code; I21)를 진단받은 대상자는 제외하였다.
  - 대상자 모집시점으로부터 관찰이 종료되는 시점까지 심방세동(Atrial fibrillation ICD-10 code; I48)을 진단받은 자는 제외하였다. 이는 뇌졸중 환자군에서 심장 탕 뇌졸중의 경우는 약물 상호작용과는 관계없는 위험인자로 판단하였기 때문이었다.
  - 경구 양성자 펌프 억제제가 적어도 4주 미만으로 처방 된 경우에는 연구 대상에서 제외하였다.

## 2. 관상동맥 질환 환자군

2009 년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 5개년 간의 관찰 기간 동안에 급성심근경색 (myocardial infarction, KCD-10 code; I21)을 최초로 진단받았거나, 관상동맥 폐색성 질환으로 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행 받은 환자 선별하였다. 스텐트 삽입술을 시행여부는 시술과 관련하여 <표 2-1> 와 같은 수가가 청구된 경우 스텐트 삽입술을 시행한 것으로 정의하였다.

관찰기간은 모집 시점으로부터 12개월 시점으로 정하였다.

- 모집 시점으로부터 관찰 기간인 12개월의 기간 동안 클로피도그렐의 처방일수의 합이 관찰 기간의 90% 미만 (처방일수의 총합이 10.8개월 미만)인 경우 연구 대상자에서 제외하였다.
- 대상자 모집 시점으로부터 12개월 이전까지의 시점에서 뇌졸중 (Cerebral infarction, KCD-10 code; I63)을 진단받았거나 급성심근경색 (KCD-10 code; I21)를 진단받은 대상자는 제외하였다.
- 대상자 모집 시점으로부터 관찰이 종료되는 시점까지 심방세동(Atrial fibrillation ICD-10 code; I48)을 진단받은 자는 제외하였다.
- 경구 양성자 펌프 억제제가 적어도 4주 미만으로 처방된 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

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

구분	구분
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 중상반 절제술과 동시)	M6567

### 3. CDM에서의 연구 대상 선정

CDM을 이용한 자료 추출에서도 연구 대상 선정 및 제외 기준은 공단 청구 자료를 이용한 기준과 동일하게 적용하였다. CDM에서의 대상자 정보에는 주 진단코드가 변환되어 등록되어 있으므로 Concept set을 이용하여 각각의 선정기준을 아래와 같이 정의하였다.

<표 2-2> 뇌졸중 진단기준이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
373503	266257000	Transient cerebral ischemia	Condition
4112026	195243003	Sequelae of cerebral infarction	Condition
4110192	195189003	Cerebral infarction due to thrombosis of cerebral arteries	Condition
4110190	195186005	Cerebral infarction due to embolism of precerebral arteries	Condition
4108356	195190007	Cerebral infarction due to embolism of cerebral arteries	Condition
4111714	195230003	Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis, non-pyogenic	Condition
762937	433961000 124100	Cerebral infarction due to cerebral venous thrombosis	Condition
443454	432504007	Cerebral infarction	Condition
36718001	10008118	Cerebral infarction	Condition
4110189	195185009	Cerebral infarct due to thrombosis of precerebral arteries	Condition

<표 2-3> 심방세동 진단기준이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
4232697	440059007	Persistent atrial fibrillation	Condition
4154290	282825002	Paroxysmal atrial fibrillation	Condition
4141360	426749004	Chronic atrial fibrillation	Condition

<표 2-4> 심근경색 진단기준이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
4270024	401314000	Acute non-ST segment elevation myocardial infarction	Condition
438170	73795002	Acute myocardial infarction of inferior wall	Condition
434376	54329005	Acute myocardial infarction of anterior wall	Condition
312327	57054005	Acute myocardial infarction	Condition

<표 2-5> 관상동맥 스텐트 삽입술의 시술이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
4283892	36969009	Placement of stent in coronary artery	Procedure
43527998	92928	Percutaneous transcatheter placement of intracoronary stent(s), with coronary angioplasty when performed; single major coronary artery or branch	Procedure
37522317	10052086	Coronary arterial stent insertion	Procedure

## 제3절 결과 변수 및 관심 변수

### 1. 결과지표

뇌졸중 환자군(Cerebral infarction, KCD-10 code; I63)

- 1차 결과 지표 : 뇌졸중(Cerebral infarction)을 주상병으로 하는 입원
- 2차 결과 지표 : 위장관 출혈

관상동맥 환자군

- 1차 결과 지표 : 급성 심근경색(Acute MI)을 주상병으로 하는 입원
- 2차 결과 지표 : 위장관 출혈

공단청구 자료에서 1차 결과 지표는 청구 자료를 근거로 정의하였으며 2차 결과 지표인 위장관출혈은 수가코드 <표 2-6> 및 진단코드 <표 2-7>을 이용하여 정의하였다.

<표 2-6> 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 2-7> 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/ K25.21/ K25.41/ K25.61	상부위장관 출혈
출혈을 동반한 십이지장궤양	K26.0/ K26.2 K26.4/ K26.6	상부위장관 출혈
위장관 출혈	K922	상하부 구분없음
소장/결장의 출혈을 동반한 게실	K57.0/ K57.1/ K57.3/ K57.4/ K57.5/ K57.8/ K57.9	하부위장관 출혈
토혈	K920	상부위장관 출혈
흑색변, 혈변	K921	상하부 구분없음

CDM을 이용한 자료 추출에서도 결과지표는 공단 청구 자료를 이용한 기준과 동일하게 적용하였다. CDM에서의 대상자 정보에는 주 진단코드나 시술행위가 변환되어 등록되어 있으므로 Concept set을 이용하여 각각의 선정기준을 아래와 같이 정의하였다.



<표 2-8> 위장관 출혈과 관련된 내시경적 지혈시술이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
4151123	314599004	Injection of epinephrine into lesion of duodenum for hemostasis	Procedure
4152538	314596006	Injection hemostasis of gastric lesion	Procedure
4152537	314595005	Injection hemostasis of duodenal lesion	Procedure
4152547	314629004	Endoscopic injection hemostasis of gastric ulcer	Procedure
4151589	314627002	Endoscopic injection hemostasis of duodenal ulcer	Procedure

<표 2-9> 위장관 출혈과 관련된 진단명이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
45716	307131005	Mallory-Weiss tear	Condition
35707852	10026712	Mallory-Weiss syndrome	Condition
316457	35265002	Mallory-Weiss syndrome	Condition
4247008	61300005	Chronic peptic ulcer with hemorrhage AND perforation	Condition
4174044	49232000	Chronic peptic ulcer with hemorrhage	Condition
433515	62838000	Chronic gastrojejunal ulcer with hemorrhage	Condition
4211001	57246001	Chronic gastric ulcer with hemorrhage	Condition
4289830	36975000	Chronic duodenal ulcer with hemorrhage AND perforation	Condition
4232181	89469000	Chronic duodenal ulcer with hemorrhage	Condition
4006994	111353003	Acute peptic ulcer with hemorrhage and perforation	Condition
4046500	12274003	Acute peptic ulcer with hemorrhage	Condition
4274491	63954007	Acute gastrojejunal ulcer with hemorrhage	Condition
4169592	48974009	Acute gastric ulcer with hemorrhage AND perforation	Condition
4231580	89748001	Acute gastric ulcer with hemorrhage	Condition
4336230	86895006	Acute duodenal ulcer with hemorrhage AND perforation	Condition
4027729	12847006	Acute duodenal ulcer with hemorrhage	Condition

## 2. 관심변수

클로피도그렐은 대상자의 관찰기간의 거의 대부분 복용하였다고 가정하였으므로 양성자 펌프 억제제에 노출된 기간을 두 약제가 병용 투약 된 기간으로 정의하였다.

클로피도그렐의 경우 약제 정보와 관련하여 투약여부 및 투약기간은 국민건강보험공단에 아래와 같은 의약품 주성분 코드 <표 2-10>가 청구된 것을 근거로 하여 수집하였다. 약제 정보와 관련하여 양성자 펌프 억제제 투약 여부 및 투약 기간은 국민건강보

협공단에 아래와 같은 의약품 주성분 코드 <표 2-11> 가 청구된 것을 근거로 하여 수집하였다

<표 2-10> 클로피도그렐 약제의 주성분 코드

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

<표 2-11> 양성자 펌프 억제제의 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
Pantoprazole	20	670700ATB	bicarbonate 복합제
	40	684100ATB	bicarbonate 복합제
	40	656701ATE	hemimagnesium monohydrate
	20	208802ATE	sesquihydrate
	40	208801ATE	sesquihydrate
	20	208901ATE	sesquihydrate
	40	208902ATE	sesquihydrate

약제(PPI) 일반명	용량(mg)	주성분 코드	비고
Lansoprazole	10	519202ATE	S-pantoprazole
	20	519201ATE	S-pantoprazole
	40	519203ATE	S-pantoprazole
		209001ATE	
	15	181302ACE	
	30	181301ACE	
	30	181301ACH	
	15	181302ACH	
		181302ATB	
		181301ATE	
Rabeprazole		181302ATE	
	30	621901ACR	Dex-lansoprazole
	60	621902ACR	Dex-lansoprazole
	10	222201ATE	
	20	222202ATE	
	10	222201ATB	
Ilaprazole	20	222202ATB	
	10	505501ATE	

CDM을 이용한 자료 추출에서도 관심변수 공단 청구 자료를 이용한 기준과 동일하게 적용하였다. CDM에서의 약제처방행위가 변환되어 등록되어 있으므로 Concept set을 이용하여 각각의 선정기준을 아래와 같이 정의하였다.

<표 2-12> 클로피도그렐 약제명이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
42928993	OMOP4655 782	clopidogrel 75 MG Oral Tablet [PREGREL]	Drug
1322185	213169	clopidogrel 75 MG Oral Tablet [Plavix]	Drug
42928967	OMOP4655 756	clopidogrel 75 MG Oral Tablet [PLATLESS]	Drug
1322184	32968	clopidogrel	Drug
42949831	OMOP4676 411	Aspirin 100 MG / clopidogrel 75 MG Extended Release Oral Capsule [CLOSONE]	Drug
42949821	OMOP4676 401	Aspirin 100 MG / clopidogrel 75 MG Extended Release Oral Capsule [CLOPIRIN]	Drug

<표 2-13> 양성자 펌프 억제제 약제명이 변환된 Concept set

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
42933691	OMOP4660 426	rabeprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [RABIET]	Drug
42933687	OMOP4660 422	rabeprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [RABEONE]	Drug
36882275	OMOP9899 74	rabeprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [Pariet]	Drug
42933851	OMOP4660 584	rabeprazole 10 MG Extended Release Oral Tablet [RABIET]	Drug
42933846	OMOP4660 579	rabeprazole 10 MG Extended Release Oral Tablet [RABEONE]	Drug
36886127	OMOP1001 382	rabeprazole 10 MG Extended Release Oral Tablet [Pariet]	Drug
911735	114979	rabeprazole	Drug
36265237	OMOP31161 12	pantoprazole 40 MG Injection [Pantomed]	Drug
42929253	OMOP4656 040	pantoprazole 40 MG Injection [PANTOLINE]	Drug
42929265	OMOP4656 052	pantoprazole 40 MG Extended Release Oral Tablet [PANTOLINE]	Drug
43273164	OMOP5419 67	pantoprazole 40 MG Delayed Release Oral Tablet [Pantoloc]	Drug
36891946	OMOP9957 76	pantoprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [Pantoloc]	Drug
42929230	OMOP4656 017	pantoprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [LETOPRA]	Drug
42929305	OMOP4656 091	pantoprazole 10 MG Extended Release Oral Tablet [LETOPRA]	Drug
948078	40790	pantoprazole	Drug
42945672	OMOP4672 284	Omeprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [OMP]	Drug
42945673	OMOP4672 285	Omeprazole 20 MG Extended Release Oral Tablet [OMED]	Drug
42945687	OMOP4672 299	Omeprazole 20 MG Extended Release Oral Capsule [YUHAN LOSEC]	Drug
42945716	OMOP4672 327	Omeprazole 20 MG Extended Release Oral Capsule [OME-Q]	Drug
19101742	389171	Omeprazole 10 MG Oral Tablet	Drug
42945767	OMOP4672 378	Omeprazole 10 MG Extended Release Oral Tablet [OMED]	Drug

Concept ID	Concept Code	Concept name	Domain
923645	7646	Omeprazole	Drug
42946163	OMOP4672 773	lansoprazole 30 MG Extended Release Oral Capsule [LANSTON]	Drug
42946175	OMOP4672 785	lansoprazole 30 MG Disintegrating Oral Tablet [LANSTON LFDT]	Drug
42946132	OMOP4672 742	lansoprazole 15 MG Extended Release Oral Capsule [LANSTON]	Drug
42946137	OMOP4672 747	lansoprazole 15 MG Disintegrating Oral Tablet [LANSTON LFDT]	Drug
929887	17128	lansoprazole	Drug
42968244	OMOP4694 689	Esomeprazole 40 MG Oral Tablet [OMP S]	Drug
40940024	OMOP2137 986	Esomeprazole 40 MG Oral Tablet [Nexium]	Drug
42968264	OMOP4694 708	Esomeprazole 40 MG Oral Capsule [ESOMEZOL]	Drug
42968161	OMOP4694 608	Esomeprazole 40 MG Injection [NEXIUM IV]	Drug
41127461	OMOP2325 423	Esomeprazole 20 MG Oral Tablet [Nexium]	Drug
42968069	OMOP4694 515	Esomeprazole 20 MG Oral Capsule [ESOMEZOL]	Drug
41127443	OMOP2325 405	Esomeprazole 20 MG / Naproxen 500 MG Oral Tablet [Vimovo]	Drug
42967955	OMOP4694 403	Esomeprazole 20 MG / Naproxen 500 MG Oral Tablet [NAXOZOL]	Drug
904453	283742	Esomeprazole	Drug
40174235	902626	dexlansoprazole 60 MG Delayed Release Oral Capsule [Dexilant]	Drug
40174233	902624	dexlansoprazole 30 MG Delayed Release Oral Capsule [Dexilant]	Drug
19039926	816346	dexlansoprazole	Drug

### Clopidogrel과 PPIs 병용투약 대상자 선정의 일반적인 고려사항

연구 대상자는 적어도 연구의 1 년간의 추적관찰 기간 동안의 90 %이상 해당하는 기간 동안의 클로피도그렐 처방받은 경우에만 한정하여 추출하였다. 이는 양성자 펌프 억제제를 투약한 기간만을 독립적인 변수로 설정하여 연구를 진행하는 것이 변수를 통제하기 용이하기 때문이었다.

본 연구는 후향적 관찰연구로서 청구자료나 CDM을 이용하여 추출한 자료이다. 그러므로 실제 처방 및 청구가 이루어졌다는 것 외에 추적관찰 기간 동안 처방받은 약제를 환자가 정확하게 복용하였는지에 대한 투약 순응도를 확인할 수는 없다.

본 연구와 같은 연구 설계상으로 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. 투약 순응도 측정 방법과 관련하여 약국 재조제율을 이용하여 투약 순응도를 간접적으로 확인할 수 있었다는 이전의 연구를 참고하여 설정하였다. 해당 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 보고<sup>30</sup>하였다. 본 연구에서는 예측타당도를 조사할 수는 없었으나, 90% 이상의 기간 동안 처방받은 경우로 그 기준을 더 엄격하게 두었기에 투약 순응도가 더 높은 집단일 것으로 추정하였다.

비용투약과 관련된 부분에 있어서 양성자 펌프 억제제가 적어도 4주 이상 처방된 경우에만 의미 있는 비용 투약으로 보았다. 이는 다양한 소화기 질환에서 양성자 펌프 억제제의 치료기간이 일반적으로 정해져 있는데 기질적인 이상이 없는 비미란성역류성 식도질환 (NERD; non-erosive esophageal disorder)은 급여기간이 4 주이며, 기능성 소화불량의 경우 학계에서는 6 - 8주 투약을 권고하고 있다, 국내 보험급여 기준에서는 해당 질환의 투약 기준이 정해져 있지 않다. 기질적인 이상이 없는 경우에 양성자 펌프 억제제의 투약사유가 불분명한 경우가 많으므로 명확한 투약의 사유를 규명하기 어려워 기준으로 설정하기가 명확하지 않았으나 기질적인 사유가 있는 경우 십이지장궤양<sup>31</sup>의 경우 6주의 급여기준, 위궤양<sup>32</sup>의 경우 6 - 8 주의 급여기준이 정해져 있다. 비미란성역류성 식도질환의 진단명을 포함하여 양성자 펌프 억제제 최소 투약기간인 4 주로 정하였다.

## 제4절 통계학적 분석 방법

### 1. 연구대상자의 일반적 특징

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

### 2. 통계방법

#### 1) 1차 결과지표의 평가

약제의 병용효과의 위험(risk)분석을 목적으로 하는 1차 결과지표의 평가를 위하여 자기-자신 대조연구 (Self case-control study)의 연구방법을 사용하였다. 자기-자신 대조연구는 환자-교차(Case-crossover design)의 일종으로 급성질환을 촉발하는 요인 연구에 적합한 연구 방법으로 1991년도에 최초 소개되었다. 환자-교차 설계와의 가장 큰 차이점은 사건(1차 결과지표)이 발생한 이전의 기간뿐만 아니라 사건 발생 이후의 기간에서의 위험도 분석을 포함하고 있다는 점이다.

그러므로 특정 급성 질환이 발생한 환자 개개인별로 '특정 위험에 노출된 기간'(위험기간)에 대하여 '사건 전후를 포함하여 특정위험에 노출되지 않은 기간'(대조기간)의 폭로를 비교하여 어떤 폭로 요인이 질병 촉발에 관여하는지를 조사하는 방법이다.

자기-자신 대조연구 방법에서는 포아송 분포를 이용하여 회귀분석을 시행하였는데 포아송 분포는 일정한 단위시간, 거리, 면적과 같이 어떤 구간에서 사건이 랜덤하게 발생하는 경우에 사용하는 이산확률 분포를 말한다. 포아송회기분석을 통해 노출변수(특정약제에 노출된 기간)를 정의하면 발생률비(incidence rate ratio; IRR)를 계산할 수 있는데 본연구에서는 제시한 위험비(relative risks)는 이 발생률비를 계산하여 제시하였다.

예를 들어 10명의 사람이 관찰기간인 1년 동안 클로피도그렐을 12개월 복용하였고 10명 모두 양성자 펌프 억제제를 6개월간 복용하였다고 가정하고 양성자 펌프 억제제를 병용투약한 기간 중에 8건의 사건이 발생하고 클로피도그렐을 단독 투약한 기간 중에 2건의 사건이 발생하였다면 발생률비(incidence rate ratio; IRR)는 2건/60개월-인 %  $8\text{건}/60\text{개월} = 4.0$  가 된다.

1차결과 지표의 평가기준에서 노출변수로는 양성자 펌프 억제제를 투약한 기간으로 정의하였으며 양성자 펌프 억제제를 마지막으로 투약한 시점으로부터 4주간의 Washout period로 하여 washout 기간을 포함하는 기간동안의 발생률비를 계산하

였다.

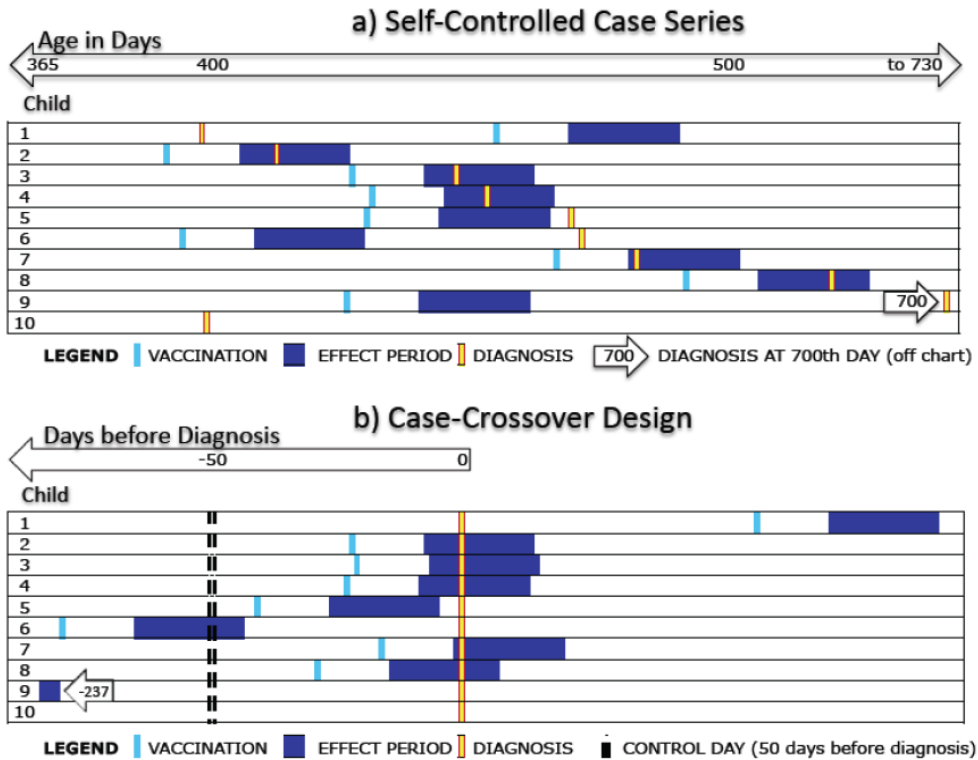
## 2) 2차 결과지표의 평가

약제의 병용효과의 이득인 위장관 출혈의 예방효과 분석을 목적으로 하는 2차 결과지표의 평가는 환자-교차 설계로 그 위험도를 비교하였다. 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 방법이다. 위장관 출혈의 예방효과 분석에 자기-자신 대조연구(Self case-control study)를 사용하지 않은 것은 특정 사건의 발생이 위험요인을 제거하거나 예방요인과 관련된 의료진의 개입(intervention)이 발생할 가능성이 높기 때문이다.

이는 본 연구에서처럼 클로피도그렐을 복용하는 환자에서 위장관 출혈이 발생하면 출혈이 발생한 시점으로부터 시작하여 이후의 기간 동안 양성자 펌프 억제제를 처방받게 될 가능성이 높으므로 자기-자신 대조연구 방법을 적용하게 되면 양성자 펌프 억제제를 처방받는 기간 중에 출혈의 위험이 높아지게 도출되는 오류가 발생할 수 있기 때문이다.

환자-교차설계 및 자기-자신 대조연구 및 연구 방법의 가장 큰 장점으로서는 대조군을 따로 선정할 필요 없이 환자군 만으로 연구를 할 수 있다는 점이다. 그러므로 한 환자가 환자군(위험기간의 폭로 여부)과 대조군(대조기간의 폭로여부)이 모두 되므로 가장 완벽한 형태의 짝지은 환자-대조군 연구 설계의 형태를 갖추게 되는데 그 장점이 있는 연구 방법이다.





(Madigan, PhD, Bruce Fireman, MA, and Malcolm Maclure, SD ; Case-based methods work group report에서 인용하였다.)

[그림 2-1] 자기-자신 대조연구와 환자-교차설계의 일반적인 모식도

CDM을 이용한 자료는 ATLAS를 이용하여 분석하였는데 환자-교차설계 및 자기-자신 대조연구설계의 통계처리를 지원하지 않기 때문에 후향적 코호트 연구 설계로 분석하였다.

### 3. 발생 위험도 및 사건 발생률, 발생률비

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

### 4. 통계분석 프로그램

모든 통계 분석은 SAS 9.4 version (SAS institute, Cary, NC, USA)과 Stata 15.1 version (Stata Corporation, College Station, TX, USA)을 이용하였다.

# 제3장

## 뇌혈관 질환

제1절 대상자 선정과정	35
제2절 대상자 특성 및 코호트 분석	36
제3절 병용투약으로 인한 뇌졸중 위험 - 자기자신 대조연구 분석	38
제4절 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방효과 - 환자교차 분석	45
제5절 병용투약으로 인한 뇌졸중 발생위험과 위장관 출혈 예방효과 - CDM 분석	47



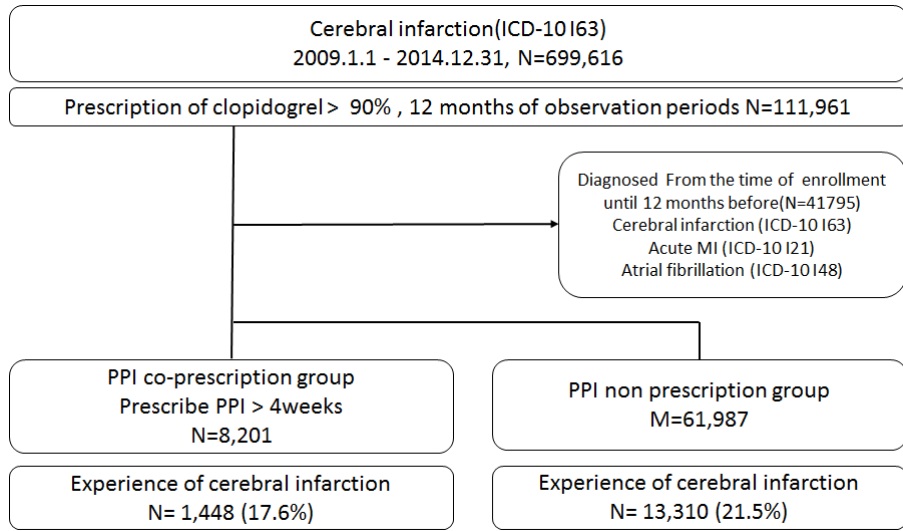
## 제3장 뇌혈관 질환

### 제1절 대상자 선정과정

본 연구의 모집기간인 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 699,616명의 뇌졸중을 진단받은 환자 중에서 모집시점 이후 1년 간 클로피도그렐 처방일수의 총합이 추적관찰 기간의 90% 이상 해당하는 환자는 111,961명이었다. 이들 중 연구 모집시점으로부터 12개월 이내의 이전 시점에서 뇌졸중 또는 심근경색을 진단받은 35,119명과 제외하였으며, 추적관찰 기간 동안 심방세동을 진단 받은 대상자 6,086명은 제외하였다.

최종적으로 70,356명의 대상자를 12개월 동안 추적관찰 하였을 때 8,201명(11.65%)의 환자가 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 처방받아 복용하였으며, 병용투약군으로 정의하였다. 양성자 펌프 억제제를 처방받지 않았거나 4주 미만의 기간 동안 처방받은 62,155(88.35%) 명의 환자를 비투약군으로 정의하였다.

병용투약군에서 1,448 (17.6%)명의 환자가 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생하였으며, 비투약군에서는 13,349 (21.5%)에서 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생하였다.



[그림 3-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (뇌졸중)

## 제2절 대상자 특성 및 코호트 분석

연구대상자의 일반적인 특성을 나타낸다. 양성자 펌프 억제제 병용투약군은 8,201명이었고 비투약군은 61,987명이었다. 양성자 펌프 억제제 병용투약군에서중 남성은 4,437명(54.2%)으로 양성자 펌프 억제제 비투약군에 비하여 남성의 비율이 높았으며 평균연령은 67.28세로 양성자 펌프 억제제 비투약군에 비하여 나이가 많았다. 병용투약군 및 비투약군에서 아스피린을 함께 복용하였던 환자는 각각 3,094명 (37.8%) 과 22,810명(36.8%)으로 두군간의 아스피린을 동시에 복용하고 있던 환자의 분율에는 차이가 없었다. 동반질환과 관련하여서는 병용투약군에서 고혈압과 고지혈증으로 투약중인 환자의 분율이 높았고 양성자 펌프 억제제 비투약군에서 당뇨병으로 투약중인 환자의 분율이 높았다. 흡연력에 관련하여 병용투약군에서 비흡연(never smoker) 자의 분율이 높았다. 두군 모두 평균 체질량지수(BMI; body mass index)는 24.4 내외로 차이는 관찰되지 않았으며 총 콜레스테롤 수치는 200 IU/L정도였다. <표 3-1>

<표 3-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (뇌혈관 질환)

	PPI co-prescription groups N=8201	PPI non-prescription Group N=61987	P-value
Sex			
Mens	4437 (54.2)	36325 (58.6)	<0.0001
Women	3742 (45.8)	25662 (41.4)	
Age	67.28 + 10.99	66.14 + 11.86	<0.0001
Aspirin co prescription	3094 (37.8)	22810 (36.8)	0.0695
Comorbidity			
HTN	6357 (77.7)	46388(74.8)	<0.0001
DM	4041 (49.4)	32432(52.3)	<0.0001
Dyslipdemia	5499 (67.3)	38245(61.7)	<0.0001
Smoking Hx			
Never smoker	2610 (31.9)	16837 (27.1)	<0.0001
Ex-smoker	728 (8.9)	4643 (7.5)	
Current smoker	1137 (13.9)	8531 (13.8)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.43 + 3.09	24.39 + 3.05	0.4791
Total cholesterol level	202.52 + 42.01	204.96 + 45.07	0.0003

다중회귀분석을 이용하여 각각의 변수들이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원에 미치는 영향을 분석하였다. 코호트연구를 통해 병용투약군과 양성자 펌프 억제제 비투약군으로 나누어 비교하였을 때 병용투약군에서 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생할 위험도는 0.748 (95% 신뢰구간 0.687-0.815)로 양성자 펌프 억제제를 병용투약하는 것이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 위험도를 낮추는 것으로 보고되었다.

아스피린을 동시에 복용하는 경우 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도는 1.291 (95% 신뢰구간 1.222-1.364)로 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 위험도를 낮추는 것으로 보고되었다. 당뇨병으로 투약하는 경우에는 비교위험을 높였으며, 고지혈증으로 투약하는 경우에는 비교위험을 낮췄다. <표 3-2>

<표 3-2> 다중회귀분석을 이용한 사건 위험비 (뇌혈관 질환)

Variables	Risk Ratio	95% Confidence interval	P-value
PPI			
non-prescription group	1		
co-prescription group	0.748	0.687-0.815	<.0001
Sex			
Men	0.952	0.888-1.022	0.1725
Age	1.017	1.015-1.020	<.0001
Aspirin co prescription	1.291	1.222-1.364	<.0001
Comorbidity			
DM	1.196	1.132-1.264	<.0001
HTN	1.017	0.953-1.086	0.6084
dyslipidemia	0.867	0.819-0.917	<.0001
Smoking Hx			
Never smoker(ref)	1		
Ex-smoker	0.941	0.861-1.029	0.680
Current smoker	1.076	0.997-1.162	0.424
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.986	0.977-0.995	0.0023
Total cholesterol level	1	0.999-1.001	0.9704

### 제3절 병용투약으로 인한 뇌졸중 위험 - 자기자신 대조연구 분석

8,201 명의 병용투약군에서 1,448명의 환자가 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생하였고, 자기자신 대조 연구에서는 이 1,448명의 환자를 대상으로 하여 분석하였다.

해당하는 1,448명이 12개월의 관찰 기간 동안 클로피도그렐을 처방일수의 합으로 계산된 총 처방량의 중앙값은 11.7개월이었으며 양성자 펌프 억제제 처방일수의 합으로 계산된 총 처방량의 중앙값은 12.7주 였다.

이들 중 1,343명이 외래에서 위식도 역류질환을 진단받은 적이 있으며, 528명이 위, 십이지장궤양을 진단받은 적이 있으며, 59명은 위식도 역류질환이나 위, 십이지장궤양의 진단코드 없이 양성자 펌프 억제제를 처방받았다. <표 3-3>

<표 3-3> 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제 처방량

	Total n=1,448	GERD n=1,343	Peptic ulcer n=528	Others n=59
Clopidogrel (IQR)	11.7(0.7)	11.7(0.6)	11.7(0.7)	11.6(0.4)
PPI (IQR)	12.7(2.4)	12.4(2.3)	10.5(1.8)	12.3(2.2)

뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생한 1,448 중에서 653명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였고, 795명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다.

양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 2.091 (95 % 신뢰구간 1.831-2.388) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 1.763 (95 % 신뢰구간 1.831-2.388), 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 2.022 (95 % 신뢰구간 1.684-2.429), 4 주에서 6 주 사이의 상대위험도는 3.017 (95 % 신뢰구간 2.362-3.855), 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 2.813 (95 % 신뢰구간 2.021-3.915), 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 5.567 (95 % 신뢰구간 4.059-7.636) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 201건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.465 (95 % 신뢰구간 2.163-2.808) 로 나타났다. <표 3-4>

<표 3-4> 양성자 펌프 억제제 병용투약 기간 중의 사건발생 위험

	Number of events	Relative risk(95% CI)
Total events	1448	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
PPIs unexposed	795	1 (reference)
Overall	653	2.091 (1.831-2.388)
0~2wks	254	1.763 (1.500-2.072)
2~4wks	187	2.022 (1.684-2.429)
4~6wks	90	3.017 (2.362-3.855)
6~8wks	47	2.813 (2.021-3.915)
>8wks	75	5.567 (4.059-7.636)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
non-risk periods	594	1
risk periods	854	2.465(2.163-2.808)



양성자 펌프 억제제를 복용하게 된 상병명 또는 주 진단명에 따라 세분화하여 분석을 하였다. <표 3-5> 12개월간 클로피도그렐을 유지하면서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 투약하였던 8,201명의 환자 중에서 외래 추적관찰 기간중에 위식도 역류질환의 진단명이 부여된 환자는 7,783명 이었으며 이들중 1,343건의 뇌졸중을 주 진단으로 하는 입원이 발생하였다.

뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건 1,343 명 중에서 653 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였고, 795 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다.

위식도 역류질환의 진단명이 부여된 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 2.087 (95 % 신뢰구간 1.820-2.392)이었다.

양성자 펌프 억제제를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 1.715 (95 % 신뢰구간 1.450-2.029), 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 2.034 (95 % 신뢰구간 1.683-2.460), 4 주에서 6 주 사이의 상대위험도는 3.119 (95 % 신뢰구간 2.424-4.013), 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 3.002 (95 % 신뢰구간 2.146-4.199), 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 5.756 (95 % 신뢰구간 4.147-7.987) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 51건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.475 (95 % 신뢰구간 2.164-2.829) 로 나타났다.

12개월간 클로피도그렐을 유지하면서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 투약하였던 8,201명의 환자 중에서 외래 추적관찰 기간 중에 위궤양 또는 십이지장궤양의 진단명이 부여된 환자는 2,863명 이었으며 이들 중 528건의 뇌졸중을 주 진단으로 하는 입원이 발생하였다.

뇌졸중을 주 진단으로 하는 입원이 사건 528 명 중에서 28 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였고, 500 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다.

위식도 역류질환의 진단명이 부여된 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 0.636 (95 % 신뢰구간 0.427-0.948)이었다.

양성자 펌프 억제제를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 0.636 (95 % 신뢰구간 0.427-0.948), 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 0.528 (95 % 신뢰구간 0.248-1.125), 4 주에서 6 주 사이의 상대위험도는 0.819 (95 % 신뢰구간 0.302-2.227), 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 0.950 (95 % 신뢰구간 0.297-3.045), 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 1.994 (95 % 신뢰구간 0.773-5.148) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 47건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 0.919 (95 % 신뢰구간 0.710-1.188) 로 나타났다.

<표 3-5> 진단명별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험

	GERD Number of events	Peptic ulcer RR (95% CI)	Number of events	RR (95% CI)
Total	1343		528	
RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)				
PPI unexposed	741	1 (reference)	500	1 (reference)
Overall	602	2.087 (1.820-2.392)	28	0.636 (0.427-0.948)
0~2wks	230	1.715 (1.450-2.029)	8	0.442 (0.219-0.893)
2~4wks	172	2.034 (1.683-2.460)	7	0.528 (0.248-1.125)
4~6wks	85	3.119 (2.424-4.013)	4	0.819 (0.302-2.227)
6~8wks	46	3.002 (2.146-4.199)	3	0.950 (0.297-3.045)
>8wks	69	5.756 (4.147-7.987)	6	1.994 (0.773-5.148)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)				
non-risk periods	551	ref	453	ref
risk periods	792	2.475 (2.164-2.829)	75	0.919(0.710-1.188)

병용처방 받은 양성자 펌프 억제제의 종류에 따라 세분화하여 분석을 하였다. 12개월 간 클로피도그렐을 유지하면서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 투약하였던 8,201명의 환자 중에서 외래 추적관찰 기간 중에 4주 이상의 양성자 펌프 억제제 처방이 발생한 총 건수는 8,924건이었다.

4 주 이상 오메프라졸 처방이 발생한 741명의 대상자에서 137명(18.5%)이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건이 발생하였고, 4 주 이상 에소메프라졸 처방이 발생한

2,564명의 대상자에서 373명(14.6%)이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건이 발생하였다.

4 주 이상 판토프라졸 처방이 발생한 2,005명의 대상자에서 364명(18.2%)이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건이 발생하였다. 4 주 이상 라베프라졸 처방이 발생한 2,644명의 대상자에서 492명(18.6%)이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건이 발생하였다. 4 주 이상 텍스란소프라졸 처방이 발생한 825명의 대상자에서 170명(20.6%)이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건이 발생하였으며, 4 주 이상 텍스란소프라졸 처방이 발생한 145명의 대상자에서 12명 (8.3%)이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 사건이 발생하였다.

오메프라졸을 투약하는 환자에 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 사건 137 건 중에서 54 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 오메프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.840 (95 % 신뢰구간 1.183-2.862)이었다. 오메프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 19 건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.036 (95 % 신뢰구간 1.343-3.087) 로 나타났다.

에소메프라졸을 투약하는 환자에 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 사건 373건 중에서 192명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 에소메프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.754 (95 % 신뢰구간 2.122-3.573)이었다. 에소메프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 53 건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 3.182 (95 % 신뢰구간 2.459-4.119) 로 나타났다.

판토프라졸을 투약하는 환자에 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 사건 373건 중에서 151명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 판토프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.612 (95 % 신뢰구간 1.217-2.137)이었다. 판토프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 38건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로

로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.800 (95 % 신뢰구간 1.377-2.352) 로 나타났다.

라베프라졸을 투약하는 환자에 뇌졸중을 주 진단으로 하는 입원 사건 492건 중에서 197명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 라베프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.880 (95 % 신뢰구간 1.496-2.363)이었다. 라베프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 63건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.024 (95 % 신뢰구간 1.622-2.527) 로 나타났다.

란소프라졸을 투약하는 환자에 뇌졸중을 주 진단으로 하는 입원 사건 170건 중에서 49명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 란소프라졸을 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.326 (95 % 신뢰구간 0.875-2.008)이었으나, 통계학적으로 유의미하게 사건 발생 위험도를 증가시키지는 않았다. 란소프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 22건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.638 (95 % 신뢰구간 1.126-2.383) 로 나타났다. 약제효과 잔류기간을 병용투약기간으로 포함하는 경우에는 통계학적으로 유의미하게 사건발생 위험도를 증가시킴을 알수 있었다.

텍스란소프라졸을 투약하는 환자에 뇌졸중을 주 진단으로 하는 입원 사건 12건 중에서 3명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 텍스란소프라졸을 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.087 (95 % 신뢰구간 1.0183-6.496)이었으나, 통계학적으로 유의미하게 사건 발생 위험도를 증가시키지는 않았다. 텍스란소프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 3건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 3.655 (95 % 신뢰구간 0.711-18.780) 로 나타났다. 약제효과 잔류기간을 병용투약기간으로 포함하는 경우에도 통계학적으로 유의미하게 사건 발생 위험도를

증가시키지는 않았다.

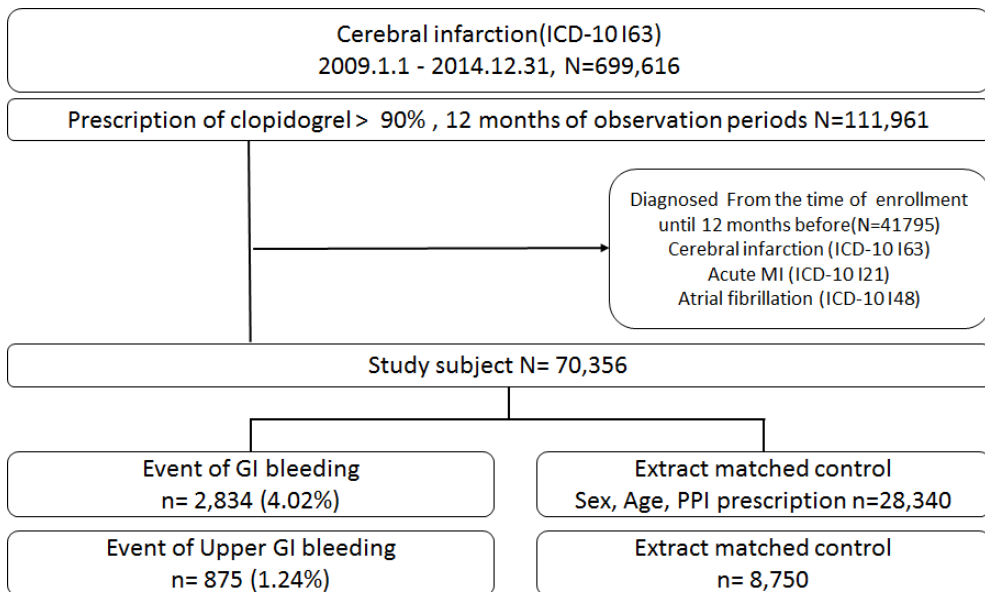
<표 3-6> 양성자 펌프 억제제 종류별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험

Types of PPI		Number of events	RR (95% CI)
omeprazole N=137	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	83	1.000 (reference)
	Overall	54	1.840 (1.183-2.862)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	64	1.000 (reference)
	risk periods	73	2.036 (1.343-3.087)
esomeprazole N=373	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	181	1.000 (reference)
	Overall	192	2.754 (2.122-3.573)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	128	1.000 (reference)
	risk periods	245	3.182 (2.459-4.119)
pantoprazole N=364	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	213	1.000 (reference)
	Overall	151	1.612 (1.217-2.137)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	175	1.000 (reference)
	risk periods	189	1.800 (1.377-2.352)
rabeprazole N=492	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	295	1.000 (reference)
	Overall	197	1.880 (1.496-2.363)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	232	1.000 (reference)
	risk periods	260	2.024 (1.622-2.527)
dexlansoprazole N=12	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	9	1.000 (reference)
	Overall	3	1.087 (0.1826-6.496)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	6	1.000 (reference)
	risk periods	6	3.655 (0.711-18.780)

## 제4절 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방효과 - 환자교차 분석

제 1절의 연구 대상자 선정과정에 따라 최종적으로 70,356 명의 대상자를 12개월 동안 추적관찰하였으며 이들 중 2,834(4.02%)의 환자에서 위장관 출혈로 정의되는 사건이 발생하였다.

연구 대상자중 성별 및 연령 양성자 펌프 억제제를 투약하였는지를 조사하여 실험군(Case)과 매칭하였으며, 위장관 출혈이 발생하지 않은 10 배수의 환자를 추출하여 대조군으로 하여 분석을 진행하였다.



[그림 3-2] 연구 대상자 선정과정 순서도 (위장관 출혈)

전체 70,356명의 연구대상자의 875명(1.24%)의 환자에서는 상부위장관 출혈로 정의되는 사건이 발생하였으며, 상부위장관 출혈이 발생하지 않은 10 배수의 환자인 8,750명을 추출하였다.

관찰시점으로부터 3~6개월 전에는 양성자 펌프 억제제의 병용투약을 하지 않다가 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 처방받아 투약한 대상자는 그룹 1로 기술하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자 875명중 31명(4.0%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 환자는 8,750명중 216명(2.5%)이었다. 해당하는 투약형태의 그룹1(non-prescription to co-prescription group)에서 상부 위장관 출혈 발생 위험도를 1로 하여 다른 그룹과

비교하였다.

관찰시점으로부터 3~6개월 사이에 양성자 펌프 억제제의 병용투약하고 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 대상자는 그룹 2(co-prescription to co-prescription group)로 분류하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자는 875명중 65명 (7.2%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 매칭된 대조군 환자는 8750명중 473명 (5.4%)이었다. 그룹 1과 비교하였을 때 그룹 2에서 상부위장관 출혈의 오즈비는 1.03 (95% 신뢰구간 0.91-1.16)이었으며 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이지 않았다.

관찰시점으로부터 3~6개월 사이와 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하지 않았던 대상자는 그룹 3 (non-prescription to non-prescription group)로 분류하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자는 875명중 690명 (78.8%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 매칭된 대조군 환자 8,750명중 7,708명 (88.1%)이었다. 그룹 1과 비교하였을 때 그룹 3에서, 상부위장관 출혈이 발생할 오즈비는 1.03 (95% 신뢰구간 0.93-1.13)이었으며 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이지 않았다.

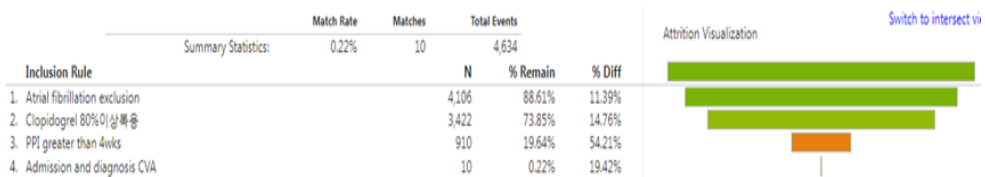
관찰시점으로부터 3~6개월 사이에 양성자 펌프 억제제의 투약하였으나, 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하지 않았던 대상자를 그룹 4(co-prescription to non-prescription group)로 분류하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자 875명중 89명 (10.0%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 매칭된 대조군 환자 8,750명중 353명 (4.0%)이었다. 그룹1과 비교하였을 때 그룹4에서, 상부위장관 출혈이 발생할 오즈비는 1.01 (95% 신뢰구간 0.88-1.17)이었으며 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이지 않았다.

<표 3-7> 양성자 펌프 억제제 투약 형태에 따른 출혈 발생 위험비

3 to 6 months ago	0 to 3 months ago	Number of case	Number of control	OR	95% CI
non prescription	Co-prescription	31 (4.0)	216 (2.5)	1.00 (reference)	
Co-prescription	Co-prescription	65 (7.2)	473 (5.4)	1.03	0.91-1.16
non prescription	non prescription	690 (78.8)	7708 (88.1)	1.03	0.93-1.13
Co-prescription	non prescription	89 (10.0)	353 (4.0)	1.01	0.88-1.17

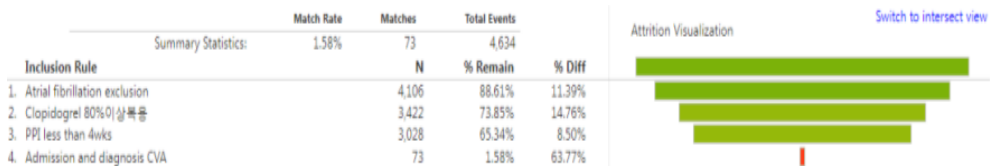
## 제5절 병용투약으로 인한 뇌졸중 발생위험과 위장관 출혈 예방효과 - CDM 분석

본원에 구축된 CDM을 이용하여 본 연구의 모집기간인 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일 까지 본원에서 4,634명의 뇌졸중을 최초로 진단받은 환자 중에서 추적관찰 기간 동안 심방세동을 진단 받은 대상자 528명은 제외하였다. 모집시점 이후 1년 간 클로피도그렐 처방일수의 총합이 추적관찰 기간의 90% 이상 해당하는 환자는 3,422명이었다 이들 중 양성자 펌프 억제제를 4주이상 복용한 대상자는 910명이었으며 뇌졸중을 주진단명으로 하여 입원한 환자는 10명(1.08%) 였다.



[그림 3-3] CDM추출자료 1

양성자 펌프 억제제를 4주 미만으로 복용한 대상자는 3,028명 이었으며 뇌졸중을 주진단명으로 하여 입원한 환자는 73명(2.41%) 였다.



[그림 3-4] CDM추출자료 2

ATLAS에서 제공하는 회귀분석을 이용하여 각각의 변수들이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원에 미치는 영향을 분석하였다. 코호트연구를 통해 병용투약군과 비병용 투약군으로 나누어 비교하였을 때 병용투약군이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도는 1.844 (95% 신뢰구간 1.112-2.452)로 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도를 높이는 것으로 보고되었다.

양성자 펌프 억제제를 양성자 펌프 억제제를 4주이상 복용한 대상자는 910명중에서 상부위장관 출혈이 사건이 발생한 환자는 검색되지 않았으며 양성자 펌프 억제제를 4주



미만으로 복용한 대상자중에서 상부위장관 출혈의 사건이 발생한 환자는 1명(1.02%)이었다.

Inclusion Rule	Summary Statistics:			Match Rate	Matches	Total Events	Attribution Visualization		
	N	% Remain	% Diff				<a href="#">Switch to intersect &gt;</a>		
1. Atrial fibrillation exclusion	4,106	88.61%	11.39%						
2. Clopidogrel 80%이상복용	3,422	73.85%	14.76%						
3. Upper GI bleeding발생	1	0.02%	73.82%						

[그림 3-5] CDM추출자료 3

양성자 펌프 억제제를 4주 이상 복용한 대상자에서 사건이 발생하지 않아 비교위험도는 계산할 수 없었다.

# 제4장

## 심혈관 질환

제1절 대상자 선정과정	51
제2절 대상자 특성 및 병용투약 위험 코호트 분석	52
제3절 병용투약으로 인한 심근경색 위험 - 자기자신 대조연구 분석	54
제4절 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방효과 - 환자교차 분석	61
제5절 병용투약으로 인한 심근경색 발생위험과 위장 관 출혈 예방효과 - CDM 분석	63



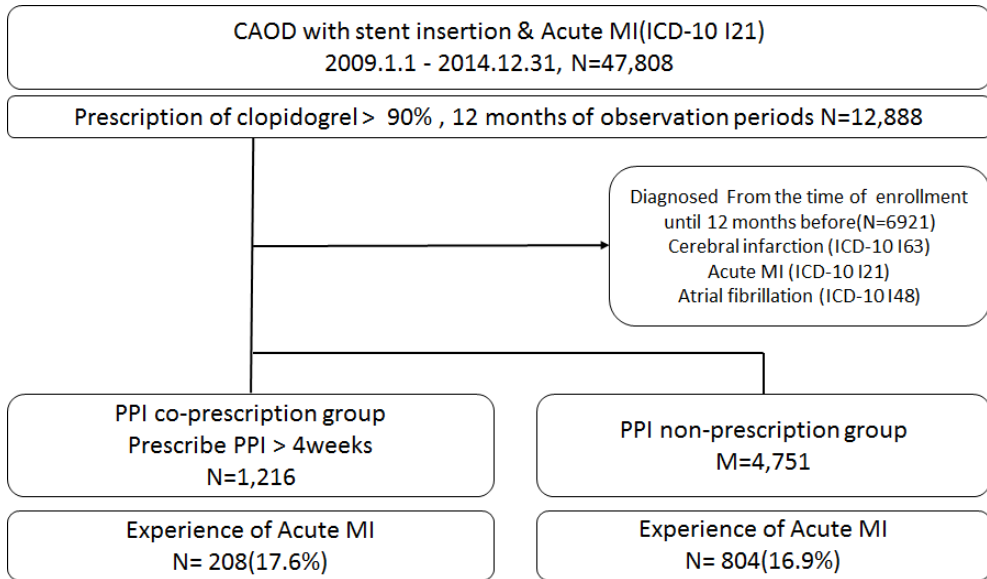
## 제4장 심혈관 질환

### 제1절 대상자 선정과정

본 연구의 모집기간인 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 47,808명이 급성심근경색 또는 관상동맥 폐색성질환으로 스텐트 삽입술을 시행받았다. 이들 중에서 모집시점 이후 1년 간 클로피도그렐 처방일수의 총합이 추적관찰 기간의 90% 이상 해당하는 환자는 12,888명이었다. 이들 중 연구 모집시점으로부터 12개월 이내의 이전 시점에서 뇌졸중 또는 심근경색을 진단받은 4,153명과 제외하였으며, 추적관찰 기간 동안 심방세동을 진단 받은 대상자 2,768명은 제외하였다.

최종적으로 5,967명의 대상자를 12개월 동안 추적관찰 하였을 때 1,219명 (20.4%)의 환자가 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 처방받아 복용하였으며, 양성자 펌프 억제제 병용투약군으로 정의하였다. 양성자 펌프 억제제를 처방받지 않았거나 4주 미만의 기간 동안 처방받은 4,751명 (79.6%)의 환자를 비투약군으로 정의하였다.

병용투약군에서 208 (17.6%)명의 환자가 급성심근경색을 주진단으로 하는 입원이 발생하였으며, 비투약군에서는 804 (16.9%)에서 급성심근경색을 주진단으로 하는 입원이 발생하였다. <그림 4-1>



[그림 4-1] 연구 대상자 선정과정 순서도 (심혈관 질환)

## 제2절 대상자 특성 및 병용투약 위험 코호트 분석

연구대상자의 일반적인 특성을 나타낸다. 양성자 펌프 억제제 병용투약군 1,216 명이었으며, 양성자 펌프 억제제 비투약군은 4,751명 이었다. 양성자 펌프 억제제 병용투약군 중 남성 546명 (44.9%)으로 양성자 펌프 억제제 비투약군에 비하여 남성의 비율이 높았으며 평균연령은 69.64세로 비투약군에 비하여 나이가 많았다. 병용투약군 및 비투약군에서 아스피린을 함께 복용하였던 환자는 각각 982명 (80.8%) 과 3,608명 (75.9%)으로 병용투약군에서 아스피린을 동시에 복용하고 있던 환자의 비율이 높았다. 동반질환과 관련하여서는 병용투약군에서 고혈압으로 투약중인 환자의 비율이 높았고 당뇨의 병력과 고지혈증의 병력의 비율에는 차이가 없었다. 흡연력에 관련하여 병용투약군에서 비흡연(never smoker) 자의 비율이 높았다. 두 군 모두 평균 체질량지수(BMI)는 24.4 내외로 차이는 관찰되지 않았으며 총 콜레스테롤 수치는 206 IU/L정도였다. <표 4-1>

<표 4-1> 연구대상자의 일반적인 특성 (관상동맥 질환)

	PPI co-prescription groups N=1216	PPI non-prescription Group N=4751	P-value
Sex			
Mens	546 (44.9)	1,708 (36.0)	<0.0001
Women	670 (55.1)	3043 (64.0)	
Age	69.64 + 10.26	68.06 + 11.51	<0.0001
Aspirin co prescription	982 (80.8)	3608 (75.9)	0.0004
Comorbidity			
HTN	1080 (58.1)	4103 (86.4)	0.0237
DM	707 (58.1)	2662 (56.0)	0.1852
Dyslipdemia	917 (75.4)	3534 (74.4)	0.463
Smoking Hx			
Never smoker	341(28.0)	1146(24.1)	0.0208
Ex-smoker	106(8.7)	389 (8.2)	
Current smoker	159(13.1)	625 (13.2)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.11 + 3.1	24.41 3.08	0.0321
Total cholesterol level	205.94 +44.95	207.52+ 53.37	0.4608

다중회귀분석을 이용하여 각각의 변수들이 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원에 미치는 영향을 분석하였다. 코호트연구를 통해 병용투약군과 비병용 투약군으로 나누어 비교하였을 때 병용투약군이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원할 위험도는 0.94 (95% 신뢰구간 0.732-1.206)로 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 위험에는 통계학적인 유의미한 차이가 없었다.

아스피린을 동시에 복용하는 경우 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원할 위험도는 1.446 (95% 신뢰구간 1.103-1.897)로 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원할 위험도를 낮추는 것으로 보고되었다. 당뇨병으로 투약하는 경우의 비교위험을 높였다. <표 4-2>

<표 4-2> 다중회귀분석을 이용한 사건 위험비 (심혈관 질환)

Variables	Risk Ratio	95% Confidence interval	P-value
PPI			
non-prescription group	1		
co-prescription group	0.94	0.732-1.206	0.895
Sex			
Men	0.751	0.569-0.992	0.1725
Age	0.998	0.987-1.010	0.0434
Aspirin co prescription	1.446	1.103-1.897	0.0076
Comorbidity			
DM	1.232	0.998-1.521	0.0525
HTN	0.921	0.679-1.249	0.5965
dyslipidemia	0.892	0.699-1.138	0.357
Smoking Hx			
Never smoker(ref)	1		
Non smoker	1.453	1.058-1.994	0.0563
Current smoker	1.234	0.921-1.652	0.8587
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.000	0.966-1.035	0.994
Total cholesterol level	1.001	0.999-1.002	0.5346

### 제3절 병용투약으로 인한 심근경색 위험 - 자기자신 대조연구 분석

1,216 명의 병용투약군에서 208명의 환자가 급성심근 경색을 주진단으로 하는 입원이 발생하였고, 자기자신 대조연구에서는 이 208명의 환자를 대상으로 하여 분석하였다.

해당하는 208명이 12개월의 관찰 기간 동안 클로피도그렐을 처방받은 처방량의 총 개월 수의 중앙값은 11.9개월이었으며 양성자 펌프 억제제를 처방받은 처방량의 총합 주 수의 중앙값은 17.3 주 였다.

이들 중 185명이 외래에서 위식도 역류질환을 진단받은 적이 있으며, 85명이 위, 십이지장궤양을 진단받은 적이 있으며, 39명은 위식도 역류질환이나 위, 십이지장궤양의 진단코드 없이 양성자 펌프 억제제를 처방받았다. <표 4-3>

<표 4-3> 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제 처방량

	Total n=208	GERD n=185	Peptic ulcer n=85	Others n=39
Clopidogrel (IQR)	11.9(0.5)	11.7(0.5)	11.7(0.4)	11.6(0.4)
PPI (IQR)	17.3(4.1)	17.2(3.2)	17.0(3.8)	16.0(1.2)

급성심근경색을 주진단으로 하는 입원이 발생한 208 명 중에서 95 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였고, 113 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다.

양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 1.468 (95 % 신뢰구간 1.020-2.112) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 1.297 (95 % 신뢰구간 0.826-2.037), 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 0.951 (95 % 신뢰구간 0.535-1.691), 4 주에서 6 주 사이의 상대위험도는 2.333 (95 % 신뢰구간 1.318-4.130), 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 1.987 (95 % 신뢰구간 0.979-4.034), 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 3.803 (95 % 신뢰구간 1.934-7.475) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 28건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.866 (95 % 신뢰구간 1.312-2.654) 로 나타났다. <표 4-4>

<표 4-4> 양성자 펌프 억제제 병용투약 기간 중의 사건발생 위험

	Number of events	Relative risk(95% CI)
Total events	208	
RR of PPIs exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
PPIs unexposed	113	1 (reference)
Overall	95	1.468(1.020-2.112)
0~2wks	32	1.297(0.826-2.037)
2~4wks	16	0.951(0.535-1.691)
4~6wks	19	2.333(1.318-4.130)
6~8wks	11	1.987(0.978-4.034)
>8wks	17	3.803(1.934-7.457)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
non-risk periods	85	1
risk periods	123	1.866(1.312-2.654)



양성자 펌프 억제제를 복용하게 된 상병명 또는 주 진단명에 따라 세분화하여 분석을 하였다. <표 4-6> 12개월 간 클로피도그렐을 유지하면서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 투약하였던 1,219 명의 환자 중에서 외래 추적관찰 기간 중에 위식도 역류질환의 진단명이 부여된 환자는 1,129명 이었으며 이들 중 185건의 급성심근 경색을 주 진단으로 하는 입원이 발생하였다.

급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원이 사건 185 명 중에서 85 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였고, 100 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다.

위식도 역류질환의 진단명이 부여된 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 급성심근경색을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 1.587 (95 % 신뢰구간 1.089-2.313)이었다.

양성자 펌프 억제제를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 1.415 (95 % 신뢰구간 0.885-2.263), 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 1.032 (95 % 신뢰구간 0.566-1.882), 4 주에서 6 주 사이의 상대위험도는 2.500 (95 % 신뢰구간 1.376- 4.542), 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 2.233 (95 % 신뢰구간 1.068-4.667), 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 3.596 (95 % 신뢰구간 1.707-7.576) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 25건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.952 (95 % 신뢰구간 1.352-2.818) 로 나타났다.

12개월 간 클로피도그렐을 유지하면서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 투약하였던 1,219명의 환자 중에서 외래 추적관찰 기간 중에 위궤양 또는 십이지장 궤양의 진단명이 부여된 환자는 445명 이었으며 이들 중 85건의 급성 심근경색을 주 진단으로 하는 입원이 발생하였다.

급성 심근경색을 주 진단으로 하는 입원이 사건 85 명 중에서 39 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였고, 46 명의 환자는 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다.

위식도 역류질환의 진단명이 부여된 환자에서 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원 발생 위험도는 2.036 (95 % 신뢰구간 1.178-3.520)이었다.

양성자 펌프 억제제를 병용투약하기 시작한 2 주 이내의 시점에서 상대위험도는 1.179 (95 % 신뢰구간 0.553-2.513), 2 주에서 4 주 사이의 상대 위험도는 2.223 (95 % 신뢰구간 1.031-4.792 ), 4 주에서 6 주 사이의 상대위험도는 4.225 (95 % 신뢰구간 1.683-10.606), 6 주에서 8주 사이의 상대 위험도는 3.402 (95 % 신뢰구간 1.067-10.853), 8 주 이상 투약시점에서의 상대위험도는 6.651 (95 % 신뢰구간 2.219-19.928) 이었다.

양성자 펌프 억제제를 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 9 건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.938 (95 % 신뢰구간 1.137-3.305) 로 나타났다.

<표 4-5> 진단별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험

	GERD		Peptic ulcer	
	Number of events	RR (95% CI)	Number of events	RR (95% CI)
Total	185		85	
RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)				
PPI unexposed	100	1 (reference)	46	1 (reference)
Overall	85	1.587 (1.089-2.313)	39	2.036 (1.178-3.520)
0~2wks	30	1.415 (0.885-2.263)	11	1.179 (0.553-2.513)
2~4wks	15	1.032 (0.566-1.882)	10	2.223 (1.031-4.792)
4~6wks	17	2.500 (1.376-4.542)	7	4.225 (1.683-10.606)
6~8wks	10	2.233 (1.068-4.667)	4	3.402 (1.067-10.853)
>8wks	13	3.596 (1.707-7.576)	7	6.651 (2.219-19.928)
RR of risk periods (included PPIs washout periods)				
non-risk periods	75	ref	37	ref
risk periods	110	1.952 (1.352-2.818)	48	1.938 (1.137-3.305)

병용처방한 양성자 펌프 억제제의 종류에 따라 세분화하여 분석을 하였다. <표 4-6> 12개월간 클로피도그렐을 유지하면서 4주 이상 양성자 펌프 억제제를 투약하였던 1,219 명의 환자 중에서 외래 추적관찰 기간 중에 4주 이상의 양성자 펌프 억제제 처방이 발생한 총 건수는 1,371건이었다.

4 주 이상 오메프라졸 처방이 발생한 67명의 대상자에서 9명(13.4%)이 뇌졸중을 주진 단으로 하는 입원이 사건이 발생하였고, 4 주 이상 에소메프라졸 처방이 발생한 280명의

대상자에서 50명(17.9%)이 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건이 발생하였다.

4 주 이상 판토프라졸 처방이 발생한 469명의 대상자에서 82명(17.5%)이 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건이 발생하였다. 4 주 이상 라베프라졸 처방이 발생한 360명의 대상자에서 58명(16.1%)이 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건이 발생하였다.

4 주 이상 텍스란소프라졸 처방이 발생한 177명의 대상자에서 32명(18.1%)이 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건이 발생하였으며, 4 주 이상 텍스란소프라졸 처방이 발생한 18명의 대상자에서 12명(11.1%)이 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건이 발생하였다.

오메프라졸을 투약하는 환자에 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건 9 건 중에서 2 명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 오메프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 0.334 (95 % 신뢰구간 0.476-2.342)이었다. 오메프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 2 건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.036 (95 % 신뢰구간 1.343-3.087) 로 나타났다.

에소메프라졸을 투약하는 환자에 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건 50건 중에서 21명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 에소메프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 0.898 (95 % 신뢰구간 0.369-2.185)이었다. 에소메프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 6 건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.184 (95 % 신뢰구간 0.528-2.653) 으로 나타났다.

토프라졸을 투약하는 환자에 급성 심근경색을 주진단으로 하는 입원 사건 82건 중에서 40명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 판토프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.568 (95 % 신뢰구간 1.465-4.500)이었다. 판토프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후

4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 7건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 2.535 (95 % 신뢰구간 1.474-4.361) 로 나타났다.

라베프라졸을 투약하는 환자에 급성 심근경색을 주 진단으로 하는 입원 사건 492건 중에서 197명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 라베프라졸 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.042 (95 % 신뢰구간 0.546-1.989)이었다. 라베프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 5건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 1.142 (95 % 신뢰구간 0.546-1.989) 로 나타났다.

란소프라졸을 투약하는 환자에 급성 심근경색을 주 진단으로 하는 입원 사건 32건 중에서 11명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다. 란소프라졸을 병용 투약하고 있던 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 0.582 (95 % 신뢰구간 0.222-1.527)이었으며, 통계학적으로 유의미하게 사건 발생 위험도를 증가시키지는 않았다. 란소프라졸 투약이 종료된 시점에서 이후 4 주의 약제효과 잔류기간 동안에 5건의 사건이 발생하였고, 이 기간을 병용투약 기간으로 포함하였을 때, 병용투약으로 인한 위험이 있는 기간 중의 약제 상호작용으로 인한 사건 발생 위험도는 0.871 (95 % 신뢰구간 0.338-2.244) 로 나타났다. 약제효과 잔류기간을 병용투약기간으로 포함하는 경우에도 통계학적으로 유의미하게 사건 발생 위험도를 증가시키지는 않았다.

텍스란소프라졸을 투약하는 환자에 급성 심근경색을 주 진단으로 하는 입원 사건 2건 중에서 2명의 환자는 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 있던 시점에서 사건이 발생하였다 다만 병용투약하지 않은 기간중에 발생한 사건이 없으므로 비교위험도를 계산할 수는 없었다.

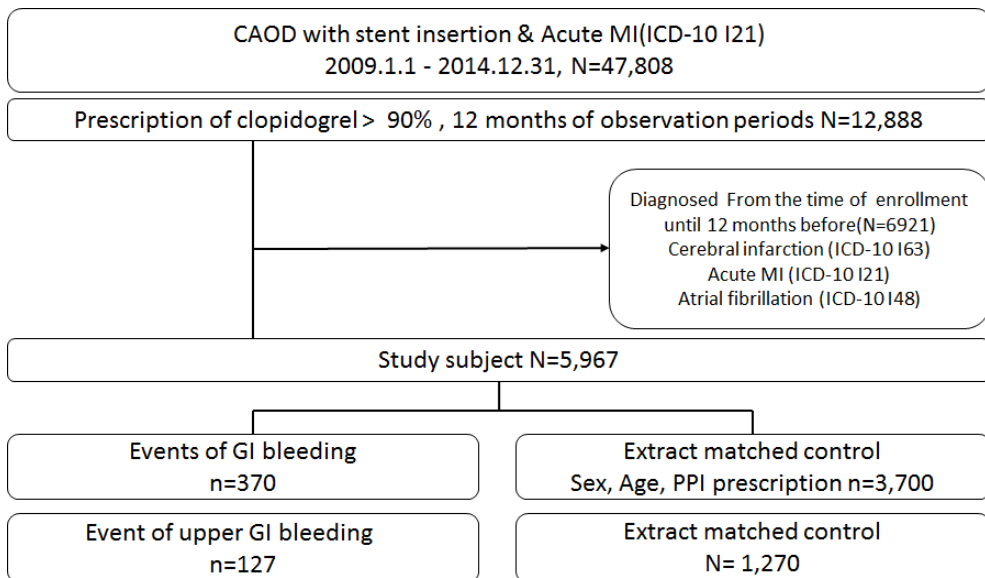
<표 4-6> 양성자 펌프 억제제 종류별 병용투약 기간 중의 사건발생 위험

Types of PPI		Number of events	RR (95% CI)
omeprazole N=9	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	7	1.000 (reference)
	Overall	2	0.334 (0.476-2.342)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	5	1.000 (reference)
	risk periods	4	1.047(0.130-8.406)
esomeprazole N=50	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	29	1.000 (reference)
	Overall	21	0.898 (0.369-2.185)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	23	1.000 (reference)
	risk periods	27	1.184 (0.528-2.653)
pantoprazole N=82	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	42	1.000 (reference)
	Overall	40	2.568 (1.465-4.500)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	35	1.000 (reference)
	risk periods	47	2.535 (1.474-4.361)
rabeprazole N=58	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	39	1.000 (reference)
	Overall	19	1.108 (0.548 -2.242)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	32	1.000 (reference)
	risk periods	24	1.142 (0.546-1.989)
lansoprazole N=32	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	21	1.000 (reference)
	Overall	11	0.582 (0.222-1.527)
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	16	1.000 (reference)
	risk periods	16	0.871 (0.338-2.244)
dexlansoprazole N=2	RR of PPI exposed periods (PPIs co-prescribed periods only)		
	PPI unexposed	0	1.000 (reference)
	Overall	2	NA
	RR of risk periods (included PPIs washout periods)		
	non-risk periods	0	1.000 (reference)
	risk periods	2	NA

## 제4절 병용투약으로 인한 위장관 출혈 예방효과 - 환자교차 분석

제 1절 의 연구 대상자 선정과정에 따라 최종적으로 5,967 명의 대상자를 12개월 동안 추적 관찰하였으며 이들 중 370명 (6.20%)의 환자에서 위장관 출혈로 정의되는 사건이 발생하였다.

연구 대상자중 성별 및 연령 양성자 펌프 억제제를 투약하였는지를 조사하여 실험군 (Case)과 매칭하였으며, 위장관 출혈이 발생하지 않은 10 배수의 환자를 추출하여 대조군으로 하여 분석을 진행하였다. [그림 4-2]



[그림 4-2] 연구 대상자 선정과정 순서도 (위장관 출혈)

전체 5,967명의 연구대상자의 127명 (2.12%)의 환자에서는 상부위장관 출혈로 정의되는 사건이 발생하였으며, 상부위장관 출혈이 발생하지 않은 10 배수의 환자인 1,270명을 추출하였다.

관찰시점으로부터 3~6개월 전에는 양성자 펌프 억제제의 병용투약을 하지 않다가 0~3개월 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 처방받아 투약한 대상자는 그룹 1로 기술하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자 127명중 4명 (3.2%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 환자 1,270명중 43명(3.4%)이었다. 해당하는 투약형태의 그룹 1(non-prescription to co-prescription group)에서 상부 위장관 출혈 발생 위험도를 1로 하여

다른 그룹과 비교하였다.

관찰시점으로부터 3~6개월 사이에 양성자 펌프 억제제의 병용투약하고 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하고 대상자는 그룹 2(co-prescription to co-prescription group)로 분류하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자 127명중 17명 (13.4%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 매칭된 대조군 환자 1,270명중 115명 (9.1%)이었다. 그룹1과 비교하였을 때 그룹2에서 상부위장관 출혈의 오즈비는 1.03 (95% 신뢰구간 0.91-1.16)이었으며 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험을 높이거나 낮추지 않았다.

관찰시점으로부터 3~6개월 사이와 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하지 않았던 대상자는 그룹 3 (non-prescription to non-prescription group)로 분류하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자 127명중 93명 (73.2%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 매칭된 대조군 환자 1,270명중 1,082명 (88.8%)이었다. 그룹1과 비교하였을 때 그룹 3에서, 상부위장관 출혈이 발생할 오즈비는 1.03 (95% 신뢰구간 0.93-1.13)이었으며 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이지 않았다.

관찰시점으로부터 3~6개월 사이에 양성자 펌프 억제제의 투약하였으나, 0~3개월 이전의 시점에 양성자 펌프 억제제를 병용 투약하지 않았던 대상자를 그룹 4 (Co-prescription to non-prescription group)로 분류하였고, 위장관 출혈이 발생한 환자 127명중 13명 (10.2%)이었고 위장관 출혈이 발생하지 않은 매칭된 대조군 환자 1,270명중 60명 (4.7%)이었다. 그룹1과 비교하였을 때 그에서, 상부위장관 출혈이 발생할 오즈비는 1.15 (95% 신뢰구간 0.88-1.17)이었으며 통계학적으로 유의미하게 출혈의 위험비를 낮추거나 높이지 않았다.

<표 4-7> 양성자 펌프 억제제 투약 형태에 따른 출혈 발생 위험비

3 to 6 months ago	0 to 3 months ago	Number of case	Number of control	OR	95% CI	P-value
non prescription	Co-prescription	4 (3.2)	43 (3.4)	1.00 (reference)		
Co-prescription	Co-prescription	17(13.4)	115(9.1)	1.03	0.91-1.16	0.64
non prescription	non prescription	93(73.2)	1052(82.8)	1.03	0.93-1.13	0.61
Co-prescription	non prescription	13(10.2)	60(4.7)	1.15	0.88-1.17	0.84

## 제5절 병용투약으로 인한 심근경색 발생위험과 위장관 출혈 예방 효과 - CDM 분석

본원에 구축된 CDM을 이용하여 본 연구의 모집기간인 2009년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 본원에서 급성 심근경색 또는 관상동맥 질환으로 스텐트 삽입술을 시행한 대상자를 검색하였으나 연구 방법에 기술한 Concept set으로는 자료를 검색하는 것이 불가능 하였다.





# 제5장

## 고찰

제1절 연구의 의의	67
제2절 뇌혈관 질환자에서의 결과 고찰	67
제3절 관상동맥 질환자의 결과 고찰	71
제4절 연구의 강점과 제한점	74
제5절 정책제언	76
제6절 결론	77



# 제5장 고찰

## 제1절 연구의 의의

본 연구를 통해 양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐의 병용투약에 의한 위험도와 이득을 분석하였고 이전의 연구결과와 유사하게 병용투약으로 인한 위험을 확인할 수 있었다. 다만 병용투약으로 인한 이익과 관련하여서는 약제의 병용투약으로 인한 이득은 확인할 수 없었다.

그러므로 본 연구결과와 고찰을 통해 몇 가지 정책제안이 이루어질 수 있을 것으로 판단된다.

## 제2절 뇌혈관 질환자에서의 결과 고찰

양성자 펌프 억제제와 클로피도그렐의 병용투약이 클로피도그렐의 활성화된 대사체의 전환을 늦추고 이것이 혈소관의 기능 (aggregation or function)을 저해하는 효과를 감소시킨다는 병용투약의 기전은 잘 알려져 있다. 개개인에서 CYP2C19 유전자형은 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제 투약 대한 약제 투약효과를 결정하게 된다.<sup>29,36</sup>

이전의 메타분석에서 1개 또는 이상의 효소활성도가 낮은 CYP2C19 대립유전자 (alleles) 쌍을 가지는 poor metabolizer 와 Intermediate metabolizer 에서 동량의 클로피도그렐을 복용함에도 대사산물의 농도가 낮아 혈소관 억제력이 저하되어 상대위험도 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), 작은 연구 집단에 한정된 결과임을 명시하였다. 연구 집단의 크기를 늘려서 재분석하면 이러한 효과는 감소된다고 보고하였고, CYP2C19 유전형이 Clopidogrel 투약효과를 가감하여 심혈관계 질환이나 출혈의 위험성을 높이지는 않는다고 보고하였다. (P>0.05).

아시아인에서 CYP2C19 유전자형은 서양인에 비하여 poor metabolizer의 표현형이 많은데, 조사한 대상자가 많지는 않지만 한국인에서도 poor metabolizer의 표현형은

12.6%로 보고되었다.<sup>37</sup> 아시아인에 준하여 우리나라 인구집단에서도 poor metabolizer의 표현형이 많아 클로피도그렐을 복용하고 있는 대상자 중 활성화된대사산물의 전환이 늦어지는 인구 비율이 많고, 혈소판의 응집능력 또는 기능을 저해하는 효과를 나타내지 못하게 됨으로서 심혈관계 사건 발생 위험성을 높인다는 가설이나, 더 나아가 양성자 펌프억제제의 투약이 경쟁적인 대사과정을 거치므로 클로피도그렐이 활성화된 대사산물의 전환이 더 심각하게 늦춰지고 최종적으로 두 약제의 병용투약으로 인한 상호작용이 최종적으로 클로피도그렐의 효능을 억제하거나 낮추어 환자에서 유의미한 증상이나 질환을 유발하여 임상적인 문제를 유발하게 되는가는 추가적인 연구를 통해 밝혀야 할 부분이며, 병용투약으로 인한 위험이 병용투약으로 인한 이득을 상회하는가에 대한 부분도 분석을 통해 답변되어야 하는 질문으로 판단된다.

클로피도그렐의 투약을 유지하는 것이 뇌졸중의 이차적인 예방에 도움이 된다는 것은 잘 연구된바 있고<sup>38</sup> 관상동맥 질환자에서 스텐트 시술 후 6개월 급성관상동맥 증후군 12개월간은 아스피린과 함께 클로피도그렐의 투약을 유지할 것이 권고되고 있다.<sup>39,40</sup> 저자들의 이전의 연구에서는 60개월간 클로피도그렐을 유지하였던 대상자들을 선정하였는데 관상동맥질환 환자의 경우에 있어서는 12개월간 투약을 유지하였다가 클로피도그렐의 투약 중단될 수 있기 연구 대상자 선택이 편향(bias)이 되어있을 수 있을 것으로 판단하였다. 그러므로 본 연구에서는 연구 등록 시점에서부터 12개월간 클로피도그렐의 투약을 유지하고 있던 대상자들로 한정하였다.

연구 관찰기간인 12개월간 뇌졸중에 의한 뇌졸중을 경험한 연구 대상자 중에서 양성자 펌프 억제제 병용 투약군에서 1,448명, 비투약군에서는 13,349명으로, 70,356명의 연구대상자 중 14,797명이 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원이 발생하였는데, 이는 전체 연구 대상자 21.0%에 해당한다. 이전의 연구에 의하면 뇌졸중에 의한 재발율의 경우 1년 이내 11%, 5년 이내에 26%의 환자가 재발을 경험하는 것으로 되어 있는데<sup>41,42</sup> 본 연구에서는 뇌졸중을 주진단으로 하는 입원을 뇌졸중의 재발로 정의하였으므로 뇌졸중 재발의 위험이 과대 평가되었을 가능성이 있다.

코호트 분석에서는 양성자 펌프 억제제를 병용투약이 오히려 뇌졸중의 재발을 경험할 위험도를 낮추고 아스피린을 병용 투약하는 것이 뇌졸중의 재발을 경험할 위험도를 낮추는 것으로 분석되었는데, 아스피린을 병용 투약하였던(투약이 필요하였던) 대상자들이 재발의 위험성이 높은 집단이었을 가능성으로 인하였을 가능성이 있을 것으로 판단된다.

이전의 코호트 분석들을 종합하여 분석한 메타분석에서는 뇌졸중환자에서 양성자 펌

프 억제제와 클로피도그렐의 병용투약에 대한 22개의 연구 (12개의 무작위 배정연구와 10개의 코호트 연구), 총 131,714 명의 대상자가 분석되었다. 두 약제의 병용투약이 뇌졸중의 재발 위험도 (risk ratio, 1.74; 95 % 신뢰구간 1.41-2.16), 뇌졸중/ 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 증가시켰다고 보고한바 있다.<sup>18</sup>

본 연구 결과에서 코호트 분석에서는 오히려 양성자 펌프 억제제를 병용투약 하는 것이 뇌졸중 재발의 위험도를 높이는 것으로 보고되어 상반된 결과가 도출되었는데 이전의 메타 분석에 이용된 연구 대부분에서는 양성자 펌프 억제제가 클로피도그렐을 투약한 기간 거의 대부분에 걸쳐 복용되었는데, 본 연구에서는 임의로 4주이상의 약제를 처방받은 대상자들을 양성자 펌프 억제제 투약군으로 정의하였고 4주이상 투약한 환자가 전체 환자의 10% 내외로 비교집단인 클로피도그렐 단독 투약군과의 집단 크기 차이로 해당하는 결과가 도출되었을 가능성과 실제로 4주이상의 병용투약이 약제 상호작용을 유발할 수 있는 유의미한 기간의 병용투약이 아니었을 가능성도 있다고 추정된다.

이러한 제한점을 극복하고자 추가적으로 진행한 자기 자신 대조분석을 추가적으로 시행하였으며, 11.7개월의 클로피도그렐 투약기간동안 양성자 펌프 억제제를 복용한 기간의 평균은 12.7주였다. 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 기간과 비교할 때 양성자 펌프 억제제를 병용 투약한 기간 중에 뇌졸중이 재발할 가능성이 2배 가량 높다는 것을 확인할 수 있었으며, 또한 이러한 약제 상호작용으로 인한 뇌졸중 재발의 위험성은 투약기간이 길어질수록 높아지는 것도 확인할 수 있었다.

특이할 만한 점은 양성자 펌프 억제제를 투약하게 된 진단기준에 따라 나누어 분석하였을때 위식도 역류질환의 진단명으로 투약한 대상자에서는 병용투약기간 중에 뇌졸중 재발의 위험성이 증가함을 확인할 수 있었으나, 위궤양이나 십이지장궤양과 같은 소화성 궤양을 진단받고 양성자 펌프 억제제를 투약한 경우에는 뇌졸중 재발의 위험성이 높아지지 않는다는 점이다. 흥미롭게도 이전의 연구에서는 소화성 궤양환자에서 뇌졸중의 재발의 위험도가 높다는 연구 보고가 있었다.<sup>43,44</sup> 해당연구에서 헬리코박터 파일로리나 비스테로이드성 진통소염제의 복용의 위험인자외에 소화성 궤양환자에서 고혈압 환자의 비율이 높거나 경제적으로 취약한 계층이 포함되어 뇌졸중의 재발 가능성이 높을 수 있을

것으로 추정한 바 있다.

위식도 역류질환에서 양성자 펌프 억제제의 투약은 증상조절과 합병증의 예방에 있다. 그러나, 미란성 식도염을 동반하지 않은 환자에서 소화기관의 기질적인 이상이 없고 증상조절을 목적으로 양성자 펌프 억제제를 투약하는 경우가 있을 것으로 판단되며, 임상현장에서 아스피린과 클로피도그렐의 투약으로 인한 소화기계 증상을 예방할 목적으로 투약하였던 경우도 있을 것으로 판단된다. 게다가 최근의 위식도 역류질환의 진단 및 치료 권고안에서 경험적으로 양성자 펌프 억제제를 투약하고 약제 반응에 따라 진단할 수 있음을 기술하고 있다.<sup>3</sup>

그러므로 위식도 역류질환 진단명에 준하여 투약이 된 경우는 경험적인 투약과 투약반응을 살피기 위해서 투약한 경우도 포함되어 있을 수 있다고 판단된다. 환자의 증상을 조절할 목적으로 약제를 투약하는 것이 필요할 수는 있으나, 뇌졸중으로 클로피도그렐을 투약하고 있는 환자에서 기질적인 이상소견이 없는 위식도 질환에서 증상조절을 목적으로 양성자 펌프 억제제를 투약하는 경우에는 조금 더 신중을 기울일 필요성이 있다고 판단된다.

양성자 펌프 억제제의 종류에 따라 시행한 하위분석에서 오메프라졸과, 오메프라졸의 거울상 이성질체(S-isomer)인 에소메프라졸(eso-meprazole) 이론적으로는 가장 높은 위험도를 보일 것으로 예측하였다. 발생 수가 적어 정확한 평가가 어려운 dexlansoprazole을 제외하고는 실제로 에소메프라졸(eso-meprazole)이 병용투약기간중의 뇌졸중 발생 위험도는 2.754로 가장 높게 평가 되었다. 특이할 만한 점은 라베프라졸의 경우 CYP2C19를 통한 대사과정을 거치지 않기 때문에 상호작용이 거의 없는 것으로 알려져 있다. 그러나 타 양성자 펌프 억제제와 비교하여 볼때 병용투약 기간중의 뇌졸중 위험도가 저명하게 낮지 않았다. 란소프라졸에서 병용투약기간중의 뇌졸중 발생위험도는 1.326으로 가장 낮게 나타났다.

이차 결과지표인 상부 위장관 출혈과 관련하여서 위장관 출혈이 발생하면 출혈이 발생한 시점으로부터 시작하여 이후의 기간 동안 양성자 펌프 억제제를 처방 받게 될 가능성이 높으므로 환자-교차 설계(Case crossover design)의 분석으로 연구를 진행하였는데, 해당 분석에서 증명하고자 하였던 가설은 상부 위장관 출혈이 발생하는 시점으로부터 3개월 이내의 이전 시점까지 양성자 펌프 억제제를 처방 받은 빈도가 그 이전 3에서 6개월 이전의 시점보다 낮을 것이라는 가정이었다.

양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 위장관 출혈의 예방효과가 있다면 위장관 출혈

사건 이전의 3개월 이전 시점에 높은 빈도로 약제 처방 발생과 사건이 발생하지 않는 것에 관련성이 있다고 추정하였으므로 본문에서 그룹 1 (non-prescription to Co-prescription)에서 위장관 출혈의 빈도가 가장 낮을 것으로 판단하였다. 실제로 상부위장관 출혈이 발생하였던 875명중에서 그룹1의 형태로 양성자 펌프 억제제를 처방받은 대상자의 수가 가장 적었는데, 출혈이 발생하지 않았으면서 동일한 형태의 약제 처방력을 가진 대상자와의 비율을 기준으로 그룹2, 3, 4와 비교하였을 때 출혈발생의 위험비는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 해당하는 분석방법에 근거하여 뇌졸중 환자에서 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제의 병용투약의 상부위장관 출혈 발생 위험도를 낮추지는 못하는 것으로 결론 지었다.

### 제3절 관상동맥 질환자의 결과 고찰

연구 관찰기간인 12개월간 심근경색 또는 관상동맥 스텐트 시술을 받은 연구 대상자 중 양성자 펌프 억제제 병용 투약군에서 208 명, 비투약군에서는 804 명으로 4,751명의 연구대상자 중 1,012(16.9%) 명이 급성 심근경색을 진단단으로 하는 입원이 발생하였는데, 이는 전체 연구 대상자 16.9% 에 해당한다. 심근경색을 진단받은 대상자에서 심근경색이 1년이재 재발할 확률은 5.6%,<sup>45</sup> 스텐트 혈전증 (Stent thrombosis)는 약물방출 스텐트의 경우 1.6%정도<sup>46</sup> 이므로 본 연구에서 심근경색의 위험이 과다 평가 되었을 가능성이 있다.

부분적인 연구보고들을 살펴볼 때 클로피도그렐을 투약하고 있는 환자에서 오메프라졸을 병용 투약하는 것이 심혈관 질환 환자에서 심혈관계 질환의 위험성을 높이지 않으며, 위장관 출혈과 관련된 사건은 감소시킬 수 있다고 보고된 바 있다.<sup>23</sup> 다만 관상동맥 중재술을 받은 대상자에서 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 인한 상호작용에 대한 메타분석에서는 11개의 연구의 84,729명을 대상으로 하여 분석하였는데, 병용 투약하는 경우 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 thrombosis) 상대위험도 1.38 (95 % 신뢰구간 1.13-1.70) 로 보고하였다. 결론적으로 PPIs와 Clopidogrel을 병용투약은 관상동맥 중재술을 시행받은 대상자에서 심혈관계 합병증의 위험도를 높인다고 보고하였다.<sup>47</sup>

물론 이전의 연구 방식과는 다소 차이가 있으나, 본 연구에서도 뇌졸중 환자에서 급성



심근경색이나 관상동맥 스텐트 시술을 받은 대상자에서 클로피도그렐을 지속적으로 투약하였을 것으로 판단되는 대상자들을 선정하였으며, 양성자 펌프 억제제를 처방받은 기간 중에 주요심혈관계 사건이 발생할 가능성이 단독으로 투약한 기간에 비해 증가한다는 결론은 이전의 연구 결과와 잘 부합한다고 판단된다. 코호트 비교연구와 자기 자신 대조연구의 연구 디자인을 포함한 보고에서 영국의 심혈관 질환자 코호트에서는 환자 대조군 연구 설계상 병용투약이 연구 심혈관계 위험을 1.37배가량 높이지만 자기 자신 대조분석에서는 병용투약 기간중의 심근경색이나 심질환 관련된 사망과 관련한 상대위험도를 0.75 (95 % 신뢰구간 0.55-1.01)로 보고하면서 통계학적인 유의미한 위험상승을 확인할 수 없었다고 분석하기도 하였다.<sup>48</sup>

본 연구 결과에서 코호트 분석에서는 양성자 펌프 억제제를 병용투약 하는 것이 급성 심근경색의 발생 위험도를 높이지 않는 것으로 보고되었다. 마찬가지로 이전의 메타 분석에 이용된 연구 대부분에서는 양성자 펌프 억제제가 클로피도그렐을 투약한 기간 거의 대부분에 걸쳐 복용되었는데, 본 연구에서는 임의로 4주 이상의 약제를 처방 받은 대상자들을 양성자 펌프 억제제 투약군으로 정의하였기에 4주이상의 병용투약이 약제 상호작용을 유발할 수 있는 유의미한 기간의 병용투약이 아니었을 가능성도 있다고 추정된다. 한편 뇌졸중 분석에와 마찬가지로 아스피린을 병용 투약하였던(투약이 필요하였던) 대상자들이 심근경색의 위험성이 높은 집단이었을 가능성이 있다고 판단된다.

마찬가지로 코호트 연구의 제한점을 극복하고자 추가적으로 진행한 자기 자신 대조분석을 추가적으로 시행하였으며, 11.9개월의 클로피도그렐 투약기간 동안 양성자 펌프 억제제를 복용한 기간의 평균은 17.3주였다. 뇌졸중 환자군에 비하여 4-6주가량 더 처방된 것을 알 수 있었다. 클로피도그렐을 단독으로 투약하고 있던 기간과 비교할 때 양성자 펌프 억제제를 병용 투약한 기간 중에 급성심근경색이 발생할 가능성이 1.5 배 가량 높다는 것을 확인할 수 있었으며, 또한 이러한 약제 상호작용으로 인한 급성심근경색이 발생할 위험성은 투약기간이 길어질수록 높아지는 것도 확인할 수 있었다.

뇌졸중과 다른 특이할 만한 점은 양성자 펌프 억제제를 투약하게 된 진단기준에 따라 나누어 분석하였을 때 위식도 역류질환의 진단명으로 투약한 대상자에서는 병용투약기간 중에 뇌졸중 재발의 위험성보다 위궤양이나 십이지장궤양과 같은 소화성 궤양을 진단받고 양성자 펌프 억제제를 투약한 경우에는 급성심근경색이 발생할 위험성이 더 높게 보고되었다는 점이다. 마찬가지로 소화성 궤양으로 입원치료를 받았던 환자에서 심근경

색의 위험이 높아진다는 보고<sup>49</sup> 를 살펴 볼 때 소화성 궤양환자에서도 양성자 펌프 억제제 역 사용할 때 주의를 기울여야 할 것으로 판단된다.

양성자 펌프 억제제의 종류에 따라 시행한 하위분석에서 이론적으로 가장 높은 위험도를 보일 것으로 추정하였던 오메프라졸과, 에소메프라졸 (eso-meprazole)의 경우는 급성심근경색이 발생할 위험도를 증가시키는 경향을 확인할 수 없었다. 마찬가지로 판토프라졸을 제외하고는 관상동맥환자에서 급성 심근경색의 발생위험을 증가시키지는 않았다. 우리나라에서 판토프라졸의 경우 클로피도그렐과의 상호작용이 없어 항혈전효과를 감소시키지 않는다고 보고한바<sup>50</sup> 있으며, 해외의 연구에서도 판토프라졸의 약물 상호작용이 없다는 것을 보고한바 있는데<sup>51</sup> 본연구의 결과에서만 유독 판토프라졸의 약물 상호작용으로 인한 것으로 판단되는 위험도가 높게 측정된 것이 판토프라졸을 복용한 집단의 우연한 특성일 가능성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

뇌졸중 환자 집단에서와 마찬가지로 이차 결과지표인 상부 위장관 출혈과 관련하여서 위장관 출혈이 발생하면 출혈이 발생한 시점으로부터 시작하여 이후의 기간 동안 양성자 펌프 억제제를 처방 받게 될 가능성이 높으므로 환자교체 설계(Case crossover design)의 분석으로 연구를 진행하였는데, 해당 분석에서 증명하고자 하였던 가설은 상부 위장관 출혈이 발생하는 시점으로부터 3개월 이내의 이전 시점까지 양성자 펌프 억제제를 처방 받은 빈도가 그 이전 3에서 6개월 이전의 시점보다 낮을 것이라는 가정이었다.

양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 위장관 출혈의 예방효과가 있다면 위장관 출혈 사건 이전의 3개월 이전 시점에 높은 빈도로 약제 처방 발생과 사건이 발생하지 않는 것에 관련성이 있다고 추정하였으므로 본문에서 그룹 1 (non-prescription to Co-prescription)에서 위장관 출혈의 빈도가 가장 낮을 것으로 판단하였다. 실제로 상부 위장관 출혈이 발생하였던 127명중에서 그룹1의 형태로 양성자 펌프 억제제를 처방받은 대상자의 수가 가장 적었는데, 출혈이 발생하지 않았으면서 동일한 형태의 약제 처방력을 가진 대상자와의 비율을 기준으로 그룹2, 3, 4와 비교하였을 때 출혈발생의 위험비는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 해당하는 분석방법에 근거하여 심근경색 환자에서도 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제의 병용투약의 상부위장관 출혈 발생 위험도를 낮추지는 못하는 것으로 결론 지었다.

## 제4절 연구의 강점과 제한점

본 연구는 코호트 연구 설계와 자신 대조 환자군 연구(self-case control series)의 연구방법을 모두 적용하여 양성자 펌프억제제와 클로피도그렐의 약물 상호작용으로 인한 위험을 분석하였고, 환자 교차설계를 이용하여 양성자 펌프억제제와 클로피도그렐 병용투약의 이득을 확인한 연구로서 그 강점이 있다. 그러므로 본 연구는 병용투약의 이득과 위험을 동시에 평가함으로써 병용투약을 권고할 것인지 지양하도록 권고할 것인지에 대한 근거를 마련하였다는 데에 그 의의가 있을 것으로 판단된다.

두번째로 본연구의 연구 대상자에서 장기간 투약이 아닌 12개월 간의 관찰기간으로 한정하여 연구를 진행하였는데 뇌졸중과는 달리 심근경색이나 관상동맥 스텐트 삽입술을 시행한 환자에서 권장되는 클로피도그렐의 투약기간이 12개월임을 감안할 때 거의 대부분의 환자를 연구에 포함시킬 수 있다는 것이 장점이라고 판단된다. 게다가 뇌졸중 환자에서는 뇌졸중이 재발할 위험만을 평가하였으며 관상동맥 환자에서는 급성 심근경색이 발생할 위험만을 평가하였기에 그 의의가 있다고 판단된다.

세 번째로 양성자 펌프 억제제 처방과 관련된 진단명과 양성자 펌프 억제제의 종류별로 나누어 분석한 것은 약제를 처방하는 의사의 판단에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

네번째로 지금까지 자기 자신 대조 환자군 연구는 대부분 백신이나 단일약제의 노출과 사건의 발생이 관련이 있음을 분석하는 형태였는데, 본 연구에서는 연구 대상자를 선정하는 과정에서 클로피도그렐을 추적관찰 기간 동안 지속적으로 처방 받은 대상자만을 선정하여 분석여 약물 상호작용에 대한 분석을 실시하였는데, 본 연구를 통해서 다른 약제의 약물 상호작용연구 설계에 기반이 될 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서 CDM을 이용한 분석을 시도하고자 하여 연구 방법론에서 다룬바와 같이 공단 청구데이터 추출을 목적으로 하는 조작적 정의에 따라 Concept set를 구성하고 자료 추출을 시도하였다. 최초 연구 계획상으로는 여러기관에서 CDM을 이용하여 코호트를 정의하고 자료 추출하여 각 기관별로 자료를 비교하는 것을 계획하였으나, COVID-19 범발(pandemic)으로 타기관의 연구자와 협업에는 제한이 있었다. 또한 해당하는 CDM플랫폼인 ATLAS의 유저 인터페이스가 사용자 친화적이지 않아 코호트 구성하여 자료를 추출하기 위하여 프로그램 언어를 이용하여야 한다는 문제점이 있다는 것을 확인하였다. 연구자의 어려움을 느끼게 하는 두 번째 제한점으로는 CDM을 이용하여 특정

질환자를 추출할 때 특정 질환자가 전수 추출되지 않는다는 점이다. 이는 CDM이 구축되어 있으나 각 기관별로 모든 환자의 데이터가 맵핑되어 있지 않은 것으로 판단된다. 예를 들어 특정 진단명이나 시술명에 해당하는 Concept가 의학자가 흔히 사용하는 용어와 다른 명칭으로 매칭되어 있는 경우가 많고 이마저도 완벽하게 매칭되어 있다고 판단되지 않는다. CDM을 이용하여 분석에 실패한 또다른 요인으로는 공단 청구 데이터를 가지고 시행한 연구로서 최초 연구의 대상이 될수 있는 대상자 중에서 본 연구의 관심 사건 뇌졸중 또는 심근경색의 발생율이나 위장관 출혈의 발생율 자체가 매우 작은 비율로 일어난다는 점일 것이다.

본 연구의 제한점은 여전히 존재한다. 먼저 조작적 정의에 의하여 재발을 정의하였는데 실제로 이것이 의학적인 의미에서 재발을 의미하는 지는 명확하지 않을 수 있다고 판단된다. 고찰에서 언급한 것 과 같이 본연구에서 재발로 정의된 사건의 발생빈도가 이전에 알려진 뇌졸중의 재발 빈도나, 심근경색또는 관상동맥 질환자에서의 급성심근경색의 발생 빈도보다 높게 측정되었기 때문이다.

두번째는 양성자 펌프 억제제의 병용투약기간을 임의로 4주로 정의하였는데 실제로 이 4주동안 병용투약으로 인한 사건이 발생할 수 있는 기간인지에 대한 의문이 있을수 있다. 이전의 대부분의 코호트 연구에서는 거의 대부분 클로피도그렐을 투약하고 있던 6개월가량 약제를 투약하였으므로 본 연구와는 달리 양성자 펌프 억제제의 투약기간이 길었다. 해당하는 연구에서도 병용투약으로 인한 위험도는 높지 않은 것으로 보고되었는데, 첫번째 제한점으로 인하여 이러한 위험도가 높게 평가되었을 가능성이 있을 수 있을 것으로 판단된다.

마지막으로는 아스피린의 병용투약으로 인한 위험을 본 연구의 분석만으로는 설명하는 것이 어렵다는 점이다.

## 제5절 정책제언

### 1. 클로피도그렐 양성자 펌프 억제제 병용투약 주의 환기 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. 본 연구에서도 클로피도그렐이 투약되고 있는 환자에서 양성자 펌프 억제제의 병용투약의 위험성과 이득을 밝히고자 이루어졌다.

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

평균연령이 상승함에 따라 한명의 환자가 다양한 만성질환으로 투약하게 되는데 여러 과의 전문의에게 진료 받게 되면서 의사는 환자가 복용하고 있는 약을 모두 파악하여 처방을 하기에는 대한민국의 의료 현실에서는 어려움이 있다. 게다가 짧은 진료시간으로 인하여 약제로 인해 발생 가능한 문제에 대하여 의료진이 모든 환자가 이해 가능한 수준에서 설명하기는 어려운 것이 사실이다. 그러나 중복된 약물이나 병용금지 약물이 처방·조제되고 이를 모른채 환자가 투약하여 약물 부작용에 노출될 가능성 항상 존재하며, 이러한 문제는 가볍게 인지되어서는 안될 것이다.

이러한 문제를 인식하고 건강보험심사평가원에서는 의약품안전사용서비스 (DUR)를 제공하고 있는데 동일한 약제가 중복 처방되지 않도록 할 목적과 병용투약시 그 부작용이 잘 알려진 병용투약 금지약제가 처방되지 않도록 하는 안전장치이다. 해당 서비스에서는 의약품 처방·조제 시 병용금지 등 의약품 안전성 관련 정보를 실시간으로 제공하여 부적절한 약물사용을 사전에 예방하기 위하여 의사 및 약사에게 환자가 처방받은 약제의 정보를 제공하고 있다. 실제로 이러한 전산화 의약품 사용평가 프로그램의 설치후 약제의 중복처방이 감소하였다는 보고<sup>52</sup>를 살펴볼 때 마련된 장치를 적극적으로 활용할 필요성이 있다고 판단된다. 이러한 의약품안전사용서비스 (DUR)를 통해 환자 스스로가 본인이 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.

### 3. 다제약물 처방과 약제 병용투약의 위험성에 대한 연구사업 지원

본 연구는 수많은 다제약물 처방의 위험 중에서 약제 상호작용과 관련하여 극히 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.

본 연구에서 시행된 대표적인 항혈전제와 양성자 펌프 억제제의 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.<sup>53-55</sup>

## 제6절 결론

국민건강보험공단 자료를 이용하여 클로피도그렐과 양성자 펌프 억제제의 병용투약으로 인한 위험성과 이득에 대하여 확인하였다. 뇌졸중 및 심근경색이나 관상동맥질환 환자에서 두 약제의 병용투약은 동일한 질환의 재발 위험도를 높일 수 있을 것으로 판단되며, 병용투약으로 인한 위장관 출혈의 위험을 낮추지는 않는 것으로 판단된다.



참고문헌





## 참고문헌

1. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018;3:231-241.
2. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *Journal of gastroenterology* 2016;51:751-767.
3. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG* 2005;100:190-200.
4. Documents ACoCFTFoEC, Abraham NS, Hlatky MA, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:2051-2066.
5. Richards DA. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of cimetidine and ranitidine. *Journal of clinical gastroenterology* 1983;5:81-90.
6. Campoli-Richards DM, Clissold S. Famotidine. *Drugs* 1986;32:197-221.
7. Price AH, Brogden RN. Nizatidine. *Drugs* 1988;36:521-539.
8. Howden C, Forrest J, Reid J. Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. *Gut* 1984;25:707-710.
9. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
10. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *New England Journal of Medicine* 2005;352:238-244.
11. Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG* 2016;111:1085-1086.

12. 이보람. 우리나라의 프로톤 펌프 억제제 사용 현황. 2013.
13. Begam RF, Ravikumar Y, Velmurugan R. Awareness about FDA announcement on voluntary recall of ranitidine among physicians and pharmacists in and around Chennai, India: a cross-sectional study. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021;7:1-7.
14. Monajjemzadeh F, Robertson TA. Influencing Factors in N-nitrosodimethylamine (NDMA) Impurity Detection in Ranitidine and Possible Reactivity of other Histamine H2 Receptor Antagonists. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 2021:1-9.
15. Nassar Y, Richter S. Proton-pump inhibitor use and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of bone metabolism* 2018;25:141-151.
16. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, et al. Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65:1969-1974.
17. Cheung KS, Chan EW, Wong AY, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67:28-35.
18. Malhotra K, Katsanos AH, Bilal M, et al. Cerebrovascular outcomes with proton pump inhibitors and thienopyridines: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018;49:312-318.
19. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *Jama* 2009;301:937-944.
20. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, et al. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120:2322-2329.
21. Van Boxtel OS, Van Oijen MG, Hagens MP, et al. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG* 2010;105:2430-2436.
22. Ng F-H, Lam K-F, Wong S-Y, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008;77:173-177.

23. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1909-1917.
24. Scott S, Sangkuhl K, Gardner E, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011;90:328-332.
25. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2021;109:1417-1423.
26. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thrombosis and haemostasis* 2009;101:714-719.
27. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *American heart journal* 2009;157:148. e1-148. e5.
28. Lozano I, Sanchez-Insa E, de Leiras SR, et al. Acute coronary syndromes, gastrointestinal protection, and recommendations regarding concomitant administration of proton-pump inhibitors (omeprazol/esomeprazole) and clopidogrel. *The American journal of cardiology* 2016;117:366-368.
29. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2004;95:2-8.
30. Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug metabolism reviews* 2003;35:99-106.
31. Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *The pharmacogenomics journal* 2016;16:113-123.
32. Céspedes-Garro C, Fricke-Galindo I, Naranjo MEG, et al. Worldwide interethnic variability and geographical distribution of CYP2C9 genotypes and phenotypes. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2015;11:1893-1905.
33. Hulot J-S, Collet J-P, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19\* 2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:134-143.

34. Reisinger SJ, Ryan PB, O'Hara DJ, et al. Development and evaluation of a common data model enabling active drug safety surveillance using disparate healthcare databases. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2010;17:652-662.
35. Overhage JM, Ryan PB, Reich CG, et al. Validation of a common data model for active safety surveillance research. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2012;19:54-60.
36. Horenstein RB, Madabushi R, Zineh I, et al. Effectiveness of clopidogrel dose escalation to normalize active metabolite exposure and antiplatelet effects in CYP2C19 poor metabolizers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2014;54:865-873.
37. Roh H-K, Dahl M-L, Tybring G, et al. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics* 1996;6:547-551.
38. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
39. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2018.
40. Levine G, Bates E, Bittl J, et al. 2016 ACC. AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Circulation* 2016;134:e123-55.
41. Flach C, Muret W, Wolfe CD, et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke* 2020;51:2435-2444.
42. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42:1489-1494.
43. Xu Z, Wang L, Lin Y, et al. The impacts of peptic ulcer on stroke recurrence. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018;27:2106-2111.
44. Xu Z, Wang H, Lin Y, et al. The Impacts of Peptic Ulcer on Functional Outcomes of Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019;28:311-316.

45. Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2012;5:532-540.
46. Buchanan GL, Basavarajaiah S, Chieffo A. Stent thrombosis: incidence, predictors and new technologies. *Thrombosis* 2012;2012.
47. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, et al. 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;17:1-11.
48. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *Bmj* 2012;345.
49. Sadr-Azodi O, Sundquist J, Ji J, et al. Risk of acute myocardial infarction and stroke after discharge from in-hospital care due to complicated and uncomplicated peptic ulcer disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011;23:461-466.
50. Choi YJ, Kim N, Jang I-J, et al. Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized controlled trial in Korea. *Gut and liver* 2017;11:504.
51. Ferreiro JL, Ueno M, Tomasello SD, et al. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2011;4:273-279.
52. 김상미, 손현순, 신현택. 3 차 의료기관에서 전산화의약품사용평가프로그램 설치 전후의 의약품처방 비교. *한국임상약학회지* 2011;21:14-21.
53. 정동극. DUR 사업의 성과와 과제. 2019.
54. 정수철. 의약품 사용평가 (DUR) 확대를 통한 의약품 부작용 보고 활성화 방안. *한국콘텐츠학회논문지* 2019;19:234-241.
55. 전혜숙. DUR 활성화를 위한 법제화 추진방향. 2019.



연구보고서 2020-20-020

## **본원의 CDM을 이용한 양성자 펌프 억제제와 clopidogrel 병용투약으로 인한 이득 및 위험에 대한 비교연구**

---

발행일	2022년 2월 28일
발행인	김성우
편집인	이천균
발행처	국민건강보험 일산병원 연구소
주소	경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원)
전화	031) 900-6977, 6985
팩스	0303-3448-7105~7
인쇄처	지성프린팅 (02-2278-2490)

---





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

## 본원의 CDM을 이용한 양성자 펌프 억제제와 clopidogrel 병용투약으로 인한 이득 및 위험에 대한 비교연구