



비판막성심방세동 환자에서 직접작용 경구용 항응고제 임상적 효과와 부작용 연구

홍지원[†] · 정민지[†] · 이숙향*

아주대학교 약학대학

(2021년 12월 9일 접수 · 2022년 3월 18일 접수 · 2022년 3월 21일 승인)

Clinical outcomes of direct-acting oral anticoagulants compared to warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation

Jiwon Hong[†], Minji Jung[†], and Sukhyang Lee*

College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 16499, Korea

(Received December 9, 2021 · Revised March 18, 2022 · Accepted March 21, 2022)

ABSTRACT

Background: Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is associated with ischemic stroke risk in the aging population. Observational studies have indicated beneficial effects of direct-acting oral anticoagulant (DOAC) against ischemic stroke compared to warfarin. This study aimed to investigate ischemic stroke incidence and bleeding risk in patients on DOAC therapy. **Methods:** Using the database of Korean Health Insurance Review and Assessment-Aged Patient Sample 2015, we conducted a retrospective cohort study. Study subjects with NVAF diagnosis and prescribed anticoagulants were enrolled. Propensity score (PS) matching by age, sex, comorbidities, and medications were used. The clinical outcomes were major adverse cerebro-cardiovascular events (MACCEs, ischemic stroke/systemic embolism, myocardial infarction, cardiac death) and bleeding events. A cox proportional hazard model analysis was performed to compare the outcomes with hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). **Results:** Total 4,773 elderly patients with NVAF were initially included. Four PS-matched groups including rivaroxaban vs. warfarin-only (n=1,079), dabigatran vs. warfarin-only (n=721), rivaroxaban vs. dabigatran (n=721), and switchers of warfarin to rivaroxaban vs. warfarin-only (n=287) were analyzed. Every group showed statistically similar results of MACCEs and bleeding events, except for the group of rivaroxaban vs. dabigatran. Rivaroxaban users showed higher risks of bleeding events than dabigatran users (HR 2.25, 95% CI 1.01-4.99). **Conclusion:** In the elderly patients with NVAF, efficacy and safety outcomes among oral anticoagulants including DOACs and warfarin were similar, while rivaroxaban are more likely to have higher bleeding risks than dabigatran. Further research using large size sample is needed.

KEYWORDS: Non-valvular atrial fibrillation, DOAC, MACCE, bleeding, warfarin

심방세동은 부정맥 중 가장 흔한 질병이다.¹⁻⁶⁾ 한국에서 심방세동의 유병률이 40세 이상 인구에서는 0.7%, 65세 이상에서는 2.1%로 추정된다. 심방세동은 뇌졸중의 위험요소 중 하나이다. 심방세동이 있을 경우 동리듬을 가진 성인에 비하여, 허혈성 뇌졸중이 발생할 위험은 5배 증가하고, 뇌졸중의 15-20%가 심방세동과 연관되어 있다고 알려져 있다.⁷⁾ 특히, 노인 환자가 전체 심방세동 환자의 거의 절반을 차지하고 있으며,

연령이 증가할수록 뇌졸중과 출혈의 위험이 높은 것으로 알려져 있다.^{5,7)} 그 중 비판막성심방세동의 경우 비판막성심방세동이 아닌 환자에 비해 허혈성 뇌졸중의 위험이 5배 더 높았다.¹⁾

미국심장병학회/미국심장학회/미국부정맥학회 (ACC/AHA/HRS) 가이드라인과 대한부정맥학회 2018년 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 지침에서 허혈성 뇌졸중의 위험도를 예측할 것을 권장한다.^{1,2,6,9)} 개별 심방세동 환자마다 뇌졸중 위험도가 모

[†]The first two authors contributed equally for this work.

*Correspondence to: Sukhyang Lee, PharmD, PhD, College of Pharmacy, Ajou University, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-3443, E-mail: suklee@ajou.ac.kr

두 다르기 때문에, 환자의 임상적 상황 등의 다양한 요인들을 통해 개별 환자의 뇌졸중 위험도를 예측하기 위해 CHA_2DS_2 -VASc 점수체계(심부전, 고혈압, 연령, 당뇨병, 뇌졸중/일과성 뇌허혈 발작, 혈관질환)가 널리 사용되고 있다. CHA_2DS_2 -VASc 점수가 2점 이상인 모든 남성 심방세동 환자와 점수가 3점 이상인 모든 여성 심방세동 환자에게 뇌경색 예방을 위해서 경구용 항응고제 치료가 권장된다. 판막질환을 가지고 있는 심방세동환자에서는 와파린이 권장되며, 비판막성 심방세동 환자에게는 직접작용 경구용 항응고제가 1차 권장된다.⁸⁾

항응고제 치료약물에는 와파린과 직접작용 경구용 항응고제가 있다. 와파린은 비판막성심방세동 환자의 뇌졸중 예방의 목적으로 오랜 기간에 걸쳐 사용되어 왔다.^{1,10)} 그러나 와파린은 병용약물 또는 음식과의 상호작용, 정기적인 혈액 검사를 통한 모니터링, 환자 개개인에 따른 용량 설정 등의 문제로 인해 사용에 어려움이 있었다.^{5,11)} 최근 ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapY) 임상시험 등의 결과를 바탕으로, 직접작용 경구용 항응고제(Direct-acting Oral Anticoagulant, DOAC)가 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방 적응증으로 승인되어 사용되고 있다.⁷⁾

대규모 후향적 관찰 연구에 따르면, 직접작용 경구용 항응고제는 와파린에 비해 뇌졸중과 전신색전증의 발생 빈도는 낮았으며, 주요 출혈 위험에 대해서는 낮거나 통계적으로 유의한 차이가 없는 결과를 나타내었다.^{12,13)} 직접작용 경구용 항응고제는 와파린 대비 뇌졸중과 전신 색전증 예방에 효과적이지만 출혈 위험성에서는 약물 별로 다르다는 것을 확인하였다. 또한, 와파린에서 직접작용 경구용 항응고제로의 변경을 직접 비교한 무작위 배정 임상시험이 없어 근거가 부족한 상황이다.

리바록사반은 비판막성심방세동 환자의 뇌졸중과 전신색전증의 예방 목적으로 2011년 11월에 FDA의 승인을 받았다. ROCKET AF연구결과, 리바록사반은 와파린에 비해 뇌졸중, 두개내 출혈, 치명적인 출혈 위험이 낮은 것을 확인했다.^{1,14)} 또한 XANTUS와 XANAP의 전향적 관찰 연구는 아시아-태평양 지역의 비판막성심방세동 환자에서 리바록사반 치료가 뇌졸중과 출혈의 발생을 낮추는 것을 확인했다.^{15,16)} 다비가트란은 비판막성심방세동 환자의 뇌졸중과 전신색전증의 예방 목적으로 FDA 승인(2010년 10월)을 받은 첫번째 DOAC이다. 미국에서 2010-2014년까지 비판막성심방세동 환자들에 관한 후향적 코호트 연구에서 다비가트란은 와파린에 비해 뇌졸중과 두개 내 출혈의 위험이 낮지만 위장관 출혈과 심근경색 위험이 더 높을 수 있다고 나타났다.¹⁾ 2009년 Connolly 등이 진행한 연구에서 110 mg의 다비가트란을 복용했을 때 와파린에 비해 뇌졸중 발생 빈도는 비슷했지만 출혈 부작용 발생 빈도

는 낮은 것으로 보고되었고, 150 mg의 다비가트란을 복용했을 때 와파린에 비해 출혈 위험은 비슷했지만 뇌졸중 발생률은 더 낮게 보고되었다.¹⁷⁾

이전의 임상시험은 서양인을 대상으로 진행한 연구였고, 한국인을 대상으로 한 심방세동 환자에서의 항응고제의 효과와 안전성에 대한 비교 연구가 부족한 실정이다. 또한, 최근 직접작용 경구용 항응고제의 사용이 증가함에 따라서, 본 연구는 비판막성심방세동 환자에서 와파린, 리바록사반, 다비가트란, 그리고 와파린에서 리바록사반으로의 변경의 환자를 구분하여 뇌졸중 예방 효과와 출혈 부작용을 한국인을 대상으로 후향적 평가를 하고자 진행하였다.

연구 방법

자료원 및 연구대상

건강보험심사평가원의 2015년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 고령환자데이터셋(HIRA-APS 2015)를 이용하여 추출한 비판막성심방세동 환자에 대해 후향적 코호트 연구를 수행하였다. 연구 대상은 비판막성심방세동 환자 중 항응고요법을 진행중인 65세 이상의 노인 환자로 2015년 3월 1일부터 2015년 11월 30일 사이에 와파린, 리바록사반, 다비가트란 처방을 받은 환자를 대상으로 정의하였다. 항응고제를 새롭게 시작하는 환자군을 선별하기 위해, 해당 연구군의 평균 항응고제 처방일수를 계산하였다. 평균 처방일수가 50일인 것을 기준으로, 2015년 3월 이전에 항응고제를 처방받은 환자를 제외하였다. 인덱스일자는 항응고제 약제 초기 처방일로 하였다. 인덱스일전 1월부터 인덱스일까지 환자의 정보에 제외기준을 적용하여 코호트를 선정하였다. 심방세동 환자(ICD-10 (International Classification of Diseases, Tenth Revision) code, I48) 중 주상병 및 부상병 진단 기록에서 판막질환(ICD-10 code, I05-08)과 판막 시술 이력(ICD-10 code, I34-39)이 있는 환자군을 제외하였다.

리바록사반, 다비가트란의 효과와 부작용을 와파린군과 비교하여 평가하고, 리바록사반과 다비가트란을 비교 평가하였다. 또한 와파린에서 리바록사반으로 변경군(WR, switcher of warfarin to rivaroxaban)과 와파린군을 비교 평가하였다.

기저질환 변수

기저질환 변수는 진단코드(ICD-10 code)를 기반으로 주진단 및 부진단 코드 기록을 기반으로 선별되었다. 연구대상군의 나이, 성별, 공존질환(고혈압, 당뇨, 심근경색, 심부전, 허혈성 뇌졸중/일과성 뇌허혈 발작, 말초혈관질환, 치매, 신질환, 만성 폐질환, 간질환, 암, 우울증, 응고장애와 빈혈, 알코올 중독, 위장관 출혈, 다른 부위의 출혈), CHA_2DS_2 -VASc 점수, 그리고 병용약물(고혈압 치료제, 고지혈증 치료제, 당뇨병 치료제, 디곡신, 항혈전제)를 평가하였다.

결과 변수

결과변수는 주요심뇌혈관사건(허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 심장사)와 출혈 부작용(두개 내 출혈, 위장관 출혈)을 관찰하였다. 심장사는 사망한 환자 중, 사망 원인이 심혈관질환 관련 질환이 있는 환자만을 선별하여 평가하였다. 모든 결과 변수는 최초 발생을 평가하였으며, 진단코드(ICD-10 code)를 사용하여 주진단 코드 기록을 기반으로 선별되었다(Supplementary Table 1). 모든 환자를 인덱스 일자 이후 주요 결과 변수가 최초로 발생한 일자 또는 2015년 12월 31일까지 추적 관찰하였다.

통계적 분석

항응고요법 환자군에서의 항응고효과 및 안전성을 비교 분석하기 위해, 리바록사반-와파린, 다비가트란-와파린, 리바록사반-다비가트란, 그리고 와파린에서 리바록사반으로 변경(WR switcher)-와파린 사용군을 각각 1:1 성향점수를 활용해 매칭을 실시하였다. 환자의 성별, 나이, 기저질환과 복용약물이 임상결과에 영향을 미치는 혼란변수를 반영하여 1:1 성향점수매칭 방법(nearest neighbor method)을 통해 각 연구대상

군을 확보하였다. 연구대상군의 기저질환과 결과변수를 비교하기 위해 다음과 같은 통계적 기법을 활용하였다. 연속변수를 비교하기 위해 student t-test를 사용하였고, 범주형변수의 비교는 카이제곱검정을 사용하였다. 또한 환자-년(patient-year, PY)을 활용하여 Incidence rate (IR) per 100PY를 구하여 비교 분석하였다. 추가로, 항응고제군별로 나이, 성별, 2015년 1월 1일부터 인덱스일자 사이 공존질환(고혈압, 당뇨, 심근경색, 심부전, 허혈성 뇌졸중/일과성 뇌허혈 발작, 말초혈관질환, 치매, 신질환, 만성 폐질환, 간질환, 암, 우울증, 응고장애와 빈혈, 알코올 중독, 위장관 출혈, 다른 부위의 출혈), CHA₂DS₂-VASc 점수, 병용약물을 성향점수매칭으로 보정한 후 콕스 비례위험 회귀 분석(Cox's proportional hazard regression analysis)을 이용하여 위험비(Hazard ratio, HR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)을 구하여 비교 분석하였다. 유의수준은 p-value <0.05에서 귀무가설을 기각하였다. 통계분석은 SAS 프로그램(SAS 7.1)을 이용하였다. 본 연구는 이주대학교 기관윤리위원회 승인을 받아 진행하였다(IRB No. 202012-HB-EX-001).

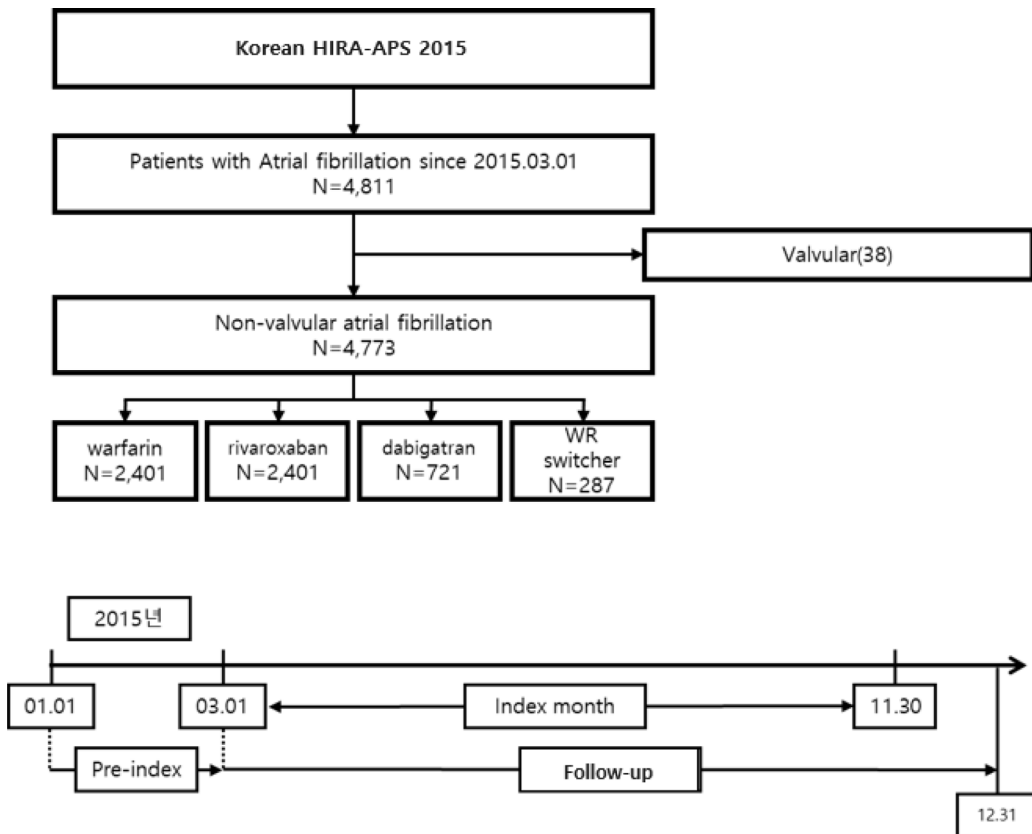


Fig. 1. Flowchart of subject selection for anticoagulant users in NVAF elderly patients. HIRA-APS, Health Insurance Review and Assessment-Aged Patient Sample 2015

연구 결과

연구대상

건강보험심사평가원의 2015년 고령환자데이터셋(HIRA-APS 2015)에서 4,773명의 비판막성심방세동 환자를 선별하

였다. 이 중에서, 2015년 3월 이전에 항응고제를 처방받은 환자를 제외한 후 항응고제를 사용한 비판막성 심방세동 환자 중 와파린군은 2,401명, 리바록사반군 1,079명, 다비가트란군 721명, 와파린에서 리바록사반으로 처방을 변경한 환자군 (WR switcher)은 287명이었다(Fig. 1).

Table 1. Baseline characteristics of users of rivaroxaban vs. warfarin

Characteristics, %	Before PS matched			1:1 PS matched		
	Rivaroxaban (n=1,079)	Warfarin (n=2,401)	<i>p</i> -value	Rivaroxaban (n=1,079)	Warfarin (n=1,079)	<i>p</i> -value
Age, years	75.86±6.31	74.80±6.17	<0.01	75.86±6.31	75.53±6.07	0.22
Age ≥75 years	55.61	48.31	<0.01	55.61	56.26	0.80
Female	52.64	47.31	<0.01	52.64	52.55	1.00
Comorbidity						
Hypertension	79.43	74.05	<0.01	79.43	79.33	1.00
Diabetes	18.44	15.12	0.02	18.44	17.24	0.50
Myocardial infarction	1.48	2.17	0.19	1.48	1.67	0.86
Heart Failure	43.28	34.07	<0.01	43.28	42.17	0.63
Ischemic stroke/Transient ischemic attack	0.28	0.04	0.09	0.28	0	0.25
Peripheral vascular disease	0.74	1.46	0.10	0.74	1.30	0.28
Dementia	0.46	0.54	1.00	0.46	0.56	1.00
Renal Disease	1.30	3.17	<0.01	1.30	1.20	1.00
Chronic pulmonary disease	6.58	7.91	0.19	6.58	8.90	0.05
Liver disease	5.56	5.29	0.75	5.56	4.91	0.56
Cancer	1.20	1.00	0.59	1.20	1.11	1.00
depression	1.85	2.46	0.33	1.85	2.32	0.55
Hematological disorders (Coagulopathy, anemia)	2.87	5.83	<0.01	2.87	2.41	0.59
Alcoholism	0.19	0.58	0.17	0.19	0.37	0.69
GI bleeding	0.46	0.33	0.56	0.46	0.09	0.22
Other bleeding	0.74	1.25	0.22	0.74	0.46	0.58
CHA ₂ DS ₂ -VAsC score ≥2	98.61	94.63	<0.01	98.61	98.52	1.00
Medications,%						
Digoxin	19.74	21.53	0.24	19.74	21.59	0.31
Clopidogrel	4.91	5.08	0.87	4.91	5.10	0.92
Antiplatelets	8.53	13.33	<0.01	8.53	8.06	0.76
ACEI/ARB	37.81	36.44	0.45	37.81	38.09	0.93
β-blockers	47.08	41.90	<0.01	47.08	48.19	0.63
Ca channel blockers	9.36	9.95	0.62	9.36	10.75	0.32
Anti-arrhythmias	18.44	16.41	0.14	18.44	18.91	0.83
Statins	30.58	28.65	0.26	30.58	29.56	0.64
Diabetes medication	8.99	9.12	0.95	8.99	10.01	0.46

PS, propensity score

Rivaroxaban users vs. Warfarin-only users

매칭 전 환자의 평균 나이는 리바록사반군은 75.7세, 와파린군은 74.8세($p<0.01$)로 차이를 있었고, 여성의 비율은 52.6% vs. 47.3% ($p<0.01$)로 리바록사반군의 여성 비율이 더 높았다. 고위험군 판단 지표인 CHA_2DS_2-VASc 점수가 2 이상인 환자는 98.6% vs. 94.6% ($p<0.01$)로, 리바록사반군에서 더 많았다. 두 군 모두 높은 비율을 보여, 현 가이드라인에 알맞은 항응고요법을 실시하는 것을 알 수 있었다. 공존질환으로 고혈압, 당뇨병, 심부전, 신질환, 혈액학적 장애(응고장애, 빈혈)가 있는 환자, 항혈소판제, 베타차단제, 항부정맥제를 복용하는 경우, CHA_2DS_2-VASc 점수 ≥ 2 인 환자의 수에서 유의한 차이를 보여 이러한 환자 특성과 나이, 성별을 변수로 성향점수매칭을 1:1로 실시하였다. 두 군 간의 기저질환 분포의 매칭이 잘 이루어진 것을 확인하였다. 평균 연령 75세였고, 공존질환은 고혈압이 약 80%, 심부전이 약 43%, 그리고 당노가 약 18%였다 (Table 1).

결과 평가변수인 MACCE(허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 심장사)는 리바록사반군에서 1.20%, 와파린군에서 2.78%로 와파린군에서 통계적으로 유의한 높은 발생 빈도를 나타내었다($p=0.01$). 리바록사반군에서 허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 심장사의 발생률(IR)/100환자-년은 각각 0.57, 2.02, 1.15로 와파린군의 발생률(IR)/100환자-년인 0.73, 2.36, 1.32보다 낮았다. 하지만 각각의 p -value가 0.05 이상으로 유의미한 차이는 보이지 않았다. 위험비(HR) 또한 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 출혈의 경우 리바록사반군에서 2.59%, 와파린군에서 3.43%로 관찰되었지만 p -value가 0.31로 유의한 차이는 없었다. 출혈 중 두개 내 출혈의 발생률(IR)/100환자-년은 리바록사반군에서 0.57, 와파린군에서 1.17이었고, 위장관 출혈의 발생률(IR)/100환자-년은 리바록사반군이 7.57, 와파린군이 4.61이었다. 각각의 p -value >0.05 로 유의미한 차이는 보이지 않았다. 위험비(HR) 또한 두 군간의 유의한 차이가 없

었다(Table 2).

Dabigatran users vs Warfarin-only users

평균 나이는 다비가트란군은 75.23세, 와파린군은 74.80세로 p -value가 0.10으로 유의미한 차이는 없었다. 여성의 비율은 다비가트란군이 50.35%, 와파린군이 47.31%로 다비가트란군의 여성 비율이 더 높았지만 p -value가 0.16로 유의미한 차이는 없었다. 고위험군 판단 지표인 CHA_2DS_2-VASc 점수가 2 이상인 환자는 다비가트란군은 98.06%, 와파린군은 94.63%로 p -value <0.01 로 유의한 차이를 보였다. 공존질환으로 고혈압, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 신질환, 혈액학적 장애(응고장애, 빈혈)가 있는 환자, 항혈소판제, 베타차단제, 항부정맥제, 스타틴을 복용, CHA_2DS_2-VASc score ≥ 2 인 환자의 수에서 유의한 차이를 보여 이것들과 나이, 성별을 변수로 성향점수매칭을 1:1로 실시하였다. 성향점수로 1:1 매칭된 환자수는 군별 721명이었다. 두 군 간의 기저질환 분포의 매칭이 잘 이루어진 것을 확인하였다. 평균 연령 75세였고, 공존질환은 고혈압이 약 80%, 심부전이 약 35%, 그리고 당노가 약 17%였다 (Table 3).

결과 평가변수인 MACCE(허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 심장사)는 다비가트란군에서 1.53% 와파린군에서 2.36%로 통계적으로 유의미한 차이는 없었다($p=0.34$). 다비가트란군에서 허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색의 발생률(IR)/100환자-년은 각각 0.81과 3.66이었고, 와파린군의 발생률(IR)/100환자-년인 0.66과 2.2였다. 심장사의 발생률(IR)/100환자-년은 다비가트란군은 0.4, 와파린군은 0.88이 관찰되었고, 모두 p -value가 0.05보다 높아 유의미한 차이는 없었다. 위험비(HR) 또한 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 출혈의 경우 다비가트란군에서 1.25%, 와파린군에서 4.02%로 관찰되었고 p -value <0.01 로 유의한 차이를 보였다. 출혈 중 두개 내 출혈의 발생률(IR)/100환자-년은 다비가트란군에서는 관찰되지 않았고 와파

Table 2. Outcomes of users of rivaroxaban vs. warfarin

	Rivaroxaban user (n=1,079)			Matched warfarin user (n=1,079)			Hazard Ratio (95% CI)
	Events (%)	Person-years (PYs)	IR/100PYs	Events (%)	Person-years (PYs)	IR/100PYs	
MACCE	13(1.20)	346.38	3.75	30(2.78)	673.74	4.45	0.72(0.36-1.45)
Ischemic stroke/systemic embolism	2(0.19)	348.15	0.57	5(0.46)	683.73	0.73	0.74(0.43-1.28)
Myocardial infarction	7(0.65)	347.31	2.02	16(1.48)	678.76	2.36	0.65(0.26-1.64)
Cardiac death	4(0.37)	348.01	1.15	9(0.83)	682.39	1.32	0.72(0.21-2.51)
Bleeding	28(2.59)	343.44	8.15	37(3.43)	669.65	5.53	1.25(0.74-2.11)
Intracranial bleeding	2(0.19)	348.37	0.57	8(0.74)	682.55	1.17	0.45(0.09-2.16)
Gastrointestinal bleeding	26(2.41)	343.62	7.57	31(2.87)	672.01	4.61	1.43(0.81-2.51)

MACCE, major adverse cerebro-cardiovascular events; IR, incidence rate; PY, person-years; CI, confidence interval

Table 3. Baseline characteristics of users of dabigatran vs. warfarin

Characteristics, %	Before PS matched			1:1 PS matched		
	New dabigatran (n=721)	Warfarin (n=2,401)	<i>p</i> -value	New dabigatran (n=721)	Matched warfarin (n=721)	<i>p</i> -value
Age, years	75.23±6.06	74.80±6.17	0.10	75.23±6.06	75.24±6.13	0.97
Age ≥75 years	52.57	48.31	0.05	52.57	53.26	0.83
Female	50.35	47.31	0.16	50.35	49.24	0.71
Comorbidity						
Hypertension	78.92	74.05	0.01	78.92	79.06	1.00
Diabetes	17.06	15.12	0.22	17.06	13.73	0.09
Myocardial infarction	0.55	2.17	<0.01	0.55	0.69	1.00
Heart Failure	35.09	34.07	0.62	35.09	35.78	0.83
Ischemic stroke/Transient ischemic attack	0.42	0.04	0.04	0.42	0.14	0.63
Peripheral vascular disease	1.25	1.46	0.86	1.25	1.53	0.82
Dementia	0.28	0.54	0.54	0.28	0.14	1.00
Renal Disease	1.53	3.17	0.02	1.53	1.80	0.84
Chronic pulmonary disease	8.04	7.91	0.94	8.04	8.18	1.00
Liver disease	5.27	5.29	1.00	5.27	4.85	0.81
Cancer	0.69	1.00	0.66	0.69	0.97	0.77
depression	2.36	2.46	1.00	2.36	2.36	1.00
Hematological disorders (Coagulopathy, anemia)	3.61	5.83	0.02	3.61	3.33	0.89
Alcoholism	0.55	0.58	1.00	0.55	0.55	1.00
GI bleeding	0.69	0.33	0.19	0.69	0.55	1.00
Other bleeding	0.69	1.25	0.31	0.69	0.69	1.00
CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥2	98.06	94.63	<0.01	98.06	97.92	1.00
Medications, %						
Digoxin	19.28	21.53	0.21	19.28	18.31	0.69
Clopidogrel	4.30	5.08	0.43	4.30	4.02	0.90
Antiplatelets	8.04	13.33	<0.01	8.04	7.35	0.69
ACEI/ARB	36.48	36.44	1.00	36.48	38.14	0.55
β-blockers	47.30	41.90	0.01	47.30	47.85	0.87
Ca channel blockers	9.43	9.95	0.72	9.43	11.10	0.34
Anti-arrhythmias	24.83	16.41	<0.01	24.83	24.55	0.95
Statins	32.45	28.65	0.05	32.45	31.76	0.82
Diabetes medication	10.68	9.12	0.22	10.68	7.77	0.07

PS, propensity score

린군에서 1.32로 관찰되었다. 위장관 출혈의 발생률(IR)/100환자-년은 다비가트란군이 3.67, 와파린군이 5.37로 와파린군의 발생률이 더 높게 관찰되었고, *p*-value=0.01으로 유의한 차이를 보였다. 하지만 위험비(HR)는 0.58 (95% CI, 0.26-1.30)로 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 4).

Rivaroxaban users vs Dabigatran users

매칭 전의 두 군의 평균 나이는 리바록사반군은 75.86세, 다비가트란군은 75.23세로 *p*-value가 0.03으로 유의한 차이를 보였다. 여성의 비율은 리바록사반군이 52.64%, 다비가트란군이 50.35%로 두 군간 통계적으로 유의미한 차이는 없었다

Table 4. Outcomes of users of dabigatran vs. warfarin

	Dabigatran user (n=721)			Matched warfarin user (n=721)			Hazard Ratio (95% CI)
	Events (%)	Person-years (PYs)	IR/100PYs	Events (%)	Person-years (PYs)	IR/100PYs	
MACCE	11(1.53)	245.21	4.49	17(2.36)	450.16	3.78	1.00(0.47-2.15)
Ischemic stroke/systemic embolism	2(0.28)	246.81	0.81	3(0.42)	456.52	0.66	1.04(0.15-7.38)
Myocardial infarction	9(1.25)	245.83	3.66	10(1.39)	453.99	2.20	1.42(0.60-3.36)
Cardiac death	1(0.14)	247.28	0.40	4(0.55)	456.04	0.88	0.35(0.04-3.15)
Bleeding	9(1.25)	245.12	3.67	29(4.02)	444.99	6.52	0.47(0.22-1.03)
Intracranial bleeding	0(0)	247.44	0	6(0.83)	456.63	1.32	NA
Gastrointestinal bleeding	9(1.25)	245.12	3.67	24(3.33)	447.28	5.37	0.58(0.26-1.30)

MACCE, major adverse cerebro-cardiovascular events; IR, incidence rate; PY, person-years; CI, confidence interval

($p=0.36$). 고위험군 판단 지표인 CHA_2DS_2-VASc 점수가 2 이상인 환자는 리바록사반군은 98.61%와 다비가트란군은 98.06%로 비슷하였다($p=0.45$). 공존질환으로 심부전이 있는 환자와, 항부정맥제를 복용하는 환자의 수에서 유의한 차이를 보여 이것들과 나이, 성별을 변수로 성향점수매칭을 1:1로 실시하였다. 성향점수로 1:1 매칭된 환자수는 군별 721명이었다. 심부전 과거력과 항부정맥제 사용이력을 제외하고는, 두 군 간의 기저질환 분포의 매칭이 잘 이루어진 것을 확인하였다. 평균 연령 75세였고, 공존질환은 고혈압이 약 80% 그리고 당뇨가 약 17%였다. 심부전 과거력은 리바록사반 군에서 44.2%였고, 다비가트란 군에서 35.1%로, 리바록사반 군에서 유의미한 높은 빈도를 보였다($p<0.01$). 또한, 항부정맥제 사용이력은 리바록사반 군에서 19.3%, 다비가트란 군에서 24.8%로, 다비가트란 군에서 유의미한 높은 빈도를 보였다($p=0.01$) (Table 5).

결과 평가변수인 MACCE (허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 심장사)의 발생빈도는 리바록사반군과 다비가트란군 모두 1.53%로 유의미한 차이가 없는 것으로 관찰되었다. 두 군간 허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 그리고 심장사의 발생률(IR)/100환자-년은 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 두 군간 위험비(HR)도 유의미한 차이가 없었다. 출혈의 경우 두 군간의 발생 빈도는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 출혈 중 두개 내 출혈의 발생률(IR)/100환자-년은 리바록사반 군에서 0.43으로 관찰되었고 다비가트란군에서는 관찰되지 않았다. 위장관 출혈의 발생률(IR)/100환자-년은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 하지만 출혈을 구분하지 않고, 전체 출혈 위험은 리바록사반 군에서 다비가트란 군 대비 2.25배 높았다(HR 2.25, 95% CI 1.01-4.99) (Table 6).

Switcher of warfarin to rivaroxaban (WR switcher) vs. Warfarin-only users

매칭 전 두 군의 평균 나이는 WR switcher군은 75.10세, 와

파린군은 74.80세로 p -value가 0.43으로 유의미한 차이는 없었다. 여성의 비율 또한 유의미한 차이는 없었다. 고위험군 판단 지표인 CHA_2DS_2-VASc 점수가 2 이상인 환자는 WR Switcher 군은 96.52%, 와파린군은 94.63%로 나타났고, p -value가 0.20으로 유의미한 차이는 없었다. 공존질환으로 당뇨, 혈액학적 장애(응고장애, 빈혈)가 있는 환자와, 레닌-안지오텐신 시스템 작용제, 베타차단제, 칼슘채널차단제를 복용하는 환자의 수에서 유의한 차이를 보여 이것들과 나이, 성별을 변수로 성향점수매칭을 1:1로 실시하였다. 성향점수로 1:1 매칭된 환자수는 switcher of warfarin to rivaroxaban (WR), warfarin-only 군별 287명이었다(Supplementary Table 2).

평가변수인 MACCE(허혈성 뇌졸중/전신색전증, 심근경색, 심장사)와 출혈 발생 빈도는 두 군간 유의미한 차이가 없었다. 발생률(IR)/100환자-년과 위험비(HR)도 두 군간 유의한 차이가 없었다(Supplementary Table 3).

고 찰

직접작용 경구용 항응고제 또는 와파린을 복용하는 비판막성심방세동 환자를 대상으로 한 인구집단 기반 후향적 코호트 연구를 진행하여 각 항응고요법의 안전성과 효과를 비교분석하였다. 이를 위해, 성향점수매칭을 통해 각 항응고요법 별 매칭을 진행하여 네 개의 연구대상군을 확보하였다. 항응고요법 효과는 리바록사반-와파린, 다비가트란-와파린, 리바록사반-다비가트란, 그리고 와파린에서 리바록사반으로 변경(WR switcher)-와파린 사용군에서 모두 유의미한 차이가 없었다. 출혈 위험 또한 대부분 차이가 없었으나, 리바록사반-다비가트란 군에서 유의미한 차이가 나타났다. 리바록사반 군에서 다비가트란 군보다 약 2.25배 높은 전체 출혈 위험비가 관찰되었다. 본 연구를 통해, 와파린과 직접작용 경구용 항응고제의 효과 및 안전성을 비교하였고, 직접작용 경구용 항응고제끼리의 비교해

Table 5. Baseline characteristics of users of rivaroxaban vs. dabigatran

Characteristics, %	Before PS matched			1:1 PS matched		
	New Rivaroxaban (n=1,079)	Dabigatran (n=721)	p-value	New rivaroxaban (n=721)	Matched dabigatran (n=721)	p-value
Age, years	75.86±6.31	75.23±6.06	0.03	75.69±6.31	75.23±6.06	0.16
Age ≥75 years	55.61	52.57	0.21	55.20	52.57	0.34
Female	52.64	50.35	0.36	52.70	50.35	0.40
Comorbidity						
Hypertension	79.43	78.92	0.81	79.75	78.92	0.75
Diabetes	18.44	17.06	0.49	18.31	17.06	0.58
Myocardial infarction	1.48	0.55	0.07	1.53	0.55	0.12
Heart Failure	43.28	35.09	<0.01	44.24	35.09	<0.01
Ischemic stroke/Transient ischemic attack	0.28	0.42	0.69	0.42	0.42	1.00
Peripheral vascular disease	0.74	1.25	0.32	0.55	1.25	0.27
Dementia	0.46	0.28	0.71	0.28	0.28	1.00
Renal Disease	1.30	1.53	0.69	1.11	1.53	0.65
Chronic pulmonary disease	6.58	8.04	0.26	6.52	8.04	0.31
Liver disease	5.56	5.27	0.83	5.96	5.27	0.65
Cancer	1.20	0.69	0.34	1.25	0.69	0.42
depression	1.85	2.36	0.50	1.25	2.36	0.17
Hematological disorders (Coagulopathy, anemia)	2.87	3.61	0.41	2.64	3.61	0.36
Alcoholism	0.19	0.55	0.23	0.28	0.55	0.69
GI bleeding	0.46	0.69	0.53	0.42	0.69	0.73
Other bleeding	0.74	0.69	1.00	0.69	0.69	1.00
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2	98.61	98.06	0.45	99.03	98.06	0.19
Medications, %						
Digoxin	19.74	19.28	0.86	19.69	19.28	0.89
Clopidogrel	4.91	4.30	0.57	5.41	4.30	0.39
Antiplatelets	8.53	8.04	0.73	9.15	8.04	0.51
ACEI/ARB	37.81	36.48	0.58	37.31	36.48	0.79
β-blockers	47.08	47.30	0.96	47.99	47.30	0.83
Ca channel blockers	9.36	9.43	1.00	9.02	9.43	0.86
Anti-arrhythmias	18.44	24.83	<0.01	19.28	24.83	0.01
Statins	30.58	32.45	0.41	31.76	32.45	0.82
Diabetes medication	8.99	10.68	0.26	9.02	10.68	0.33

PS, propensity score

았다. 본 연구 결과를 바탕으로, 추후 비관막성 심방세동 환자군의 임상적 특성 및 선호도에 따른 항응고요법 선택에 대한 근거를 제시할 수 있을 것으로 본다.

최근 발표된 무작위 비교 연구의 메타 분석에 따르면, 외과적인 대비 직접작용 경구용 항응고제 요법에서 뇌졸중(RR 0.78,

95% CI 0.67-0.92)과 사망(RR 0.88, 95% CI 0.82-0.95) 위험이 감소했다. 출혈 부작용에 대해서 두개내 출혈(RR 0.49, 95% CI 0.36-0.66)의 위험은 감소한 반면, 위장관 출혈(RR 1.25, 95% CI 0.91-1.72)의 위험은 증가한 것으로 관찰되었다.¹⁸⁾ 본 연구에서는 4개 비교 그룹에서 모두 항응고요법의 임상적 효

Table 6. Outcomes of users of rivaroxaban vs. dabigatran

	Rivaroxaban user (n=721)			Matched dabigatran user (n=721)			Hazard Ratio (95% CI)
	Events (%)	Person-years (PYs)	IR/100PYs	Events (%)	Person-years (PYs)	IR/100PYs	
MACCE	11(1.53)	229.2	4.8	11(1.53)	245.21	4.49	1.05(0.45-2.43)
Ischemic stroke/systemic embolism	2(0.28)	230.44	0.87	2(0.28)	246.81	0.81	1.09(0.15-7.94)
Myocardial infarction	5(0.69)	230.13	2.17	9(1.25)	245.83	3.66	0.58(0.19-1.73)
Cardiac death	4(0.55)	230.31	1.74	1(0.14)	247.28	0.4	4.13(0.46-37.54)
Bleeding	19(2.64)	227.35	8.36	9(1.25)	245.12	3.67	2.25(1.01-4.99)
Intracranial bleeding	1(0.14)	230.69	0.43	0(0)	247.44	0	NA
Gastrointestinal bleeding	18(2.50)	227.49	7.91	9(1.25)	245.12	3.67	2.13(0.95-4.76)

MACCE, major adverse cerebro-cardiovascular events; IR, incidence rate; PY, person-years; CI, confidence interval

과가 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 하지만, 본 연구의 추적관찰 기간이 1년 미만으로 추후에 장기간 추적 관찰을 통한 국내 비판막성 노인 환자에서 항응고요법 간의 효과 비교분석 연구가 요구되어진다. 출혈의 경우, 리바록사반과 다비가트란을 비교했을 때, 리바록사반에서 전체 출혈의 위험이 더 높았다(HR 2.25, 95% CI 1.01-4.99). 출혈의 개별 위험을 보면, 두개 내 출혈은 비교할 수 없었고, 위장관 내 출혈 위험은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 위장관 내 출혈 위험의 경우, 리바록사반 군에서 다비가트란 군 대비 높은 위험 경향을 나타내었다(HR 2.13, 95% CI 0.95-4.76). 2016년에 발표된 비판막성 심방세동 환자에서 개별 직접작용 경구용 항응고제의 효과 및 안전성을 비교한 연구 결과가 본 연구 결과를 뒷받침하였다. 이전 연구 결과에 따르면, 리바록사반이 다비가트란 대비 주요 출혈 위험 증가(HR 1.30, 95% CI 1.10-1.53) 그리고 두개 내 출혈 증가(HR 1.79, 95% CI 1.12-2.86)와 통계적으로 유의미한 연관이 있는 것으로 나타났다.¹⁹⁾ 하지만 본 연구에서는 리바록사반-다비가트란 매칭 그룹의 환자 수가 적어, 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

또한, 본 연구에서는 와파린 복용 후 리바록사반 변경 군과 와파린 복용군을 비교하였다. 와파린 기존 복용자가 리바록사반 복용의 편이성(찾은 혈액검사를 통한 모니터링 불필요, 낮은 음식-약물 상호작용 위험) 등으로 인해 항응고요법을 변경하고자 할 때, 와파린 복용지속군 대비 항응고 효과 및 안전성이 비슷한 수준으로 관찰되었다. 이를 통해 실제 임상환경에서 점점 사용이 증가하는 직접작용 경구용 항응고제, 그리고 기존 와파린 사용자의 약물 변경 사용에 대한 근거를 제시하고자 하였다. 추후 장기간의 추적관찰과 충분한 power를 확보한 추가 연구를 통해 본 연구 결과를 입증할 것으로 사료된다.

최근 개정된 국내 권고사항으로는 특별한 금기가 없는 한 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중의 이차예방 목적으로 와

파린 또는 직접작용 경구용 항응고제인 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반을 사용할 수 있고(근거수준 Ia, 권고수준 A), 약물의 선택은 환자의 임상적 특성 또는 약물상호작용에 따라 판단한다.⁸⁾ 본 연구를 통해 국내 가이드라인에 따르는 다양한 임상적 항응고요법 상황의 효과 및 안전성을 분석하여 보았다. 하지만 본 연구 결과를 해석할 때 몇 가지 제한점을 고려하여야 할 것이다. 첫 번째, 직접작용 경구용 항응고제 사용 초기로 인해, 추적관찰을 길게 할 수 없었고, 각 군별 환자 수가 적어, power가 충분하지 않을 수 있다는 한계점이 있다. 두 번째, 1년 데이터셋의 특성으로 인해, 연구대상군을 선별하기 위한 기저 질환 평가 기간이 충분하지 않을 수 있는 한계점이 있다. 하지만 데이터셋의 주상병과 부상병을 모두 확인하여 연구대상군 선별에 대해 정확도를 높이고자 하였다. 또한, 결과 변수의 위험을 비교하기 위한 관찰 기간이 너무 짧아 결과 결과 변수에 대한 과소 추정 가능성이 있을 수 있다. 마지막으로, 연구 분석 시기가 2015년인 점과 연구 대상군의 환자수가 적은 점으로 인해, 직접작용 경구용 항응고제 중 리바록사반과 다비가트란 두 가지 성분만 연구를 진행할 수 있었다. 추후에 직접작용 경구용 항응고제의 다른 성분을 포함한 전반적인 항응고요법 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그럼에도 불구하고, 본 연구는 2015년 1년 간의 건강보험심사평가원의 데이터베이스를 이용해 분석하였다. 와파린과 직접작용 경구용 항응고제의 효과와 부작용만을 비교한 것뿐 아니라, 와파린에서 리바록사반으로 변경한 군을 포함하여 치료 중간에 약물을 변경한 환자들을 관찰하였다는 점에서 의미가 있다.

결론

본 연구는 비판막성 심방세동 노인환자에서 직접작용 경구용 항응고제 중 리바록사반, 다비가트란과 와파린의 효과 및 안전성을 비교한 연구로, 각 항응고요법 간 비슷한 항응고효

과를 보였다. 하지만 출혈 위험의 경우, 리바록사반 군에서 다비가트란 군 대비 높은 위험을 보였지만, 두 군 모두 와파린 군보다 출혈 위험은 낮았다. 하지만 추후에 장기간 대규모 연구를 통해 본 결과를 뒷받침할 연구가 필요할 것으로 보인다.

감사의 글

본 연구는 2021년 식품의약품안전처의 연구과제(21153 MFDS602) 수행하였습니다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Norby FL, Bengtson LG, Lutsey PL, *et al.* Comparative effectiveness of rivaroxaban versus warfarin or dabigatran for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):238.
2. Bengtson LG, Lutsey PL, Chen LY, MacLehose RF, Alonso A. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 2017;69(6):868-76.
3. Escobar C, Borrás X, Bover Freire R, *et al.* A Delphi consensus on the management of oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain: ACOPREFERENCE study. *PloS one* 2020;15(6):e0231565.
4. Hill NR, Sandler B, Bergrath E, *et al.* A systematic review of network meta-analyses and real-world evidence comparing apixaban and rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020;26:1076029619898764.
5. Ko Y, Kim S, Park K, *et al.* Impact of the health insurance coverage policy on oral anticoagulant prescription among patients with atrial fibrillation in Korea from 2014 to 2016. *J Korean Med Sci* 2018;33(23):e163.
6. Lee I, Kim H, Je NK. Underutilization of warfarin for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation or atrial flutter in Korea. *J Cardiol* 2015;66(6):475-81.
7. Han S, Jeong HS, Kim H, Suh HS. The treatment pattern and adherence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation aged over 65. *PloS One* 2019;14(4):e0214666.
8. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc* 2020;9(13):e017559.
9. January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(1):104-32.
10. Sánchez MA, Martínez VB, Ortiz MR, *et al.* Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in real-world patients with nonvalvular atrial fibrillation. The FANTASIIA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;73(1):14-20.
11. Anghel L, Sascău R, Trifan A, Zota IM, Stătescu C. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the gastrointestinal bleeding risk in real-world studies. *J Clin Med* 2020;9(5):1398.
12. Lip GY, Keshishian A, Li X, *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: the ARISTOPHANES study. *Stroke* 2018;49(12):2933-44.
13. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6(2):75-85.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
15. Kim YH, Shim J, Tsai C, *et al.* A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Asia. *J Arrhythm* 2018;34(4):418-27.
16. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, *et al.* XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37(14):1145-53.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
18. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110(3):453-60.
19. Peter AN, Xiaoxi Y, Neena SA, Lindsey RS, Robert DM, Nilay DS. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 2016;150(6):1302-12.

Author's information

Jiwon Hong, Undergraduate student; Minji Jung, Post-doctoral fellow; Sukhyang Lee, Professor