



SGLT2 저해제/metformin 고정용량복합제의 국내 사용 현황

최하은¹ · 이지원¹ · 제남경² · 정경혜^{1*}

¹중앙대학교 약학대학, ²부산대학교 약학대학
(2022년 1월 12일 접수 · 2022년 3월 11일 접수 · 2022년 3월 12일 승인)

Use of SGLT2 inhibitor/metformin fixed dose combination in Korea

Ha Eun Choi¹, Ji Won Lee¹, Nam Kyung Je², and Kyeong Hye Jeong^{1*}

¹College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Pusan University, Busan 46241, Republic of Korea

(Received January 12, 2022 · Revised March 11, 2022 · Accepted March 12, 2022)

ABSTRACT

Background: The use of combination therapy and fixed-dose combination therapy is increasing for the treatment of type 2 diabetes. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) is a drug class used in combination with metformin. **Methods:** Type 2 diabetes patients on SGLT2i/metformin combination therapy were extracted from the 2019 Health Insurance Review & Assessment Service-National Patients Sample. On July 1, 2019, SGLT2i and metformin fixed-dose combination (SGLT2i/metformin FDC) and two-pill combination (TPC) groups were identified, and a chi-square test and multiple logistic regression were performed. **Results:** Of total 2,992 patients, 1,077 (36%) were prescribed SGLT2i/metformin FDC and 1,915 (64%) were prescribed TPC. We found that the most common comorbidities were in the order of dyslipidemia, gastrointestinal disease, and hypertension. Multiple logistic regression analysis showed that the use of SGLT2i/metformin FDC was lower than TPC in patients with diabetic neuropathy (OR=0.76, $p=0.008$). Clinic (OR=2.09, $p<0.001$) and general hospital (OR=1.40, $p=0.019$) showed higher tendency to prescribe SGLT2i/metformin FDC compared to tertiary hospital. The tendency of prescribing SGLT2i/metformin FDC was lower in Kyeonggi (OR=0.79, $p=0.037$), Gyeongsang (OR=0.77, $p=0.025$) and Chungcheong (OR=0.68, $p=0.007$) than Seoul. **Conclusion:** Factors related to the use of SGLT2i/metformin FDC in patients with type 2 diabetes were complication, medical institution and region. The tendency to prescribe SGLT2i/metformin FDC was relatively higher in clinics than in tertiary general hospitals and in Seoul than in other regions.

KEYWORDS: Type 2 diabetes, sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i/metformin fixed-dose combination, two-pill combination

2019년에 국내 당뇨병 환자의 유병률은 30세 이상에서 14.5%, 65세 이상에서는 29%로 나타났다.¹⁾ 당뇨병의 약 90%는 제2형 당뇨병이며 전세계적으로 그 유병률이 점점 증가하고 있다.^{2,3)} 가이드라인에 의하면 제2형당뇨병 치료를 위한 초기 약물로 metformin을 단독으로 우선 사용하는 것이 권고되며, 혈당조절이 되지 않는 경우에 다른 작용기전의 약제를 추가하는 2제 요법을 권고한다.^{4,5)} 혈당조절 실패의 위험을 낮추기 위해 환자에 따라 진단 초기부터 다른 당뇨병약제를 병용하는 2제요법의 사용도 고려된다.^{4,5)} 2013년에 국내 처방된 당뇨병 약물

의 80.4%가 metformin이었으며, 2제 요법, 3제 요법은 2002년에 각각 35.0, 6.6%, 2013년에는 44.9, 15.5%로 병용요법이 점점 증가하고 있다.⁶⁾

Metformin과 병용하는 경구 당뇨병 약제 중 sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i)는 제2형당뇨병 치료를 위해 가장 최근에 개발된 당뇨치료제 계열이다. SGLT2i는 인슐린의 분비와 작용에는 영향을 주지 않고 신장의 근위세뇨관에서 포도당을 재흡수하는 sodium glucose cotransporter-2를 차단하여 소변으로의 포도당 배출을 늘려 혈중 포도당을 낮추는

*Correspondence to: Kyeong Hye Jeong, College of Pharmacy, Chung-Ang University, 84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea

Tel: +82-2-820-6952, Fax: +82-2-816-7338, E-mail: jnkh7@cau.ac.kr

작용을 하는 약물이다.⁷⁾ 현재 국내에서 생산되는 SGLT2는 4 종류로 2013년에 dapagliflozin (포시가정[®])이 처음으로 허가 받았고 이후로 empagliflozin (자디아양정[®]), ipragliflozin (슈글렛정[®]), ertugliflozin (스테글라트로정[®])이 허가를 받아 사용되고 있다.⁸⁾ 2019년 미국당뇨병학회 가이드라인에서는 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 만성콩팥병이 있는 환자에 metformin에 추가로 SGLT2를 권고했으며, ASCVD나 만성콩팥병이 없는 환자에도 저혈당, 체중증가를 최소화하기위해서 SGLT2를 권고했다.⁹⁾ 2021년 국내 및 미국 가이드라인에서도 심부전, ASCVD를 동반한 경우, 알부민뇨가 있거나 추정사구체여과율이 감소한 경우 SGLT2를 포함한 치료를 권고한다.^{4,5)} 이와 같은 추세에 따라 SGLT2와 metformin과의 고정용량복합제(fixed dose combination, FDC)들이 출시되었는데 현재 국내에서 승인받은 FDC는 dapagliflozin/metformin (직두오서방정[®]), empagliflozin/metformin (자디아양오정[®]), ertugliflozin/metformin (세글루로메트정[®])이 있다.⁸⁾

제2형당뇨병 환자 4600여명을 대상으로 한 미국의 연구결과에 의하면 환자들이 처방받은 약품 수는 평균 4.2개였다.¹¹⁾ 다제약물 복용은 당뇨병 환자들의 복약순응도 감소를 초래할 수 있고,^{10,12)} FDC는 각 약물을 병용하는 경우보다 복용약물수를 줄여 복약순응도를 높인다.¹³⁾ 당뇨병 환자에서도 FDC가 각 약물을 병용한 경우와 비교해 생물학적으로 동등하며 복약순응도를 높일 뿐 아니라¹⁴⁻¹⁷⁾ 치료법을 단순화시켜 약물 누락에 의한 처방 오류 빈도를 줄이며 혈당조절에 도움이 되며 약가를 낮출 수 있다는 선행 연구가 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 제2형당뇨병 치료로 SGLT2와 metformin FDC 역할이 증가되고 있다.²¹⁻²²⁾ 그러므로 본 연구에서는 최근 가이드라인에서 권고하고, 사용이 증가하는 SGLT2와 metformin 병용요법으로 치료받고 있는 제2형당뇨병 환자를 대상으로 국내에서 SGLT2/metformin FDC와 two-pill combination (TPC)의 처방 경향을 파악하고, SGLT2/metformin FDC 처방에 영향을 미치는 인자를 살펴보고자 하였다.

연구 방법

연구자료

건강보험심사평가원의 환자표본자료 중 전체환자데이터셋(HIRA-NPS-2019, S20211025606)를 이용하였다. HIRA-NPS-2019는 2019년 요양급여비용 청구 데이터에서 개인 및 법인에 대한 정보를 제거한 후 요양개시일 기준 1년 단위로 성별과 연령구간에 따라 환자단위 층화 계통 추출을 하여 전체 환자의 2% (약 100만명)를 대표하는 샘플데이터이다.²³⁾

본 연구는 중앙대학교 생명윤리심의위원회(Institutional Review

Board) 승인을 받았다(1041078-202108-HRBM-255-01).

연구대상과 자료수집방법

HIRA-NPS-2019에서 한국표준질병사인분류 7차 개정(Korean Standard Classification of Diseases 7th edition, KCD-7) 주상병코드가 E11, E12, E13, E14인 제2형당뇨병으로 진단받은 20세 이상 환자를 추출하고 그중 2019년 7월 1일에 SGLT2와 metformin 병용요법을 하는 사람을 연구대상자로 선정하였다. 2019년 7월 1일에 SGLT2와 metformin을 병용하는 환자군을 추출한 후 SGLT2/metformin FDC와 SGLT2와 metformin을 병용하는 TPC로 분류하였다. SGLT2/metformin FDC 중 2019년 허가된 ertugliflozin/metformin은 처방 케이스가 없어 제외하였다.

연구변수

본 연구에 사용된 변수는 성별, 나이, 의료보험 유형, 의료기관의 종류, 처방의 전공, 동반질환, 지역이다. 나이의 경우 5개의 구간으로 나누어 분류하였다. 의료보험 유형은 국민건강보험(National Health Insurance, NHI)과 의료급여(Medical Aid, MedAid) 및 국가보훈보험(Patriots and Veterans Insurance, PVI) 두분야로 나누어 분석하였다. 의료급여와 국가보훈보험은 모집단 수가 적어 하나의 변수로 묶어서 분석하였다. 의료기관은 상급종합병원, 종합병원, 의원, 보건소와 나머지 기관을 기타로 묶어 분류하였다. 전공은 내과와 가정의학과 그리고 나머지 전공을 기타로 묶어 분류하였다. 동반질환은 HIRA-NPS-2019 데이터에서 제2형 당뇨병을 주상병으로 진단받은 20세 이상의 환자들을 추출하고 당뇨병 외 상병내역 순위가 상위 5개에 있던 상병들로 설정하였다. 처방전이 발부된 의료기관의 지리학적 위치를 기준으로 서울지역, 경기지역(인천 포함), 경상지역(대구, 울산, 부산 포함), 전라지역(광주 포함), 충청지역(대전 포함), 강원지역, 제주지역으로 나누어 분석했다.

자료분석방법

환자의 기저 특성인 성별, 연령군, 보험종류, 의료기관 종류, 동반질환 및 진료과, 지역에 대해 빈도분석을 이용하여 절대수치와 백분율로 표시했다. 각각의 독립 변수와 SGLT2/metformin 처방 집단 간 비교는 카이제곱 검정을 시행하고, 종속 변수와 독립 변수 간의 관계를 예측하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression)을 시행하여 각 요인 변수에 대한 오즈비(Odds ratio, OR)를 산출했다. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test로 모델적합성을 검증하였다. 모든 통계적 분석은 R software (version 3.5.1)를 이용하고, p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단했다.

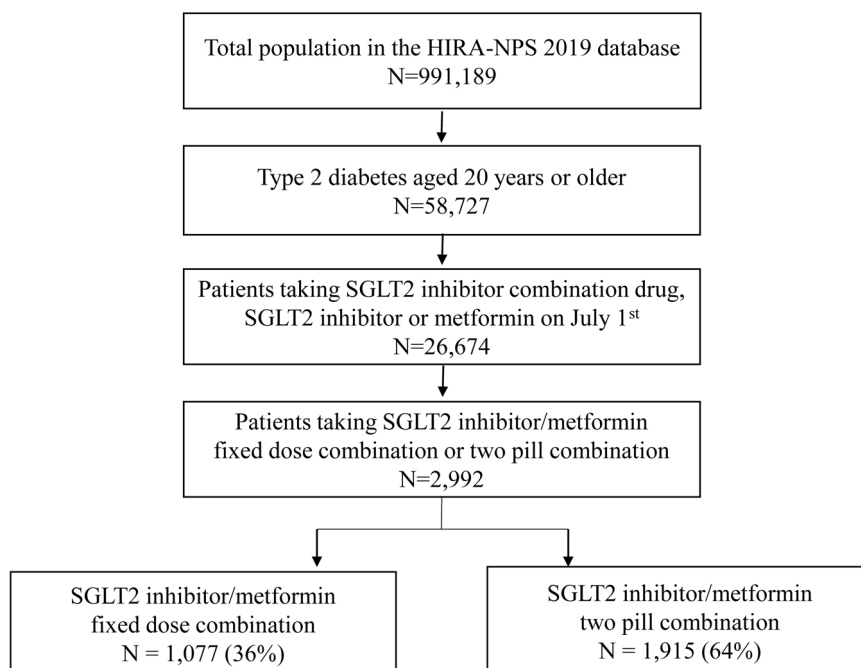


Fig. 1. Flow diagram of the patient population.

HIRA-NPS, health insurance review and assessment service-national patient sample; SGLT2, sodium glucose cotransporter-2

연구 결과

연구대상자 분석

HIRA-NPS-2019 환자데이터 자료에 있는 총 991,189명 중 제2형당뇨병을 주상병으로 진단받은 20세 이상환자는 58,727명이었으며 그 중 7월 1일에 SGLT2와 metformin 병용요법으로 치료받은 환자수는 2,992명이었다(Fig. 1). 연구 대상자들의 특성은 Table 1에 정리했다. SGLT2와 metformin 병용요법을 하는 연구대상자는 남성이 1,757명(58.7%)으로, 여성(1,235명, 41.3%)보다 많았고 연령은 50세에서 59세(35.6%)가 가장 많았다. 동반질환은 이상지질혈증(89.6%), 위장질환(73.8%), 고혈압(60.0%) 순이었다. 의료기관 중에서는 의원이 54.2%로 가장 많았으며 내과가 93.9%로 대부분을 차지했다. 지역별로는 경기지역이 30.3%로 가장 많았고 경상지역(22.1%) 서울(22.0%) 순이었다.

SGLT2i/metformin FDC 또는 TPC

연구대상자 2,992명 중 1,077명(36%)은 SGLT2i/metformin FDC, 1,915명(64%)은 TPC로 치료받았다(Fig. 1). 동반질환 중 당뇨병신경병증(29.6%, $p=0.001$)과 당뇨병망막병증(29.6%, $p=0.003$)이 있는 경우 SGLT2i/metformin FDC를 상대적으로 적게 사용하는 것으로 나타났다. 만성콩팥병이 있는 경우(22.2%, $p=0.052$)도 SGLT2i/metformin FDC를 상대적으로

적게 사용하는 것으로 나타났다. 또한 상급종합병원은 SGLT2i/metformin FDC 처방율이 25.6%로 TPC 처방에 비해 1/3로 나타났으며, 의원의 경우 41.5%로 다른 의료기관에 비해 상대적으로 SGLT2i/metformin FDC를 처방하는 비율이 높은 것으로 나타났다. 지역 또한 SGLT2i/metformin FDC와 TPC 선택에 유의미한 연관성을 보였으며, 전라지역은 43.1%, 강원지역은 41.8%로 SGLT2i/metformin FDC 처방비율이 다른 지역에 비해 상대적으로 높았다(Table 1).

SGLT2i/metformin FDC 사용에 영향을 미치는 인자

다중로지스틱 회귀분석 결과는 Table 2에 나타났다. 동반질환으로 당뇨병신경병증이 있는 2형 당뇨병 환자가 SGLT2i/metformin FDC를 사용하는 경향이 낮았다($OR=0.76$, $p=0.008$). 유의한 결과를 보이지 않았으나 동반질환이 고혈압, 당뇨병망막병증, 만성콩팥병인 경우에도 SGLT2i/metformin FDC를 사용하는 경향이 낮은 것으로 나타났다.

의료기관은 종합병원($OR=1.40$, $p=0.019$)과 의원($OR=2.09$, $p<0.001$)에서 SGLT2i/metformin FDC를 처방하는 경향이 상급종합병원에 비해 높은 것으로 나타났다.

경기지역($OR=0.79$, $p=0.037$), 경상지역($OR=0.77$, $p=0.025$), 충청지역($OR=0.68$, $p=0.007$)은 서울에 비해 SGLT2i/metformin FDC 처방 경향이 낮았다.

Table 1. Demographic information (n=2,992)

Characteristic	All (n=2,992)	Two pill combination (n=1,915, 64%)	Fixed dose combination (n=1,077, 36%)	<i>p</i> value
	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Sex				0.332
Male	1,757 (58.7)	1,112 (63.3)	645 (36.7)	
Female	1,235 (41.3)	803 (65.0)	432 (35.0)	
Age (years)				0.616
20-39	273 (9.1)	169 (61.9)	104 (38.1)	
40-49	637 (21.3)	419 (65.8)	218 (34.2)	
50-59	1,064 (35.6)	672 (63.2)	392 (36.8)	
60-69	742 (24.8)	471 (63.5)	271 (36.5)	
≥70	276 (9.2)	184 (66.7)	92 (33.3)	
Comorbidity				
Dyslipidemia	2,681 (89.6)	1,714 (63.9)	967 (36.1)	0.808
Gastrointestinal disease	2,208 (73.8)	1,427 (64.6)	781 (35.4)	0.232
Hypertension	1,785 (60.0)	1,164 (65.2)	621 (34.8)	0.095
Diabetic neuropathy	557 (18.6)	392 (70.4)	165 (29.6)	0.001
Diabetic retinopathy	429 (14.3)	302 (70.4)	127 (29.6)	0.003
Coronary artery disease	326 (10.9)	209 (64.1)	117 (35.9)	0.966
Heart failure	165 (5.5)	112 (67.9)	53 (32.1)	0.286
Stroke	93 (3.1)	60 (64.5)	33 (35.5)	0.917
Chronic kidney disease	45 (1.5)	35 (77.8)	10 (22.2)	0.052
Insurance				0.571
NHI	2,827 (94.5)	1,803 (63.8)	1,024 (36.2)	
MedAid/PVI	165 (5.5)	112 (67.9)	53 (32.1)	
Institution				<0.001
Tertiary hospital	414 (13.8)	308 (74.4)	106 (25.6)	
General hospital	750 (25.1)	515 (68.7)	235 (31.3)	
Clinic	1,623 (54.2)	950 (58.5)	673 (41.5)	
Others	205 (6.9)	142 (69.3)	63 (30.7)	
Specialty				0.064
Internal medicine	2,808 (93.9)	1,812 (64.5)	996 (35.5)	
Family medicine	107 (3.6)	60 (56.1)	47 (43.9)	
Others	77 (2.6)	43 (55.8)	34 (44.2)	
Area				0.023
Seoul	656 (22.0)	410 (62.5)	246 (37.5)	
Kyeonggi ^a	908 (30.3)	585 (64.4)	323 (35.6)	
Gyeongsang ^b	660 (22.1)	437 (66.2)	223 (33.8)	
Jeolla ^c	299 (10.0)	170 (56.9)	129 (43.1)	
Chungcheong ^d	341 (11.4)	232 (68.0)	109 (32.0)	
Gangwon	91 (3.0)	53 (58.2)	38 (41.8)	
Jeju	37 (1.2)	28 (75.7)	9 (24.3)	

NHI, National Health Insurance; MedAid, Medical Aid; PVI, Patriots and Veterans Insurance

^aKyeonggi-do and Incheon Metropolitan City are included^bKyeongsangnam-do, Kyeongsangbuk-do, Busan Metropolitan City, Ulsan Metropolitan City and Daegu Metropolitan City are included.^cJeollanam-do, Jeollabuk-do and Gwangju Metropolitan City are included^dChungcheongnam-do, Chungcheongbuk-do and Sejong City are included

Table 2. Factors affecting SGLT2 inhibitor/metformin fixed dose combination prescription (multiple logistic regression analysis)

Characteristic	Fixed dose combination		
	Adjusted OR	95% CI	p value
Comorbidity			
Hypertension	1	-	-
No	1	-	-
Yes	0.92	0.79-1.08	0.299
Heart Failure	1	-	-
No	1	-	-
Yes	1.06	0.74-1.50	0.750
Gastrointestinal disease	1	-	-
No	1	-	-
Yes	0.92	0.78-1.08	0.352
Diabetic neuropathy	1	-	-
No	1	-	-
Yes	0.76	0.62-0.93	0.008
Diabetic retinopathy	1	-	-
No	1	-	-
Yes	0.81	0.64-1.01	0.066
Chronic Kidney Disease	1	-	-
No	1	-	-
Yes	0.63	0.29-1.24	0.203
Institution			
Tertiary hospital	1	-	-
General hospital	1.40	1.06-1.85	0.019
Clinic	2.09	1.63-2.71	<0.001
Others	1.21	0.82-1.79	0.320
Specialty			
Internal medicine	1	-	-
Family medicine	1.39	0.93-2.05	0.107
Others	1.44	0.89-2.30	0.131
Area			
Seoul	1	-	-
Kyeonggi ^a	0.79	0.64-0.99	0.037
Gyeongsang ^b	0.77	0.61-0.97	0.025
Jeolla ^c	1.16	0.87-1.55	0.314
Chungcheong ^d	0.68	0.51-0.90	0.007
Gangwon	1.21	0.77-1.91	0.404
Jeju	0.48	0.21-1.01	0.064
c stastic	0.60		
p value of Hosmer-Lemsho test	0.21		

OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

^aKyeonggi-do and Incheon Metropolitan City are included^bKyeongsangnam-do, Kyeongsangbuk-do, Busan Metropolitan City, Ulsan Metropolitan City and Daegu Metropolitan City are included.^cJeollanam-do, Jeollabuk-do and Gwangju Metropolitan City are included^dChungcheongnam-do, Chungcheongbuk-do and Sejong City are included

고 찰

대표적인 당뇨병 합병증은 대혈관합병증인 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 말초혈관 질환과 미세혈관합병증인 당뇨병망막병증, 당뇨병신경병증, 당뇨병신장병증이다. 본 연구에서 미세혈관합병증 중 당뇨병망막병증, 당뇨병신경병증이 동반된 경우 SGLT2i/metformin FDC 처방이 다른 동반질환이 있는 환자보다 적었다. 그러나 다중 로지스틱 회귀 분석 결과에서는 당뇨병신경병증을 동반한 환자에서만 적은 결과를 나타냈다. 이는 합병증이 있는 당뇨병 환자가 약의 종류가 많아 환자의 복약순응도 개선을 위해 SGLT2i/metformin FDC 사용이 높을 것이라는 예상과는 다른 결과였다. 용법별로 대부분의 약을 한 포에 포장하는 국내 조제 시스템이 약의 개수 감소에 덜 영향을 주었을 가능성이 있으나, 포장 시스템, 환자 당 복용 약물 수, 동반질환 수, 복약순응도 관련성에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 통계적으로 유의한 결과는 아니나 대혈관합병증이 있는 환자가 미세혈관합병증이 있는 환자에 비해 SGLT2i/metformin FDC 사용 경향이 높았다. 당뇨병 환자의 동반질환 중 위장 질환이 이상지질혈증 다음으로 많은 것으로 나타났다. 당뇨병신경병증 중 자율신경병증 합병증인 위장관 합병증으로 진단되지 않은 위장 질환이 많았거나 한국에서 위장약을 많이 처방하는 경향이 반영된 것으로 추정된다.

처방 경향은 지역별, 처방의 분포, 문화적 요인에 영향을 받는다는 여러 연구 결과에서 제시한바와 같이 지역별, 의료기관 중별 처방 경향의 차이점을 확인할 수 있었다.²⁴⁻²⁶ SGLT2i/metformin FDC 처방경향은 의원에서 상대적으로 가장 높게 나타났고 상급종합병원에서 낮게 나타났다. 2019년 건강보험심사평가원의 약제급여 적절성 평가 결과에 따르면 의료기관별 처방 건당 약제 품목 수는 평균 3.67이었으며 의원이 3.76개로 가장 높았고 상급종합병원이 2.99개로 가장 낮았다. 6품목 이상 처방비율은 병원이 15.3%로 가장 높았고 그 다음은 의원이 14.66%이었다. 상급 종합병원은 11.42%로 가장 낮았다.²⁷ 약제 품목수가 많은 것이 의원과 병원에서 SGLT2i/metformin FDC 사용 비율이 높은 이유 중 하나일 수 있다고 추정된다.

다른 지역에 비해 서울에서 SGLT2i/metformin FDC를 처방하는 경향이 높았다. 2020년 인구천명당 의료기관 중사 의사수가 3.0명인데 서울의 경우 4.5명으로 다른 지역에 비해 많으며²⁸ 새로운 정보를 접할 기회가 많기 때문이 한 원인이 될 가능성이 있다.

FDC는 환자의 복약순응도를 높이고 혈당 조절을 개선하며^{14,20,29} 당뇨병환자에서 FDC를 사용하는 것이 TPC에 비해서 의료비용 측면에서 경제적인 장점이 있다.^{14,30} 또한 처방의가 FDC와 TPC를 선택하는데 영향을 끼치는 인자 중에 경제적인 이유가 작용한다는 연구 결과가 있다.²⁰

Dapagliflozin (포시가정) 10 mg의 1정당 가격은 784원, metformin (다이아벡스엑스알서방정) 500 mg은 119원, 1000 mg은 222원이다. Dapagliflozin/metformin (직듀오서방정 10/500, 직듀오서방정 10/1000)은 759원이다. Empagliflozin (자디양정) 10, 25 mg은 각각 660, 852원이다. 자디양듀오정 5/500, 자디양듀오정 5/850, 자디양듀오정 5/1000의 1정당 가격은 352원, 자디양듀오정 12.5/500, 자디양듀오정 12.5/850는 493원, 자디양듀오정 12.5/1000의 1정당 가격은 501원이었다.³¹⁾ 각 약제들의 FDC와 TPC를 동일 용량으로 비교해보면 FDC의 약가가 더 낮음을 확인할 수 있었으며, 이는 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 sitagliptin/metformin FDC 사용에 관한 선행 연구 결과와 같았다.³²⁾ FDC 사용이 2형 당뇨병 환자에서 복약 순응도를 증가시킨다는 장점³³⁾이 있으나 중복 처방으로 처방 오류를 증가시키고 용량조절, 이상반응의 원인 규명을 어렵게 할 수 있다는 우려도 있다.^{23,34)} 추후에 혈당조절과 당뇨병 합병증 발생률, 처방오류와의 관련성에 관한 연구가 필요할 것으로 보인다.

이 연구의 제한점은 HIRA-NPS-2019가 청구데이터이기 때문에 기간이 짧고 보험급여로 인정된 명세서만을 확인할 수 있다는 점이다. 그러므로 metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i), SGLT2i 3제요법을 할 경우 DPP4i가 포함된 3제요법은 SGLT2i가 급여로 인정되지 않기 때문에 연구대상에서 제외되었을 가능성이 있으며, 환자의 임상적 특성을 알 수 없고 경제적 지위, 교육, 건강 등의 정보가 없어 이들에 의한 영향을 파악할 수 없다. 다른 제한점은 SGLT2i/metformin FDC 사용에 대한 경제성 평가를 하지 않은 점이다. 그러나 최근 당뇨병치료로 권고되고 있는 SGLT2i 제제의 복합제 사용과 병용 사용에 관한 실제 현황을 국가적 규모의 데이터를 이용해 분석하는 것은 당뇨병 치료의 현황을 알기 위한 의미있는 연구로 생각된다.

결 론

SGLT2i와 metformin을 병용하는 제2형당뇨병 환자에서 SGLT2i/metformin FDC 처방은 1,077명(36%)으로 TPC 처방의 1/2이 넘었다. SGLT2i/metformin FDC 처방에 영향을 주는 인자는 동반질환, 의료기관, 지역이었으며 SGLT2i/metformin FDC를 처방하는 경향이 상대적으로 의원이 상급종합병원보다, 서울이 다른 지역보다 높은 것으로 나타났다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Korean Statistical Information Service. Diabetes: ≥ 30 years 2021. Available from https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=177&tblId=DT_11702_N102&conn_path=I2&language=en. Accessed September 23, 2021.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
3. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378(9785):31-40.
4. Korean diabetes association. Clinical practice guidelines for diabetes 2021. Available from <https://www.diabetes.or.kr/pro/publish/guide.php?mode=list>. Accessed January 07, 2022.
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
6. Ko SH, Kim DJ, Park JH, *et al.* Trends of antidiabetic drug use in adult type 2 diabetes in Korea in 2002-2013: Nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(27):e4018.
7. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* 2014;5(3):265-75.
8. Ministry of Food and Drug Safety. Medicines integrated information system. Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug>. Accessed January 07, 2022.
9. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes care* 2019;42(Suppl. 1):S90-S102.
10. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, Warton EM, Ahmed AT. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J Gen Intern Med* 2010; 25(2):141-6.
11. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Pill burden in patients with type 2 diabetes in Germany: Subanalysis from the prospective, noninterventional PROVIL study. *Clin Diabetes* 2015; 33(2):55-61.
12. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002;19(4): 279-84.
13. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review. *Pharmaceutics* 2020;12(2):190.
14. Bell DS. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4):291-300.
15. Zonszein J, Groop PH. Strategies for Diabetes Management: Using Newer Oral Combination Therapies Early in the Disease. *Diabetes Ther* 2016;7(4):621-39.
16. Lingvay I, Nadine Beetz N, Sennewald R, *et al.* Triple fixed-dose combination empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2020;132(4):337-45.

17. Han S, Iglay K, Davies MJ, Zhang Q, Radican L. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012;28(6):969-77.
18. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2003;5(6):424-31.
19. HU J, Zou P, Zhang S, Zhou M, Tan X. Empagliflozin/metformin fixed-dose combination: a review in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(18):2471-7.
20. Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther* 2012;29(1):26-40.
21. Kim J, Park S, Kim H, Je NK. National trends in metformin-based combination therapy of oral hypoglycaemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75(12):1723-30.
22. Kaur KK, Allahbadia G, Singh M. Role of combination therapy with SGLT2 Inhibitor with metformin as initial treatment for type2 diabetes-advantages of oral fixed drug pill like empagliflozin/metformin in patients with cardiovascular and renal risk-A short communication. *Arch Endocrinol Metab* 2019;2(1):15-9.
23. Health Insurance Review and Assessment Service. Healthcare Bigdata Hub. Available from <https://opendata.hira.or.kr/home.do>. Accessed September 24, 2021.
24. Schipf S, Werner A, Tamayo T, *et al*. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet Med* 2012;29(7):e88-95.
25. Valov V, Doneva M, Borisova AM, *et al*. Regional differences in diabetic patients' pharmacotherapy in Bulgaria. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(10):1499-506.
26. Oh JA, Lee GM, Chung SY, Cho YS, Lee HJ. Utilization trends of proton pump inhibitors in South Korea: Analysis using 2016-2020 Healthcare Bigdata Hub by Health Insurance Review and Assessment Service. *Yakhak Hoeji* 2021;65(4):276-83.
27. Health Insurance Review and Assessment Service. 2019 Drug reimbursement adequacy evaluation result. Available from https://www.hira.or.kr/cms/open/04/04/12/2020_9.pdf. Accessed October 8, 2021.
28. Korean Statistical Information Service. Number of doctors employed in medical institutions per 1,000 population. Available from https://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1YL20981&conn_path=I2. Accessed October 8, 2021.
29. Frias JP. Fixed-dose combination of ertugliflozin and metformin hydrochloride for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019;14(2):75-83.
30. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011;27(6):1157-68.
31. Korean Pharmaceutical Information center. Available from <https://www.health.kr/>. Accessed December 25, 2021.
32. Park JH, Lee BK, Kim JY, Gwak HS. Comparisons of adherence, efficacy and price between sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and concomitant administration of sitagliptin and metformin in type 2 diabetes mellitus patients. *Korean J Clin Pharm* 2014; 24(3):193-8.
33. Böhm AK, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS One* 2021; 16(5):e0250993.
34. Moriarty F, Bennett K, Fahey T. Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors. *Heart* 2019; 105(3):204-9.

Author's information

Ha Eun Choi, Undergraduate; Ji Won Lee, Undergraduate; Nam Kyung Je, Professor; Kyeong Hye Jeong, Professor