

Current status of antiarrhythmic and antithrombotic therapy for AF in Korea

온 영 근
삼성서울병원
성균관대의대

심방세동 (Atrial Fibrillation)

- 심장부정맥 중에서 가장 흔한 부정맥
- 뇌졸중의 위험이 약 5배 증가
- 매년 뇌졸중의 발생률 약 5%
- 혈색전증에 의한 뇌졸중 중에서 심방세동에 의한 뇌졸중이 약 20%
- 심방세동의 치료에 있어 뇌졸중의 예방이 매우 중요

Prevalence of atrial fibrillation in Korean by age and gender

14,540 adults (mean age 54.6 years, range 40~92 yr, 45.2% males) who received screening tests for general health in 8 cities/counties in Gyeongsang-nam-do
April, 2000 ~ Dec, 2000

Age groups (yr)	Total (%)	Male (%)	Female (%)
40-49	5 (0.1)	3 (0.12)	2 (0.06)
50-59	21 (0.5)	13 (0.7)	8 (0.4)
60-64	20 (0.9)	18 (1.8)	2 (0.2)
65-69	27 (2.2)	20 (3.9)	7 (1.0)
70-74	19 (1.7)	12 (2.5)	7 (1.1)
75-79	7 (1.9)	6 (3.4)	1 (0.5)
≥80	7 (4.0)	4 (4.5)	3 (3.5)
Total	106 (0.7)	76 (1.2)	30 (0.4)

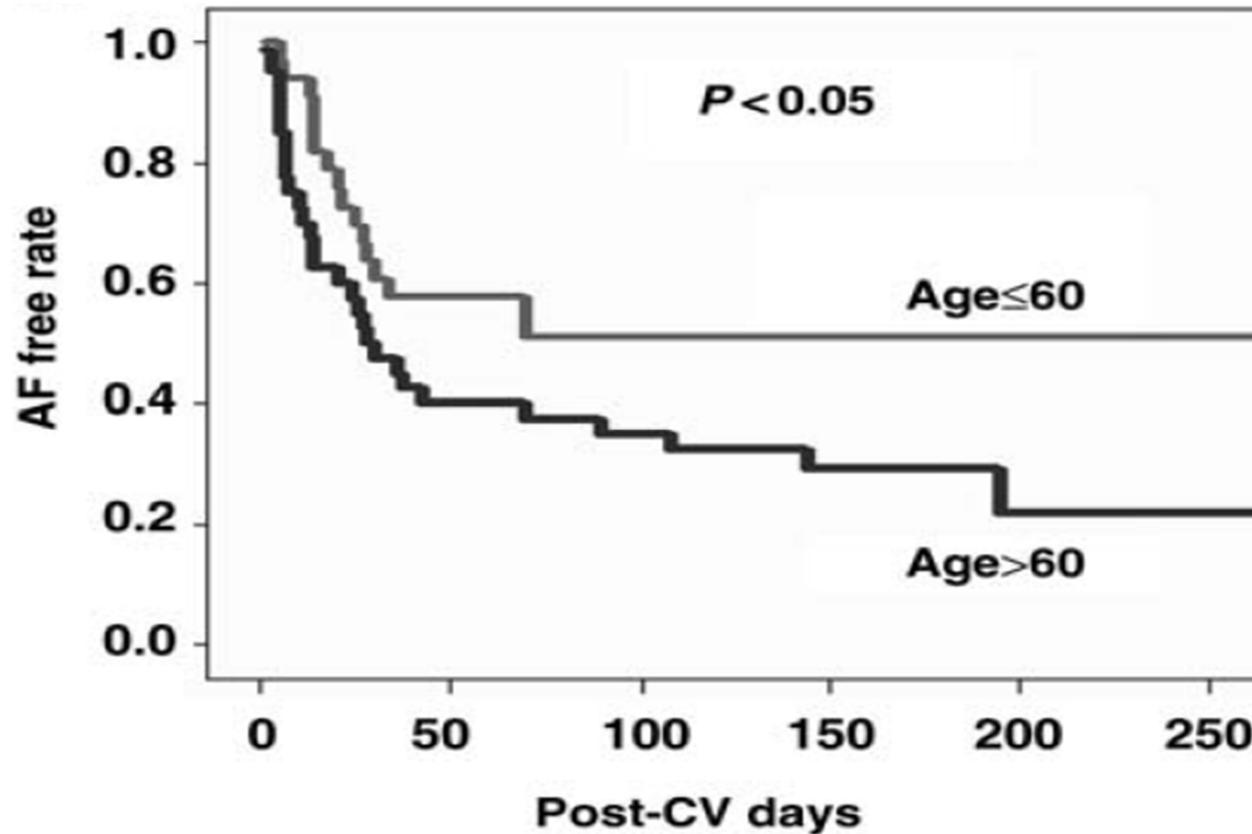
Incidence of atrial fibrillation per 1000 person-year by age and gender

16,568 adults (median age 49 years, range 20~89 yr, 64.5% males) who had repeatedly received screening tests for general health at the Health Promotion Center, Samsung Medical Center
 March, 2001 ~ June, 2006
 mean follow up duration: 44 months

Age (years)	Total (rate*)	Male (rate*)	Female (rate*)
<45	4 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)
45-54	26 (1.0)	25 (1.4)	1 (0.1)
55-64	20 (1.4)	18 (1.8)	2 (0.4)
≥65	11 (2.9)	9 (3.5)	2 (1.7)
Total	61 (1.0)	55 (1.4)	6 (0.3)

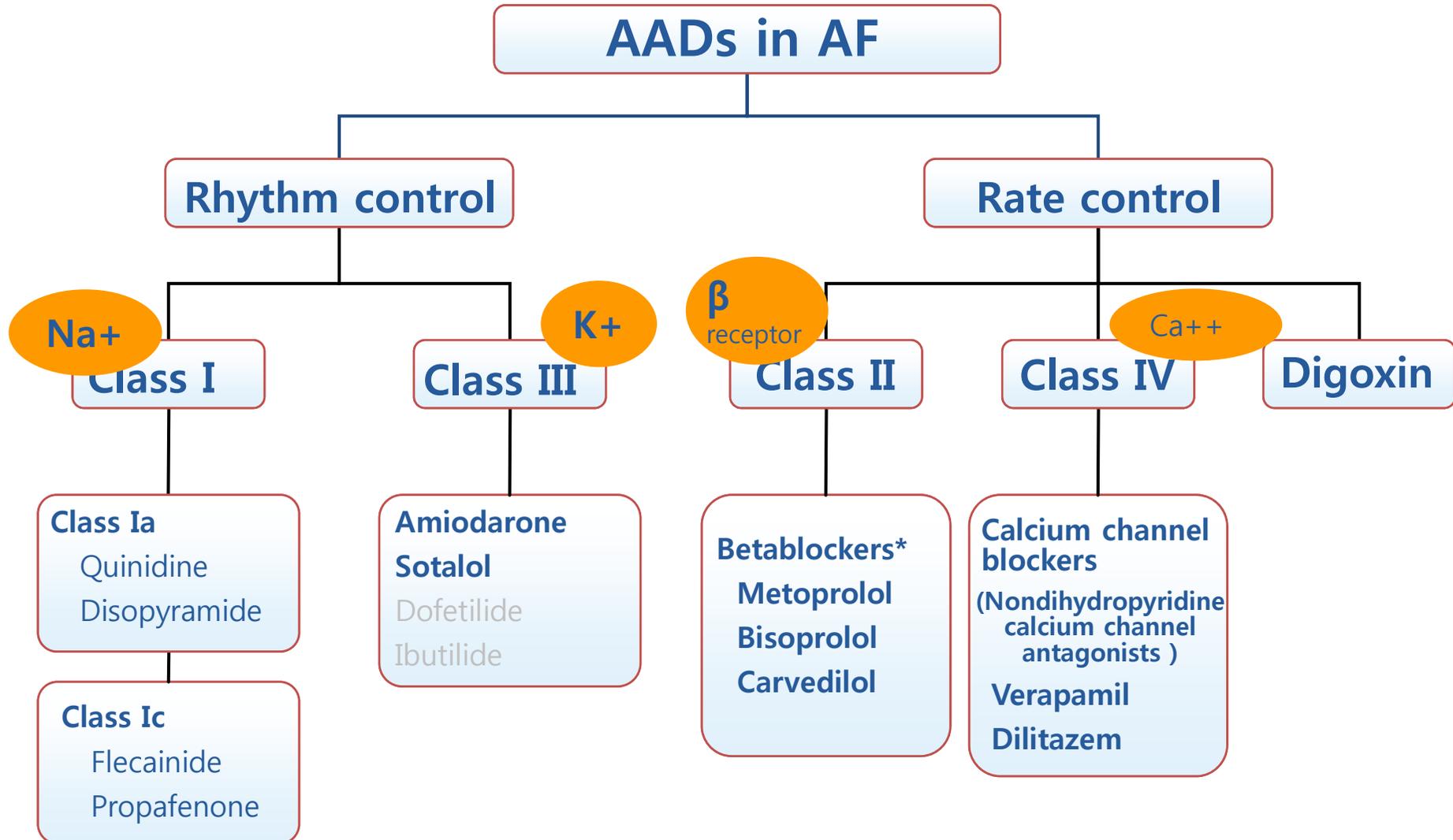
*The number of new cases per 1000 person years

Recurrence of atrial fibrillation in Korean patients after DC cardioversion

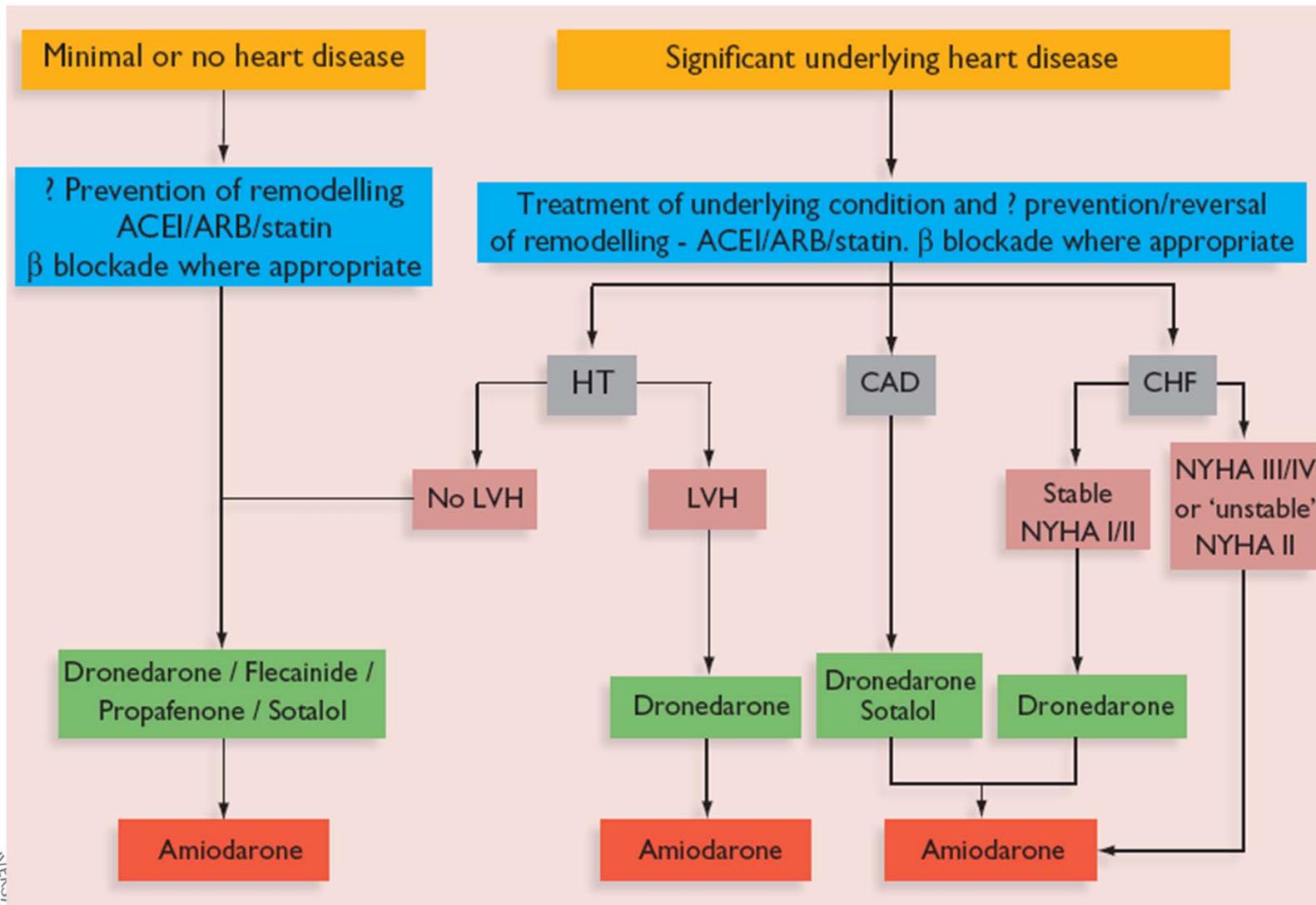


심방세동의 치료

- Rhythm control
- Rate control
- Prevention of thromboembolism
: Antithrombotic therapy

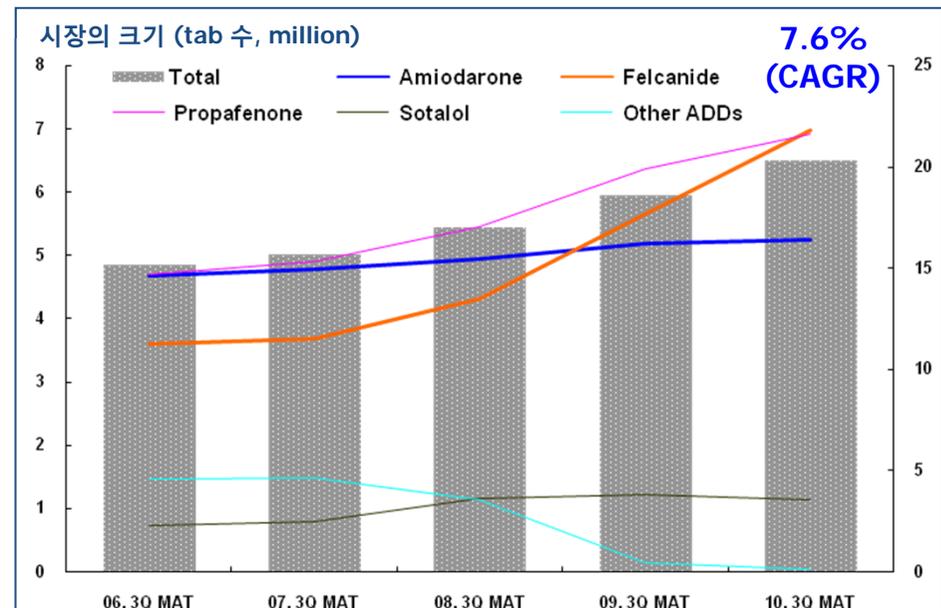
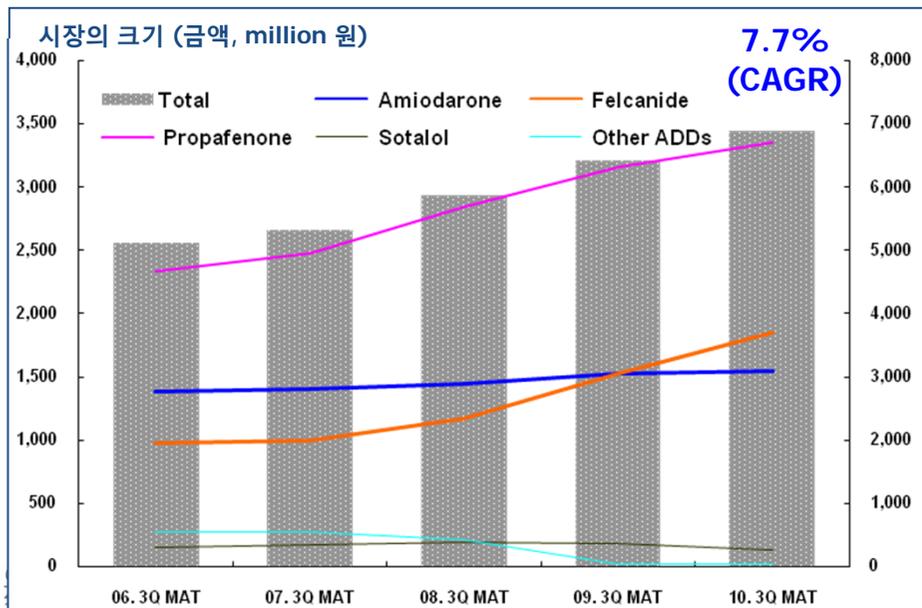


Antiarrhythmic drug to maintain sinus rhythm in recurrent paroxysmal or persistent AF



항부정맥 약제 (Korea)

- 항부정맥 약제 시장의 크기 (Korea): 6.8 billion 원 (2009년 4분기 ~ 2010년 3분기, 1년 간의 자료)
- 성장을 Annual Growth :
 - 7.4% 성장 (금액) **9.4% 성장 (tablet 수)** (2009년 3분기 대비 2010년 3분기 성장율)
- 항부정맥 약제:
 - For Rhythm control: Oral Anti-arrhythmic market (Class Ia/c, class III)
 - Class Ia: Disopyramide, Procainamide, Quinidine, Mexiletine
 - Class Ic: Flecainide, Propafenone, Pilsicainide
 - Class III: Amiodarone, Sotalol, **Dronedarone**
 - 1st Propafenone, 2nd Flecainide, 3rd Amiodarone



주요 항부정맥 약제 (Korea)

대표 성분	용법 용량	적응증	대표 약품명	제약사명	Daily Price (average)
Amiodarone	400mg bid (8~10 days) → 200 mg qd~bid	<ol style="list-style-type: none"> 1. 심방성부정맥, 심실성부정맥, 기타 다른 부정맥용제로 치료되지 않는 재발성중증 부정맥 2. 협심증 등 기초심질환을 수반하는 부정맥 	코다론	사노피-아벤티스	319 원
Flecainide	50~100mg bid (max 400mg/d)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 심실성 부정빈맥, 심실성 기외수축 2. 발작성 심실성빈맥, WPW증후군 3. 다른 수단에 의해 회복된 정상리듬의 유지 4. 발작성 심방세동 	탬보코정	중외신약	240~480 원
Propafenone	150mg tid or 300mg bid → 300 mg tid	증후성상실성부정빈맥(WPW증후군 또는 발작성심방세동을 수반한 상실성빈맥, 방실접합부빈맥), 생명을 위협하거나 의사의 판단에 의해 치료가 필요한 심한 증후성심실성부정빈맥	리트모놈정	일성신약	1,392~1,512 원
Sotalol	40-80mg/d (max 240-320mg/d)	증후성상실성부정빈맥(방실결절빈맥, WPW증후군 또는 발작성심방세동을 수반하는 상실성빈맥), 중증의 증후성심실성부정빈맥의 치료 및 예방	소타론정	비티오제약	240~480 원

심방세동에서의 혈전색전증 예방

- **와파린** 약물 복용 (61% 혈전색전증 예방효과)
- 문제점: 와파린의 개인차가 너무 크다.
 - 정기적인 혈액 검사
 - 여러가지 음식물 및 약제의 제한
 - 출혈위험성 증가
- **아스피린** 약물 복용 (19% 혈전색전증 예방효과)
- 문제점: 와파린에 비해 예방효과 적다.
 - 위장 장애

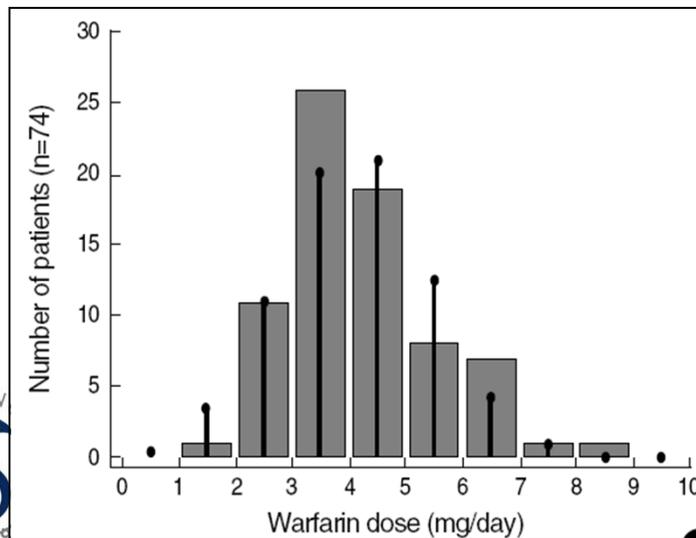
- **Warfarin** is widely used as an oral anticoagulant for AF
- Warfarin has a narrow therapeutic index and may be associated with adverse events.
 - : thromboembolic complications or bleeding.
- Life-threatening bleeding episodes after initiation of warfarin therapy have been reported in approximately 12%. *(Levine MN, et al. Chest 2001;119:S108-21)*
- During maintenance therapy, only **50-60%** of patients can be expected to achieve their **target INR range**.
- Marked within- and between-individual variability in warfarin dose requirements
- Monitoring the safety and efficacy of warfarin treatment.

- 105 patients with atrial fibrillation, and who were receiving warfarin for more than 1 yr in SMC.

Demographics	
Age (yr)	67.8±9.8 (36-87)
Gender (male:female)	66:39
Body weight (kg)	65.6±11.2 (39.0-96.0)
Body surface area (m ²)	1.70±0.19 (1.22-2.09)
Coexisting disease condition (%)	73 (69)
Concurrent medications (%)	96 (91)
Warfarin therapy	
Duration (yr)	3.2±2.2 (1-8)
Warfarin dose (mg/day)	4.1±1.3 (1.7-8.0)
Warfarin dose (mg/kg/day)	0.45±0.15 (0.16-1.06)

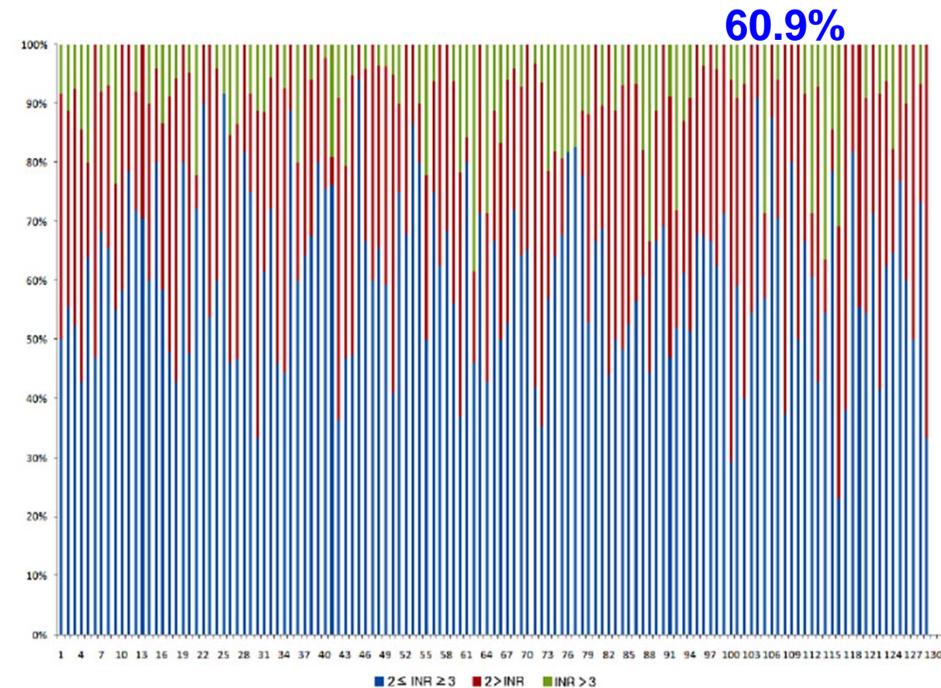
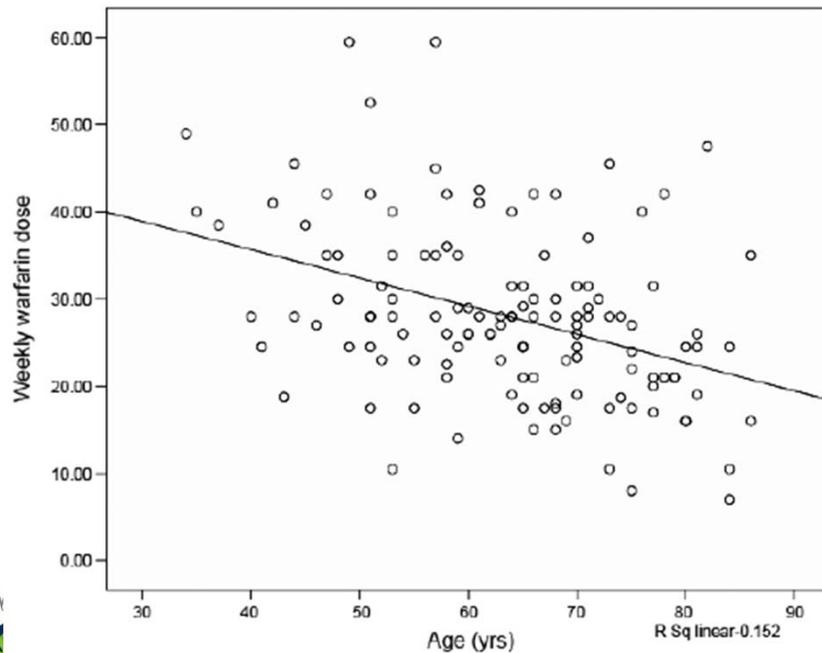
- 96 patients (**91%**) were receiving concurrent medications, antiarrhythmics (n=43), diuretics (n=31), aspirin (n=16), antilipidemic agents (n=9), oral diabetic agents (n=6), allopurinol (n=4), beta-adrenergic blockers (n=2), steroids (n=2), antidepressants (n=2), NSAIDs (n=2), antihistamines (n=1).
26 patients (25%) were taking drugs that could potentially increase their INR (aspirin, simvastatin, allopurinol, or NSAIDs)
- Over **69%** of the patients had underlying comorbid conditions, diabetes mellitus (n=19), hypertension (n=17), valvular heart disease (n=10), asthma (n=5), lung disease (n=5), thyroid disease (n=3), arthritis (n=3), chronic hepatitis (n=2), and other diseases (n=9).

- **49.5%** (52/105) of patients experienced a variety of **bleeding complications**, including epistaxis, gum bleeding, melena, and hematuria.
- **5.7%** (6/105) of patients experienced **thrombotic complications during warfarin treatment**, including cerebral infarction and mesenteric infarction.
- mean maintenance dose of warfarin in 105 patients : **4.1 ± 1.3 mg/day**
(range, 1.7-8.0 mg/day)
- mean plasma warfarin concentration : 1.3 ± 0.5 mg/L.
- 74 patients (70%) showing INR within target range despite of constant INRs within the target range (2.0~3.0) over at least 3 consecutive monthly clinic visits just before the index visit.

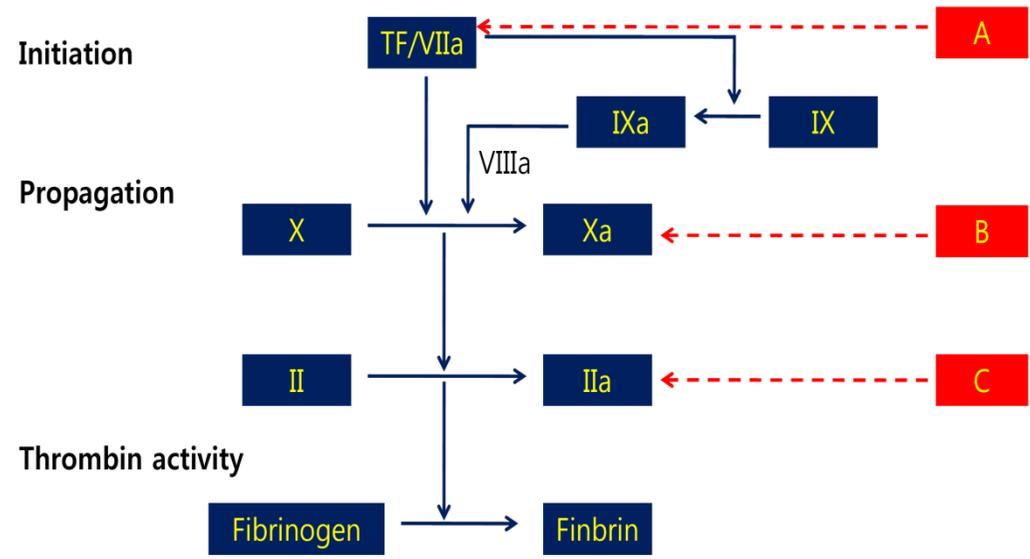


INR level in warfarin-treated patients with non-valvular AF

- 129 patients, men (71.3%), with NVAF,
- Average age : 63.6 years (range 34~86 years)
- 36.4% were less than 60 years old.
- The median duration of follow up was 2.03 years.
- Correlation between weekly warfarin dose and age. $p < 0.001$



Mode of Action of New Anticoagulants



- A: Tissue factor/ factor VIIa inhibitors
- B: Factor Xa inhibitors
- C: Direct thrombin inhibitors

Anticoagulants in development

Agent	Company	Status, phase
Direct thrombin inhibitors		
Dabigatran etexilate	Boehringer Ingelheim	3
AZD0837	Astra Zeneca	2
MCC 977	Mitsubishi Pharma	2
Direct factor Xa inhibitors		
Rivaroxaban	Bayer, Ortho-McNeill	3
Apixaban	Bristol-Myers Squibb, Pfizer	3
Betrixaban	Portola	2
YM150	Astellas	2
Edoxaban (DU-176b)	Daichi Sankyo	3
TAK-442	Takeda	2
Otamixaban*	Sanofi-Aventis	2
Indirect factor Xa inhibitor		
Idraparinux*	Sanofi-Aventis	3
Idrabioparinux*	Sanofi-Aventis	3
Novel VKA		
ATI-5923	Aryx Therapeutics	2b

*Parenteral agent.

Garcia D, et al. Blood. 2010;115:15

Rivaroxaban (Xarelto)

Direct factor Xa inhibitor

10 mg qd

하지의 주요 정형외과 수술 (슬관절 또는 고관절 전치환술)을 받은 성인
환자의 정맥 혈전색전증 예방

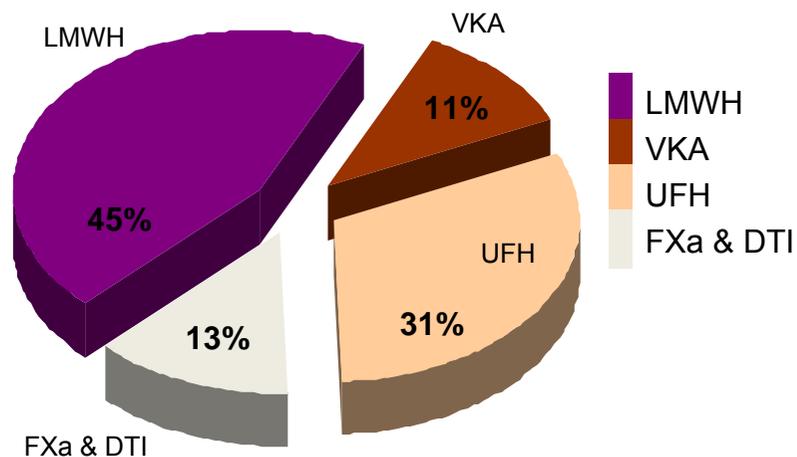
Dabigatran

Direct thrombin inhibitor

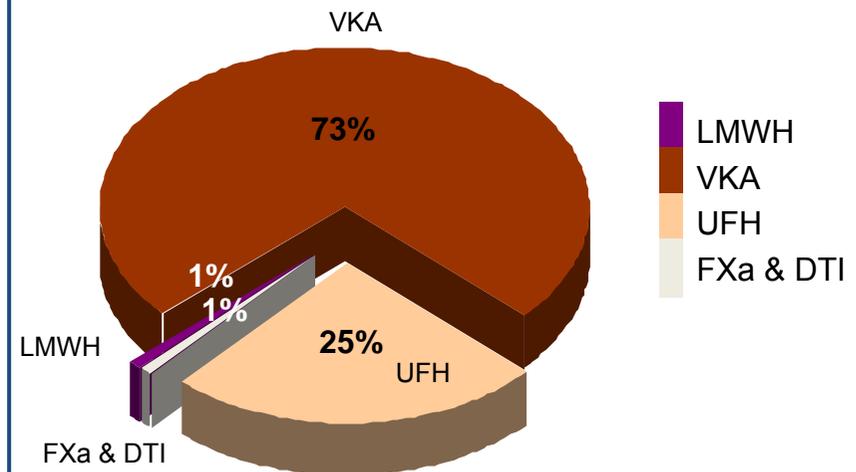
항응고제 (Korea)

◆ Korea Anti-Coagulant market is **13.8 Bn Krw** in 2010.

'10 4Q Anticoagulant Market Value



'10 4Q Anticoagulant Market Volume



Source : 2010 4Q IMS MAT

LMWH(Low molecule weigh heparin) : Enoxaparin

UFH(Unfractionated heparin)

VKA(Vitamin K antagonist)

DTI(Direct Thrombin inhibitor)

Fxa(Fxa inhibitor) : Rivaroxaban(Direct Fxa inhibitor), Fondaparinux(Indirect Fxa inhibitor)

Rivaroxaban

- 적응증 :
하지의 주요 정형외과 수술을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 예방
- 용법용량
1일 1회 1정
- 가격
10mg 정당 6,030원
- 급여범위
 - 고관절, 슬관절 전치환술 환자 중
 - 아래의 1가지 이상 위험 군
- 급여기간
 - 슬관절 전치환술: 최대 14일
 - 고관절 전치환술: 최대 35일

○ 급여기준(안)

구분	세부인정기준
[333] rivaroxaban 경구제 (품명 : 자렐토정10mg)	슬관절 또는 고관절 전치환술 받은 환자 중에서 아래 1가지 이상에 해당하는 경우 요양급여를 인정하며 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여한 경우에는 약값전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 비만(BMI≥30 kg/m ²), 에스트로젠 치료, 하지정맥류, 고령(60세 이상), 장기간의 부동(1주일 이상의 침상안정이 필요한 경우), 울혈성심부전, 호흡부전, 악성종양, 중심 정맥 카테터 삽입, 항암화학요법, 중증감염증, 정맥혈전색전증의 과거력

Enoxaparin

- 적응증

1. **외과 영역의 수술후 발생하는 정맥의 혈전/색전 질환 예방**
2. 혈액투석 시 체외 혈액순환 회로에서의 혈액 응고 방지
3. 폐색전증 유무와 상관없이, **심재성 정맥 혈전증의 치료**
4. 아스피린과의 병용 투여 : 불안정 협심증과 비Q파 심근 경색증(NQMI)의 치료
5. 다음의 급성내과 질환으로 활동부적상태 환자에서의 심재성 정맥 혈전 색전 질환 예방
 - 1) 심부전(NYHA class III or IV)
 - 2) 급성호흡부전
 - 3) 아래의 한가지 이상 정맥 혈전 색전의 위험인자가 동반된 급성감염 혹은 급성 류마티스 질환
 - 75세 이상
 - 암
 - 정맥 혈전 색전 질환의 병력
 - 비만
 - 호르몬 치료
 - 심부전
 - 만성 호흡부전
6. 급성 ST 분절상승 심근경색증(STEMI)의 치료, 경피적 관상동맥중재술 시행여부와 관계없이 혈전용해제와 병용 가능용법용량

Enoxaparin

- 용법용량

1. 외과 영역의 수술 후 발생하는 정맥의 혈전 색전 질환 예방(피하 주사)

- 1) 혈전 색전의 우려가 적은 환자의 경우 혈전 색전의 효과적인 예방을 위해서는 1일 1회 20mg의 에녹사파린(0.2ml)을 투여한다.

일반외과 수술시에는 수술 약 2시간 전에 초회 주사하여야 한다.

- 2) 혈전 색전의 위험률이 높은 환자, 특히 정형외과 수술환자의 경우에는 1일 1회 40mg의 에녹사파린(0.4ml)을 주사한다.

정형외과 수술시에는 12시간전에 초회 주사하여야 한다.

- 3) 혈전색전의 우려가 남아있는 한 일반적으로 환자가 보행할 수 있게 될 때까지는 투약을 계속해야 한다. (수술 후 평균 7 또는 10일)

2. 폐색전증 유무와 상관없이, 심재성 정맥혈전증의 치료(피하주사)

- 1) 1일 2회, 12시간의 간격을 두고 1mg/kg의 용량으로 주사한다.

- 2) 경구용 항응고제와 체내 평형 상태에 도달하는 데 걸리는 시간을 포함하여 10일 이상 사용하지 않도록 한다

3. 급성내과 질환으로 입원한 환자에서의 정맥 혈전 색전 질환 예방(피하주사)

- 1) 1일 1회 4000anti-Xa IU(40mg/0.4mL)의 에녹사파린을 주사한다.

- 2) 6-14일간 투여하는 것이 바람직하다.

약가 : 7,004원 / 40mg

보험급여기간: 수술 후 7일~10일

Warfarin

- 적응증

1. 정맥혈전증의 예방 및 치료
2. 색전성 심방세동의 치료
3. 폐동맥색전증의 예방 및 치료
4. 관상동맥폐색의 보조제

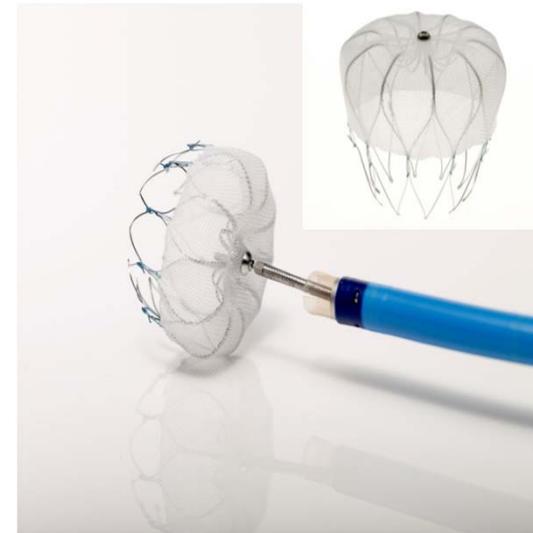
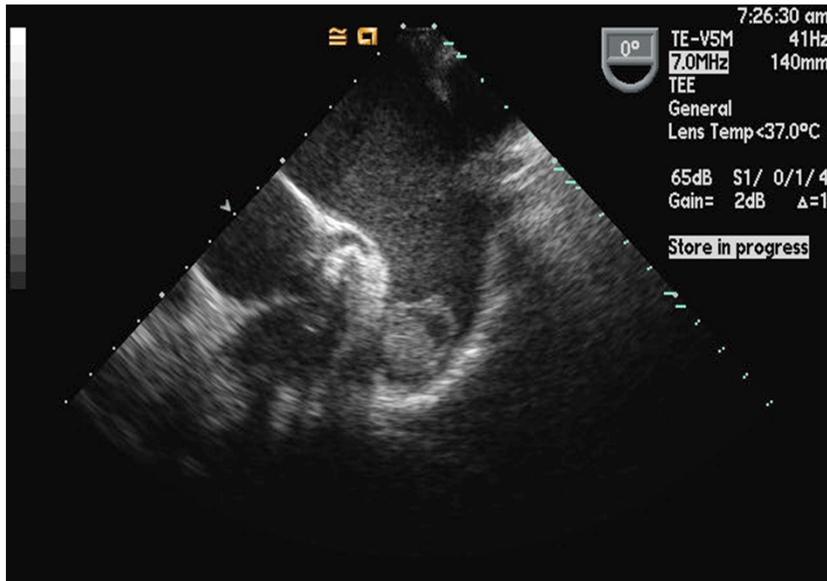
- 용법용량

PT/INR 및 CYP2C9, VKORC1 유전자의 특정 유전형에 따라 개인별로 차이가 있음
 보통 초기용량은 와파린나트륨으로서 1일 2~5 mg, 유지용량은 1일 2~10mg
 고령자나 쇠약환자는 적은 용량이 권장

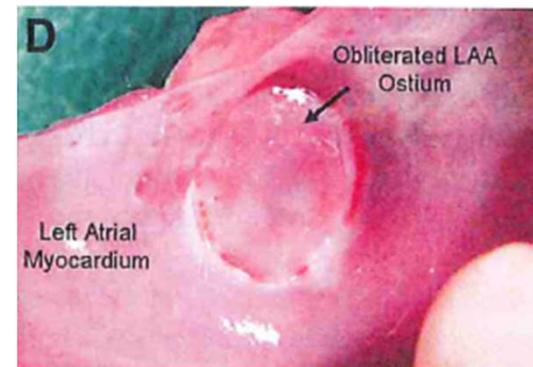
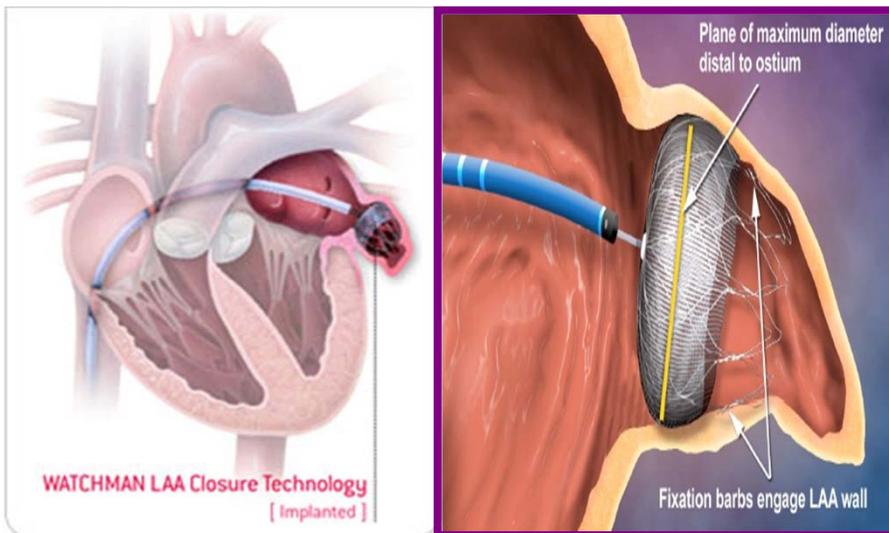
- 약가

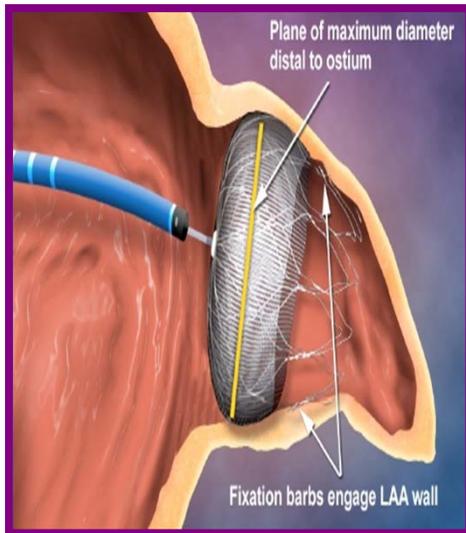
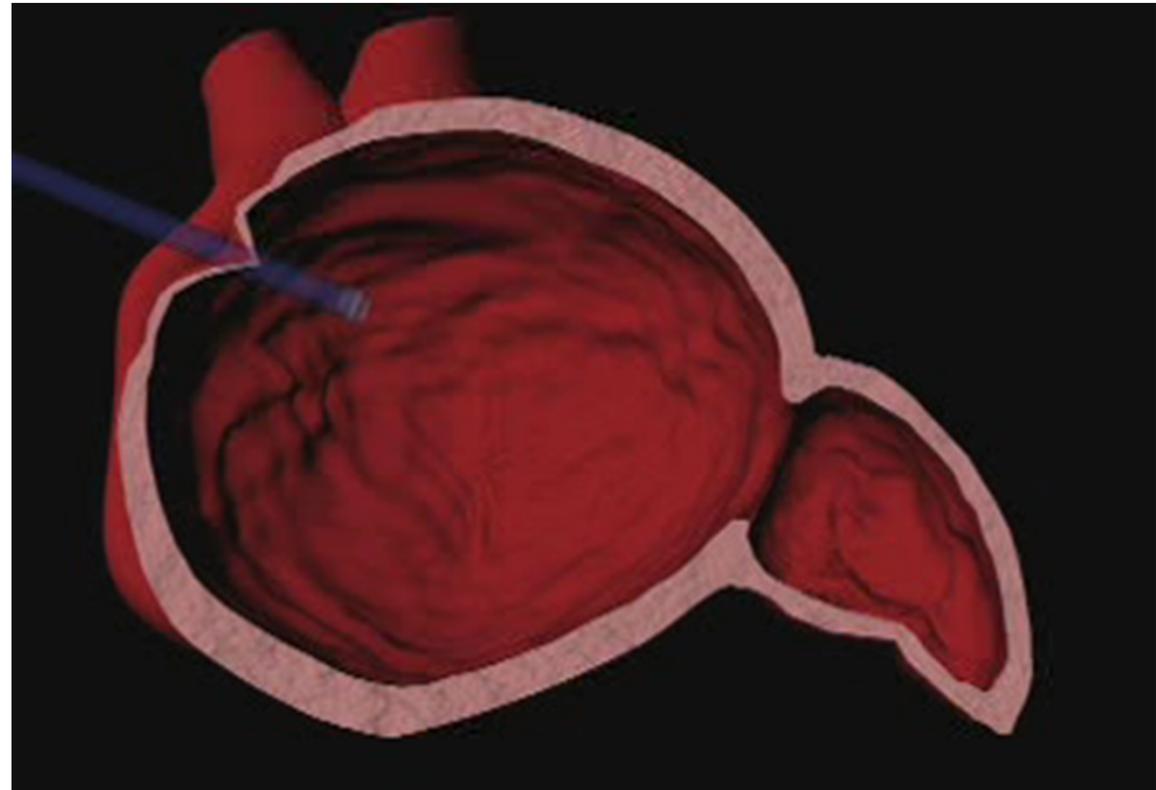
30원 / 2mg , 63원/5mg

Nonpharmacological device (Watchman device : LAA closure)

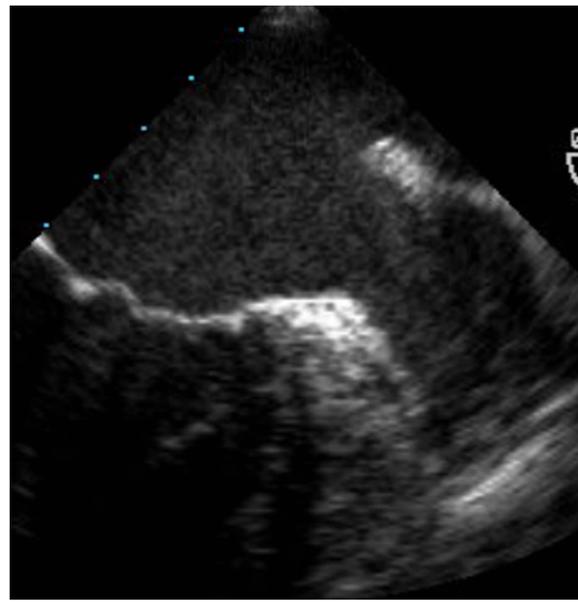
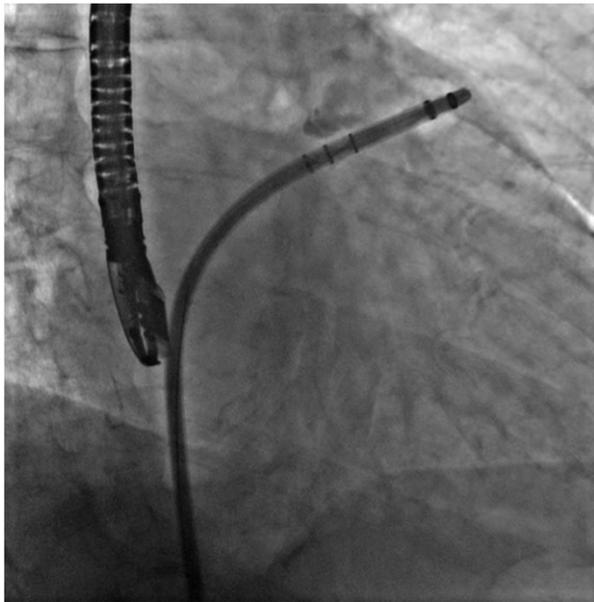


Watchman device





SMC Experience of Watchman device for LAA closure



Conclusions

- 한국인의 심방세동의 유병률 65세이상에서 약 2.2%, 심방세동의 발생률이 45세 미만에 비해 65세 이상에서 10배 증가.
- 항부정맥 약제의 사용이 최근 5년간 평균 연 7.6%, 작년 9.4% 증가, 새로운 항부정맥 약제: Dronedarone
- 와파린 사용 중 출혈 경험 약 50%, 와파린 사용 중 INR 2~3 : 61%
- 새로운 항혈전제
 Dabigatran: direct thrombin inhibitor
 Apixaban and Rivaroxaban: factor Xa inhibitors
- 비약물적 요법: Watchman device (LAA closure)
 another option for prevention of stroke in AF patients.