

종 설(Review)

# 새로운 항응고제의 임상적 적용: 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중의 예방을 위한 새로운 항응고제의 사용을 중심으로

단국대학교 의과대학 내과학교실

김동민 · 이명용

## Application of New Oral Anticoagulants: Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

Dongmin Kim and Myung-Yong Lee

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Only anticoagulation has been shown to reduce atrial fibrillation-related deaths. Vitamin K antagonists are difficult to use due to their narrow therapeutic range, unpredictable response, requirement for frequent coagulation monitoring, frequent dose adjustment, slow onset-offset, and numerous drug-drug and drug-food interactions. New oral anticoagulants (NOACs), such as dabigatran, rivaroxaban, and apixaban have been developed and are available in Korea, and edoxaban was shown to be effective and safe, also. NOACs showed better pharmacodynamics with predictable serum concentrations and effects, and no requirement for coagulation monitoring. These drugs have been shown to be more effective and safer than warfarin for prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Broad, appropriate, and aggressive use of NOACs would improve the results of treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Korea. (Korean J Med 2014;87:26-33)

**Keywords:** Nonvalvular atrial fibrillation; Stroke prevention; New oral anticoagulant; Dabigatran; Rivaroxaban; Apixaban; Edoxaban

고령화의 진행으로 우리나라에서도 비판막성 심방세동 (nonvalvular atrial fibrillation) 환자가 점차 늘어나면서 흔히 임상에서 접하는 질환이 되었다. 심방세동은 지속성 심장부정맥 중에서는 가장 흔하여 전 인구의 1-2%에 이를 것으로 추정되고 있으며[1,2] 사망, 허혈성 뇌경색, 입원, 삶의 질 저하, 좌심실 기능의 저하 및 인지 장애 등을 흔히 일으킨다 [3-6]. 심방세동으로 인한 허혈성 뇌경색은 일반인에 비하여

발생 위험성이 약 5배 증가하며 다른 원인에 의한 뇌경색에 비하여 여러 부위에 경색이 동시에 발생하거나 더 큰 부위의 경색을 일으키는 경우가 많으므로 예후가 불량한 경우가 많다.

### 비판막성 심방세동의 장기 치료

심방세동은 표준 12 유도심전도로 비교적 쉽게 진단이 될

Correspondence to Myung-Yong Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dankook University, College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-714, Korea  
Tel: +82-41-550-3054, Fax: +82-41-569-8122, E-mail: mel\_lee@dankook.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

수 있다. 일단 진단이 되면 항응고 치료의 필요성을 결정한다. 그리고 빠른 맥박수를 조절하고, 동율동으로 전환할 것 인지를 결정하는 장기 치료계획을 수립하게 된다. 다기관 무작위 연구에서 항부정맥제를 이용하여 정상 동율동을 유지하려고 노력하는 율동조절군(rhythm control group)은 박동수만 조절하는 군(rate control group)에 비하여 사망률을 낮추지 못하였으며, 오히려 박동수만 조절하는 군에서 항부정맥제의 부작용이 적은 효과를 보임으로써[7-9] 모든 비판막성 심방세동 환자에서 율동조절을 위하여 적극적인 항부정맥제의 사용의 당위성이 퇴색되었다. 또한 안정 시 심박동수를 80회/분 미만으로, 운동 시 박동수를 110회/분 미만으로 엄격하게 박동수를 조절하는 군(strict rate-control strategy)이나 안정시 맥박수를 110회/분 미만으로 적당히 조절하는 군(lenient rate-control strategy) 간에 사망률이나 증상, 부작용, 삶의 질 등에서 차이가 없다는 결과가 나오게 되면서 심부전이나 증상이 없는 환자에서 적극적인 박동수 조절의 의미도 퇴색하게 되었다[10]. 결국 심방세동 환자에서 사망률을 낮출 수 있는 치료는 항혈전 치료(antithrombotic treatment)가 유일하다[11].

### 비판막성 심방세동 환자의 항혈전 치료

항혈전 치료는 항혈소판 치료(antiplatelet therapy)와 항응고 치료(anticoagulation)로 나눌 수 있다. 아스피린과 위약대조군을 비교한 메타분석을 보면 아스피린은 위약에 비하여 19%의 뇌졸중 감소 효과를 보였으며 통계적으로 유의한 우수성을 증명하지 못하였다[12]. 동양의 연구로는 일본에서 시행된 무작위연구인 Japanese atrial fibrillation stroke trial이 있으며 아스피린을 복용한 군이 위약대조군에 비하여 심혈관 사망, 증상이 있는 뇌졸중, 일과성 뇌허혈 등이 오히려 유의하게 더 많이 발생(매년 3.1%와 2.4%)하였으며 출혈성 부작용도 더 많이(1.6%와 0.4%) 발생하였다[13].

특히 아스피린은 고령의 환자에서 사용하는 경우 뇌졸중의 예방 효과는 적어지고 출혈의 합병증은 늘어나므로 오히려 비타민 K 길항제인 와파린에 비하여 유의하게 출혈이 많아지나[14] 와파린의 효과나 합병증은 나이와 무관하게 일정하게 유지되므로 고령일수록 와파린의 종합적인 치료 효과가 아스피린보다 유리하다.

위약대조군과 비교한 뇌졸중의 감소 효과에 대한 메타분

석에 의하면 와파린은 통계적으로 유의하게 64%의 뇌졸중 위험성을 감소시킨다[12]. 아스피린과 와파린의 뇌졸중 감소 효과를 직접 비교한 무작위 연구의 메타분석에 따르면 와파린은 아스피린에 비하여 39%의 뇌졸중 감소 효과가 있으며 이는 통계적으로 유의하였다[12,15]. Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE) 연구에서는 와파린군과 아스피린-클로피도그렐의 두 가지 항혈전제 복합치료군의 뇌졸중 감소 효과를 비교하는 ACTIVE-W 연구를 시행하였으며, 와파린군이 아스피린-클로피도그렐 복합치료군에 비하여 40%의 뇌졸중 감소 효과를 추가로 보이면서도(95% confidence interval [CI], 18-56%) 출혈 합병증은 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다[16].

이상의 연구 결과로 보아서 비판막성 심방세동 환자의 장기 치료에서는 아스피린 단독 혹은 아스피린-클로피도그렐 복합의 항혈전 치료는 크게 도움이 되지 않으며, 오히려 고령의 환자에서 출혈합병증을 높이므로 반드시 항응고 치료가 필요하다. 관상동맥 질환과 같이 높은 압력과 대량의 혈류를 보이는 동맥 질환의 치료에 있어서는 항혈전 치료가 필수적이지만, 낮은 압력과 넓은 부피를 보이는 좌심방에서의 혈전 예방에는 항응고 치료가 필요한 것으로 생각된다.

### 비판막성 심방세동 환자에서의 항혈전 치료의 선택

항혈전 치료는 뇌졸중의 고위험군 환자에서 시행하여야 한다. 유럽, 미국 및 캐나다 등 나라마다 실정에 맞는 진료지침을 정하여 치료에 이용하고 있으며 약간의 차이는 있으나 기본적인 개념에서는 큰 차이를 보이지 않고 있다[17-19]. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중의 고위험군을 판별하기 위하여 과거부터 CHADS<sub>2</sub> 점수를 많이 사용하였다. 이 점수 체계는 울혈성 심부전(congestive heart failure), 고혈압(hypertension), 75세 이상의 나이(age), 당뇨병(diabetes mellitus)에 각각 1점을 부여하고 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈의 과거력(previous stroke or transient ischemic attack)에는 2점을 부여하여 0점에서 6점의 점수로 표기한다.

CHADS<sub>2</sub> 점수 2점 이상인 뇌졸중의 고위험군에서는 반드시 항응고 치료가 필요하다는 점에서는 세계 모든 나라에서 이견이 없다. 그러나 이 점수체계는 0-1점의 환자군에서 위험도를 잘 분리하지 못하는 문제가 있으므로 위험도가 낮은 환자군에서 실제 위험도를 더 잘 반영하는 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

점수체계를 개발하여 사용하는 것이 보편화되고 있다(Table 1). 이 점수체계는 주요 위험인자로 이전의 뇌졸중과 75세 이상의 나이로 각각 2점의 점수를 부여하고 다른 위험인자들은 1점을 부여하여 최대 총점 9점으로 뇌졸중의 위험도를 평가한다. CHADS<sub>2</sub> 점수로 0-1점인 환자들의 경우에는 약한 위험인자인 혈관 질환, 나이 65-74세, 여자 등을 점수화하여 CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc 점수도 0점이라면 심방세동이 없는 정상인과 뇌졸중의 위험이 같다고 보고 아스피린 등의 항혈전제도 투여하지 않는, 그야말로 아무런 치료도 하지 않는 것을 권고한다. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 점수 1점에서는 유럽은 항응고 치료를,

미국과 캐나다는 아스피린만 투여하는 것을 권고하고 있다.

현재 이들 나라에서의 진료지침은 항응고 치료를 할 때 와파린보다는 부작용이 훨씬 적고 효과가 뛰어난 새로운 경구용 항응고제(new oral anticoagulant, NOAC)를 먼저 고려할 것을 권고하고 있다. 임상에서는 발작성 심방세동(paroxysmal atrial fibrillation)이 정상 동율동으로 전환되면 항응고 치료를 중단하는 경우를 간혹 볼 수 있다. 그러나 발작성 심방세동 환자와 영구적 심방세동(permanent atrial fibrillation) 환자의 뇌졸중 위험도는 같으므로[20], 발작성 심방세동이라도 일단 심방세동으로 진단이 되면 CHADS<sub>2</sub> 점수나 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 점수를 계산하여 뇌졸중의 고위험군으로 판단된다면 평생에 걸쳐서 항응고 치료를 해야 한다. 또한 심방조동(atrial flutter) 역시 심방세동과 같은 뇌졸중 위험도를 갖는다.

**Table 1. Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

Risk factors	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction <sup>a</sup>	1
HT <sup>b</sup>	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/systemic embolism	2
Vascular disease <sup>c</sup>	1
Age 65-74	1
Sex category (i.e. Female sex)	1
Maximum score	9

LV, left ventricle; HT, hypertension; TIA, transient ischemic attack.

<sup>a</sup>LV dysfunction was defined arbitrarily as LV ejection fraction ≤ 40%.

<sup>b</sup>Untreated hypertension > 160/95 or use of anti-hypertensive drugs.

<sup>c</sup>Prior myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque.

### 항응고 치료에서 NOAC의 필요성

비타민 K 길항제는 간에서 합성되는 혈액응고인자 II, VII, IX, X을 모두 억제하여 혈액응고과정(coagulation cascade)의 내인성 및 외인성 경로(intrinsic and extrinsic pathway)를 비특이적으로 억제하는 기전을 가진 약제로, 혈청단백과의 결합이나 대사과정 때문에 약물농도의 예측이 어렵고 안전역이 좁아서 자주 혈액 검사를 하여 약물 농도를 조절해 주어야 한다. 또한 약의 효과가 느리게 발현되므로 빠른 약의 작용을 원할 때 사용이 어렵고 약을 끊어도 효과가 느리게 소실되므로 출혈 합병증이나 응급수술 등의 상황에서 어려운 점이 많다. 특히 환자들은 수많은 약물과의 혹은 음식과의 상

**Table 2. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of new oral anticoagulants**

	Dabigatran [21]	Rivaroxaban [22]	Apixaban [23]	Edoxaban [24]
Mechanism (target)	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Dosage	Fixed, BID	Fixed QD	Fixed, BID	Fixed, QD
Oral bioavailability, %	5	80-100	50-85	62
Time to peak level, hr	1-3	2-4	1-4	1-2
Half-life, hr	12-14	7-13	8-13	9-10
Renal clearance, %	80	66	25	60
Metabolism (Cytochrome P450)	No	Yes	Yes	Yes
Substrate of P-glycoprotein	Yes	Yes	Yes	Yes
Monitoring of anticoagulation	No	No	No	No
Antidote	No	No	No	No

Factor Xa, activated factor X; BID, twice daily; QD, once daily.

효과적으로 인하여 고통받는다.

혈액응고과정의 외인성 및 내인성 경로 후에는 최종 공통 경로로 응고인자 X이 활성화(activated factor X, factor Xa)되어 응고인자 II인 프로트롬빈을 트롬빈으로 활성화시키는 과정을 밟으므로 응고인자 X의 활성화와 트롬빈의 활성화가 혈액응고의 마지막 공통단계로 볼 수 있다. 최근 직접적인 트롬빈 억제제인 dabigatran과 직접적인 응고인자 Xa 억제제인 rivaroxaban, apixaban, edoxaban 등이 개발되었으며 이들 약제들은 표 2에서 볼 수 있듯이 예측 가능한 약역동학을 보이며 투여 후 빠른 작용을 보이며 약을 끊으면 비교적 빠른 시간 내에 약물 효과가 사라지고 다른 약물이나 음식과의 상호작용이 거의 없어서 비타민 K 길항제에 비하여 사용하기 훨씬 쉽고 안전하다[21-24].

### NOAC의 효과

모든 NOAC은 임상시험을 할 때 뇌졸중(허혈성 및 출혈

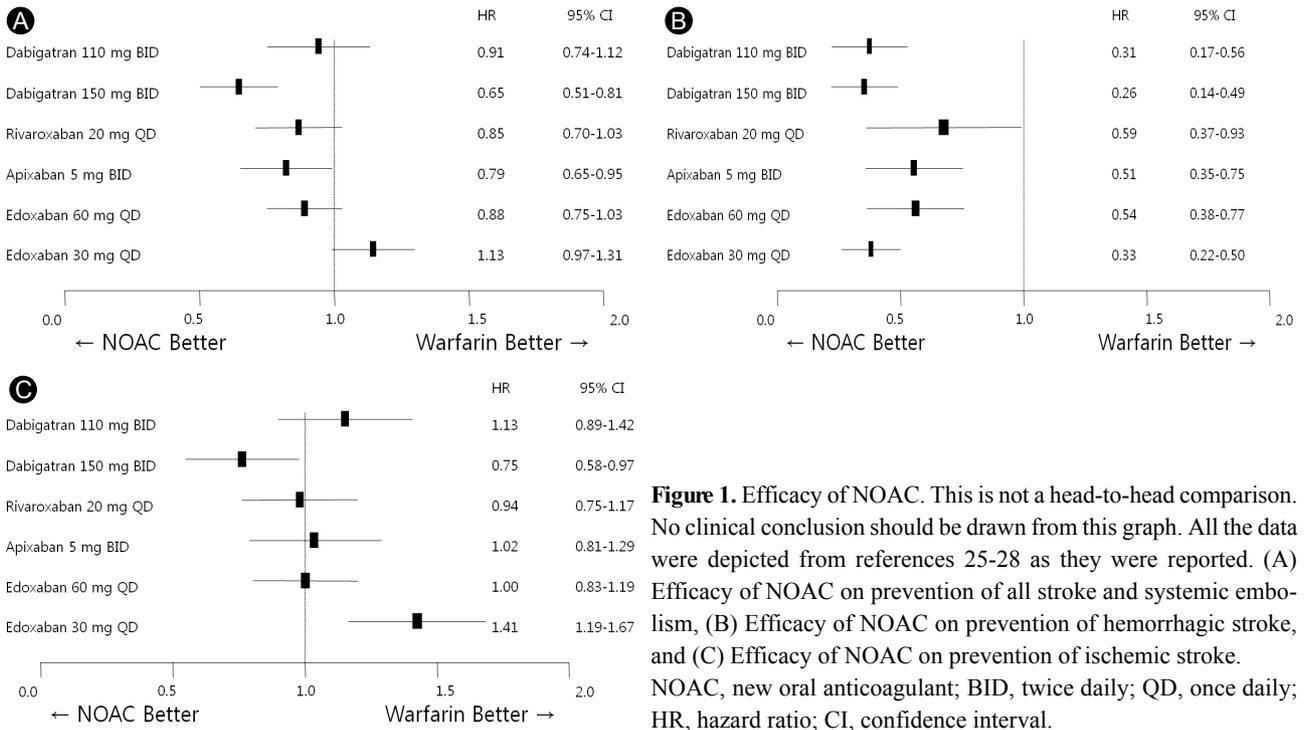
성을 모두 포함)과 전신 색전증을 예방하는 효과에 대하여 와파린에 비하여 열등하지 않다(non-inferiority)는 가설을 주요 종말점(primary endpoint)으로 정하였다[25-29]. 표 3에서 확인할 수 있듯이 약 14,000-21,000명의 환자를 1.8-2.8년간 추적관찰하였다. 주요 종말점에 대하여 dabigatran 150 mg 하루 두 번 복용하는 용량(BID), dabigatran 110 mg BID, rivaroxaban 20 mg 하루 한 번 복용 용량(QD), apixaban 5 mg BID, edoxaban 60 mg QD는 모두 와파린에 비하여 열등하지 않았으며, 특히 dabigatran 150 mg BID, apixaban 5 mg BID는 와파린에 비하여 통계적으로 의미 있는 우수한 결과를 나타내었다(Fig. 1-A). Edoxaban 30 mg QD는 주요 종말점에 있어서 와파린에 비하여 통계적으로 의미 있게 열등한 결과를 보였다.

NOAC의 효과는 와파린에 비하여 허혈성 뇌졸중을 줄이는 효과보다는 와파린의 부작용인 출혈성 뇌졸중을 현저하게 줄임으로써 나타난다(Fig. 1B). 실제로 와파린에 비해서 허혈성 뇌졸중을 통계적으로 유의하게 줄이는 NOAC은 dabigatran 150 mg BID가 유일하다(Fig. 1C).

**Table 3. Phase 3 clinical trials for stroke prevention in atrial fibrillation**

	Dabigatran [25]	Rivaroxaban [26]	Apixaban [27]	Edoxaban [28]
Study design	PROBE	Double blind	Double blind	Double blind
Primary endpoint	All (ischemic and hemorrhagic) stroke and systemic embolism	All (ischemic and hemorrhagic) stroke and systemic embolism	All (ischemic and hemorrhagic) stroke and systemic embolism	All (ischemic and hemorrhagic) stroke and systemic embolism
Number of patients	18,111	14,264	18,201	21,105
Median follow-up, yr	2.0	1.9	1.8	2.8
Randomized groups	Dose-adjusted warfarin Dabigatran 110 mg BID Dabigatran 150 mg BID	Dose-adjusted warfarin Rivaroxaban 20 mg QD	Dose-adjusted warfarin Apixaban 5 mg BID	Dose-adjusted warfarin Edoxaban 60 mg QD Edoxaban 30 mg QD
Analysis	Intention to treat	As treated	Intention to treat	Intention to treat
Dose reductions	No	Cr 30-49 mL/min	≥ 2 of following criteria • Age ≥ 80 yr • Weight ≤ 60 kg • Serum Cr ≥ 1.5 mg/dL	Any of the following criteria • Cr 30-50 mg/min • Weight ≤ 60 kg • Use of G-glycoprotein inhibitor
TTR (INR 2.0-3.0), %	64	58	66.0	68.4
Age, yr	71.5 ± 8.7 (mean ± SD)	73 (65-78) Median (interquartile range)	70 (63-76) Median (interquartile range)	72 (64-78) Median (interquartile range)
Male, %	63.6	61.3	64.5	61.9
CHADS2 score (mean)	2.1	3.5	2.1	2.8

PROBE, prospective randomized open-label and blind endpoints; BID, twice daily; QD, once daily; Cr, Creatinine clearance; Cr, creatinine; SD, standard deviation; TTR, time in therapeutic range; INR, international normalized ratio.



**Figure 1.** Efficacy of NOAC. This is not a head-to-head comparison. No clinical conclusion should be drawn from this graph. All the data were depicted from references 25-28 as they were reported. (A) Efficacy of NOAC on prevention of all stroke and systemic embolism, (B) Efficacy of NOAC on prevention of hemorrhagic stroke, and (C) Efficacy of NOAC on prevention of ischemic stroke. NOAC, new oral anticoagulant; BID, twice daily; QD, once daily; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

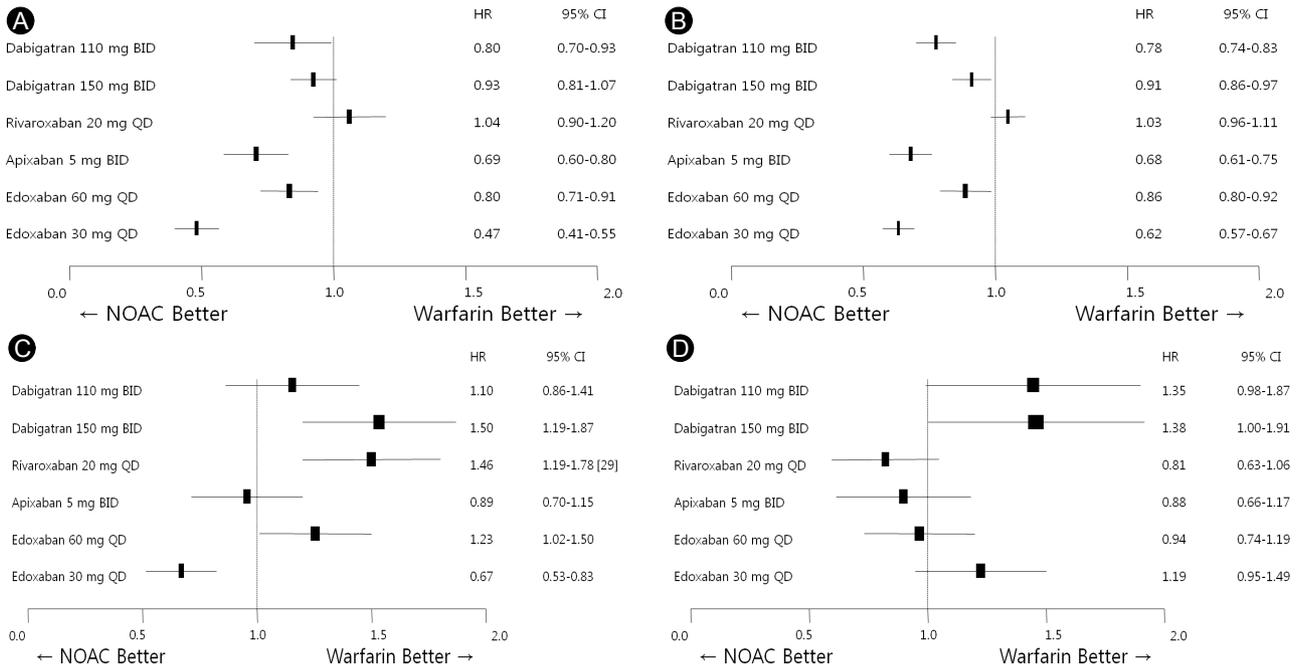
이러한 결과를 해석하기 위해서는 표 3에 나타난 각 임상 시험의 차이점에 주의하여야 한다. 모든 임상시험이 결과를 분석할 때 intention-to-treat에 근거한 통계분석을 하는 것이 바람직하지만 연구에 따라서는 as treated 분석을 사용하고 있으므로 결과를 비교할 때 차이가 있을 수 있으며, 임상시험 계획에서 치료 약물의 용량을 줄여서 줄 수 있게 허용한 연구들은 와파린을 복용하는 환자군보다 NOAC을 복용하는 환자군에서 부작용이 적은 것처럼 보일 수 있다는 점, 와파린 투여군의 치료 효과가 낮은(time in therapeutic range가 낮은) 연구는 연구 약물의 효능이 과장되어 나타나 보일 수 있다는 것을 염두에 두어야 하며, 연구에 등록된 환자들의 CHADS<sub>2</sub> 점수가 높은 연구는 와파린군이나 NOAC군에서 모두 뇌졸중이 발생할 가능성이 다른 연구에 비해서 높을 수 있음을 고려해서 결과를 해석해야 할 것으로 사료된다. 따라서 메타 분석이 아닌 그림 1의 결과를 분석할 때는 주의가 필요하다.

### NOAC의 안전성

모든 종류, 모든 용량의 NOAC (rivaroxaban의 경우에는 as treated analysis)은 와파린과 비교하여 심각한 주요 출혈 합병증에서 열등하지 않은 결과를 보였다(Fig. 2A). 특히 apixaban

5 mg BID, dabigatran 110 mg BID, 그리고 edoxaban 60 mg QD의 경우에는 warfarin에 비하여 통계적으로 유의하게 적은 주요 출혈합병증을 보였다. 심각한 및 심각하지 않은 출혈합병증을 모두 포함하는 전체의 출혈합병증에 있어서는 rivaroxaban 20 mg QD를 제외하고는 모든 약제와 용법에 있어서 warfarin에 비하여 통계적으로 유의하게 적은 출혈합병증을 보였다(Fig. 2B).

위장관계 출혈합병증을 살펴볼 때 dabigatran 150 mg BID, rivaroxaban 20 mg QD, 그리고 edoxaban 60 mg QD의 경우에는 warfarin에 비하여 통계적으로 유의하게 출혈합병증을 더 많이 유발하므로 출혈을 일으킬 수 있는 위장관계 기저 질환을 가진 환자에서는 이러한 약제를 사용할 때는 주의를 요할 것으로 사료된다(Fig. 2C). 또한 Dabigatran 150 mg BID를 사용하는 경우에는 warfarin에 비하여 통계적으로 유의하게 심근경색증이 더 많이 발생하는 것으로 나타났으며, dabigatran 110 mg BID의 경우에도 통계적으로 유의하지는 않으나 심근경색증이 많이 발생하는 경향을 보이고 있으므로 허혈성 심 질환이 있는 환자에서 dabigatran을 사용할 때는 주의가 필요할 것으로 사료된다(Fig. 2D).



**Figure 2.** Safety outcomes of NOAC. This is not a head-to-head comparison. No clinical conclusion should be drawn from this graph. All the data were depicted from references 25-29 as they were reported. (A) Major bleeding of NOAC compared to warfarin, (B) Total (major and minor) bleeding of NOAC, (C) Gastrointestinal bleeding of NOAC, and (D) myocardial infarction of NOAC. NOAC, new oral anticoagulant; BID, twice daily; QD, once daily; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

### NOAC 사용의 실제

약제마다 조금씩 다르지만 대부분의 약제는 금기증으로 현재 혹은 최근의 출혈, 혈액응고 이상 환자, 혈액응고의 이상을 보일 정도의 만성 간질환자, 약제나 유당에 대한 과민증이 있는 환자 혹은 다른 항응고제를 사용 중인 환자가 포함된다. 이외에는 강력한 P-glycoprotein 억제제인 HIV 프로테아제 억제제(리토나비르), 경구용 케토코나졸을 포함한 아졸계 항진균제(이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸) 그리고 드로니다론 등이 포함된다. 경구용 항진균제의 치료가 필요한 경우 중등도의 P-glycoprotein 억제제인 플루코나졸을 이용할 수 있다. 약간의 차이는 있지만 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, Ccr) 30 mL/min 혹은 혈청 크레아티닌 농도(serum creatinine, Cr) 1.5 mg/dL (133 μmol/L) 미만으로 신기능이 저하된 경우가 금기증에 속한다. NOAC을 복용하는 모든 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능을 확인하는 것이 좋다.

그 외의 중등도의 P-glycoprotein 억제제인 아미오다론, 베라파밀, 퀴니딘, 에리드로마이신, 클래리트로마이신 등과 사용을 할 때, 아스피린이나 클로피도그렐과 같은 항혈소판제

를 같이 사용하는 경우, 75-80세 이상의 고령, 60 kg 이하의 저체중, Ccr 30-50 mL/min의 중등도 신기능 저하 환자에서는 용량을 감량하는 것이 좋다.

경구용 항응고제인 warfarin을 복용하다가 NOAC으로 변경하는 경우에는 프로트롬빈 시간을 측정하여 국제표준화비율(international normalized ratio, INR)이 2.0 미만이면 NOAC을 투여하기 시작한다. 투여 2일 이내에 프로트롬빈 시간을 측정하면 거짓으로 INR이 상승되므로 검사를 하지 않는 것이 좋다. 저분자량헤파린을 투여받던 환자는 다음 번 투여 예정 시간 0-2시간 전에 NOAC을 투여하고 저분자량헤파린을 끊는다. 비분획헤파린을 투여받던 환자는 비분획헤파린을 끊으면서 동시에 NOAC을 투여한다. 약 복용을 잊은 경우에는 즉시 약을 복용하고 다음 번부터는 원래의 계획대로 투여한다.

출혈의 위험성이 큰 수술이나 주요 장기의 수술의 경우에는 48시간 전에 NOAC을 중단하고 중등도의 출혈위험성이 있는 수술의 경우에는 24시간 전에 중단한다. 긴급(urgent) 수술의 경우라도 마지막 NOAC 복용 후 최소 12시간 후에 수술을 하는 것이 좋다. 또한 노인이거나 신기능이 저하된

환자에서는 약물의 배설이 느리므로 조금 더 일찍 NOAC을 중단하는 것이 좋다.

NOAC의 효과를 판정하기 위한 검사는 아직 상업적으로 이용이 가능하지 않으며 길항제(antidote)도 아직은 없다. 출혈 합병증이 발생한 경우에는 가능한 경우 수술 혹은 비수술적으로 지혈을 하며 필요한 경우 신선동결혈장(fresh frozen plasma), 혈소판 농축액(platelet concentrate), 농축 적혈구(packed red blood cell) 등을 투여한다. 길항제가 없지만 약물의 반감기가 짧아서 오래 기다리지 않아도 지혈이 되는 경우가 많다. 심각한 부위의 출혈이거나 지혈이 장시간 되지 않는 경우에는 프로트롬빈 복합농축액(prothrombin complex concentrate), 활성 프로트롬빈 복합농축액(activated prothrombin complex concentrate), 재조합인자 VIIa (recombinant factor VIIa) 등을 사용해 볼 수 있지만 프로트롬빈 복합농축액과 활성프로트롬빈 복합농축액은 아직 국내에서 사용할 수 없고 재조합인자 VIIa도 구하기가 쉽지 않으며 아직 효과를 연구한 보고도 없으므로 효과를 보장할 수 없다. 다른 NOAC과는 달리 dabigatran의 과도한 혈중 활성화가 의심이 되는 경우에는 에카린 응고 시간(Ecarin clotting time)과 트롬빈 시간(thrombin time)이 지연되는 것을 어느 정도 이용할 수 있다. 에카린 응고 시간이나 트롬빈 시간을 검사할 수 없는 상황이라면 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time)을 이용할 수 있다. 또한 dabigatran은 혈액투석으로 제거할 수 있다.

현재까지의 연구 결과를 종합하여 볼 때 와파린이나 NOAC을 사용하던 중 허혈성 뇌졸중이 발생한다면 와파린에 비하여 허혈성 뇌졸중을 예방하는 효과가 의미 있게 우수한 dabigatran이 추천이 된다. 소화성 궤양 등 위장관 출혈의 위험성이 있는 환자에서는 apixaban이 추천이 되고 허혈성 심질환이 있는 경우에는 dabigatran의 사용이 추천되지 않지만 rivaroxaban은 심근효소의 상승을 동반한 급성 관동맥증후군에서의 사용이 허가된 약제이므로 허혈성 심 질환에서의 사용이 고려될 수 있겠다. 그러나 출혈 위험성이 높은 환자에서 rivaroxaban의 사용은 다시 고려해 보는 것도 필요할 것으로 사료된다. 또한 신기능이 저하된 환자에서는 약물의 신장배설이 가장 적은 apixaban의 이용이 더 안전할 수 있을 것으로 예측된다.

## 요 약

비판막성 심방세동의 장기치료에서 사망률을 낮출 수 있는 치료는 현재까지 항응고 치료가 유일하다. 현재까지 사용하고 있는 와파린은 좁은 안전역, 잦은 검사의 필요성, 예측되지 않는 약물반응, 약물 상호작용, 음식 상호작용, 느린 효과의 발현 및 소실 등의 문제로 인하여 사용이 어려운 약물이다. 최근 개발된 새로운 기전의 항응고제를 new oral anticoagulant (NOAC)이라고 하며 dabigatran, rivaroxaban, apixaban 등이 국내에서 이미 사용이 가능하며 edoxaban이 최근 좋은 임상 결과를 발표하였다. NOAC은 빠른 효과를 보이고 약을 끊었을 때 효과가 빠르게 소실이 되며 정해진 용량을 복용하였을 때 혈중 약물 농도를 잘 예측할 수 있으므로 혈액 검사로 효과를 확인할 필요가 없으며 약물 및 음식과의 상호작용이 매우 적은 장점이 있으면서 뇌졸중의 예방 효과는 와파린과 비교하여 비슷하거나 더욱 효과적이며 합병증에 있어서도 와파린과 비슷하거나 오히려 우수하다. 적극적인 NOAC의 사용으로 비판막성 심방세동 환자의 치료 결과가 호전될 것으로 기대된다.

**중심 단어:** 비판막성 심방세동; 뇌졸중의 예방; 새로운 경구용 항응고제; 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반

## REFERENCES

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803-2817.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med* 2002;113:359-364.
5. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-2132.

6. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119:448.e1-19.
7. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
8. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
9. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.
10. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.
11. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-1026.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
13. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-451.
14. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
15. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
16. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
17. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-1413.
18. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-136.
19. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127:1916-1926.
20. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
21. Bendel SD, Bona R, Baker WL. Dabigatran: an oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Adv Ther* 2011;28:460-472.
22. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:27-32.
23. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:478-492.
24. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:331-342.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
26. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
28. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
29. 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: 453-460.