

Practical Use of Non-Vitamin K Antagonists Oral Anticoagulants



구 자 성

가톨릭대학교 서울성모병원 신경과

Jaseong Koo, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea

For prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation, vitamin K antagonists were the only class of oral anti-coagulants available to clinicians for decades. However, recent clinical trials of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have shown similar or better efficacy and much improved safety compared to warfarin. Clinicians now have a broader choice of anti-coagulants such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban. Given the recent approval and availability of these medications, several questions arise while deciding which of them would be best suited for a particular patient. This article provides a concise review for clinicians entailing the main studies that evaluated the efficacy and safety of these drugs, their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and a practical approach to their clinical use.

Key Words: Atrial fibrillation, Stroke, Anticoagulation

비타민 K 길항제는 지난 60여 년간 유일하게 사용된 경구 항응고제로 와파린(warfarin), 아세노쿠마롤(acenocoumarol), 펜프로쿠몬(phenprocoumon) 등이 있으며 이중 와파린이 가장 널리 사용된다. 와파린은 1920-30년대 미국 로키 산맥 동쪽 대평원 지대에 발생한 극심한 가뭄을 일컫는 황진시대(Dust Bowl Period)를 배경으로 개발되었다. 당시 전동싸리(sweet clover)를 주 사료로 먹은 가축들이 출혈로 죽는 일이 빈번하게 발생하여 그 원인을 규명하는 과정에서 1948년 위스콘신 대학의 Karl Paul Link에 의해 개발되었다.¹ 와파린은 1952년 미국에서 쥐약으로 처음 사용 승인을 받았으며 1954년 사람의 혈전증 치료제로 사용 허가를 받았다.² 특히 1955년 관상동맥 질환을 앓고 있던 아이젠하워 대통령의 치료를 위해 사용되면서 널리 알려지게 되었으며 이후 여러 임상시험을 통해 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위한 약물로 꾸준히 사용되었다.² 비타민 K 길항제는 비타민 K의 작용을 직접 억제하는 것은 아니고 간에서 응고인자 II, VII, IX, X이 합성되는 과정에서 필요한 비타민 K의 재사용을 방해하여

응고인자의 합성을 억제함으로써 항응고 효과를 나타내는 간접항응고제이다. 따라서 긴 반감기와 함께 비타민 K가 포함된 음식 및 간 대사 과정에 관련된 많은 약물 상호 작용 등으로 항응고 효과가 일정하지 않고 출혈 부작용에 대한 우려 때문에 실제 사용에 많은 불편함이 있었다. 이러한 불편함을 해결할 수 있는 새로운 항응고제를 개발하기 위한 꾸준한 노력의 결과, 2009년 처음 임상 시험을 완료한 dabigatran을 시작으로 rivaroxaban, apixaban, edoxaban 등 현재까지 4개의 새로운 항응고제가 개발되었다. 이들 새로운 항응고제들은 비타민 K와 무관하게 응고인자를 직접 억제하여 항응고 효과를 나타내는 특징을 가지고 있어 직접경구항응고제 또는 비-비타민 K 길항 경구항응고제(Non-Vitamin K Antagonists Oral Anticoagulants; NOAC)라고 불린다. 이 글에서는 4개 NOAC의 약리학적 특성과 비관만성 심방세동 환자들에서 뇌졸중 예방 임상시험 결과를 요약하고 다양한 실제 임상 상황에서 적절한 약물 선택 및 사용을 위해 고려해야 할 사항들에 대해 알아보았다.

Jaseong Koo, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea 222 Banpo-daero Seocho-gu Seoul Korea 06591
TEL: +82-2-2258-6074 FAX: +82-2-599-9686
E-mail: nrkoomh@chol.com

1. 약리학적 특성

가장 먼저 개발된 dabigatran은 트롬빈의 작용을 직접 억제하며 이후 개발된 rivaroxaban, apixaban, edoxaban은 혈

성응고인자 X의 작용을 직접 억제한다. NOAC은 와파린과 비교하여 다음과 같은 특징을 가지고 있다.³ 첫째 항응고 효과가 일정하기 때문에 항응고 효과를 모니터링하기 위한 정기적인 혈액 검사를 할 필요가 없다. 둘째 경구 섭취 후 혈중 최고 농도 도달시간이 4시간 이내로 짧고 응고인자를 직접 억제하기 때문에 항응고 효과 발현이 신속하다. 셋째 반감기도 10-17시간으로 짧아 복용 중단 시 항응고 효과도 빨리 사라진다. 따라서 항응고 효과를 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 복용해야 해야 하는 단점이 있지만 수술이나 시술 등의 경우 항응고 효과 조절이 용이하다는 장점도 있다. 넷째 개발된 지 얼마 되지 않아 아직 해독제가 없으며 항응고 효과를 정확하고 신속하게 모니터 할 수 있는 검사가 없다. 다섯째 음식물과의 상호 작용이 없고 다른 약물과의 상호 작용도 적다. NOAC은 위장관 흡수 과정에서 점막 세포에 존재하는 P-당단백질(P-glycoprotein)에 의해 일부가 다시 위장관 외부로 배출되는 특징이 있다. 따라서 P-당단백질의 작용을 방해하는 약물과 함께 복용할 경우 위장관 외부로 배출이 감소하여 혈중 약물 농도가 높아질 수 있지만 실제 항응고 효과에 미치는 영향은 크지 않다. 혈액으로 흡수된 후 대사 과정은 약마다 차이가 있는데 dabigatran은 간에서 가수분해를 통해 활성화 형태로 바뀌어야 항응고 효과를 가진다. 가수분해 과정은 간에서의 cytochrome P (CYP) 대사와 무관하고 활성화된 dabigatran은 대부분(80%) 신장을 통해 배설되기 때문에 dabigatran은 간에서 CYP 대사의 영향을 받지 않는다. 다만 신기능 저하가 심한 경우 활성화 형태의 전환이 지연되어 항응고 효과 발현이 늦어질 수 있다. Rivaroxaban은 1/3 가량은 신장을 통해 직접 배설되고 나머지 2/3는 간의 CYP3A4 효소를 통해 대사된 후 이 중 50%는 신장을 통해, 나머지 50%는 대변으로 배설된다. 따라서 신장을 통해 배설되는 비율은 약 66%이지만 신기능 저하 시 실제 항응고 효과에 영향을 받는 부분은 33%이다. Apixaban은 27%가 신장을 통해 배설되며 25%는 간의 CYP3A4/5 효소를

표-1. NOAC의 약리학적 특성

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
억제응고인자	IIa(thrombin)	Xa	Xa	Xa
생체이용률(%)	3-7	66	50	62
티맥스(시간)	1-3	2-4	3-4	1-2
반감기(시간)	12-17	5-13	9-14	10-14
신장배설(%)	80	33	27	35
단백질 결합(%)	35	93	87	50
CYP 대사(%)	없음	32%	25%	<4%
일일 용법	2회	1회	2회	1회

통해 대사된다. Edoxaban은 간의 CYP 대사는 미미하며 35%는 신장을 통해, 나머지 65%는 대변을 통해 배설된다. 이러한 사항들을 고려할 때 P-당단백질 억제 작용을 가진 약물은 모든 NOAC의 혈중 농도를 높일 수 있고 CYP3A4 대사에 영향을 주는 약물은 rivaroxaban과 apixaban의 항응고 효과에 영향을 줄 수 있다. 또한 신기능이 저하된 환자에서는 4가지 약 모두 감량이 필요하고 중증 신기능 저하 환자 또는 투석을 받는 환자에서는 사용할 수 없다. 각 약물들의 주요 약리학적 특성 및 상호작용을 일으킬 수 있는 약물들을 표-1과 표-2에 요약하였다.

2. 임상적 효과

현재 비판막성 심방세동 환자에서 NOAC의 뇌졸중 예방 효과에 대한 5개의 임상시험 결과가 보고되었다. 4개의 임상시험은 용량조절(INR 2.0~3.0) 와파린과 비교하였고 1개의 시험은 아스피린과 비교하였다.⁴⁻⁸ 각 임상시험의 연구 설계, 선정기준, 환자특성 등이 차이가 있지만(표-3) 와파린과 비교한 4개의 시험 모두 뇌졸중 또는 전신색전증 예방에 대한 비열등성을 입증하였고 아스피린과 비교한 1개의 시험에서는 월등히 우월한 예방 효과를 보였다(표-4). 각 임상 시험의 중요 결과들을 간단히 설명하면 다음과 같다. Dabigatran 110 mg은 뇌졸중 또는 전신색전증 예방과 허혈뇌졸중 예방 효과는 유사하였고 출혈뇌졸중, 주요출혈 및 두개강내 출혈은 유의하게 적었다. Dabigatran 150 mg은 뇌졸중 또는 전신색전증 예방과 허혈뇌졸중 예방 효과는 더 우월하였으며 출혈뇌졸중과 두개강내 출혈도 유의하게 적었으나 주요출혈

표-2. 비-비타민 K 길항 경구항응고제의 항응고 효과에 영향을 줄 수 있는 약물

CYP3A4		P-Glycoprotein	
Inducer	Inhibitor	Inducer	Inhibitor
Carbamazepine	Clarithromycin	Carbamazepine	Amiodarone
Phenytoin	Conivaptan	Phenytoin	Dronedarone
Rifampin	Grapefruit juice	Rifampin	Verapamil
St. John's wort	Intraconazole	St. John's wort	Quinidine
	Ketoconazole	Tipranavir	Cyclosporine
	Posaconazole	Ritonavir	Clarithromycin
	Voriconazole		Erythromycin
	Indinavir		Ketoconazole
	Ropinivir		Itraconazole
	Ritonavir		
	Nelfinavir		
	Nefazadone		

표-3. NOAC과 와파린을 비교한 임상시험

직접항응고제	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
연구이름	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
환자수	18,113	14,255	18,206	21,105
연구설계	공개치료 무작위배정	이중눈가림 무작위배정	이중눈가림 무작위배정	이중눈가림 무작위배정
용량 및 용법	150 mg 1일 2회 110 mg 1일 2회	20 mg 1일 1회 ¹	5 mg 1일 1회 ²	60 mg 1일 1회 ³ 30 mg 1일 1회 ³
선정 기준 (CHADS ₂ 점수)	1점 이상	2점 이상	1점 이상	2점 이상
나이(평균)	71세	73세	70세	72세
CHADS ₂ 점수 (평균)	2.1-2.2	3.5	2.1	2.8
과거 뇌졸중 또는 일과성허혈발작	20%	55%	19.5%	28%
TTR (평균)	64%	55%	62%	65%

1. CrCl 30~49 mL/min인 경우 15 mg 1일 1회 투여
2. 다음 사항 중 2가지 이상 해당하면 2.5 mg 1일 1회 투여: 나이 80세 이상, 체중 60 kg 이하, Cr 1.5 mg/dL 이상
3. 다음 중 1가지 이상에 해당하면 용량을 반으로 감량: CrCl 30~50 mL/min, 체중 60 kg 이하, verapamil, quinidine, dronedarone 중 한가지 이상 복용

표-4. NOAC과 와파린 비교 임상시험 결과

비교약 및 위험도	뇌졸중/전신색전증 (연발생율, %/년)	허혈뇌졸중 (연발생율, %/년)	출혈뇌졸중 (연발생율, %/년)	주요출혈 (연발생율, %/년)	두개강내출혈 (연발생율, %/년)
Dabigatran 110 mg	1.53	1.34	0.12	2.71	0.23
와파린	1.69	1.20	0.38	3.36	0.76
상대위험도(95% CI)	0.91(0.74-1.11)	1.11(0.89-1.40)	0.31(0.17-0.56)	0.80(0.69-0.93)	0.30(0.19-0.45)
Dabigatran 150 mg	1.11	0.92	0.10	3.31	0.32
와파린	1.69	1.20	0.38	3.36	0.76
상대위험도(95% CI)	0.66(0.53-0.82)	0.76(0.60-0.98)	0.26(0.14-0.49)	0.93(0.81-1.07)	0.4(0.28-0.60)
Rivaroxaban 20 mg	2.1	1.34	0.26	3.6	0.49
와파린	2.4	1.42	0.44	3.4	0.74
위험비(95% CI)	0.88(0.75-1.03)	0.94(0.75-1.17)	0.59(0.37-0.93)	1.04(0.90-1.20)	0.67(0.47-0.93)
Apixaban 5 mg	1.27	0.97	0.24	2.13	0.33
와파린	1.60	1.05	0.47	3.09	0.80
위험비(95% CI)	0.79(0.66-0.95)	0.92(0.74-1.13)	0.51(0.35-0.75)	0.69(0.60-0.80)	0.42(0.30-0.58)
Edoxaban 60 mg	1.57	1.25	0.26	2.75	0.39
와파린	1.80	1.25	0.47	3.34	0.85
위험비(95% CI)	0.87(0.73-1.04)	1.00(0.83-1.19)	0.54(0.38-0.77)	0.80(0.71-0.91)	0.47(0.34-0.63)
Edoxaban 30 mg	2.04	1.77	0.16	1.61	0.26
와파린	1.80	1.25	0.47	3.34	0.85
위험비(95% CI)	1.13(0.96-1.34)	1.41(1.19-1.67)	0.33(0.22-0.50)	0.47(0.41-0.55)	0.30(0.23-0.46)

발생은 비슷하였다.⁴ Rivaroxaban은 뇌졸중 또는 전신색전증과 허혈뇌졸중 예방 효과는 비슷하였고 출혈뇌졸중과 두개강내 출혈은 유의하게 적었으나 주요출혈 발생은 비슷하였다.⁵ Apixaban은 뇌졸중 또는 전신색전증 예방 효과는 우월하였으나 허혈뇌졸중 예방 효과는 비슷하였고 출혈뇌졸중, 주요 출혈 및 두개강내 출혈은 모두 유의하게 적었다.⁷ Edoxaban 60 mg은 뇌졸중 또는 전신색전증과 허혈뇌졸중

예방 효과는 비슷하였고 출혈뇌졸중, 주요 출혈 및 두개강내 출혈은 유의하게 적었다.⁸ Edoxaban 30 mg은 뇌졸 또는 전신색전증 예방 효과는 비슷하였으나 허혈뇌졸중은 오히려 더 많이 발생하였고 출혈뇌졸중, 주요 출혈 및 두개강내 출혈 등은 유의하게 적었다.⁸ 따라서 와파린과 비교하여 뇌졸중 또는 전신색전증 예방에 유의한 우월성을 보인 약물은 dabigatran 150 mg과 apixaban이며 허혈뇌졸중 예방에 대

해 우월성을 보인 약물은 dabigatran 150 mg이 유일하였고 edoxaban 30 mg은 와파린에 비해 허혈뇌졸중 발생이 더 많았다. 4가지 약물 모두 와파린에 비해 출혈뇌졸중과 두개강 내출혈 발생이 유의하게 낮았고 dabigatran 110mg, apixaban, edoxaban은 주요 출혈 발생도 유의하게 적었다. 하지만 dabigatran 150 mg, rivaroxaban, edoxaban 60mg은 와파린에 비해 위장출혈 발생이 유의하게 높았다. 아스피린과 비교한 직접항응고제는 apixaban이 유일한데 와파린 사용이 부적합한 환자들을 대상으로 하였으며 뇌졸중 혹은 전신색전증 및 허혈뇌졸중 예방에 대해 apixaban은 명백한 우월성을 보였고 출혈뇌졸중, 두개강내출혈, 주요 출혈 등은 모두 아스피린과 유의한 차이가 없었다.⁶

3. 항응고 약물의 사용 및 선택

비판막성 심방세동 환자들에서 뇌졸중 예방을 위한 항혈전제 사용은 일차적으로 뇌졸중 위험을 고려하여 판단하되 최종 결정은 출혈부작용 함께 고려하여야 한다. 뇌졸중 위험에 따른 판단은 CHADS₂ 점수 혹은 CHA₂DS₂-VASc 점수(표-5)에 따른 권고안이 있는데 최근에는 후자가 더 많이 사용되고 있다.⁹ CHA₂DS₂-VASc 점수가 0점이면 아스피린 사용을 고려할 수 있지만 항혈전제를 사용하지 않는 것이 더 권장된다. 1점이면 아스피린 또는 항응고제 중 선택을 할 수 있는데 가능한 항응고제 사용이 더 권장되며 2점 이상에서는 항응고제 사용이 권장된다. 다만 65세 미만의 여성에서 다른 위험인자가 없을 경우에는 0점의 경우와 동일하게 간주한다. 출혈 위험에 대한 평가를 위해서는 HASBLED 점수가 많이 사용되고 있으며 최고 9점 만점에 3점 이상이면 항

응고 치료 시 주의가 필요한 고위험군에 해당한다.⁹(표-6) NOAC을 사용할 경우 어떤 약물을 선택하는 것이 좋을 지에 대한 객관적 기준은 없다. 다만 신기능이 저하되거나 고령 혹은 체중이 낮은 환자들의 경우 용량을 줄여야 한다. 구체적인 권고 사항은 나라마다 차이가 있으며 표-7에 정리하였다.⁹⁻¹² Edoxaban은 가장 최근 임상 시험이 완료되어 구체적인 권고 사항은 없으나 연구 결과를 고려할 때 60 mg 1일 1회 사용이 권장되며 중등도 신기능 저하(CrCl 30-49 mL/min), 체중 60 kg 이하 혹은 verapamil, quinidine, dronedarone 중 한 가지 이상 약을 복용 중인 경우 30 mg으로 감량이 필요하다. 항혈소판제와 항응고제를 함께 사용할 필요가 있는 환자에서는 출혈위험이 높기 때문에 주의가 필요하지만 구체적인 용법에 대한 근거 자료는 매우 부족하다. 관상동맥질환을 가진 심방세동 환자의 경우 관상동맥질환의 상태와 심방세동에 의한 뇌졸중 위험도를 고려하여 판단하는데 2개 이상의 항혈소판제 사용이 필요한 급성관상동맥질환에서는 뇌졸중 위험도가 낮으면(예, CHADS₂ 점수 1점 이하) 출혈 위험에 무게를 두고 항응고제 사용을 권고하지 않으며 뇌졸중 위험도가 높으면(예, CHADS₂ 점수 2점 이상) 뇌졸중 위험에 무게를 두고 항응고제를 병용하되 출혈에 대한 신중한 모니터링 필요하다.¹² 관상동맥질환이 안정되어 단일 항혈소판제로 충분한 경우에는 항응고제를 병용하는 것이 좋지만 출혈 위험이 높은 환자의 경우 뇌졸중 위험도에 따라 항혈소

표-5. CHA₂DS₂-VASc 점수

위험인자	점수	점수 합계	연간 뇌졸중 위험 (%, 95% CI)
Congestive heart failure	1	0	0.8(0.6~1.0)
Hypertension	1	1	2.0(1.7~2.4)
Age ≥75 years	2	2	3.7(3.4~4.1)
65~74	1	3	5.9(5.5~6.3)
Diabetes	1	4	9.3(8.7~9.9)
Stroke or TIA history	2	5	15.3(14.3~16.2)
Vascular disease*	1	6	19.7(18.2~21.4)
Sex category(female)	1	7	21.5(18.8~24.6)
		8	22.4(16.3~30.8)
		9	23.6(10.6~52.6)

*Myocardial infarction, peripheral arterial disease, aortic plaque

표-6. HASBLED 점수

위험인자	점수
Hypertension (Systolic BP > 160 mmHg)	1
Abnormal renal or liver function (1 point each)	1~2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (> 65 years)	1
Drug or Alcohol (1 point each)	1~2

Abnormal renal function: chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine ≥200 mmol/L.

Abnormal liver function: chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin .2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase .3 x upper limit normal, etc.).

Bleeding: previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anemia, etc.

Labile INRs: unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. <60%).

Drugs/alcohol use: concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc.

표-7. 신기능 및 나이에 따른 NOAC 사용 권고안

	우리나라	미국	유럽
Dabigatran	150 mg 1일 2회. 출혈 위험이 높다고 판단되는 경우 110 mg 1일 2회.	Dabigatran 150 mg 1일 2회. 신기능 저하 (CrCl 15~30 mL/min)의 경우 75 mg 1일 2회	150 mg 1일 2회 다음 중 한가지 이상에 해당할 경우 110 mg 1일 2회 사용 권장 1) 고령 (나이 80세 이상) 2) verapamil 등 상호 작용 약물 복용 시 3) HAS-BLED 점수 3점 이상 4) 신기능 저하 (CrCl 30-49 mL/min).
Rivaroxaban	20 mg 1일 1회. 신기능 저하(CrCl 30-49 mL/min)의 경우 15 mg 1일 1회	20 mg 1일 1회. 신기능 저하 (CrCl 15~50 mL/min)의 경우 15 mg 1일 1회	20 mg 1일 1회. 신기능 저하 (CrCl 15-49 mL/min)의 경우 15 mg 1일 1회
Apixaban	5 mg 1일 2회. 다음 중 2가지 이상 해당할 경우 2.5 mg 1일 2회 1) 신기능 저하(Cr \geq 1.5 mg/dL) 2) 80세 이상 3) 체중 60 kg 이하 Dabigatran, rivaroxaban, apixaban 모두 증등도 이상의 신기능 장애 (CrCl < 30 mL/min)에서는 권장하지 않음	5 mg 1일 2회. 다음 중 2가지 이상 해당할 경우 2.5 mg 1일 2회 1) 신기능 저하(Cr \geq 1.5 mg/dL) 2) 80세 이상 3) 체중 60 kg 이하 Apixaban은 CrCl < 25 mL/min인 경우, dabigatran과 ribaroxaban은 CrCl < 15 mL/min 인 경우 권장하지 않음	5 mg 1일 2회. 신기능 저하 (CrCl 15-29 mL/min)가 있으면서 다음 중 2가지 이상에 해당할 경우 2.5 mg 1일 2회 1) 신기능 저하(Cr \geq 1.5 mg/dL) 2) 80세 이상 3) 체중 60 kg 이하 Dabigatran, rivaroxaban, apixaban 모두 증등도 이상의 신기능 장애 (CrCl < 15 mL/min)에서는 권장하지 않음

표-8. 수술 전 NOAC 중단 시점

	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	저위험 수술	고위험 수술	저위험 수술	고위험 수술	저위험 수술	고위험 수술
CrCl \geq 80 mL/min	\geq 24시간	\geq 48시간	\geq 24시간	\geq 48시간	\geq 24시간	\geq 48시간
CrCl 50-80 mL/min	\geq 36시간	\geq 72시간	\geq 24시간	\geq 48시간	\geq 24시간	\geq 48시간
CrCl 30-50 mL/min	\geq 48시간	\geq 96시간	\geq 24시간	\geq 48시간	\geq 24시간	\geq 48시간
CrCl 15-30 mL/min			\geq 36시간	\geq 48시간	\geq 36시간	\geq 48시간

저위험 수술: 내시경 생검, 전립선 또는 방광 생검, 혈관조영술 등

고위험 수술: 척추 천자 또는 마취, 흉부 혹은 복부 수술, 간 생검, 주요 정형외과 수술 등

판제 또는 항응고제만 사용하는 것도 고려할 수 있다.¹² 한가지 유의해야 할 사항은 NOAC의 뇌졸중 예방 효과는 비판막성 심방세동 환자들에 대한 임상시험에서 입증된 것이기 때문에 인공판막 또는 기타 유의한 판막 질환을 동반한 심방세동 환자에서는 와파린을 사용하는 것이 원칙이다.

4. 수술 전 NOAC 복용 조절

수술 또는 침습적 시술이 계획된 경우 NOAC의 복용을 어떻게 조절할 지에 대해서는 각 나라마다 다양한 권고를 제시하고 있지만 기본적으로 신기능과 수술 시 출혈 위험을 고려하여 결정한다. 2013년 유럽 부정맥학회에서 제시한 내용

(표-8)에 의하면 단순 내시경, 3개 이하의 발치, 농양절개와 같은 표재성 수술이나 백내장 수술 등의 경우에는 약물 중단이 필요하지 않으며 기타 수술의 경우 출혈 위험과 신기능에 따라 24-96시간 전까지만 NOAC을 복용할 것을 권고하고 있다.¹² 수술 후 NOAC을 다시 사용하는 시점에 대해서는 객관적 자료가 없는데, 완전 지혈이 확실할 경우 6-8시간 이후 복용을 시작할 수 있으나 일반적으로 48-72시간 경과 후 사용을 권하고 있다.¹²

5. 급성 뇌경색 혈전용해치료

NOAC 복용 중 발생한 급성 뇌경색 환자에 대한 정맥내

혈전용해치료에 대한 객관적 자료는 매우 부족하다. 다만 2일 이상 NOAC을 복용하지 않은 것이 확인되었거나 aPTT와 INR과 같은 응고기능 검사와 혈소판 수치가 정상일 경우 혈전용해약물을 사용할 수 있다.¹³ 대체할 수 있는 치료법으로 근거 자료는 미약하나 동맥내 물리적 혈전제거 치료를 고려할 수 있다.¹²

References

1. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:509-511.
2. Wardrop D, Keeling D. *Br J Haematol*. 2008;141:757-63
3. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet* 2015;386:281-291.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
9. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47
10. Park JM, Hong KS, Han SW, Kim HY, Cho YJ, Kang K, et al. Focused Update on Primary Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke. *Korean J Stroke* 2012;14:106-11
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-2104
12. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anti-coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015 Aug 31. pii: euv309. [Epub ahead of print]
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.