

항혈전제의 분류와 사용 원칙: NOAC도 궁금하죠?



김 범 준

분당서울대병원 신경과

허혈성 뇌졸중 환자에서 항혈전제를 사용하는 이유

허혈성 뇌졸중 환자의 급성기 및 장기적 관리에 있어, 허혈성 뇌졸중을 포함한 각종 혈관성 질환의 재발을 예방하는 것은 매우 중요한 치료적 전략이다. 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack, TIA) 및 허혈성 뇌졸중 이후의 혈관성 질환 재발은, 발병 직후 1개월 동안 약 3-10% 정도이며 첫 1년 시점 이내에는 5-10%인 것으로 알려져 있다. 국내에서 전향적으로 뇌졸중 환자의 예후 자료를 수집한 CRCS-5 등록부 연구에서는 1개월 이내 혈관성 질환의 재발률을 4.0% 그리고 1년 시점까지의 재발률을 6.8%로 보고하고 있다(표 1). 그리고 혈관성 질환의 재발은 뇌졸중의 기전에 따라 다르며, CRCS-5 등록부 연구에 의하면 심장타 색전증(cardioembolism)이 가장 재발률이 높고 소혈관질환(small vessel disease)의 재발률이 가장 낮은 것으로 알려져 있다(보고되지 않은 데이터).

이러한 맥락에서 혈관성 질환의 재발을 막기 위하여, 환자의 특성 및 뇌졸중의 기전을 고려하여 다양한 항혈전제를 적절히 선택할 필요가 있다. 본 강의에서는 현재 사용 가능한 항혈전제의 원리 및 과학적 근거를 간단히 살펴보고, 각 항혈전제의 적응증 및 사용에 있어서의 주의점을 요약하도록 한다.

항혈전제의 분류

현재 허혈성 뇌졸중을 유발하는 혈관 폐색의 기전으로 받

아들여지고 있는 이론은, 크게 혈소판 기능의 활성화 및 혈관 내 응고 과정의 비정상적인 강화로 나눌 수 있다. 전자는 주로 대혈관질환(large artery disease) 등 죽상경화반(atherosclerotic plaque)의 파열에 의해 급격히 혈전이 형성되거나 죽상경화반이 긴 시간에 걸쳐 서서히 성장하여 혈관 내경을 막게 되는 과정으로 생각된다. 다만 이러한 설명은 주로 두 개강 바깥에 분포하는 경동맥 및 관상동맥의 죽상경화반에 대한 연구를 통하여 도출된 이론으로, 우리가 흔히 접하는 소혈관 질환 및 두개강 내 혈관 협착 환자에서도 동일한 현상이 벌어지는지 아직 확고한 근거는 없다. 후자의 대표적인 예시는 심방 세동 환자의 좌심방에서 발생하는 혈전을 들 수 있다. 따라서 뇌졸중 환자를 치료하는 의사는 환자의 뇌졸중 기전에 따라 적합한 항혈전제를 구분하여 사용할 수 있어야 한다. 또한 각 항혈전제 사용에 따른 이득/위험의 경중을 판단하여, 개별환자에게 적절한 강도의 항혈전제를 투여하여야 한다.

1. 항혈소판제를 통한 혈소판 응집 작용의 억제

혈소판은 부착 - 활성화 - 응집 - 혈액 응고계의 이차적인 활성화 과정을 통하여 혈전 형성을 유발한다. 현재 가장 널리 사용되고 있는 항혈소판제인 아스피린(aspirin)은, 이 중 혈소판의 활성화 과정에 관여하는 중요한 효소인 cyclo-oxygenase-1의 활성도를 비가역적으로 억제하여 혈소판이 활성화되지 않도록 차단한다. 아스피린은 복용 후 30분 이내에 혈중 농도가 최고로 증가된다. 비록 아스피린 그 자체의 반감기는 20-30분 내외로 짧은 편이지만, 아스피린에 한 번 노

Table 1. Event outcome rates after ischemic stroke from Clinical Research Center for Stroke - fifth division registry data

	7 days	30 days	90 days	365 days
Recurrent stroke	1.2%	2.2%	3.2%	4.5%
Myocardial infarction	0.06%	0.1%	0.2%	0.3%
Vascular death	1.4%	2.1%	2.6%	3.0%
Composite events including recurrent stroke, myocardial infarction and vascular death	2.3%	4.0%	5.3%	6.8%

출된 혈소판은 활성 효소의 작용이 비가역적으로 저해되므로 지속적으로 활성 기능을 잃게 된다. 신체 내에서 매일 약 10-15%의 혈소판이 새로 생성됨을 감안하면, 저용량 아스피린을 매일 복용해야 함을 쉽게 이해할 수 있다. 클로피도그렐(clopidogrel)은 혈소판의 ADP 수용체인 P2Y12를 억제하는 약물로, 혈소판 활성화를 유도하는 강력한 물질인 ADP의 작용을 차단한다. 위의 두 약물 이외에는 ADP 수용체 억제제인 티클로피딘, phosphodiesterase 억제제인 디피리다몰(dipyridamol) 및 실로스타졸(cilostazol), cyclooxygenase 및 다양한 기전에 작용하는 트리플루잘(triflusal) 등이 개발되어 있다. 최근 클로피도그렐과 유사하게 P2Y12 수용체를 차단하는 프라스그렐(prasugrel) 및 티카그렐로(ticagrelor)가 개발되어 주로 관상동맥질환 환자에게 사용되기 시작하였다. 아직 이들 약은 허혈성 뇌졸중에서 분명한 이득이 있다는 근거가 없으나, 현재 관련 임상 시험이 진행 중이어서 조만간 이들 약물을 뇌졸중 환자에게 투여할 수 있을 가능성이 있다.

2. 항응고제를 통한 혈관 내 혈액 응고 작용의 억제

응고는 혈액이 피떡(clot)을 형성하는 일련의 과정을 지칭하는 용어로, 허혈성 뇌졸중 환자에서는 주로 심방세동, 심방혹은 심실의 확장 및 각종 혈액 질환으로 인한 과응고상태와 관련이 있다. 가장 널리 알려진 항응고제로는 헤파린(heparin) 및 와파린(warfarin)이 있다. 헤파린은 항트롬빈III 및 응고인자 9 이상의 단백질에 작용하여 항응고효과를 나타낸다. 널리 사용하는 헤파린 나트륨은 미분획 헤파린으로 항응고 효과의 불균일성 등의 문제가 있어 저분자량헤파린이나 헤파린 유사물질을 사용하는 경우도 많다. 와파린은 간에서 비타민K의 길항제로 작용하며, 투여 이후 항응고효과 발현 시기까지의 시간이 길고 환자 개인별로 와파린 요구량이 다르다는 문제가 있다.

고전적인 항응고제가 갖고 있는 여러 문제들은, 21세기 들어 개발된 각종 새로운 항응고제(new oral anticoagulant)에 의하여 극복되었다. 2015년 현재 국내에서 이용 가능한 NOAC으로는 프라다кса(Pradaxa; dabigatran etexilate), 자렐토(Xarelto; rivaroxaban) 및 엘리퀴스(Eliquis; apixaban)가 있으며, 아직 국내에서 이용 가능하지 않지마나 최근 대규모 임상 시험을 거친 에독사반(edoxaban)이 조만간 미국에서 사용 가능하게 될 것으로 예상되고 있다. 이들 NOAC은 약물 에 따라 조금씩 다른 성질을 보인다. 다비가트란은 트롬빈 억제제(thrombin inhibitor)에 작용하여 항응고 효과를 보이

나, 다른 3종의 약물은 모두 응고인자 10a (Factor Xa)에 작용하는 것으로 알려져 있다.

혈관성 질환의 재발을 예방하기 위한 항혈소판제 투여

아스피린과 클로피도그렐은 허혈성 뇌졸중 환자에서 혈관성 질환의 재발을 막기 위하여 널리 사용되는 약물이다. 여러 연구를 종합한 결과, 아스피린은 뇌졸중 및 각종 주요 혈관성 질환의 발생을 대조군에 비하여 약 13% (95% 신뢰구간 6-19%) 감소시키는 것으로 알려졌다. 클로피도그렐은 아스피린에 비하여 혈관성 질환의 발생을 8.7% (95% 신뢰구간 0.3-16.5%) 감소시킨다는 연구 결과가 있다.

그러나 아스피린과 클로피도그렐은 모두 출혈성 합병증의 발생이 증가한다는 단점을 갖고 있다. 아스피린은 대조군에 비하여 주요 출혈성 질환의 발생을 약 70% 정도 증가시키나 (위험비 1.71; 95% 신뢰구간 1.41-2.08), 연간 발생률 증가의 절대값은 0.13% 증가(95% 신뢰구간 0.08-0.20%)로 그다지 크지 않다. 아스피린 복용 이후 출혈성 합병증은 주로 위장관 출혈이며, 두개강 내 출혈도 드물지 않다. 클로피도그렐도 위장관 출혈을 일으키지만 아스피린 325 mg에 비해서는 상대적으로 적은 편(위험비 0.69; 95% 신뢰구간 0.48-1.00)이다. 그렇지만 다른 출혈 질환은 큰 차이가 없다.

아스피린과 클로피도그렐을 포함한 항혈소판제에 의한 혈소판 활성화와 억제 작용이 환자에 따라 다르다는 보고가 주목을 받고 있다. 주로 진통 목적으로 사용하는 비스테로이드성 항염증 약물이 아스피린의 약물 작용을 저해시킬 가능성이 제기되었고, 몇 가지 유전자 다형성(genetic polymorphism)의 관련성이 제기되었다. 그러나 이른바 아스피린 저항성(aspirin resistance)의 가장 큰 원인으로는 환자의 약물 순응도 저하가 지적되고 있고, 많은 경우에 아스피린 용량을 증가시키면서 극복할 수 있다는 점이 알려져 있다.

그렇지만 클로피도그렐은 그 자체로는 비활성 분자이며, 간의 사이토크롬 P450 (cytochrome P450) 효소계를 거쳐 활성 분자로 바뀌는 약물이다. 따라서 여러 체내 물질의 대사에 관여하는 P450 효소계의 활성화에 클로피도그렐의 항혈소판 작용이 영향을 받게 되며, 이와 관련된 유전자 다형성과 관련하여 CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19 등의 유전자좌가 주목을 받고 있다. 이와 관련하여 몇 가지 항혈소판제 활성을 측정할 수 있는 검사가 개발되었고 많은 병원에서 이용이 가능하다. 그렇지만 아직 스텐트 삽입술 등 급성으로 다량의

혈소판 자극 물질에 노출 되는 상황이 아닌, 장기적인 뇌졸중의 이차 예방에 있어 위의 유전자좌가 영향을 주는지에 대해서는 충분한 근거가 없다.

혈관성 질환의 재발을 예방하기 위한 항응고제 투여

1. CHADS₂ score 및 HAS-BLED score

허혈성 뇌졸중 환자의 약 20% 가량은 심장박 색전증에 기인한다고 알려져 있으며, 이들 환자에서는 그 이전 상 항혈소판제에 비해서 항응고제가 더욱 강력한 예방 효과를 보일 것으로 생각된다. 그 중에서도 심방세동(atrial fibrillation, AF)은 전신 색전증의 강한 위험 인자이면서 고령 환자에서 점차 그 빈도가 증가하기 때문에, AF을 갖고 있는 환자에게 적절한 항혈전제를 투여하여 혈관 질환을 예방하는 것이 매우 중요하다. 그러나 항응고제는 출혈이라는 치명적인 합병증을 동반하고 있기 때문에, 각 환자 별로 전신 색전증의 위험성과

출혈성 합병증의 발생 위험성을 견주어 비교한 후 치료 전략을 결정해야 한다.

이 때 전신 색전증의 위험성을 손쉽게 평가할 수 있는 도구로, CHADS₂ score 및CHA₂DS₂-VASc score가 개발되어 임상에 적용되고 있다(표 2 및 표 3). 현재 각 score의 1점 이상인 환자에서는 항혈소판제 혹은 항응고제를 투여하도록 권장되고 있으며, 뇌졸중은 양 척도 모두에서 2점을 부여하고 있으므로 항응고제 투여의 대상이 된다. 그리고 AF이 있는 뇌졸중 환자에서 와파린 치료는 대조군에 비하여 61% (95% 신뢰 구간 37-75%)의 TIA 및 허혈성 뇌졸중 발생률 감소 효과를 갖는다.

그렇지만 와파린을 사용하는 환자에서는 출혈성 합병증의 빈도 또한 증가하여, 와파린 사용군은 대조군에 비하여 두개강 외 출혈의 발생 가능성이 4배 이상 증가한다(대응비 4.3; 95% 신뢰구간 1.5-12.1). 이에 따라 와파린 사용에 따른 출혈성 합병증 발생 위험을 척도로 제시한 것이 HAS-BLED

Table 2. CHADS₂ score

CHADS ₂ score	연간 뇌졸중 위험, %	95% 신뢰 구간	권고
0	1.9	1.2 - 3.0	치료하지 않음
1	2.8	2.0 - 3.8	항혈소판제 혹은 항응고제
2	4.0	3.1 - 5.1	항응고제
3	5.9	4.6 - 7.3	항응고제
4	8.5	6.3 - 11.1	항응고제
5	12.5	8.2 - 17.5	항응고제
6	18.2	10.5 - 27.4	항응고제

점수 계산: Congestive heart failure (1), Hypertension (1), Age ≥75 years (1), Diabetes mellitus (1), Stroke/TIA symptoms previously (2)

Table 3. CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	연간 뇌졸중 위험, %	95% 신뢰 구간	권고
0	0.8	0.6 - 1.0	치료하지 않음
1	2.0	1.7 - 2.4	항혈소판제 혹은 항응고제
2	3.7	3.4 - 4.1	항응고제
3	5.9	5.5 - 6.3	항응고제
4	9.3	8.7 - 9.9	항응고제
5	15.3	14.3 - 16.2	항응고제
6	19.7	18.2 - 21.4	항응고제
7	21.5	18.8 - 24.6	항응고제
8	22.4	16.3 - 30.8	항응고제
9	23.6	10.6 - 52.6	항응고제

점수 계산: Congestive heart failure (1), Hypertension (1), Age ≥75 years (2), Diabetes mellitus (1), Stroke/TIA/thromboembolism (2), Vascular disease history (previous myocardial infarction, peripheral arterial disease, or aortic plaque) (1), Age, 65 - 74 years (1), Sex (female) (1)

Table 4. HAS-BLED score (0 - 9)

HAS-BLED score	출혈 위험, %	95% 신뢰 구간	권고
0	0.9	0.4 - 1.9	없음
1	3.4	2.5 - 4.6	없음
2	4.1	2.9 - 5.6	없음
3	5.8	3.9 - 8.3	주의 필요
4	8.9	5.2 - 14.0	주의 필요
5	9.1	1.1 - 29.2	주의 필요
6	자료 불충분	자료 불충분	주의 필요

점수 계산: Hypertension (1), Abnormal renal and/or kidney function (1 or 2), Stroke (1) Bleeding predisposition or history (1), Labile INR (TTR <60%) (1), Elderly (age >65 years) (1) Drugs and/or excess alcohol use (antiplatelets or NSAIDs) (1 or 2)

score 이다(표 4).

심방세동을 가진 허혈성 뇌졸중 환자에게 항혈전제를 투여할 때에는 위 표의 척도를 계산하고, 이러한 근거에 따라 치료 전략을 결정해야 한다.

2. 새로운 항응고제: NOAC

2013년부터 국내에서 사용이 가능해진 NOAC은, 와파린 이 가진 여러 제한점을 극복할 수 있는 새로운 약으로 많은 주목을 받았다. 주요 무작위 배정 임상 시험을 종합한 메타 분석 결과, NOAC은 와파린에 비하여 심방 세동을 지닌 허혈성 뇌졸중 환자의 재발을 19% 감소(위험비 0.81; 95% 신뢰구간 0.73-0.91)시키는 것으로 밝혀졌으며, 주요한 출혈의 발생은 14% 감소(위험비 0.86; 95% 신뢰구간 0.73-1.00)시킴이 확인되었다. 이 약물들은 와파린에 비하여 신장을 통하여 배설되는 비율이 높아, 신청소율이 감소된 환자에서는 약물 용량을 감량하거나 와파린으로 대체하는 등의 주의가 필요하다. 또한 와파린에 비하여 이 약물들은 아직 임상에서 사용 가능한 해독제가 존재하지 않는다는 단점을 갖고 있다.

각 약물은 약물의 특성과 관련된 차이가 다소 있는데, 주로 약물의 대사 혹은 이동과 관련하여 상호 작용에 유의할 약물의 목록이 다르다. 또한 리바룩사반은 하루 1회 복용으로 충분하나, 반드시 식사와 함께 복용해야 한다는 단점이 있다. 이에 비하여 다비가트란과 아픽사반은 하루 2회 복용해야 하는 번거로움이 있으나 식사와 관련성이 없다는 장점을 갖고 있다. 2015년 상반기 현재 건강보험심사평가원의 건강보험 심사 기준이 엄격하여 현재 NOAC의 대상이 되는 환자는 극히 적은 편이다.

결론

허혈성 뇌졸중 환자의 재발 방지를 위하여 모든 의사는 각 환자의 상황에 맞는 적절한 항혈전제를 사용해야 한다. 특히 심장탕 색전증 환자에게는 전신 색전증의 위험 및 항응고제 사용에 따른 위험성 모두를 고려하여, 개별 환자의 상황에 적합한 치료 전략을 선택할 필요가 있다.

참고문헌

1. Albert NM, et al. Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: Systematic review and clinical implications. *Heart Lung* 2014;43:48-59.
2. Gouya G, et al. Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2014;45:492-503.
3. Hankey G, et al. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273-284.
4. Kim BJ, et al. Case Characteristics, Hyperacute Treatment, and Outcome Information from the Clinical Research Center for Stroke-Fifth Division Registry in South Korea. *J Stroke* 2015;17:38-53.
5. Rothwell PM, et al. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011;377:1681-1692.