

# 뇌졸중 진료 의사를 위한 새로운 경구항응고제에 대한 고찰



이 수 주

을지대학교 의과대학 을지대학교병원 신경과

## Novel Oral Anticoagulants: A Focused Review for Stroke Physicians

Soo Joo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Eulji University Hospital, Eulji University, Daejeon, Korea

Decades after the introduction of oral anti-coagulants namely the vitamin K antagonist (VKA) Warfarin and antiplatelet agents such as aspirin and clopidogrel, new classes of direct, small molecule, novel oral anti-coagulant medications and antiplatelet P2Y12 receptor inhibitors have recently become available. For the novel oral anticoagulants (NOAC), these agents can be separated by direct thrombin inhibitors such as Dabigatran and direct Factor Xa inhibitors such as Rivaroxaban and Apixaban. For next generation antiplatelet agents such as Ticagrelor and Prasugrel, these new P2Y12 receptor inhibitors form the cornerstone of therapy for patients with acute coronary syndrome (ACS) or undergoing percutaneous interventions. These novel oral antithrombotic are revolutionizing the field of stroke prevention, atrial fibrillation (AF), the management of venous thromboembolism (VTE) and treatment of ACS. Novel oral anticoagulants provide an effective and convenient alternative to warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. However, novel anticoagulants also present new challenges for stroke physicians, such as measurement of anticoagulant effect in emergency situations, use of thrombolysis in acute ischemic stroke, optimal timing of introduction of novel anticoagulants following acute ischemic stroke, and management of intracerebral hemorrhage. In this review, we propose pragmatic approaches to dealing with challenging management issues that will face stroke physicians who care for patients with acute stroke in the novel oral anticoagulant era.

**Key Words:** Atrial fibrillation, Anticoagulant, Stroke

### 심방세동(Atrial fibrillation)

심방세동(atrial fibrillation)을 가진 환자의 뇌졸중이 그렇지 않은 경우보다 심하다. 1년후 사망도 거의 두배 정도 높다. 그리고 심한 기능장애 및 재발 위험도도 크다. 심방세동은 보통 반복적이고, 그 지속시간을 고려하여 구분한다. 자연적으로 소실되는 경우 발작적(paroxysmal)으로 여기며, 발작적 심방세동은 7일 이내, 보통은 24시간을 지속하지 않는다. 7일 이상 지속되고 자연적으로 소실이되지 않는 경우를 지속적(persistent)라고 불린다. Cardio-version이 실패하

거나 시도되지 않은 경우 영구적(permanent) 심방세동으로 불린다. 환자는 다른시점에서 발작적 또는 지속적인 심방세동을 경험하게되고 이는 고정된 정적인 상태가 아니다.<sup>1</sup>

AHA/ASA는 모든 양상의 심방세동 및 심방떨림(atrial flutter) 환자에서 항혈전제 투약을 권고하고 있다. 치료제 선택의 기준은 역학적인 자료를 기준으로 개개인의 뇌졸중 발병과 출혈의 위험도를 고려하여 선택한다.<sup>2</sup> 일반적으로 미국인의 유병율은 0.4-1%이라고 하며 심방세동의 연령 중앙값은 75세 정도 이다. 연령이 증가하면서 유병률이 증가하고 65세 이상인 경우 5.9%로 증가한다. 인종간의 차이는 백인이 많고, 다음 흑인, 라틴계, 아시안 순이고, 남자는 여자보다 남자가 많다.<sup>3</sup>

진단은 불규칙한 맥박 증상 뿐만 심전도 검사에서 확인이 반드시 필요하다. 추가로 Holter 나 telemetric recording이 도움된다. 심전도에서는 정상적인 p파 대신 빠르게 진동하

Soo Joo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Eulji University Hospital, 1306,

Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel: +82-42-611-3430, FAX: +82-42-611-3858

E-mail: sjoollee@eulji.ac.kr

고 떨어지는 양상으로 높이는 일정하지 않고 심방-심실전도 (atrioventricular conduction)는 정상이다. 이로 인해 빠른 심실반응이 보일 수 있다. 비만은 좌심방 확장(LA dilatation)과 관련이 있다. 심초음파에 보이는 좌심방의 크기 확장이 심방세동의 재발과 뇌졸중 및 사망과 관련된 심혈관 질환의 예후를 나쁘게 한다고 알려져 있다. 이것이 심방세동의 원인 인지 결과인지는 불분명하지만, 이는 심장 리모델링(cardiac remodeling)의 표지가 된다.<sup>4</sup>

### 위험도 평가(Risk stratification)

심방세동 이외 다른 특이 뇌졸중 위험인자가 없는 경우를 통상 단순 심방세동(lone Af)이라고 한다. Lone Af는 60세 이하이고 다른 심혈관질환이나 다른 원인 인자가 없는 경우로 정의한다. 발작적 심방세동 의심되어 검사하는 환자의 30-45% 정도가 이에 해당된다고 하고, 예후는 일반적으로 양호하다. 그러나 발작적 심방세동 환자의 25% 정도는 영구적인

심방세동으로 진행되기도 하고, 나이가 들거나 새로운 심질환이 생기면서 예후가 나빠진다. 심장세동을 가진 환자는 항혈전제 사용을 고려해야 한다. 그 종류와 기간, 강도는 각각의 뇌졸중 위험인자에 따라 달라져한다. 이리 평가하는 잘 알려진 방법이 CHADS<sub>2</sub> index이다. 이 방법은 각각의 뇌졸중 예측인자를 점수 항목으로 배정되어 심부전, 고혈압, 75세 이상 고령, 당뇨를 1점으로, 과거 뇌졸중병력은 2점으로 평가한다(Table 1).<sup>5</sup> 총점수가 0-1 경우 저위험(low risk), 2점 또는 그 이상을 중등도 이상(moderate-to-high) 위험도로 나눈다. 다른 방법보다는 좀 더 정확하지만, CHADS<sub>2</sub>는 특히 저위험 또는 중등도 위험 환자에서 항혈전제를 고려할 때 제한점이 있다. 고혈압과 심부전에 대해 일정한 정의를 하지 않았고 다른 위험인자(여성, 혈관질환, 갑상선 질환, 판막질환 등)이 제외되었다. 저위험도로 점수매겨진 어떤 환자는 실제로 항혈전제로 도움을 기대할 수 있는 고위험을 가질 수 있다.<sup>6</sup> CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc index는 이런 실제 CHADS<sub>2</sub> 0-1로 점수 매겨진 환자 중 실제 저위험도를 가진 환자를 구분해주

**Table 3.** Antithrombotic therapy for patient with AF

Risk category	Recommended therapy
No risk factors	Aspirin, 81-325 mg daily
One moderate risk factor	Aspirin, 81-325 mg daily or warfarin (INR 2.0-3.0, target 2.5)
Any high-risk factor or more than 1 moderate-risk factor	Warfarin (INR 2.0-3.0, target 2.5)

1.High risk factor: previous stroke, TIA, embolism, mitral stenosis, prosthetic heart valve\*

2.Moderate risk factors: age >75, hypertension, heart failure, LV EF<35%, diabetes.

3.Less validate or weaker risk factor: female, age 56-74, coronary artery disease, thyrotoxicosis.

\*If mechanical valve, target international normalized ratio (INR) of at least 2.5. INR indicates international normalized ratio; LV, left ventricuxlar; and TIA, transient ischemic attack.

Source: Fuster V, et al. Circulation. 2011;123:e269-e367.

**Table 1.** Stroke risk in patients with nonvalvular AF not treated with antithrombotic therapy according to CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores

CHADS <sub>2</sub> score	CHADS <sub>2</sub> stroke risk (%/yr)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc stroke risk (%/yr)
0	1.9	0	0.00
1	2.8	1	1.3
2	4.0	2	2.2
3	5.9	3	3.2
4	8.5	4	4.0
5	12.5	5	6.7
6	18.2	6	9.8
		7	9.6
		8	6.7
		9	15.2
Total 6		Total 9	

Adapted from Fuster V et al. Circulation 2011. 123:e269-e367. Lip GYH et al. Stroke. 2010;41:2731-2738.

**Table 2.** Risk-based approach to antithrombotic therapy in patients with AF

Patient features	Antithrombotic therapy
Age < 60 y. No heart disease (lone AF)	Aspirin (81-325 mg/day) or no therapy
Age < 60 y. heart disease but no risk factors*	Aspirin (81-325 mg/day)
Age 60-74 y. no risk factors*	Aspirin (81-325 mg/day)
Age 60-74 y. with diabetes or CAD	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0)
Age ≥ 75 y. women	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0)
Age ≥ 75 y. men, no other risk factors	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0) or aspirin (81-325 mg/day)
Age ≥ 65 with heart failure	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0)
LV ejection fraction <35% or fractional shortening <25%, and hypertension	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0)
Rheumatic heart disease (mitral stenosis)	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0)
Prosthetic heart valve	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0 or higher)
Prior thromboembolism	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0 or higher)
Persistent atrial thrombus on TEE	Oral anticoagulation (INR 2.0 to 3.0 or higher)

\*Risk factors for thromboembolism include heart failure (HF), left ventricular (LV) ejection fraction less than 35%, and history of hypertension. Adopted from: Fuster v, et al. Circulation 2011;123:e269-e367.

는데 도움을 준다. CHA2DS2-VASc index는 추가로 65-75세 연령, 혈관질환, 여성에 1점을, 75세 이상, 과거뇌졸중 병력을 2점으로 배정하였고 총점 0-1인 경우만 저위험도로 정의하였다(Table 1).<sup>6</sup> 이 평가법에 대한 타당도 연구에서 기존 CHADS2는 3분에 2 정도가 고위험도로 분류되었지만, CHA2DS2-VASc index는 94.2%를 고위험도로 재 분류되었다. 혈전색전이 발생했던 184명에서 98.2%에서 CHA2DS2-VASc index에서 고위험군으로 분류되어 이 정확도가 검증되었다.<sup>7</sup>

CHA2DS2-VASc index 점수 0점인 경우 혈전-색전증의 위험이 매우 적은 것으로 여겨져 항혈전제 또는 항혈소판제 투약도 필요 없을 것으로 판단된다. 이와 비슷한 위험도 기반 항혈전제 투약 권고안이 있다(Table 2).<sup>1</sup>

중간정도의 위험도를 가진 환자에서 항혈전제 선택에 위험-이익에 관한 이론은 있다. 항응고제를 일반적으로 그냥 추천하는 저자들도 있고, 다른 이들은 개인의 뇌졸중 위험도 및 출혈을 고려하여 항혈전제 선택, 기간, 강도를 골라야 한다고 주장한다(Table 3).<sup>1</sup> 과거AHA는 중등도 위험인자 하나가 있는 경우(CHADS2 점수 1점인 경우) 아스피린이나 와파린을 권고하고 있으나 European/Canadian 권고안은 와파린이나 NOAC사용을 권고하고 있다. 와파린은 아스피린 보다는 더 효과적일 수 있으나 출혈 위험도도 같이 고려해서 NOAC 사용이 더 우선 고려된다.

## 출혈 위험 평가

출혈, 특히 뇌내출혈은 항혈전제 사용의 가장 흔한 부작용이고 이는 항혈전제 사용을 주저하게 하고 심방세동 환자에서 부적절한 사용을 하게하는 원인이다. 아스피린 보다는 와파린이 더 흔하고, AFFIRM trial에서는 심방세동 환자에서 와파린을 사용하는 경우 연간 약 2%의 주요 출혈 부작용이 있었다.<sup>8</sup> 다른 많은 연구에서는 의사들이 종종 그 출혈 위험도를 과장되게 평가한다고 한다. 출혈의 위험도가 높은 경우는 또한 뇌졸중의 위험도 같이 높은 경우가 많아 와파린의 출혈 위험을 감안하더라도 차이 이익을 기대 할수 있다.

중요 출혈과 관련된 인자로 연령, 심부전, 간 또는 신장질환, 당뇨, 첫 심방세동 경험, 와파린 또는 아스피린사용, 항응고제의 강도가 중요하다. HAS-BLED 점수는 출혈 부작용을 평가하는 비교적 쉬운 평가법이다(Tables 4 and 5).<sup>9</sup> HAS-BLED 점수가 3점 또는 그 이상인 경우 중요출혈이 높다고 판단한다. 환자가 CHADS2 점수가 1점이고 항응고제가 잠재된 위험도를 뛰어 넘는 이익을 기대하려면 HAS-BLED 점수가 2를 넘어선 안된다.

## 항혈전제 선택

와파린은 역사적으로 심방세동과 중등도 이상 위험이 있는 뇌졸중에서 경구 항응고제로 널리 사용되었다. 그러나, 여러가지 단점이 있다. 좁은 치료영역(therapeutic window),

**Table 4.** HAS-BLED risk index

Letter	Clinical Characteristic	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly>65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

Source: Pisters R, et al. Chest. 2010;138: 1093-1100.

이로 인해 모니터링을 자주해야 하고, 실질적인 출혈의 위험, 많은 약물 또는 음식간에 약물 상호 작용이 있다. 와파린 사용이 적절하지 않던지 환자가 원하지 않을 때는 과거에는 항혈소판제 병용(aspirin and clopidogrel)가 추천되었다. 최근에는 NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)이 와파린이나 다른 약제보다 우선 추천된다. ACTIVE-A 임상시험은 뇌졸중 위험인자가 한 가지 이상 있는 심방세동 환자 중 와파린치료가 부적합한 환자를 대상으로 아스피린 단독요법과 아스피린/클로피도그렐 병용요법의 심 뇌혈관질환 예방효과를 비교하였다.<sup>10</sup> 총 5,554명의 환자가 포함되었고(평균 CHADS 점수, 2점) 추적기간 중앙값은 3.6년이었다. 일차결과변수인 뇌졸중, 심근경색, 비중추신경계전신색전증 또는 혈관성사망 발생률은 아스피린군 7.6%/년에 비해 병용요법군에서 6.8%/년으로 유의하게 낮았는데(relative risk [95% CI], 0.89 [0.81-0.98];  $p=0.01$ ), 이는 주로 뇌졸중 발생의 차이에 의한 것이었다(2.4%/년 vs. 3.3%/년; 0.72 [0.62-0.83];  $p<0.001$ ). 그러나 주요출혈부작용은 병용요법군에서 더 높아서(2.0%/년 vs. 1.3%/년; 1.57 [1.29-1.92];  $p<0.001$ ), 주요심혈관사건과 주요출혈부작용을 모두 고려하면 두 군 간에 차이가 없었다(0.97 [0.89-1.06];  $p=0.54$ ).

Dabigatran은 경구 direct thrombin inhibitor로 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 혈전색전 예방 목적에서 사용이 허가되었다. RE-LY 임상시험은 뇌졸중 위험인자가 한 가지 이상 있는 18,113명의 비판막성심방세동 환자를 대상으로 dabigatran 110 mg, 1일 2회, dabigatran 150 mg, 1일 2회와 와파린을 비교하였다.<sup>11</sup> 일차결과변수인 뇌졸중과 전신색전증 발생률은 와파린 군에서 1.69%/년, 저용량 dabigatran군 1.53%/년, 그리고 고용량 dabigatran군에서는 1.11%/년으로 와파린에 비해 저용량 dabigatran군은 비열등성 기준을 만족하였으

**Table 5.** 1-year risk of major bleeding according to HAS-BLED score

HAS-BLED Score	Bleeds per 100 Patient-Years*
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50
Any Score	1.56

\* $p=0.007$  for trend of increasing risk with increasing score.

Adapted from: Pisters R, et al. Chest. 2010;138:1093-1100.

나 우월성은 유의하지 않았고(relative risk [95% CI], 0.91 [0.74-1.11];  $p<0.001$  for noninferiority;  $p=0.34$  for superiority), 고용량 dabigatran군은 비열등성뿐 아니라 우월성도 유의하였다(0.66 [0.53-0.82];  $p<0.001$  for noninferiority;  $p<0.001$  for superiority). 주요출혈 부작용 발생은 와파린군 3.36%/년에 비해 저용량 dabigatran군에서 2.71%/년으로 유의하게 낮았지만(0.80 [0.69-0.93];  $p=0.003$ ), 고용량 dabigatran군에서는 3.11%/년으로 차이가 없었다(0.93 [0.81-1.07];  $p=0.31$ ). 그 외에 주요결과변수에서 비출혈뇌졸중은 와파린군에 비해 고용량 dabigatran군에서는 유의하게 낮았고(0.92%/년 vs. 1.20%/년; 0.76 [0.60-0.98];  $p=0.03$ ), 출혈뇌졸중은 저용량 dabigatran군(0.12%/년 vs. 0.38%/년; 0.31 [0.20-0.47];  $p<0.001$ )과, 고용량 dabigatran군(0.10%/년 vs. 0.38%/년; 0.26 [0.14-0.49];  $p<0.001$ ) 모두에서 유의하게 낮았다. 전체 사망은 차이가 없었으나 혈관성사망은 고용량 dabigatran군이 와파린 군에 비해 낮았다(2.28%/년 vs. 2.69%/년; 0.85 [0.72-0.99],  $p=0.04$ ). RELY연구에서 상대적으로 와파린에 비해 Dabigatran 110 mg은 열등하지 않았고(non-inferior), 150 mg은 우월하였다. 중요 출혈은 와파린에 비해 비슷하던지, 적게 관찰되었다. 다만 위장장애는 와파린보다 더 흔히 관찰되었다. Dabigatran은 신기능에 따라 Creatinine Clearance (CrCL)이 정상인 경우 150 mg 하루 두번, CrCL 15-30 mL/min인 경우 75 mg으로 감량하고, CrCL < 15 mL/min 이하인 경우는 금기, 80세 이상인 경우는 매우 조심스럽게 사용을 고려해야 한다.

2011년 FDA에서는 Rivaroxaban 사용을 마찬가지로 허용하였다. ROCKET-AF 임상시험은 중등도 이상의 위험성이 있는 비 판막성심방세동 환자 14,264명을 대상으로 rivarox-

aban (20 mg, 1일 1회; 사구체여과율 30-49 mL/min인 경우 15 mg, 1일 1회)과 와파린의 뇌졸중과 전신색전증 예방효과를 비교하였다.<sup>12</sup> ROCKET-AF에는 다른 임상시험에 비해 뇌졸중, 일과성허혈발작 또는 전신색전증의 과거력이 있는 환자가 전체 환자의 55%로 매우 높았다. 일차결과변수인 허혈뇌졸중, 출혈뇌졸중과 전신색전증의 복합사건 발생은 Intention-to-treat군 분석에서 rivaroxaban군 2.1%/년, 와파린군 2.4%/년으로 비열등성은 입증하였으나 우월성은 입증하지 못했다 (hazard ratio [95% CI], 0.88 [0.74-1.03];  $p < 0.001$  for non-inferiority;  $p = 0.12$  for superiority). 그러나 Per-protocol군 분석에서는 rivaroxaban군 1.7%/년, 와파린군 2.2%/년으로 비열등성과 우월성을 입증하였다(0.79 [0.65-0.95];  $p < 0.001$  for non-inferiority;  $p = 0.01$  for superiority). 임상적으로 유의한 출혈의 발생은 와파린군 14.5%/년, rivaroxaban 14.9%/년으로 차이가 없었으나(1.03 [0.96-1.11];  $p = 0.44$ ), 두개내출혈(0.5%/년 vs. 0.7%/년; 0.67 [0.47-0.93];  $p = 0.02$ )과 치명적 출혈(0.2%/년 vs. 0.5%/년; 0.50 [0.31-0.79];  $p = 0.003$ )은 rivaroxaban군에서 유의하게 낮았다. 그 외에 주요결과변수에서 허혈뇌졸중, 전체 사망, 혈관성사망은 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 출혈뇌졸중은 rivaroxaban군에서 유의하게 낮았다(0.26%/년 vs. 0.44%/년; 0.59 [0.37-0.93];  $p = 0.024$ ). Rivaroxaban은 CrCL  $> 50$  mL/min 경구 20mg 한번, CrCL 15-50 mL/min 경구 15 mg 한번, 그 이하 CrCL 경우 사용을 피해야 한다. Apixaban은 2012년 FDA에서 사용이 허가되었다.

ARISTOTLE 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자가 있는 18,201명의 비판막성심방세동 환자에서 apixaban (5 mg 1일 2회, 또는 80세 이상, 체중 60 kg 이하, 혈장크레아티닌  $> 1.5$  mg/dL 중 두 가지 이상에 해당되는 경우 2.5 mg 1일 2회)과 와파린을 비교하였다.<sup>13</sup> 일차결과 변수인 뇌졸중과 전신색전증 발생은 와파린군 1.60%/년, apixaban군 1.27%/년으로 apixaban의 비열등성과 우월성이 모두 입증되었다 (hazard ratio [95% CI], 0.79 [0.66-0.95];  $p < 0.001$  for non-inferiority;  $p = 0.01$  for superiority). 주요출혈부작용도 와파린군 3.09%/년에 비해 apixaban군이 2.13%/년으로 유의하게 낮았다(0.69 [0.60 - 0.80];  $p < 0.001$ ). 그 외 주요결과변수에서 허혈뇌졸중, 상쇄불명뇌졸중, 혈관성사망은 두 군 간에 차이가 없었으나 모든 사망(3.52%/년 vs. 3.94%/년; 0.89 [0.80-0.99];  $p = 0.047$ ), 출혈뇌졸중(0.24%/년 vs. 0.47%/년; 0.51 [0.35-0.75];  $p < 0.001$ )은 apixaban군에서 유의하게 낮았다. AVERROES 임상시험은 한가지 이상의 위험인자가 있

는 심방세동 환자 중 와파린치료가 부적합한 5,599명을 대상으로 apixaban (5 mg, 1일 2회, 또는 80세 이상, 체중 60 kg 이하, 혈장크레아티닌  $> 1.5$  mg/dL 중 두 가지 이상에 해당되는 경우 2.5 mg, 1일 2회)과 아스피린의 뇌졸중과 전신색전증 예방효과를 비교하였는데, 중간분석에서 apixaban의 우월성이 확인 되어 조기중단 되었다. 뇌졸중과 전신색전증 발생은 apixaban 군에서 아스피린군보다 유의하게 낮았고(1.6%/년 vs. 3.7%/년; hazard ratio [95% CI], 0.45 [0.32-0.62];  $p < 0.001$ ) 주요출혈부 작용은 차이가 없었다(1.4%/년 vs. 1.2%/년; 1.13 [0.74-1.75];  $p = 0.57$ ). 그 외 주요결과변수에서 허혈뇌졸중은 apixaban군에서 유의하게 낮았으나(1.1%/년 vs. 3.0%/년; 0.37 [0.25-0.55];  $p < 0.001$ ), 출혈뇌졸중, 두개내출혈, 모든 사망은 차이가 없었다.<sup>14</sup>

### 신장기능 이상을 보이는 환자(Patients with renal impairment)

NOAC은 정도의 차이가 있지만 신장으로 배설된다. 그러므로 신장기능 평가가 중요하다. Dabigatran은 80% 이상 대부분 신장을 통해 배설된다. 신기능이 떨어진 경우(CrCL 15-30 mL/min) 75 mg으로 감량하고 CrCL  $< 15$  mL/min 이하는 사용을 권고하지 않는다. Rivaroxaban은 두 가지 대사 경로를 통해 3분의 1은 그대로 신장으로 배설되고, 3분의 1은 간에서 대사되어 변으로, 나머지 3분의 1은 간에서 대사되어 신장으로 배설된다. 이 또한 신기능이 이상이에 감량이나 사용을 권하지 않는다. Apixaban은 25%가 신장으로 배설된다. 마찬가지로 신기능에 따라 사용시 주의를 요한다.

### 항응고효과 평가(measurement of anticoagulant intensity)

NOAC 연구에서는 따로 항응고 강도를 평가하지 않았지만, 특정한 경우 예를 들면 뇌출혈이나 출혈이 심한 경우, 급성 뇌경색에서 혈전용해치료를 결정하는 경우, 투약에도 불구하고 치료 실패, 투약에 대한 불응시, 또는 응급 수술 상황에서 항응고 강도에 대한 평가가 필요하다.

Dabigatran은 보통 PT (INR)에 영향을 주지 않거나 미미하다. PT (INR)이 정상이라도 항응고 효과가 없다고 판정할 수 없다. aPTT는 임상적인 의미있는 효과가 있다면 보통 연장된다. 그러나 그 반응이 약물 농도와 비례하지 않는다. 정상 약 1.5배 연장된 aPTT는 적절한 약물 효과 수준을 시사

한다. 결과가 정상이라면 약물 농도가 기대수준 이하를 의미하고 연장되었다면 임상적으로 항응고효과가 유의하게 있다는 것을 시사한다. 결과해석하는데 마지막 투약 시간 및 채혈시간을 반드시 고려해야한다. Thrombin time (TT)는 thrombin 억제제에 매우 민감하다. 상품명 Hemoclot가 시판되어 일부 이용되기도 한다. ECT (early clotting time)도 thrombin 억제제를 모니터링에 이용할 수 있으나 아직 실험실 수준이다. Rivaroxaban은 PT (INR) 및 aPTT에 영향을 준다. 상대적으로 PT (INR) 연장이 더 뚜렷하다. 이 값들이 연장되어 있다면 임상적으로 의미있는 항응고 효과가 존재한다는 것을 의미한다. 그러나 효과 판정에 정량화 할 수 있는 값은 아니다. 정확한 정량화를 위해서는 약물-특이적 anti-factor Xa 측정이 필요하나 검사시간이 길고 임상에 이용하기는 제한이 있고 응급상황에 약점이 있다. Apixaban은 통상PT (INR) 및 aPTT를 연장시킨다. 이 검사 하나로 항응고제 효과를 배제하고 하는 증거는 부족한 실정이다.

## NOAC 복용한 환자에서 혈전용해치료

NOAC 복용시 혈전용해 치료의 안전도 및 유용성에 대해 근거는 매우 부족하고 증례 보고 수준이다. 와파린 복용시 PT (INR) <1.7 경우 혈전용해제 투여의 금기가 아닌듯이, NOAC의 경우는 정확한 기준은 없다. 일반적으로 PT (INR) 이 1.2-1.7 정도 이면 NOAC의 항응고효과가 여전히 있다고 추정한다. Dabigatran의 경우 aPTT가 정상인 경우, Rivaroxaban의 경우 PT (INR) <1.2 경우 약제의 항응고효과가 미미할 것으로 추정한다. Dabigatran의 경우 TT, Rivaroxaban 및 Apixaban은 경우 anti-Xa 측정이 더 정확한 방법이다. 잔존 항응고제 효과를 추정하는데 마지막 복용시간과 신장 기능 상태를 고려해야 한다. 반감기의 2배, 3배가 지난 경우 25%, 12.5%로 잔존 항응고제 효과를 추정할 수 있다. 혈전용해치료시에 뇌졸중의 상태 뿐만 아니라 마지막 복용시간, 신기능, 이용 가능한 응고검사 결과를 모두 고려해야 한다. 그렇지 않은 경우 정맥내 혈전용해제 투여는 무리이고 대안으로 혈관내시술을 통해 기계적 혈전용해치료를 고려해야 한다.

## 급성 뇌졸중 후 NOAC 투약 시작시점

NOAC 연구들은 급성기 발병 후 7-14일 이내 환자들은 연구대상에서 제외하였다. 현재 언제 NOAC을 시작해야 하는

지 답을 주는 연구자료는 없다. 통상 와파린의 경우 허혈성 뇌졸중 후 48시간 이내 아스피린을 투여하고 연이어 와파린을 투여하여 1-2주 이내 목표 PT (INR) 2-3으로 투약을 유지한다. 이를 그대로 적용하기는 무리가 있다. 와파린은 통상 투약 4-5일에 기대 항응고효과가 도달하는 반면 NOAC의 경우 투약 2-3시간 만에 효과가 나온다. 언제 시작해야 하는지 관련된 연구가 시급한 실정이다. 와파린과 같이 아스피린과 병용하면서 하는 것은 NOAC 경우 뇌출혈 위험을 높일 수가 있어 병용은 가급적 피해야 한다. 보수적인 입장에서는 일과성뇌허혈이나 경미한 뇌경색인 경우 3-5일, 중등도 뇌경색 경우 5-7일, 심한 뇌경색인 경우 2주 후에 시작하는 것을 고려할 수 있다. 이 또한 시작 전 추적 CT를 확인해서 출혈변환 병변이 있는지도 확인이 필요할 것으로 판단된다.

## NOAC 복용한 환자가 ICH 생긴 경우

와파린의 경우 그 효과를 줄이고 원상태로 돌리는 FFP, PCC, FVIIa사용을 고려할 수 있다. 그러나 NOAC의 경우 이런 약효를 감소시키는 길항제/해독제(antidote)는 아직 없다. 이런 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 있다.

- 1) 예상되는 항응고 강도 평가: PT (INR)/aPTT, TT, anti-Xa factor
- 2) 약물농도를 줄이는 방법- 약물 중단, activated charcoal, hemodialysis (특히 dabigatran 복용하고 신기능이 이상 있는 경우), hemoperfusion with activated charcoal
- 3) Hemostatic therapy : FFP, PCC, rFVIIa (Table 6)
- 4) Antidotes: monoclonal antibody

## ICH 이후 항응고제 재시작

뇌출혈 이후 항응고제를 다시 시작하는 것에 대해서는 이론이 있다. 뇌출혈의 위치 (lobar vs. nonlobar), 고혈압 조절 정도, 출혈성 경향 유무, amyloid angiopathy, 혈전-색전 위험도를 종합적으로 고려해야 한다. AHA 권고안에서는 lobar ICH 경우 다시 항응고제 쓰는 것은 권고하지 않는다. 뇌출혈 이후 NOAC 사용에 대한 자료는 없다. 새로운 증거가 나오기 전까지 권고안에 따라 NOAC 보다는 와파린을 더 추천한다.

## 심방세동과 병발된 혈관질환을 가진 경우

**Table 6.** Suggestions for reversal of new oral anticoagulants

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Oral activated charcoal	Yes	Yes	Yes
Hemodialysis	No	Yes	No
Hemoperfusion with activated charcoal	Possible	Yes	Possible
Fresh frozen plasma	No	No	No
Activated factor vlla	Unclear	Unclear	Unclear
3-factor PCC	Unclear	Unclear	Unclear
4-factor PCC	Possible	Possible	Possible

Source: Kaatz S et al. Am. J. Hematol. 87:S141-S145, 2012.

**Table 7.** Recommended antithrombotic strategies following coronary artery stenting in patients with atrial fibrillation requiring oral anticoagulation therapy

Hemorrhagic Risk	Clinical Setting	Stent Implanted	Recommendations
Low or intermediate	Elective	Bare metal	1 month: triple therapy of warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin $\leq$ 100 mg/day + clopidogrel (75 mg/day) Lifelong: warfarin (INR) 2.0-3.0) alone
		Drug eluting	3 (-olimus group) to 6 (paclitaxel) months: triple therapy of warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin $\leq$ 100 mg/day + clopidogrel (75 mg/day) Up to 12 months : combination of warfarin (INR 2.0-2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) Lifelong: warfarin (INR 2.0-3.0) alone
	ACS	Bare metal/ drug eluting	6 months: triple therapy of warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin $\leq$ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0-2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) <sup>a</sup> Lifelong: warfarin (INR 2.0-3.0) alone
		Bare metal <sup>b</sup>	2-4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin $\leq$ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR2.0-3.0) alone
High	Elective	Bare metal <sup>b</sup>	4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin $\leq$ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0-2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day); mg/day) <sup>a</sup> Lifelong: warfarin (INR 2.0-3.0) alone
	ACS	Bare metal <sup>b</sup>	

INR, international normalized ratio; ACS, acute coronary syndrome.

<sup>a</sup>Combination of warfarin (INR 2.0-2.5) + aspirin  $\leq$  100 mg/day may be considered as an alternative.

<sup>b</sup>Drug-eluting stents should be avoided.

Source: Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Euro Heart J. 2010;31:1311-1318

심방세동과 관상동맥 질환을 가지고 있는 경우 출혈의 위험이 높지 않다면 항응고제에 항혈소판제 추가하는 것이 효과가 있다. NOAC에서 항혈소판제 병용한 안전도와 유용성에 대한 근거는 부족하다. NOAC 연구들에서 항혈소판제 병용한 예는 30-38%정도이었다.<sup>11-13</sup> 유럽 권고안에 따르면 NOAC 사용한 환자에서 급성관상동맥증후군(ACS) 경우 일

시적인 NOAC 중단과 함께 권고안에 따른 ACS 치료안을 따라 한다. 다시 NOAC을 시작할 때 출혈의 위험과 혈전-색전의 위험을 고려하여 그 용량을 줄이는 것을 고려해야 한다.<sup>15</sup> 최근 ACS환자가 새로이 심방세동이 발견된 경우 출혈 위험이 크지 않다면 항응고제에clopidogrel 추가하는 것을 권고한다. 와파린 보다는 NOAC(apixaban, rivaroxaban)을

더 고려한다. Dabigatran은 심근경색이 증가할 수 있다는 있다. 과거 관상동맥 질환/안정형 관상동맥질환 환자가 심방세동이 발견된 경우 항응고제 하나로 충분하다. 출혈 위험이 적고 색전 위험이 크다면 저용량 아스피린 추가하는 것을 고려할 수 있다. 비슷하게 심방세동과 두개의 뇌혈관질환이 같이 있는 경우 더욱 근거는 부족하지만, AHA 권고안은 경구 항응고제를 권고하고 있다.<sup>16</sup> 결론적으로 개개인 위험도 평가를 통해 상황에 맞는 항혈전제 선택 및 기간을 결정해야 한다(Table 7).

## 결론

NOAC은 뇌졸중 예방에 큰 진전이다. 현 권고안을 바탕으로 하는 가능한 접근방법을 제안하였다.<sup>17</sup> 뇌졸중 발병 후 언제 시작하는나라는 문제, NOAC의 효과를 반대로 억제하는 적절한 치료법 등에 대한 추후 연구가 요구된다. 그리고 NOAC을 복용하는 환자에서 혈전용해치료에 대한 안정성과 유용성을 제시하는질 높은 대단위 관찰 연구가 필요하다.

## REFERENCES

1. Fuster V, Ryden Le, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269-e367.
2. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with atrial fibrillation (2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations). A report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:1916-1926.
3. Borzecki AM, Bridgers Dk, Liebschutz JM, et al. Racial difference in the prevalence of atrial fibrillation among males. *J Natl Med Assoc*. 2008;100:237-245.
4. Wheeler R, Masani ND. The role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr*. 2011; 12:i33-i38.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting strokes: Results from The National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-2870.
6. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2010;123:484-488.
7. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. A comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41: 2731-2738.
8. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J*. 2005;149:650-656.
9. Pisters R, Lane DA, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138: 1093-1100.
10. Connolly SJ, Pogos J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
11. Connolly SJ, Ezekowitz, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-817.
15. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/ or undergoing coronary stenting: Executive Summit Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Euro Heart J*. 2010;31:1311-1318.
16. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. 2011ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SV S guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke* 2011; 42:e420- e463.
17. McGrath ER, Eikelbloom JW, Kapral MK, O'Donnell MJ. Novel oral anticoagulants: a focused review for stroke physician. *Int J Stroke* 2014;9:71-78.