



기존 NOAC에 새로운 도전장 ‘릭시아나’

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

머리말

릭시아나(Lixiana)는 새로운 경구용 항응고제(New Oral AntiCoagulant, NOAC)의 일종으로 ‘비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 및 전신색전증 예방을 비롯해 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 치료 및 재발 예방’에 사용되는 약제이다.

기존에 널리 사용하고 있는 항응고제인 warfarin은 좁은 치료 범위, 긴 반감기에 의해 효과가 늦게 나타나는 점, 출혈 등의 부작용, 많은 약물 및 음식물과의 상호작용 등과 INR(국제표준화비율, International Normalized Ratio)을 일정하게 유지하기 힘들다는 단점이 있다.

하지만 NOAC은 warfarin에서의 여러 문제점을 해결하고, 부작용을 최소화하면서, 효과는 같거나 더 좋은 작용을 나타내며, 용량 조절 및 INR 검사가 필요하지 않는 장점이 있다.

릭시아나는 경구용 직접 Xa인자 억제제(oral direct factor Xa inhibitor, Xaban)로서 현재 국내에 소개된 rivaroxaban, apixaban에 이어 세 번째로 소개되었다. 또한 직접 thrombin 억제제인 dabigatran까지 포함시키면 NOAC은 네 가지가 된다.

릭시아나는 약물 발현효과가 빠르고 다른 약물과의 상호작용이 적으며, 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 릭시아나는 warfarin 대비 출혈 위험성을 보완하고, 1일 1회 복용으로 복용 편의성을 높인 것이 특징이다. 아울러 아시아인을 포함한 다국적 임상 ‘ENGAGE AF-TIMI 48 study’와 ‘Hokusai study’의 결과, warfarin 대비 출혈 위험을 감소하는 안전성이 입증되었다.

앞으로 릭시아나는 기존의 NOAC들과 어떤 차별된 마케팅을 어떻게 안착할지 귀추가 주목된다.



Lixiana® 60mg film-coated tablets(edoxaban)

혈액응고 기전은 무엇인가?

외상 또는 어떤 질환에 의해 혈관벽에 손상을 받아 출혈이 생기면 ▲혈관수축 ▲1차 지혈과정 ▲2차 지혈 과정을 통해 지혈된다. 이어 혈관 손상이 회복되면 지혈과정 중에 형성된 섬유소가 용해(fibrinolysis)되면서 혈액의 흐름이 정상화 된다. 따라서 지혈과정은 혈관, 혈소판, 응고인자, 응고억제인자, 섬유소용해가 관여하는 일련의 복잡한 과정이다.

▲혈관수축

혈관의 안쪽을 덮고 있는 내피세포는 혈관수축에 중요한 역할을 한다. 내피세포는 순환 혈액과 주위 조직 사이에 경계를 이루고 있는 세포이지만, 혈액 내에 혈소판 등 여러 세포들의 부착 및 응집을 방지하고 혈관벽을 매끄럽게 유지한다.

반면 내피세포는 혈소판 부착과 응집을 촉진시키고 혈관을 수축하는 물질을 분비하기도 한다. 즉 von Willebrand factor(vWF)는 평소에는 내피세포로부터 분비되어 혈장에 존재하지만, thrombin 등으로 자극되면 칼슘을 동원(mobilization) 하면서 혈소판 부착을 유도한다.

▲1차 지혈과정

1차 지혈과정은 혈소판 활성화가 혈액응고를 가속화시키는 과정이다. 혈관벽이 손상 받으면 내피 밑층이 노출되고 혈소판의 GPIb/IX 복합체와 내피밑층의 vWF가 결합하여 혈소판이 혈관의 collagen에 부착한다.

혈관에 부착한 혈소판은 활성화되어서 ADP(adenosine diphosphate), 세로토닌, 칼슘, vWF, 섬유결합소(fibrinectin) 등이 분비된다. 분비된 ADP가 주변의 혈소판들과 결합하면 혈소판이 활성화되어 혈소판의

혈액응고에는 어떤 인자가 작용되는가?

1954년 국제혈액응고인자 명명위원회에서 로마숫자로 표시하기로 제안하였다. 응고인자는 I인자부터 XIII인자까지 12개가 있으며 VI인자는 없다. 또한 IX인자가 크리스마스 인자(Christmas factor), X인자가 Stuart-Prower 인자, XII인자가 Hageman인자라고 불리는 것은 처음 발견된 응고인자결핍 환자의 이름이지만 현재는 잘 사용하지 않는다.

조직에 존재하는 트롬보플라스틴(thromboplastin)을 제외한 모든 응고인자는 혈액 내에 있다. 대부분의 응고인자는 간에서 생성되어 혈장 내에 비활성 효소원(zymogen)으로 존재하며 순차적으로 활성화되어 세린 단백질분해효소(serine protease)로서 다음 단계의 응고인자를 활성화시킨다.

활성화된 응고인자는 로마숫자 뒤에 a를 표시한다(예: Xa인자). 일부 응고인자는 다른 응고인자의 보조인자(cofactor)로 작용을 한다(예: Va인자는 Xa인자의 보조인자, VIIIa인자는 IXa인자의 보조인자, TF는 VIIa인자의 보조인자). II인자, VII인자, IX인자, X인자가 카복실화하는데 비타민 K를 필요로 하며, 이러한 응고인자를 비타민 K 의존인자(vitamin K dependent factor)라고 한다.

혈전·색전증(Thromboembolism)이란 무엇인가?

혈전증(Thrombosis)은 혈관 내에 혈전(blood clot)이 형성되어 혈액의 흐름을 방해하는 현상이며, 색전증(embolism)은 순환계로부터 나온 어떤 물질(혈전)이 다른 곳의 혈관을 막는(폐색) 현상이다. 따라서 혈전·색전증은 혈전증과 색전증이 동시에 수반되는 경우이다.

혈전증은 혈액응고 항진 상태처럼 혈액이 빨리, 그리고 잘 응고될 때 많이 발생하며, 혈액조성(고응집성), 혈관벽 문제(내피세포 손상), 선천적 혈류문제(울혈)에 의해 주로 발생된다. 또한 외상, 혈관벽 손상, 감염, 및 혈관분기의 거친 혈류 등에 의해 발생하기도 한다.

혈전·색전증의 치료는 혈관의 부위와 크기에 따라 혈전이 더 이상 생기지 않도록 하면서 항혈전제를 투여한다. 항혈전제는 항응고제(anticoagulant)로써 heparin과 warfarin, 항혈소판제(antiplatelets)로써 아스피린과 clopidogrel이 대표적이다.

비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 및 전신색전증이란 무엇인가?

심방세동(Atrial fibrillation)은 빈맥성 부정맥 중 심방에서 발생하며, 심장박동이 빠르지만 박동끼리의 간격이 매우 불규칙한 빈맥이다. 심방세동은 심방 내 비정상적인 전기신호가 심방 내로 전도되거나 심방 자체에서 비정상적인 전기신호가 발생하여 분당 300회 이상 600회에서 800회의 빠르기로 발생하면 심방은 제대로 수축을 하지 못한다.

심방세동으로 좌심방이 제대로 수축이 안되면 혈액이 정체되어 그 내면에 혈액이 굳어 혈전을 생성한다. 이어 혈전이 떨어져나가 좌심실과 대동맥혈관을 통해 뇌혈관이나 다른 장기 혈관으로 흘러가 혈관을 막는다. 갑자기 혈액의 흐름이 중단되면 그 아래 부위 장기에 허혈성 손상을 초래하며, 손상되는 혈관에 따라 뇌졸중(stroke)이나 전신 색전증(systemic embolism)이 발생한다.

심방세동은 판막성 심방세동(Valvular Atrial Fibrillation, VAF)과 비판막성 심방세동(Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAF)로 구분하는데, 판막성은 판막 자체의 문제(류마티스성, 퇴행성, 선천성, 감염성 등)가 있는 경우이므로 대부분은 비판막성이다.

NVAF는 흔히 고령화의 진행으로 발생하며, 우리나라 인구의 1-2%에 이를 것으로 추정하고 있다. NVAF는 혈전·색전증에 의한 뇌졸중의 빈도를 약 5배 증가시키고, 심방세동의 약 20%가 혈전·색전증에 의한 뇌졸중의 원인으로 보고되고 있다.

특히 심방세동에 의한 뇌졸중(뇌경색)은 다른 원인에 의한 경우보다 뇌손상의 범위가 크고 신경학적 장애가 심해 사망이나 중증 장애로 이어질 위험이 높아 항혈전 치료를 통한 예방이 매우 중요하다.

NVAF에서 뇌졸중 발생 위험도 평가는 어떻게 하는가?

항응고제 치료는 뇌졸중 위험도와 항응고제 사용에 따른 출혈 위험도를 평가하여 환자 개개인별로 적합한 결정을 해야 한다. 따라서 NVAF의 뇌졸중 위험도 평가에 있어 기존에 심부전(Congestive heart failure), 고혈압(Hypertension), 연령(Age: 75세 이상), 당뇨병(Diabetes mellitus), 뇌졸중(Stroke)이나 일과성 뇌허혈의 과거력(previous stroke or transient ischemic attack)에는 2점을 부여하여 0점에서 6점의 점수로 표기하는 CHADS2 점수(CHADS2 score)가 주로 사용하였다.

그러나 나이를 세분화하고(75세 이상 2점, 65-74세 1점), 성별(여성 1점) 및 혈관질환(Vascular disease) 등의 변수를 더 추가한 CHA2DS2-VASc 점수를 사용한 경우 예측력이 좀 더 우수한 것으로 알려짐에 따라 2010년 유럽 ESC(European Society of Cardiology)와 2014년 AHA/ACC/HRS(American Heart

Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society)에서 뇌졸중 위험도 평가를 위해 추천하고 있다.

Scoring Differences Between CHADS ₂ and CHA ₂ DS ₂ -VASc		
Risk Factor	CHADS ₂ (Maximum score, 6)	CHA ₂ DS ₂ -VASc (Maximum score, 9)
	Points	Points
Congestive heart failure	1	1
Hypertension	1	1
Diabetes	1	1
Vascular disease	N/A	1
Age 65-74	N/A	1
Age ≥75	1	2
Female sex	N/A	1
Previous stroke/TIA	2	2

N/A – not applicable

Journal WATCH

Scoring Differences Between CHADS2 and CHA2DS2-VASc

또한 2014년 AHA/ACC/HRS 권고안에서 NVAF에서 CHA2DS2-VASc 점수 2점 이상인 경우 warfarin 또는 NOAC(dabigatran, rivaroxaban, apixaban)을, 2점 이상이면서 말기 신부전(CrCl <15 mL/min) 환자에서는 warfarin을 추천하고 있다.

심재성 정맥혈전증 및 폐색전증이란 무엇인가?

주로 장딴지 정맥에서 생성한 혈전(심재성 정맥혈전증, Deep Vein Thrombosis, DVT)이 폐동맥을 막아 폐색전증, Pulmonary Embolism, PE)를 일으킨다. DVT의 50~60%가 PE을 일으키는데, 심부정맥에서 떨어져 나온 혈전이 폐동맥을 막으면 그 이하 부위의 산소와 이산화탄소의 가스교환에 장애를 초래하여 산소결핍을 일으키고 폐동맥을 광범위하게 막은 경우에는 폐동맥으로 혈액을 보내지 못한다. 따라서 심장에 과도한 부하가 걸리게 되므로 심장의 기능 저하를 초래하여 저혈압과 속을 일으킨다.

보통 혈전은 혈액이 흐를 때 압력이 가해지는 경우 잘 생기지 않지만, 심재성 정맥인 장딴지 정맥의 혈전은 주로 혈류 속도가 느려 생긴다. DVT의 원인으로 유전적인 또는 후천적인 위험인자가 있지만, 흔히 동맥경화증처럼 동맥 벽에 지방 침전물이 서서히 쌓이면서 혈관이 좁아지기 때문에 혈류의 속도가 느려진다.

PE의 주 증상은 갑작스런 호흡곤란이며 흉통, 저혈압, 청색증, 객혈, 기침 등이 있으나 전형적인 증상 없이 모호한 흉부 불편감만 나타나기도 한다. 또한 DVT가 있는 한 쪽 다리에만 부종이나 통증 등을 동반하기도 한다.

항응고제에는 어떤 약제가 있는가?

일반적으로 혈전·색전증의 예방과 치료에 사용하는 약제는 ▲Heparin 또는 저분자량 heparin ▲Warfarin ▲직접 또는 간접 Xa 인자 억제제 ▲직접 thrombin 억제제 등이 있으며, 주사제로써 heparin 또는 저분자량 heparin, 간접적 Xa 인자 억제제(fondaparinux), 직접 thrombin 억제제(argatroban)가 있고 경구제로써 warfarin과 NOAC이 있다.

NOAC으로 직접 Xa 인자 억제제(Xaban계: rivaroxaban, apixaban, edoxaban)와 직접 thrombin 억제제(dabigatran)가 있다.

▲Heparin 또는 저분자량 heparin

Heparin은 항응고작용을 가진 뮤코다당류로서 고등동물의 간, 폐, 신장, 근육 등 모세혈관이 많은 장기나 혈액 속에 분포되어 있다. 그 중 돼지의 장점막과 소의 폐에 존재하는 뮤코단백질을 추출하여 단백질을 효소로 제거하고 정제하여 제품화한다.

Heparin은 내피세포의 표면에 결합하여 thromboplastin의 생성을 막고 antithrombin III와 복합체를 형성하여 혈액응고를 억제한다. 또한 혈청의 리포단백(lipoprotein)을 분해하는 리파아제를 유도 합성하여 혈액을 청소한다.

Heparin은 제조방법 및 분자량에 따라 미분획 heparin(unfractionated heparin, UFH)과 저분자량 heparin(low-molecular weight heparin, LMWH)으로 나눈다. LMWH은 UFH의 화학적 또는 효소적 중합체 해체반응(depolymerization)을 통해 얻어지며, UFH의 분자량이 3,000~30,000 daltons인데 비해, LMWH의 분자량은 약 4,000~6,500 daltons이다.

흔히 사용하는 heparin은 UFH이고, LWMH로써 dalteparin(제품명: 프라그민), enoxaparin(제품명: 크렉산), nadroparin(제품명: 후락시파린), parnaparin(제품명: 플록섬) 등이 있다.

▲Warfarin

Warfarin은 1948년 처음 쥐약(rodenticide)으로 사용되었으나, 위스콘신 대학교 동문 연구재단(Wisconsin Alumni Reserch Foundation)에서 콩으로 만드는 항응고제인 쿠마린(coumARIN)을 변형시켜 만든 물질이기 때문에 머릿글자를 따서 'WARFARIN'이라 하였다.

Warfarin은 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 가진다.

즉, 비타민 K 의존성 혈액응고인자 II, VII, IX, X의 합성과 항응고 물질 proetin C, S 등은 생성·활성화 과정에 필요한 비타민 K을 억제하므로 vitamin K antagonist(VKA)이라 한다. 이들 혈액응고인자들은 새로운 응혈인자의 합성을 방해하지만 이미 혈액 속에 순환하고 있는 응혈인자에는 영향을 주지 않으므로, warfarin은 응고작용을 늦추고 출혈 시간을 증가시키는 작용을 한다.

▲ 직접 또는 간접 Xa 인자 억제제(Factor Xa inhibitor)

Xa 인자 억제제는 활성화된 인자 X(Xa)에 직접적으로 결합하여 작용을 억제하는 직접 Xa 인자 억제제(direct Xa inhibitor)와 Xa에 대한 antithrombin의 작용을 증강시키는 간접 Xa 인자 억제제(indirect Xa inhibitor)가 있다.

직접 Xa 인자 억제제(rivaroxaban, apixaban, edoxaban)는 활성화된 인자 X(Xa)를 억제(ban)하므로 'XABAN'계 약제라 하며 공통적으로 '비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 및 전신색전증 예방을 비롯해 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 치료·재발 예방'에 사용한다.

이들 약제들은 간접 Xa 인자 억제제에 비하여 유리된 형태의 Xa 인자는 물론 이미 혈소판과 결합된 Xa의 작용도 차단할 수 있으며, 경구 복용이 가능하다는 장점이 있다.

간접 Xa 인자 억제제는 각종 혈전·색전증의 예방 및 치료에 사용하며 피하투여로 흡수율이 높고 헤파린유도혈소판감소증(Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) 위험성이 없다는 장점이 있다. Fondaparinux(제품명: 아릭스트라)는 '고관절 골절수술, 슬관절 수술 또는 고관절 대체수술 후 정맥혈전색전증의 예방, 급성 질환으로 거동이 제한되는 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방, 불안정형 협심증 또는 비-ST분절상승 심근경색 치료 등'에 사용한다.

▲ 직접 thrombin 억제제(Direct Thrombin Inhibitor, DTI)

DTI는 혈전 생성 과정의 핵심 효소인 thrombin(유리형 및 혈전결합형 모두)에 직접 부착하여 thrombin의 활성을 특이적으로 차단함으로써 강력한 항응고작용을 나타낸다. Heparin에 비하여 이미 fibrin과 결합하였거나 액체 상태의 thrombin의 작용도 차단할 수 있다는 장점이 있으나 해독제가 없다는 것이 중요한 단점이다.

경구용 DTI로써 dabigatran이 있고, 주사용 DTI로써 argatroban(제품명: 노바스탄)이 있으며 '만성 동맥폐색증(폐쇄혈전혈관염(버거병), 폐쇄동맥경화증)에서의 사지괴양, 안정시 통증 및 냉감의 개선 등'에 사용한다.

UFH과 LMWH는 어떻게 다른가?

UFH(heparin)의 항응고 효과는 antithrombin III(AT III)와의 상호 작용에 의하여 구조적으로 변화된 AT III가 응고효소(factor IIa, Xa, XIa, XIIa, IXa)를 불활성화시키는 작용을 가속화하여 나타난다. 이때 heparin과 AT III 복합체에 의해 thrombin(factor IIa)이 가장 민감하게 작용 받는다. LMWH 또한 AT III와 연관되어 항응고 효과를 나타낸다. 항응고효과의 모니터링에는 활성화 부분 트롬보플라스틴시간(aPTT)이 사용된다. 부작용으로는 HIT, 골다공증, 피부괴사, 탈모, 과민반응이 있으며, heparin의 효과를 반전시킬 필요가 있을 경우 해독제 protamine sulfate를 사용한다.

LMWH(dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin)은 UFH에 비해 부작용이 적어 항응고제치료가 필요한 대부분의 적응증에 있어 안전하고 효과적으로 기존의 UFH를 대체할 수 있다. LMWH은 신장을 통해 배설되므로 신기능장애가 있는 경우 특별한 주의를 요한다.

UFH와 LMWH는 '혈전·폐색전증의 예방 및 치료, 색전성 심방세동의 예방 및 치료, 혈관 및 심장수술 시 혈액응고 예방, 뇌일혈로 인한 뇌혈전증의 예방, 수혈, 체외순환, 투석 시 또는 실험실에서의 혈액응고 방지, 관상동맥폐색증(급성 심근경색 수반 시) 등' 치료에 승인되었으며 주로 정맥 혈전·색전 질환의 예방 및 치료와 불안정성 협심증 및 비Q파 심근경색 등 급성 관상동맥 증후군 치료에 사용한다.

Warfarin은 어떤 약제인가?

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 약제이다.

▲적응증

Warfarin은 혈전과 색전 형성을 방지하는데 사용된다. 예를 들어 뇌졸중, 심근경색, 심부정맥혈전증, 폐색전의 큰 위험이 있는 환자 또는 둔부나 무릎 수술을 받은 환자, 장기간의 중심정맥삽관이나 인공심장판막을 시술 받은 환자, 특히 심방세동 환자에서 뇌졸중 발생 1차 예방 및 발생 후 2차 재발 예방에도 효과적이다. 특히 심방세동 환자의 뇌졸중 발생에서 warfarin의 효과에 대한 연구 결과들을 메타분석해 보면 약 64%의 상대적 뇌졸중 발생 예방 효과가 있어 매년 절대값으로 2.7%의 뇌졸중을 예방하는 것으로 알려져 있다.

▲Heparin와 warfarin를 병용하는 이유는 무엇인가?

Warfarin은 Heparin과 달리, 항응고작용 효과가 나타나려면 응고인자가 혈장에서 없어지기까지 수 일 걸리

며 warfarin은 99%가 혈장단백질에 결합되어 효과가 빨리 나타나지 않는다. 또한 warfarin은 혈액 응고 인자는 물론 항응고 인자의 혈장 내 농도도 같이 감소하게 되는데 특히 투여 초기에는 반감기가 짧은 protein C의 농도가 먼저 감소하게 되어 오히려 과응고상태(혈전)가 형성될 수 있다. 그러므로 투여 초기에는 heparin과 병용하면서 INR을 이용하여 2.0~3.0 범위를 유지하도록 하고 warfarin 양을 조절해 두어야 한다. 이후 항응고효과가 목표 범위에 이른 후 heparin을 중지하여야 한다.

▲ 뇌졸중 예방에서 warfarin과 아스피린 간에 어떤 차이가 있는가?

기본적으로 경구용 항응고제 warfarin 또는 항혈소판제 아스피린를 사용한다. 하지만 여러 연구 결과에 따르면 아스피린은 고령의 환자에서 사용하는 경우 출혈의 부작용이 오히려 warfarin 보다 유의하게 더 증가한다. 또한 warfarin의 약효나 부작용은 나이와 무관하게 일정하게 유지되므로 고령일수록 아스피린보다 유리하다고 볼 수 있다.

위약대조군과 비교한 뇌졸중의 감소 효과에 대한 메타분석에 따르면, warfarin은 통계적으로 유의하게 64%의 뇌졸중 위험성을 감소시킨다. 또한 아스피린과 warfarin의 뇌졸중 감소 효과를 직접 비교한 무작위 연구의 메타분석에 따르면 warfarin은 아스피린에 비하여 39%의 뇌졸중 감소 효과가 있으며 이는 통계적으로 유의하였다.

ACTIVE(Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) 연구에서 warfarin 투여군과 아스피린-clopidogrel의 두 가지 항혈전제 투여군의 뇌졸중 감소 효과를 비교한 결과, warfarin 투여군이 40%의 뇌졸중 감소 효과를 추가로 보이면서 출혈 합병증은 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다.

이러한 연구 결과에 따라 NVAF의 장기 치료에서 아스피린 단독 혹은 이스피린-clopidogrel 복합의 항혈소판제는 오히려 고령의 환자에서 출혈합병증을 높이므로 항응고제가 선호된다. 따라서 관상동맥 질환과 같이 높은 압력과 대량의 혈류를 보이는 동맥 혈전질환은 항혈소판제가 필수적이지만, 낮은 압력과 넓은 부피를 보이는 좌심방에서의 혈전예방에는 항응고제가 더 필수적이다.

▲ 약물 및 음식물과의 상호작용

Warfarin은 위장관에서 신속히 흡수되어 알부민과 결합하고 최종적으로 간에서 대사가 되기 때문에 비타민 K의 섭취정도, 흡수장애, 알부민 농도, 간기능 부전이 있을 경우에는 warfarin의 농도나 효과에 영향을 받는다. 이렇게 높은 혈장단백질과의 결합은 약물과 와파린 치료 동안 발생할 수 있는 약물의 상호작용에 중요한 상당부분 원인이 된다.

장기간 warfarin을 복용하는 경우, 음식물내 비타민 K 변화, 소화기의 변화에 따른 비타민 K 흡수의 변화, 대사의 변화, 다른 약제의 복용 등에 따라 많은 변화가 발생할 수 있다.

광범위한 단백질 결합은 비스테로이드성 항염제, 이뇨제, 선택적 세로토닌재흡수억제제와 다른 항우울제, 스테로이드, 항생제, 백신, 그리고 비타민(예를 들어 비타민 K)과 같은, 수많은 약물과의 상호작용의 원인이다.

또한 녹차, 은행나무, 피버퓌(데이지의 일종, 화란국화), 마늘, 크랜베리, 캐모마일, 그리고 생강과의 warfarin 사용은 출혈 가능성을 증가시킨다.

▲문제점

다른 모든 항응고제처럼, warfarin의 가장 심각한 부작용은 비정상적인 출혈이다. 치료 중단 시에, warfarin의 작용이 줄기까지 최대 10일이 걸릴 수도 있다. 만약 치료 중에 생명을 위협할 정도의 출혈이 있을 경우, warfarin의 항응고작용은 근육내주사나 피하주사로 차단제인 비타민K의 투여를 통해 감소될 수 있다. warfarin 혈청 수준의 치료적인 범위는 1~10 mcg/mg까지 다양하다.

NOAC(New Oral AntiCoagulant)어떤 약제인가?

지금까지 널리 사용되어 온 전통적인 heparin과 warfarin은 INR 수치 유지를 위한 정기적인 혈액검사, 용량조절, 출혈위험도, 음식이나 약제와의 상호작용과 같은 많은 제한점을 가지고 있어 warfarin을 대체할 다른 약제에 대한 필요성이 꾸준히 제기되고 있었다.

특히 warfarin은 작용이 나타날 때까지 걸리는 시간이 길어 빠른 시간 내에 항응고 효과를 보는 것이 필요한 환자는 heparin과 같은 약제를 교가요법(bridging therapy)으로 사용해야 한다. 또한 반감기가 길어 약효가 느리게 발현되므로 빠른 약의 작용을 원할 때 사용이 어렵고 약을 끊어도 효과가 느리게 소실되므로 출혈 합병증이나 응급수술 등의 상황에서 어려운 점이 많다.

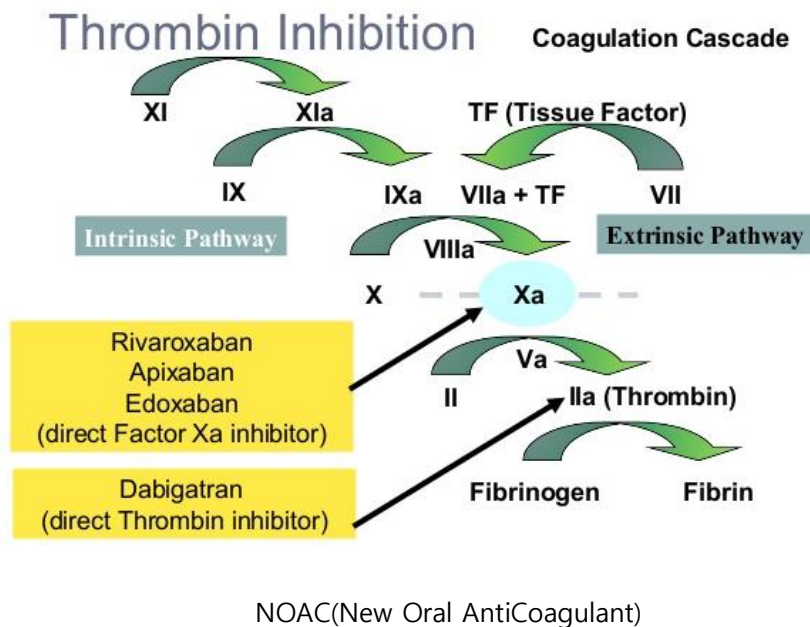
또한 warfarin은 혈청단백과의 결합 및 cytochrome P450 2C9에 의해 대사되고, 약물대사와 관련된 유전자 다형성에 영향을 받는다. 약물대사와 관련된 CYP2C9과 비타민 K 대사와 관련된 VKORC1 유전자의 다형성이 존재하며 이에 따라 요구되는 개인별 warfarin 용량이 차이가 난다. 게다가 약물농도의 예측이 어렵고 안전역이 좁아 잦은 모니터링이 필요하며, 필요시 약물 농도를 조절해 주어야 한다. 또한 다양한 식품들이 그 대사나 작용에 영향을 미치므로 주의를 요한다.

이러한 문제를 해결하기 위해서, 새로운 항응고제가 가져야 할 특성은 우선 경구 투여가 가능하고, 투여량에 따른 효과가 예측 가능해야 한다. 또한 부작용이 적고, 특별히 모니터링이 필요 없으며, 치료역이 넓고, 투

여량의 조절이 필요 없으며, 다른 음식이나 약제와 상호 작용이 없고, 혈청 단백질과의 결합이 없어야 한다.

이러한 조건에 만족하는 NOAC으로 현재 3종류가 있으며, rivaroxaban, apixaban, dabigatran이 시판 중이며 닉시아나(edoxaban)이 추가되면 4종류가 된다.

이들 약제들은 예측 가능한 약역동학을 보이므로 혈액 검사를 통하여 혈중농도를 확인할 필요가 없으며 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. 또한 대규모 임상연구에서 세 약제 모두 warfarin과 유사한 효과를 보이고, 뇌출혈 위험도 면에서는 오히려 더 우수한 결과를 보이고 있다.



■ 직접적 Xa 인자 억제제

- Rivaroxaban(제품명: 자렐토, Xarelto)

Rivaroxaban은 선택적으로 thrombin 합성을 촉진하는 Xa인자를 억제하는 최초의 직접 FXa 억제제로 RECORD, ROCKET-AF, EINSTEIN, ATLAS ACS 2-TIMI 51 등의 임상 연구를 통해 '비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료·재발 위험 감소, 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방, 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소'에 승인되었다.

일반적으로 ▲비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소의 경우 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg ▲급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료의 경우 초회 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15mg. 이후 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg ▲하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방의 경우 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg ▲심장표지자 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소의 경우 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg을 원칙으로 한다.

-Apixaban(제품명: 엘리퀴스, Eliquis)

Apixaban은 ADVANCE, ARISTOTLE, AVERROES 등의 임상 연구를 통해 'NVAF 환자의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소'가 추가되면서 '고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방, 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료·재발 위험 감소'에 승인되었다.

일반적으로 ▲고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방의 경우 권장용량 1회 2.5mg을 1일 2회 ▲비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소의 경우 권장용량 1회 5mg을 1일 2회 ▲심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료의 경우 권장 용량 7일간 1회 10mg을 1일 2회 투여한 후, 1회 5mg을 1일 2회 ▲심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소의 경우 권장용량 1회 2.5mg을 1일 2회를 원칙으로 한다.

■직접 thrombin 억제제(Direct Thrombin Inhibitor, DTI)

-Dabigatran(제품명: 프라닥사, Pradaxa)

Dabigatran은 thrombin의 활성중심에 직접 결합하여 fibrinogen이 thrombin에 결합하는 것을 저해하여 fibrin의 생성을 억제하며, RE-LY, RELY-ABLE 등의 임상 연구를 통해 '비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료·재발 위험 감소, 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방'로 승인되었다. 일반적으로 ▲비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소의 경우 1회 150mg, 1일 2회 경구투여 ▲심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소의 경우 최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 1회 150mg, 1일 2회 경구투여 ▲고관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방의 경우 1회

220mg(110mg 2캡슐), 1일 1회 경구 투여. 수술 완료 후 1~4시간 이내에 1회 110mg 1캡슐로 투여를 시작하고 이후 총 28~35일 동안 1일 1회 220mg(110mg 2캡슐)을 투여 ▲슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방의 경우 1회 220mg(110mg 2캡슐), 1일 1회 경구 투여. 수술 완료 후 1~4시간 이내에 이 약 110mg 1캡슐로 투여를 시작하고 이후 총 10일 동안 1일 1회 220mg(110mg 2캡슐) 투여를 원칙으로 한다.

만성 신질환에서의 NOAV의 감량 가이드라인이란 무엇인가?

2015 EHRA(European Heart Rhythm Association) 가이드라인에서 NOAC은 CrCl 15mg/min 미만, dabigatran은 CrCl 30mg/min 미만의 경우 사용하지 않도록 권고하고 있다. Apixaban, rivaroxaban은 신장 배설율이 각각 27%, 35%으로 낮으므로 중증 신기능 장애가 있는 환자의 경우 apixaban 2.5mg BID, rivaroxaban 15mg QD 요법이 선호된다.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fraction renally excreted of absorbed dose	80%	27% ⁵²⁻⁵⁵	50% ³⁶	35%
Bioavailability	3-7%	50%	62% ⁵¹	66% without food Almost 100% with food
Fraction renally excreted of administered dose	4%	12-29% ⁵²⁻⁵⁵	37% ³⁶	33%
Approved for CrCl ≥ ...	≥ 30 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min	≥ 15 mL/min
Dosing recommendation	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 150 mg BID)	Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL: no adjustment (i.e. 5 mg BID) ^a	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 60 mg OD) ^b	CrCl ≥ 50 mL/min: no adjustment (i.e. 20 mg OD)
Dosing if CKD	When CrCl 30-49 mL/min, 150 mg BID is possible (5mPC) but 110 mg BID should be considered (as per ESC guidelines) ⁵ Note: 75 mg BID approved in US only ² ; if CrCl 15-30 mL/min if CrCl 30-49 mL/min and other orange factor Table 6 (e.g. verapamil)	CrCl 15-29 mL/min: 2.5 mg BID If two-out-of-three: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL, age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg: 2.5 mg BID	30 mg OD when CrCl 15-49 mL/min	15 mg OD when CrCl 15-49 mL/min
Not recommended if	CrCl < 30 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min	CrCl < 15 mL/min

NOAC Dosing Guidline in Chronic Kidney Disease, EHRA 2015

릭시아나는 언제 어떻게 승인되었나?

다이어피산료의 릭시아나정(성분명: 에독사반, edoxaban)15/30/60mg은 2011년 일본에서 처음 '고관절 및 슬관절 수술 환자의 정맥혈전색전증 예방'에 대한 치료제로 개발되었고, 이후 2014년 11월 '심방세동 환자의 뇌졸중 및 전신색전증 예방, 정맥혈전색전증의 치료와 예방'에도 사용되었다. 2014년 유럽 EMA, 2015년 미 FDA, 국내는 2015년 8월 '비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료·재발 위험 감소'로 승인되었다.

릭시아나는 어떻게 사용하는가?

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소에 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소에는 최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약의 권장용량은 1회 60mg 1일 1회이다.

위 세 가지 효능·효과에서, ■중등증~중증의 신장애($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL/min}$), ■체중 $\leq 60 \text{ kg}$, ■P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용을 가진 환자의 경우, 한 가지 이상의 요인이 해당되면 권용량은 1회 30mg 1일 1회이다.

경증의 신장애 환자($50 < \text{CrCL} \leq 80\text{mL/min}$)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL/min}$)에서 이 약의 권장용량은 1회 30mg 1일 1회이다.

릭시아나의 약리기전은 무엇인가?

릭시아나는 Factor Xa(FXa)에 직접적이고 매우 선택적 가역적인 억제제이다. FXa는 trypsin 유사 serine protease로 혈액 응고 기전에서 중요한 역할을 하며, 최종 공통적 응고 경로에 내인적 및 외인적 경로를 연결하는 중심에서 prothrombin zymogen을 thrombin으로 활성화시킨다.

따라서, 릭시아나의 FXa의 억제는 혈액 응고 기전에서 thrombin 생성을 감소시키고 응고 시간을 지연시켜 혈전(fibrin) 형성을 감소시킨다.

릭시아나의 장점은 무엇인가?

임상시험에서 warfarin 대비 주요출혈 위험성, 두개강 내 출혈, 사망에 이르는 치명적 출혈을 감소시킨 것으로 입증되었다. 특히 고혈압, 심부전, 당뇨병 등의 동반질환이 있는 환자 및 출혈 위험이 높은 노인, 신기능 저하 환자, 아스피린 복용 환자에서도 warfarin 대비 출혈 위험이 감소하였다. 하루 한 번 음식물에 관계없이 복용할 수 있고, 다른 약물과의 상호작용이 적은 점 역시 편리한 처방을 도울 수 있는 장점이라고 할 수 있다.

특히 2015년 11월 미국심장학회에서 중증 신장애 환자와 75세 이상 노인 환자에서 릭시아나가 warfarin 대비 출혈위험을 감소시키는 것으로 발표되었다. 일부 항응고제의 경우 이같은 환자군에 대해 warfarin 대비 출혈위험감소 효과가 입증되지 않은 데 반해 릭시아나는 출혈위험에 대한 주의가 필요한 저체중, 신기능 저

하, 고령 환자에게도 저용량으로 효과적이면서도 비교적 안전하다고 할 수 있다.

릭시아나는 어떤 임상연구가 진행되었나?

▲ENGAGE AF-TIMI 48 study

심방세동 환자를 대상으로 edoxaban 군(30mg과 60mg)과 warfarin 군으로 나누어 평균 2.8년 동안 뇌졸중 및 혈전·색전증의 발생을 비교한 무작위 배정, 이중 눈가림 및 비열등 연구이다.

연구 결과, 뇌졸중 및 혈전·색전증의 연간 발생률은 warfarin 군 대비 edoxaban 30mg 과 60mg 군 모두 비열등성이 확인되었으며, 중증 출혈의 연간 발생률은 warfarin 군 대비 edoxaban 30mg 과 60mg 군 모두 더 적었다. 따라서 환자의 출혈 위험 인자의 변화에 따라 용량 조절이 가능할 것으로 확인되었다.

▲Hokusai-VTE study

Heparin을 투여한 급성 VTE 환자(DVT와 PE 환자 등 포함)를 대상으로 edoxaban 군(30mg과 60mg) 및 warfarin 군으로 나누어 VTE 치료에 대한 유효성과 안전성을 비교한 무작위 배정, 이중 눈가림 및 비열등 연구이다.

연구 결과, VTE 발생률은 warfarin 군 대비 edoxaban 30mg 과 60mg 군 모두 비열등성이 확인되었으며, 중증 출혈의 연간 발생률도 warfarin 군 대비 edoxaban 30mg 과 60mg 군 모두 더 적었다. 따라서 환자의 출혈 위험 인자의 변화에 따라 용량 조절이 가능할 것으로 확인되었다.

결론

NOAC은 각 약제별로 대규모 임상시험을 통해 공통적으로 기존 치료 약제인 warfarin에 비해 효율은 떨어지지 않으면서 출혈 등 부작용은 감소시키는 결과를 보였다. 하지만 NOAC은 국내 임상이 없어 국내 환자에 적용하기에는 정확한 결과로 보기는 힘들다.

특히, 말기 신장 질환자에는 투여가 금기이며, 환자가 복용을 제대로 하고 있는지를 평가할 수 있는 모니터링 방법이 미흡하고, 급하게 약제의 효과를 반전시켜야 할 순간에 적절한 해독제가 없다는 점 등은 NOAC의 공통적인 단점이다.

향후 이들을 보완할 수 있는 방법의 개발과 함께, 판막질환을 가진 심방세동 환자, 도자 절제술을 받는 환

자 등으로의 적응증 확대도 가능한지 임상시험을 통해 확인되어야 한다.

릭시아나는 다른 NOAC에 비해 출혈위험에 대한 주의가 필요한 저체중, 신기능 저하, 고령 환자에게도 저용량으로 효과적이면서도 비교적 안전하다고 할 수 있지만 '고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 환자에서 정맥혈전색전증의 예방'에 대한 적응증이 없다. 앞으로 이 부분을 허가사항을 추가해야 다른 NOAC과 동등한 경쟁력을 갖출 것으로 판단된다.

릭시아나를 포함하여 모든 NOAC 간의 임상연구는 간접 비교가 아닌 직접 비교를 통해 혈전·색전증의 예방효과 및 출혈 등 부작용 발생에 대한 약제 간의 차이를 가릴 필요가 있다. 직접 비교가 아니라면, 임상학적 측면에서 효과나 안전성을 두고 제품 간의 비교우위를 평가하는 것은 쉬운 일이 아니다. 더욱이 임상 디자인 자체가 확연하게 다르거나, 항응고제와 같이 항응고 효과와 함께 출혈에 대한 안전성까지 환자 생명과 직결되는 경우에는 제품 간 평가에 더 신중할 필요가 있다.

마지막으로 현재 NOAC들 간의 약가는 유사하지만 warfarin 대비 약가는 너무 차이가 많으므로, 앞으로 안전성과 유효성이 갖추고 저렴한 약제가 개발되길 바란다.

참고자료

식약처 허가사항

Korean Circulation J 2005;35:474-479

J Korean Soc Neonatol 2011;18:1-5

J Korean Med Assoc 2013 January; 56(1): 57-61

대한내과학회지: 제 81 권 제 4 호 2011

J Kyung Hee Univ Med Cent : Vol. 29, No. 1, 2014

대한내과학회지: 제 87 권 제 1 호 2014

각종 인터넷 자료