



Drug Safety Report

항혈전제(antithrombotic agents)의 안전성 정보

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

관상동맥질환 치료에는 항혈전제(antithrombotic agents), 스타틴 제제, β 차단제, 질산염 제제, 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARBs), 칼슘채널 차단제(CCBs), 이뇨제 등이 사용된다. 이 중 항혈전제는 혈관 내 혈전 생성을 방지하고 생성된 혈전을 용해하여 동맥경화증 등 관상동맥질환과 관련된 혈관질환 환자의 치료 및 예후에 중요하게 작용한다.

항혈전제는 항응고제(anticoagulant agent), 항혈소판제(antiplatelet agents), 혈전용해제(thrombolytics) 등으로 나눌 수 있다.

키워드

관상동맥질환, 항혈전제, 항응고제, 항혈소판제, 혈전용해제, 헤파린, 아픽사반, 리바룩사반, 아스피린, 와파린, 클로피도그렐, 출혈, 멍

항혈전제 종류와 이상반응

표 1. 대표적인 항혈전제의 종류

항응고제	▷ 직접 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitors)
	· Argatroban, bivalirudin, dabigatran, desirudin, hirudin
항응고제	▷ 간접 트롬빈 억제제(indirect thrombin inhibitors)
	· 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins, LMWH): dalteparin, enoxaparin
	· 미분획 헤파린(unfractionated heparin, UFH)

	<ul style="list-style-type: none"> · 헤파린 유도체: fondaparinux ▷ 직접 Xa 억제제(direct Xa inhibitors) <ul style="list-style-type: none"> · Apixaban, betrixaban, edoxaban, rivaroxaban ▷ 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist): warfarin
항혈소판제	<ul style="list-style-type: none"> ▷ COX 억제제 <ul style="list-style-type: none"> · Aspirin, 기타 NSAIDs ▷ GPIIb/IIIa 억제제 <ul style="list-style-type: none"> · Abciximab, eptifibatide, tirofiban ▷ P2Y12 억제제 <ul style="list-style-type: none"> · Cangrelor, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine ▷ 포스포디에스테라제 억제제(phosphodiesterase inhibitors) <ul style="list-style-type: none"> · Cilostazol, dipyridamole
혈전용해제	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 플라스미노겐 활성화제(plasminogen activators) <ul style="list-style-type: none"> · Reteplase, streptokinase, tenecteplase, tissue plasminogen activator

1. 항응고제

미분획 헤파린(unfractionated heparin, 이하 UFH)의 주요 합병증은 출혈이며 출혈의 절대 위험은 총 헤파린 용량, 환자의 연령, 출혈 경향, 다른 종류의 항혈전제 병용 등에 따라 다르다. 주요 출혈 위험은 저위험 환자에게서 아스피린(aspirin)에 헤파린을 추가할 때 1~5% 범위에서 나타나며 다른 항혈전제를 병용하는 경우 19%까지 증가할 수 있다.

또 다른 합병증은 헤파린 유발성 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia, 이하 HIT)으로서, 일반적으로 헤파린 투여 시작 후 5~15일 사이에 발생하나 이전에 헤파린에 노출된 적이 있는 환자에서는 투여 후 몇 시간 이내에 발생할 수 있다. HIT 발생 시 정맥 혈전증이 더 흔하게 나타날 수 있으나 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 사지 허혈 등을 포함하는 동맥 혈전증 또한 나타날 수 있다.

헤파린을 1개월 이상 투여하는 경우 골다공증이 유발될 수 있으며 UFH 투여 시 드물게 알레르기 반응, 탈모, 피부괴사 및 저알도스테론증 등이 보고된 바 있다. 출혈이 있거나 생명을 위협하는 출혈 질환의 위험이 높은 환자에게는 UFH를 치료 용량으로라도 투여해서는 안 되며 HIT 병력이 있는 환자에게 UFH를 투여하면 안 된다.

혈전 용해요법을 받는 환자에게 UFH보다 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins, 이하 LMWH)를 투여했을 때 심각한 출혈 위험이 약간 증가할 수 있으며 이러한 경향은 특히 75세 이상의 고령 환자 또는 신장 기능에 이상이 있는 환자에게서 나타날 수 있다. LMWH는 신장을 통해 제거되므로 상당한 신장 기능 장애가 있는 환자(CrCl 30 mL/min 미만)에게는 피하는 것이 좋다. LMWH이 HIT을 유발할 가능성은 UFH보다 낮다.

헤파린 유도체인 폰다파리눅스(fondaparinux)는 HIT 유발 가능성이 낮은 편이며, 다른 종류의 항혈전제 병용 시 출혈 위험이 증가한다. 신장을 통해 제거되므로 심각한 신장 기능 장애 환자(CrCl 30 mL/min 미만)에게는 투여하지 않도록 한다. 일부 임신부에게 이 약을 성공적으로 투여한 사례가 있으나 임신 중 폰다파리눅스 사용에 대한 근거가 약하며 태아에 대한 잠재적인 해로운 영향을 배제할 수는 없다.

UFH 투여 환자보다 히루딘(hirudin) 환자에서 주요 출혈이 더 자주 발생하는 것으로 관찰되었으나 심각한 뇌졸중이나 생명을 위협하는 출혈 등에 대해서는 입증되지 않았다. 히루딘에 대한 항체는 레피루딘(lepirudin)을 투여받은 환자의 최대 40%에게서 나타나는데 이러한 항체의 대부분은 임상적으로 영향이 없으나 일부 경우 레피루딘의 혈장 반감기를 연장시켜 약물 축적을 유발할 수 있다. 또한 항체가 생성된 환자가 히루딘에 다시 노출될 경우 아나필락시스의 위험이 있다.

비발리루딘(bivalirudin)은 주요 출혈 위험을 감소시킨다는 이점이 있으며 히루딘과 달리 면역원성이 아니다. 그러나 체외 실험에서 히루딘에 대한 항체가 비발리루딘과 교차반응한 사례가 있었으므로 그 위험을 완전히 배제할 수는 없다.

혈액응고인자 Xa 억제제는 활동성 출혈이 있는 환자에게 금기이며 미국에서는 '조기 중단을 하지 않을 것'과 '척추/경막외 혈종'에 대한 블랙박스 경고를 하고 있다. 적절한 대체 항응고제를 준비하지 않은 채 Xa 억제제를 중단하면 허혈성 사건의 위험이 증가할 수 있으므로 임의로 조기 중단해서는 안 된다. 또한 신경축 마취, 척추 천자 등을 포함한 척추 시술을 받은 환자에게 Xa 억제제를 사용하였을 때 척추/경막외 혈종의 발병 위험이 증가하였다.

모든 Xa 억제제는 출혈 위험과 관련이 있으며 가장 심각한 출혈 유형은 두개내 출혈(intracranial hemorrhage, ICH)이다. 출혈 위험이 높은 환자는 위험 요인 및 활동성 출혈에 대해 정기적인 검토를 받

을 필요가 있다. 출혈 발생 시 Xa 억제제는 대체로 반감기가 짧으므로 비응급 출혈 상황이나 외과적 개입이 필요한 상황에서는 약물을 중단하는 것만으로도 위험 완화에 도움이 된다. 항응고 효과는 약물 마지막 투여 후 최소 24시간 동안 지속될 수 있으므로 출혈 위험이 있는 중재는 마지막 투여로부터 최소 12시간~24시간 이후에 하도록 한다. Xa 억제제를 아스피린, 기타 항혈소판제, NSAIDs(만성)와 병용 시 출혈 위험은 더욱 증가한다. 출혈 외에도 리바록사반의 시판 후 연구에서 혈소판감소증, 혈관부종, 황달, 간염 등이 보고된 바 있다.

비타민 K 길항제인 와파린은 비타민 K의 섭취 정도, 흡수, 알부민 농도, 간기능 등에 의해 농도나 효과가 영향을 받을 수 있으며 각종 항생제, 아미오다론(amiodarone), NSAIDs 등의 영향을 받으므로 새로운 약물을 투여하거나 중단할 때 상호작용을 고려해야 한다. 와파린은 효과가 서서히 나타나므로 초기에는 헤파린과 병용 투여하기도 하며 매일 일정한 시간에 정확한 용량을 복용하는 것이 중요하다.

와파린은 태반을 통과하여 태아의 기형이나 사망을 초래할 수 있으며 특히 임신 6~12주에 그 위험이 가장 높다. 따라서 최소한 이 기간 동안은 와파린을 중단해야 하며 가능하면 임신부에게 투여하지 않아야 한다. INR 연장 정도를 면밀히 모니터링해야 하며, 뇌출혈, 위장관 출혈 등 출혈 관련 과거력과 고혈압, 신장 기능 이상, 빈혈, 아스피린 병용 투여 등이 출혈 위험을 증가시킬 수 있다. 드물게 피하조직의 혈관 내에서 혈전이 형성되어 피부괴사가 나타날 수 있는데 이는 주로 치료 시작 3~8일에 발생하고 이 경우 와파린은 금기이다.

2. 항혈소판제

항혈소판제의 주요 위험은 과다출혈이다. 예를 들어, 내부 출혈이나 피부에 상처가 생기는 경우 과도한 출혈로 인해 환자가 위험에 처할 수 있다. 특히 넘어지거나 낙상 등을 통해 다치는 경우에도 생명에 위협이 될 수 있으므로 출혈을 유발할 수 있는 상태에 대해 주의 깊게 살펴야 한다.

또한 아스피린 유발성 천식, 호흡곤란 등이 나타날 수 있으며 베인 상처나 월경으로 인한 출혈 기간이 증가될 수 있다. 특히 소변에 혈액이 있거나 소변 색이 빨강, 분홍, 갈색 등으로 변하는 경우, 대변 색이 붉거나 검게 나타나 출혈이 의심되는 경우, 가슴 통증, 객혈, 혈종(hematoma), 이명, 복통 등이 나타나는 경우, 심각한 징후일 수 있으므로 반드시 전문가와 상의해야 한다.

특히 수일 내에 수술을 받을 예정인 환자, 임신 중이거나 준비 중 또는 모유 수유 중인 환자, 뇌출혈 과거력, 항혈소판제에 대해 알레르기력, 혈우병과 같은 출혈 장애, 신장이나 간 질환, 현재 위궤양이나 과거력이 있는 환자의 경우 항혈소판제를 투여해서는 안 된다.

아스피린은 출혈과 더불어 위장관계 독성(가슴쓰림, 소화불량, 오심, 구토, 위궤양 등)을 유발할 수 있으며 클로피도그렐(clopidogrel)은 출혈, 발진, 호중구감소증, 드물게 혈전성 혈소판감소성 자반을 유발할 수 있다. 실로스타졸(cilostazol)은 출혈 외에 두통, 설사, 심계항진, 어지러움, 발진 등의 발생이 보고된 바 있는데 특히 고지방 식사와 함께 복용 시 실로스타졸의 최고 농도(C_{max})가 90%, AUC가 25% 증가할 수 있으므로, 지방 섭취에 주의해야 한다.

참고로 항혈전제는 수술 후 지혈에 영향을 미칠 수 있으므로 출혈 예방을 위해 수술 전 투여를 중단할 필요가 있는데 이때 혈전·색전 위험의 정도, 출혈 위험, 약물 기전, 약물 반감기 등을 고려해야 한다. [표 2]는 대표적인 항응고제 및 항혈소판제의 투여 중단일 및 재투여 시점이다.

표 2. 수술 전 출혈 위험을 감소시키기 위한 항응고제/항혈소판제 투여 중단일 및 재투여 시점

약물		수술 전 투여 중단일	수술 후 재투여 시점												
Warfarin		5~6일	수술 후 저녁 또는 아침부터 (12~24시간 후를 권장하기도 함)												
Dabigatran		<ul style="list-style-type: none"> · CrCl ≥ 50 mL/min: 1~2일 · CrCl < 50 mL/min: 3~5일 <table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (mL/min)</th> <th>출혈 위험 낮음</th> <th>출혈 위험 높음</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥50</td> <td>24시간</td> <td>2~3일</td> </tr> <tr> <td>30~50</td> <td>1일</td> <td>2~3일</td> </tr> <tr> <td><30</td> <td>2~4일</td> <td>>5일</td> </tr> </tbody> </table>	CrCl (mL/min)	출혈 위험 낮음	출혈 위험 높음	≥50	24시간	2~3일	30~50	1일	2~3일	<30	2~4일	>5일	수술 1~3일 후(2~3일 후를 권장하기도 함)
CrCl (mL/min)	출혈 위험 낮음	출혈 위험 높음													
≥50	24시간	2~3일													
30~50	1일	2~3일													
<30	2~4일	>5일													
Rivaroxaban		<ul style="list-style-type: none"> · ≥24시간 · ROCKET 심방세동 임상시험: ≥3일 													
Apixaban		<ul style="list-style-type: none"> · 출혈 위험 낮음: ≥24시간 · 출혈 위험 높음: ≥48시간 													
NSAIDs	Aspirin	<ul style="list-style-type: none"> · 심혈관 위험 높음/출혈 위험 낮음: 지속 · 심혈관 위험 낮음/출혈 위험 높음: 7~10일 	수술 1~2일 후 (수술 24시간 후를 권장하기도 함)												
	Ibuprofen	10~12시간(24시간을 권장하기도 함)													

Naproxen	3~4일	
Ketorolac	24시간	
Fenoprofen	12시간	
Rofecoxib, celecoxib	2~3일	
Meloxicam	5일	
Piroxicam	11일	
Cilostazol	2~5일	
Ticlopidine	10~14일	
Clopidogrel	5일(7~10일을 권장하기도 함)	수술 24시간 후
Prasugrel, ticagrelor	7일(ticagrelor는 3일을 권장하기도 함)	

사례연구: 항혈전제의 출혈 위험

1. 와파린과 메트로니다졸 병용 후 INR 상승, 출혈 경향 증가

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 와파린을 복용 중인 43세 여성이 산부인과에서 처방받은 메트로니다졸(metronidazole) 복용 후 다리에 멍이 들었고 INR이 2에서 5로 상승한 사례가 있었다.

메트로니다졸은 와파린 및 다른 쿠마린 계열의 항응고제의 작용을 증가시킬 수 있다. Lexicomp®의 약물상호작용 평가에 의하면 와파린과 메트로니다졸은 D등급으로 치료 변경을 고려해야 한다.

와파린의 S·R, 두 거울상 이성질체는 약리학적으로 활성이며 특히 S-와파린이 R-와파린보다 5배 강력하며 와파린의 임상효과 및 독성의 대부분은 S-와파린의 영향을 받는다. S-와파린과 R-와파린 모두 CYP450 효소에 의해 대사된다. 메트로니다졸의 대사 및 와파린에 대한 효과는 명확하게 밝혀지지 않았으나, 메트로니다졸은 S-와파린의 대사를 입체선택적(stereoselective)으로 억제하는 것으로 알려졌다. 이는 메트로니다졸이 S-와파린 대사를 담당하는 CYP2C9를 억제하기 때문으로 보이며 그 결과 항응고제 효과를 높이고 출혈 합병증 가능성을 증가시킬 수 있다. 이와 유사하게 메트로니다졸은 CYP2C9의 또 다른 기질인 페니토인(phenytoin)의 제거를 저해하는 것으로 나타난 바 있다.

또 다른 가설로는 메트로니다졸에 의해 S-와파린의 단백질 결합이 치환된다거나 메트로니다졸이 약물 수송체를 조절한다는 이론이 있다.

2. 아픽사반, 클로피도그렐 병용 후 안구 출혈 발생

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 80세 남성이 심근경색 및 경동맥 수술 후 아픽사반 5 mg과 클로피도그렐 75 mg을 복용 후 안구에 눈에 띄게 출혈이 발생하였다. 병원 상담 후 뇌졸중 위험을 고려하여 당분간 약물을 처방대로 복용하기로 하였다.

항응고제와 항혈소판제 병용 시 개개인에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷이 나타날 수 있으며, 출혈 징후에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다. 아픽사반과 클로피도그렐 병용 시 심각하고 치명적인 출혈 위험이 증가할 수 있다. 비정상적인 출혈이나 타박상을 경험하거나 어지러움과 같은 출혈의 다른 징후 및 증상이 있는 경우 즉시 전문가와 상담해야 한다. 현기증, 붉거나 검은색의 대변, 커피 찌꺼기처럼 보이는 혈을 동반한 기침, 심한 두통, 위약감 등이 나타날 경우 전문가에게 알려야 하며 약물 이외에 복용하고 있는 비타민, 생약 제제 등에 대해서도 알려야 한다. 다만 전문가와 상의하지 않고 약물 사용을 중단해서는 안 된다.

약사 Point

- 항혈전제는 임의로 중단해서는 안 되며 이상반응이 나타날 경우 반드시 전문가와 상의해야 한다. 항혈전제 투여 중 붉거나 갈색 소변, 붉거나 검은 대변, 어지러움, 심한 두통, 숨참 등의 증상이 나타날 경우 출혈을 의심해볼 수 있다.
- 항혈전제는 병용 약물, 건강기능식품, 음식 등과 상호작용하여 약물의 효능을 증가시키거나 감소시킬 수 있으므로 약물 요법이나 식이에 변화가 있을 경우 전문가와 상의하도록 한다.
- 항혈전제 투여 중인 환자는 지혈에 어려움이 있을 수 있으므로 출혈이 예상되는 시술·수술 전 일정 기간 동안 약물 투여를 중단하도록 한다.

참고문헌

1. Hart, B. M., Ferrell Pharm D, S. M., Motejunas, M. W., Bonneval, L. A., Cornett, E. M., Urman, R. D., & Kaye, A. D. (2018). New Anticoagulants, Reversal Agents, and Clinical Considerations. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. doi:10.1016/j.bpa.2018.06.008
2. "Anticoagulants", Thoracic Key, last modified Jan 22, 2019, accessed Oct 22, 2022, <https://thoracickey.com/anticoagulants-2/>
3. 박성욱. (2002). 항응고제. 심장과 혈관: 항혈전제와 혈전용해제. Volume 4 Number 3 (통권 제11호).
4. "Antiplatelet Drugs", Cleveland Clinic, last modified May 5, 2022, accessed Oct 22, 2022, <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/22955-antiplatelet-drugs>
5. McCarty, D., & Robinson, A. (2016). Factor Xa inhibitors: a novel therapeutic class for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 10(1), 37-49. <https://doi.org/10.1177/1753944715605011>
6. Yeung, Louise & Sarani, Babak & Weinberg, Jordan & McBeth, Paul & May, Addison. (2016). Surgeon's guide to anticoagulant and antiplatelet medications part two: Antiplatelet agents and perioperative management of long-term anticoagulation. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 1. e000022. 10.1136/tsaco-2016-000022.
7. Steven E. Pass & Robert W. Simpson. (2004). Discontinuation and Reinstitution of Medications During the Perioperative Period. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(9).
8. Annie Stuart, et al. (2016). Perioperative Management of Antithrombotics. *EyeNet Magazine*. April 2016.
9. Lichtenstein, D. R. (2016). When to stop, how to reverse, and when to restart antithrombotic drugs perendoscopically in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 18(4), 177-186. doi:10.1016/j.tgie.2016.12.011