



## 약물사용에 대한 최신지견 경구용 항응고제 II: DOAC

저자 **곽혜선**

이화여자대학교 약학대학 교수

약학정보원 학술자문위원

### 개요

경구용 항응고제의 대표적 약물인 warfarin은 비타민 K가 활성형으로 전환하는 것을 억제하여 항응고 작용을 나타낸다. 이와는 달리 직접적으로 응고인자를 억제하는 약물(direct oral anticoagulant, DOAC)들이 2010년 dabigatran을 필두로 허가되기 시작하여 응고인자 Xa를 억제하는 rivaroxaban apixaban, edoxaban 등이 출시되었다. 국내의 경우 이 약물들은 2015년 7월 1일을 기준으로 급여인정기준이 조정되어 급성장세를 나타내고 있다. 특히 최근에는 미세출혈을 잡을 수 없는 warfarin의 단점을 보완할 수 있는데다, 고령환자에서 더 안전한 약물 처방이 선호되고 있어 의원급 처방이 확대될 것이라는 전망이다. DOAC의 항응고 작용을 역전시키는 해독제로 dabigatran 특이적 해독제인 idarucizumab이 기출시된 바 있고 최근에는 rivaroxaban과 apixaban의 해독제로 andexanet (Andexxa<sup>®</sup>)가 FDA 허가를 받았다.

### 키워드

DOAC, dabigatran, rivaroxaban apixaban, edoxaban

### 서론

고관절이나 슬관절 치환술을 받은 환자의 혈전색전증 예방과 비판막성 심방세동을 적응증으로 하여 dabigatran이 2010년 FDA에서 승인을 받은 이래 rivaroxaban, apixaban, edoxaban이 허가를 받아 출시되었다. 이 약물들은 비타민 K를 길항하지 않고 직접적으로 응고인자를 저해한다는 의미에서 direct oral anticoagulant (DOAC)라 불리기도 하고 새로운 경구용 항응고제라는 의미로 new oral anticoagulant (NOAC) 혹은 비-비타민 K길항제라는 의미에서 non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC)이라 불리기도 한다. 최근에는 NOAC의 복수형(NOACs)이 “No ACS”와 혼동된다는 이유로 NOAC보다는 DOAC을 많이 사용하고 있다. DOAC 중 응고인자 IIa를 직접 억제하는 약물이 dabigatran이고

rivaroxaban, apixaban, edoxaban과 같이 “xaban”을 포함하는 약물들은 말 그대로 Xa를 ban (금지하다라는 의미)하는 약물들이다(그림 1).

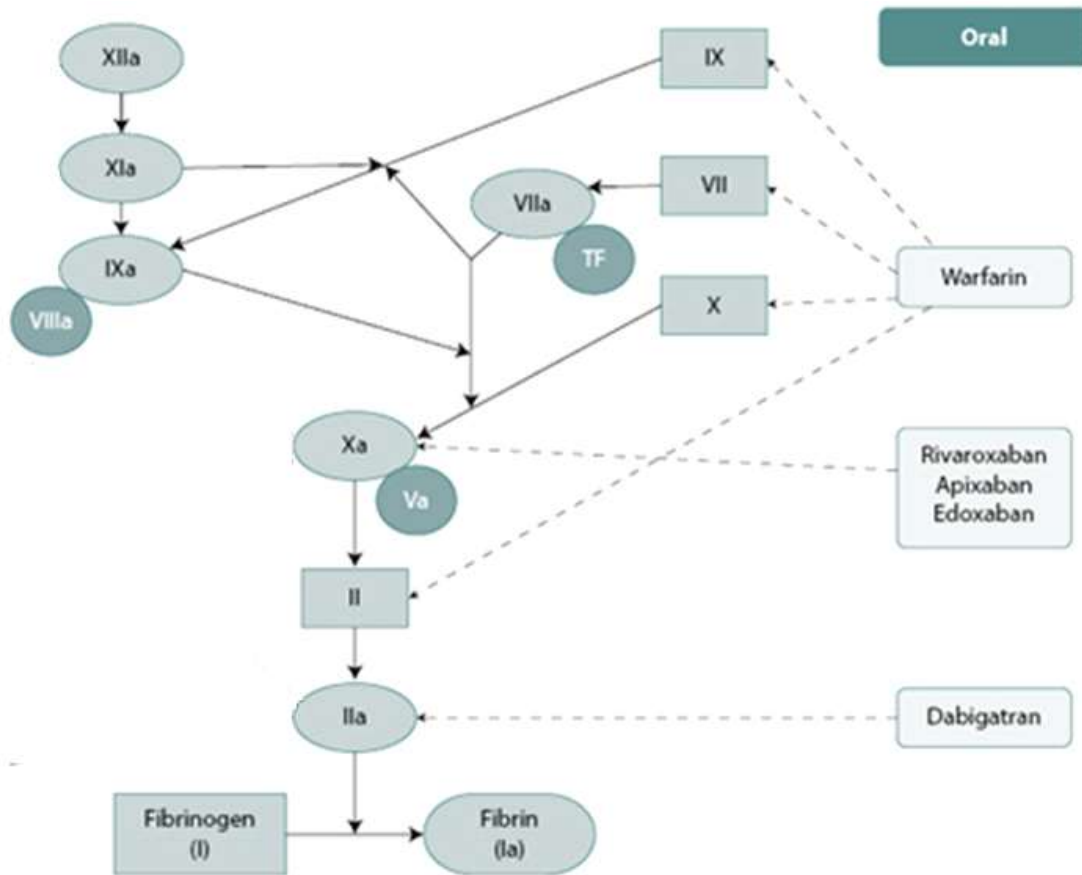


그림 1. 경구용 항응고제의 작용부위

이 약물들은 warfarin에 비해 투여 후 작용시간이 빠르고 혈중분포와 반감기를 예측할 수 있어 모니터링이 필요 없으며 약물상호작용이 적은 장점을 지닌다. 2015년 7월 건강보험심사평가원에서는 비판막성 심방세동 환자에서 DOAC에 대한 급여기준을 확장하여 CHA2DS2-VASc 2점 이상인 경우 보험급여를 적용하였고 여러 임상연구에서 이 약물들의 우수한 효과가 보고되면서 빠른 속도로 처방이 증가하는 추세이다.

## DOAC의 약물동태학

DOAC는 장에서 흡수되어 간과 신장을 통해 배설된다. 모든 DOAC은 P-glycoprotein (P-gp) transporter의 기질이므로, P-gp 저해제들(verapamil, amiodarone, dronedarone, quinidine, cyclosporine, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, ketoconazole 등)을 사용할 경우 DOAC의 혈중농도를 증가시킬

수 있다. Dabigatran은 prodrug (dabigatran etexilate)으로 간에서 대사된 후 작용을 나타내며 대부분 신장에서 배설된다. Apixaban과 edoxaban은 신장보다 신장의 배설이 더 많고 rivaroxaban은 CYP3A4의 영향을 30%정도 받는다(표 1). 신기능에 따른 투여에 있어 dabigatran, rivaroxaban, apixaban의 경우에는 CrCl가 30 mL/min미만인 경우 권고되지 않고 edoxaban의 경우에는 CrCl가 15 mL/min미만인 경우 권장되지 않는다.

표 1. DOAC의 약물동태

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
표적응고인자	IIa	Xa	Xa	Xa
생체이용률(%)	3~7	80	50	50
전구약물여부	Yes	No	No	No
신배설(%)	80	66	25	35
P-gp 기질여부	Yes	Yes	Yes	Yes
대사효소		CYP3A4: 32%	CYP3A4: 15%	CYP3A4: < 4%

## DOAC 사용 금기사항 및 해독제

가장 대표적인 금기사항은 기계판막치환술을 받은 환자이다. Dabigatran과 warfarin을 비교한 연구에서 혈전색전증과 출혈의 빈도가 dabigatran에서 더 높게 나타났기 때문에 사용을 금하고 있다. 또한 출혈이 있는 환자, 혈우병이나 최근 수술로 인해 출혈의 경향이 높은 환자, 혈소판 감소증 환자(혈소판수 2만 미만), 조절이 잘 되지 않는 고혈압 환자, 척수천자, 주요 국소 및 요부차단 마취환자 및 다른 항응고제와 병용하는 경우도 금기에 해당한다.

DOAC의 항응고 작용을 역전시키는 해독제로 dabigatran 특이적 해독제인 idarucizumab이 개발되어 응급 수술이나 긴급처치 시 또는 생명을 위협하거나 조절이 되지 않는 출혈발생 시 5 g을 투여하도록 허가되었다. Idarucizumab은 단클론 항체로 thrombin보다 350배나 강하게 dabigatran과 결합하여 약효를 중화시킨다. 한편, 최근(2018년 5월 7일)에 FDA는 rivaroxaban과 apixaban의 해독제로 andexanet (Andexxa®)를 치명적이거나 조절되지 않는 출혈에 사용할 수 있도록 허가하였다. Andexanet은 factor Xa에 대한 재조합 유인용 단백질(decoy protein)로 Xa와 강하게 결합하지만, 촉매작용은 없어 혈액응고에 영향을 미치지 않아 Xa 길항제의 역전제로 개발된 것이다.

## 복약정보 주의사항

- 1) DOAC 복용목적, 복용방법 및 복용을 잊었을 때의 대처방법 등에 대해 교육한다.
- 2) DOAC의 부작용 증상에 대해 교육하여 부작용 발생 시 의사나 약사에게 알릴 수 있도록 한다.
- 3) DOAC의 효과에 영향을 줄 수 있는 약물상호작용을 숙지시켜 안전한 약물요법이 되도록 한다.

## 참고문헌

1. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
2. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.
3. Weitz J, Eikelboom J, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):e120S-e151S.
4. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.