



## 부정맥(2): 심방세동 환자의 뇌졸중 예방

저자 곽혜선

이화여자대학교 약학대학 교수

약학정보원 학술자문위원

### 개요

부정맥은 비정상적 심장박동 혹은 심장울동을 일컫는 말이다. 부정맥 중 가장 빈번히 보고되는 질환은 심방세동으로서 심방세동의 관리는 심박 수나 울동치료를 통한 증상조절과 뇌졸중 예방을 위한 항응고제 약물사용으로 구분된다. 뇌졸중 예방을 위한 항응고제 사용은 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 점수가 1점 이상(남자) 혹은 2점 이상(여자)의 경우 이득 군으로 간주된다. 항응고제 사용에 있어서 출혈 위험성에 대한 평가가 필요하며 HAS-BLED 점수 3점 이상 환자부터는 주의가 필요하기 때문에 정기적 검사가 요구된다. 출혈 위험을 평가하고 환자의 임상 상태 및 선호도를 고려하여 warfarin이나 direct oral anticoagulant (DOAC)를 선택하되 판막성 심방세동 환자는 반드시 warfarin을 투여해야 한다.

### 키워드

부정맥, 뇌졸중 예방, 항응고제, warfarin, DOAC

### 서론

부정맥은 “정상맥”이 아닌 모든 심장박동 혹은 심장울동을 일컫는 말이다. 이 중 심방세동은 가장 빈번히 보고되는 부정맥으로서 심장의 구조 이상이나 전기적 이상과 같은 심장 인자와 고혈압, 비만, 수면무호흡, 갑상선 기능항진증, 음주 그리고 일부 약물 등 심장 이외의 인자들에 의해 발생할 수 있다. 심방세동의 관리는 심박 수나 울동치료를 통한 증상조절과 뇌졸중 예방을 위한 항응고제 약물사용으로 구분된다.

심방세동 환자에서 경구 항응고제 사용은 허혈성 뇌졸중의 예방에 매우 중요하며 aspirin을 사용하는 것보다 효과가 뛰어나다. 뇌졸중 위험을 예측하는 데에는 CHA2DS2-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq$  75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke 또는 transient ischemic attack 또는 thromboembolism, Vascular disease, Age 54~74 years, Sex category) 점수법(75세 이상의 연령과 뇌졸중 혹은 일과성 뇌허혈의 병력은 2점, 나머지는 1점 부여)이 사용되며 점수가 1점 이상(남자) 혹은 2점 이상(여자)의 경우 항응고제 사용 이득 군으로 간주된다. 항응고제 사용에 있어서 출혈 위험성에 대한 평가가 필요하며 HAS-BLED 점수 3점 이상 환자부터는 주의가 필요하기 때문에 정기적 검사가 요구된다(표 1).

	임상 상황	점수	주요출혈사건 (%/년)	HAS-BLED 점수
H	고혈압	1	1.13	0
A	신 기능 및 간 기능 장애 (각 1점)	1 또는 2	1.02	1
S	뇌졸중	1	1.88	2
B	출혈	1	3.74	3
L	불안정한 INR	1	8.7	4
E	고령(>65세)	1	12.5	5
D	약물 또는 알코올(각 1점)	1 또는 2		
최대 9점				

<표 1> HAS-BLED 점수와 출혈위험도

## Warfarin

Warfarin은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방에 가장 효과적인 치료제로 1950년대부터 사용되어 왔다. 출혈 위험을 평가하고 환자의 임상 상태 및 선호도를 고려하여 warfarin이나 direct oral anticoagulant (DOAC)를 선택하되 판막성 심방세동 환자는 반드시 warfarin을 투여해야 한다.

용량은 5mg 하루 한 번이나 각 환자의 임상적 특성(연령, 성별, 체표면적, CYP2C9, VKORC1 유전자의 특정 유전형 등)을 고려하여 조절할 수 있다. 특히 CYP2C9, VKORC1 효소의 활성화에 영향을 미치는 특정 유전형은 와파린 유지용량의 증가 및 감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 약물 투여 후 모니터링은 prothrombin time(PT)이나 international normalized ratio(INR)이 사용되는데 목표 INR은 2.0-3.0으로 치료영역이 좁아서 모니터링과 용량조절이 빈번히 요구된다. 이 약물은 태반을 통과하므로 임신 중에는 금기이다.

부작용으로는 출혈이 가장 흔하게 나타나는 이상 반응이고 기타 purple toe syndrome, 발진, 탈모, 복부팽만, 설사 등이 나타나기도 한다. Warfarin 대사 효소인 CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 효소를 저해하거나 유도하는 약물은 warfarin의 반응성을 변화시킬 수 있다. 또한 비타민 K 함유 음식의 섭취를 일정하게 유지하지 않는 경우 INR이 변화할 수 있으므로 일관성 있는 식단을 유지하는 것이 필요하다.

Warfarin을 과량 투여하였거나 INR이 비정상적으로 높을 때 우선 warfarin 투여를 중단하고 필요 시 비타민 K를 투여해 항응고작용을 길항한다. 출혈이 없으면서 INR이 5.0~9.0 정도로 상승한 경우에는 warfarin 투여를 중단하고 경구용 비타민 K를 투여하고 INR이 9 이상인 경우에는 더 고용량의 경구용 비타민 K를 투여하거나 정맥주사를 투여한다. 치명적 출혈이 발생한 경우에는 비타민 K 정맥주사와 더불어 신속 냉동 혈장이나 응고인자 농축액을 사용할 수 있다.

## Direct Oral Anticoagulant (DOAC)

DOAC은 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 K 길항제라는 의미에서 non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC)이라 불리기도 한다. DOAC 중 응고인자 IIa를 직접 억제하는 약물이 dabigatran이고 Xa를 차단하는 약물에는 rivaroxaban, apixaban, edoxaban 등이 있다.

DOAC은 warfarin에 비해 투여 후 작용 시간이 빠르고 혈중분포와 반감기를 예측할 수 있어 모니터링이 필요 없으며 약물상호작용이 적은 장점을 지닌다. 국내에서는 2015년 7월 비판막성 심방세동 환자에서의 DOAC에 대한 급여기준을 확장하여 CHA2DS2-VASc 2점 이상인 경우 보험급여를 적용하였다.

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 신장 외 배설이 더 많고 rivaroxaban은 CYP3A4의 영향을 30% 정도 받는다. 신기능에 따른 투여에 있어 dabigatran, rivaroxaban, apixaban의 경우에는 CrCl가 30mL/min 미만인 경우 권고되지 않고 edoxaban의 경우에는 CrCl가 15mL/min 미만인 경우 권장되지 않는다.

DOAC의 항응고 작용을 역전시키는 해독제로 dabigatran 특이적 해독제인 idarucizumab이 허가되어 사용되어 왔고 최근에는 rivaroxaban과 apixaban의 해독제로 andexanet (Andexxa<sup>®</sup>)이 치명적이거나 조절되지 않는 출혈에 사용할 수 있도록 허가되었다.

## 참고문헌

1. Taubu J et al. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-coagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000; 96: 1816-1819.
2. Eikelboom JW, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.
3. Ansell J, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest* 2008;133:160S-198S.
4. Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
5. Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-1141.
6. Min BK. Arrhythmia. In: *Pharmacotherapy* 4th ed. Shinilbooks, 2017:123-178.