

# 질환별 약제 정보

## 차세대 경구 항응고제(NOACs:New Oral Anticoagulants)

저자 최 선

서울성모병원 약제부 UM

약학정보원 학술자문위원

### 개요

차세대 항응고제(NOACs)로 불리는 dabigatran, rivaroxaban, apixaban 등은 warfarin에 비해 출혈 부작용의 위험이나 상호작용 가능성이 낮고 INR 측정을 위한 별도의 채혈과정이 필요 없는 특징을 가진 약제이다. 여러 가지 이유로 아직까지는 NOACs의 적응증에 제한 사항이 많은 편이나, 최근 이들 약제를 새롭게 진단된 심방세동을 가진 환자에서 뇌졸중 예방 등에 대해 1차 치료제로 사용하는 것을 고려해야 한다는 의견들에 제시되고 있다.

이에 최근 저널에 발표된 자료를 바탕으로 이들 약제들의 주요 특징을 요약하여 보고자 한다.

### 키워드

차세대 항응고제, NOACs, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

## 1. 개요

차세대 항응고제(NOACs)로 불리는 dabigatran, rivaroxaban, apixaban 등은 대표적인 항혈액응고제인 warfarin이 가지는 출혈 부작용의 위험, 약물대사효소 및 음식과의 상호작용과 같은 대표적인 임상적 제한점은 적으면서 치료효과를 보인다는 점에서 주목을 받고 있는 약물군이다. 또한 warfarin과 달리 정기적인 채혈을 통해 INR을 확인할 필요가 없다는 점에서도 장기간 약물요법을 시행해야 하는 환자 입장에서는 매력적일 수 밖에 없는 약물군이다. 이에 최근 발표된 저널과 가이드라인 등을 통해 NOACs에 속하는 주요 약물들의 특징을 비교하여 보고자 한다.

## 2. NOACs의 비교

NOACs들은 그 기전에 따라 다음 2개 군으로 나뉘 볼 수 있다: 혈액응고인자 IIa 저해제(dabigatran) 및 혈액응고인자 Xa 저해제(rivaroxaban, apixaban).

### (1) 주요 NOACs의 주요 약동학적 특성

NOACs는 신속한 작용 발현이라는 공통점을 가지고 있으나, 배설 반감기와 신장 배설률에 있어서는 아래 표1과 같은 차이점을 보이고 있다. 즉, dabigatran의 경우 신장 배설률이 80%이며, 신장 배설 반감기가 11시간 정도이다. 또한 경증 신기능 이상의 환자에서 배설 반감기가 20% 이상 증가되는 것으로 나타난다. 반면, rivaroxaban과 apixaban의 경우에는 35% 미만의 신장 배설률을 보이며 신장 기능 이상에 따른 배설 반감기 연장의 정도도 dabigatran에 비해 적게 나타나는 것으로 보고되고 있다.

표1. NOACs의 임상적으로 중요한 특성 비교

CLINICALLY IMPORTANT PROPERTIES	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
<b>Clinical indications and doses</b>			
• Atrial fibrillation (indefinite duration)	150 mg or 110 mg twice daily	20 mg daily*	5 mg twice daily†
• Acute VTE (3 to 6 mo)	150 mg twice daily	20 mg daily, 15 mg twice daily for initial 21 d	5 mg twice daily, 10 mg twice daily for initial 7 d
• VTE prevention after knee or hip replacement surgery (14 or 30 d, respectively)	110 mg (initial dose) then 220 mg daily	10 mg daily	2.5 mg twice daily
<b>Key pharmacologic properties</b>			
• Mechanism of action	Direct factor IIa (thrombin) inhibitor	Direct factor Xa inhibitor	Direct factor Xa inhibitor
• Renal clearance	80%	33% (active drug)	25%
<b>Half-life</b>			
• Normal renal function (eGFR >80 mL/min)	11 h	9 h	9 h
• Mild renal impairment (eGFR 50-80 mL/min)	14 h	9 h	9 h
• Moderate renal impairment (eGFR 30-49 mL/min)	15-17 h	10-15 h	10-14 h
<b>Onset of action (after oral intake)</b>			
	1-3 h	1-3 h	1-3 h
<b>Key practical properties</b>			
• Food or alcohol interactions	None	None	None
• Drug interactions	Amiodarone, quinidine, azole antifungals (eg, ketoconazole), rifampin, ritanovir	Azole antifungals (eg, ketoconazole), ritanovir, rifampin, clarithromycin, anticonvulsants (eg, phenytoin, carbamazepine)	Azole antifungals (eg, ketoconazole), ritanovir, rifampin, clarithromycin, anticonvulsants (eg, phenytoin, carbamazepine)
• Antidote	None to date	None to date	None to date
<b>Laboratory measurement of anticoagulant effect‡</b>			
	aPTT or TT, dilute TT (direct thrombin inhibitor assay)	PT or INR (reagent-specific), anti-factor Xa assay	PT or INR (minimal effect), anti-factor Xa assay

aPTT—activated partial thromboplastin time, eGFR—estimated glomerular filtration rate, INR—international normalized ratio, NOAC—new oral anticoagulant, PT—prothrombin time, TT—thrombin time, VTE—venous thromboembolism.  
 \*Dose should be 15 mg daily if eGFR is < 50 mL/min.  
 †Dose should be 2.5 mg twice daily if 2 of the following 3 criteria are met: creatinine level ≥ 133 µmol/L; age ≥ 80 y; weight ≤ 60 kg.  
 ‡Laboratory tests might not reliably reflect levels of anticoagulation.  
 Data from Boehringer Ingelheim Canada.<sup>1</sup> Bayer.<sup>2</sup> and Bristol-Myers Squibb.<sup>3</sup>

Ref, James Douketis, Alan David Bell, Eikelboom, Aaron Liew. Approach to the new oral anticoagulants in family practice. *Part 1: comparing the options; Canadian Family Physician. 2014.(60) 989-996*

## (2) 환자 특성에 따라 제안된 NOACs의 용법 사례

현재까지는 이들 NOACs 간의 유효성을 직접 비교한 무작위 배정 대조 임상시험은 없으며, 이들에 대한 무작위 배정 임상시험들은 모두 각 약제들을 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위한 warfarin 또는 acetylsalicylic acid와 비교하거나 정맥혈전증(VTE)환자에서 저분자량 헤파린 및 warfarin과 비교한 시험들이었다. 그러나 이러한 임상시험들을 종합 분석하여 보면 각 약제들이 유효성이나 출혈 위험성에 있어서 다소간 차이를 보이는 것을 알 수 있으며, 이러한 점에서 각 약제들의 효과와 안전성에 대한 추가 연구에 대한 필요성이 제기된다. 최근 저널에서는 아래 표2와 같이 환자별 특성에 따라 각 약제의 용법을 제안하고 있다. 단, 국내에서는 각 약제에 대한 보험급여 인정 기준이 다소 차이가 있음에 유의하여야 한다.

표2. 환자 특성에 따른 NOACs의 사용 제안사항

환자 특성	NOAC 용법 제안사항	비고
뇌졸중 고위험군 AF 환자 (CHADS2 score ≥ 3) 또는 뇌졸중 과거력	Dabigatran, 150 mg 1일 2회 Rivaroxaban, 20 mg 1일 1회	1)좌측의 dabigatran 용법은 warfarin과 비교하였을 때 뇌졸중의 위험을 최대 감소시키는 것으로 나타남 2)rivaroxaban을 사용한 시험들에서 보다 많은 뇌졸중 과거력이 있는 환자가 참여함.
출혈 고위험 환자군으로 AF가 있는 환자	Apixaban, 5mg 1일 2회 Dabigatran, 110 mg 1일 2회	1)좌측의 apixaban 용량은 warfarin과 비교하였을 때 주요 출혈의 위험을 감소시키는 것으로 나타남 2)좌측의 dabigatran 용량은 warfarin과 비교하였을 때 주요 출혈의 위험을 감소시키는 것으로 나타남
식욕부진 또는 기타 위장관 장애가 있는 환자	Apixaban 또는 Rivaroxaban	이 약물들은 dabigatran에 비해 식욕부진이 더 적은 것으로 나타남
AF가 있는 환자로 복용순응도 문제가 있을 것으로 예상되는 환자	Rivaroxaban, 20 mg 1일 1회	해당 약물은 장기간 약물 요법이 예상되므로 1일 1회 용법이 순응도를 개선시킬 것으로 보임
신기능이 저하된 80세 이상 노인 환자(즉, eGFR < 50 mL/min)	Apixaban, 5mg 1일 2회	Apixaban은 신기능 저하 환자에서 출혈 위험이 감소되는 것으로 나타남.

AF—atrial fibrillation; CHADS<sub>2</sub>—congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes mellitus, and stroke or transient ischemic attack; eGFR—estimated glomerular filtration; NOAC—new oral anticoagulant

Ref, James Douketis, Alan David Bell, Eikelboom, Aaron Liew. Approach to the new oral anticoagulants in family practice. Part 1: comparing the options;Canadian Family Physician. 2014.(60) 989-996

### (3) NOACs 복용 시 일반적인 유의사항

#### 가. 음식과의 상호작용

일반적으로 NOACs는 warfarin과 달리 음식과의 상호작용이 거의 없는 것으로 알려져 있지만, 각 약제의 약동학적 특성에 따라 몇 가지 주의할 사항이 있다.

Dabigatran의 경우는 식욕부진의 가능성을 줄이기 위해 가급적 식사와 함께 복용하도록 권고 되는 반면, rivaroxaban의 경우는 식사와 함께 복용하는 경우 흡수가 촉진되는 장점이 있다. 또한 rivaroxaban은 분쇄하거나 음료와 함께 복용할 수도 있다. Apixaban의 경우에는 음식과 관계없이 복용이 가능하며 필요한 경우 역시 분쇄하여 복용할 수도 있다.

또한, 이들 NOACs는 warfarin과 달리 녹색 채소, 자몽주스 등을 먹는 것에 대한 특별한 제한 사항은 없는 것으로 되어 있다. 그러나 알코올의 경우 과도하게 섭취할 경우 출혈 경향이 증가될 위험이 있으므로 주의하여야 한다.

#### 나. NOACs 복용 중 수술 또는 치과치료가 필요한 경우

발치가 필요하거나 경미한 출혈이 예상되는 치과적 수술을 하게 되는 경우 크게 문제는 되지 않으나, 이후 출혈이 예상되는 경우, 해당 시술을 받기 1-2일 전에 NOACs를 중단하였다가 시술을 받은 후 저녁부터 NOAC를 다시 투여할 수 있다. 유사하게 어떠한 시술을 받은 후 경미한 출혈이 있었다면 특별한 조치 없이 회복되는 경우가 일반적이다. 그러나 생명을 위협할 정도의 대출혈을 보이는 경우, 대증치료를 포함하여 혈액 응고 검사가 시행되어야 하며, 헤모글로빈과 혈소판에 대한 혈액검사가 필요할 수 있다. 가능한 경우,

dabigatran에 대해 직접적인 direct thrombin inhibitor assay, rivaroxaban의 경우 anti-factor Xa 수치 측정이 고려될 수 있다. 또한 NOAC의 반감기 평가를 위해 혈청 크레아티닌을 측정하여 제시할 수도 있다.

### 3. 국내 NOACs 사용 기준(보건복지부 고시 제2014-127호)

NOACs는 상기와 같이 각 약제별 특성에 차이가 있을 뿐 아니라, 국내에서는 아래와 같이 허가사항에서도 다소 차이가 있다. 본 원고에서 소개한 아래 세 가지 NOACs의 경우, 세 가지가 공통적으로 급여 조건으로 사용할 수 있는 경우는 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증 위험 감소용으로 사용되는 경우이다. 세부 사항은 아래 표3과 같다.

표 3. 국내 NOACs의 사용기준

약품명	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
적응증 및 심사기준	가. 슬관절 또는 고관절 전치환술환자의 정맥혈전색전증 예방	*다음 고위험군에 1가지 이상 해당되는 경우 비만(BMI $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup> ), 에스트로겐 치료, 하지 정맥류, 고령(60세 이상), 장기간 부동(1주 이상 침상안정), 울혈성 심부전, 호흡부전, 약성종양, 중심정맥 카테터 삽입, 항암 화학요법, 중증 감염증, 정맥혈전색전증의 과거력	요양급여 인정안함
	나. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험감소	* 다음 고위험군에서 와파린 사용할 수 없는 경우(와파린 과민반응, 금기, INR 조절 실패 등) 투여조건서 첨부 - 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 혈전색전증 과거력 또는 75세 이상 환자 또는 - 6가지 위험인자(심부전, 고혈압, 당뇨, 혈관성 질환, 65-74세 여성) 중 2가지 이상 투여기간	요양급여 인정 안함
	다. 심재성 혈전증, 폐색전증의 치료 및 재발위험 감소	-급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 치료초기: 3주 이내 -심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 치료(초기 치료 이후 유지)와 재발감소:6개월 이내	요양급여 인정 안함
유의사항	임상적으로 유의한 출혈환자, 혈액응고장애와 관련된 간질환 환자에게 투여 금기		임상적으로 유의한 출혈환자, 중증신장장애환자(CrCl <30ml/min)등에는 투여하지 말아야 함.

### 4. 고찰 및 결론

NOACs는 심방세동이나 정맥혈전색전증이 있는 환자들에서 기존의 warfarin에 비해 장점이 많은 중요한 대체 약물군이다. 그러나 상대적으로 매우 고가이고 보험급여 조건이 까다로와 일차 약제로의 사용은 제한적이다. 또한 과량 투여되었을 경우 특별한 antidote가 없으며, 최근 개발되어 사용되고 있는 만큼 지속적으로 약물 부작용 모니터링 등을 통한 안전성 자료 확보가 필요한 약물들이기도 하다. 따라서 임상 적용 시에는 환자의 개별 특성과 함께 경제적인 측면 등을 고려하여 주의 깊게 사용하여야 하겠다.

### 약사 Point

1. NOACs는 그 작용 기전에 따라 혈액응고인자 IIa 저해제(dabigatran) 및 혈액응고인자 Xa 저해제 (rivaroxaban, apixaban)로 나뉘볼 수 있다.
2. NOACs는 기존의 warfarin에 비해 약물 상호작용의 가능성이 낮으며, 반감기가 짧고 약효발현이 빠르다는 장점이 있다.
3. 국내 시판된 NOACs는 각 약제별로 허가 기준이 상이하므로 환자별 특성과 경제적 측면을 고려하여 사용하여야 한다.
4. 각 약제 별 약물동력학적 특성에 차이가 있으므로 이를 고려한 약물 요법이 시행되어야 한다.

### ■ 참고문헌 ■

1. James Douketis, Alan David Bell, Eikelboom, Aaron Liew. Approach to the new oral anticoagulants in family practice. Part 1: comparing the options;Canadian Family Physician. 2014.(60) 989-996
- 2, 보건복지부 고시 제 2014-127호

