

## 정맥혈전증의 최신 치료: 항응고치료를 중심으로

순천향대학교 서울병원 호흡기내과, 혈전클리닉

김 양 기

### Current Management of Pulmonary Thromboembolism

Yang-Ki Kim

Department of Respiratory Medicine, Thrombosis Clinic, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

The incidence of venous thromboembolism (VTE) including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) is increasing in Korea. In addition, awareness of VTE according to the incidence is improving, but how long VTE should be treated and how effective VTE patients should be managed with warfarin is not well defined. Recently, various new oral anticoagulants (NOACs) were introduced in clinical practice. The duration of anticoagulation, quality control of warfarin, and practical use of NOACs in VTE would be reviewed with evidences. (Korean J Med 2013;84:659-669)

**Keywords:** Venous thromboembolism; Anticoagulants; Quality control; Duration of anticoagulation

#### 서 론

국내 정맥혈전증(VTE, venous thromboembolism)의 연간발생률(annual incidence)은 인구 10만 명당 2004년 정맥혈전증 8.8명, 심부정맥혈전증(DVT, deep vein thrombosis) 3.9명, 폐색전증(PE, pulmonary embolism) 3.7명에서 2008년 정맥혈전증 13.8명, 심부정맥혈전증 5.3명, 폐색전증 7.0명으로 매년 증가하는 추세이고( $p = 0.0001$ ) 연령증가, 특히 60세 이상에서 급격한 증가를 보인다. 국내의 경우 7,300명당 1명의 비

율로 서양의 1,000명당 1-2명의 발생률과 비교하면 현저히 낮지만 5년간 정맥혈전증의 발생률이 57% 증가하였음을 고려하면 지속적인 관찰이 필요하다[1]. 폐색전증의 일차적 치료(primary therapy)는 혈전용해를 통한 혈전을 분해하는 것 혹은 색전제거술로 폐색전을 제거하는 것이고, 이차적 예방(secondary prevention)은 추가적인 혈전형성을 막고 이미 형성된 혈전은 내재적인 혈전용해 기전(endogenous fibrinolytic mechanism)을 통해 재발을 방지하는 것으로 본문에서는 이차적 예방을 중심으로 문헌고찰과 함께 기술될 것이다.

Correspondence to Yang-Ki Kim, M.D.

Department of Respiratory Medicine, Thrombosis Clinic, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea

Tel: +82-2-709-9097, Fax: +82-2-709-9086, E-mail: kyklung@schmc.ac.kr

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 본 론

### 항응고치료의 기간

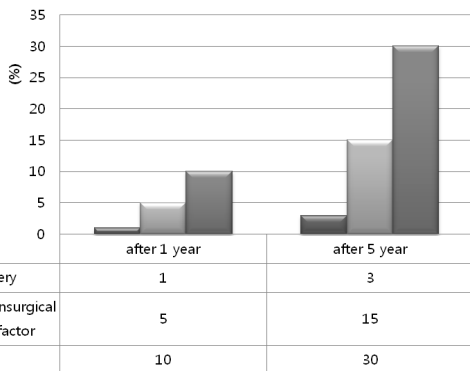
#### 유발인자에 따른 분류(classification of VTE according to risk factors)

정맥혈전증은 진단 시 항응고제 치료 중단 후의 재발위험도에 따라 분류되고 이에 따라 치료 기간이 달라지게 된다. 재발위험도는 유발인자 유무에 따라 달라 일시적인 위험인자가 있는 정맥혈전증(provoked VTE)과 일시적 위험인자가 없는 정맥혈전증(unprovoked VTE)으로 나뉜다. 일시적 유발인자가 있는 정맥혈전증(provoked VTE)은 수술 후 발생한 경우와 수술과 관련이 없는 경우에서 재발 위험도가 다르게 나타나, 최근 1개월 이내 수술을 받았던 위험인자가 있었던 경우는 유발인자가 있는 정맥혈전증(provoked VTE by surgery), 에스트로겐 치료, 임신, 다리외상, 8시간 이상의 비행과 같은 일시적인 비수술적 유발인자가 있었던 경우는 비수술적 유발인자가 있는 정맥혈전증(provoked VTE by a non-surgical reversible risk factor)로 분류되었다[2]. 항응고치료 중단 후 재발률은 유발인자가 없는 경우 더 높으며 중단 후 1년 및 5년 재발률은 그림 1과 같다[2].

악성종양과 관련이 있는 경우 암관련 정맥혈전증(cancer associated VTE)으로 분류한다.

#### 초치료 기간(duration of treatment at first episode of VTE)

정맥혈전증은 최소 3개월 이상의 장기간의 치료를 필요로 하며 초기 치료 3개월은 급성 정맥혈전증의 치료, 3개월 이후에는 새로운 정맥혈전증의 재발을 방지하는 데 그 목적이 있다[2]. 초치료 기간에 대한 연구로 Agnelli 등[3]은 유발인



**Figure 1.** Estimated cumulative risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy. Estimated annualized risk of recurrence in cancer-associated VTE: 15%.

자가 없는 심부정맥혈전증에서 3개월 치료 후 중단군과 3개월 치료 후 9개월 추가 치료 후 중단군을 3년 이상 추적하여 재발률에 대해 보고하였다. 재발률은 3개월 치료군과 9개월 추가 치료군에서 각각 0.7%와 8.3%로 유의한 차이를 보였지만( $p = 0.003$ ) 항응고치료 기간을 포함한 3년 이상의 추적에서 누적 재발률은 각각 15.7%와 15.8%로 차이를 보이지 않아 3개월 이상의 연장치료의 효과는 치료 중단 후 유지되지 않았음을 보고하였다.

최근 Boutitie 등[4]은 암관련 정맥혈전증을 제외한 첫 번째 발생한 정맥혈전증 환자의 항응고 치료 기간과 관련된 7개의 무작위 대조연구를 분석하여 재발 위험을 감소시킬 수 있는 최소한의 항응고 치료 기간을 보고하였다. 재발률은 1) 원위부 심부정맥혈전증(distal DVT)에서 근위부 심부정맥혈전증(proximal DVT)보다 낮았지만(hazard ratio [HR] 0.49, 95% confidence interval [CI] 0.34-0.71), 2) 폐색전증과 근위부 심부정맥혈전증은 유사하였고(HR 1.19, 95% CI 0.87-1.63), 3) 일시적인 위험인자(최근 수술, 석고붕대 고정, 최근 입원병력)가 있는 경우가 일시적인 위험인자가 없는 경우보다 낮았으며(HR 0.55, 95% CI 0.41-0.74), 4) 1개월 혹은 1.5개월로 단기간 치료한 경우가 3개월 이상 치료한 경우보다 높았지만(HR 1.52, 95% CI 1.14-2.02), 5) 3개월 치료 후 중단한 경우가 6개월 이상 치료한 경우와 유사하였다(HR 1.19, 95% CI 0.86-1.65). 결국 3개월 항응고 치료 중단 후의 재발률은 비슷하였지만, 유발인자가 없는 근위부 심부정맥혈전증과 폐색전증은 치료가 중단되면 언제든지 재발의 위험이 높아진다고 보고하였다.

2012년에 발표된 9번째 American College of Chest Physicians (ACCP) 가이드라인은 최소 3개월 이상을 권고하고 첫 번째 진단이더라도 유발인자가 없는 근위부 심부정맥혈전증과 폐색전증은 출혈위험이 높은 경우를 제외하고는 3개월을 초과한 연장치료(extended treatment)를 권고하고 있다(Table 1) [2].

#### 재치료 기간(duration of treatment following a second episode of VTE)

항응고제 치료 중단 후 정맥혈전증 재발의 위험은 급성 정맥혈전증이 얼마나 효과적으로 치료되었는지(치료의 기간)와 환자 개인의 재발 위험도에 따른다. 혈전발생의 고위험군에서 시행되는 항응고제의 연장치료(extended treatment)는 투여 중단일을 정하지 않고 3개월을 초과하여 항응고치료를 지속하는 것을 말하며 각 환자의 출혈위험이 증가하였는지

**Table 1. Summary of recommendations regarding the duration of anticoagulation in patients with VTE (ACCP 9th Edition)**

Indication	Risk of bleeding			Recommendation	Level of evidence
	Low	Intermediate	High		
First VTE provoked by surgery				3 months	
First VTE provoked by a nonsurgical factor				3 months	
First unprovoked distal or proximal DVT				At least 3 months → after 3 months of treatment → should be evaluated for the risk-benefit ratio of extended therapy	1B
First unprovoked proximal DVT	O	O		Extended therapy over 3 months	2B
			O	3 months	1B
Second unprovoked VTE	O	O		Extended therapy over 3 months	1B (low) 2B (moderate)
			O	3 months	2B
DVT and active cancer	O	O		Extended therapy over 3 months	1B
			O	Extended therapy	2B

**Table 2. Risk factors for bleeding with anticoagulant therapy (ACCP 9th Edition)**

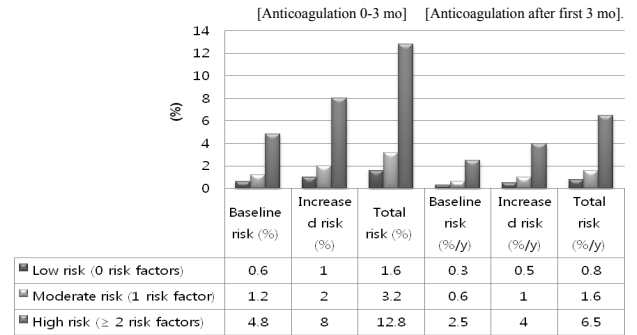
Age > 65 y	Liver failure	Poor anticoagulant control
Age > 75 y	Thrombocytopenia	Comorbidity and reduced functional capacity
Previous bleeding	Previous stroke	Recent surgery
Cancer	Diabetes	Frequent falls
Metastatic cancer	Anemia	Alcohol abuse
Renal failure	Antiplatelet therapy	

혹은 환자의 선호도가 변하였는지를 1년에 1회와 같이 정기적인 재평가를 시행하여 치료를 유지할 것인지를 결정하는 것이다[2].

Schulman 등[5]은 두 번째 발생한 정맥혈전증 환자에서 6개월 치료 후 중단군과 무기한 치료군을 총 4년간 추적하여 각각 20.7%와 2.6%가 재발하였고 6개월 치료 후 중단군에서 비교위험도가 8배 증가됨을 보고하여 재발환자에서 연장치료가 필요함을 보고하였다. 9번째 ACCP 가이드라인에서는 재치료의 경우 출혈위험이 높은 경우를 제외하고는 연장치료를 권고하고 있다(Table 1) [2].

**출혈위험도 평가(bleeding risk assessment)**

현재까지 치료 기간에 대한 대부분의 연구들은 정해진 기간 내에 최소한의 치료 기간에 대한 연구들이어서 환자 개인의 출혈위험에 대해서는 민감하게 평가되지 못하였지만 출혈위험도 평가는 연장치료를 결정하고 평가할 때 대단히 중요한 평가요소이다. 9번째 ACCP 가이드라인에서는 출혈의 위험인자(Table 2) 및 이에 따른 출혈발생 위험이 증가되



**Figure 2.** Estimated absolute risk of major bleeding, %. Bleeding without anticoagulation (baseline risk), the increase with anticoagulation (increased risk), and the sum of these.

므로 정기적인 평가가 필요함을 강조하였다(Fig. 2) [2].

**폐색전증의 항응고치료**

**주사제**

**표준헤파린(unfractionated Heparin, UFH)**

UFH은 응고효소(clotting enzyme)의 느린 억제제(slow inhi-

bitor)인 antithrombin III에 결합하게 되면 빠른 억제제(rapid inhibitor)로 전환됨으로써 항응고 작용을 나타낸다. UFH의 생물학적 반감기(biologic half-life)는 용량 의존적(dose-dependent)이어서 25 units/kg, 100 units/kg, 400 units/kg로 정맥주사 후 각각 30분, 60분, 150분으로 보고되었지만 일반적인 치료 용량에서의 반감기는 30-60분으로 짧기 때문에 침습적 시술 전 유용하다[6]. UFH은 신장으로 배설되지 않으므로 심한 신기능저하(CrCl, creatinine clearance < 20 mL/min)인 경우에도 제내축적(bioaccumulation)이 되지 않아 신기능 저하 환자에서 유용하다[7].

UFH은 목표 aPTT에 도달하기 위해 4-6시간 간격으로 반복적인 채혈 및 해파린 용량조절이 필요하며(Table 3) 해파린 유도 혈소판감소증(HIT, heparin-induced thrombocytopenia)을 유발할 위험이 있다[6].

**저분자량 해파린(low molecular weight heparin, LMWH)**

LMWH의 분자량은 UFH의 1/3정도이다. LMWH은 factor Xa에 비해 상대적으로 트롬빈(thrombin)에 대한 억제활성(inhibitory activity)이 감소한다. 하지만 약제 간 anti-Xa/anti-IIa 차이에 따라 임상결과에 미치는 영향은 근거가 불충분하다. LMWH의 약물동력학적 특성은 약 90%의 생체이용률(bio-

availability), 예측 가능한 용량-반응(dose response)으로 모니터링이 필요 없으며 장시간의 반감기를 가지는 것이다(Table 4). 투여용량은 표 5와 같다[6].

LMWH은 약물이 신장으로 배설되기 때문에 현저한 신장 기능 이상(CrCl ≤ 30 mL/min)이 있는 환자에서는 모니터링 및 용량조절이 필요하다. LMWH의 anti-Xa 청소율(clearance of the anti-Xa)과 CrCl과는 강력한 상관관계가 있고(R = 0.85, p < 0.001) [8] enoxaparin 관련 연구에서 치료용량뿐만 아니라 여러 번의 투여가 필요한 예방적 용량에서도 anti-Xa 청소율이 39% 증가됨을 보고하였다[9,10]. 이는 주요출혈(major bleeding)을 2배 이상(odds ratio [OR] 2.25, 95% CI 1.19-4.27) 증가시켜 출혈합병증을 감소시키기 위해서는 감량이 필요하다[11].

**Fondaparinux**

Antithrombin에 고친화력(high-affinity)을 보이는 anti-Xa pentasaccharide인 fondaparinux는 하루 한 번 피하주사로 투여되고 모니터링이 필요 없다. 반감기는 17시간으로 반감기가 4시간인 LMWH에 비해 상대적으로 길다. 치료용량은 체중에 따라 달라 50 kg 미만인 경우 5 mg, 50-100 kg인 경우

**Table 3. Dose adjustment nomogram of unfractionated heparin**

Initial dose	80 U/kg bolus, then 18 U/kg/hr
aPTT, < 35s	80 U/kg bolus, then increase 4 U/kg/hr
aPTT, 35-45s	80 U/kg bolus, then increase 2 U/kg/hr
aPTT, 46-70s	No change
aPTT, 71-90s	Decrease infusion rate by 2 U/kg bolus
aPTT, > 90s	Hold infusion, 1 hr, then decrease infusion rate by 3 U/kg/hr

Therapeutic aPTT range of 46-70s corresponded to anti-Xa activity of 0.3-0.7 units/mL.  
aPTT, activated partial thromboplastin time.

**Table 5. Usual dosage and target ranges for VTE treatment of LMWH**

Agents	Dosage	Target range (anti-Xa units/mL) <sup>a</sup>
Dalteparin (Fragmin <sup>®</sup> )	200 IU/kg once daily	1.05
Enoxaparin (Clexane <sup>®</sup> )	1 mg/kg twice daily	0.6-1.0
Nadroparin (Fraxiparin <sup>®</sup> )	85.5 IU/kg twice daily	0.5-1.1
Tinzaparin (Innohep <sup>®</sup> )	175 IU/kg once daily	0.85

<sup>a</sup>Measured 4h after LMWH administration.

**Table 4. Biologic consequences of reduced binding of LMWH to plasma proteins and cells**

Binding target	Biologic effects	Clinical consequence
Thrombin	Reduced anti-IIa activity relative to anti-Xa activity	Unknown
Proteins	More predictable anticoagulant response	Coagulation monitoring unnecessary
Macrophages	Cleared through renal mechanism	Longer plasma half-life permits once daily administration
Platelets and PF4	Reduced formation of HIT antibodies	Reduced incidence of HIT
Osteoblasts	Reduced activation of osteoclasts	Lower risk of osteopenia

HIT, heparin-induced thrombocytopenia; PF4, platelet factor 4.

7.5 mg, 100 kg을 초과하는 경우 10 mg을 투여한다. 약물이 신장으로 배설되기 때문에 신장기능 이상이 있는 환자에서 감량되어야 하고 심한 신기능 저하( $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$ ) 환자에서는 금기이다[6]. 정맥혈전증에서의 치료 효과 및 안전성은 LMWH과 차이를 보이지 않았다[12,13].

### 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist)

#### 와파린(warfarin)

와파린은 혈액응고인자(coagulation factors) II, VII, IX, X의 carboxylation 활성화를 저해하는 약제로 완전한 항응고 효과는 최소 5일을 필요로 한다. 모니터링은 prothrombin time (PT) International Normalized Ratio (INR)을 사용하고 정맥혈전증 치료의 목표 INR (target INR)은 2.5이고 범위는 2.0-3.0이다. 와파린은 급성 정맥혈전증 동안 단독으로 투여되면 과응고(hypercoagulability)가 초래될 수 있어 최소 5일간 UFH, LMWH, 혹은 fondaparinux를 중복 투여하여 초기의 응혈촉진효과(procoagulant effect)를 중화하여야 한다.

와파린은 약물 간 상호작용과 약물-음식 간 상호작용으로 와파린 대사에 많은 영향을 주기 때문에 적절한 용량조절이 어렵고 영양이 불량하거나 장기간의 항생제치료를 받은 환자는 비타민 K 결핍상태의 가능성이 있으며 연령증가, 전신 질환(systemic illness), 흡수장애, 설사와 같은 동시이환질환(comorbidity)과 같은 변수 또한 와파린 용량 요구량을 감소 시키므로 세심한 주의가 필요하다.

#### 와파린 치료의 질적관리(quality control of warfarin management)

치료구간내 시간(time in therapeutic range, TTR)은 전체 치료기간 중 치료구간 내에 포함된 INR 값이 얼마나 많았는지를 백분율로 표시한 것으로 비타민 K 길항제 치료의 질적 평가방법이다. 평가방법은 연속적으로 측정된 두 개의 INR 값들 간에는 직선의 관계가 있음을 가정하고 측정되지 않은 날의 INR 값을 계산하여 얼마나 많은 날이 치료 구간 내에 있었는지를 계산한다(patient-time approach) [14]. TTR 값이 커질수록 치료 구간을 잘 유지하였음을 의미하며 대부분의 연구에서 60% 이상을 적절한 조절의 기준으로 하고 있다.

질적관리 정도가 임상결과에 미치는 영향에 대한 후향적 연구로 Veeger 등[15]은 비타민 K 길항제로 항응고치료를 받은 2,304명의 정맥혈전증 환자들에서 하위 1/4인 TTR < 45%

그룹의 경우 상위 1/2인 TTR > 65% 그룹에 비해 혈전합병증 및 주요출혈 합병증의 위험이 2.8배 높아(relative risk [RR] 2.8, 95% CI 1.9-4.3) (절대 연간 발생률: 혈전합병증 16.0% vs. 4.6%, 주요 출혈합병증 8.7% vs. 1.9%) TTR은 임상적 결과의 독립적 예측인자로서 결정적 역할을 하였음을 보고하였다. 하지만 혈전 및 출혈합병증은 다양한 원인에 의해 발생할 수 있어 TTR 단독으로는 혈전 및 출혈합병증 발생의 대리결과(surrogate outcome)로 사용되기는 어렵다고 보고하였다[16].

와파린 용량조절의 관리모델은 경험에 의해 이루어지는 용량조절에 비해 항응고클리닉(anticoagulation clinics), 컴퓨터 프로그램을 통한 용량조절, INR자가 모니터링(patient self-testing) 및 자가조절(patient self-management) 모델을 이용하는 것이 관리 향상을 가져올 수 있다고 보고되었으나 [17] 현재 국내에서는 의료기관에 따라 산발적으로 이루어지고 있는 실정이다.

TTR은 용량조절의 관리방법에 따라 달라질 수 있어 Kim 등[18]은 혈전클리닉의 경험적 용량조절에서 용량조절 알고리즘으로 전환 후 67.2%에서 73.2% ( $p < 0.001$ )로 증가됨을 보고하였다. Niewlaat 등[19]은 동일한 용량조절 알고리즘을 이용한 경우 컴퓨터를 이용한 용량조절에 비해서도 열등하지 않다고 보고하여(TTR 71.0%, 71.9%,  $p = 0.002$ ) 항응고클리닉이나 컴퓨터 프로그램이 없는 의료인에게도 간단한 용량조절 알고리즘을 이용하여 효과적 관리가 가능하다고 보고하였다.

### 새로운 경구용 항응고제(NOACs, new oral anticoagulants)

정맥혈전증 표준치료법인 표준헤파린 및 와파린의 경우 잦은 혈액응고검사(표준헤파린의 경우 aPTT, activated partial thromboplastin time, 와파린의 경우 INR) 모니터링 및 지속적인 용량조절이 필요하다. 주사제인 표준헤파린은 환자에게 불편감을 초래할 수 있고 와파린은 치료 범위가 좁고 36-42 시간으로 반감기가 길어 항응고 효과의 발현 및 상쇄에 약 5일이 소요되며 다양한 음식 및 약제와의 상호작용이 있어 세심한 주의를 필요로 하는 단점이 있다. 최근 이러한 단점을 보완하여 경구투여가 가능하고 혈액검사 모니터링이 필요 없고 용량 조절이 필요 없으며 음식 혹은 약제와의 상호작용이 적은 이상적인 항응고제가 개발되어 사용 중이거나 사용을 앞두고 있다(Table 6).

**Table 6. Properties of an ideal anticoagulant versus currently available agents**

	Oral	No significant food/drug interactions	Predictable response	No routine coagulation monitoring	Fixed dosing	No risk of HIT
IDEAL	✓	✓	✓	✓	✓	✓
LMWH		✓	✓	✓	✓	
UFH		✓				
Fondaparinux		✓	✓	✓	✓	✓
VKAs	✓					✓
Rivaroxaban	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dabigatran	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Apixaban	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Edoxaban	✓	✓	✓	✓	✓	✓

**Table 7. Comparison of the pharmacologic properties of the new oral anticoagulants**

Property	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Molecular weight	628	436	460	548
Bioavailability, %	6	80	50	50
Dose frequency	od/bid	od/bid	bid	od
Tmax, h	2	3	3	1-2
Half-life, h	12-17	7-11	9-14	9-11
Protein binding, %	35	95	87	54
CYP metabolism, %	None	32	15	< 4
P-gp transport	Yes	Yes	Yes	Yes
Renal excretion, %	80	66	25	35
Extra-renal excretion, %	20	34	75	65

CYP, cytochrome P450; od, once daily; P-gp, p-glycoprotein efflux transporter; Tmax, time to maximum concentration.

**작용기전(mode of action) 및 대사**

최근에 개발된 대표적인 경구용 항응고제는 factor Xa inhibitor와 DTI (direct thrombin inhibitor)로 작용기전은 그림 3과 같다[20]. 와파린을 대체할 수 있는 약제로 개발이 되었으며 약제간 특성은 표 7과 같다[21].

**연구결과**

증상이 있는 급성 정맥혈전증 환자를 대상으로 시행한 무작위 대조시험에서 새로운 경구용 항응고제들은 치료 효과 및 안전성에서 표준 치료인 와파린을 적절히 용량 조절하였을 때(TTR, 55-65%)와 비교하여 열등하지 않았음을 보고하였다[22-24]. 폐색전증 환자를 대상으로 한 Rivaroxaban 연구의 경우(EINSTEIN-PE) INR 모니터링이 필요한 와파린 치료에 비해 50%의 주요 출혈 감소가 관찰되었음을 보고하였다

(Tables 8 and 9).

재발의 고위험군을 대상으로 급성기 치료 후 6개월 이상 연장치료(extended therapy)를 시행하여 그 치료 효과 및 안전성을 보고하였다[23,25,26]. 새로운 경구용 항응고제는 위약을 투여한 우월성 검증에서 정맥혈전증의 재발감소에는 현저한 효과를 보고하였지만 출혈의 위험을 증가시켰고, Dabigatran과 대조군으로 와파린을 투여한 비열등성 검증(REMEDY)에서 정맥혈전증의 재발감소에는 유의한 차이가 없었지만 와파린에 비해 출혈의 위험을 50% 감소시켰다(Tables 8 and 10).

**투여 시 고려해야 할 사항**

새로운 경구용 항응고제는 이미 알려진 장점 이외에도 효과의 발현 및 상쇄가 빠르게 나타나기 때문에 수술 및 시술

**Table 8. Phase III studies for VTE treatment**

Trial name	Design	Initial treatment with LMWH/fondaparinux	Treatment duration (mon)	Long-term treatment regimen	Active comparator
Rivaroxaban					
EINSTEIN DVT	Open label	No	3, 6 or 12	od	LMWH/VKA
EINSTEIN PE	Open label	No	3, 6 or 12	od	LMWH/VKA
EINSTEIN EXT	Double blind	No	6 or 12	od	Placebo
Dabigatran					
RE-COVER	Double blind	Yes	6	bid	Warfarin
RE-COVER II	Double blind	Yes	6	bid	Warfarin
RE-MEDY	Double blind	No	18	bid	Warfarin
RE-SONATE	Double blind	No	6	bid	Placebo
Apixaban					
AMPLIFY	Double blind	No	6	bid	LMWH/warfarin
AMPLIFY-EXT	Double blind	No	12	bid	Placebo
Edoxaban					
Hokusai-VTE	Double blind	Yes	12	od	Heparin/warfarin

VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; EXT, extension; LMWH, low-molecular weight heparin; VKA, vitamin K antagonist.

**Table 9. Results with the new oral anticoagulants in comparison with vitamin K antagonists for initial treatment of VTE**

	Recurrent VTE, %			Major bleeding, %			Major or CRNMB, %		
	Intervention	Warfarin	Risk estimate (95% CI)	Intervention	Warfarin	Risk estimate (95% CI)	Intervention	Warfarin	Risk estimate (95% CI)
Rivaroxaban (EINSTEIN-PE)	2.1	1.8	HR 1.12 (0.75-1.68)	1.1	2.2	HR 0.49 (0.31-0.79)	10.3	11.4	HR 0.90 (0.76-1.07)
Rivaroxaban (EINSTEIN-DVT)	2.1	3.0	HR 0.68 (0.44-1.04)	0.8	1.2	HR 0.65 (0.33-1.30)	8.1	8.1	HR 0.97 (0.76-1.22)
Dabigatran (RECOVER)	2.4	2.1	HR 1.10 (0.65-1.84)	1.6	1.9	HR 0.82 (0.45-1.48)	5.6	8.8	HR 0.63 (0.47-0.84)

CRNMB, clinically relevant non-major bleeding; HR, hazard ratio; VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; CI, confidence interval.

**Table 10. Results with the new oral anticoagulants in comparison with vitamin K antagonists or placebo for extended treatment of VTE**

	Recurrent VTE, %			Major or CRNMB, %		
	Intervention	Placebo	Risk estimate (95% CI)	Intervention	Placebo	Risk estimate (95% CI)
Rivaroxaban (EINSTEIN-EXT)	1.3	7.1	HR 0.18 (0.09-0.39)	6.0	1.2	HR 5.19 (2.3-11.7)
Dabigatran (RESONATE)	0.4	5.6	HR 0.08 (0.02-0.25)	5.3	1.8	HR 2.92 (1.52-5.60)
Apixaban 2.5 mg (AMPLIFY-EXT)	1.7	8.8	RR 0.19 (0.11-0.33)	3.2	2.7	RR 1.20 (0.69-2.10)
Apixaban 5 mg (AMPLIFY-EXT)	1.7	8.8	RR 0.20 (0.11-0.34)	4.3	2.7	RR 1.62 (0.96-2.73)
	Intervention	Warfarin	Risk estimate (95% CI)	Intervention	Warfarin	Risk estimate (95% CI)
Dabigatran (REMEDY)	1.8	1.3	HR 1.44 (0.78-2.64)	5.6	10.2	HR 0.54 (0.41-0.71)

VTE, venous thromboembolism; CRNMB, clinically relevant non-major bleeding; EXT, extension; HR, hazard ratio; RR, relative risk.

**Table 11. Timing of interruption of dabigatran or rivaroxaban before surgery or invasive procedures**

Calculated creatinine clearance, mL/min	Half-life, hours	Timing of last dose before surgery	
		Standard risk of bleeding <sup>a</sup>	High risk of bleeding <sup>b</sup>
<b>Dabigatran</b>			
> 80	13 (11-22)	24 h	2 d
50 < ≤ 80	15 (12-34)	24 h	2 d
30 < ≤ 50	18 (13-23)	2 d	4 d
≤ 30	27 (22-35)	4 d	6 d
<b>Rivaroxaban</b>			
> 30	12 (11-13)	24 h	2 d
≤ 30	Unknown	2 d	4 d

<sup>a</sup>Examples are cardiac catheterization, ablation therapy, colonoscopy without removal of large polyps, and uncomplicated laparoscopic procedures, such as cholecystectomy.

<sup>b</sup>Examples are major cardiac surgery, insertion of pacemaker or defibrillators (resulting from the risk for pocket hematoma), neurosurgery, large hernia surgery, and major cancer/urologic/vascular surgery.

**Table 12. Suggested strategy for conversion from dabigatran or rivaroxaban to warfarin**

Calculated creatinine clearance, mL/min	Dabigatran: start day with warfarin <sup>a</sup>	Rivaroxaban: start day with warfarin <sup>a</sup>
> 50	Day-3	Day-4
31-50	Day-2	Day-3
15-30	Day-1	Day-2

<sup>a</sup>Dabigatran/Rivaroxaban is stopped on day 0. The longer overlap with rivaroxaban is justified by its half-life being shorter than that of dabigatran and by the concern about thromboembolic events shortly after transitioning from rivaroxaban to warfarin.

의 경우 가교치료(bridging therapy) 없이 약제투여를 최소한 24시간 이전에 중단을 함으로써 혈전위험 및 출혈위험을 최소화할 수 있다. 하지만 약제의 주된 배설경로가 신장으로 신기능 저하 환자에서는 항응고 효과의 소실까지 더 많은 시간을 필요로 하므로 출혈 가능성이 높은 고위험군 혹은 완전한 지혈을 필요로 하는 주요 수술 및 시술 전 중단 기간을 연장하여야 한다(Table 11) [27].

더 이상 새로운 경구용 항응고제를 투여할 수 없을 때는 와파린으로의 전환을 하여야 하는데 이때 고려해야 할 사항은 와파린의 항응고효과가 나타나기까지 약 5일이 소요된다는 점과 새로운 경구용 항응고제의 신장기능에 따른 작용시간을 고려하여 투여되어야 한다(Table 12) [27].

약물 간의 상호작용으로 dabigatran은 장벽(intestinal wall)을 통해 전달되는 P-glycoprotein (P-gp)에 의존적으로 P-gP 유도제(inducer) 혹은 저해제(inhibitor)와 상호작용을 하고, rivaroxaban은 P-gP와 microsomal enzyme CYP3A4의 유도제 혹은 저해제와 상호작용을 하기 때문에 감량 혹은 증량이 필요

하다[27]. P-gP와 관련이 있는 약제는 최소한 64가지의 약제가 알려져 있지만 실제로 몇 가지의 약제만이 함께 투여시 임상적으로 중요한 변화를 일으키는 것으로 알려져 있다(Table 13).

**새로운 경구용 항응고제의 reversal agents**

항응고제 사용은 출혈합병증 발생위험이 잠재되어 있으므로 항응고제를 투여하는 임상역사는 약제의 작용기전, 배설경로 및 반감기를 숙지하고 있어야 한다. 출혈을 역전시키는 약제의 선택은 약제의 약리학적 작용, 응급상황에 대한 임상적 판단, 출혈의 심각한 정도에 따라 선택될 수 있다. 출혈을 역전시키기 위한 선택으로 1) 약제투여 중단 후 관찰, 2) 명백한 reversal agent 투여(예, 와파린과 비타민 K), 3) FFP (Fresh Frozen Plasma), aPCCs (activated Prothrombin Complex Concentrate)와 같은 추가적인 혈액응고인자 대체제를 투여하는 것이다. 아직까지 새로운 경구용 항응고제의 reversal agent는 불분명하지만 현재 선택될 수 있는 대체제는 표 14와 같다[28].



**Table 13. Drug interactions with at least 50% change in the exposure to dabigatran or rivaroxaban**

Mechanism	Dabigatran		Rivaroxaban	
	Interacting drug	Δ Exposure, %	Interacting drug	Δ Exposure, %
P-gp inhibition	Ketoconazole <sup>a</sup>	150	Ketoconazole <sup>a</sup>	160
	Quinidine	53		
	Amiodarone	60		
	Verapamil	~50 <sup>b</sup>		
P-gp induction	Rifampicin	-67	Rifampicin	-50
	St John.s wort	ND	St John.s wort	ND
CYP3A4 inhibition			Ketoconazole <sup>a</sup>	160
			Clarithromycin	50
			Ritonavir	50
CYP3A4 induction			Rifampicin	-50
			St John.s wort	ND

P-gp, P-glycoprotein; ND, indicates not determined.

<sup>a</sup>Contraindicated.

<sup>b</sup>Variable depending on the formulation of verapamil.

**Table 14. Summary of anticoagulation reversal agents**

	Reversal agents	Monitoring
Rivaroxaban	rFVIIa, PCC, aPCC	PT, TT, anti-factor Xa
Dabigatran	rFVIIa	ECT, aPTT, TT

aPCC, activated prothrombin complex concentrate; aPTT, activated partial thromboplastin time; ECT, ecarin clotting time; PT, prothrombin time; rFVIIa, recombinant factor VII; TT, thrombin time.

### 보험 현황

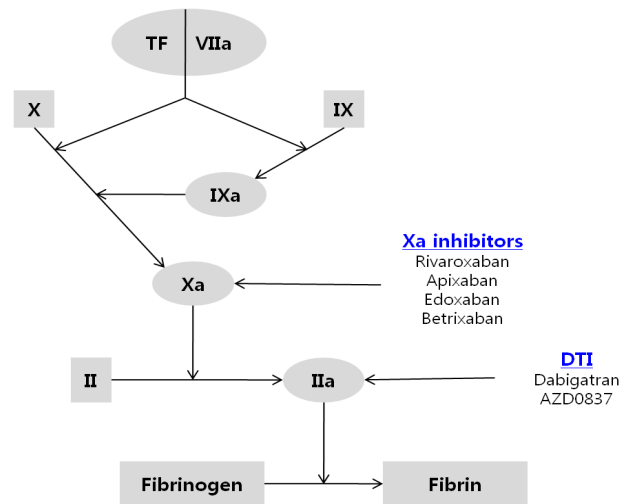
국내에서는 정맥혈전증의 예방 및 치료에 대해 rivaroxaban이 승인을 받은 상태이고 보험급여는 현재 심부정맥혈전증의 예방 및 치료에 대해서 rivaroxaban만이 인정받은 상태이다.

### 사용 시 주의사항 및 제한점

새로운 경구용 항응고제는 혈액검사 모니터링을 하지 않기 때문에 환자의 약제 복용에 대한 순응도 및 치료실패를 평가할 수 없으며 용량변화를 통한 항응고제 강도를 조절할 수 있는 기준이 제시된 바 없다. 고가의 약제비가 소요되는 것 또한 약제 사용의 제한점으로 지적되고 있다.

## 결론

국내 정맥혈전증의 발생 빈도는 2008년 7,300명당 1명이 발생하였다고 보고되었지만 점차 증가하는 추세로 지속적인 관찰이 필요하다. 정맥혈전증의 항응고치료 기간은 최소



**Figure 3.** Coagulation enzyme targets for the new oral anticoagulants. TF, tissue factor; DTI, direct thrombin inhibitor.

3개월 이상으로 출혈위험이 크지 않고 재발의 위험이 큰 경우 연장치료가 필요하며 정기적인 평가가 필요하다. 표준치료인 와파린을 투여하는 경우 치료 구간 내 시간을 통해 치

료의 질적 관리를 평가할 수 있고 표준화된 용량조절 알고리즘을 이용함으로써 질적 향상을 가져올 수 있다. 또한 표준 항응고치료제인 와파린의 단점을 보완한 새로운 경구용 항응고제는 모니터링 없이도 재발 및 출혈 발생률에서 표준 치료와 비교하여 유사하거나 우월하였으며 신기능장애가 있는 환자에게 투여할 때는 감량 및 기간 연장 등 세심한 주의를 요한다.

**중심 단어:** 정맥혈전증; 항응고제; 질적관리; 항응고제 치료기간

## REFERENCES

1. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost* 2011; 9:85-91.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e419S-494S.
3. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis: Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-169.
4. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
5. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: the Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.
6. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e24S-43S.
7. Schulman S. Advances in the management of venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25: 361-377.
8. Goudable C, Saivin S, Houin G, et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991;59:543-545.
9. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:753-759.
10. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-231.
11. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144: 673-684.
12. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702.
13. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-873.
14. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-239.
15. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome: a retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513-519.
16. Van Walraven C, Oake N, Coyle D, Taljaard M, Forster AJ. Changes in surrogate outcomes can be translated into clinical outcomes using a Monte Carlo model. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1306-1315.
17. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e152S-184S.
18. Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2010;8:101-106.
19. Nieuwlaat R, Hubers LM, Spyropoulos AC, et al. Randomised comparison of a simple warfarin dosing algorithm versus a computerised anticoagulation management system for control of warfarin maintenance therapy. *Thromb Haemost* 2012;108:1228-1235.
20. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants

- for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157:796-807.
21. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. 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-151S.
  22. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
  23. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
  24. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
  25. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
  26. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
  27. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016-3023.
  28. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012;35:730-737.