

심방세동의 항응고 치료 가이드라인

대구파티마병원 순환기내과

정 병 천

Antithrombotic Therapy for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

Byung Chun Jung

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

In patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF), the risk of stroke is five times that of patients with a normal sinus rhythm. Antithrombotic therapy has a pivotal role for the prevention of stroke. With the advent of new oral anticoagulants (NOAC), the strategy of antithrombotic therapy has undergone significant changes due to its better efficacy, safety, and convenience when compared with warfarin or an antiplatelet regimen. Furthermore, new aspects of antithrombotic therapy in the prevention of stroke have revealed that the efficacy of antiplatelet regimens is weak while the risk of major bleeding is not significantly different to that of oral anticoagulant therapy, especially in the elderly. To reflect these pivotal changes, the previous guidelines for use of NOACs have been updated in recent years by various societies and associations. The Korean Heart Rhythm Society (KHRS) summarized the current evidence and updated its recommendations for stroke prevention in patients with nonvalvular AF. First of all, antithrombotic therapy must carefully consider and incorporate the clinical characteristics and circumstances of each individual patient, especially with regard to balancing the benefit of stroke prevention with the risk of bleeding. They recommend using the CHA₂DS₂-VASc score rather than the CHADS₂ score to assess the risk of stroke, and suggest the HAS-BLED score be used to validate bleeding risk. In patients with truly low risks (lone AF, CHA₂DS₂-VASc score of 0), no antithrombotic therapy is recommended, whereas oral anticoagulant (OAC) therapy, including warfarin (INR 2-3) or NOACs, is recommended in patients with a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 unless contraindicated. In patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 1, OAC therapy should be preferentially considered. When also factoring in the bleeding risk and patient preferences, antiplatelet therapy or no therapy could be the best treatment option. (Korean J Med 2016;90:189-197)

Keywords: Nonvalvular atrial fibrillation; Antithrombotic therapy; New oral anticoagulant

서 론

심방세동의 유병률은 구미 선진국의 경우 전 인구의 약 1.5-2%에 이를 것으로 추정되며, 연령 증가에 따라 급속하게

증가하는 양상을 보여 80세 이상의 인구에서는 약 10%에 이르는 것으로 알려져 있다. 또한 정상인에 비해 뇌졸중의 빈도는 5배, 심부전의 빈도는 3배나 높아 합병증의 발생이 많고 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다[1]. 필요 특히 뇌

Correspondence to Byung Chun Jung, M.D., Ph.D.

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, 99 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41199, Korea
Tel: +82-53-940-7114, Fax: +82-53-954-7417, E-mail: augusteorn@naver.com

Copyright © 2016 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.

졸중이 발생하면 다른 원인에 의한 경우보다 뇌손상의 범위가 크고 신경학적 장애가 심하여 사망이나 중증 장애로 이어질 위험이 높아 항혈전 치료에 대한 중요성이 꾸준히 강조되어지고 있다[2].

2003년 이후 새로운 경구 항응고제(novel oral anticoagulant, NOAC)를 개발하여 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 뇌졸중 예방 효과를 연구한 5개의 중요한 무작위 배정 임상시험이 실시되어 차례로 그 결과가 발표되었다. 이는 기존 약제인 아스피린(aspirin) 혹은 클로피도그렐(clopidogrel) 및 와파린(warfarin) 등과는 작용기전이 다른 것으로 작용기전에 따라 분류하면, 직접 트롬빈억제제(direct thrombin inhibitor) 계열에는 자이멜라가트란(ximelagatran), 다비가트란(dabigatran)이 있고, 혈액응고인자 Xa 억제제(factor Xa inhibitor) 계열에는 리바록사반(rivaroxaban), 아픽사반(apixaban), 에독사반(edoxaban) 등이 있다[3-8]. 최초로 개발된 자이멜라가트란은 간독성이 심해 임상연구단계에서 중단되었으나, 이후 개발된 새로운 경구 항응고제들은 와파린과 비교하여 뇌졸중 예방 효과 측면에서는 열등하지 않거나 우수하고, 심각한 출혈성 합병증은 적거나 비슷한 것으로 밝혀지게 되면서 2010년 이후 구미 선진국 및 아시아 지역에서 개정된 항혈전 치료 권고안들에 새로운 경구 항응고제 사용이 포함되게 되었다. 국내에서도 2014년 후반 새로운 경구용 항응고제 사용에 대한 보험급여 기준이 논의되고 2015년 실시되면서, 아시아, 유럽 및 북미에서 발표한 권고안의 최근 개정안을 정리 및 기술하고 이를 바탕으로 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 대한 새로운 권고안이 대한 부정맥 연구회(Korean Heart Rhythm Society, KHRS)에서 제시되었다[9].

이에 KHRS에서 새로이 제시한 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 대한 권고안을 요약 및 소개하고 향후 재고해야 할 점을 제시하고자 한다.

국내 항혈전 치료 권고안 현황

국내의 경우 새로운 경구 항응고제가 임상에 사용되기 전인 2009년도에 이미 뇌졸중 진료지침이 제시되었으며, 여기서 제시된 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위한 항혈전 치료의 내용을 요약하면 아래와 같다[10].

1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위하여 항혈전 치료(와파린 또는 아스피린)를 해야 하는데, 이는 개개인의 위험도, 출혈 가능성, 환자의 적합성 및 항응고 효과 모니터링의 충실성 등을 고려하여 판단한다.

2. 항응고 치료에 심각한 부작용증이 없는 고위험도(1년 뇌

졸중 위험도 4% 이상) 심방세동 환자에서는 와파린 사용이 추천된다(INR 2.0-3.0).

3. 75세 이상 고령의 심방세동 환자에서도 뇌졸중의 일차 예방 목적으로 와파린(INR 2.0-3.0) 사용이 추천된다.

그 후 새로운 경구 항응고제가 개발되어 임상에 적용됨에 따라 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중 치료에 관해 국외에서 권고안들이 개정되어 발표되었고, 국내에서도 2012년에 한국 뇌졸중 진료지침 중 심방세동 환자의 뇌졸중 일차 예방에 관한 내용이 부분 개정되어 발표되었다[2].

그러나 실제 임상에서는 항혈전 치료 효과가 뚜렷하지 않은 위험인자가 없는 비판막성 심방세동 환자를 포함해서 저위험도 심방세동 환자인 경우에는 아스피린을 사용하는 경향이 있는 반면 항응고제인 와파린은 뇌졸중 예방 효과가 항혈소판제인 아스피린 및 클로피도그렐 병용요법보다 우수함에도 불구하고 INR이 병용약제나 음식물에 따라 변동이 심하고 심각한 출혈성 합병증에 대한 우려와 매번 혈액 검사를 시행해야 하는 불편함 및 이로 인한 환자의 순응도 저하 등의 제한점이 있어 적절하게 사용되지 못하는 측면이 있어왔다.

최근 개정된 국외 권고사항 및 근거

비판막성 심방세동 환자에서 위험도 평가 및 항혈전 치료에 따른 출혈 위험도 평가

심방세동 환자의 뇌졸중 위험도 평가에 있어 심부전(congestive heart failure), 고혈압(hypertension), 연령(age: 75세 이상), 당뇨병(diabetes mellitus), 뇌졸중(stroke) 등을 고려한 CHADS₂ 점수(CHADS₂ score)가 주로 사용되어 왔으나, 1점 이하의 저위험군에서도 뇌졸중 발생이 적지 않아 이를 극복하고자 European Society of Cardiology (ESC) 2010 권고안부터는 나이에 따른 가중치(75세 이상은 2점, 65-74세는 1점), 성별(여성은 1점) 및 혈관질환(vascular disease) 등의 변수를 더 추가한 CHA₂DS₂-VASc 점수(CHA₂DS₂-VASc score)를 소개하기 시작하였고(Table 1) [11], 현재는 Canadian Cardiovascular Society (CCS) AF 2012 권고안, APHRS 2013 권고안 및 2014 American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) 권고안에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수를 위험도 평가를 위해 참고하거나 CHADS₂ 점수를 대신하여 사용할 것을 권고하고 있다[12-14]. 단, 여성 환자로 다른 뇌졸중 위험변수가 없는 경우에는 CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점이라도 항혈전 치료를 권장하지 않는다.

특히 항혈전 치료 유무를 결정하는데 있어 종래에는 CHADS₂ 점수 0점과 1점을 경계로 하여 결정하였는데, 예측력이 비판

Table 1. CHA₂DS₂-VASc score

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease ^a	1
Age 65-74	1
Sex category (i.e. female sex)	1
Maximum score	9

Congestive heart failure/LV dysfunction is defined as LV ejection fraction ≤ 40%. Hypertension includes the cases receiving antihypertensive medication.

LV, left ventricular; TIA, transient ischemic attack.

^aPrior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque.

막성 심방세동 환자에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수를 사용한 경우가 좀 더 우수한 것으로 알려져 있어[15] 저위험군에서 불필요한 항혈전 치료를 피하기 위해서는 CHA₂DS₂-VASc 점수를 사용해야 할 것으로 생각된다. 국내에서도 KHRS에서 새로이 제시한 비관막성 심방세동 환자의 뇌졸중 예방에 대한 권고안에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수를 사용하고 있다.

뇌졸중 예방을 위해서 항혈전 치료를 할 경우 이로 인한 뇌출혈 및 기타 부위에 생기는 중증출혈(2포인트 이상의 수혈을 요하는 경우) 및 기타 경미한 출혈 등의 합병증이 생길 수 있어 치료에 따른 손익을 잘 고려하여 시행해야 한다. 일반적으로 출혈의 위험도는 항혈전 치료의 강도에 비례하는데, 1) 아스피린(75-325 mg/일) 혹은 클로피도그렐(75 mg/일), 2) 아스피린과 클로피도그렐 병합요법, 3) 저용량 다비가트란(110 mg 2회/일), 4) 고용량 다비가트란(150 mg 2회/일), 리바룩사반, 아픽사반 및 와파린(INR: 2-3) 등의 순으로 증가하는 것으로 알려져 있다[12].

ESC 2010 권고안 및 CCS AF 2012 권고안에서는 출혈위험도를 임상에서 쉽게 예측하기 위해 HAS-BLED 출혈위험 점수(HAS-BLED bleeding risk score)의 사용을 추천하고 있다 (Table 2). 이는 출혈위험인자로 고혈압(hypertension), 신장 혹은 간기능 이상(abnormal renal/liver function), 뇌졸중(stroke), 출혈의 병력이나 성향(bleeding history or predisposition), 불안정한 INR (labile INR), 고령(elderly: 65세 이상) 및 출혈성향을 증가시키는 약제나 과량의 술(drug/alcohol) 등의 복용을 고려한 점수로 중증 출혈의 빈도가 0-1점이면 약 1%, 5점이면

Table 2. HAS-BLED bleeding risk score

Risk factor	Score
Hypertension	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (e.g. age > 65 years)	1
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
Maximum score	9

Hypertension is defined as systolic blood pressure > 160 mmHg. Abnormal kidney function is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine > 200 μmol/L (about 2.262 mg/dL: 88.4 μmol/L = 1.0 mg/dL). Abnormal liver function is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin > 2 x upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase > 3 x upper limit normal, etc.). Bleeding refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anemia, etc. Labile INRs refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. < 60%). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR, international normalized ratio.

12.5% 정도로 알려져 있고[16], 3점 이상이면 중증출혈의 빈도가 3.74% 정도나 되어 항응고 치료에 따른 손익을 신중히 고려해야 한다. 그러므로 항응고 치료시 교정이 가능한 출혈 위험인자는 적극적으로 교정해야 하며, 와파린을 사용하는 경우 불안정한 INR을 보이거나 와파린과 상호작용을 일으켜 출혈성향을 증가시키는 약제 사용이 불가피한 경우는 새로운 경우 항응고제를 대안으로 사용할 수 있다. 또한 고혈압, 뇌졸중 및 고령은 뇌졸중의 위험인자이면서 출혈위험인자이기도 하여 서로 중복이 되므로 실제 임상에서 항혈전 치료를 고려할 때 CHA₂DS₂-VASc 점수가 높아질수록 출혈의 위험성도 높아지는 경우가 있어 주의를 요한다.

새로운 경구 항응고제들을 사용한 연구 결과

Dabigatran versus warfarin: the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY)

RE-LY 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자를 가진 비관막성 심방세동 환자를 대상으로 두 가지 용량의 다비가트란 (110 mg 1일 2회 또는 150 mg 1일 2회)과 와파린(목표 INR 2-3)의 심뇌혈관질환 예방 효과를 비교하였다[4]. 허혈성 뇌졸

중은 와파린군에서 1.20%, 다비가트란 110 mg군에서 1.34%로 유의한 차이가 없었으나(relative risk [RR], 1.11; 95% confidence interval [CI], 0.89-1.40, $p = 0.35$), 다비가트란 150 mg군에서는 0.92%로 유의하게 낮았다(RR, 0.76; 95% CI, 0.60-0.98; $p = 0.03$). 출혈성 뇌졸중은 와파린군에서 0.38%, 다비가트란 110 mg군에서 0.12% (RR, 0.31; 95% CI, 0.17-0.56; $p < 0.001$), 다비가트란 150 mg군에서 0.10% (RR, 0.26; 95% CI, 0.14-0.49; $p < 0.001$)로 두 가지 용량의 다비가트란군 모두에서 와파린군에 비해 유의하게 낮았다. 요약하면 CHADS₂ 점수 1점 이상인 비판막성 심방세동 환자에서 와파린군에 비해 다비가트란 110 mg군은 뇌졸중 및 전신색전증의 발생은 비슷하면서 중증출혈의 발생은 유의하게 적었고(RR, 0.80; 95% CI, 0.69-0.93; $p = 0.003$), 다비가트란 150 mg군은 뇌졸중 및 전신색전증의 발생은 유의하게 적었으며 중증출혈은 비슷하였다(RR, 0.93; 95% CI, 0.81-1.07; $p = 0.31$).

Rivaroxaban versus warfarin: rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF)

ROCKET AF 임상시험은 뇌졸중의 위험이 중등도 이상인 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 리바록사반과 와파린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방 효과를 비교하였다[5]. 요약하면 CHADS₂ 점수 2점 이상인 중등도 이상의 위험도를 가진 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증 예방에 대해 리바록사반은 와파린에 비해 열등하지 않았으며(1.7% versus 2.2%, hazard ratio [HR] 0.79; 95% CI, 0.66-0.96; $p < 0.001$ for noninferiority) 임상적으로 유의한 출혈의 발생도 차이가 없었다(14.9% versus 14.5%, HR 1.03; 95% CI, 0.96-1.11; $p = 0.44$). 단, 출혈성 합병증 중에서 리바록사반군은 와파린군에 비해 출혈성 뇌졸중(0.26% versus 0.44%, HR 0.59; 95% CI 0.37-0.93; $p = 0.024$), 두개내출혈(0.7% versus 0.5%, HR, 0.67; 95% CI 0.47-0.93; $p = 0.02$) 및 중증출혈 등은 유의하게 적었으나(0.5% versus 0.2%, HR, 0.50; 95% CI 0.31-0.79; $p = 0.003$), 위장관출혈은 더 많았다(3.3% versus 2.2%, $p < 0.001$).

Apixaban versus aspirin: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES)

AVERROES 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자를 가진 심방세동 환자 중 와파린 치료가 부적합한 환자를 대상으로

아픽사반과 아스피린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방 효과를 비교하였다[6]. 뇌졸중 및 전신색전증의 연간 발생률은 아픽사반군에서 아스피린군보다 유의하게 적었고(1.6% vs. 3.7%; HR, 0.45; 95% CI, 0.32-0.62; $p < 0.001$), 중증출혈은 유의한 차이가 없었다(1.4% vs. 1.2%; HR, 1.13; 95% CI, 0.74-1.75; $p = 0.57$). 요약하면 와파린 치료가 적합하지 않은 심방세동 환자에서 아스피린에 비해 아픽사반은 출혈성 부작용 발생은 유사하였으나, 뇌졸중 및 전신색전증, 허혈성 뇌졸중의 발생은 유의하게 줄었다.

Apixaban versus warfarin: apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE)

ARISTOTLE 임상시험은 한 가지 이상의 위험인자를 가진 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 아픽사반과 와파린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방 효과를 비교하였다[7]. 일차 결과 변수의 연간 발생률은 와파린군은 1.60%, 아픽사반군은 1.27% (RR, 0.79; 95% CI, 0.66-0.95; $p < 0.001$ for noninferiority; $p = 0.01$ for superiority)로 비열등성 및 우월성 검증에서 모두 아픽사반군이 효과적임이 확인되었다. 요약하면 CHADS₂ 점수 1점 이상인 비판막성 심방세동 환자에서 아픽사반은 와파린에 비해 우월한 뇌졸중 및 전신색전증 예방 효과를 보였으며, 중증출혈(2.13% versus 3.09%, HR 0.69; 95% CI, 0.60-0.80; $p < 0.001$), 출혈성 뇌졸중(0.24% versus 0.47%, HR 0.51; 95% CI, 0.35-0.75; $p < 0.001$), 두개내출혈(0.33% versus 0.80%, HR 0.42; 95% CI, 0.30-0.58; $p < 0.001$) 등의 발생도 더 낮았다.

Edoxaban versus warfarin: the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)

ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험은 중등도 및 고도의 뇌졸중 위험을 가진 심방세동 환자를 대상으로 두 가지 용량의 에독사반(고용량: 60 mg/일, 저용량: 30 mg/일)과 와파린의 뇌졸중 및 전신색전증 예방 효과를 비교하였다[8]. 일차 결과 변수의 연간 발생률은 와파린군 1.50%, 고용량 에독사반군 1.18% (HR, 0.79; 97.5% CI, 0.63-0.99; $p < 0.001$ for noninferiority), 저용량 에독사반군 1.61% (HR, 1.07; 97.5% CI, 0.87-1.31; $p < 0.005$ for noninferiority) 등으로 비열등성이 확인되었으며, 중증출혈의 연간 발생률은 와파린군 3.43%에 비하여 고용량 에독사반군 2.75% (HR, 0.80; 95% CI, 0.71-0.91; $p < 0.001$) 및 저용량 에독사반군 1.61% (HR, 0.47; 95% CI, 0.41-0.55; $p <$

0.001)로 두 가지 용량 모두에서 적었다. 요약하면 에독사반은 두 가지 용량 모두에서 와파린에 비하여 효과는 비열등하고 출혈성 합병증은 훨씬 적었다.

이상으로 새로운 경구 항응고제를 이용한 임상연구 결과를 요약하면, 새로운 경구 항응고제들은 용량 및 제제에 따라 뇌졸중 예방 효과는 INR이 잘 조절된 와파린 치료에 비하여 우수하거나 동등한 반면 출혈성 합병증의 빈도는 비슷하거나 적은 결과를 보였다[17]. 그러므로 INR이 잘 조절되지 않거나 출혈성 합병증의 기왕력이 있거나 뇌졸중의 2차 예방에는 새로운 경구 항응고제가 대안이 될 수 있다.

항응고 치료가 부적합 경우 대안으로서의 항혈소판 치료

Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE A)

ACTIVE A 임상시험은 한 가지 이상의 뇌졸중 위험인자가 있는 심방세동 환자에서 와파린 항응고 치료가 부적합한 경우를 대상으로 하여 아스피린(75-100 mg/일) 단독요법과 아스피린 및 클로피도그렐(75 mg/일) 병용요법 간에 심뇌혈관 질환 예방 효과를 비교하였다[18]. 뇌졸중 발생률이 병용요법군에서 2.4%로 아스피린군의 3.3%보다 유의하게 낮았다(RR 0.72; 95% CI, 0.62-0.83; $p < 0.001$). 그러나 연간 주요 출혈의 발생률은 병용요법군에서 2.0%로 아스피린군 1.3%에 비하여 유의하게 높아(RR 1.57; 95% CI, 1.29-1.92; $p < 0.001$), 두 군 간에 주요 심혈관사건과 주요 출혈을 합친 순수이득(net clinical benefit)에는 차이가 없었다(RR 0.97; 95% CI, 0.89-1.06; $p = 0.54$).

이미 기존의 연구에서 항혈전 치료가 심방세동 환자의 뇌졸중 위험을 줄이는데 있어, 와파린 치료는 62%, 아스피린은 22% 정도 발생을 줄이는 것으로 알려져 있으며[19], 추가적으로 와파린은 아스피린에 비해 45% 정도 더 줄일 수 있고[20], 75세 이상인 고령의 심방세동 환자에서도 항응고 치료가 아스피린보다 우월한 효과를 보인다는 연구결과가 발표되었다[21]. 그러나 현실적으로는 항응고 치료가 적합하지 않은 경우 항혈소판제재를 대안으로 사용할 수밖에 없다. ACTIVE A 임상연구 결과를 보면 아스피린 단독요법과 아스피린 및 클로피도그렐 병용요법 중 어느 편이 유리할지 판단하기 어렵지만, 출혈성 합병증의 위험이 적은 경우에는 병용요법을 대안으로 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

국내 권고사항의 요약 및 추가

여기서는 KHRS에서 2015년에 제시한 항혈전 치료에 대한 권고사항을 요약하고, 이후 임상에 새로이 적용된 새로운 경구용 항응고제인 에독사반에 관한 내용을 추가 요약하였다.

1. 뇌졸중 위험도 평가에 CHA_2DS_2 -VASc 점수를 사용하도록 권장한다.

1-1. 특히, 저위험군 및 중등도 위험군(과거 $CHADS_2$ 점수로 0-1점)에서는 적절한 항혈전 치료를 위해서 CHA_2DS_2 -VASc 점수를 사용하여 평가한다.

1-2. CHA_2DS_2 -VASc 점수가 1점 및 그 이상인 경우는 항혈전 치료로써 새로운 경구 항응고제들(NOAC's) 혹은 와파린을 사용한 항응고 치료를 우선적으로 고려해야 한다.

1-3. CHA_2DS_2 -VASc 점수가 0점인 경우는 항혈전 치료를 권장하지 않는다.

1-4. 다른 위험인자가 없고 여성만이 유일한 위험인자일 때는 CHA_2DS_2 -VASc 점수 0점으로 계산한다.

ESC 2012 권고안에서는 CHA_2DS_2 -VASc 점수에 따라 2군으로 나누어 1점 및 그 이상인 경우 새로운 경구 항응고제들의 사용을 선호하고 대안으로 와파린을 사용할 수 있으며, 0점인 경우 항혈전 치료를 하지 않는다. APHRS 2013 권고안에서는 CHA_2DS_2 -VASc 점수에 따라 3군으로 나누어 2점 이상인 경우 새로운 경구 항응고제들이나 와파린을 사용해 항응고 치료를 하고, 1점인 경우 새로운 경구 항응고제들 중 다비가트란과 아픽사반을 권장하며 리바룩사반과 와파린은 대안으로 사용하며, 0점인 경우 항혈전 치료를 하지 않는 것으로 되어 있다. 리바룩사반은 ROCKET AF 임상시험에서 $CHADS_2$ 점수 2점 이상인 환자를 대상으로 하였으므로 CHA_2DS_2 -VASc 점수 1점인 경우에는 대안으로 사용이 권고되었다. 2014 AHA/ACC/HRS 권고안에서는 비판막성 심방세동에서 CHA_2DS_2 -VASc 점수 1점인 경우 항혈전 치료를 하지 않거나, 항응고 치료(새로운 경구 항응고제나 와파린) 혹은 아스피린을 고려할 수 있다.

2. 원칙적으로 항응고 치료는 CHA_2DS_2 -VASc 점수 1점 이상인 환자에 사용한다. 그리고 와파린은 아래의 경우 사용한다.

2-1. 판막 치환술을 한 경우나 류마치스성 판막질환인 경우 사용한다.

2-2. 비판막성 심방세동의 경우 출혈성 합병증이 없고 INR이 잘 조절되는 경우 사용한다.

INR이 잘 조절되는 경우(good control)는 time in therapeutic

range (TTR)가 65.5-72.6%, 매우 잘 조절되는 경우(excellent control)는 TTR이 72.6% 이상인 경우로 한다.

3. 와파린 치료시 적정 INR

3-1. INR의 적정범위는 2-3으로 한다.

3-2. TTR은 최소한 60% 이상으로 유지되어야 뇌출혈의 합병증을 최소화하면서 허혈성 뇌졸중을 효과적으로 예방할 수 있다.

APHRS 2013 권고안에서는 뇌출혈 및 심각한 출혈성 합병증을 최소화 하면서 허혈성 뇌졸중을 효과적으로 예방하기 위해 아시아인에서 70세 이상인 경우 INR 1.6-2.6을 적정범위로 권고하고 있다.

4. 항응고 치료를 할 수 없는 경우 아스피린 혹은 아스피린과 클로피도그렐 병용요법을 고려할 수 있다.

5. 항응고제와 항혈소판제제를 함께 사용할 수 있는 경우는 아래와 같다.

5-1. 적절한 항응고 치료에도 불구하고 혈전색전증이 발생하는 경우

5-2. 비색전성 뇌졸중이 발생해 항혈소판 치료를 병용해야 할 필요가 있는 경우

5-3. 허혈성 심장질환이 함께 있는 경우

5-4. 스텐트 시술을 받은 경우

6. 와파린에서 새로운 경구 항응고제들(NOAC's)로 바꾸는 경우 및 주의사항

6-1. 와파린에 의해 INR이 안정적으로 치료 범위(2.0-3.0)에서 유지되는 경우 새로운 경구 항응고제로 바꿀 필요는 없다.

6-2. 항응고 치료를 하여야 하는 환자 중 와파린에 과민 반응, 금기 및 INR을 적정 치료 범위 내에서 충분히 유지할 수 없는 환자, 혹은 INR이 적절히 유지되는 상태에서 뇌출혈이 발생한 환자에서 새로운 경구 항응고제 사용을 권장한다.

6-3. 다비가트란(Dabigatran) 사용시에는 150 mg 하루 2번 사용이 권장되고, 110 mg 하루 2번 사용은 다음과 같은 경우에 권장된다.

- 80세 이상의 고령, 약물 상호작용이 있는 약제의 동시 사용(예, verapamil), 출혈의 위험성이 높은 경우 (HAS-BLED 점수 ≥ 3) 혹은 신기능 장애(CrCl 30-49 mL/min) 등이 있는 경우이다.

- 단, CrCl 15-30 mL/min인 경우는 다비가트란 75 mg 을 사용할 수 있다(현재 국내 제형 없음).

6-4. 리바록사반(Rivaroxaban) 사용시에는 20 mg 하루 1

번 사용이 권장되고, 15 mg 하루 1번 사용은 다음과 같은 경우에 권장된다.

- 출혈의 위험성이 높은 경우(HAS-BLED 점수 ≥ 3) 혹은 신기능 장애(CrCl 15-49 mL/min) 등이 있는 경우이다.

6-5. 아픽사반(Apixaban) 사용 시에는 5 mg 하루 2번 사용이 권장되고, 2.5 mg 하루 2번 사용은 다음과 같은 경우에 권장된다.

- 신기능 장애(CrCl 30-49 mL/min)

- 다음 세 가지 조건 중 2개 이상을 갖고 있는 경우

• 80세 이상의 고령, 체중 60 kg 이하 혹은 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상

6-6. 에독사반(Edoxaban) 사용 시에는 60 mg 하루 1번 사용이 권장되고, 30 mg 하루 1번 사용은 다음과 같은 경우에 권장된다.

- 신기능 장애(CrCl 15-49 mL/min), 체중 60 kg 이하 혹은 P-glycoprotein 대사에 관계되는 약제를 병용하는 경우

6-7. 새로운 경구 항응고제를 사용하기 전에 신기능(CrCl) 평가가 이루어져야 하며, 정상(CrCl ≥ 80 mL/min) 및 경도 신기능 장애(CrCl 50-79 mL/min)에서는 매년, 중등도 신기능 장애(CrCl 30-49 mL/min)에서는 일년에 2-3회 정도의 평가가 이루어져야 한다.

6-8. 새로운 경구 항응고제는 심한 만성 신기능 장애(CrCl < 15 mL/min)가 있는 환자에서는 사용해서 안 된다.

7. 출혈성 합병증이 예상되는 침습적 시술이나 수술이 예정된 환자에서 항응고 치료

7-1. 와파린 사용시 수술 또는 시술 24시간 이내에 INR을 측정하여 1.5 이하인지 확인하여야 하고, 수술 후 지혈이 확인되고 수술자가 인정하는 경우 수술 후 1일째부터 와파린을 다시 투여한다.

7-2. 다비가트란 사용시 신기능이 50 mL/min 이상이면 출혈 저위험에서 시술 전 1일(2회 복용) 중단하고 출혈 고위험인 경우 시술 전 2-3일(5회 복용) 중단한다. 신기능이 30-50 mL/min 미만이면 출혈 저위험에서 시술 전 2일 중단하고 출혈 고위험인 경우 시술 전 3-4일(7회 복용) 이상 중단한다.

7-3. 리바록사반 사용시 신기능이 30 mL/min 이상이면 출혈 저위험에서 시술 전 1일 중단하고 출혈 고위험인 경우 시술 전 2일 중단한다. 신기능이 30 mL/min 미만이면 출혈 저위험에서 2일 전 중단하고 출혈 고위험인 경우 2일

이상 중단한다.

7-4. 아픽사반 사용시 신기능이 30 mL/min 이상이면 출혈 저위험에서 시술 전 1일 중단하고 출혈 고위험인 경우 시술 전 2일 중단한다. 신기능이 30 mL/min 미만이면 출혈 저위험에서 시술 전 2일 중단하고 출혈 고위험인 경우 2일 이상 중단한다.

와파린의 경우 혈전색전증 고위험군에서는 수술 전 경정맥 항응고제 투여 (bridge therapy)를 고려할 수 있다. 그러나 새로운 경구 항응고제의 경우는 수술 전 경정맥 항응고제 투여가 필요치 않다. 새로운 경구 항응고제의 경우 적절한 길항제가 없으므로 주의를 요한다.

8. 발작성 심방세동(paroxysmal AF) 환자의 뇌졸중 및 혈전색전증의 치료는 지속성 심방세동(persistent AF)과 동일하게 치료한다. 뇌졸중의 빈도는 양자 모두 유의한 차이가 없다.

9. 계획된 제세동(elective defibrillation) 및 고주파 도자절제술에서 항응고 치료

9-1. 48시간 이상 지속되거나 발생 시간을 알 수 없는 심방세동 환자에서 동율동 전환을 위한 전기적 제세동(elective direct current cardioversion)시 혈전색전증의 위험을 줄이기 위해 제세동 전 3-4주, 후 4주 동안 와파린을 이용한 항응고 치료(INR 2.0-3.0)가 권장된다.

9-2. 48시간 이상 지속되거나 발생 시간을 알 수 없는 심방세동 환자에서 고주파 도자절제술시 혈전색전증의 위험을 줄이기 위해 시술 전 3주, 시술 후 2개월 동안 와파린을 이용한 항응고 치료(INR 2.0-3.0)가 권장된다.

9-3. 현재 심방세동 환자에서 제세동 및 고주파 도자절제술 전후에 새로운 경구 항응고제의 사용에 관한 자료는 제한적이지만 사용이 가능하다.

다비가트란을 사용한 아집단 분석(subgroup analysis of RE-LY trial)에서 3주 이상 복용한 경우 혈전색전증의 빈도가 제세동 후 첫 30일 동안 높지 않았으며, ROCKET-AF 및 ARISTOTLE 연구의 아집단분석에서도 같은 결과를 보여 새로운 경구 항응고제를 3주 이상 규칙적으로 복용한 경우는 전기적 심방제세동이 가능하다[22]. 이외에도 도자절제술과 관련하여 새로운 경구 항응고제들을 사용한 연구들이 진행 중이며, 사용 가능한 방향으로 개정될 가능성이 높다.

10. 심방조동(atrial flutter)의 경우 심방세동에 준하여 항혈전 치료를 시행한다.

아시아인에서 와파린 및 새로운 경구 항응고제를 사용한 뇌졸중 예방 및 출혈성 합병증의 차이점

Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in asians and non-Asians with atrial fibrillation

RE-LY 임상시험 대상자인 전체 18,113명 중 아시아 10개국 2,782명(15%) 및 나머지 34개국 15,331명에서 각각 다비가트란 및 와파린 치료에 따른 출혈성 뇌졸중 및 중증출혈의 빈도에 차이가 있는지 사후분석(post hoc analysis)을 시행하였다[23]. 아시아인에서 다비가트란 110 mg군 및 150 mg군은 모두 와파린군에 비하여 출혈성 뇌졸중의 빈도가 유의하게 적었으며(DE [dabigatran] 110 versus warfarin HR, 0.15; 95% CI, 0.03-0.66 and DE 150 versus warfarin HR, 0.22; 95% CI, 0.06-0.77), 중증출혈의 빈도도 유의하게 적었다(warfarin 3.82% per year, DE 110 2.22% per year, and DE 150 2.17% per year). 그러나 비아시아인(non-Asians)에서는 이러한 차이가 없었다.

Factor Xa inhibitors versus warfarin: subgroup analysis on ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE-AF trials

아시아인에서 리바록사반, 아픽사반 및 에독사반을 와파린과 비교하여 출혈성 합병증 빈도에 차이가 있는지 별도로 분석한 연구 결과는 아직 없으나, ROCKET-AF, ARISTOTLE 및 ENGAGE-AF 임상연구에서 아시아인만 모아서 시행한 아집단분석(subgroup analysis) 결과를 보면 아시아인에서는 와파린에 비하여 중증출혈의 빈도가 유의하게 적음을 알 수 있다[7,24].

와파린을 사용한 항응고 치료시 두개내출혈의 빈도가 백인에 비하여 흑인은 2.05배, 히스패닉은 2.06배 높으며, 아시아인에서는 이보다 훨씬 높은 4.1배나 된다는 연구 결과가 있으며[25], 출혈성 뇌졸중도 약 2.4배 정도 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 배경으로 APHRS 2013 권고안에서는 아시아인에서 70세 이상인 경우 INR 1.6-2.6을 적정범위로 권고하고 있다. 그러므로 항응고 치료에 있어 뇌졸중 예방과 치료로 인한 출혈성 합병증 간의 손익을 적절히 고려해야 하는데 아시아인에 있어서는 새로운 경구 항응고제들이 출혈성 합병증의 발생이 적어 유리할 가능성이 더 높아 향후 발표되는 연구 결과에 주목할 필요가 있다.

새로운 경구 항응고제와 관련된 최근 문제점들

새로운 경구 항응고제가 임상에 널리 사용되면서 비판막성 심방세동을 어떻게 정의할 것인지에 대하여 권고안마다 약간의 차이가 있어왔다. 최근에는 비판막성 심방세동을 기계인공판막(mechanical prosthetic valve)이나 중등도 이상의 승모판 협착증(moderate to severe mitral stenosis)이 없는 심방세동을 의미하는 것으로 정의하게 되었다[22]. 이는 새로운 경구 항응고제에 대한 임상경험이 쌓이면서 적용 범위가 넓어진 결과라 할 수 있다.

신기능 장애가 있는 경우 새로운 경구 항응고제 사용에 각별히 주의를 요하는데, 초기에는 크레아티닌 청소율(CrCl)이 30 mL/min 이하면 금지했으나, 근자에는 15 mL/min 이하로 다소 낮아졌다. 그리고 와파린에 비하여 약제간 상호작용이 훨씬 적은 것이 큰 장점이지만, 새로 나온 약제들만큼 아직 상호작용이 밝혀지지 않은 경우도 많아 사용시 주의를 요한다.

새로운 경구 항응고제 사용에서 가장 심각한 부작용인 출혈에 대하여는 아직 와파린처럼 항길항제를 손쉽게 사용할 수 할 수 없다는 단점이 있다. 그러나 최근에는 다비가트란의 길항제인 이다루시주맙(idarucizumab)이 개발되어 임상에 사용되어 좋은 효과를 보고하였으며[26], 혈액응고인자 Xa억제제인 리바록사반, 아픽사반 및 에독사반 등의 길항제인 안텍사넷(andexanet)도 3상 시험 중으로 그 효과가 기대되고 있으며, 항응고제들에 대하여 보다 넓은 작용기전을 가져 범용으로 사용될 수 있는 약제로는 아리파진(aripazine)이 개발되어 2상 시험단계에 와있다[27].

결 론

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 위한 항혈전 치료는 매우 중요하며, 그 방법 및 시행 유무는 환자 개인에 대한 개별화된 고려가 최우선시 되어야 한다. 두개내출혈, 출혈성 뇌졸중 및 중증출혈 등의 심각한 출혈성 합병증을 최소화하기 위해 적절한 항혈전 치료 방법을 선택해야 하므로 기존의 CHADS₂ 점수보다는 CHA₂DS₂-VASc 점수를 이용할 것을 권장하며, HAS-BLED 출혈위험 점수는 출혈성 합병증을 예측하는 손쉬운 방법으로 항혈전 치료의 손익을 고려할 때 이용할 수 있다. CHA₂DS₂-VASc 점수 0점은 항혈전 치료가 필요치 않고, 2점 이상인 경우는 항응고 치료가 필요하다. CHA₂DS₂-VASc 점수 1점인 경우 논란의 여지는 있지만 항응고

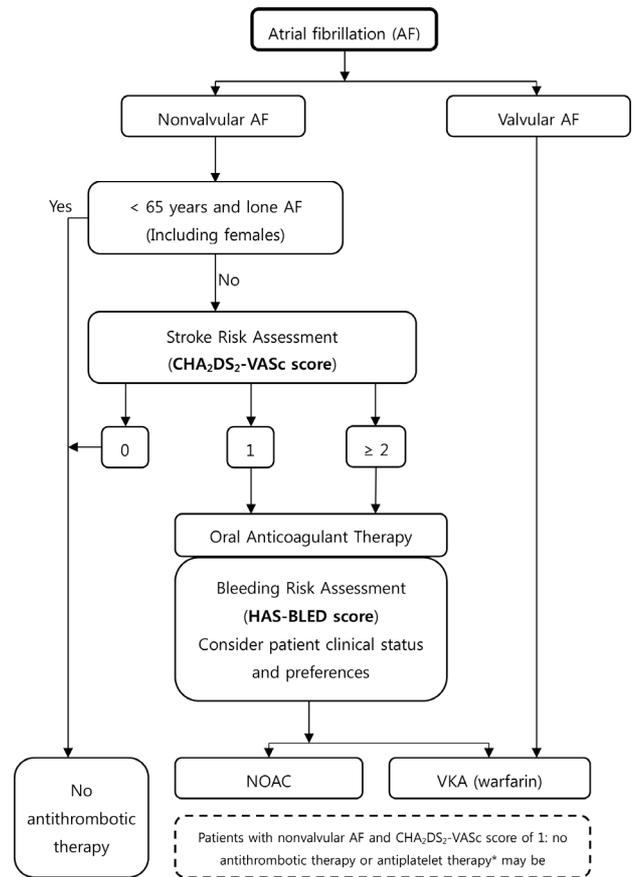


Figure 1. The algorithm of antithrombotic therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation. NOACs, new oral anti-coagulants; VKA, vitamin K antagonist; solid-line box, recommended option; dotted-line box, alternative option; *, aspirin, clopidogrel or both.

고 치료를 권장하며, 경우에 따라 항혈소판제제를 사용하거나 항혈전 치료를 하지 않을 수도 있다(Fig. 1). 특히 항응고 치료시 새로운 경구 항응고제들은 기존의 와파린 치료에 비하여 고유의 장점이 있으므로 환자에게 편익이 있다면 고려해야 한다.

중심 단어: 비판막성 심방세동; 항혈전 치료; 새로운 경구 항응고제

REFERENCES

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.

- Eur Heart J 2012;33:2719-2747.
2. Park JM, Hong KS, Han SW, et al. Focused update on primary stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke. *Korean J Stroke* 2012;14:106-115.
 3. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-698.
 4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
 5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
 7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
 8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
 9. Jung BC, Kim NH, Nam GB, et al. The Korean Heart Rhythm Society's 2014 statement on antithrombotic therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation: Korean Heart Rhythm Society. *Korean Circ J* 2015;45:9-19.
 10. The writing group of clinical practice guideline for stroke. *Clinical Practice Guideline for Stroke*. 1st ed. Seoul: Clinical Research Center for Stroke, 2009.
 11. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
 12. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-136.
 13. Ogawa S, Aonuma K, Tse HF, et al. The APHRS's 2013 statement on antithrombotic therapy of patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2013;29:190-200.
 14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071-2104.
 15. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
 16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
 17. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
 18. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
 19. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
 20. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.
 21. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
 22. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
 23. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44:1891-1896.
 24. Lip GY, Wang KL, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients with atrial fibrillation: time for a reappraisal. *Int J Cardiol* 2015;180:246-254.
 25. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
 26. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-520.
 27. Husted S, Verheugt FW, Comuth WJ. Reversal strategies for NOACs: state of development, possible clinical applications and future perspectives. *Drug Saf* 2016;39:5-13.