

RESEARCH UPDATE

새로운 경구용 항응고제 중에 어떤 약이 가장 안전한가?: 위장관 출혈을 기준으로

정경원, 박무인

고신대학교 의과대학 내과학교실

Which of the Direct Oral Anticoagulants Is the Safest?: Based on Gastrointestinal Bleeding

Kyoungwon Jung and Moo In Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Article: Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-based Study (*Gastroenterology* 2017;152:1014-1022.e1)

요약: 고령화의 진행으로 우리나라에서도 비판막성 심방세동(non-valvular atrial fibrillation) 환자가 점차 증가하였고, 이는 임상에서 흔히 접하는 질환이 되었다. 심방세동은 지속성 심장 부정맥 중에서 가장 흔하며, 성인 인구의 약 3%에 이를 것으로 추정되고 있고, 사망, 허혈성 뇌졸중, 입원, 삶의 질 저하, 좌심실 기능 저하 및 인지 장애를 흔히 일으키는 것으로 알려져 있다.¹ 비타민 K 비의존 경구 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants)로도 불리는 새로운 경구용 항응고제(direct oral anticoagulant [DOAC] agent)는 최근 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중과 전신 색전증에 대한 예방 효과가 와파린과 비교하였을 때 적어도 같거나 큰 것으로 나타났다.² 또한 DOAC는 와파린과 다르게 용량이 고정되어 있고, 이에 대한 모니터링이 필요 없는 간편함 때문에 최근 사용이 급속도로 증가하고 있다. 하지만 무작위 대조군 연구, 관찰 연구, 체계적 고찰 등에서 와파린과 비교해서 위장관 출혈에 대한 위험도를 25-30% 정도 증가시키는 것으로 나타나 DOAC의 안전성에 대한 문제가 새롭게 등장하고 있다.^{2,3}

이에 Abraham 등⁴은 현재 사용되는 세 가지 DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) 약제 간의 위장관에 대한 안전성을 1대 1로 비교하였고, 75세 이상의 노인에서의 안전성에 대해서도 함께 분석을 시행하였다. 약 5년간 DOAC를 처방받은 372,380명의 환자 중에서 제외 기준에 포함되지 않은 총 43,303명에 대해서 추적 관찰을 시행하였다. 세 가지 약제에 대한 위장관 안전성을 확인하기 위해서 다른 변수들의 차이를 조절하여 비교하는 1대 1 경향 점수 대칭 코호트(one-to-one propensity score matched cohort)로 직접 비교하였다. 최종 비교 대상은 apixaban군과 dabigatran군이 13,084명, apixaban군과 rivaroxaban군이 13,130명 그리고 rivaroxaban군과 dabigatran군이 31,574명이었다. 각각의 비교군에서 경향 점수 대칭 이후에는 사회 경제적인 특징, 동반 질환, 약물 위험인자 등과 같은 모든 기본적인 특성에서 두 군 간의 차이가 표준편차 10% 미만으로 확인되었다. 결과를 살펴보면, dabigatran군보다 rivaroxaban군에서 위장관 출혈이 더 빈번하게 발생한다는 것을 관찰(위험 비[hazard ratio, HR] 1.20, 95% 신뢰 구간[confidence interval, CI] 1.00-1.45)하

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박무인, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea.
Tel: +82-51-990-5205, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

였으나, apixaban군은 dabigatran군(HR 0.39, 95% CI 0.27-0.58; $p<0.001$)이나 rivaroxaban군(HR 0.33, 95% CI 0.22-0.49; $p<0.001$)에 비해서 위장관 출혈 위험이 낮은 것으로 확인되었다. 이러한 위장관 출혈은 75세 이상의 고령에서, DOAC 각각의 군에서 그 발생률이 증가하는 것으로 나타났지만, apixaban군은 초고령 환자군에서도 dabigatran군(HR 0.45, 95% CI 0.29-0.71)이나 rivaroxaban군(HR 0.39, 95% CI 0.25-0.61)에 비해서 위장관 출혈 위험이 낮은 것으로 확인되었다. 이러한 위장관 출혈이 발생하는 중앙기간 값은 apixaban군이나 rivaroxaban군에서는 90일 이내에, dabigatran군에서는 120일 이내로 확인되었다. 결론적으로 apixaban은 전체 연령대와 모든 연령대에서 가장 양호한 위장관 안전성을 갖는 것으로 확인되었고, rivaroxaban군은 가장 안전하지 않은 것으로 나타났다. 또한 연령이 증가할수록 위장관 출혈의 발생이 증가하였고, 특히 75세 이상의 환자에서 가장 높은 위험도를 보였다.

해설: 심방세동 환자에서 대표적인 비타민 K 길항제로 알려져 있는 와파린은 뇌졸중 예방의 기본 약제로서 뇌졸중의 위험성을 64%가량 감소시켰다.⁵ 이 약제는 간에서 합성되는 혈액응고인자 II, VII, IX, X을 모두 억제하여 혈액응고과정의 내인성 및 외인성 경로를 비특이적으로 억제하는 약이지만, 개개인의 대사과정이나 혈청단백과의 결합 능력 차이로 인해 약물 농도를 예측하기 어렵고, 안전 농도의 범위가 좁아서 자주 혈액 검사를 하여 약물 농도를 조절해주어야 한다.¹ 또한 수많은 약물과의 상호작용이나 음식과의 상호작용으로 인해서 주의가 필요하다.⁶ 2003년 이후 직접적인 트롬빈 억제제인 dabigatran⁷과 직접적인 응고인자 Xa 억제제인 rivaroxaban,⁸ apixaban,⁹ edoxaban¹⁰ 등이 개발되었다. 이들 약제는 예측 가능한 약 역동학을 가지고 있고, 투여 후 비교적 빠른 작용을 보여 혈중농도 측정이 불필요하며, 다른 약물이나 음식과의 상호작용이 없고, 약을 중단한 이후에 비교적 빠른 시간 내에 약물 효과가 사라지는 장점이 있다.¹¹

2003년 이후 앞에서 언급한 DOAC의 여러 제제들이 개발되면서 비판적 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 효과에 관한 무작위 배정 임상 시험이 실시되었다. 이는 기존 약제인 아스피린 혹은 클로피도그렐 및 와파린 등과 비교하였을 때 뇌졸중 예방 효과에서 열등하지 않거나 우수하고, 심각한 출혈 합병증은 적거나 비슷한 것으로 발표되었다.¹²⁻¹⁵ 하지만 최근에는 본 연구와 같이 뇌졸중 예방 효과나 심각한 주요 출혈 부작용과 더불어 위장관 출혈 합병증에 대한 연구 또한 많이 진행되고 있다. 물론 위장관 출혈은 치명적일 수도 있는, 임상적으로 심각한 합병증일 수 있다. 그러나 일반적으로 급성 뇌졸중이나 두개내 출혈과 동일시 할 수는 없다. 따라서 뇌졸중 위험

감소와 출혈 위험 증가의 균형을 반영하여 다양한 유효성 및 안전성 분석 결과가 시도되었다. Eckman 등¹⁶의 연구에 따르면, 경구 항응고제를 시작하기 위한 뇌졸중의 역치를 평가하기 위해서 두개내 출혈에 대한 항응고제 연관 위험과 허혈성 뇌졸중 감소 사이의 균형에 근거한 접근법인 티핑포인트(tipping point) 분석을 제안하였다. 결과적으로 DOAC로 인한 뇌졸중 위험은 연간 0.9% 이상인 반면, 와파린의 경우에는 연간 1.7%로 확인되었다.

앞서 요약한 연구의 저자들은 이 논문을 보고하기 이전에 이미 동일한 환자 집단을 기반으로 DOAC의 뇌졸중, 전신 색전증의 예방, 심각한 주요 출혈 부작용 그리고 위장관 출혈 합병증에 대해서 직접적으로 비교한 결과를 발표했다. 특히 뇌졸중이나 전신 색전증의 예방 효과는 DOAC 약제들 간에 차이가 없었으며, DOAC를 선택하는 데 있어 안전성이 더욱 중요한 역할을 할 수 있다고 주장하며, 그 결과들을 발표하였다. 그들의 분석에 따르면 rivaroxaban은 dabigatran 및 apixaban에 비해 두개내 출혈을 포함한 심각한 주요 출혈의 위험성이 통계적으로 의미 있게 증가하면서 안전성이 가장 낮은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 출혈 위험도를 임상에서 쉽게 예측하기 위해 고안된 HAS-BLED 출혈 위험 점수(HAS-BLED bleeding risk score, 고혈압, 신장 혹은 간기능 이상, 뇌졸중 혹은 출혈 기왕력, 불안정한 INR [international normalized ratio], 65세 이상, 약제나 알코올 복용을 고려한 점수)에 따른 출혈 위험이 낮은 환자(0-2점)에서부터 출혈 위험이 높은 환자(3점 이상)까지 일관된 결과를 보였다.^{3,4,17,18}

이 연구에서는 임상에서 자주 사용되는 세 가지 DOAC 약제에 대한 각각의 위장관 출혈 발생 위험도를 직접 비교하였다. 위장관 출혈의 입장에서 세 가지의 DOAC 중에서 apixaban은 가장 안전한 약제이며, rivaroxaban은 가장 위험성이 높은 약제로 확인되었다. Apixaban과 rivaroxaban 또는 dabigatran과 관련된 위장관 출혈의 절대적인 위험도 감소는 위해가 나타날 수 있는 필요한 수인 Number Needed to Harm에서 확인된다. Apixaban의 경우 100명에서 1명의 위장관 출혈이 발생한다면, rivaroxaban군과 dabigatran군의 Number Needed to Harm은 각각 45명과 74명으로, apixaban과 비교하여 출혈 위험이 높은 것으로 나타났다. 이러한 출혈은 연령이 증가할수록 위험도가 증가하는 것으로 나타났지만, apixaban의 경우는 75세 이상의 고령에서 가장 안전한 약제로 확인되었다. 위장관 출혈이 발생할 때까지의 시간을 분석해보면, 모든 DOAC군에서 첫 번째 위장관 출혈은 약제 투약 후 120일 이내에 발생하는 것으로 나타났다. 특히 첫 번째 위장관 출혈 발생까지의 평균 시간은 apixaban군과 rivaroxaban군에서 가장 짧았으며(90일 미만), dabigatran군에서 약간 더 길었다(120일 미만). 향후 다른 연구자들의 연구로 이리

한 결과가 다시 확인된다면 향후 DOAC를 처방하는 데 있어 환자의 적응증, 연령 및 항응고 요법의 선호도에 따라 치료를 개별화하는 임상 결정을 내릴 때 도움이 될 것으로 판단된다.

이 연구는 apixaban을 처방받은 6,000명 이상의 환자를 포함한 여러 DOAC군 간의 직접적인 비교를 시행한 연구로 평가할 수 있겠다. 연구에 등록된 환자들은 미국 내 사보험이 적용된 미국 성인 환자를 대상으로 시행하였고, 1대 1 경향 점수로 매칭된 하위 코호트와 Cox 회귀 분석을 통해서 각 DOAC군 간의 차이를 직접 비교하였다. 물론 측정되지 않은 위장관 출혈 위험의 다른 위험인자나 측정되지 않은 혼란 변수 등을 완전히 배제할 수는 없지만, 지금까지의 임상 시험이나 관찰 연구에서 이러한 일대일 비교 연구가 없고, 연령대별로 분석한 연구가 없기 때문에 본 연구는 의미가 있다. 그럼에도 불구하고 몇 가지 제한점이 있는데, 미국에서는 유럽과는 다르게 110 mg의 dabigatran이 승인되지 않아 150 mg dabigatran을 하루 2회 투약하는 용량 외 다른 처방에 대한 위장관 출혈 발생을 확인할 수 없다. 또한 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration) 승인 날짜의 차이로 인한 각각의 DOAC군들 간의 추적 관찰 시간이 다른 것으로 나타났다. 마지막으로 처방전 없이 구입할 수 있는 아스피린, 비스테로이드성 소염 진통제 또는 프로톤 펌프 억제제의 투약에 따른 잠재적인 조절 효과는 알 수 없다.

국내에서도 심방세동 환자에 있어 DOAC에 대한 출혈 합병증에 대한 연구는 진행되었지만 대부분 새롭게 사용된 DOAC 제제와 와파린과의 비교가 대부분이다.¹⁹⁻²¹ 특히 주로 뇌졸중 예방과 주요 출혈 부작용에 대한 언급만 있으며, 따로 DOAC 약제들 간의 차이는 연구되지 않았다. Seong 등²²의 연구에서만 이 연구와 유사하게 DOAC 약제 3개 군과 와파린군에 대해서 주요 출혈에 대한 비교가 되어 있으나, 총 출혈 발생 인원이 적고 통계적인 차이를 나타내지는 않았다.

그렇다면 이러한 경구용 항응고제는 왜 위장관 출혈을 일으키는 것인지에 대하여 생각해볼 수 있는데, 지금까지 보고된 바에 따르면 다음과 같은 네 가지 기전으로 위장관 출혈에 대해 설명할 수 있다.²³ 1) 전신적인 항응고 효과와 2) 국소적인 항응고 효과가 있으며, 여기에 더불어 3) 국소적으로 직접적인 부식 효과(caustic effect) 그리고 4) 응고 효과와는 관계 없는 점막 치유 억제 등을 유발하는 약제의 국소적인 생물학적 기전 등으로 설명하고 있다. 특히, 경구용 항응고제 중에서 와파린은 보통 95%가 흡수되며, 흡수되지 않은 약제도 장내에 거의 작용이 없어 위장관 점막에 국소 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 반면에, DOAC의 흡수는 다양하며, 전구 약제인 dabigatran etexilate의 경우에는 생체이용률이 6% 밖에 되지 않고, 나머지는 장관을 통과하여 대변으로 배출된다. 이러한 흡수되지 않은 약제가 장을 통과하는 사이에 적어

도 전구약의 2/3가 장의 효소(esterase)에 의해서 활성화된 형태로 전환된다. 다른 DOAC 제제인 rivaroxaban은 60-80%, apixaban은 50% 정도의 높은 생체이용률이 보고되고 있으나 이러한 약제도 상당한 양이 활성화된 형태로 대변에서 확인된다. 이처럼 장내에서 활성화된 약제가 국소적으로 장 점막에 항응고나 부식 효과를 유발하여 위장관 출혈을 일으키는 것으로 생각된다. 이외에도 본 연구의 결과에서 보았듯이 같은 Factor Xa 억제제인 rivaroxaban과 apixaban에서 위장관 출혈의 발생이 의미 있는 차이를 보인다. 이런 차이에 대한 원인은 명확히 밝혀지지 않았지만, 아마도 1일 2회 투약하는 apixaban과 1일 1회 투약하는 rivaroxaban과 같이 투약 방법에 따른 영향일 수 있겠다. 즉, 1일 1회 투약하는 것이 전신적 또는 장내적으로 보다 높은 항응고 효과를 줄 수 있겠다.²³

결론적으로, 이 연구는 각각의 DOAC 약제들의 전반적인 안전성을 평가하는 첫 번째 비교 연구 중 하나이며, 환자 및 의료 제공자가 위장관 출혈 위험성을 이해할 수 있는 객관적인 근거를 제공한다. 또한 모든 DOAC군에서 높은 출혈 위험도를 가지는 고령의 환자에서 DOAC 사용에 대한 위장관계 안전성을 강조하고 있다. 한편 apixaban은 위장관계 부작용이 가장 적은 것으로 나타났으며, 심지어 75세 이상의 고령 환자에서도 가장 적은 합병증을 보였다. 향후 무작위 임상 시험을 통한 DOAC의 일대일 비교는 거의 불가능하기 때문에 전향적인 대규모 관찰 연구들은 기존 약물 선택에 대한 증거를 더욱 확대하고, DOAC군 간의 구체적인 차이점을 더 상세히 알려줄 것으로 기대된다. 특정 DOAC 제제의 선택과 관련된 개별화된 환자 맞춤형 의사 결정 과정은 임상 결과를 향상시킬 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
2. 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.
3. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
4. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology* 2017;152:1014-1022.e1.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
6. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:416-444.

7. Bendel SD, Bona R, Baker WL. Dabigatran: an oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Adv Ther* 2011;28: 460-472.
8. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:27-32.
9. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:478-492.
10. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:331-342.
11. Reiffel JA, Weitz JI, Reilly P, et al. NOAC monitoring, reversal agents, and post-approval safety and effectiveness evaluation: a cardiac safety research consortium think tank. *Am Heart J* 2016;177:74-86.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139-1151.
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 883-891.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369: 2093-2104.
16. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:14-21.
17. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 2016;150:1302-1312.
18. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5. pii: e003725.
19. Kwon CH, Kim M, Kim J, Nam GB, Choi KJ, Kim YH. Real-world comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in Asian octogenarian patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:566-572.
20. Lee KH, Park HW, Cho JG, et al. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin on clinical outcomes in atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *Europace* 2015;17 Suppl 2:ii69-ii75.
21. Park CS, Choi EK, Kim HM, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm* 2017;14:501-507.
22. Seong CS, Gwag HB, Hwang JK, et al. The persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Korean patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Arrhythm* 2016;17:190-199.
23. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110:205-212.