

항혈전제/항응고제 치료

Anti-thrombotic Therapy

서울의대 • 이해영/오병희

23.1. 동맥 경화증에서의 항혈전 치료

고혈압 및 동맥 경화증에서 혈전 생성 및 혈액 응고 경향이 증가되는 현상은 여러 임상 연구에서 관찰되는데, 염증 반응 및 내피 세포 기능 부전이 원인 기전으로 제시되고 있다. 특히 고혈압에 노출된 혈관에서는 역설적으로 출혈성 경향 보다는 혈전 성향이 지배적으로 나타나는데 이를 ‘고혈압에서의 역설적 혈전 생성 증가 현상(thrombotic paradox of hypertension 또는 Birmingham paradox)’이라고 한다. 이러한 혈전 생성 증가 현상은 고혈압에서의 표적 장기 손상

표 1. 고혈압과 혈액 응고 증가 현상의 연관을 확인한 역학 연구 결과

Study	Population and study type	Key points
Framingham Offspring study	2652 essentially healthy middle-aged men and women. Cross-sectional study	PAI-1 and tPA antigen levels positively correlate to SEP and DBP. Plasma viscosity increases with blood pressure in women only
Edinburgh Artery study	1592 essentially healthy, men and women aged 55-74 years. Cross-sectional study	Plasma viscosity and fibrinogen correlated with SBP. DBP related to viscosity but not fibrinogen
Scottish Heart Health study	1264 essentially healthy, men and women aged 25-64 years. Cross-sectional study	Blood viscosity, hematocrit and plasma viscosity correlated with blood pressure (correlation was higher for women)
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	165 hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease. Cross-sectional study	Hypertensive patients had significantly higher blood pressure, vWF and fibrinogen levels. Another substudy showed improvement in hemorheological markers [59]
Lip et al	178 healthy patients recruited from a hypertension clinic. Follow-up study	Higher plasma vWF and fibrin D-dimer levels were related to adverse outcomes
Agewal et al	131 men, aged 56-77 years with treated hypertension and at least one additional cardiovascular risk factor. Follow-up study	In hypertensive patients levels of prothrombin fragment 1+2 and C-reactive protein were independent predictors of major coronary events

DEP : Diastolic blood pressure, PAI : Pla

및 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다(표 1).

심혈관 질환의 이차 예방으로서의 항혈전 치료의 효용성은 여러 임상연구를 통해 입증되어 있지만, 이러한 고혈압에서의 혈전 생성 증가 현상에도 불구하고 심혈관 질환에서 항혈전 치료의 일차 예방 효과에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어져 있지 않다.

23.2. 아스피린의 심혈관 질환 일차 예방 효과

아스피린은 혈소판내의 cyclooxygenase를 비가역적으로 차단함으로써 혈소판 응집에 필요한 thromboxane A₂의 생성을 막아 혈전 형성을 억제한다. 안정형 협심증이나 급성심근경색증을 포함한 급성 관상동맥 증후군과 같은 관상동맥 질환이나 허혈성 뇌경색과 같은 죽상혈전성 질환 치료에 필수적이다. 그러나 심혈관 질환의 병력을 가진 환자에서 이차 예방에 효과적이라는 것은 여러 연구를 통해 인정하고 있으나 심혈관 질환의 병력을 가지고 있지 않은 비교적 건강한 사람에서 뇌졸중이나 심근경색과 같은 심혈관 질환의 발생이나 그로 인한 사망을 줄일 수 있는 일차 예방의 효과 여부에 대해선 아직 논란의 여지가 있다. 또 아스피린이 장출혈이나 출혈성 뇌경색의 발생과 같은 심각한 출혈성 합병증의 위험을 가지고 있음을 고려할 때 합병증의 위험과 항혈소판 작용으로 얻을 수 있는 효과와 부작용 간의 균형을 고려하여 사용을 결정해야 함에도 불구하고 병원뿐 아니라 일반인 사이에서도 예방 효과만 홍보하여 과다 사용되는 경향이 있다. 이에 현재까지 발표된 대규모 임상연구를 바탕으로 심혈관 질환의 일차 예방에 대한 아스피린의 효과와 사용법을 알아보고자 한다.

23.2.1. 아스피린의 심혈관 질환 일차 예방에 대한 임상 연구 결과

심혈관 질환과 발생, 그로 인한 사망 등의 일차 예방에 대한 아스피린의 효과에 대한 임상연구들의 주요 개요와 결과는 아래와 같다(표 2, 3).

이상의 확실한 심혈관 질환의 과거력이 없는 환자를 대상으로 한 6개의 대규모 무작위 추출 일차 예방 연구들을 체계적으로 메타 분석한 결과, 아스피린은 총 관상동맥 질환(비치명적 및 치명적 심근경색과 관상동맥 질환으로 인한 사

표 2. 아스피린의 심혈관 질환 일차 예방 효과에 대한 무작위 임상연구 개요

Variable	BDT	PHS	TPT	HOT	PPP	WHS
Year	1988	1989	1998	1998	2001	2005
Duration of therapy (yrs) ^a	5.8	5	6.8	3.8	3.6	10.1
Men/Women	5,139/0	2,2071/0	2,540/0	18,790/8,883	4,495/2,583	0/39,876
Aspirin therapy dose (n)	500 mg/d, 300 mg/d if requealed later (3,429)	325 mg qod (11,037)	75 mg/d (controlled release: 1,268)	75 mg/d (9,399)	100 mg/d (2,226)	100 mg qod (19,934)
Control (n)	No placebo (1,710)	Placebo (11,034)	Placebo (1,272)	Placebo (9,391)	No placebo (2,231)	Placebo (19,942)
Additional therapies	None	β -Carotene (50% of patients)	Warfarin ^b	Felodipine with or with ACE inhibitor or β blocker	Vitamin E	Vitamin E
Subjects	Healthy men	Healthy men	Men at high risk of CHD	Men and women with DBP 100– 115 mmHg	Men and women with >1risk factor for CHD	Healthy women
Age (yrs)	<60 (46.9%): 60–69 (39.3%): 70–79 (13.9)	Mean 53 (range 40–84)	Mean 57.5 (range 45–69)	Mean 61.5 (range 50–80)	<60(29%): 60–69 (45%): 70–79 (24%)	45–64 (60.2%): 55–64 (29.5%): ≥65 (10.3)

^aValues are means except for the TPT value, which is the median. ^bData from patients who received warfarin are not included in this table. ACE: angiotensin-converting enzyme, DBP: diastolic blood pressure, qod: every other day, BDT: British Doctors' Trial, 1988, PHS: Physicians' Health Study, 1989, TPT: Thrombosis Prevention Trial, 1998, HOT: Hypertension Optimal Treatment, 1998, PPP: Primary Prevention Project, 2001, WHS: Women's Health Study, 2005

표 3. 각 일차 예방 연구에서 심혈관 목표에 대한 결과 정리

Study	Total CHD	Nonfatal MI	CV Events	Stroke	CV Mortality	All-Cause Mortality
WHS	–	–	–	×	–	–
BDT	–	–	–	–	–	–
PHS	×	×	×	–	×	–
HOT	×	×	×	–	–	–
PPP	–	–	–	–	×	–
TPT	×	–	×	×	–	–

× = statistically significant odds ratios of aspirin versus placebo (p < 0.05). All are superior for aspirin effect over placebo

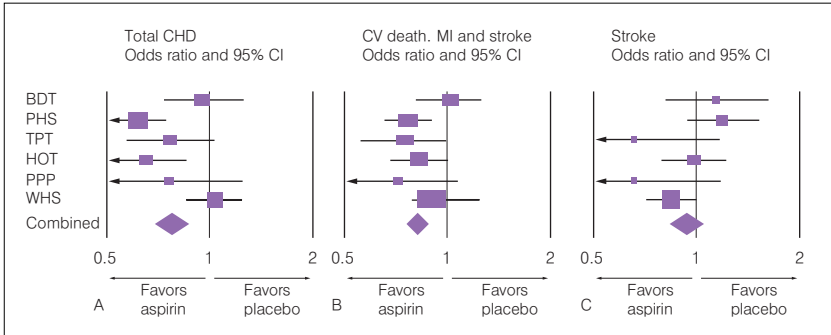


그림 1. 아스피린의 1차 예방 효과.

망), 비치명적 심근경색 및 총 심혈관 사건(심혈관 사망, 심근경색 및 뇌졸중의 복합)의 발생을 감소시켰으나 뇌졸중, 치명적인 관상동맥 질환 및 모든 원인의 사망에 대해서는 유의한 효과를 보이지 않았다(그림 1).

23.2.2. 메타 분석 결과에 근거한 아스피린의 심혈관 질환 일차 예방 권고안

1966년부터 2001년까지 Medline 자료를 메타 분석하여 2002년 발표한 US Preventive Services Task Force 결과에 따르면 중년(50~65세) 남성에서 저용량의 아스피린(하루 165mg)을 5년간 복용하였을 때 심근경색과 치명적인 심혈관 질환의 위험은 28% 줄어드나 출혈성 뇌출혈(odds ratio 1.4)과 중대한 위장관 출혈(odds ratio 1.7)의 위험이 증가될 수 있으며 전체 사망률에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 환자의 사전 위험도에 따라 분류해 보면 5년간 관상동맥 질환의 발병 위험이 5%인 사람 1,000명에서 6~20건의 심근경색 발병을 예방할 수 있으므로 0~2건의 출혈성 뇌졸중과 2~4건의 주요 위장관 출혈의 부작용을 고려하더라도 전체적으로는 유의한 효과를 기대할 수 있다.

그러나 5년간 관상 동맥 질환 위험성이 1% 정도로 낮은 경우에는 1~4건의 심근경색을 예방하나 출혈성 뇌졸중과 위장관 출혈의 위험은 유사하므로 오히려 전체적으로는 부작용이 더 클 수 있는 것으로 나타났다. 따라서 적어도 향후 5년간 심혈관 질환 발생 위험성이 3% 이상인 경우에 사용하는 것이 바람직하다고 권고하고 있다. 즉 아스피린을 일차 예방에 사용하고자 하는 경우에는 대상의 심

혈관 예측 위험도와 아스피린에 의해 예방되거나 야기될 수 있는 이익과 부작용에 대한 상대적인 효과를 고려하여야 한다는 것이다.

한편 2007년 개정 발표된 유럽심장학회/유럽고혈압학회의 고혈압 관리 권고안에서는 10년간 심혈관 질환 발생 위험성이 10~15% 이상인 경우에 아스피린을 사용할 것을 권고하고 있다. 이러한 위험도를 가지는 고혈압 환자의 경우를 보면 정도 이상의 신부전을 동반하였거나, 50세 이상인 경우, 표적 장기 손상이 동반된 경우와 대사증후군 및 당뇨병을 가진 환자가 이에 해당한다.

결론적으로 US preventive service task force의 분석이나 유럽심장학회/유럽고혈압학회의 고혈압 관리 권고안에서는 심혈관 질환의 발생 가능성이 어느 정도 높은 대상을 선별하여 아스피린을 일차 예방 목적으로 사용하는 것을 권유하고 있다. 따라서 아스피린을 심혈관 질환 일차 예방 목적으로 사용하고자 하는 경우엔 먼저 관상동맥 질환의 전반적인 위험도를 평가한 다음 그 위험도 정도에 따라 심근경색의 예방과 같은 이익과 위장관 및 두개내 출혈과 같은 부작용을 고려하여 결정하여야 할 것이다. 이런 기준에서 본다면 향후 5년간 심혈관 질환 발생 위험률이 3~5% 이상으로 높아야 부작용보다 예방 효과가 크므로 아스피린을 일차 예방 목적으로 사용할 수 있을 것이다. 또 하나 강조되어야 할 점은 고혈압 환자에서 수축기 혈압이 150mmHg 이상으로 잘 조절되지 않을 때 아스피린을 사용하는 경우 오히려 출혈성 뇌경색이나 장출혈과 같은 합병증 위험을 증가시키므로 아스피린은 적절한 수준으로 혈압이 조절된 이후에 순차적으로 사용하여야 한다는 점이다.

23.2.3. 아스피린의 심혈관 질환 이차 예방 효과

심혈관 질환의 이차 예방에서 아스피린 효과는 확실하다. Antithrombotic Trialists의 메타 분석에 의하면 아스피린은 위약군과 비교하여 고위험군에서 혈관 질환에 의한 사망, 심근경색, 뇌졸중의 발생을 22% 감소시켰다. 급성 관상동맥증후군에 대해서 그 감소 효과는 46%로 더 크게 나타났다. 비록 이러한 메타 분석에 포함된 연구 대부분이 경피적 관상동맥 중재술이 보편화되기 전에 시행되었지만 중재술의 시행 여부와 관계없이 ST 분절 상승이 없는 급성 관상동맥증후군 환자들에서 아스피린은 표준 치료로 사용이 추천되고 있다. 심근경색증

환자를 대상으로 한 임상연구들의 메타 분석 결과 역시 장기적인 아스피린 투여가 재경색, 뇌졸중 및 혈관 사망의 위험도를 25% 감소시키는 것으로 나타났다.

비록 일차 예방의 임상연구에서는 아스피린 사용시 뇌졸중 빈도의 경미한 상승 우려가 있었으나 관상동맥 질환의 이차 예방 목적으로 사용한 연구에서는 아스피린의 투여가 뇌졸중의 빈도를 증가시킨다는 보고는 없었다. 이러한 결과는 임상적으로 동맥 경화 질환이 있는 환자에서는 아스피린이 뇌졸중의 감소 효과를 비롯하여 위험에 대비한 예방 효과가 탁월함을 분명하게 보여주는 것이다.

23.2.4. 아스피린 사용의 실제

1) 어떤 사람에게 사용해야 하나?

심혈관 질환의 예방 효과가 아스피린의 부작용 위험성 보다 큰 경우, 즉 Framingham score 등의 평가 방법으로 향후 10년간 심혈관 질환 발생 위험이 10% 이상인 사람이 대상이 될 것이다. 일반적으로 2개 이상의 심혈관 위험 인자를 가지고 있는 환자가 대상이 될 것이며 고혈압 환자의 경우 수축기 혈압이 150mmHg 미만으로 조절된 이후에 순차적으로 사용해야 한다. 연령층은 확실히 정해진 바 없으나 심혈관 질환의 위험도와 아스피린의 부작용을 고려하면 50세 이하의 남성 또는 65세 이하의 여성에서 의례적인 아스피린의 복용은 바람직하지 않을 것으로 생각된다. 이차 예방의 경우 전술한 바와 같이 안정형 협심증 환자에서 심혈관 질환의 발생률을 33% 감소시키는 효과가 있으며, 불안정형 협심증에서도 심근경색증 발생 위험을 감소시킨다. 따라서 아스피린은 급성 및 만성 허혈성 심 질환 환자에서 금기 사항이 없는 한 하루 100mg씩 투여해야 한다. 마지막으로 중재술을 시행하는 경우에 있어서 아스피린의 사용이 중재시술과 관련된 허혈성 합병증을 감소시키는 데 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있어 금기증이 없는 한 반드시 투여해야 한다.

2) 용량 및 사용 방법은?

일차 예방에 필요한 아스피린의 적정 용량도 아직 확실하지는 않다. 연구에 따라 하루 75mg, 100mg 또는 격일로 325mg 등 다양한 용량을 사용하였으나 하

루 75mg 정도면 효과 면에서 충분히 보이며 75mg/d 이하 용량의 효과는 아직 확실하지 않으며 용량이 증가할수록 출혈성 합병증의 위험도 증가하므로 국내에서 사용한다면 포장 단위인 하루 100mg(미국의 포장단위는 81mg)을 사용하도록 한다. 또 위장관 합병증을 줄이기 위해 흔히 사용하는 enteric coated나 buffered 제제라도 위장관 부작용을 줄인다는 확실한 증거는 없으며 고혈압이 조절되지 않거나 NSAID 또는 항응고제를 함께 사용하는 경우 심각한 출혈 위험이 높아지므로 주의해야 한다.

이차 예방의 경우에는 평생 매일 100~200mg의 아스피린을 복용하는 것이 효과적이다. 중재 시술을 앞둔 환자가 예전부터 아스피린을 복용하지 않았거나 약물 순응도가 의심스러울 경우에는 시술 3시간 전에 경구로 300mg을 부하용량으로 투여해야 한다. 장기간 아스피린을 사용하던 경우에는 특별한 부하용량 투여는 필요하지 않다.

혈소판의 수명이 평균 10일 정도라는 것을 감안하면 아스피린을 복용하던 환자가 약 7일간 중지하면 혈액 응고를 억제하는 효과는 거의 없어지게 된다. 그리고 3일 이상 중지하면 중대한 혈액 응고 저하의 위험성은 거의 없어진다. 그러므로 발치 등과 같은 간단한 수술을 위해서는 아스피린을 3일에서 5일간 중단하는 것이 바람직하며 큰 수술을 위해서는 약 7일간만 중단하는 것이 추천되며 목적인 수술이 끝난 후에는 당일 혹은 그 다음 날 다시 시작하도록 한다.

23.3. 기타의 항혈전제의 이차 예방 효과

23.3.1. Thienopyridines (Ticlopidine, Clopidogrel)

ADP가 혈소판의 G-protein coupled receptor인 P2Y에 결합하면 혈소판의 응집이 시작되어 강력한 혈소판 응집 작용을 나타낸다. 또한 thromboxane, thrombin에 대한 혈소판의 반응 역시 강화시키는 것으로 알려져 있다. Thienopyridine은 혈소판의 ADP 수용체를 차단하는 작용을 가지고 있다. 초기에 개발된 약제는 Ticlopidine이나 비록 극소수의 환자에서였지만 중한 혈소판 감소증 유발 작용이 관찰되어 현재는 대부분 Clopidogrel로 대체되어 사용되고 있다.

Thienopyridine의 심혈관 질환의 이차 예방 효과는 여러 연구에서 입증되어

표 4. 심혈관 질환에서의 Clopidogrel의 이차 예방 효과⁴⁾

Study	Patient Population	Follow-up	Primary Endpoint	RRR (%)
CAPRIE	19,185 with MI/stroke/PAD	1 to 3 years (mean 1.91 years)	Vascular, MI, or ischemic stroke	8.7%
CURE	12,562 NSTEMI-ACS	3 to 12 months	CV death, MI, or stroke	20%
PCI-CURE	2,658 NSTEMI-ACS undergoing PCI	Within 30 days from PCI	CV death, MI, or urgent TVR	30%
CREDO	2,116 with PCI or high likelihood of PCI	1 year	Death, MI, or stroke	26.9%
CLARITY	3,491 STEMI+lytics	Median 48 hours (angiography)	Death, recurrent MI, or occluded infarct-related artery	36%
PCI-CLARITY	1,863 STEMI+lytics	30 days from PCI	Death, MI, or stroke	42%
COMMIT	45,852 suspected acute MI	Mean 15 days	Death, re-infarction, or stroke	9%
CHARISMA	15,603 with CV disease or multiple risk factors for CV disease	Median of 28 months	CV death, MI, or stroke	7%

*p=0.22. ACS: acute coronary syndrome, CV: cardiovascular, MI: myocardial infarction, NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction, PAD: peripheral arterial disease, PCI: percutaneous coronary intervention, RRR: relative risk reduction, TVR: target vessel revascularization

있다(표 4). 그러나 일차 예방 효과는 아직 많이 연구된 바 없다. 현재로서의 결론은 아스피린과 동등한 정도의 효과를 지닐 것으로 예상하며 prostaglandin 생성에 관여하지 않으므로 아스피린이 가지는 소화기계 부작용의 우려가 적어 아스피린을 복용할 수 없는 환자에서 대안으로 사용될 수 있으며, 아스피린 저항성이 의심되는 환자에서 아스피린을 대신해 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 단지 고가의 약제라는 것이 일차 예방에 사용하기에는 중요한 제한점이 된다. 또한 아스피린과 동반 사용시 출혈 경향이 크게 증가하므로 일차 예방에서의 아스피린과의 병합 사용은 추천되지 않는다.

1) Clopidogrel 사용의 실제

진단적 관동맥 조영술을 시행하고 경피적 관동맥 중재술이 예정된 모든 환자

에서 Clopidogrel은 아스피린과 병합 사용이 추천된다. 사용 기간의 경우 일반 스텐트를 삽입한 경우 최소한 1개월간, 약물 용출 스텐트를 삽입한 경우 최소한 수개월간, 출혈의 위험성이 적은 경우 12개월까지 투여하는 것이 좋다. 사용 용량의 경우 중재술 이전 부하 용량을 주는 것이 추천된다.

그 용량에 대해서는 아직까지 논란이 있으나 현재까지 가장 널리 통용되는 방식은 시술 전날이나 적어도 시술 6시간 전에 300mg 부하 용량을 투여하는 것이고 만약 이것이 여의치 않으면 적어도 시술 2시간 전에는 600mg을 부하 용량으로 투여하는 것이 추천된다. 그러나 부하 용량으로서의 300mg과 600mg의 안전성의 차이는 아직 확립되지 않았다. 만약 진단적 관상 동맥 조영술 결과 관상동맥 우회술을 시행해야 하는 환자는, 출혈의 위험성보다 긴급 재관류가 더 이득인 경우를 제외하고는 최소한 5일간, 가능한 한 약 7일간 Clopidogrel을 끊고 수술하는 것이 좋다.

23.3.2. Phosphodiesterase inhibitor (Dipyridamole, Cilostazol)

Cyclic GMP phosphodiesterase 억제제는 NO/cGMP 경로를 통해 항혈소판 작용을하는 것으로 알려져 있다. 또한 아데노신의 혈중농도를 증가시키고, 내피 세포에서의 혈관 확장 prostanoid 분비를 촉진시키는 것으로 알려져 있다. Dipyridamole의 경우 Persantine-Aspirin Reinfarction Study (PARIS)에서 심근 경색증 병력 환자에서 아스피린과 병합 투여시 아스피린 단독 사용군에 비하여 사망/심근경색증 재발 방지에 유의한 효과가 있는 것으로 나타났으며 인공 심장 판막 수술 후에도 아스피린과 병합 투여시 추가적인 뇌졸중 예방 효과가 있다는 연구가 발표되었다.

Cilostazol의 경우 항혈소판 작용과 함께 동맥 혈관 확장 작용이 있으며 평활근 증식 억제 작용이 확인되어 있는데, 하지 동맥 협착증에 의한 파행에 효과가 입증되어 있다. 또 관동맥 중재술 이후 재협착 방지 효과를 확인한 Cilostazol for Restenosis trial (CREST) 에서 아스피린/clopidogrel과 병합 투여시 아스피린/clopidogrel 사용군에 비하여 36%의 재협착 감소 효과가 있는 것으로 나타났다(22% vs. 34.5%, $p=0.0002$). Cilostazol 역시 단독 효과는 약한 편으로

아스피린과 같이 사용하는 것이 효과적이다.

23.3.3. Triflusal

Triflusal은 아스피린과 유사한 형태 및 항응고 기전을 가지는 것으로 알려져 있다. 단지 혈소판의 Prostaglandin G/H synthase에 대한 억제 작용이 아스피린보다 적어 혈관 확장성 Prostaglandin인 Prostacyclin에 대한 생성 억제 작용이 덜하다는 주장이 있는 실정이다. 아직 미국 FDA에 승인을 받지 못하고 있으며, 영국의 Cochrane review의 메타 분석에 의하면 300mg bid의 용량에서 아스피린 300mg qd와 동일한 정도의 효과를 가지는 것으로 나타났다. 다만 출혈의 위험성은 아스피린에 비해 적을 것으로 나타나고 있지만 아직까지 충분한 임상 연구 결과가 없는 것이 중요한 제한점이다.

23.4. 혈전 합병증의 고위험군에서의 항응고제 치료

23.4.1. Heparin

Heparin은 각종 혈전색전성 질환의 치료 및 예방에 사용되는 약물로 그 제조 방법 및 분자량에 따라 unfractionated heparin (UFH)과 low-molecular-weight heparin (LMWH)으로 나뉜다. Low molecular weight heparin (LMWH)은 UFH의 화학적 또는 효소적 depolymerization을 통해 얻어지며, UFH의 분자량이 3,000~30,000 daltons인데 비해, LMWH의 분자량은 약 4,000~6,500 dalton이다.

1) UFH과 LMWH의 작용 기전 및 대사

UFH의 항응고 효과는 antithrombin III (AT III)와의 상호 작용에 의하여 구조적으로 변화된 AT III가 응고효소(factor IIa, Xa, XIa, XIIa, IXa)를 불활성화시키는 작용을 가속화하여 나타난다. 이때 heparin과 AT III 복합체에 의해 thrombin (factor IIa)이 가장 민감하게 작용 받는다. LMWH 또한 AT III와 연관되어 항응고 효과를 나타낸다.

Heparin이 thrombin을 불활성화시키기 위해서는 thrombin과 AT III와 결합

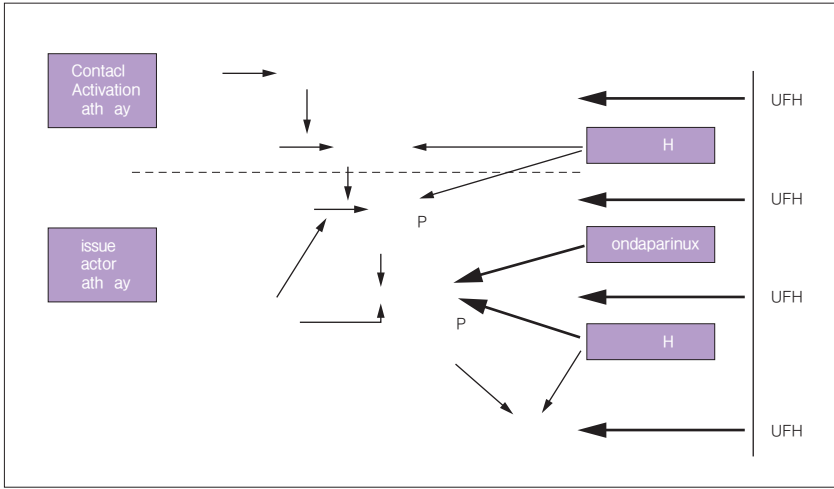


그림 2. 응고 경로상에서의 UFH과 LMWH 작용 부위 비교.

하여 ternary complex를 형성하여야 하는데, 이를 위해서 18 saccharides의 길이가 필요하게 된다. 그러나 factor Xa의 불활성화를 위해서는 이러한 ternary complex의 형성이 필요하지 않는다. 분자량이 작은 LMWH의 경우 25~50%만이 ternary complex를 이루므로, thrombin에 대한 작용이 상대적으로 적어지고 factor Xa에 대한 효과가 우세하게 나타난다(그림 2).

UFH은 많은 혈장 단백질과 결합하여, 낮은 농도에서는 생체 이용률이 감소하며 동일 용량에서 예측하기 어려운 다양한 항응고 효과를 보이는 단점이 있어 주기적으로 aPTT (activated partial thromboplastin time)를 모니터링하여 용량 조절을 하여야 한다. 반면에 LMWH은 혈장단백과의 친화력이 낮아 낮은 농도에서도 우수한 생체 이용률을 보이며, 용량에 따른 항응고 효과에 대한 예측이 가능하여 대부분의 경우에는 별도의 모니터링이 필요하지 않다는 장점이 있다. 그러나 대사 경로에 있어서는 UFH의 경우 신장으로 거의 배설되지 않아 신부전 환자에서 안전하게 사용될 수 있는 반면, LMWH은 대부분 신장으로 배설되므로 신부전 환자에서는 반감기가 연장될 수 있어 용량 조절을 고려해야 한다. 또한 신생아 및 소아, 임산부, 비만한 사람에서도 LMWH의 혈중농도 모니터링이 필요한 것으로 알려져 있는데 이때는 anti-Xa assay를 사용하여야 한다.

2) UFH과 LMWH의 장단점 비교

UFH의 경우 파골 세포 및 조골 세포의 활성을 변화시켜 골다공증을 일으킬 수 있으며, 이는 투여 용량보다는 투여 기간에 더 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 혈소판에 대한 면역학적인 영향으로 혈소판 감소증이 발생할 수 있는데 그 빈도는 약 3% 정도로 알려져 있으며 이 경우 혈전증의 위험이 오히려 증가하게 된다. LMWH는 UFH에 비해 조골 세포 및 혈소판에 대한 결합력이 적으므로 골다공증과 혈소판 감소증의 발현 빈도가 낮다.

그러나 UFH에 의한 혈소판 감소증이 발생했을 경우 LMWH를 대신 투여해서는 안 되는데, 이는 LMWH이 UFH에 의해 유도된 항체에 교차반응을 일으켜 투여시 UFH와 마찬가지로 혈소판 감소증을 악화시킬 수 있기 때문이다.

이러한 단점에도 불구하고 UFH은 LMWH에 비해 몇 가지 장점이 있는데 가장 중요한 장점은 Protamine sulfate라는 길항제(antidote)에 의해 신속하고 완전하게 작용이 소실될 수 있다는 점이다. 특히 이러한 장점은 관상동맥 우회 수술에 있어 아직까지 UFH가 최선의 항응고제로 사용하는 이유가 된다.

두 번째는 비록 임상적으로 그 차이가 뚜렷하지는 않지만 UFH가 LMWH에는 없는 factor XIa, XIIa에 대한 차단 작용이 있음으로써 접촉에 의한 응고 항진 경로(contact activation pathway)를 차단하는데 좀 더 효과적이라는 점이다(그림 2). 이러한 접촉에 의한 응고 활성화 현상은 특히 카테터, 스텐트, 필터 등 체내 이물질에 의해 일어나는데, 이러한 기전은 중재술 중 항응고 작용에 UFH이 LMWH에 비해 우월하게 사용될 수 있는 논리적 근거가 된다. 그럼에도 불구하고 LMWH는 UFH에 비해 용량에 따른 항응고 효과에 대한 예측이 가능하고 반감기가 길다는 장점이 있어 지속적으로 사용 범위가 확대되고 있다.

3) UFH과 LMWH를 어떤 환자에게 사용해야 하나?

Heparin은 정맥의 혈전색전 질환의 예방 및 치료에 사용되며 불안정성 협심증 및 비Q파 심근경색 등 급성 관상동맥 증후군 치료에 사용된다. LMWH은 정맥 혈전색전 질환의 예방 및 치료에 있어 UFH과 같이 안전하고 효과적으로 사용될 수 있고, 연구에서 급성 관상동맥 증후군에서 허혈성 일과를 효과적으로 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

23.4.2. 경구용 항응고제들

1) Warfarin

Warfarin은 40여 년 전 개발된 이래 현재까지 가장 안정적으로 사용되는 경구용 항응고제이다. 특히 심방세동증 환자에서의 뇌졸중 발생의 1차 예방 및 뇌졸중 발생 후 재발 방지의 2차 예방 효과가 모두 탁월한 것으로 알려져 있다(표 5). 간에서 만들어지는 응고 인자인 factor II, VII, IX, X과 항응고 물질인 Proetin C, S 등은 생성/활성화 과정에 비타민 K가 필요한데 Warfarin은 이러한 비타민 K의 작용을 차단하여 혈액 응고 인자의 활성화를 억제하게 된다. Warfarin 투여시에는 혈액 응고 인자는 물론 항응고 인자의 혈장내 농도도 같이 감소하게 되는데 특히 투여 초기에는 반감기가 짧은 Protein C의 농도가 먼저 감소하게 되어 오히려 혈전 형성이 유발될 수 있어 투여 초기에는 Heparin과 동반 투여하다 항응고 효과가 목표 범위에 이른 후 Heparin을 중지하여야 한다. 항응고 효과는 표준화된 Prothrombin time인 INR (International Normalized Ratio)를 이용하여 INR이 2.0~3.5 범위를 유지하도록 한다.

2) Direct thrombin inhibitors

Direct thrombin inhibitor는 thrombin에 직접 부착되어 작용을 차단한다.

표 5. 비판막성 심방세동증 환자에서의 항응고제 치료 효과

Variable	Primary Prevention for All Stroke			Secondary Prevention for All Stroke	Major Extracranial Hemorrhage [†]
	Low	Moderate	High		
Intrinsic rate per year (no therapy), %	1	3.5	6	12	0.6
Events per year per 1,000 persons treated, n					
Adjusted—dose warfarin compared with no therapy ^{‡§}	↓6	↓21	↓36	↓72	↑±3
Aspirin compared with no therapy [§]	↓2	↓7	↓12	↓24	↑±1
Warfarin compared with aspirin ^{¶§}	↓4	↓14	↓24	↓48	↑±2

*General estimates to illustrate the effect of risk stratification on the magnitude of treatment effects. Assumes the same rate of major extracranial hemorrhage for all stroke risk groups. †Based on weighted estimates for increases associated with antithrombotic therapies in clinical trials. Rates are probably higher in patients who are not in clinical trials and patients older than 75 years of age. ‡Relative risk reduction, 60%. §Arrows indicate increase or decrease in the number of events. ||Relative risk reduction, 20%. ¶Relative risk reduction, 40%

Heparin에 비하여 이미 fibrin과 결합하였거나 액체 상태의 thrombin의 작용도 차단할 수 있다는 장점이 있으나 antidote가 없다는 것이 중요한 단점이다.

현재 FDA에서 사용이 허가된 Direct thrombin inhibitor에는 hirudin, argatroban, bivalirudin 등이 있는데, hirudin은 heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 환자에서 heparin의 대체 용도로, argatroban은 HIT에서의 heparin 대체와 HIT의 위험성이 높은 환자의 관동맥 중재술시, bivalirudin은 관동맥 중재술을 시행하는 환자에서 heparin의 대용으로 사용이 허가되어 있다.

그 외에 경구 복용이 가능한 direct thrombin inhibitor가 있다. 가장 먼저 개발된 경구 direct thrombin inhibitor는 Ximelagatran이나 심방세동 환자 대상의 임상 연구에서 뇌졸중 및 색전 합병증에 대한 효과에도 불구하고 간독성의 문제가 나타나 시판이 허가되지 않았다. 그러나 경구 direct thrombin inhibitor는 warfarin에 비하여 응고 검사를 할 때 모니터가 필요없이 투여가 가능하다는 장점이 있어 새로운 약제 개발에 대한 노력이 계속되고 있다. Dabigatran etexulate는 단회 복용시 8시간의 긴 반감기를 가져 1일 2회 복용이 가능하다는 장점이 있는데 현재 심방세동 환자를 대상으로 뇌졸중 및 색전 합병증에 대한 효과를 검증하는 3상 연구가 진행되고 있다. Odiparcil은 체내에서 thrombin의 작용을 방해하는 chondroitin, dermatan sulfate의 분비를 증가시키는 효과가 있는 약제인데 현재 정맥 혈전증 환자 대상의 2상 임상 연구가 진행되고 있다.

3) Factor Xa inhibitors

Factor Xa inhibitor에는 factor Xa에 직접적으로 결합하여 작용을 억제하는 direct inhibitor와 factor Xa에 대한 antithrombin의 작용을 증강시키는 indirect inhibitor가 있다. Indirect factor Xa inhibitor에 대표적인 약제는 fondaparinux로 피하 투여로 흡수율이 높으며 혈중 반감기가 17시간으로 1일 1회 투여가 가능하며, heparin과 같은 heparin induced thrombocytopenia 위험성이 없다는 장점이 있다. 현재 급성 관상동맥증후군, 정맥 혈전증 환자 대상의 임상연구가 진행되고 있다. 그 외 Idraparinux 역시 정맥 혈전증 환자 대상의 임상연구가 진행되고 있다.

표 6. 현재 개발 중인 경구 factor Xa inhibitor

Drug	Manufacturer	Indications and Stage
Rivaroxaban	Bayer HealthCare AG and Scios, inc.	Phase III for VTE prevention after orthopedic surgery, prevention of stroke in patients with AF, and treatment of acute DVT phase II for ACS
LY517717	Lilly	Phase II for VTE prevention after orthopedic surgery
YM150	Astellis	Phase II for VTE prevention after orthopedic surgery
DU-176b	Dallchi Sankyo	Phase II for VTE prevention after orthopedic surgery; Phase II b studies planned for VTE prevention and prevention of stroke in patients with AF
Apixaban	Bristol-Myers Squibb	Phase II for VTE prevention after orthopedic surgery, treatment of acute DVT, VTE prevention in patients with unstable angina or heart attack, and prevention of thromboembolic events in patients with advanced metastatic cancer
813893	GlaxoSmithKline	Phase I
PRT-054021	Portoia	Phase II for VTE prevention after orthopedic surgery

Direct factor Xa inhibitor는 indirect inhibitor에 비하여 유리된 형태의 활성 factor Xa는 물론 이미 혈소판과 결합된 factor Xa의 작용도 차단할 수 있다는 우월성을 지닌다. 경구 복용이 가능하다는 점이 또 하나의 중요한 장점인데 가장 먼저 개발된 약제는 Rivaroxaban으로 정맥 혈전증 예방, 심방세동 환자에서의 뇌졸중/혈전 합병증 방에 대한 3상 연구가 진행 중이다. 그 외 Apixaban을 비롯한 여러 약제가 개발되고 있다(표 6).⁷⁾

23.5. 기타의 약제들

Sarpogrelate hydrochloride (Anplag)는 세로토닌 억제제로 혈전 생성 억제, 혈소판 응집 억제, 평활근 증식 억제 효과가 보고되어 있다. 허혈에 의한 파행 현상(intermittent claudication)을 감소시키는 것이 보고되어 있어 허혈 하지 질환이나 이형 협심증 환자에 대한 소규모 임상 연구 결과가 보고되고 있으나 아직 일차 예방 효과에 대해서는 알려져 있지 않다.

Ginkgo biloba (Ginexin)는 하지 허혈 환자에 대한 소규모 임상 연구에서 파행 현상(intermittent claudication)의 감소 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 Ginkgo biloba가 혈소판 활성을 감소시키고, 혈액 점성을 저하시키며, 한편으로는 내피 세포의 산화 질소 분비를 증가시켜 혈관 평활근 세포 이완을 촉진시킨다는 기초 연구 결과들이 있다. 그러나 Ginkgo biloba의 항응고/항혈전 작용에 대한 연구는 아직까지 미미한 실정이다.

Omega-3 지방산의 경우 항부정맥 효과 및 중성 지방 감소 효과가 주로 알려져 있으나, 고용량 사용시 출혈 시간이 길어지는 현상이 관찰되므로 Warfarin을 사용하는 경우 응고 검사를 시행하여 용량을 조절해야 할 수 있다.

참고문헌

1. Kakar P, Lip GY. Hypertension: endothelial dysfunction, the prothrombotic state and antithrombotic therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:441-50.
2. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-50.
3. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
4. Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007;100:1261-75.
5. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007;116:552-60.
6. 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.
7. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238-47.