

허혈뇌졸중에서 비타민 K 비의존경구항응고제의 사용

박형종 유준상^a

계명대학교 의과대학 신경과, 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 신경과^a

Use of Non-Vitamin K Dependent Oral Anticoagulant in Ischemic Stroke

Hyungjong Park, MD, Joonsang Yoo, MD^a

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Department of Neurology, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Korea^a

Atrial fibrillation (AF) is associated with an increased incidence of ischemic stroke and transient ischemic attack. A confluence of various factors such as blood stasis, endothelial dysfunction, and prothrombotic state could be contributing to the thrombogenesis in AF. Anticoagulation is the first-line therapy for the prevention of thromboembolism by AF. In current days, non-vitamin K dependent oral anticoagulants (NOAC) are considered as the preferred choice of anticoagulants to prevent ischemic stroke in patients with AF. NOACs have comparable good efficacy and better safety with a predictable anticoagulant effect without the routine coagulation monitoring compared to vitamin K dependent oral anticoagulant. However, the proper use of NOACs needs a careful approach to many practical aspects for balancing the preventing thromboembolic events and bleeding risk. Thus, understanding the drug metabolism and indication of NOAC for a specific situation is essential. In this article, we review major clinical trials, the mechanism, and the use of NOACs in the actual clinical setting of managing ischemic stroke patients.

J Korean Neurol Assoc 40(1):1-14, 2022

Key Words: Ischemic stroke, Anticoagulants, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

서 론

심방세동은 허혈뇌졸중의 주요한 위험인자이다. 심방세동이 있는 환자의 심장에서는 혈전이 쉽게 만들어지며, 이로 인하여 발생할 수 있는 허혈뇌졸중의 일차 및 이차 예방을 위하여는 지속적인 항응고제 치료가 필요하다. 1950년대에 경구항응고제인 와파린(warfarin)이 도입된 이후 오랜 기간 이를 대체할 수 있는 새로운 경구항응고제가 임상 현장에 적용되지 않아왔다. 그러나 2009년 다비가트란(dabigatran)이 대규모 임상 연구에서 효과를 입증한 이후 2011년 리바록사반(rivaroxaban)과 아픽사반(apixaban), 2013년 에독사반(edoxaban)이 차례차례 그 효과를 입증하여 현재는 뇌졸

중의 일차 예방과 이차 예방에 널리 쓰이고 있다.¹ 해당 약물들의 도입 초기에는 새로운 경구항응고제라는 의미의 new oral anti-coagulant (NOAC)로 통용되었으나, 시간이 흐른 현재에는 새롭다는 의미 보다는 비타민 K의 대사를 억제하여 간접적으로 응고인자에 작용하는 와파린과 달리 응고인자에 직접 작용하는 약물의 작용기전을 강조하여 비타민 K 비의존경구항응고제(non-vitamin K dependent oral anticoagulant, NOAC) 또는 직접작용 경구항응고제(direct oral anticoagulant, DOAC)로 칭해진다.

본 총설에서는 허혈뇌졸중에서 NOAC의 주요 임상 연구와 작용기전 및 실제 임상 현장에서의 사용에 대하여 논의하고자 한다.

본 론

현재 사용할 수 있는 NOAC의 종류로는 직접 트롬빈억제제(direct thrombin inhibitor)인 다비가트란과 응고인자 Xa억제제(factor Xa inhibitor)인 리바록사반, 아픽사반, 에독사반이 있다. NOAC는 비편막 심방세동에 의한 허혈뇌졸중 또는 일과성 허혈발

Received July 12, 2021 Revised July 30, 2021

Accepted July 30, 2021

Address for correspondence: Joonsang Yoo, MD
Department of Neurology, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 363 Dongbaekjukjeon-daero, Giheung-gu, Yongin 16995, Korea
Tel: +82-31-900-0453 Fax: +82-31-5189-8565
E-mail: quarksea@gmail.com

작 환자의 이차 예방 약제로 와파린에 우선하여 권고된다.² 이러한 4가지 NOAC 약제는 대규모 무작위 대조시험에서 와파린에 비하여 허혈뇌졸중 및 전신색전의 발생률은 유사하거나 적었으며, 주요 출혈부작용은 적었다. 2021년 발표된 미국 뇌졸중학회의 진료 지침에서는 NOAC 사용의 금기에 해당되는 경우가 아니면, 비판막 심방세동 환자의 허혈뇌졸중의 예방을 위하여 비타민 K 길항제 보다는 NOAC의 사용을 우선적으로 권장하고 있다.²

1. 주요 임상 연구

1) 다비가트란

2009년 발표된 randomized evaluation of long-term anti-coagulation therapy (RE-LY) 연구에서 다비가트란 150 mg 1일 2회 복용군은 와파린에 비하여 뇌졸중과 전신색전 발생의 예방효과가 우수하였으며(RR, 0.66; 95% CI, 0.53-0.82 for superiority), 출혈의 위험성은 비슷하였다.³ 다비가트란 110 mg 1일 2회 복용군은 와파린과 비교하여 뇌졸중 및 전신색전 발생은 비열등하였고, 주요 출혈 부작용은 20% 정도 적었다. 허혈뇌졸중으로 한정하였을 때에는 다비가트란 150 mg 1일 2회 복용군에서만 와파린에 비하여 우월함을 입증하였으며, 다비가트란 110 mg 1일 2회 복용군에서는 비열등성을 입증하였다. 출혈뇌졸중은 다비가트란 110 mg, 150 mg 용량 모두에서 와파린에 비해 적게 발생하였으나 위장관 출혈의 경우, 다비가트란 150 mg 군에서 와파린에 비해 50% 증가하였다. 심근경색증의 발생은 통계적으로는 유의하지 않은 정도에서 다비가트란 110 mg, 150 mg 용량 모두 와파린에 비하여 증가하는 경향을 보였으나, 대규모 후향분석에서는 재현되지 않았다.⁴

2) 아픽사반

2011년 발표된 apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) 연구에서는 아픽사반 5 mg 1일 2회 투여와 와파린을 비교하였다.⁵ 아픽사반을 투여한 군에서 뇌졸중 및 전신색전증의 발생은 21% 감소하였으며, 전체 사망률 또한 11% 감소하였다. 주요 출혈은 31% 감소하였으며 특히 출혈뇌졸중은 유의하게 감소하였다. 위장관 출혈의 발생률은 양 군에서 비슷하였다. 다만, 와파린에 비하여 허혈뇌졸중을 더 줄여 주지는 못하였다. Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) 연구는 목표 수준의 international normalized ratio (INR)의 유지가 잘 되지 않았거나, 목표 수준의 INR 보다 높게 유지되어 출혈 관련 부작용을 겪은

경우, 와파린과 상호작용이 있는 약물의 투약이 필요하여 와파린의 사용이 부적합하다고 판단되는 심방세동 환자들을 대상으로 아픽사반 5 mg 1일 2회 투여와 아스피린 81-324 mg을 직접 비교하였다.⁶ 뇌졸중 예방에서 아픽사반군은 아스피린에 비해 우수하였으며(HR, 0.45; 95% CI, 0.32-0.62 for superiority) 출혈의 위험성은 유사하였다.

3) 리바록사반

2011년 발표된 rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET-AF) 연구에서는 리바록사반 20 mg을 1일 1회 투여한 군과 와파린 투여군을 비교하였다.⁷ 다만 Crockroft-Gault 공식에 의해 추정되는 크레아티닌청소율이 30-49 mL/min인 환자는 15 mg을 1일 1회 투여하였다. 뇌졸중 및 전신 색전증 예방효과는 와파린보다 비열등하였으며, 프로토콜에 따른 치료-효과 분석에서 뇌졸중 또는 전신 색전증이 와파린 대비 21% 감소하였다. 하지만, 리바록사반은 와파린과 비교하여 허혈뇌졸중과 사망률은 감소시키지 못하였다. 주요 출혈 발생은 와파린에 비하여 감소하였으며 특히 출혈뇌졸중과 두개내 출혈은 유의하게 감소하였다. 하지만, 위장관의 출혈은 유의미한 증가가 있었다.

4) 에독사반

2013년 발표된 the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) 연구는 고용량(60 mg), 저용량(30 mg) 투여군과 와파린 투여군을 비교하였다. 다만 각 고용량, 저용량군에서 크레아티닌청소율 30-50 mL/min, 체중 ≤60 kg, 베라파밀(verapamil)이나 퀴니딘(quinidine)과 같은 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp)억제제 병용 사용의 세가지 용량 감량 기준을 바탕으로 하나라도 해당하는 환자의 경우, 용량을 절반으로 감량하여 투여하도록 설계하였다.⁸ 그러한 결과, 에독사반 60 mg 1일 1회 투여군은 와파린 투여군에 비해 뇌졸중과 전신 색전증이 21% 감소하였으며 주요 출혈 사건은 20% 감소하였다. 에독사반 30 mg 1일 1회 투여군에서는 뇌졸중과 전신 색전증의 발생률이 와파린에 비해 열등하지 않았으나 허혈뇌졸중만으로 한정하였을 때에는 와파린에 비하여 더 높았다. 그러나 30 mg 투여군에서 출혈위험은 와파린에 비하여 53% 감소하였다. 심혈관계 관련 사망 또한, 60 mg 1일 1회, 30 mg 1일 1회 투여군 모두 와파린 투여군에 비하여 감소하였다.

이러한 4가지 NOAC 모두 대규모 무작위 대조시험에서 와파린과

비교하여 평가되었고 효과와 안전성이 증명되었다. ARISTOTLE, ROCKET-AF 연구에서는 기본적으로 아픽사반은 5 mg, 리바록사반은 20 mg을 주용량으로 연구되었고, 환자의 특성에 따라 용량을 감량하였으나, 저용량군에 배정된 환자의 수는 상대적으로 적었다. RE-LY와 ENGAGE AF-TIMI 48 연구에서는 표준용량과 저용량군에 충분한 환자를 배정하였다. 다만 두 연구 중, ENGAGE AF-TIMI 48 연구에서만 용량 감소 기준을 적용하여 와파린과 비교하였다. 실제 임상현장에서는 출혈 등에 대한 우려로 권고용량보다 적게 사용되는 경우가 흔하나, 이 경우 뇌졸중의 발생 가능성을 높이게 되므로⁹ 발표된 감량 기준에 근거하여 용량을 감량하고 정해진 권고 용량에 맞게 사용하는 것이 권장된다. 현재 통용되는 NOAC의 권고 용량 및 용량 감소기준을 Table 1에서 제시하였다.

2. 약물의 간단한 작용 기전과 약물 상호작용

NOAC의 작용기전은 직접 트롬빈억제제와 응고인자Xa억제제로 서로 다르나 궁극적으로는 트롬빈을 억제하는데 초점을 둔다. 트롬빈은 다기능 효소로써, 섬유소원(fibrinogen)을 섬유소(fibrin)로 전환하고, 혈소판을 활성화시킨다. 다비가트란은 이러한 트롬빈을 경쟁적으로 억제하는 가역적 비펩타이드 길항제이다. 이러한 트롬빈억제제는 트롬빈에 작용하여, 섬유소원이 섬유소로 전환되는 것을 억제한다. 리바록사반, 아픽사반, 에독사반은 활성화된 응고인자Xa에 대한 가역적 길항제이다. 응고인자Xa는 프로트롬빈 분해효소 복합체의 활성 성분으로 프로트롬빈(prothrombin, factor II)에서 트롬빈(factor IIa)으로의 전환을 촉매한다. 응고인자Xa억제제는 응고인자Xa에 작용하여, 트롬빈의 생성을 억제한다(Fig). 와파린을 사용하는 경우는 여러 음식과 약제 간의 상호작용을

Table 1. Dose selection criteria of the NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standard dose	150 mg BID	20 mg	5 mg BID	60 mg
Reduced dose	110 mg BID	15 mg	2.5 mg BID	30 mg
Dose reduction criteria	No specific reduction criteria in trial			
	Recommend 110mg BID		Two or more following three criteria	
	Age ≥80 years		Age ≥80 years	CrCl 15-49 mL/min
	Taking verapamil		Weight ≤60kg	Weight ≤60 kg
	High risk of bleeding		Serum creatinine ≥1.5 mg/dL	Taking strong P-gp inhibitor (dronedarone, cyclosporine, erythromycin, ketoconazole)
	CrCl 30-49 mL/min	CrCl 15-49 mL/min		

NOACs; non-vitamin K dependent oral anticoagulants, BID; twice daily, CrCl; creatinine clearance, P-gp; P-glycoprotein.

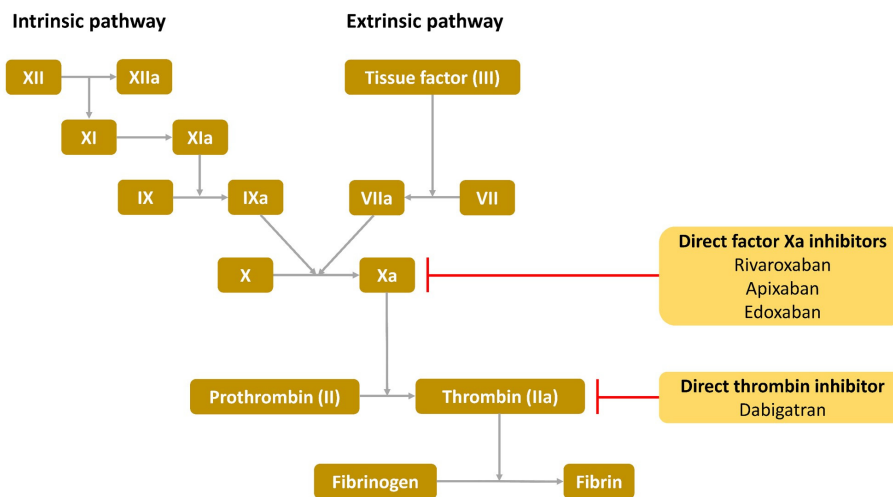


Figure. Coagulation cascade and sites of NOAC action. NOAC; non-vitamin K dependent oral anticoagulant.

신중히 고려하여야 한다. NOAC는 와파린에 비하여 상대적으로 상호작용이 적기는 하지만 반드시 동반 약제 및 기저질환에 대하여 고려하여야 한다. 이를 통해 특성에 맞는 처방을 해야 하며, 이를 위해 NOAC의 대사 및 흡수과정에 대한 지식이 반드시 필요하며 이는 Table 2에 정리하였다. 리바록사반은 다른 NOAC와 달리 음식물과 함께 섭취하여야 한다. 다비가트란의 경우 양성자펌프억제제나 H₂차단제와 같은 제산제와 함께 복용 시 생체 이용률이 12-30%까지 감소된다고 보고되었으나 임상적 효과의 차이는 없었다.¹⁰ 비위관을 통한 분말형태의 투약시에 리바록사반, 아픽사반, 에독사반의 생체이용률에는 차이가 없었다. 다만, 다비가트란은 캡슐 제제이며, 캡슐을 제거한 후 투여시에는 생체 이용률이 약 75% 가량 증가하는 것으로 알려져 있어, 캡슐을 제거하여 투여하는 것은 권고되고 있지 않다.¹¹

동반 약제와 NOAC의 상호작용은 위장관에서 흡수된 뒤 P-gp를 통한 재분배과정과 관련이 있다. 또한 P-gp는 신장을 통한 NOAC의 배설에도 관여한다. P-gp 대사과정의 경쟁적인 억제제는 NOAC의 혈중 농도를 증가시키게 되며, NOAC를 가장 많이 사용하는 이유인 심방세동 환자에서 사용하는 약제 중 상당수가 P-gp억제제이다(아미오다론, 베라파밀, 드로네다론, 퀴니딘 등). 리바록사반과 아픽사반은 간의 CYP3A4 형의 사이토크롬 P450계(cytochrome P450 system)를 통하여 대사가 된다. CYP3A4를 억제시키는 약물은 리바록사반, 아픽사반의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며 반대로, 유도하는 약물은 감소시킬 수 있다. 결론적으로 강력한 P-gp억제제나 CYP3A4억제제는 NOAC의 혈중농도를 올릴 수 있고, 반대로 강력한 P-gp유도제나 CYP3A4유도제는 혈중 농도를 낮출 수 있어 이러한 경향을 가진 약제와의 병용은 주의를 요한다. NOAC에 동반하여 흔히 사용되는 아토르바스타틴(atorvastatin)은 P-gp 경쟁제이자 CYP3A4억제제이나 실제 atorvastatin의 병용투여를 하여도 출혈경향은 증가하지 않는 것으로 보고되어 있다.¹² 약물 상호 작용과 관련하여 NOAC의 농도에 영향을 미칠 수 있는 약물로 유럽심장학회

서 제시하는 내용을 Table 3에 정리하였다.¹¹

마지막으로, 뇌졸중은 노인에서 중요한 증상뇌전증의 원인 중의 하나로 심방세동에 의한 뇌경색과 증상뇌전증이 있는 경우, NOAC와 항경련제의 동시 사용이 필요할 수 있다. 약물상호작용에 의하여, NOAC의 농도를 증가시킬 수 있는 항경련제와의 동시사용은 경련 시 낙상 등에 의한 외상성뇌출혈의 위험을 증가시킬 수 있으며, NOAC의 농도를 감소시킬 수 있는 항경련제는 허혈뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 NOAC의 약물 농도에 영향을 줄 수 있는 항경련제의 사용은 주의가 필요하다. 현재까지 이와 관련하여 대규모 연구는 진행된 바 없다. 다만, 간효소를 유도시키는 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인, 프리미돈이나 경하게 유도시키는 옥스카바제핀, 라모트리진 등은 NOAC의 농도를 감소시킬 수 있어 주의를 요한다. 특히 카바마제핀은 다비가트란의 농도를 29%, 아픽사반의 농도를 50% 정도 감소시킨다고 알려져 있다.¹¹ 또한, 발프로산은 CYP3A4에 대한 영향이 예측하기가 힘들어 NOAC의 농도에 미치는 영향 또한 예측이 어려워 동반 사용시 이 점을 고려하여야 한다.¹³ 그 외에 카바마제핀, 레베타라세탐, 페노바비탈, 페니토인은 P-gp유도제로서, NOAC의 농도를 낮출 수 있다. P-gp나 CYP3A4의 상대적으로 적은 것으로 알려진 라코사마이드, 조니사마이드, 프리가발린, 가바펜틴, 에토속시마이드 등은 근거는 부족하나, 기전 상 NOAC와의 상호작용이 적어, 동반 사용 시 우선적으로 고려할 수 있는 약물이다.¹⁴

3. 허혈뇌졸중 환자에게 약물 투여시기

심방세동에 의한 뇌경색 이후 초기 14일 이내의 뇌경색의 재발율은 0.5-1.3%로 보고가 되고 있으며, 이러한 재발 가능성을 낮추기 위하여 항응고제의 사용이 필요하다.¹⁵ 하지만, 초기 항응고제의 사용은 뇌출혈과 출혈변환의 위험을 증가시킬 수 있다. 심방세동에 의한 색전에 의해 막힌 혈관은 종종 자연스러운 재개통의 과정을 겪는다고 알려져 있다. 이러한 재개통의 과정은 50% 환자에서

Table 2. Absorption and metabolism of the NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bioavailability (%)	3-7	66 (without food) 100 (with food)	50	62
Prodrug	Yes	No	No	No
Time to peak, hour	3	2-4	3	2-4
Half-life, hour	12-14	9-13	8-15	9-14
Renal elimination (%)	80	65	27	50
Hepatic elimination (%)	20	35	73	50

NOACs; non-vitamin K dependent oral anticoagulants.

Table 3. Effect of drug-to-drug interaction on NOACs plasma levels¹²

	Via	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (about 18%)	Yes (about 25%)	No (<4%)
Anti-arrythmic agent					
Amiodarone	Moderate P-gp inhibition	+12-60% ^a	Minor effect ^a	No data ^a	+40% ^a
Digoxin	P-gp competition	No effect	No effect	No effect	No effect
Diltiazem	Weak P-gp inhibition & CYP3A4 inhibition	No effect	No effect	+40%	No data
Dronedarone	P-gp & CYP3A4 inhibition	+70-110% ^c	Moderate affect, should be avoided ^c	With caution ^a	+85% (dose reduction to 30 mg QD) ^b
Quinidine	P-gp inhibition	+53% ^a	Increase but unknown extent. ^a	No data	+77% (no dose reduction required) ^a
Verapamil	P-gp inhibition & weak CYP3A4 inhibition	+12-180% (110 mg BID if taken simultaneously) ^b	+40% ^a	No data	+53% (no dose reduction required) ^a
Other cardiovascular drug					
Atorvastatin	P-gp inhibitor & CYP3A4 competition	No relevant interaction	No effect	No data	No data
Ticagrelor	P-gp inhibition	+24-65% (loading dose 2 hours after dabigatran) ^a	No data-carefully monitor ^a	No data-carefully monitor ^a	No data-carefully monitor ^a
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	P-gp inhibition & strong CYP3A4 inhibition	Clarithromycin:+19%; +15% C _{max} ^a	Clarithromycin: +50% AUC; +40% C _{max} ^a Erythromycin: +30% AUC; +30% C _{max} ^a	Clarithromycin: +60% AUC; +30% C _{max} ^a	Erythromycin: +85% AUC; +69% C _{max} (dose reduction to 30 mg QD) ^b
Rifampicin	P-gp/BCRP & CYP3A4/CYP2J2 induction	-66% AUC; -67% C _{max} ^d	-50% AUC, -22% C _{max} ^d	-54% AUC; -42% C _{max} ^d	-35% AUC (but with compensatory increase of active metabolites) ^c
Antiviral drug					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp & BRCP inhibition or induction, CYP3A4 inhibition	Variable increase/decrease ^c	+153% AUC; +55% C _{max} ^c	Strong increase ^c	No data ^c
Antifungal agent					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data	+42% AUC; +33% C _{max} ^a	No data	No data
Itraconazole; ketoconazole	Potent P-gp & BRCP competition, strong CYP3A4 inhibition	+140-150% ^c	+160% AUC, +72% C _{max} ^c	+100% AUC; +64% C _{max} ^c	+87 AUC; +89% C _{max} (dose reduction to 30 mg QD) ^b
Voriconazole	Strong CYP3A4 inhibition	No data	^c	^c	No data
Other drugs					
Naproxen	P-gp competition, pharmacodynamically increased bleeding time	No data ^a	No relevant increase of AUC ^a	+55% AUC; +61% C _{max} ^a	No difference in AUC ^a
H2 blocker, PPI, Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minor effect, not clinically relevant	No effect	No effect	Minor effect, not clinically relevant

Table 3. Continued

	Via	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
SSRIs; SNRIs	Pharmacodynamic effect on platelets	^a	^a	^a	^a

NOACs; non-vitamin K dependent oral anticoagulants, BID; twice daily, AUC; area under curve, QD; once daily, BRCP; breast cancer resistance protein, HIV; human immunodeficiency virus, PPI; proton pump inhibitor, GI; gastrointestinal, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI; serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor.

^aCaution required, especially in case of polypharmacy; ^bLow dose (dabigatran) or dose reduction (edoxaban) recommended; ^cContraindicated/not advisable due to increased plasma level; ^dContraindicated due to reduced NOAC plasma levels; ^eCaution required, especially in case of polypharmacy or body weight ≥ 120 kg.

6-24시간 이내에 일어나며, 이는 출혈변환의 발생과 유의하게 연관이 있었다.¹⁶ 따라서 초기 항응고제의 사용이 출혈변환으로 이어질 가능성 때문에 뇌경색예방을 위한 초기 항응고제 사용에 대하여는 아직 논란이 있다. 약물 투여시기에 대한 대규모 무작위 대조시험이 없어 이에 대한 정확한 가이드라인은 현재 없는 실정이며, NIH 뇌졸중척도에 따라 약물 투여 시기를 결정하도록 한 소위 1-3-6-12 days rule로 불리는 2013년 European heart rhythm association (EHRA)의 기준이 통용되고 있으며, 2016 유럽 뇌졸중학회에서는 작은 크기의 임상증상이 경한 뇌경색은 뇌경색 발생 4일째, 중간 크기의 임상증상이 중등도인 뇌경색의 경우는 7일째, 뇌경색의 크기가 크고, 임상증상이 심한 뇌경색은 14일째에 항응고 치료의 시작을 권고하였다.¹⁷

2020년 개정된 유럽 심장학회의 가이드라인에서는 1-3-6-12 days rule의 권고사항이 삭제되고 단순화되어, 뇌졸중 발생 2주 이내에 항응고제를 사용하는 것을 권고하고 있다.¹⁸ 다만 국내에서 후향적으로 진행된 연구에서 기존 유럽심장학회의 가이드라인에 따라 항응고제를 투여하였을 때 그렇지 않은 환자들에 비하여 보다 좋은 임상결과를 보였기에 시작시점을 결정하는 데 참고할 수는 있을 것이다.¹⁹ 2021년 미국 뇌졸중학회의 가이드라인에서는 광범위한 뇌경색 병변을 가진 환자에서는 출혈변환 및 뇌출혈의 위험을 고려하여 뇌경색 발생 14일 이후 항응고제의 투여를 권고하였다. 여기서 광범위한 뇌경색이란 NIH 뇌졸중척도 >15, 동맥영역 전체(complete arterial territory)병변 또는 2개 이상의 다발성 동맥영역의 병변인 경우로 정의하였다.²

위 두 가이드라인 모두 병변의 크기가 컸을 때에는 출혈변환 및 뇌출혈의 위험성 때문에 뇌경색 초기의 항응고제 치료는 권고하지 않고 있다. 국내에서 수행된 Triple Axel 연구에서는 뇌 병변의 크기가 작은 뇌경색 환자를 대상으로 뇌경색 발생 5일 이내 리바록사반과 와파린(목표 INR 2-3)을 투여한 두 군에서 투여 30일째의 새로운 뇌경색 병변 또는 뇌출혈의 발생을 비교하였다. 새로운 허혈 병변의 발생은 리바록사반 군에서 29.5%, 와파린군에서 35.6%였으며, 새로운 출혈은 리바록사반군에서 31.6%, 와파린군에서 28.7%

로 두 군에서 유의한 차이는 없었다.²⁰ 또한, 발생한 뇌출혈 모두 무증상 병변이었다. 이를 바탕으로 병변의 크기가 작을 경우, 항응고제의 초기 투여를 고려할 수 있을 것으로 보인다.

과거 뇌경색 발생 이후 항응고제의 초기 투여 시, 뇌출혈과 출혈변환이 유의하게 증가하였던 연구들은 와파린 또는 헤파린을 사용한 연구였다. NOAC는 와파린에 비하여 출혈사건의 발생에 이득이 있는 약물로서, 향후 심방세동에 의한 뇌경색 환자에서 NOAC를 이용한 적절한 항응고제의 사용시기에 대한 연구가 필요하다. 현재 이와 관련하여 ELAN (NCT03148457; Switzerland), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-38; UK), TIMING (NCT02961348; Sweden), START (NCT03021928; USA) 등의 연구가 진행되고 있어 향후 결과를 주목할 필요가 있다.

1) 역전제(reversal agent)

4가지 NOAC 연구에서는 NOAC가 비타민 K 길항제에 비해 출혈뇌졸중과 생명을 위협하는 주요 출혈이 감소됨을 보였다. 또한 생명을 위협하는 주요 출혈을 겪은 환자에서도 NOAC는 비타민 K 길항제에 비하여 전반적인 사망률이 감소하였다. 하지만, 고령인구의 증가로 인한 심방세동의 발병률의 증가와 뇌졸중 환자의 증가를 고려하면 NOAC의 사용은 점점 늘어날 것이며, 이에 따른 출혈 부작용 또한 증가할 것으로 예상된다. 따라서 NOAC를 사용하면 발생한 출혈환자에 대한 적절한 전략은 반드시 필요하다. 생명을 위협하는 중대한 출혈에 대하여 역전제의 개발 전에는 프로트롬빈 복합제 등의 투여 방법 밖에는 없었다. 하지만, 현재 2가지의 역전제가 개발되었으며, 이러한 역전제는 중대한 출혈의 발생 시 도움이 될 수 있다.

2) Idarucizumab²¹

REVERSE-AD 연구는 다비가트란을 복용중인 환자에서 생명을 위협하는 중대한 출혈이나, 응급수술이 필요할 때 역전제인 idarucizumab의 효과를 본 연구이다. 다비가트란의 항응고 활성은 idarucizumab 투여 도중 즉시 역제가 이루어졌으며, 중대한 부작용

용은 확인되지 않았다. 용법으로는 총 5 g의 idarucizumab을 두 번으로 나누어 각각 2.5 g씩 정맥 내 점적 주사하며, 이때 두 번의 주사는 15분 이내의 간격으로 투여하였다. 과다 복용 또는 신기능 저하 환자의 경우 다비가트란이 완전히 중화되지 않을 수 있어 임상증상 및 혈액검사 통한 관찰이 필요하며 환자상태가 안정되었다면 24시간 이후 다비가트란을 시작할 수 있다.

3) Andexanet alfa²²

Andexanet alfa는 리바록사반, 아픽사반, 에독사반 같은 응고인자 Xa억제제의 역전제이다. 용법은 NOAC의 종류와 마지막 복용 후 시간에 따라 다르다. 리바록사반(역전 시도 전 마지막 복용이 7시간이 넘을 경우) 또는 아픽사반의 경우 400 mg의 초기 투여와 480 mg의 유지 용량(4 mg/min)이 투여된다. 리바록사반의 마지막 복용 시간이 7시간 미만이거나 알 수 없는 경우 및 에독사반의 경우 800 mg의 초기 투여와 960 mg의 유지 용량(8 g/min)이 투여된다. 2019년 andexanet alfa와 관련하여, ANNEXA-4 연구가 발표되었다. Andexanet alfa를 투여 후 anti-factor Xa 활성이 저명하게 감소되었으며, 82%의 환자에서 투여 12시간 이내에 훌륭한 지혈 효과를 보여주었다. Andexanet alfa는 미국에서는 승인이 되었으나, 국내 승인은 아직 이루어지지 않은 상태로 임상현장에서 사용이 불가능하다.

4. 특수한 상황들

1) 수술 및 시술(procedure/surgery)

실제 임상에서 수술과 관련한 NOAC의 중단은 신경과로 흔하게 협진이 의뢰되는 사항 중의 하나이다. NOAC의 중단기간이 너무 길 경우 뇌경색의 위험은 증가하며, NOAC의 중단기간이 너무 짧을 경우 수술 전후 시기의 출혈 부작용이 발생할 위험성을 높여 향후 항응고 치료의 시작시점을 늦추게 만들 수 있다. 수술 전 와파린 중단 시에는 헤파린 연결(bridging) 요법이 종종 사용되었다. 그러나 8-14시간 정도의 NOAC의 상대적으로 빠른 소실반감기를 고려할 때,²³ 연결요법은 필요치 않아 보이며, 오히려 출혈부작용을 증가시킬 수 있을 것으로 보인다. 2019년 발표된 PAUSE study는 아픽사반, 리바록사반, 다비가트란을 투여받는 3007명의 환자들을 대상으로 헤파린 연결요법을 하지 않은 상태에서 정규 수술 및 시술을 위하여 표준화된 프로토콜을 사용하여 NOAC를 중단했을 때의 동맥 혈전색전증과 주요 출혈의 위험을 비교하였다. 그 결과, perioperative 시기에 주요 출혈의 발생률은 2% 미만이었으며, 동맥 혈전색전증의 발생률은 1% 미만이었다.²⁴ 수술 및 시술 별 출혈

위험도는 Table 4에 요약하였으며, 이를 바탕으로 유럽 심장학회에서 제시하는 약물 중단 전략은 Table 5에 제시하였다.¹¹ 2021년 미국심장학회/미국뇌졸중학회에서도 비심장수술시에 약물 중단 전략에 관한 성명서를 발표하였는데, 출혈 위험이 큰 경우에는 2일 전부터 투약 중단 및 수술 2-3일 후 투약 재개를, 출혈 위험이 작은 경우에는 1일전 투약 중단 및 수술 24시간 후 투약 재개를 권고하였다.²⁵ 다만 다비가트란의 경우, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만일 시 출혈저위험군의 경우는 3일전, 고위험군의 경우는 5일

Table 4. Bleeding risk according to the elective surgery/intervention¹²

Minor risk procedures (infrequently bleeding and with low clinical impact)
Dental extractions (1-3 teeth), paradontal surgery, implant positioning, subgingival scalling/cleaning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (abscess incision, small dermatologic excisions, skin biopsy)
Pacemaker or ICD implantation (except complex procedure)
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedure)
Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedure)
Intramuscular injection (vaccination)
Low risk procedures (infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)
Complex dental procedure
Endoscopy with simple biopsy
Small orthopedic surgery (foot, hand, arthroscopic surgery)
High risk procedures (frequent bleeding and/or with important clinical impact)
Cardiac surgery
Peripheral arterial revascularization surgery (aortic aneurysm repair, vascular bypass)
Complex invasive cardiologial interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc.)
Neurosurgery
Spinal or epidural anesthesia; lumbar diagnostic puncture
Complex endoscopy (multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
Abdominal surgery including liver biopsy
Thoracic surgery
Major urologic surgery and biopsy including kidney
Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL)
Major orthopedic surgery

ICD; implantable cardioverter-defibrillator, VT; ventricular tachycardia, PCI; percutaneous coronary intervention, ERCP; endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

전에 중단하라고 추가적으로 명시하였다. 마지막으로, 다비가트란을 복용하고 있던 환자는 응급상황에서 idarucizumab의 투여를 고려할 수 있다.²⁵

2) 죽경화증(atherosclerosis)

심방세동 환자에서 향후 뇌경색 발생의 위험율을 예측하는 CHA₂DS₂-VASc 점수는 나이, 성별, 심부전, 고혈압, 뇌경색/일과성 허혈발작/색전증의 과거력, 심근경색, 말초동맥질환등의 혈관질환의 과거력 및 당뇨로 이루어져 있다.²⁶ 위의 구성 인자들은 잘 알려진 죽경화증의 위험인자들이다. 이로 인해 심방세동에 의한 뇌경색 환자들에게서 죽경화증이 동반된 경우를 임상에서 적지 않게 접하게 된다. 이러한 심방세동과 죽경화증이 동반된 뇌경색 환자는 죽경화증이 없는 환자에 비하여 예후가 좋지 않음이 알려져 있다.²⁷ 그러므로 심방세동과 동반된 죽경화증에 의한 두가지 기전의 뇌경색을 동시에 예방하기 위하여 항응고제에 항혈전제를 조합한 치료를 고려할 수 있다. 실제로 CRCS-K registry를 바탕으로 수행된 연구에서 심방세동과 50% 이상의 증상뇌혈관협착이 있거나, 다른 혈관에 죽경화증의 과거력이 있는 2,553명의 환자에서 30% 환자가 항응고제와 항혈전제의 조합을 사용하고 있었다.²⁸ 이는 심방세동에 죽경화증이 동반된 경우에, 항응고제 단독 치료로는 뇌경색의 예방에 충분하지 않을 것이라는 임상적 우려가 반영된 결과일 것이다. 하지만, 이러한 항응고제와 항혈전제의 동반 사용은 출혈의 부작용을 증가시키므로, 상황에 맞는 적절한 약제의 선택이 필요하다. 해당 연구에서도 심방세동과 50% 이상의 증상

뇌혈관협착 또는 폐색이 동반된 뇌경색 환자에서 항응고제의 단독 사용과 항응고제와 항혈전제, 동시사용을 비교하였을 때 항응고제와 항혈전제를 동시 사용한군에서 3개월째 뇌경색, 심근경색, 사망의 종합사건의 발생률이 높았다.²⁸ 그러므로 단순히 증상뇌혈관협착을 동반한 것 만으로 항혈소판제를 병용 투여하는 것은 주의하여야 한다.

두개내혈관이나 경동맥의 협착을 동반한 심방세동 환자들을 대상으로 한 대규모 무작위배정 연구는 아직 없는 실정이다. 다만 심방세동과 급성심근경색 또는 관상동맥중재시술을 받은 환자들을 대상으로 와파린에 비하여 상대적으로 출혈의 위험이 낮은 NOAC를 항혈전제와 조합한 대규모 무작위 연구들이 진행되었다.²⁹⁻³² 이들 연구에 관한 메타분석에서는 NOAC와 P2Y₁₂억제제 병용 군, NOAC와 이중혈소판제(dual antiplatelet) 병용군, 와파린과 P2Y₁₂억제제 사용군과 와파린과 이중혈소판제를 사용한 4개의 군으로 나누어 주요 심혈관계 부작용 사건의 발생과 출혈사건의 발생을 비교하였다. 그 결과 NOAC와 P2Y₁₂억제제 동시사용 군에서 와파린과 이중혈소판제를 동시에 사용한 군에 비하여 주요 심혈관계 부작용 사건의 발생은 차이가 없었으며 출혈 사건은 유의미하게 낮게 나타났다.³³

과거 증상성의 50-99%의 두개내뇌혈관의 협착을 가진 환자를 대상으로 하루 아스피린 1300 mg 또는 와파린(목표 INR 2.0-3.0)을 투여하여 허혈뇌졸중, 뇌출혈, 혈관성 사망사건을 본 WASID 연구에서는 평균 1.8년의 추적기간 동안 아스피린군에서는 22.1%, 와파린군에서는 21.8% 로 두 군 간의 유의한 사건 발생의 차이는

Table 5. Timing of last NOAC intake before an elective surgery/intervention¹²

	Dabigatran		Rivaroxaban-apixaban-edoxaban	
No need of perioperative bridging				
Minor risk procedure: Perform procedure at trough level Resume same day (no interruption of drug) or latest next day				
	Low bleeding risk	High bleeding risk	Low bleeding risk	High bleeding risk
CrCl ≥80 mL/min	≥24	≥48		
CrCl 50-79 mL/min	≥36	≥72	≥24	
CrCl 30-49 mL/min	≥48	≥96		≥48
CrCl 15-29 mL/min	No indication	No indication	≥36	
CrCl <15 mL/min		No official indication for use		
Restart NOACs 24 hours after low bleeding risk				
Restart NOACs 48-72 hours after high bleeding risk				

Values are presented as hours.
NOAC; non-vitamin K dependent oral anticoagulant, CrCl; creatinine clearance.

없었다.³⁴ 다만, 출혈 사건의 발생이 아스피린군에서는 3.2%, 와파린군에서는 8.3%로 와파린군에서 유의하게 많이 발생하였다. 이 연구의 주요 결과는 증상 두개내혈관의 협착 같은 죽경화증에 의한 뇌경색의 예방에 아스피린이 효과적이라는 결론을 도출하였다. 해당 연구는 항응고제인 와파린이 아스피린에 비하여 출혈의 위험성은 높으나 허혈사건에 대한 효과는 유사함을 시사한다. NOAC의 경우 와파린에 비하여 출혈의 위험이 더 줄어들었기 때문에 와파린보다 좀 더 유리한 결과를 보여줄 수 있을 것으로 예측되나 아직 이를 뒷받침할 대규모 연구는 없어 근거는 부족하다.

이러한 연구 결과들을 바탕으로, 아직 근거는 부족하나 심방세동에 동반된 죽경화증 환자에서 NOAC의 사용을 먼저 고려할 수 있겠다. 그러나 50% 이상의 증상성 뇌혈관의 협착이 동반되는 경우 또는 뇌경색의 기전이 심방세동보다는 죽경화증에 의한 뇌경색으로 판단되는 경우, 또는 동반된 관상동맥질환이 있는 경우에는 항혈전제의 추가를 주의깊게 고려할 수 있을 것으로 보인다. 다만, 이때 사용되는 항응고제로는 NOAC가 우선적으로 고려되어야 하며 항혈전제는 복합항혈전제 대신 단독항혈전제, 특히 P2Y₁₂억제제의 추가를 고려할 수 있을 것이다. 현재 국내에서 죽경화증을 동반한 비판막 심방세동 환자에서 에독사반 단독치료와 항혈소판 추가를 비교하는 관찰연구가 진행중으로, 결과에 따라 향후 치료전략을 결정하는데 도움이 될 것으로 보인다(ADD-ON; NCT04010955).

3) 심장판막질환이 있는 환자

중등도 이상의 승모판협착증 및 기계 판막을 가지고 있는 환자는 4개의 주요 무작위 대조시험에서 제외되었다. 기계판막을 가지고 있는 환자들을 대상으로 수행된 NOAC 무작위 대조시험은 다비가트란을 대상으로 시행된 연구 하나만 있으며, 해당 연구에서 다비가트란은 혈전색전증과 출혈 발생이 와파린에 비하여 많았다.³⁵ 이러한 연구 결과를 바탕으로 기계 판막이 있는 환자에서 NOAC의 사용은 금기증에 해당된다.

인공조직승모판막(bioprosthetic mitral valve)을 가진 환자들은 RE-LY 연구와 ROCKET-AF 연구에서 제외되었으나, ARISTOTLE 연구와 ENGAGE AF-TIMI 48 연구에는 포함되었다. 그러나 그 수가 각각 31명(0.2%)과 131명(0.6%)으로 전체 환자에 비하여 매우 적은 수였다. 다비가트란은 이후 27명의 환자들을 대상으로 한 소규모 연구가 진행되었다.³⁶ 브라질에서 인공조직 승모판막치환술을 받은 리바록사반군 500명과 와파린군 505명을 무작위 배정하여 2020년 발표된 연구에서는 사망, 뇌졸중을 포함한 주요 심뇌혈관질환, 출혈을 종합한 결과에서 리바록사반이 와파린에 비열등함을 보였다.³⁷ 인공조직 승모판막치환술을 받은 220명의 환자들을 대상으로 효과

및 출혈을 주요 결과로 하여 최근 국내에서 수행된 무작위 대조시험에서는 에독사반이 와파린에 비열등함을 보였다.³⁸ 4개의 주요 무작위 대조시험을 대상으로 수행된 메타 연구에서 기계판막 및 중등도 이상의 승모판 협착증을 제외한 다른 심장판막질환을 가진 환자에서 표준용량의 NOAC는 판막질환이 없는 환자와 유사한 효과와 안전성을 보였다.³⁹ 국내에서 건강보험심사평가원의 자료를 이용하여 중등도 이상의 승모판 협착증 환자를 대상으로 off-label로 처방된 NOAC의 효과를 보기 위하여 propensity score matching을 시행하여 수행된 후향 연구에서 NOAC는 혈전증 및 뇌졸중의 발생과 사망이 와파린보다 적었으며, 뇌내출혈의 발생은 와파린과 통계적인 차이를 보이지 않았다.⁴⁰ 그러나 2021년 발표된 미국 뇌졸중학회의 진료지침에서도 중등도 이상의 승모판협착증을 가지고 있는 심방세동 환자에서는 여전히 NOAC보다는 와파린을 권장하고 있다.²

4) 심장 내 혈전이 있는 환자

심방세동이 있는 환자에서 혈전이 생성되는 주요한 장소가 좌심방/좌심방귀(left atrial appendage)이므로, 심방세동이 있는 환자들에게 뇌졸중 예방 효과가 있는 NOAC가 심장내 혈전이 있는 환자들에게 효과가 있을 것으로 생각되는 것은 자연스러운 생각이다. 그러나 심장 내 혈전은 경식도초음파나 심장 CT와 같은 검사를 시행하지 않고는 발견이 어려우므로, 이 환자들을 대상으로 대규모 무작위 대조시험을 수행하는 것은 쉽지 않다. 이에 따라 심장내 혈전이 있는 환자들을 대상으로 충분한 수의 환자를 모집하여 NOAC와 와파린을 비교한 무작위 대조시험은 부족한 실정이다. 좌심방/좌심방귀의 혈전이 있는 환자들을 대상으로 수행된 소규모 전향 연구들에 다비가트란 하루 2회 150 mg 투여 및 표준용량의 리바록사반은 헤파린/와파린과 유사한 효과를 보였다.^{41,42} 다만 해당 연구들은 잘 통제된 맹검 연구는 아니었다. 표준용량의 아픽사반과 헤파린/와파린을 비교한 맹검 연구에서 아픽사반은 헤파린 및 와파린군과 유사한 혈전 제거율을 보였고, 우월한 뇌졸중/색전 사건 및 출혈 사건을 보였다.⁴³ 이러한 결과들을 종합하여 볼 때 아직 확고한 근거는 부족하나 좌심방/좌심방귀에 혈전이 있는 환자에서 NOAC의 사용은 와파린의 사용이 어려운 환자에게 유망한 선택지가 될 수 있다.

심실내 혈전은 심방세동보다는 심근경색과 같은 이유로 심근의 수축력이 저하되었을 때 잘 발생하게 된다. 심실내 혈전이 있는 환자에서 NOAC와 와파린을 비교한 대규모 무작위 대조시험은 아직 없는 상태이나, 2020년 발표된 514명의 심실내 혈전이 있는 환자들을 대상으로 한 후향 연구에서 NOAC를 사용한 환자들과 와파린에 비하여 뇌졸중과 혈전색전증의 발생이 더 많았다.⁴⁴

5) 고령

4개의 주요 무작위 대조시험에서 연구에 참여한 환자들의 평균 연령은 70세에서 73세였으며, 각 연구에서 75세 이상의 고령 환자는 31-43%가 포함되었다. ARISTOTLE 연구는 나이를 감안하여 용량조절을 하였으며, 해당 연구에서 80세 이상의 고령은 체중 및 신장기능과 함께 감량을 고려할 수 있는 조건(3가지 중 2가지 만족) 중의 하나였고,⁵ 다른 NOAC 대상 무작위 대조시험에서 나이는 용량조절을 위한 조건에는 해당하지 않았다.

주요 무작위 대조시험에서 NOAC는 고령 환자에서도 비교적 젊은 환자와 동일한 효과를 보였다. 나이가 들수록 심방세동에 의한 뇌졸중의 발생이 증가하기 때문에, NOAC를 사용하였을 때 와파린에 대비한 뇌졸중의 절대감소(absolute reduction)는 고령 환자에서 상대적으로 더 크며, 75세 이상의 환자들은 4개의 주요 무작위 대조시험에서 모든 NOAC가 와파린에 비하여 우월한 뇌졸중/전신색전증 예방효과를 보였다. 반면 나이가 들수록 출혈 경향이 늘어나므로 NOAC 처방시에는 출혈에 대하여도 감안하여야 한다. 주요출혈에 관하여는 75세 이상의 환자에서 아픽사반과 에독사반만이 와파린보다 적은 경향을 보였다.⁴⁵ RE-LY 연구에서 75세 이상의 환자가 하루에 다비가트란 150 mg을 2회 투여하였을 때에는 와파린에 비하여 보다 많은 출혈을 보였기 때문에 출혈이 우려되는 75세 이상의 환자에서는 다비가트란을 하루 110 mg, 2회로 감량을 고려하여야 한다.⁴⁶ 최근 일본에서 80세 이상의 고령에서 표준용량의 항응고제의 투여가 불가능하면서 출혈 위험이 높은 환자들을 대상으로 수행된 연구에서 15 mg의 저용량 에독사반은 위약 대조군에 비하여 통계적으로 우월한 뇌졸중/전신색전증 예방효과를 보였으며, 좀 더 많은 주요출혈사건을 보였으나, 통계적으로 의미가 있는 차이는 아니었다.⁴⁷

6) 저체중

저체중은 약물의 혈중 농도에 영향을 끼치며, 이로 인하여 NOAC를 사용하는 환자의 저체중은 보다 많은 출혈과 관련이 있다.⁴⁸ 또한 저체중 환자는 다른 동반질환을 가지고 있는 경우가 흔하며, 상대적으로 외국에 비하여 저체중 환자가 많은 국내 현실상 NOAC 투여 시 저체중은 고려하여야 하는 주요한 사항 중 하나이다. ARISTOTLE 연구와 ENGAGE AF-TIMI 48 연구는 체중을 용량 감량의 조건 중 하나로 설정하여 연구가 진행되었으며, 저체중 환자를 대상으로 분석한 결과는 전체 결과와 차이가 없었다.^{49,50} RE-LY 연구에서 50 kg 미만의 저체중 환자에서 효과는 유사하였으나 출혈경향이 증가하였으며, ROCKET-AF 연구는 저체중의 기준을 70 kg 이하로 설정하여, 국내의 일반적인 환자의 체중을 고려

하였을 때 국내의 임상에서 실제로 적용하기에는 근거가 부족하다. 보험공단의 자료를 사용하여 국내에서 수행된 연구에서 NOAC는 60 kg 이하의 저체중 환자에서 와파린에 비하여 우월한 효과와 안전성을 보였으며, 이는 50 kg 미만의 초 저체중 환자에서도 유사한 결과를 보였다.⁵¹ 이러한 결과는 4가지 NOAC 모두 유사하였다. 최근 발표된 2021년 EHRA의 진로지침에서는 50-60 kg 환자에서 NOAC를 사용할 경우, 아픽사반과 에독사반을 우선적으로 권고하고 있으며, 다비가트란과 리바록사반을 사용하는 경우에는 투여 시 혈중농도 측정을 권고하고 있다. 또한 50 kg 미만의 환자에게서 NOAC를 사용할 경우, 혈중 농도 측정을 권고하고 있으며, NOAC 대신 와파린 사용도 고려할 수 있다고 권고하고 있다.⁵²

7) 상부위장관 출혈

4개의 주요 무작위 배정 연구를 분석한 메타 연구에서 NOAC는 와파린에 비하여 뇌내출혈은 더 적었으나, 소화기관의 출혈은 유의하게 증가하였다.⁵³ 주요 무작위 대조시험에서 아픽사반과 저용량 다비가트란 및 저용량 에독사반은 위장관출혈을 증가시키지 않았다. 비타민 K를 통하여 간접적으로 작용하는 와파린과 달리 NOAC는 소화기관에서 직접 흡수된다는 점이 와파린에 비하여 소화기관의 출혈이 증가하는 원인으로 생각된다. 다만 이후의 메타 연구에서는 NOAC가 와파린에 비하여 주요 위장관출혈이 증가하지 않는다는 보고도 있다.⁵⁴ 개별 NOAC들을 비교한 대규모 무작위 대조시험은 없으나, 대규모 관찰 연구에서 리바록사반 20 mg은 다비가트란 150 mg에 비하여 보다 많은 위장관출혈을 보였고,⁵⁵ 아픽사반은 다른 NOAC에 비하여 보다 적은 위장관출혈을 보였다. 미국에서 164만명의 환자를 대상으로 수행된 후향코호트 연구에서도 위장관출혈로 인한 입원은 리바록사반에서 가장 높았으며, 아픽사반이 가장 낮은 경향을 보였고, 양성자 펌프저해제를 병용한 환자들은 위장관출혈로 인한 입원이 적었다.⁵⁶ 리바록사반은 하루 한번 복용하기 때문에 상대적으로 높은 최고 혈중 농도를 보이며, 이것이 보다 많은 위장관출혈과 관련이 있는 것으로 생각되며, 다비가트란은 약물 제형에 함유된 주석산이 점막 손상과 관련이 있는 것으로 여겨진다.

8) Embolic stroke of undetermined source (ESUS)

심방세동과 같은 뚜렷한 심장성색전 원인이 없으나, 색전성 뇌졸중이 의심되는 ESUS 환자에서 항응고제 투여를 권고하는 의견이 있어왔다.⁵⁷ ESUS 환자에서 아스피린 100 mg과 리바록사반 15 mg을 비교한 NAVIGATE-ESUS⁵⁸ 및 다비가트란 110 mg 또는 150 mg을 비교한 RE-SPECT ESUS⁵⁹ 연구가 진행되었으나 두 약물 모두 이스

피린에 대비하여 재발성 뇌졸중 예방의 우월성을 입증하지 못하였으며, 주요 출혈은 리바록사반에서는 증가하였으나 다비가트란은 아스피린과 의미 있는 차이는 없었다.

9) 만성콩팥병

심방세동이 있는 환자에서 콩팥병의 유병률은 증가하며, 콩팥병은 심방세동의 발생을 촉진한다.⁶⁰ 또한 신장은 NOAC의 배출에 주요한 역할을 하는데, 다비가트란은 80%가 신장으로 배설되며, 에독사반은 50%, 리바록사반은 35%, 아픽사반은 27%가 신장으로 배설된다(Table 2). 이에 따라 4가지 NOAC 모두 투여시에 신장기능을 고려하여 용량을 조절할 것이 권고되고 있다. 4개의 주요 무작위 대조시험에서 NOAC는 중등도의 만성콩팥병(크레아티닌 청소율, 30-49 mL/min)이 있는 환자에서도 와파린에 비하여 유사하거나 우월한 결과를 보였다. ARISTOTLE 연구에서는 크레아티닌 청소율이 25-30 mL/min인 환자 270명이 등록되었는데, 하위그룹 분석에서 효과는 와파린과 유사하였으며, 출혈은 와파린에 비하여 적었다.⁶¹ 그러나 이보다 신장기능이 저하된 환자들은 주요 무작위 대조시험에서 제외되었으며, 이에 따라 이 환자들에게서 NOAC의 투여는 근거가 부족하다.

대한부정맥학회의 2018년 진료지침에서 다비가트란은 크레아티닌 청소율이 30-50 mL/min인 환자에게 하루 110 mg 2회 투여를 권고하고 있으며, 리바록사반은 크레아티닌 청소율이 15-50 mL/min인 환자에게 하루 15 mg 1회 투여, 아픽사반은 혈중 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상인 환자에서(다른 기준 중 1가지 이상 충족 시) 하루 2.5 mg 2회 투여, 에독사반은 크레아티닌 청소율이 15-50 mL/min인 환자에서 하루 30 mg 1회 투여하도록 권고하고 있다(Table 1).⁶² 미국에서는 약동학적인 연구 결과를 바탕으로 크레아티닌 청소율이 15에서 29 mL/min사이인 환자에게 다비가트란 75 mg의 투여가 허용되어 있고, 유럽에서는 같은 환자들에게 리바록사반, 아픽사반, 에독사반을 용량 조절하여 주의하여 사용하도록 권고된다. 신장기능의 저하가 좀 더 진행된 경우(크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만) 및 투석환자에서 NOAC의 투여는 아직 대규모 무작위 대조시험이 없으며, 투여 근거가 부족하여 현재 국내 진료지침에서는 권고되고 있지 않으나, 2021년 개정된 미국심장/뇌졸중학회의 진료지침에서는 말기신장병이 있는 환자이거나 투석 환자에서 와파린과 함께 아픽사반을 사용할 수 있다고 권고하고 있다(권고수준 2b).² 약 25,500명의 투석을 받는 메디케어 환자들을 대상으로 미국에서 진행된 관찰 연구에서 아픽사반 5 mg 하루 2회 투여군은 와파린과 유사한 뇌졸중/전신색전증을 보였으며, 주요 출혈은 더 적었다.⁶³ 혈액투석 환자들을 대상으로 한 관찰 연구들을 메타 분석한 연구에서도 아픽사

반 5 mg 하루 2회 투여군은 아픽사반 2.5 mg 하루 2회 투여군에 비하여 더 적은 사망을, 와파린이나 다비가트란, 리바록사반 투여군에 비하여 적은 출혈을 보였다.⁶⁴

10) 간질환

간질환이 있는 환자는 출혈 경향이 증가하지만, 이와 함께 혈전이 발생할 가능성도 증가한다. 간은 또한 NOAC의 약물 대사에 관여하는데, 73%의 아픽사반이 가장 많은 간대사를 거치며, 리바록사반은 65%, 에독사반은 50%, 다비가트란은 약물의 20%가 간대사를 거쳐 제거된다(Table 2). 일반적으로 Child-Pugh class A의 간경화 환자에서는 모든 NOAC의 사용이 가능하며, Child-Pugh class B의 간경화 환자에서 다비가트란, 아픽사반, 에독사반은 용량을 조절하여 사용할 것을, 리바록사반은 사용을 제한하는 것을 권고하고 있으며, class C의 간경화 환자에서는 모든 NOAC의 사용을 제한할 것을 권고하고 있다.⁶⁵ 국민건강보험공단의 자료를 이용하여 간질환이 있는 24,757명의 NOAC를 사용한 환자들과 12,778명의 와파린을 사용한 환자들을 비교분석한 연구에서 NOAC는 뇌졸중, 뇌출혈, 소화기출혈 등의 항목에서 모두 와파린에 비하여 우월하였으며, 이러한 경향은 보다 심각한 간질환이 있는 환자에서도 유사하였다.⁶⁶

11) 암 환자

암 환자에서는 뇌졸중의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있으며, 다양한 기전이 제시되고 있다.^{67,68} 암 환자에서 NOAC를 대상으로 수행된 무작위 대조시험들은 암 환자에서 비교적 흔하게 발생하는 정맥혈전색전증을 주요한 결과로 삼아서 진행되어 뇌졸중은 주요 결과에 포함되지 않았으며, 암 환자에게서 발생한 뇌졸중의 약물 치료는 아직 확립되어 있지 않다.⁶⁹ 암 환자에서 대규모 무작위 대조 시험은 저분자량 헤파린인 달테파린(dalteparin)과 에독사반, 아픽사반, 또는 리바록사반을 비교하여 수행되었다. 에독사반은 정맥혈전색전증의 재발과 주요 출혈을 합하였을 때 달테파린에 비하여 비열등하였으나, 주요출혈만을 분석하였을 때에는 증가하는 경향을 보였다.⁷⁰ 리바록사반은 정맥혈전색전증 재발에 있어서 달테파린에 비하여 우월한 경향을 보였으며, 주요 출혈은 약간 증가하였으나, 통계적으로는 의미있는 차이는 없었다.⁷¹ 아픽사반은 정맥혈전색전증의 재발을 예방하는 데 있어 달테파린에 비하여 비열등하였으며, 주요출혈은 달테파린과 차이가 없었다.⁷² 국내에서도 암 환자에서 발생한 뇌졸중은 NOAC의 허가사항이 아니며, 암환자에서 뇌졸중의 재발을 주요 결과로 삼아 에독사반과 달테파린을 비교하는 무작위 대조시험이 현재 수행 중이다(OASIS-CANCER; NCT02743052).

결론

임상현장에서 심방세동에 의한 허혈뇌졸중을 예방하기 위한 항응고제로서 NOAC는 널리 쓰이고 있다. NOAC는 주기적인 프로트롬빈 시간의 추적검사가 필요가 없고, 비교적 약물 상호작용이 적으며, 약물의 효과예측이 비교적 단순한 점 등의 장점이 있어 와파린의 위치를 대체하고 있다. 특히 우리나라에서는 비타민 K와 무관한 NOAC의 약물 작용 기전 덕분에 음식물과의 상호작용으로 인하여 와파린의 치료범위에서 잘 조절되지 않아 적절한 항응고치료를 받지 못하던 환자들에게 좋은 대체제가 되었다. NOAC 도입 초기에는 비판막 심방세동을 동반한 환자에서만 사용되었으며, 금기에 해당하는 질환도 많았으나, 다양한 임상 연구를 통하여 심방세동 이외의 다양한 질환으로 적용범위가 점차 넓어지고 있다.⁷³

현재 우리나라에서 처방 가능한 NOAC는 네 가지이다. 나이, 체중 및 간기능, 신기능과 같은 다양한 임상요인을 고려하여 알맞은 NOAC를 선택하고 각각의 용량 기준에 맞게 사용하여야 한다. 또한 와파린보다는 적지만, 다른 약물과의 상호작용은 NOAC의 농도에 영향을 줄 수 있다. 따라서 약물 간의 상호작용에 대하여도 숙지할 필요가 있으며, 추가적으로 NOAC의 처방 또는 유지 시, 현재 복용 또는 새로 시작하는 약물에 대한 확인도 필요할 것이다. NOAC의 적응증은 점차 확대되고 있으며, 현재 응고인자XI에 작용하는 새로운 NOAC가 개발되고 있다. 또한, 아직 밝혀지지 않은 NOAC의 여러 적용 가능한 상황 및 안전한 사용을 위한 여러 연구들이 현재 진행되고 있어 이에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

REFERENCES

- Jung K-H, Yu K-h, Kim Y-D, Park J-M, Hong K-S, Rha J-H, et al. Focused update of guidelines for antithrombotic management of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke or transient ischemic attack. *J Korean Neurol Assoc* 2016;34:184-192.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157-164.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
- Lee SR, Lee YS, Park JS, Cha MJ, Kim TH, Park J, et al. Label adherence for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in a prospective cohort of asian patients with atrial fibrillation. *Yonsei Med J* 2019;60:277-284.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-1676.
- Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2017;318:1250-1259.
- Stollberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin k oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016;126:98-101.
- de Biase S, Nilo A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Merlino G. Timing use of novel anti-epileptic drugs: Is earlier better? *Expert Rev Neurother* 2019;19:945-954.
- Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18:117-126.
- Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 2001;32:1079-1084.
- Ahmen N, Steiner T, Caso V, Wahlgren N and for the ESO-KSU session participants. Recommendation from the ESO-Karolinska stroke update conference, Stockholm 13-15 November 2016. *Eur Stroke J* 2017;2:95-102.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the esc. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- Eun MY, Kim JY, Hwang YH, Park MS, Kim JT, Choi KH, et al. Initiation of guideline-matched oral anticoagulant in atrial fibrillation-related stroke. *J Stroke* 2021;23:113-123.
- Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:1206-1215.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N*

- Engl J Med* 2017;377:431-441.
22. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335.
 23. Spyropoulos AC, Douketis JD. How i treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120:2954-2962.
 24. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-1478.
 25. Benesch C, Glance LG, Derdeyn CP, Fleisher LA, Holloway RG, Messé SR, et al. Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing non-cardiac, nonneurological surgery: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2021;143:e923-e946.
 26. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
 27. Park H, Han M, Kim YD, Yoo J, Lee HS, Choi JK, et al. Impact of the total number of carotid plaques on the outcome of ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *J Clin Med* 2019;8:1897.
 28. Kim JT, Lee JS, Kim BJ, Park JM, Kang K, Lee SJ, et al. Effectiveness of adding antiplatelets to oral anticoagulants in patients with acute ischemic stroke with atrial fibrillation and concomitant large artery steno-occlusion. *Transl Stroke Res* 2020;11:1322-1331.
 29. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
 30. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or pci in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
 31. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing pci. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
 32. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JB, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-1115.
 33. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;4:747-755.
 34. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
 35. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-1214.
 36. Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, Albuquerque FP, de Bulhões FV, de Souza Fernandes AM, et al. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: dawa pilot study. *Drugs R D* 2016;16: 149-154.
 37. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros ESPGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020;383:2117-2126.
 38. Shim CY, Seo J, Kim YJ, Lee SH, De Caterina R, Lee S, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021.
 39. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1363-1371.
 40. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1123-1131.
 41. Hao L, Zhong JQ, Zhang W, Rong B, Xie F, Wang JT, et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin in the treatment of intracardiac thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015;190:63-66.
 42. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (x-tra) and a retrospective observational registry providing baseline data (clot-af). *Am Heart J* 2016;178:126-134.
 43. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin k antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: The emanate trial. *Eur Heart J* 2018;39:2959-2971.
 44. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, Schumann C, Thompson P, Wallace RL, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. *JAMA Cardiol* 2020;5:685-692.
 45. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2019;81:209-214.
 46. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (re-ly) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
 47. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-1745.
 48. 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.
 49. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Rutman H, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the engage af-timi 48 trial. *Eur Heart J* 2019;40:1541-1550.
 50. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight. *Circulation* 2019;139:2292-2300.
 51. Lee SR, Choi EK, Park CS, Han KD, Jung JH, Oh S, et al. Direct oral anti-coagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:919-931.
 52. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use

- of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eurospace*. 2021;23:1612-1676.
53. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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.
 54. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:85-93.
 55. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016;176:1662-1671.
 56. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018;320:2221-2230.
 57. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-438.
 58. Hart RG, Sharma M, Mundt H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-2201.
 59. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917.
 60. Goel N, Jain D, Haddad DB, Shanbhogue D. Anticoagulation in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation: confusion, concerns and consequences. *J Stroke* 2020;22:306-316.
 61. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation* 2020;141:1384-1392.
 62. Joung B, Lee JM, Lee KH, Kim TH, Choi EK, Lim WH, et al. 2018 korean guideline of atrial fibrillation management. *Korean Circ J* 2018;48:1033-1080.
 63. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the united states. *Circulation* 2018;138:1519-1529.
 64. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:273-285.
 65. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2162-2175.
 66. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3295-3308.
 67. Navi BB, Howard G, Howard VJ, Zhao H, Judd SE, Elkind MSV, et al. New diagnosis of cancer and the risk of subsequent cerebrovascular events. *Neurology* 2018;90:e2025-e2033.
 68. Bang OY, Chung JW, Lee MJ, Seo WK, Kim GM, Ahn MJ. Cancer-related stroke: an emerging subtype of ischemic stroke with unique pathomechanisms. *J Stroke* 2020;22:1-10.
 69. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
 70. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
 71. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (select-d). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
 72. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599-1607.
 73. Hong KS. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in medical conditions at high risk of thromboembolism beyond atrial fibrillation. *J Stroke* 2019;21:259-275.