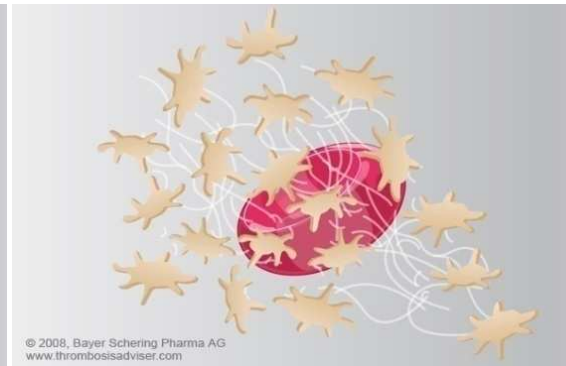
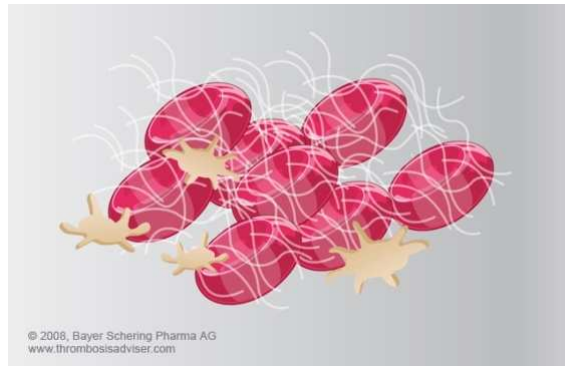


파헤쳐보자! 새로운 항응고제...

분당서울대학교병원
혈액종양내과
방 수 미

혈전증

1. **정맥혈전증**: deep vein thrombosis (**DVT**), pulmonary embolism (**PE**) and post-phlebotic syndrome
Tx. **anticoagulants** with fibrinolytics
2. **동맥혈전증**: myocardial infarction, ischemic stroke and limb gangrene
Tx. **antiplatelet agent** with anticoagulants and fibrinolytics



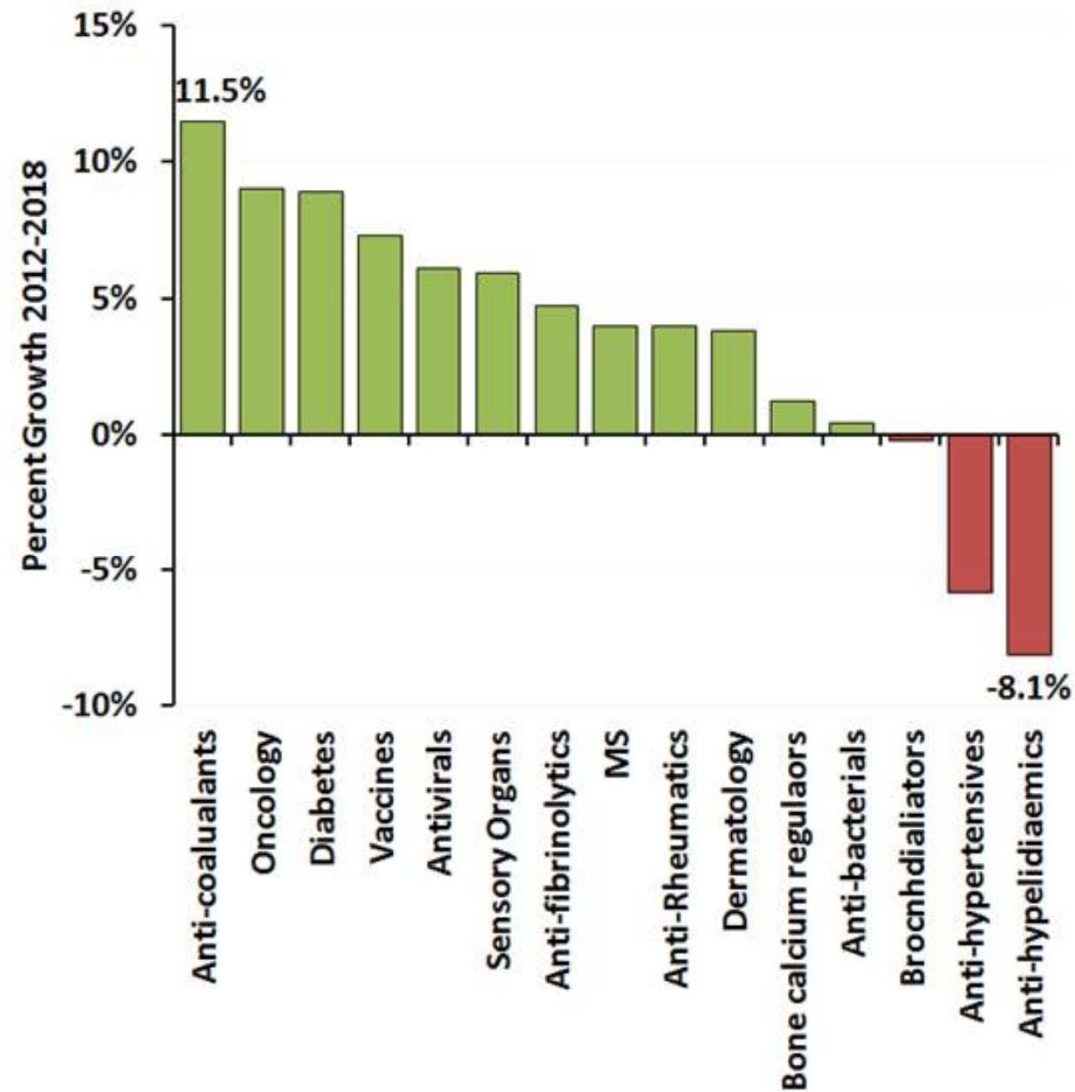
항응고제 (anticoagulants)의 적응증

- 정맥혈전의 예방 및 치료 (V)
- 심실세동 환자의 뇌경색 예방 (A)
- 급성관상동맥증후군의 초기 치료 (A)

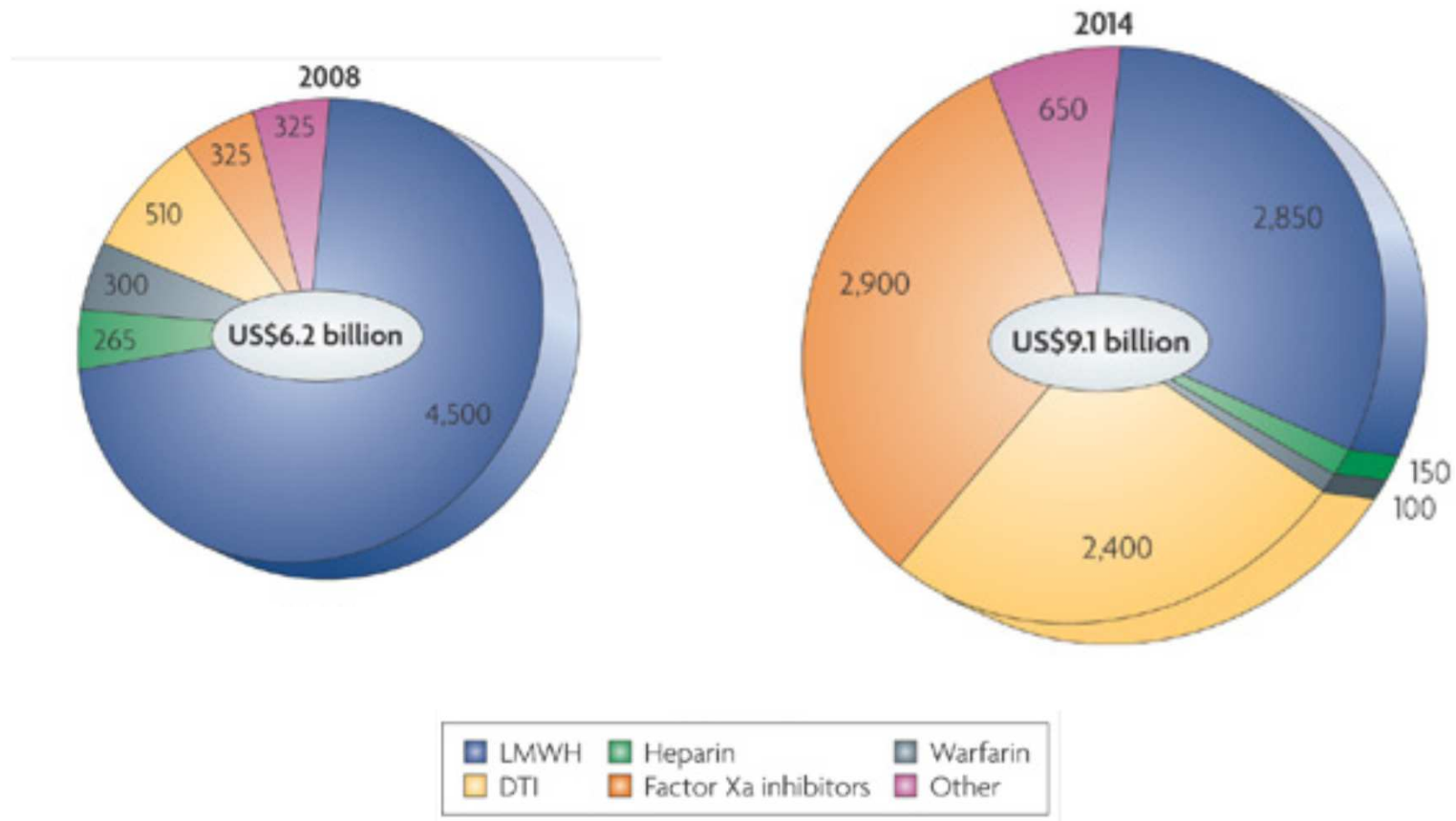
ORTH VTE Prevention V	DVT/PE Treatment V	Stroke Prevention in Afib A	Acute Cardiac Syndrome A	Medically Ill V	Other
7%	21%	31%	2%	17%	18%

Source: IMS. Cadum report, 2007. Forecasting Study 2007 IMS Health

“World Preview 2013, Outlook to 2018” report

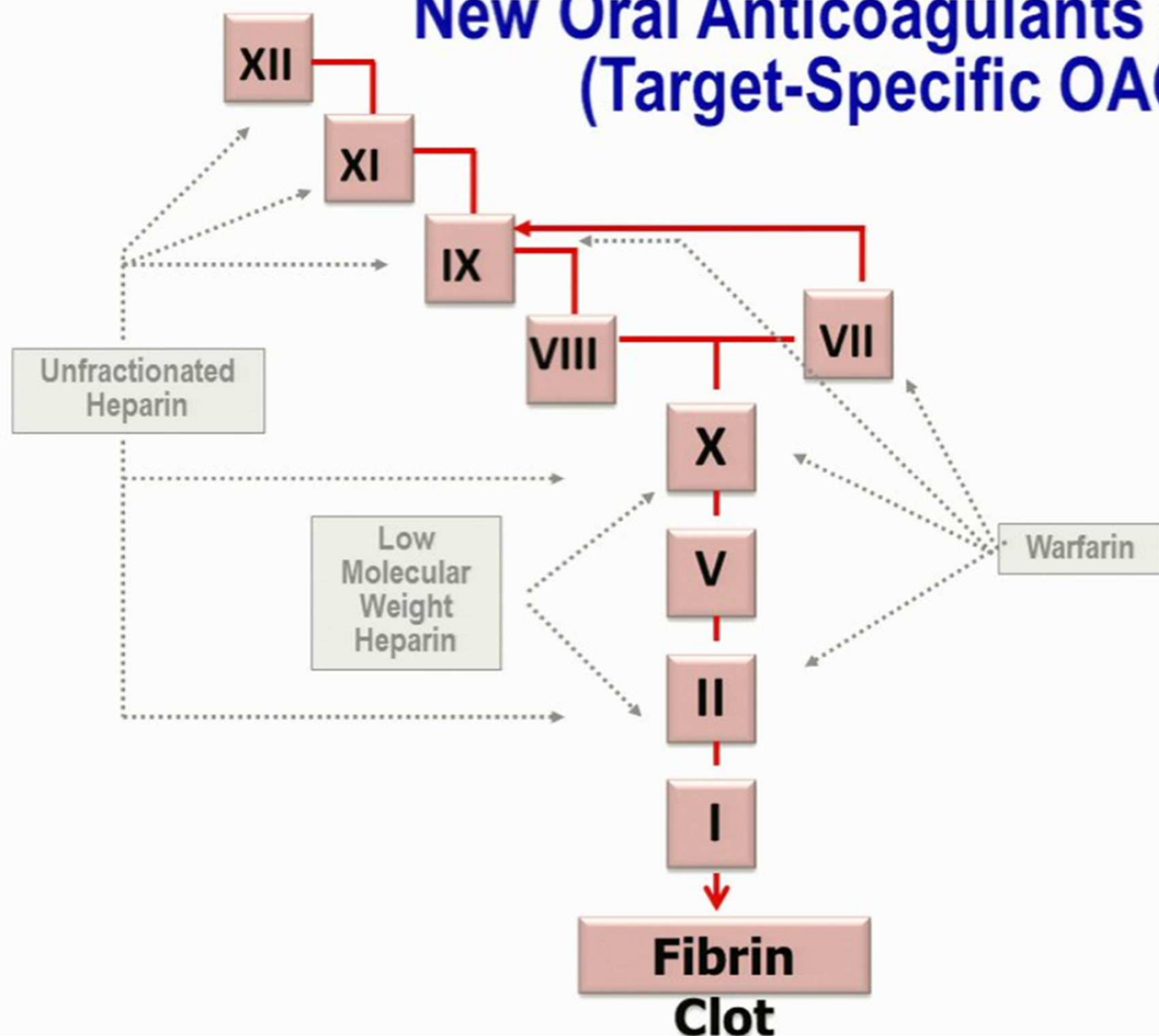


항응고제의 현주소

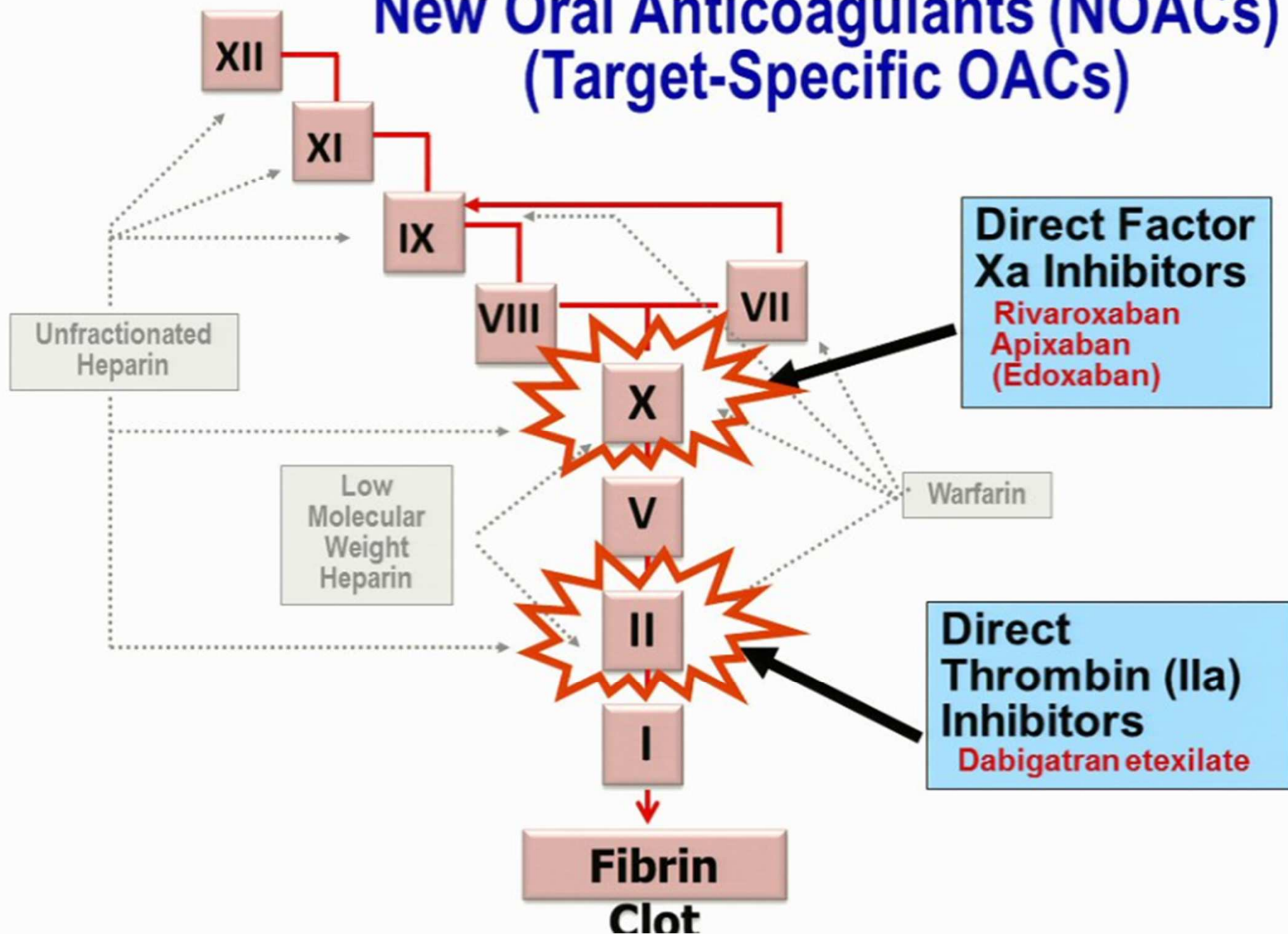


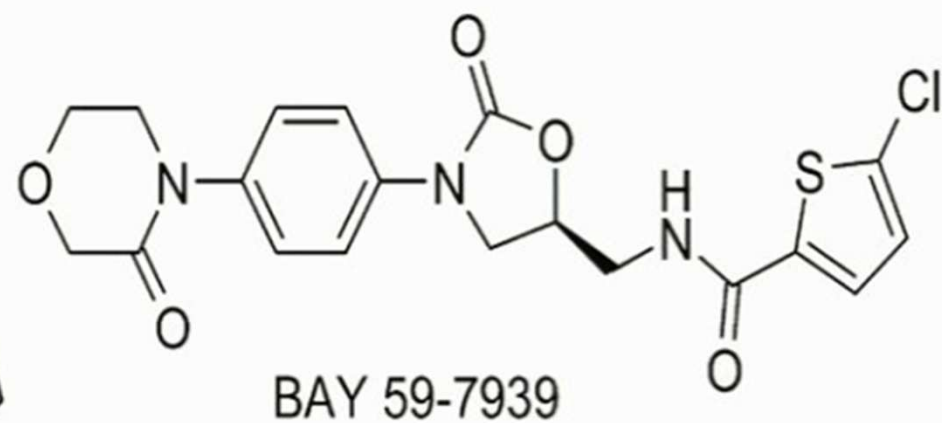
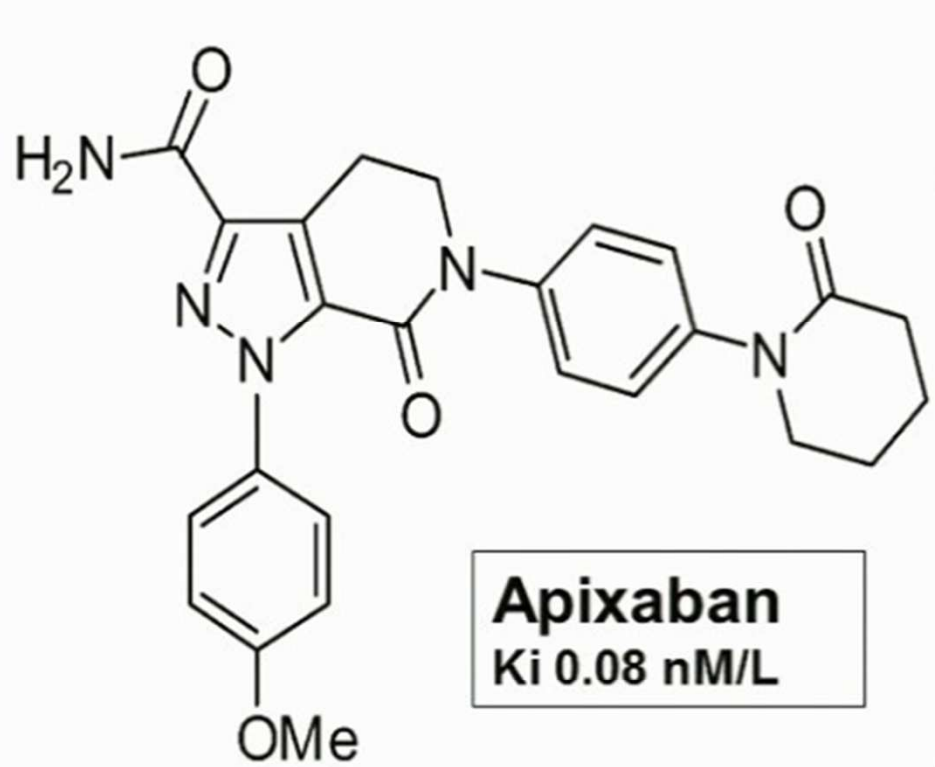
Nature Reviews Drug Discovery 8, 353 (May 2009)

New Oral Anticoagulants (NOACs) (Target-Specific OACs)

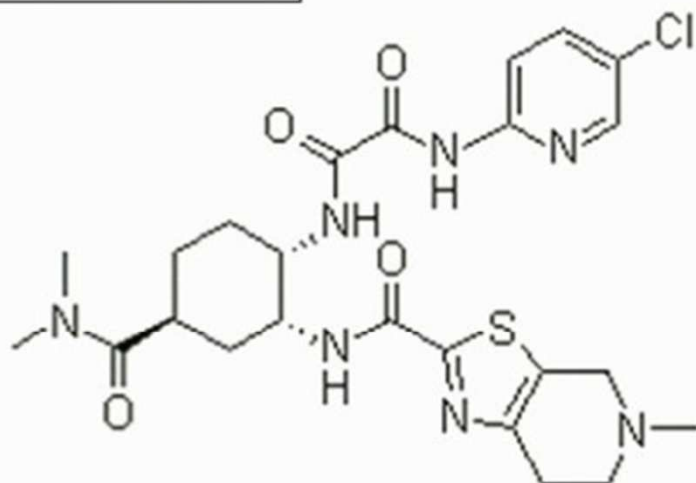


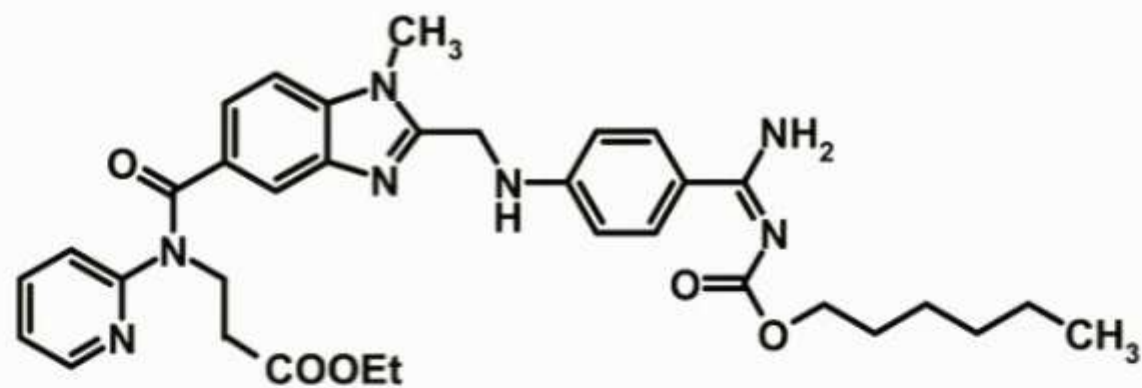
New Oral Anticoagulants (NOACs) (Target-Specific OACs)





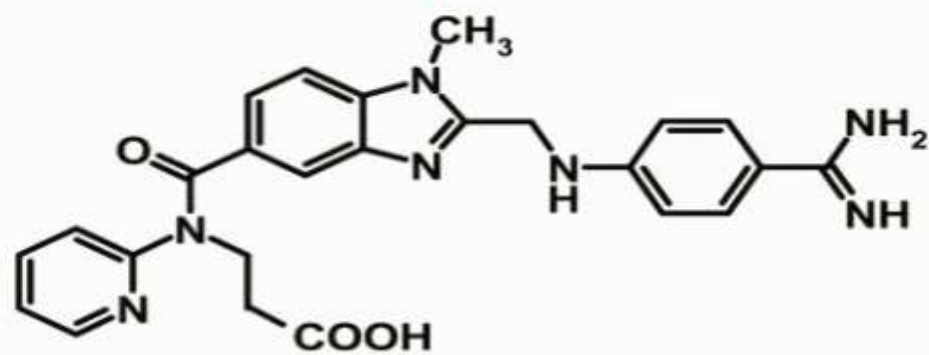
Rivaroxaban
Ki 0.4 nM/L





Dabigatran etexilate

Pro Drug



Dabigatran

Ki 4.5 nM/L



Comparative Properties of New Oral Anticoagulants (NOACs)

	Dabigatran Etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bioavailability	6-7%	~80%	~66%	~60%
T (max)	2 h	2-4 h	3 h	1-2 h
Half-life	12-14 h	7-13 h	8-13 h	9-11 h
Protein Binding	35%	90%	87%	55%
Dosing	Twice (or once) daily	Once (or twice) daily	Twice daily	Once daily
Elimination	80% renal	67% renal (1/2 active) 33% fecal	25% renal 75% fecal	35% renal 65% fecal
Potential Drug Interactions	Potent P-gp inhibitors	Potent CYP 3A4 and P-gp inhibitors	Potent CYP 3A4 and P-gp inhibitors	Potent CYP 3A4 (<4%) and P-gp inhibitors

Inhibitors: ketoconazole, ritonavir Inducers: rifampin, phenytoin, carbamazepine, St. John's wort

Advantages of NOACs vs. warfarin



<u>Feature</u>	<u>Warfarin</u>	<u>New OAC</u>
Onset	Slow	Rapid
Dosing	Variable	Fixed
Food effect (vitamin K)	Yes	No
Drug Interactions	Many	Few
Monitoring	Yes	No
Offset	Long	Shorter

Development Programs of New Oral Anticoagulants

Condition	Dabigatran Etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prophylaxis of VTE in Major Orthopedic Surgery	Approved in Europe Canada	Approved	Approved in Europe Canada	Approved in Japan
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation	Approved	Approved	Approved	Completed
Medically Ill	-	Completed	Completed	-
ACS	-	Completed	Completed	-
VTE Treatment Acute Chronic	Completed	Approved	Completed	Completed

Red: approved in US

Blue: terminated early due to bleeding

새로운 항응고제 (국내 허가 적응증)

- 정형외과 수술 환자의 정맥혈전 예방 (V)
- 정맥혈전의 치료 (V)
- 심실세동 환자의 뇌경색 예방 (A)

새로운 항응고제 (국내 허가 적응증)

- 정형외과 수술 환자의 정맥혈전 예방 (V)
슬관절 2주, 고관절 5주
- 정맥혈전의 치료 (V)
6개월
- 심실세동 환자의 뇌경색 예방 (A)
무기한

용량/용법 주의사항

1. 적응증 별로 다르다
2. 같은 적응증 안에서도 치료 시기별로 다르다
3. 효과는 LMWH과 같이 신속히 나타나므로 주사제와 중복해서 사용해서는 안된다

용량 및 용법 (자렐토)

1. 주요 정형외과 수술을 받은 환자의 정맥혈전증 예방
 - **10mg qd**
 - 기간: 고관절 전치환술 환자는 5주, 슬관절 환자는 2주
2. 심방세동 환자에서 뇌졸중/색전증의 위험 감소
 - **20mg qd**
 - CLcr : 30-50ml/min: 15mg qd
3. 심재성 정맥혈전증 치료:
 - **15mg bid 3주**(max. 30mg/day), 이후 **20mg/day**

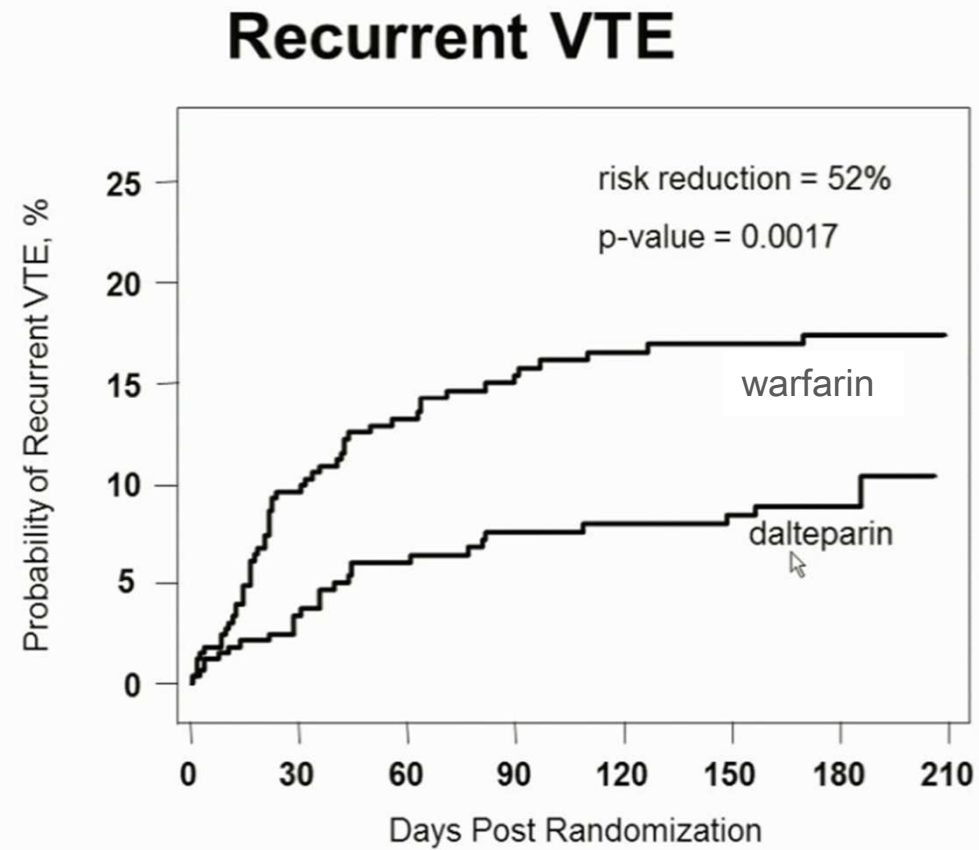
정맥혈전증의 초치료

Drugs	DVT	Nonmassive PE
Unfractionated heparin CIV SC SC	According to aPTT According to aPTT Weight-adjusted dose	According to aPTT According to aPTT Weight-adjusted dose
LMWH (SC) Dalteparin Enoxaparin	200 IU/kg qd 1.5 mg/kg qd	200 IU/kg qd or 120 IU/kg bid 1.5 mg/kg qd or 1 mg/kg bid
Fondaparinux (SC)*	7.5 mg qd	7.5 mg qd
Xa inhibitor (PO) Rivaroxaban Apixaban	15 mg bid (3 weeks) 10 mg bid (1 week)	15 mg bid (3 weeks) 10 mg bid (1 week)

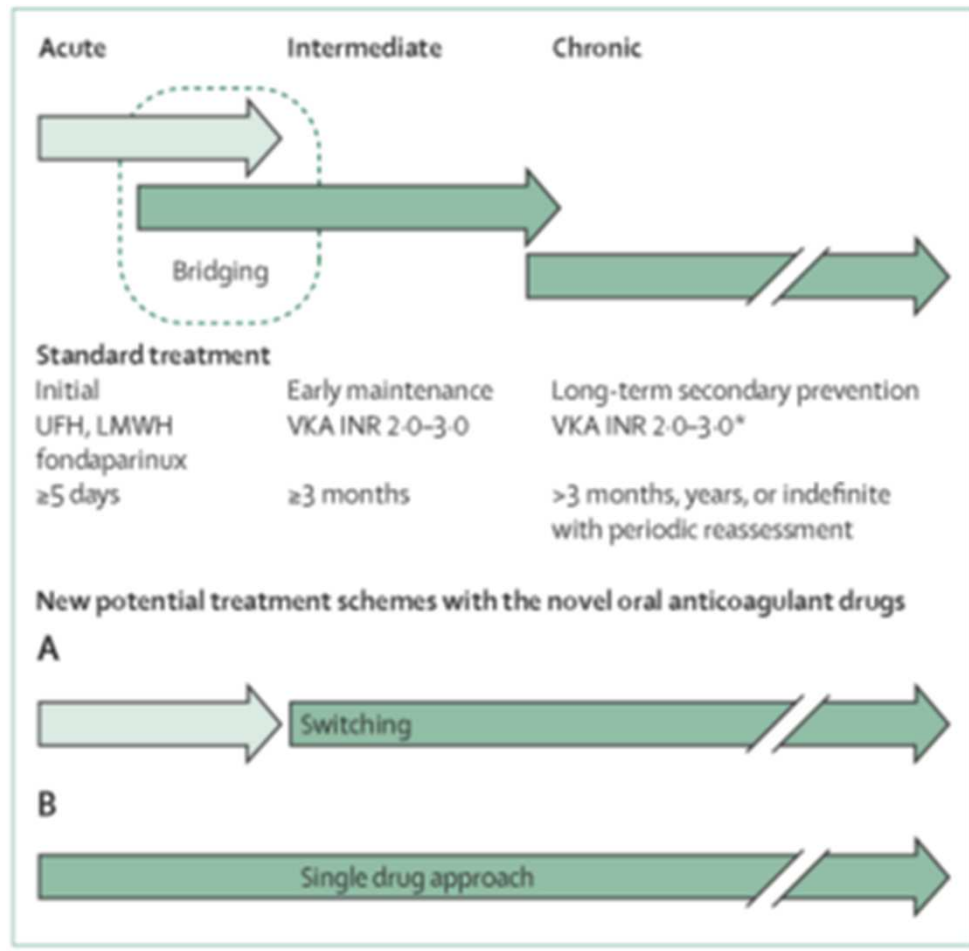
정맥혈전증의 유지치료

- Warfarin: according to INR 2.0~3.0
- LMWH in cancer patients
- Xa inhibitor
 - Ribaroxaban 20 mg qd after 3 weeks
 - Apixaban 5 mg bid after 1 week
- IIa inhibitor
 - Dabigatran 150 mg bid
 - Edoxaban 60mg qd

암환자 정맥혈전증



생각의 전환 !!



Switching: 기존의 항응고제에서 변경할 경우

- (1) 주사제: 다음 투약 시간에 맞추어 복용
- (2) 와파린: 중지하고 PT < 2.0 확인 후 복용
(중지 당일 비타민 K 1mg 주사, 다음날 복용 시작)

Single Drug Approach

- 정맥혈전증 치료에서 주사를 쓰지 않게 된 파격적인 변화
- Xa길항제 중 아래 두 약제만 가능
 - Rivaroxaban (Xarelto) 15mg bid for 3 weeks and then 20mg qd
 - Apixaban (Eliquis) 10mg bid for 1 week and then 5mg bid
- Dabigatran (Pradaxa)과 edoxaban (Lixiana)은 5일간 LMWH 사용 후 switching

새로운 항응고제: 무결점?



정맥혈전 치료적응증

- 임상연구는 심부정맥혈전과 안정적인 폐동맥색전에서 시행됨
- **주의를 요하는 경우**
 1. 저혈압 등의 우심부전을 동반한 폐색전
 2. 내장정맥혈전 등 비전형적인 부위의 혈전
 3. 산모나 암환자에서 발생한 정맥혈전
 4. 신부전, 비만이나 저체중, 위절제력이 있는 환자

와파린에 비해 안전한가?

	RECOVER N=2,539	Einstein-DVT N=3,499	Einstein-PE N=4,832	AMPLIFY N=5,244	Hokusai N=4,921
NEJM	2009;361:2342	2010;363:2499	2012;366:1287	2013;369:799	2012;369:1406
Drugs	Dabigatran vs. WFR	Rivaroxaban vs. WFR	Rivaroxaban vs. WFR	Apixaban vs. WFR	Edoxaban vs. WFR
VTE Recurrence	2.3 vs. 2.7	2.1 vs. 3.0	2.1 vs. 1.8	2.3 vs. 2.7	3.2 vs. 3.5
Major bleeding	1.6 vs. 1.9	0.8 vs. 1.2	1.1 vs. 2.2 (P=0.003)	0.6 vs. 1.8 (P<0.001)	1.4 vs. 1.6
Major or CRB*	5.6 vs. 8.8 (P=0.002)	8.1 vs. 8.1	10.3 vs. 11.4	4.3 vs. 9.7 (P<0.001)	8.6 vs. 10.5 (P=0.004)

*clinical relevant nonmajor bleeding

검사 불필요? 양날의 검

- 순응도가 떨어지는 환자를 감시할 방법이 없음
- 출혈/혈전 발생시 용량과다/부족 혹은 다른 원인인지 알 수 없음
- 수술/시술을 앞둔 환자에서 중단 후 확인할 방법이 없음
- 특수한 상황 (간/신부전, 고령/소아, 비만/저체중, 약제 상호작용)

출혈시 대처방법

- 약제 중단
- 수액 및 수혈
- 투약 2시간 이내: 차콜 사용
- 혈액투석 (다비가트란만 가능)
- 지혈요법
- 프로트롬빈 복합체/7번 응고인자 (치명적인 출혈의 경우)

새로운 항응고제: 심방세동편

- 효과: apixaban/dabigatran이 뇌경색 위험도를 유의하게 낮춤
- 안전성:
 - 4가지 약제 모두 뇌출혈 빈도 낮춤
 - 주요출혈 감소는 apixaban과 110mg bid의 dabigatran 군에서 관찰
 - Dabigtran에서 심근경색 발생률 증가
 - 위장관 출혈은 dabigatran/rivaroxaban에서 증가

경청해 주셔서 감사합니다!!

smbang7@snu.ac.kr