

비타민 K길항제가 아닌 항응고제를 복용하는 환자들을 위한 치과 치료

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 구강악안면외과
성일용

ABSTRACT

Dental Treatment for Patients with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant

Department of Oral Maxillofacial Surgery University of Ulsan Hospital
School of Medicine University of Ulsan
Iel-Yong Sung D.D.S, Ph.D

The vitamin K antagonist (VKA), cumadin, or warfarin, is the only antithrombotic drug that can be orally administered and has excellent effective for decades. However, it is cumbersome to periodically inspect the prothrombin time (PT) order to maintain adequate concentrations that do not cause bleeding, takes a few days to indicate therapeutic effects, gets affected by several factors such as food and drugs etc, and narrow in the therapeutic range.

Although recently in development, the non-vitamin K antagonist anticoagulants(NOACs) exhibit a rapid onset of action and have relatively short half- lives compared to Coumadin. Because of these pharmacokinetic properties, it is possible to modify an individual's anticoagulation status quite rapidly, minimizing the period where the anticoagulation activity is therapeutically sub-optimal. And the short half -lives of these drug allow for the relatively rapid reduction of their anticoagulation effects.

There are currently no published clinical trials specifically assessing the bleeding risks associated with dental procedures for patients taking the NOACs.

It is not necessary to interrupt NOAC medication for dental procedures that are likely to cause bleeding, but which have a low risk of bleeding complications. Because the bleeding risk for these procedures is considered to be low, the balance of effects is in favour of continuing the NOAC treatment without modification, to avoid increasing the risk of a thromboembolic event.

The patients should be advised to miss(apixaban or dabigatran) or delay(rivaroxaban) a dose of their NOAC prior to dental procedures that are likely to cause bleeding and which have a higher risk of bleeding complications. Because the risk of bleeding complications for these procedures is considered to be higher, the balance effects is in favour of missing or delaying the pre-treatment NOAC dose. The interruption is only for a short time to minimize the effect on thromboembolic risk,

Key words : Non-vitamin K antagonist, oral anticoagulant, NOAC, bleeding. dental treatment

Corresponding Author : 성일용

울산광역시 동구 방어진순환도로 877 울산대학교병원 구강악안면외과

E-mail:cmfs65@hotmail.com

I. 서론

고령화 사회로 접어들면서 대부분 환자들은 심각하고 중증인 질환을 가지고 있는 경우가 많다. 특히 항응고제를 복용하는 환자들은 출혈 시술이 많은 치과 치료 시 여러 합병증에 노출될 위험이 상당히 높다.

지난 수십 년간 전 세계적으로 주요한 항응고제로 사용하고 있는 비타민K 길항제(vitamin K antagonist, VKA)인 쿠마딘(coumadin) 또는 와파린(warfarin)은 경구로 투여할 수 있는 유일한 항혈전제이고 우수한 효과를 가지고 있으나, 약효를 나타내기 위해서는 수일이 걸리고, 음식과 약물, 수술, 유전 등 여러 요인들로 인하여 약효 변화가 크며, 유효 치료범위가 좁으며, 출혈을 일으키지 않는 적정 농도를 유지하기 위해서는 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)을 주기적으로 검사해야 하는 번거로움이 있다^{1,2)}.

최근 이러한 문제점을 개선한 약물인 dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban 등이 와파린에 비해 우수한

효과를 나타내면서 비판막성 심방세동을 가진 환자의 뇌졸중 예방, 정맥혈전증(venous thromboembolism)과 폐색전증(pulmonary embolism, PE)의 예방과 치료, 그리고 고관절이나 슬관절 치환술을 받은 환자의 혈전색전증 예방을 적응증으로 광범위하게 사용되고 있다³⁻⁷⁾.

본 종설에서는 새로운 즉 비타민 K길항제가 아닌 항응고(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant) 작용을 하는 약물들의 종류, 약동학, 작용기전 등과 같은 특성을 알아보고 이 약물과 치과치료 환자들의 출혈 관련성에 관해서 살펴보려고 한다.

II. 본론

1. NOACs 란?

dabigatran이 2010년 FDA에서 승인을 받은 후 rivaroxaban, apixaban, edoxaban 등도 잇달아 출시되어 새로 개발된 항응고제라는 뜻으로 new oral anticoagulant 또

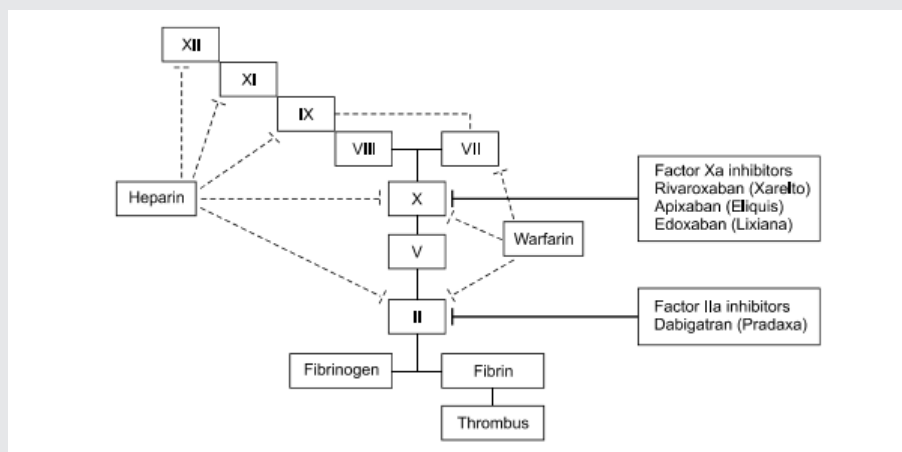


Fig.1. Targets for warfarin, heparin, and new oral anticoagulants (NOACs) in the coagulation pathway. Warfarin and heparin inhibit multiple coagulation factors simultaneously. Dabigatran directly inhibits factor IIa. Rivaroxaban, apixaban, and edoxaban directly inhibit factor Xa. adapted from Emostasi.svg (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Emostasi.svg>).

는 novel oral anticoagulant로 불렸고, 약자도 NOAC로 사용하였다. 그러나 몇 해가 지나자 새롭다는 말을 앞에 붙이기가 곤란 하였다. 이 약물들은 비타민 K를 길항하지 않고 직접적으로 응고인자를 저해하는 약물 작용기전을 의미하는 direct oral anticoagulant (DOAC), target-specific oral anticoagulant (TSOC), 혹은 비타민K 길항제가 아닌 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)라고도 한다. 그리고 NOAC의 복수형(NO-ACs)이 “No ACS”와 혼동된다는 이유로 NOAC보다는 DOAC란 용어도 사용한다⁶⁻⁸⁾.

응고인자 IIa를 직접 억제하는 약물은 dabigatran이지만 rivaroxaban, apixaban, edoxaban과 같이 이름 안에 “xa-ban”을 가진 약물들은 말 그대로 Xa를 ban (금지 혹은 억제하다)의 뜻을 내포한다. 그러나 일반적으로 혼동을 우려하여 NOAC를 유지하면서 non-VKA oral anticoagulant로 정의하자는 의견이 많다. 따라서 대부분의 가이드라인은 NOAC를 non-VKA oral anticoagulant의 약자로 사용하고 있다⁹⁾.

2. 작용기전

Rivaroxaban과 dabigatran은 작용기전은 서로 다르지만 저분자량으로, 특이적이고 제한된 효과를 보이는 항응고

제이다(Fig. 1).

Rivaroxaban은 경쟁적으로 활성화된 응고인자 X(Xa)를 길항하는 가역적 작용을 한다. 이 Xa 인자는 프로트롬빈 분해효소 복합체의 활성 성분으로 프로트롬빈(응고인자 II)에서 트롬빈(응고인자 II a)으로 전환을 촉매 한다⁹⁻¹¹⁾.

Rivaroxaban은 간효소, 특히 CYP3A4에 의해 대사되며, 또한 부분적으로 다른 기전에 의해서도 대사 된다. 그러나 활성 대사체는 알려져 있지 않다.

Rivaroxaban은 두 가지의 배설 기전을 가진다. 하나는 신장으로 약 66% 배설되는데, rivaroxaban과 비활성 대사체로 거의 동량으로 배출된다. 나머지는 대변-담즙에 의해 배설된다. P-glycoprotein(P-gp) 길항제에 의해 rivaroxaban 혈장농도가 증가하는 것으로 보아, 이러한 장관 배설은 부분적으로 수송 단백질인 P-gp에 의해 매개되는 것으로 보여 진다¹⁰⁾.

Dabigatran 은 경쟁적으로 트롬빈을 억제하는 가역적 비펩티드 길항제이다. 트롬빈은 다기능 효소로서, 섬유소원을 섬유소로 전환하고, 응고인자 X, III의 활성을 통해 섬유소 단량체와 교차 결합하고, 나아가 응고인자 V, VIII의 활성을 통해 트롬빈 생성을 촉진한다. 트롬빈은 또한 혈소판을 활성화 시키고, 단백질 C의 활성을 통해 항응

Table 1. Absorption and Metabolism of the Different NOACs

Pharmacokinetics	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism	Direct thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor
Bioavailability	6~7%	80%	50%	62%
Prodrug	Yes	No	No	No
Time to peak levels(h)	2~3	2.5~4	3~4	1~2
Half-life(h)	14~17	9~13	8~15	9~10
Clearance non-renal/renal(%)	20/80	65/35	73/27	50/50
Liver metabolism:	No	Yes(30%)	Yes(15%)	Minimal
CYP3A4 involved				
Intake with food	No effect	39% more	No effect	6~22% more

Adapted from the article of Mani and Lindhoff-Last. Drug Des Devel Ther 2014;8:789-798.12
 NOAC, new oral anticoagulant; EHRA, European Heart Rhythm Association; CYP3A4, cytochrome P450 3A4.

고 효과를 생성하고, 상처 회복을 비롯한 많은 세포 과정을 시작한다. 이러한 트롬빈의 대부분 작용은 dabigatran에 의해 억제 된다²⁾.

Dabigatran은 소수성이고 극성을 가진 막-비투과 분자로서, 경구 투여시 흡수가 잘 되지 않는다. Dabigatran etexilate는 낮은 생체 이용률(약6.5%)을 가진 prodrug 형태의 경구 제제로서, 흡수는 위와 소장의 산성 환경에 의존한다. 이러한 미세 환경을 증진시키기 위해서 dabigatran etexilate는 주석산을 함유하는 캡슐형태로 만든다. 장 세포, 혈장, 간에 있는 에스테르 분해효소에 의해 dabigatran etexilate는 쉽게 dabigatran으로 전환된다. 그리고 prodrug와 활성 성분 형태로 간문맥 통해 간으로 들어가 prodrug 생체 전환이 이뤄진다^{2,13)} (Table 1).

1) Dabigatran (Pradaxa®)

직접적인 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor)인 dabigatran etexilate는 thrombin 활성화중심에 직접 결합하여 fibrinogen이 thrombin에 결합하는 것을 방해하여 fibrin

생성을 억제한다. dabigatran은 prodrug(dabigatran etexilate)로 간에서 대사된 후 작용을 나타내며 cytochrome P(CYP)450효소가 관여하지 않아 다른 약물과 상호작용이 적고 신장으로 배설된다. 음식물 영향을 받지 않으며 약리효과에 관한 INR 검사가 필요치 않고, 정해진 용량으로 투여할 수 있는 장점이 있다^{3,4,9)}.

80%가 신장에서 배설되므로 creatinine 제거율(creatinine clearance, Clcr)이 <30 mL/min인 환자는 사용을 피하고, Clcr 30-50mL/min이거나 75세 이상인 환자는 용량 조절이 필요하다. 경구 투여 0.5-2시간 후에 최대 혈장농도에 도달한다. 약물 반감기는 젊은 성인에서 7-9시간, 노인에서 12-14시간이다. 약물 복용은 하루 1회 혹은 2회 투여가 추천된다. 약 20% dabigatran은 담도계를 통해 배출되고 전신 순환하는 나머지는 신장을 통해 미변화체로 배설된다^{3,4)}.

2) Rivaroxaban (Xarelto®)

선택적 직접 Xa인자 억제제인 rivaroxaban은 throm-

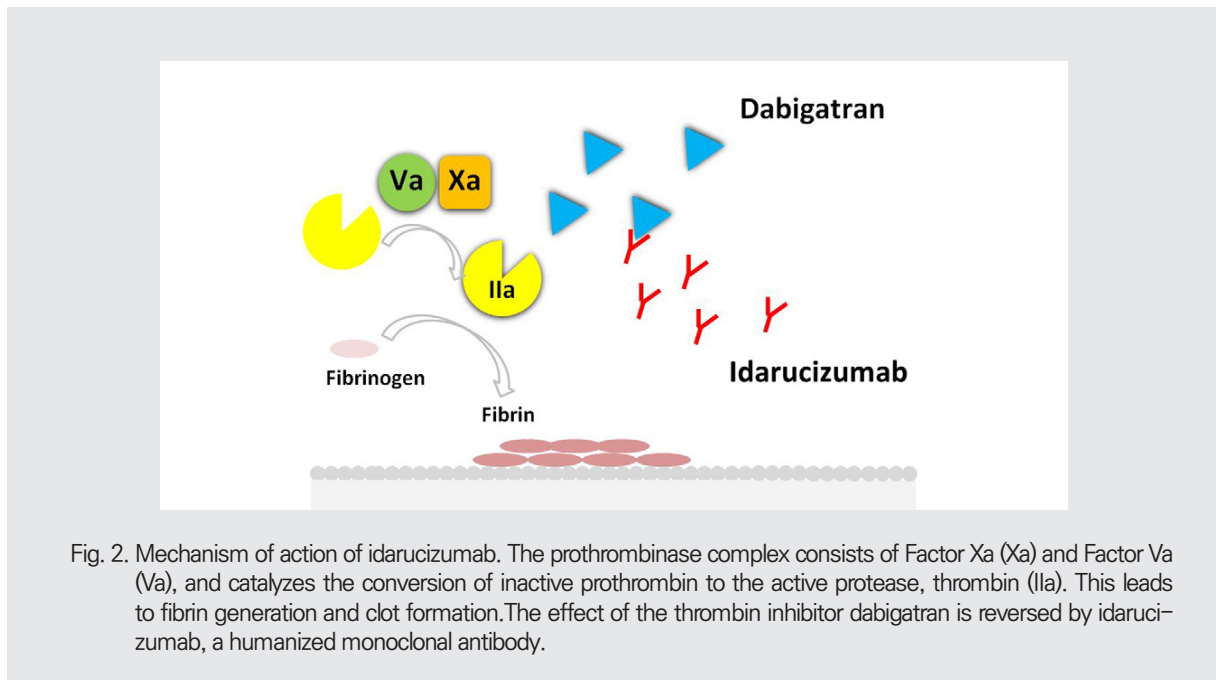


Fig. 2. Mechanism of action of idarucizumab. The prothrombinase complex consists of Factor Xa (Xa) and Factor Va (Va), and catalyzes the conversion of inactive prothrombin to the active protease, thrombin (IIa). This leads to fibrin generation and clot formation. The effect of the thrombin inhibitor dabigatran is reversed by idarucizumab, a humanized monoclonal antibody.

bin 합성을 촉진하는 Xa인자를 저해하여 thrombin의 합성을 억제한다. rivaroxaban는 소화관에서 흡수되어 간의 CYP450에 의해 대사되므로 다른 약물과 상호작용할 수 있으며, 또한 CYP3A4와 P-gp도 작용한다. CYP3A4와 P-gp이 상승적으로 작용할 수 있으므로 이들을 억제하는 ketoconazole 같은 약물과의 함께 사용은 피해야 한다^{3,5,10}.

Rivaroxaban은 10, 15, 20 mg 정제형태로, 복용 시 흡수율이 높고(생체 이용률 80%), 흡수나 다른 약동학적 인자들은 음식 영향을 거의 받지 않는다. 혈장 최대 농도는 투여 2.5-4시간 후에 나타나고, 약물 반감기는 연령에 따른 신기능 감소로 젊은 성인은 5-9시간, 노인은 11-13시간으로 차이가 있다. 신기능 장애 시 용량 조절이 필요할 수 있다. 신장과 대변, 담도로 배설된다. 하루 1회 혹은 2회 투여가 추천된다. 정기적인 모니터링은 필요하지 않다^{5,10}.

3) Apixaban(Eliquis®)

Apixaban 또한 직접 Xa인자 억제제(direct factor Xa inhibitor)로서 rivaroxaban의 작용기전과 비슷하다. 간의

CYP450에 의해 주로 대사되므로 다른 약물과 상호작용할 수 있으며, 반감기는 9-14시간이고, 일차적으로 대변으로 배설되고 일부만 신장으로 배설된다. 음식물에 영향이 거의 없으며 심부정맥혈전증(DVT)의 치료에 사용한다^{6,14}.

4) Edoxaban(Savaysa®, Lixiana®)

가장 최근에 미국 식품의약국(FDA) 승인을 받은 Xa인자 억제제로 약 62% 생체 이용률을 가진다. CYP3A4의해 서 대사되고, 1-2시간 내에 최고 농도에 도달한다. 반감기는 10-14 시간이며, 50%가 신장으로 배설된다⁷.

3. 역전제 (reversal agent)

항응고제를 복용하는 환자가 출혈이 발생하거나 응급 수술이 필요할 수도 있다. 이때 항응고제의 작용을 빠르게 역전시킬 필요가 있는데, NOAC에 대한 역전제도 개발되어 임상시험을 거치고 있다(Table 2).

Idarucizumab은 인체 단세포군 항체(monoclonal an-

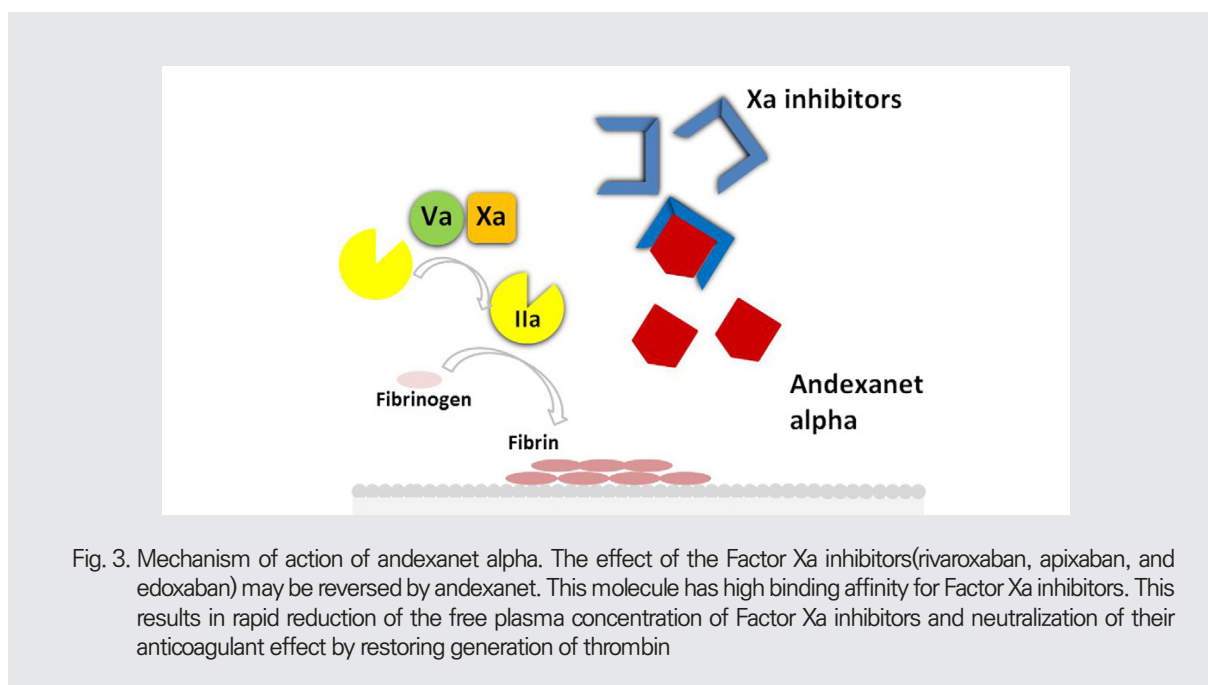


Fig. 3. Mechanism of action of andexanet alpha. The effect of the Factor Xa inhibitors(rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) may be reversed by andexanet. This molecule has high binding affinity for Factor Xa inhibitors. This results in rapid reduction of the free plasma concentration of Factor Xa inhibitors and neutralization of their anticoagulant effect by restoring generation of thrombin

tibody, fnb, 분자량 47.8kDa)로 dabigatran 과 1:1 비율로 강력하게 결합하고 비가역적으로 저해한다. 트롬빈보다 350배나 강한 친화력으로 dabigatran과 결합하여 약효를 증화시킨다(Fig.2). Idarucizumab는 dabigatran보다도 100 배 정도 크며 반감기는 45분 정도이다. Idarucizumab는 피부 가려움, 약물 투여부위 발적, 어지러움, 무력증, 감기 같은 증상 또한 소르비톨(sorbital)을 함유하고 있기 때문에 유전적 과당 불내증(hereditary fructose intolerance)을 가진 환자에서 저혈당, 구토, 대사성 산증과 같은 부작용이 잠재적으로 나타날 수 있다. 심한 출혈이 있거나 응급 수술이 필요한 환자에게 투여하여, 혈액응고 수치를 수분 내에 정상화시키고, dabigatran 역전제로서의 효능이 보고되었다^{5,16}.

Andexanet alfa(Andexa®)는 factor Xa에 대한 재조합 유인용 단백질(decoy protein)로 인자 X/Xa inhibitors와 강하게 결합하지만, 막과 결합하는 γ -carboxylglutamate와 촉매작용이 없어 혈액응고에 영향을 미치지 않아, 직접 인자 Xa inhibitor의 항응고 작용의 역전제로 개발되었다(Fig.3). Andexanet 또한 Xa 길항제를 사용하는 도중 급성

출혈이 발생한 환자에게 투여하여, factor Xa 활성도를 효과적으로 낮추고 지혈 작용이 있다고 보고 하였다. 미국 식품의약국은(FDA)는 rivaroxaban과 apixaban의 역전제로 andexanet (Andexa®)를 치명적이거나 조절되지 않는 출혈에 사용할 수 있도록 허가하였다^{7,19}.

Aripazine은 분자량이 작고 비 분획 및 저 분자량 헤파린, 직접 인자 Xa 억제제(inhibitor), 그리고 직접 트롬빈 억제제(inhibitor)의 작용을 역전시킬 수 있다. 또한 다른 응고 인자나 알부민과 결합하지 않는다(Fig.4). 그러나 Aripazine의 작용 기전은 완전히 밝혀지지 않았다^{5,19}.

4. NOACs를 복용하는 환자의 치과 치료

Dabigatran을 복용하는 환자에서 응고정도를 평가하는 방법으로 INR은 적절하지 않지만 aPTT 정성 평가로 쉽게 할 수 있다. PT 검사는 rivaroxaban 복용 환자를 위한 상대적인 적응증일 수 있다. 비록 NOACs에 적합한 정량적인 실험실 검사는 다양하지 않지만 더 예측이 가능하므로 모니터링은 와파린 복용 시보다 중요성이 덜하고 일반적인 검사는 시행하지 않는다.

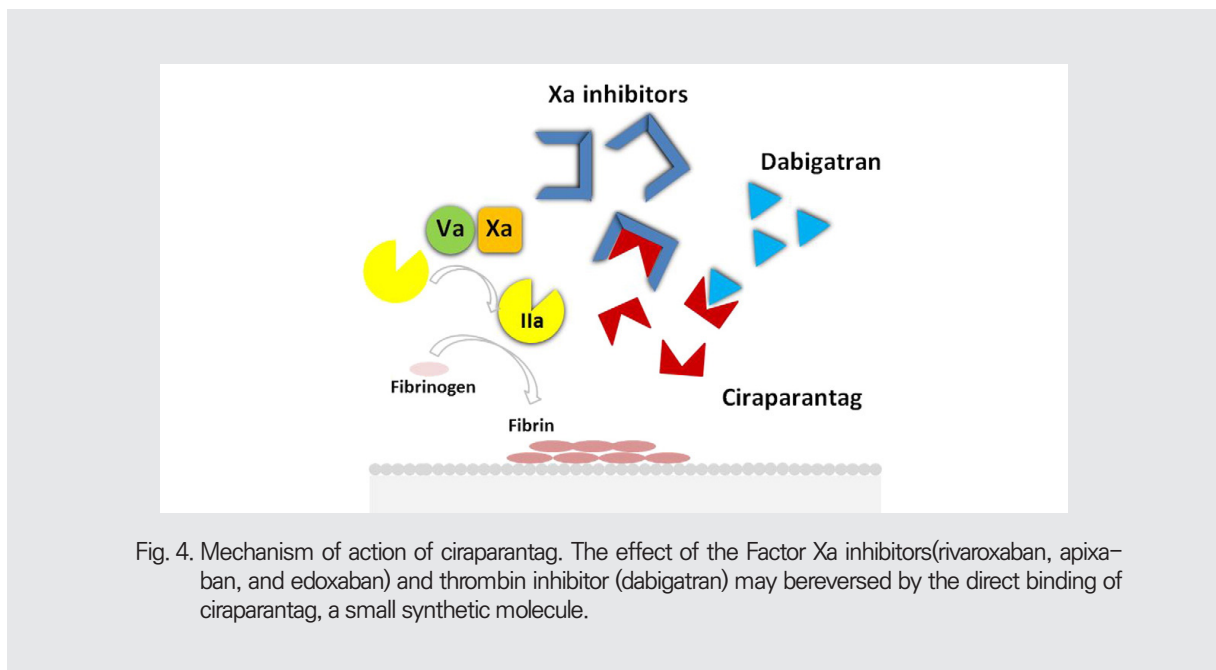


Fig. 4. Mechanism of action of ciraparantag. The effect of the Factor Xa inhibitors(rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) and thrombin inhibitor (dabigatran) may be reversed by the direct binding of ciraparantag, a small synthetic molecule.

와파린과 비교하여 NOACs는 2-4시간의 속효성으로 발현하며 상대적으로 짧은 반감기를 가진다(신장기능과 나이에 따라 rivaroxaban은 5-13시간, apixaban은 12시간, dabigatran은 13시간까지). 이러한 약동학적 특성 때문에 개개인의 항응고 상태를 더 빠르게 조절 가능하고, 치료적인 관점에서 작용시간을 짧게 할 필요성이 있는 경우에는 차선책으로 사용할 수 있다. NOACs의 단일 역전제(reversal agent)를 사용 가능하지만 반감기가 짧은 약물은 항응고 작용이 상대적으로 빨리 감소한다.

Apixaban(Eliquis)와 dabigatran(Pradaxa)은 하루에 2번 복용하는 반면에 rivaroxaban(Xarelto)는 주로 아침 혹은 밤중에 1일 1회 복용한다. 신장 기능 이상이 있는 환자나 노인 환자는 적은 양을 복용하는 것이 적응증일 수 있다. 급성 심부정맥 혈전증(DVT)이나 폐색전증(PE)이 있는 환자들은 첫 1주에서 3주간 apixaban이나 rivaroxaban을 고용량 복용할 수 있다. 환자가 통상적인 용량(standard dose)으로 복용 할 때까지 출혈이 있는 치과 진료는 연기하는 것이 좋다.

NOACs를 복용하는 환자의 치과 진료와 관련된 출혈 위험성을 평가한 임상 시험은 아직 보고된 바 없다. 특히

침습적인 치과치료 시 NOACs 복용을 계속해야 할지 혹은 중단해야 하는지에 관한 직접적인 임상 경험과 증거가 부족한 실정이다.

임상가는 각 치과 치료에 대한 전문의들의 합의와 짧은 반감기와 속효성 발현과 같은 약물의 알려진 특성을 고려하여 치료 여부를 결정한다. 즉 임상 증거(evidence) 부족 때문에 잠재적 위험도와 치료로 얻을 수 있는 이득 사이의 적절한 균형을 근거로 선택적인 진료를 할 수 있다고 생각된다.

혈색전증 환자에서 짧은 기간 NOACs를 중단함으로써 예측하는 위험도는 적을 수도 있고 반면에 계속 복용함으로써 출혈 위험도 또한 적을 수 있지만 이는 개개인의 환자와 행해지는 술식 등에 달려 있다. 하지만 혈전색전증과 출혈의 위험도의 상관관계에 관해서 임상적 근거는 부족하므로 확실하지 않다. NOACs 복용을 지속함으로써 일어나는 출혈 위험도와 일시적인 중단으로 일어나는 잠재적 위험도 사이에 적절한 균형을 이루어야 하기 때문에 의사는 항응고제의 복용 여부, 위험도 그리고 임상 근거 부족 등에 관해 환자와 상의해야 한다.

NOACs 복용을 중단에 관한 권고가 하루에 한번 빠지

Table 2. Pharmacokinetics and reversal of new oral coagulants

Pharmacokinetics and reversal of new oral anticoagulants				
	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Mechanism	Direct factor IIa inhibitor	Direct factor Xa inhibitors		
t _{max} (hours)	1-3	2-3	2-4	1-2
Protein bound	35%	87%	95%	20%
Vd (L)	60	21	50	300
Excretion	Renal	Renal/hepatic	Renal/hepatic	Renal
T _{1/2} (hours)	12-17	8-15	9-13	8-10
Dialyzable	Yes	No	No	No
Drug interaction	P-gp inhibitors	P-glycoprotein inhibitors &/or CYP3A4 inhibitors		P-gp inhibitors
Monitoring	Thrombin clotting time Ecarin clotting time ^a		Anti-Xa activity ^b	
FFP	Not effective		Not effective	
PCC	Partially effective? ^c		Partially effective? ^c	
Target reversal	Idarucizumab Aripazine		Andexanet alfa Aripazine	

^a Normal TT or aPTT suggests a low plasma dabigatran level.
^b Prothrombin time is prolonged, but depends on reagents used.
^c Activated PCC may be more effective, but there are no large-scale clinical trials, and there is a potential risk of thrombosis.

는 정도거나 혹은 몇 시간 늦춰지는 것이라면 환자의 담당 의사에게 의뢰할 필요는 없다. 하지만 치과의사나 환자가 신경이 쓰이는 부분이 있다면 담당의사와 의논을 해야 한다²⁰⁾.

1) 출혈 경향이 낮은 치과치료

출혈은 있지만 적은 수준의 치과치료는 NOACs 복용을 중단할 필요가 없다는 것이 일반적으로 전문가들의 합의이다. 이러한 술식들은 출혈 위험도가 낮으므로 혈전색전증의 높은 위험도를 피하고 변경 없이 치료를 계속하는 것이 선호된다.

권고에 따르면 아침에 환자를 치료할 때에 혈중 약물 농도가 상대적으로 최고치에 도달할 수 있지만 출혈 합병증이 일어나더라도 수술시간 혹은 근무 시간 내에 처치할 수 있는 것이 중요하다.

2) 출혈 경향이 높은 치과치료

출혈 합병증의 위험도가 높거나 출혈이 일어나기 쉬운 치과 시술 전에 NOACs의 복용을 끊거나(apixaban, 혹은 dabigatran) 혹은 연기(rivaroxaban)하는 것이 전문가들의 합의이다.

출혈 위험이 높을 것으로 생각되는 술식들은 치료 전 NOACs의 복용을 중단하거나 혹은 연기하는 것이 출혈 위험도에 대한 치료적 이득과의 균형을 이룰 수 있다.

혈전색전증의 위험을 최소화하기 위해서 짧은 시간 동안 NOACs 복용을 중단하는 것이다. 아침에 NOACs 복용을 중단하거나 연기하는 것은 치과 치료 동안에 항응고 수준을 크게 감소시킬 수 있다.

많은 출혈 위험이 있는 계획된 수술들은 많지만 응급 상황에서 긴급하게 치료를 하는 경우는 드물다. 이런 상황에서 환자 NOACs를 이미 아침에 복용한 경우에는 가능한 항응고 수준이 낮아지는 낮 이후로 치료를 연기하는 것이 좋다.

3) 출혈의 국소 처치

정상적인 혈액응고 기전을 가진 환자도 치과 치료 후 출혈 가능성은 언제든지 있지만 항응고 약물을 복용하는 환자들은 출혈이 될 가능성이 더 높을 수 있으므로 의사들은 신경을 써야 한다.

육아 혹은 염증 조직은 치료 후 출혈의 원인이 될 수 있으므로 인접 조직에 손상을 작게 주기 위해서 기구를 조심스럽게 다루면서 육아, 염증조직을 깨끗하고 부드럽게 제거한다. 그리고 필요시 봉합을 한다.

수술을 마친 후 약 30분간 거즈를 이용하여 단단하게 압박을 한다. 그래도 계속해서 출혈이 있으면 젤폼(Gelform), 서지셀(Surgicel), 혹은 콜라겐(Collagen) 등 국소적인 지혈제를 사용한다. 요즘은 새로 나온 지혈제가 함유된 거즈(QuickClot)를 이용하여 압박을 시행하는 것도 좋은 방법이다. 그 후 환자를 30분간 더 관찰하여 출혈 여부를 확인한다.

출혈이 계속되면 연조직인 경우에는 전기 소작기 혹은 외과용 열소작기 등을 이용하여 지혈을 시행한다. 발치와 출혈은 콜라겐(Ateplug) 등을 충전하여 봉합하거나 뼈 지혈제인 본왁스(Bonewax)를 사용한다.

계속적인 출혈이 나면 환자 담당의와 항응고제의 지속적인 복용 여부에 관한 환자 안전성과 시행한 치료 내용에 관해서 의논을 하거나. 구강악안면(턱얼굴)외과 전문의가 있는 응급실로 의뢰한다.

수술 후 출혈을 방지하기 위한 교육을 환자에게 꼭 설명해야 한다. 수술 후 30-40분간 거즈를 압박 유지하고, 수술 후 첫 24시간 동안은 차갑고 부드러운 음식을 섭취하고 입안 가글을 피하도록 교육한다. 구강내 음압이 발생할 수 있는 빠는 행위나 혀나 칫솔 등으로 수술 부위를 만지거나 접촉하지 않도록 교육을 한다.

III. 결론

NOACs는 와파린보다도 반감기가 짧고, 약효와 안정성이 뛰어나고 일반적인 임상 검사가 필요치 않은 장점이 있다. 그러나 아직까지 치과 치료와 관련된 출혈 위험성을 평가한 임상 시험이나 근거 등이 없거나 부족한 실정이다.

임상가는 각 치과 치료에 대한 전문의들의 합의와 짧은 반감기와 속효성 발현과 같은 약물의 알려진 특성을 고려하여 치료 여부를 결정한다. 즉 임상 증거(evidence) 부족 때문에 잠재적 위험도와 치료로 얻을 수 있는 이득 사이의 적절한 균형을 근거로 선택적인 진료를 할 수 있다고 생각된다.

출혈이 낮은 치과치료는 NOACs 복용을 중단하거나 연기할 필요가 없이 치과 치료를 일반적으로 권장하고 있다. 기저질환의 높은 위험도를 피할 수 있고 치료를 계속할 수 있는 장점이 있기 때문이다.

출혈 합병증의 위험도가 높거나 출혈이 일어나기 쉬운 치과 시술은 NOACs의 복용을 끊거나(apixaban, 혹은 dabigatran) 혹은 연기(rivaroxaban)하는 것을 전문의들은 권고한다. 치료 전 NOACs의 복용을 중단하거나 혹은 연기하는 것이 출혈 위험도에 대한 치료적 이득과의 균형을 이룰 수 있기 때문이다.

앞으로 NOACs의 약물학적 특성에 관해서 더욱더 밝혀지고 치과 치료와 관련된 출혈 위험도를 평가한 임상시험과 근거를 위한 많은 연구가 필요하다.

참고 문헌

- 1) Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003;349:1762-1764.
- 2) Sinauridze E.I., Pantelev M.A., Ataula khanov F.I. Anticoagulant therapy: basic principles, classic approaches and recent developments. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:482-493.
- 3) righton T.: New oral anticoagulant drugs- mechanisms of action, *Aust Prescr* 2010;33:38-41.
- 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) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- 7) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
- 8) Lip GY, Camm AJ, Hylek EM, et al. Non-vitaminK antagonist oral anticoagulants: an appeal for consensus on terminology. *Chest* 2014;145:1177-1178.
- 9) Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:789-798.
- 10) Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466.
- 11) Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-458.
- 12) F. Schiele, J. van Ryn, K. Canada, et al., A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization, *Blood* 2013;121: 3554-3562.
- 13) DeWald TA, Becker RC: The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:217-233.
- 14) Wang L, Zhang D, Raghavan N, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-458.
- 15) A. Greinacher, T. Thiele, K. Selleng, Reversal of anticoagulants: an overview of current developments, *Thromb. Haemost.* 2015;113:931-942.
- 16) C.V. Pollack Jr., P.A. Reilly, J. Eikelboom, et al., Idarucizumab for Dabigatran Reversal, *N. Engl. J. Med.* 2015;373:511-520.
- 17) G. Lu, F.R. DeGuzman, S.J. Hollenbach, et al., A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa, *Nat.Med.*2013;19: 446-451.
- 18) K. Ghadimi, K.E. Dombrowski, J.H. Levy, I.J. Welsby, Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor related anticoagulation, *Expert. Rev. Hematol.* 2016;9:115-122.
- 19) M.L.G. Crowther, G. Lu, J. Leeds, J. Lin, P. Pratikhya, P.B. Conley, S. Connolly, J.T. Cumutte, A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of edoxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445): a universal antidote for factor Xa (fXa) inhibitors, *Blood* 2014;124: 4269.
- 20) SDCEP: Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs: dental clinical guidance. (<http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>)