



이찬혁·정슬기

전북대학교 의과대학 신경과학교실

Pharmacology of Anticoagulation

Chan-Hyuk Lee, MD, Seul-Ki Jeong, MD, PhD

Department of Neurology, Chonbuk National University Medical School & Hospital, Seoul, Korea

서 문

와파린은 비타민K 의존성 응고인자와 항응고단백 합성을 저해하는 라세미 혼합물이다. 와파린의 항응고작용으로 심방세동 및 정맥에서 기인한 혈전색전증, 인공판막에 의한 색전증, 심근경색, 폐색전증 그리고 재발성 뇌혈관사고의 치료나 이차예방에 선택적으로 사용된다.¹ 그러나 뇌, 위장관의 출혈성 부작용을 일으키는 비율이 높고(1.3-4.2%), 지속적으로 INR 모니터링이 필요하며, 드물지만 피부괴사를 야기하여, 최근 새로운 경구용 항응고제(non-vitamin K antagonist oral anti-coagulant, NOAC)로 대체되고 있는 추세다. 그럼에도 불구하고 와파린은 여전히 항응고제로서 널리 사용되고 있는 중요한 약제이다. 본문에서는 와파린의 작용기전, 약동학 및 약역학, 약물유전체학, 적응증, 용법, 금기증, 부작용, 발전된 역사 그리고 마지막으로 최근의 NOAC과의 비교 등을 정리하고자 한다.²

본 문

1. 작용기전

와파린은 factor II, VII, IX, X과 같은 비타민K 의존성 응

고인자와 anticoagulant protein C,S,Z의 합성을 저해한다.^{3,4} 이러한 인자들이 활성을 가지기 위해서는 glutamic acid residue에 카르복실화되어야 하며, 이후 위의 인자들은 혈관벽에 부착하여 기능한다. 카르복실화는 gamma-glutamyl carboxylase가 환원형의 비타민K(vitamin K hydroquinone)를 비타민K epoxide로 전환시키며 일어난다. 비타민K epoxide는 비타민K epoxide reductase(VKOR)에 의해 비타민K와 비타민K hydroquinone으로 재전환된다. 와파린은 epoxide reductase의 소단위체(C1)와 결합하여 활성을 저해하며 비타민K와 비타민K hydroquinone의 혈중농도를 낮춘다.⁵⁻⁸ 그 결과 gamma-glutamyl carboxylase의 활성이 저해되어, 응고인자의 glutamic acid residues가 카르복실화되지 않는다(Fig. 1). 따라서 혈관벽에 응고인자가 부착될 수 없어 기능을 잃는다. 체내에는 수일간 사용 가능한 활성형 응고인자가 있으므로, 고갈 이후에 와파린의 항응고작용이 뚜렷해진다. 와파린 투여에 의해 활성이 감소된 응고인자를 PIVKAs (proteins induced by vitamin K absence/antagonism)라고 하며, 응고인자 별로 칭할 때는 PIVKA-숫자(예를 들면, PIVKA-II)로 표시한다.

와파린 투여 초기에 혈액응고가 일시적으로 촉진된다. 이는 와파린이 혈액응고 억제기능이 있는 단백질C와 단백질S 농도를 감소시키기 때문이다. 와파린 투여 후 36시간 동안 혈액응고를 억제하는 단백질C의 농도가 감소한다.^{9,10} 단백질S는 단백질C의 보조인자로 단백질S의 농도감소는 단백질C의 활성을 감소시킨다. 그 결과 factor Va와 VIIIa의 분해가 저해되어 혈액응고가 촉진된다. 부하용량(>5 mg)의 와파린을 공급하면 factor VII 농도가 빠르게 감소하여 초기 INR이 연장된다. 그러나 최대 항응고효과는 수일 후에 factor II의

Seul-Ki Jeong, MD, PhD

Department of Neurology & Research Institute of Clinical Medicine
Chonbuk National University - Biomedical Research Institute of
Chonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu,
Jeonju 54907, Korea

TEL: +82-63-250-1590 FAX: +82-63-251-9363

E-mail: jeongsk@jbnu.ac.kr (S.-K. Jeong)

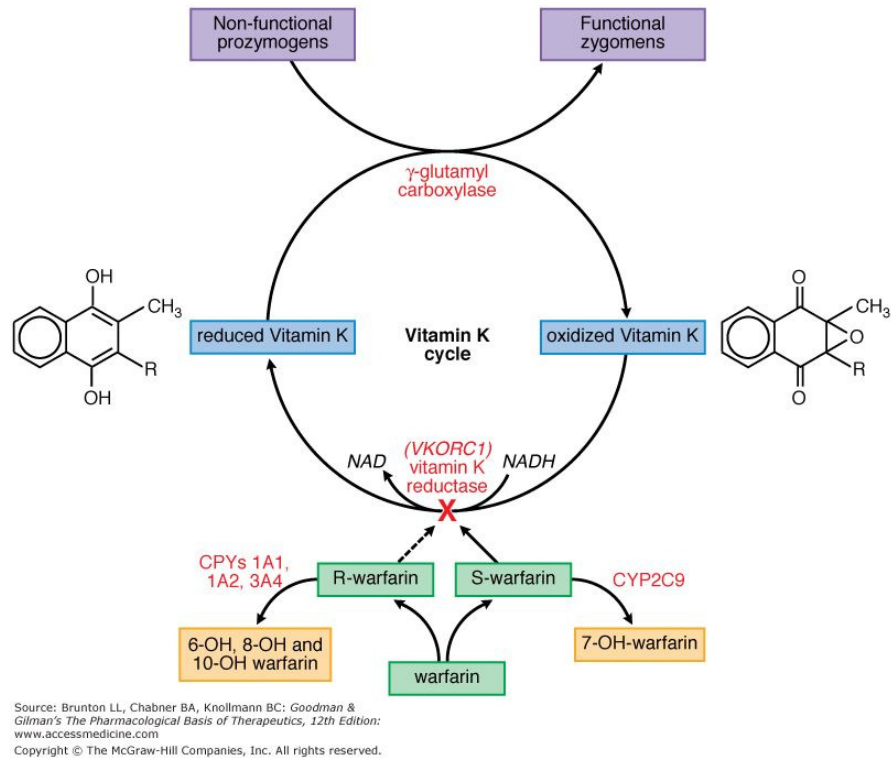


Figure 1. Action mechanism of warfarin in the vitamin K cycle. Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com.

농도가 줄어들어야 나타난다.

2. 약역학/약동학/약리유전체학

1) 약역학 (Pharmacodynamics)

와파린 투여 후 24시간 이내에 항응고작용이 일어나지만, 최대효과는 72-96시간 후에 나타난다.⁹ 와파린 1회 투여 시 2-5일간 효과를 보이며, 유지용량을 투여하면 중첩되어 효과가 커진다.¹¹ 그 정도는 와파린 영향을 받는 응고인자와 항응고 단백질 반감기가 영향을 준다(응고인자별 반감기: factor II 60시간, factor VII 4-6시간, factor IX 24시간, factor X 48-72시간, protein C 8시간, protein S 30시간).¹²⁻¹⁴

2) 약동학 (Pharmacokinetics)

와파린은 2개의 거울상 이성질체(R-, S-)로 구성된 라세미 혼합물로 S-와파린은 R-와파린보다 2-5배의 효능을 가지며 서로 다른 방식으로 제거된다.^{15,16} 와파린과 유사한 항응고 작용이 있는 또 다른 물질로 헤파린이다. 헤파린은 항트

롬빈III와 결합하여 응고작용에 관여하는 단백질효소의 불활성화 비율을 1000배 이상 향상시키며, 신속한 효과를 보인다.^{17,18} 와파린은 헤파린보다 효과가 느리지만 다른 이점이 있다. 헤파린은 주사제로 투여하나 와파린은 경구로 투여한다. 그리고 헤파린(반감기: 30-60분)보다 반감기가 길어(와파린 반감기: 36-42시간) 1일 1회 복용하며, 중단해도 수일간 효과가 지속된다.¹⁹ 헤파린은 전혈전증상태나 헤파린유도 혈소판감소증을 야기할 수 있어 주의가 요구된다.²⁰

아래는 와파린의 약동학적 특성을 간략히 요약하였다.

(1) 흡수 (Absorption)

경구투여된 와파린은 4시간 안에 최대 농도에 도달한다.

(2) 분포 (Distribution)

와파린의 분포용적은 0.14 L/kg이며, 약 99%가 혈장단백질에 결합한다.²¹

(3) 대사 (Metabolism)

Hepatic cytochrome P-450(CYP450)는 와파린을 불활성수화물로 대사시킨다. CYP450의 동질효소로 CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, 3A4 등이 있다. 특히 CYP2C9는 다형성 효

소로서 간에 존재하는 CYP450의 주요 형태이며 하나 이상의 변이성 CYP2C9 대립인자를 가지면 S-와파린의 청소율이 감소한다.^{22,23} 이외에 dehydrowarfarin, 2종류의 diastereoisomer alcohols, 4', 6-, 7-, 8-, 10-hydroxywarfarin 등이 와파린을 대사시킨다.

(4) 배설 (Excretion)

와파린의 말기 반감기는 약 1주일이지만, 유효 반감기는 20-60시간이다(평균 약 40시간).¹¹ R-와파린의 청소율은 S-와파린의 절반이므로, R-와파린의 반감기(37-89시간)가 S-와파린(21-43시간)보다 길다.

3) 약리유전체학 (Pharmacogenomics)

와파린의 활성도는 유전 인자에 의해 일부 결정되며, 특히 2개의 유전자(VKORC1, CYP2C9)가 중요하다. VKORC1은 활성도 차이가 생기는 현상의 30%를 설명한다.⁸ 이 유전자에 특정 돌연변이가 생기면 와파린에 저항성을 보인다.⁷ 2가지의 주요 haplotype 중 (group A, B) group B 비율이 높은 아프리카계 미국인은 와파린에 저항성을 보이지만, group A 비율이 높은 아시아인은 민감하게 반응한다.²⁴ VKORC1의 Group A 다형성을 가진 사람은 치료적 INR에 더 빨리 도달하며, 빠르게 INR 4이상으로 상승하여 종종 출혈을 일으킨다. CYP2C9 다형성은 와파린 활성도 차이의 10%를 설명한다. 이 유전자⁸는 치료적 INR 도달시간에 영향을 주지 않지만, INR이 4이상으로 증가하는 시간을 단축시킨다.²⁵ 약리유전성 검사가 개인별 와파린 용량을 결정하는데 유용할 것으로 예상했다. 그러나 2014년 메타분석에 따르면 주요출혈이나 혈전 및 색전 발생에 영향을 주지 않는 것으로 보고되었다.²⁶

3. 적응증/용법/금기증/부작용

1) 적응증/용법

와파린은 혈전발생 가능성이 높은 질환이나, 이미 혈전이 있는 환자에서 혈전생성을 억제한다. 특히 정맥이나 인공심장판막처럼 느린 혈류부위의 혈전생성을 효과적으로 억제한다. 따라서 심방세동, 인공심장판막, 심부정맥혈전증, 폐색전증이 와파린의 주요 적응증이다. 심근경색에도 사용할 수 있으나 관상동맥의 혈전억제 효과는 낮다. 동맥혈전을 억제하기 위해서는 주로 항혈소판제를 사용한다.¹⁵

다른 물질과의 상호작용은 와파린 작용을 강화 또는 약화시키므로 복용량 결정이 쉽지 않다. 따라서 와파린 투여 중

에 출혈과 같은 심각한 부작용을 방지하면서 치료효과를 극대화하기 위해서²⁷ INR 수치를 측정한다. 투여 초기에는 매일 INR 수치를 검사하며, 일정한 와파린 용량에 안정적인 치료적 INR 수치를 보이면 검사 간격을 늘릴 수 있다.¹⁵ point-of-care testing(POCT)은 손가락 끝에서 채혈하므로 외래에서도 간편하게 검사할 수 있다.²⁸ 환자 상태에 따라 다양한 INR 범위를 설정할 수 있으나, 일반적으로 INR 2-3을 치료 범위로 본다.^{9,29-31}

와파린 유지용량은 음식에 함유된 비타민K1의 함량에 좌우된다. 따라서 음식조절을 통해 INR이 변동하는 것을 최소화 할 수 있다. 녹색채소는 비타민K가 풍부하며, 특히 미나리과의 식물인 파슬리, 실란트로에 많다.³²⁻³⁵ 양배추, 브로콜리, 일부 식물성 오일도 비타민K가 풍부하다. 완두콩이나 그린빈은 비타민K가 상대적으로 적게 들어있으며, 식물의 뿌리, 구근, 덩이줄기 그리고 대부분의 과일은 비타민K 함량이 낮다.

와파린은 다양한 약물과도 상호작용하며, 일부 식품도 상호작용에 관계된다. 단백질과 강하게 결합하는 물질은 알부민에서 와파린을 분리시키며 INR 상승을 일으킨다. 메트로니다졸이나 마크로리드와 같은 항생제는 체내에서 와파린 대사를 억제함으로써, 광범위 항생제는 비타민K1을 생성하는 장내 정상세균총을 줄임으로써 와파린 효과를 증대시킨다.³⁶ 갑상선기능도 와파린 활성에 영향을 주며 갑상선기능저하증은 효과를 감소시키고, 갑상선기능항진증은 효과를 증대시킨다. 과도한 알코올섭취는 와파린 대사에 영향을 주어 INR을 증가시킨다.

2) 금기증

와파린은 태반을 통과하므로 태아출혈을 일으킬 수 있다. 그러므로 임신 중에 와파린 사용은 자연유산, 사산, 조산, 신생아사망과 관련된다. 또한 와파린은 기형발생물질로 작용한다. 관련 연구에 따르면 '자궁 안에서 와파린에 노출된 신생아의 약 5%에서 선천성결함이 있음'이 보고되었다. 아래에 와파린의 부작용을 임신 분기별로 나누었다.³⁷

임신 1분기

임신 1분기에는 와파린 대신 저분자량헤파린이 사용된다. 저분자량헤파린은 태반을 통과하지 않으므로 태아에 선천성결함을 일으키지 않는다. 이 시기(특히 6-9주)에 와파린에 노출되면 태아와파린증후군(fetal warfarin syndrome, FWS)이 발생한다. 태아와파린증후군은 비골저형성, 낮은 콧등, 척추측만증, 척추척회화와 같은 골격계 이상 및 단지증과 같

은 사지이상이 특징이다.

임신 2분기 이후

임신 2,3분기 와파린 노출은 1분기보다 선천성결함 가능성이 줄어들며, 주로 경련이나 눈 결함과 같은 중추신경계질환으로 나타난다. 와파린이 모유에서 검출된다는 보고는 없다.

3) 부작용

출혈: 와파린의 가장 흔한 부작용은 출혈이며, 꾸준히 보고되고 있다(1-3%). 가장 심각한 경우는 뇌실질과 척수 출혈이다.³⁸ INR 수치가 상승하면 출혈위험성도 증가하며, 특히 INR 4.5 이상에서 그 위험성이 급격히 증가한다.^{39,40} 와파린 투여 환자의 출혈위험성을 예측하는 다수의 위험점수체계가 있다. 널리 사용되는 위험점수체계는 HAS-BLED이다. HAS-BLED의 각 요소를 살펴보면 H는 조절되지 않는 고혈압, A는 신기능 이상, S는 뇌졸중 기왕력, B는 내재된 출혈경향, L은 조절되지 않는 INR수치, E는 65세 이상의 고령, D는 출혈을 야기할 수 있는 약제(예를 들어 와파린, 클로피도그렐, 아스피린, 비스테로이드성소염진통제) 복용이나 알코올 오용을 뜻한다.⁴¹

와파린 괴사: 와파린 괴사는 드물지만 심각한 결과를 초래하는 부작용이다. 주로 단백질C 결핍 환자에서 와파린 사용 직후에 발생한다. 와파린 투여 초기에 단백질C 농도가 응고 인자보다 먼저 감소하므로, 첫 수일간 일시적으로 혈전생성의 위험성이 증가한다. 생성된 혈전은 피부와 사지의 괴사를 일으킨다.⁴²

골다공증: 와파린은 골밀도를 감소시킨다. 이는 와파린 복용 시 뼈에 필요한 비타민K의 섭취를 환자가 의도적으로 줄이며, 와파린이 뼈관련 단백질에 필수적인 비타민K매개성 카르복실화를 억제하기 때문이다.⁴³

자색 발가락 증후군 (purple toe syndrome): 자색 발가락 증후군(purple toe syndrome)은 와파린 투여 초기의 드문 부작용 중의 하나이다. 콜레스테롤 색전이 하지 말단 피부혈관에 발생한 것이 원인이며, 침범된 피부에는 보라색의 색조 변화와 통증이 생긴다. 주로 엄지발가락에 생기지만 발바닥을 포함한 발의 다른 부위에도 발생할 수 있다. 이 부작용이 나타나면 와파린을 중단해야 한다.⁴⁴

관막과 동맥의 석회화: 와파린 복용은 관막과 동맥의 석회화를 야기하며 특별한 치료방법은 없다.

4. 역사

1920년대 미국과 캐나다에 서식중인 소에서 원인미상의

집단발병이 있었다. 소들은 간단한 시술 에도 심한 출혈을 일으켰으며, 일부 소는 자연출혈도 있었다. 땀을 제거한 소 22마리중에서 21마리가, 거세한 소 25마리 중에서 12마리가 출혈을 보이며 폐사하였다. 1921년, 캐나다 가축병리학자인 Frank Schofield는 소들이 강력한 항응고제로 사용되는 전동싸리를 섭취하였으며, 상한 전동싸리로 만들어진 건초가 질병을 일으킨 것으로 결론지었다.⁴⁵ 연구를 위해 Schofield는 싱싱한 클로버 줄기와 상한 클로버 줄기를 각각 다른 2개의 토끼군에게 주었다. 싱싱한 클로버를 섭취한 토끼군은 특별한 문제가 없었으나, 상한 클로버를 섭취한 군은 출혈성 질환으로 폐사하였다. 1929년 식물학자 L.M Roderick 박사는 프로트롬빈의 기능상실을 원인으로 지목하였다.⁴⁶ 1940년까지 상한 전동싸리에서 항응고작용을 일으킨 물질의 실체는 밝혀지지 않았으나, 1933년 위스콘신대학의 Karl Paul Link가 상한 건초에서 출혈성 물질을 분리해내는 작업을 시작하였다. 그의 제자인 Harold A Campbell이 결정상태의 항응고 물질 6mg을 얻기까지 5년이 걸렸다. 이후 다른 제자인 Mark A. Stahmann이 항응고물질을 대규모로 추출하기 시작하여 4개월 동안 1.8 g의 재결정상태의 항응고제를 얻었다. Stahmann과 Charles F. Huebner는 연구를 통해 이 항응고 물질이 3,3'-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)임을 밝혔으며, 후에 디쿠마롤(dicoumarol)로 명명되었다. 디쿠마롤은 식물성 물질인 쿠마린의 생산형태⁴⁷이다. 쿠마린은 많은 식물에 함유되어 있으며, 막 잘린 풀이나 나무에서 달콤한 향을 낸다. 이 물질은 선갈퀴아재비에 다량으로 함유되어 있으며, 감초, 라벤더에 소량 존재하고 있다. 그러나 쿠마린 자체로는 와파린과 같은 항응고작용은 없다. 곰팡이에 의해 4-hydroxycoumarin으로 대사된 후, 포름알데히드 존재 하에 디쿠마롤로 변환되어야 비로소 항응고작용을 가진다. 이로써 곰팡이의 영향을 받은 상한 클로버 줄기만이 항응고작용을 가지게 된 이유를 설명할 수 있게 되었다. 이후 디쿠마롤은 진균독(mycotoxin)으로 분류되었다.⁴⁸

1) 쥐약으로 사용, 이후 의약품으로 개발

Karl Link는 쥐약으로 사용하기 위해 디쿠마롤을 기본으로 하여 더 강력한 물질을 개발하기 시작하였으며, 1948년에 와파린이 개발되었다. 'WARF'는 Wisconsin Alumni Research Foundation의 약어이며, 'arin'은 쿠마린과 연관성이 있음을 의미한다. 와파린은 주거, 산업, 농업지역에서 쥐의 개체수를 조절하기 위해 사용되었다. 이 약제는 무미, 무향으로 미끼에 섞어 놓으면 쥐는 치사량에 이를 때까지 수일간 섭취한

다(약 6일 동안 1 mg/kg/일로 섭취). 탈크와 혼합하여 길목 살분제로 사용할 수도 있다. 이 혼합물은 털과 피부에 축적되며 털갈이 할 때 체내로 흡수된다(LD50: 50-500 mg/kg, IDLH: 100 mg /m3).⁴⁹ 하지만 시간이 지나며 쥐의 저항성이 증가하였으며, 더 강력한 약제가 개발되어 와파린 사용은 줄어들고 있다. 또 다른 4-hydroxycoumarins인 쿠마테트라릴(coumatetralyl)과 브로디파쿰(brodifacoum)은 와파린보다 강력한 효과와 긴 작용시간을 가진다. 또 와파린에 저항성인 쥐에도 효과적이어서 '수퍼와파린'으로 불린다. 체외로 쉽게 배출되는 와파린과는 달리 수퍼와파린은 간과 신장에 축적되며, 이들 약제가 섞인 미끼나 중독된 설치류를 섭취한 맹금류에도 축적된다.⁵⁰

1951년 미국 병사가 자살목적으로 다량의 와파린을 복용하였으나, 병원으로 후송되어 비타민K를 투여 받고 호전된 사건이 있었다. 이 사건을 계기로 와파린을 치료목적으로 사용하려는 연구가 시작되었으며, 1954년 인체 내 투여가 허가되었다. 초기에 투여 받은 사람은 미국대통령인 Dwight Eisenhower로, 심장마비 후에 와파린을 투여 받았다.⁵¹ 1978년에는 와파린이 에폭시드 환원효소의 활성을 억제하며, 이로 인해 비타민K 대사가 저해된다는 사실이 밝혀졌다.⁵

5. 비-비타민 K 길항제 경구용 항응고제 (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)

와파린은 심방세동이나 판막치환술을 받은 환자에서 혈전증을 치료하거나 예방하는데 사용된다. 그러나 INR 2-3이라는 좁은 치료범위를 가지며 종종 출혈을 일으킬 뿐만 아니라 (1.3-4.2%) 다양한 음식 및 약물과 상호작용을 한다. 따라서 와파린을 대체할 약물군이 개발되었으며, 최근 이들 약제를 비-비타민 K 길항제 경구용 항응고제(Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)라 통칭한다. NOAC은 10여가지 이상의 무작위 연구를 통해 와파린과 비슷하거나 더 낮은 출혈경향을 보임이 알려졌다. 하지만 일부 연구에서⁵²는 다비가트란을 복용한 65세 이상의 환자의 위장관출혈 발생률이 와파린 보다 높다고 보고하였다.^{53,54} NOAC에는 4가지 대표적인 약물이 있으며, 다비가트란, 리바록사반, 에픽사반, 에녹사반 등이 해당된다.⁵⁵

1) 다비가트란 (Dabigatran)

다비가트란은 직접적인 트롬빈 억제제로 피브리린 생성을 억제하여 효과를 나타낸다. 와파린과 비슷한 항응고효과를 보이지만 INR 검사가 필요 없다. 경구투여 후 2시간에 최대

효과를 보이며, 12-14시간의 반감기를 가진다. 음식은 최대 혈장농도에 도달하는 시간을 2시간에서 4시간으로 늦추지만, 최대혈장농도 및 생체이용률에 영향주지 않는다. 대부분 신장으로, 일부는 담도계로 배설된다. 와파린과 달리 매일 정해진 용량을 복용하여 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중이나 전신성 색전증 위험성을 낮춘다.^{55,56} RE-LY 연구는 '다비가트란이 와파린보다 뇌졸중과 전신색전의 발생률은 낮추나 위장관 출혈 발생률은 높인다'고 보고하였다.⁵⁷ 이에 대해 2가지 가설이 있다. 첫 번째 가설: NOAC의 생체이용률이 와파린보다 낮다(특히, 다비가트란은 약 6%의 생체이용률). 다량의 흡수되지 못한 전약물이 위장관을 통과하며 소화효소에 의해 2/3 이상 활성화된다. 이 활성화형의 약물이 위장관점막에 작용하여 출혈을 야기하는 것으로 생각된다. 두번째 가설: NOAC이 직접 위장관에 손상을 입힌다는 가설로, 다비가트란에 포함된 타르타르산이 그 역할을 할 것이라고 보고 있다. 반면에 리바록사반은 타르타르산을 포함하지 않음에도 위장관출혈을 야기하며, Aggrenox는 타르타르산을 포함하지만 그렇지 않다고 보고하는 등 반대의견도 있다.^{57,58}

2) 리바록사반 (Rivaroxaban)

리바록사반은 인자Xa를 억제하는 약물로 응고작용의 내인성과 외인성경로를 차단하여 항응고효과를 나타낸다. 경구투여 후 2-4시간에 최대 효과를 보이며, 7-11시간의 반감기를 가진다. 2/3는 신장으로, 나머지 1/3은 대변으로 제거된다. 일정한 용량을 매일 복용하며 비판막성 심방세동 환자뿐 아니라 심부정맥혈전증과 폐색전증의 치료 및 예방에도 사용된다.^{55,56} ROCKET-AF 연구 역시 와파린에 비해 리바록사반의 위장관 출혈 발생률이 다소 높은 것으로 보고하였다.⁵⁷

3) 에픽사반 (apixaban)

에픽사반은 리바록사반과 같이 인자Xa를 억제하여 항응고 효과를 보인다. 경구투여 후 3-4시간에 최대효과를 보이며, 8시간의 반감기를 가진다. 1/4은 신장으로, 약 1/2은 대변으로 제거된다. 일정한 용량을 매일 복용하며, 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중이나 전신성 색전증의 위험성을 낮추는 효과가 있다.^{55,56} ARISOTLE 연구는 와파린에 비해 에픽사반의 위장관 출혈 발생률이 높지만 통계적으로 유의하지 않다고 보고하였다. 리바록사반과 에픽사반은 둘 다 인자Xa 억제제이지만 위장관출혈 발생에 차이를 보이고 있다. 그 이유에 대해 아직 의견이 분분하며, 리바록사반은 1일 1회 복용하여 에픽사반 보다 높은 혈중 농도에 도달하기 때문이라

는 의견과, 연구대상 구성이나 연구 디자인의 차이로 인한 결과라는 견해 등이 있다.⁵⁷

결 론

본문에서 와파린의 효과, 약역학/약동학/약리유전체학, 용법 등을 살펴보았고, 와파린의 발견과 발전역사 및 최근 개발된 NOAC의 특징까지 두루 살펴보았다. 와파린은 뇌졸중을 비롯한 혈전성 질환에 필수적인 약물로 그 효과와 특징점을 잘 파악해 임상진료 및 연구에 활용해야 할 약제이다. 본 리뷰문헌이 임상진료 및 연구자들에게 참고가 되었으면 하는 바램이다.

References

1. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *American family physician* 1999; 59:635-646.
2. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *British journal of haematology* 2008;141: 757-763.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal* 2008;133:160S-198S.
4. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1992;32:196-209.
5. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978;17:1371-1377.
6. Li T, Chang C-Y, Jin D-Y, Lin P-J, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004;427:541-544.
7. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz H-J, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-541.
8. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *The pharmacogenomics journal* 2005;5:262-270.
9. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *CHEST Journal* 1995;108:231S-246S.
10. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in

- initiation of warfarin therapy. *Annals of internal medicine* 1997;126:133-136.
11. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* 1996:1341-1359.
12. Aggeler PM. Distribution and fate of infused clotting factors in vivo. *Surgical bleeding New York: McGraw-Hill* 1966; 966.
13. Bowie EJ, Thompson JH, Didisheim P, Owen CA. Disappearance Rates of Coagulation Factors: Transfusion Studies in Factor-Deficient Patients. *Transfusion* 1967;7:174-184.
14. Penick GD, Lechler E, Roberts HR, Webster WP. Some determinants of the disappearance of transfused factor X. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica Supplementum* 1965; 17:231.
15. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy1. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1633-1652.
16. Choonara IA, Cholerton S, Haynes BP, Breckenridge AM, Park BK. Stereoselective interaction between the R enantiomer of warfarin and cimetidine. *British journal of clinical pharmacology* 1986;21:271-277.
17. Perry DJ. Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood reviews* 1994;8:37-55.
18. Marcum JA, McKenney JB, Rosenberg RD. Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparinlike molecules bound to the endothelium. *Journal of Clinical Investigation* 1984;74:341.
19. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *British journal of haematology* 2006;133:19-34.
20. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgraduate medical journal* 2007;83:575-582.
21. McElroy JC, D'Arcy PF. Protein binding displacement interactions and their clinical importance. *Drugs* 1983;25:495-513.
22. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics and Genomics* 1994;4:39-42.
23. Haining RL, Hunter AP, Veronese ME, Trager WF, Rettie AE. Allelic variants of human cytochrome P450 2C9: baculovirus-mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1996;333:447-458.
24. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *New England Journal of Medicine* 2005;352:2285-2293.
25. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM,

- Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *New England Journal of Medicine* 2008;358:999-1008.
26. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA internal medicine* 2014; 174:1330-1338.
27. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine* 2005;165:1095-1106.
28. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. *British journal of haematology* 2010;150:501-514.
29. Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *CHEST Journal* 1995;108:360S-370S.
30. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): -2005 update. *British journal of haematology* 2006;132:277-285.
31. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *CHEST Journal* 1995;108:371S-379S.
32. Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired warfarin resistance and weight-reducing diet. *Archives of internal medicine* 1981;141:507-510.
33. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *Journal of the American Dietetic Association* 1995;95:580-584.
34. O'Reilly RA, Rytand DA. "Resistance" to warfarin due to unrecognized vitamin K supplementation. *The New England journal of medicine* 1980;303:160.
35. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *Journal of internal medicine* 1991;229:517-520.
36. Wood GD, Deeb T. Warfarin: dangers with antibiotics. *Dental update* 1993;20:350-352.
37. Saxén I. Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *International Journal of Epidemiology* 1975;4:37-44.
38. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2012;141:e152S-e184S.
39. Garcia D, Crowther MA, Ageno W. Practical management of coagulopathy associated with warfarin. *BMJ* 2010;340.
40. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;72:524-534.
41. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest Journal* 2010; 138:1093-1100.
42. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *British journal of surgery* 2000;87:266-272.
43. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Archives of internal medicine* 2006;166:241-246.
44. Talmadge DB, Spyropoulos AC. Purple toes syndrome associated with warfarin therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2003;23:674-677.
45. Schofield FW. Damaged sweet clover: the cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am Vet Med Assoc* 1924;64:553-575.
46. Roderick LM. A problem in the coagulation of the blood. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1931;96: 413-425.
47. Stahmann MA, Huebner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease v. identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *Journal of Biological Chemistry* 1941;138:513-527.
48. Bye A, King HK. The biosynthesis of 4-hydroxycoumarin and dicoumarol by *Aspergillus fumigatus* Fresenius. *Biochem J* 1970;117:237-245.
49. Centers for Disease C, Prevention. Documentation for immediately dangerous to life or health concentrations (IDLHs). In, 2012.
50. Eason CT, Wickstrom M. Vertebrate pesticide toxicology manual (poisons). *Department of Conservation Technical Series* 2001;23:122.
51. Paul K. The discovery of dicoumarol and its sequels. *Circulation* 1959;19:97-107.
52. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;124:2450-2458.
53. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *New England Journal of Medicine* 2013;368:1272-1274.
54. Sharma M, Cornelius VR, Jignesh P, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015:CIRCULATIONAHA-114.
55. Gehrie E, Tormey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2015; 139:687-692.
56. Leung TS, Law EH. Differential benefit risk assessment of

- DOACs in the treatment of venous thromboembolism: focus on dabigatran. *Drug design, development and therapy* 2015;9:3557.
57. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anti-coagulants in gastroenterology practice. *Gastrointestinal endoscopy* 2013;78:227-239.
58. Major GI. Gastrointestinal bleeding with the new oral anti-coagulants-defining the issues and the management strategies. *Thrombosis and haemostasis* 2013;110:205-212.