New Oral Anticoagulants를 복용하는 환자들에서 위장관 출혈의 위험인자

이주엽

계명대학교 의과대학 내과학교실

Risk Factors of Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving New Oral Anticoagulants

Ju Yup Lee

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

New oral anticoagulants (NOACs) are now widely used for the prevention and treatment of venous thrombosis, and for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. As compared with warfarin, NOACs have the advantage of rapid onset of action and less drug interaction. However, they carry a higher risk of gastrointestinal (GI) bleeding than warfarin. The risk of GI bleeding in patients using NOACs varies according to the type and dose of the drug. By contrast, apixaban and edoxaban are reported to carry similar risks as warfarin, and the risks with dabigatran and rivaroxaban are higher than that with warfarin. In patients using NOACs, old age, impaired renal function, impaired liver function, concurrent use of antiplatelet agents, and non-steroidal anti-inflammatory drugs are considered major risk factors of GI bleeding, and gastroprotective agents such as histamine-2 receptor antagonist and proton pump inhibitor have preventive effects. To prevent GI bleeding associated with NOACs, the characteristics of each NOAC and the risk factors of bleeding should be recognized. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res** 2018;18: 219-224)

Key Words: Apixaban; Dabigatran; Edoxaban; Gastrointestinal hemorrhage; Rivaroxaban

서론

새로운 경구 항응고제(new oral anticoagulants, NOACs)는 정맥 혈전증의 예방 및 치료, 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 예방에 있어서 기존의 항응고제보다 우월한 효과를 보이고 있어 현재 임상에서 널리 사용되고 있다.¹ 항응고제를 투여함에 있어서 위장관 출혈의 위험을 고려하지 않을 수 없는데, 와파린의 경우 위약 혹은 대조군에 비해 3배의 위장관 출혈 위험이 있는 것으로 알려져 있으며, 이는 NOAC도 크게 다르지 않다.² 본 고에서는 NOAC의 종류 및 특성에 대해서 알아보고, NOAC을 사용하고 있는 환자들에서 위장관 출혈의 위험인자에 대해서 알아보려고 한다.

본론

1. 기존 항응고제의 종류 및 특성과 위장관 출혈 위험도

와파린과 헤파린은 기존에 오랫동안 사용되어 온 대표적인 항응고제이다. 와파린은 비타민 K 길항제로 응고인자 II, VII, IX, X의 γ -carboxylation을 차단함으로써 항응고 효과를 나타내고(Fig. 1)³ 복용 후 90분에 혈중 농도가 최고에 이르게 되는데 반감기가 36~42시간 정도로 긴 편이다.⁴ International normalized ratio (INR)을 기준으로 용량을 조절하는데, INR이 너무 상승되어 있을 경우 신선동결혈장을 사용하면 감소시킬 수 있으며 비타민 K는 작용하기까지 시간이 너무 오래 걸리므로 급히 사용하기에는 제한이 있다.⁴

헤파린은 antithrombin을 활성화시키고 응고인자 Xa를 주로 억제하여 작용을 나타내는데(Fig. 1) activated partial thromboplastin time (aPTT)을 기준으로 용량을 조절한다.⁵ 저분량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)은 일반적인 헤파린보다 단백질 결합이 적어 용량에 따라 항응고 효과의 예측이 가능하고 피하로 주사하기 때문에 사용이 용이하다는 장점이 있으며 출혈이나 혈소판 감소증 등의 부작용이 적게 발생한다.

Received: February 22, 2018 Revised: April 28, 2018 Accepted: April 29, 2018

Corresponding author: Ju Yup Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7442, E-mail: leeyugi@naver.com

Copyright © 2018 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

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. Emostasi.svg (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Emostasi.svg>).³

Table 1. Pharmacologic Characteristics of Warfarin and New Oral Anticoagulants

Pharmacokinetics	Warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mechanism	Vitamin K antagonist	Anti-thrombin	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
Bioavailability (%)	>95	7	66	50	60
T _{max} (h)	72~96	1.5	2.5	3	1~5
T _{1/2} (h)	40	9~17	6~13	12	12
Dosing	Once daily	Twice daily	Once daily	Twice daily	Once daily
Renal excretion	Minor	High	Moderate	Moderate	Moderate
Hepatic metabolism	High	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Transporter	-	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Cytochrome P450 metabolism (%)	Yes	None	32	<32	<4
Prodrug	No	Yes	No	No	No

P-gp, P-glycoprotein transporter.

Adapted from the article of Cheung and Leung. World J Gastroenterol 2017;23:1954-1963.⁷

다. 반감기가 12시간 정도로 기존의 헤파린보다 길다.⁵

기존의 항응고제는 치료역이 좁아서 INR 및 aPTT를 일정 수준으로 유지해야 하는 불편감이 있으며, 환자의 유전적 특성에 따라 용량 조절이 필요하고 다른 약물이나 음식과의 상호작용도 고려해야 한다. 또한, 와파린을 투여하는 경우 약제의 반감기가 길고 복용 후 약효 발현 및 중단 후 약효 소실이 늦기 때문에 수술 전 가교 요법이 필요하다는 불편함이 있다.^{4,5}

2. NOAC의 종류 및 특성, 위장관 출혈의 위험도

와파린과 헤파린이 응고단계의 여러 부분에서 작용하는 반면, NOAC은 한 단계에만 관여한다(Fig. 1). Dabigatran (Pradaxa[®]; Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany)은 트롬빈(thrombin, IIa인자)에 작용하는 직접적 트롬빈 억제제이며 rivaroxaban (Xarelto[®]; Bayer HealthCare AG,

Leverkusen, Germany), apixaban (Eliquis[®]; Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA), edoxaban (Lixiana[®]; Daiichi Sankyo Europe GmbH, Munich, Germany)은 Xa 인자를 억제한다.⁶ 와파린과 NOAC의 약리학적 특징은 Table 1⁷에 요약하였다. 현재 NOAC은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방을 목적으로 하거나, 정맥 혈전증의 예방 또는 치료 목적으로 임상에서 처방되고 있다.

1) Dabigatran

직접 트롬빈 억제제인 dabigatran etexilate는 트롬빈의 활성 중심에 직접 결합하여 피브리노겐(fibrinogen)이 트롬빈에 결합하는 것을 저해하여 피브린(fibrin)의 생성을 억제한다. 이 약제는 80%가 신장에서 배설되므로 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl)이 30 mL/min 미만인 환자에서는 사용을 피해야 하며, CrCl 30~50 mL/min이거나 75세 이상인 환자에서

는 용량을 조절해야 한다. 하지만 간의 cytochrome P (CYP) 450 대사에는 관여하지 않아 다른 약제와의 상호작용은 적다.⁸ Dabigatran을 대표하는 RE-LY 연구에서는 dabigatran 150 mg 1일 2회 용법은 용량 조절이 잘 된 와파린과 비교 시 주요 출혈의 위험은 높이지 않으면서, 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험을 34% 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.⁹ 하지만, 위장관 출혈 합병증은 dabigatran 150 mg 군에서 1.51%/년, dabigatran 110 mg 군에서 1.12%/년, 와파린 군에서 1.02%/년으로 나타났다.⁹ 상대위험도(relative risk, RR)로 분석을 하면 dabigatran 150 mg 1일 2회 용법은 와파린에 비해 위장관 출혈의 RR이 1.50 (95% confidence interval [CI]: 1.19~1.89)으로 높았으며, 반면 dabigatran 110 mg 1일 2회 용법의 위장관 출혈 RR은 1.10 (95% CI: 0.86~1.41)으로 와파린과 비슷하였다.⁹ 같은 코호트에서 나이 75세 미만과 75세 이상으로 나누어 분석하였을 때 dabigatran에 의한 위장관 출혈의 RR은 75세 이상에서 유의하게 높았으며 110 mg 용법의 경우 1.39 (95% CI: 1.03~1.98), 150 mg 용법의 경우 1.79 (95% CI: 1.35~2.37)였다.¹⁰

하지만, 덴마크에서 시행된 국가 의학 데이터베이스 연구에서는 dabigatran 110 mg, 150 mg 모두 와파린과 위장관 출혈의 위험도가 비슷하다는 결론이 도출되었는데,¹¹ 이는 실제 임상에서는 와파린의 용량 조절이 잘 안되는 경우가 많기 때문에 와파린의 용량 조절이 잘 되는 무작위 대조 연구와는 다른 결과가 나온 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

2) Rivaroxaban

선택적 직접 Xa인자 억제제인 rivaroxaban은 트롬빈 합성을 촉진하는 Xa인자를 저해함으로써 트롬빈의 합성을 억제한다. 이 약제는 소화관으로 흡수되고 정기적인 모니터링은 필요하지 않다. 그리고 신장과 대변/담도로 배설되어 신기능장애 시 용량 조절이 필요하다. 간에서 CYP450에 의해 대사되어 약제 상호작용이 있으며,¹² 또한 CYP3A4 또는 P-glycoprotein에 의해서도 대사되므로 이들을 억제하는 ketoconazole과 같은 약제와의 동반 사용은 피해야 한다.¹³ Rivaroxaban을 대표하는 ROCKET-AF 연구에서 rivaroxaban은 와파린과 비교 시 주요 출혈의 위험은 높이지 않으면서 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 발생 위험률을 와파린 대비 21% 감소시켰다.¹⁴ 하지만, dabigatran 연구와 마찬가지로 ROCKET-AF 연구에서도 rivaroxaban 20 mg 1일 1회 용법이 와파린에 비해 위장관 출혈 위험도를 높이는 것으로 나타났는데(5.5% vs. 4.1%, $P<0.0001$), 인구기반 코호트 연구에서는 위장관 출혈의 위험도가 와파린과 비슷한 것으로 나타났다.^{15,16}

3) Apixaban

Apixaban은 또 다른 직접 Xa인자 억제제로 일차적으로 대변

으로 배설되고 일부만 신장으로 배설되며, CYP450에 의해 주로 대사되어 약제 상호작용이 있다. ARISTOTLE 연구에서 apixaban은 와파린에 비해 뇌졸중 및 전신 색전증이 21% 적게, 주요 출혈은 31% 적게 발생하였고 사망률도 11% 낮은 것으로 보고되었다.¹⁷ 한편, apixaban은 유일하게 와파린과 비슷한 위장관 출혈의 위험도를 가지는 것으로 나타났는데(apixaban: 0.76%/년 vs. 와파린: 0.86%/년; hazard ratio [HR], 0.89; 95% CI, 0.70~1.15; $P=0.370$)¹⁷ 위장관 출혈의 위험이 높은 환자군에서 우선적으로 선택해 볼 수 있는 약제로 생각된다.

4) Edoxaban

가장 최근에 Food and Drug Administration 승인을 받은 Xa인자 억제제로 62%의 생체 이용률을 가지며, 1~2시간 내에 최고 농도에 도달하며 50%에서 신장으로 배설된다는 특징이 있다.¹⁸ Edoxaban의 대표적 연구인 ENGAGE AF-TIMI 48 연구에서는 60 mg, 30 mg 하루 한 번 복용하는 용법 모두 와파린과 비교하여 뇌졸중이나 전신 색전증의 감소에 열등하지 않은 결과를 보였다.¹⁹ 와파린과 비교했을 때, edoxaban 60 mg 1일 1회 용법은 위장관 출혈의 위험을 증가시키지만 (1.51%/년 vs. 1.23%/년; HR, 1.23; 95% CI, 1.02~1.50; $P=0.030$), edoxaban 30 mg 1일 1회 용법은 위장관 출혈의 위험을 높이지 않았다(0.82%/년 vs. 1.23%/년; HR, 0.67; 95% CI, 0.53~0.83; $P=0.080$).¹⁹

3. NOAC이 위장관 출혈을 일으키는 기전

여러 연구 결과를 종합하면 NOAC의 전체 주요 출혈률은 와파린에 비해 높지 않았지만 apixaban을 제외한 약제들에서 위장관 출혈 위험은 더 높았다. 경구 항응고제가 위장관 출혈을 일으키는 기전은 4가지로 요약해 볼 수 있는데 1) 전신적 항응고 효과, 2) 국소적 항응고 효과, 3) 국소적 직접 부식 작용, 4) 응고와 관련 없는 국소적 생물학적 작용이며, 이러한 기전이 복합되어서 위장관 출혈이 발생할 수 있다.²

Dabigatran 150 mg과 rivaroxaban이 와파린보다 두개강 내 출혈은 적게 일으키고 전체적인 출혈은 비슷하게 일으키지만 위장관 출혈은 오히려 더 많이 일으키는 이유는 아직 불명확하다. 한 가지 생각해 볼 수 있는 가설은 NOAC이 위장관 점막을 통과하면서 국소적 약물 활성을 나타낼 수 있다는 것이다. 와파린은 생체 이용률이 95% 이상이므로 흡수되지 않은 와파린이 장관 내에 남아서 항응고 작용을 일으킬 수 있는 확률은 매우 낮기 때문에^{2,20} 와파린에 의한 위장관 출혈은 국소적 항응고 효과보다는 전신적 항응고 효과 때문으로 생각된다. 하지만, NOAC의 생체이용률은 dabigatran은 6%, rivaroxaban은 60~80%, apixaban은 50%, edoxaban은 60% 정도로 매우 다양하다.²¹ Dabigatran의 경우 경구를 통한 체내 흡수는 6% 정도에

서 일어나고 나머지는 prodrug 상태로 장관을 통과하다가 2/3 정도는 gut esterase에 의해서 활성 형태로 바뀐다.² 다른 NOAC도 dabigatran보다는 생체 이용률이 높지만 상당량의 활성 형태가 대변에서 관찰된다. 요약하면, NOAC은 경구 섭취 후에도 상당량의 항응고 작용을 하는 활성 형태가 장관 내 존재하므로 이론적으로는 장관 내 미란과 같은 취약한 병변에서 출혈을 일으킬 수 있는 것이다. 또한, dabigatran에는 약제의 흡수를 증가시키기 위해서 주석산(tartaric acid)이 함유되어 있는데, 이 주석산이 위장관에 직접적인 손상을 주어서 위장관 출혈의 위험이 높아진다는 견해도 있다.⁷

한편, 같은 Xa인자 억제제인 rivaroxaban과 apixaban이 서로 다른 위장관 출혈의 위험도를 가지는 것은 하루 한 번 복용하는 rivaroxaban이 하루 2번 복용하는 apixaban에 비해 더 높은 농도 최고점을 가지기 때문으로 설명할 수 있다.^{7,22,23} 이와 유사하게 하루 한 번 복용하는 rivaroxaban이 하루 2번 복용하는 dabigatran에 비해 더 높은 위장관 출혈의 위험도를 가지는 것이 관찰되기도 하였다.²⁴

4. NOAC을 사용하는 환자에서 위장관 출혈의 위험인자

RE-LY 연구에서 dabigatran 110 mg 혹은 150 mg을 사용하는 환자 중에서 항혈소판제를 동시에 복용하고 있는 경우 위장관 출혈의 위험도가 유의하게 높게 나타났다(110 mg: HR, 1.44; 95% CI, 1.29~1.59; 150 mg: HR, 1.33; 95% CI, 1.20~1.47).²⁵ 또한, 한 가지 종류의 항혈소판제를 동시에 복용하는 군보다 두 가지의 항혈소판제를 동시에 복용하는 환자군에서 위장관 출혈의 위험도가 더 높게 나타났다.²⁵ 항혈소판제와 rivaroxaban 동시 사용 역시 주요 위장관 출혈의 위험을 증가시킨다. ROCKET-AF 연구에서 제시한 rivaroxaban을 복용하는 환자의

위장관 출혈 위험인자는 아스피린 혹은 nonsteroidal anti-inflammatory drug를 동시 복용, 이전 와파린의 사용, CrCl의 감소, 수면 무호흡증, 흡연, 남성, 이전 뇌졸중의 병력, 만성폐쇄성 폐질환, 이전 위장관 출혈의 병력 등이다.¹⁴ Apixaban, edoxaban 관련 주요 위장관 출혈에 대한 항혈소판제의 영향과 관련된 데이터는 아직 부족하다. 현재까지 보고된 NOAC과 관련된 위장관 출혈의 위험인자는 Table 2⁷와 같다.

5. NOAC 사용 시 위장관 출혈의 예방

1) 신기능 및 간기능에 따른 적절한 용량

NOAC은 대부분 신장과 간으로 배설이 되므로 신장기능 및 간기능이 좋지 않은 환자에게는 적절한 용량의 조절이 필요하다. 일반적으로 CrCl이 50 mL/min 이상인 경우는 용량 조절이 필요 없고, 15 mL/min 미만이면 NOAC을 사용하지 않는 것이 좋다.²⁶ 신기능에 따른 각각 약제의 용량은 Table 3²⁷과 같다.

간기능 또한 고려되어야 하는데, 경한 간기능 저하 시에는 용량 조절이 필요 없는 경우가 대부분이지만 중등도 이상의 간기능 저하 환자에서는 약제 사용에 주의를 기울여야 한다. 간 배설률이 20% 정도로 가장 낮고 CYP450 대사과정을 거치지 않는 dabigatran의 경우 중등도의 간기능 저하까지 용량 조절 없이 사용할 수 있지만 간 배설률이 높고 CYP450 대사과정 이용률이 32%로 가장 높은 rivaroxaban의 경우 중등도 이상의 간기능 저하 시 금기이다. 간기능에 따른 약제용량 조절은 Table 4²⁸와 같다.

2) 위산분비억제제 동시사용

한편, 홍콩의 코호트 연구에서는 dabigatran과 위산분비억제제인 히스타민 수용체 길항제(histamine-2 receptor antagonist) 혹은 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor)를 동시에 사용한 환자들의 위장관 출혈의 위험도를 분석하였는데, 이

Table 2. Risk Factors for New Oral Anticoagulant-related Gastrointestinal Bleeding

Risk factors	
Concomitant use of ulcerogenic agents	Antiplatelet agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or steroid
Older age	Age ≥ 75 years
Renal impairment	Creatinine clearance < 50 mL/min
Prior history of peptic ulcers or gastrointestinal bleeding	-
<i>Helicobacter pylori</i> infection	-
Pre-existing gastrointestinal tract lesions	Like diverticulosis, angiodysplasias
Ethnicity	Western population
HAS-BLED score	Score of ≥ 3
Protective factors	
Antisecretory agents	Proton pump inhibitor, histamine-2 receptor antagonist

HAS-BLED, hypertension, abnormal liver or renal function, history of stroke, bleeding tendency, labile international normalized ratios, elderly aged ≥ 65 years, drug or alcohol use.

Adapted from the article of Cheung and Leung. World J Gastroenterol 2017;23:1954-1963.⁷

Table 3. Dosing Adjustments of New Oral Anticoagulants Based on Creatinine Clearance

	Renal impairment			
	CrCl < 15 mL/min	CrCl 15 ~ 29 mL/min	CrCl 30 ~ 49 mL/min	CrCl ≥ 50 mL/min
Dabigatran	None	75 mg b.i.d.	110 mg b.i.d.	150 mg b.i.d.
Rivaroxaban	None	15 mg q.d.	15 mg q.d.	20 mg q.d.
Apixaban	None	2.5 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.	5 mg b.i.d.
Edoxaban	None	30 mg q.d.	30 mg q.d.	60 mg q.d.

CrCl, creatinine clearance; b.i.d., twice a day; q.d., every day.

Adapted from the article of Lau, et al. J Am Coll Cardiol 2016;68:1452-1464.²⁷**Table 4.** Dosing Adjustments of New Oral Anticoagulants Based on Hepatic Function

	Hepatic impairment		
	Severe (Child-Pugh C)	Moderate (Child-Pugh B)	Mild (Child-Pugh A)
Dabigatran	Not recommended	No adjustments	No adjustments
Rivaroxaban	Avoid use	Avoid use	No adjustments
Apixaban	Not recommended	Use with caution	No adjustments
Edoxaban	Not recommended	Not recommended	No adjustments

들 약제를 같이 사용한 환자에서 위장관 출혈의 위험도가 유의하게 낮음을 보고하였다(RR 0.57, 95% CI 0.38~0.85).²⁹ 특히 히스타민 수용체 길항제 단독, 양성자펌프억제제 단독, 그리고 두 약제 동시 사용군으로 갈수록 위장관 출혈의 위험도가 더 낮아지는 것을 관찰할 수 있었다.²⁹

결론

현재까지의 메타분석 등의 연구에 의하면 NOAC의 위장관 출혈의 경향은 와파린과 비슷하거나(apixaban과 edoxaban의 경우) 아주 약간 많은 것(dabigatran과 rivaroxaban의 경우)으로 보고 있다.³⁰ 하지만 NOAC보다 와파린을 복용하는 환자에서 오히려 4배의 위장관 출혈 위험이 있었다는 최근의 연구도 있는데,³¹ 이는 실제 임상에서는 와파린의 정확한 복용이 어려우므로 출혈 합병증이 더 많을 것이라는 추측을 하고 있다. 이에 대해서는 향후 잘 디자인된 추가 연구가 필요하다고 생각되며, 현재로서는 NOAC의 작용과 종류에 따른 특성, 위장관 출혈의 위험인자를 잘 인지하여 위장관 출혈을 예방하려는 노력이 필요하겠다.

ORCID

Ju Yup Lee <https://orcid.org/0000-0003-0021-5354>

REFERENCES

- Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. *Thromb Haemost* 2017;117:1283-1288.
- Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110:205-212.
- Wikimedia Commons [Internet]. San Francisco: Wikimedia Foundation, 2015 Sep 14 [cited 2018 Mar 30]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Emostasi.svg>.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
- Parekh PJ, Merrell J, Clary M, Brush JE, Johnson DA. New anticoagulants and antiplatelet agents: a primer for the clinical gastroenterologist. *Am J Gastroenterol* 2014;109:9-19.
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017;23:1954-1963.
- Oh S. New oral anticoagulants. *J Korean Med Assoc* 2013; 56:57-61.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, 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.
11. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-2273.
12. 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.
13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
15. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:891-900.
16. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h1857.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
18. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017;38:860-868.
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
20. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-239.
21. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651.
22. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-686.
23. Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:375-382.
24. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, 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.
25. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-640.
26. Jang SW. New oral anticoagulants: general features and review of pivotal clinical trials. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2016;16:178-184.
27. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1452-1464.
28. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S24-S33.
29. Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology* 2015;149:586-595.e3.
30. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1674-1683.e3.
31. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, Cipher DJ, Spechler SJ, Feagins LA. A Comparison of the rate of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017;112:734-739.