

뇌졸중 최신키전 2011: 새로운 항혈전제

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과, 혈관대사질환 연구소

서권덕 · 이경열

New Antithrombotics

Kwon-Duk Seo and Kyung-Yul Lee

Department of Neurology, Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Several new antithrombotic drugs have been developed and approved to use in clinical practice recently. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, and rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, have been approved in many countries including Korea to prevent stroke in patient with atrial fibrillation. Apixaban, another factor Xa inhibitor, showed good results in clinical trial and is waiting for approval for clinical use. New antiplatelet agent, terutroban, selective thromboxane A2 receptor inhibitor, failed to prove the efficacy over the aspirin in secondary stroke prevention. Vorapaxar, a new antiplatelet agent that inhibits thrombin through PAR-1 antagonism, showed a high incidence of intracranial hemorrhage in patient with a history of stroke. (Korean J Stroke 2012;14:62-66)

KEY WORDS: Atrial fibrillation, Anticoagulant, Antiplatelet agent, Ischemic stroke

새로운 항응고제

항응고제는 심방세동에 의한 뇌경색의 예방을 위하여 사용되는데 특히 비타민 K 길항제인 와파린은 경구용 항응고제로서 수십 년간 널리 사용되어 왔고 많은 임상연구를 통하여 뇌경색의 예방 효과가 입증되었다.¹ 그러나 와파린은 몇 가지 단점으로 인하여 실제 임상에서는 적응증에 비해 적게 사용되는 경향이 있다.²⁻⁵ 와파린은 매우 좁은 범위의 적정 약물 농도로 인하여 약물이 적게 사용되거나 또는 과량으로 사용될 경우에 심각하고 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 또한 약동학적, 약력학적 특성으로 인하여 다양한 약물

및 음식물과의 상호작용으로 약물 농도가 변화할 수 있어, 정기적인 약물 효과의 모니터링이 필요하다. 이러한 와파린의 단점을 극복하기 위한 새로운 항응고제가 개발되었는데, 이들은 응고과정의 단계를 선택적으로 억제하며 다른 약물 및 음식과의 상호작용이 적고 약물 효과의 정기적인 모니터링이 필요 없다는 특징을 가지고 있다(Figure 1). 새롭게 개발된 약물 중 dabigatran과 rivaroxaban은 비판막성 심방세동 환자에서 허혈성 뇌졸중과 전신색전증의 예방을 위한 사용이 외국 및 국내에서 허가되었으며, apixaban의 경우 긍정적인 임상연구 결과가 나와서 현재 미국식품의약국(FDA)에서 사용허가가 검토되고 있다. 이 약물들에 대한 지금까지 이루어진 임상시험과 약물기전 및 전망에 대해서 알아보고자 한다.

Received: May 13, 2012 / **Revised:** May 17, 2012

Accepted: May 26, 2012

Address for correspondence: Kyung-Yul Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3325, Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: kylee@yuhs.ac

Dabigatran

Dabigatran은 현재 사용 허가된 유일한 경구용 항트롬빈 제제이다. 경구 투여시 체내에서 dabigatran etexilate가 장세포 내의 에스터가수분해효소에 의하여 dabigatran으로 전환되어 작용한다.⁶ Dabigatran etexilate는 위장과

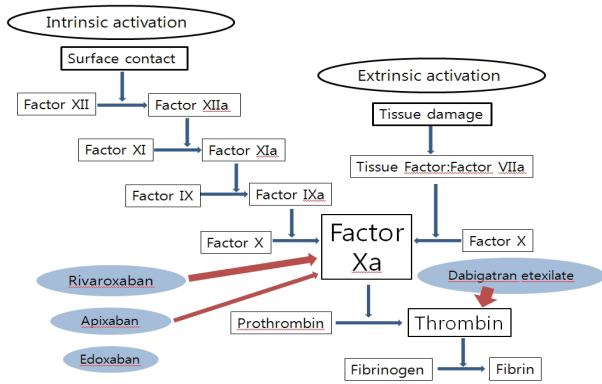


FIGURE 1. Coagulation cascade pathway is inhibited by the new oral anticoagulants.

소장의 산성 환경에서 흡수되기 때문에, 주석산염이 포함된 캡슐 형태로 구성되어 있다. 경구 투여 30분-2시간 이후 혈중 약물 농도가 최고에 달하며, 혈장반감기는 7-9시간이고, 노인에서는 12-14시간이다. 따라서 하루에 2회 투약을 권장한다. 약물의 약 20%는 담도계를 통하여 배출되며 cytochrome P450 system (CYP)은 dabigatran의 대사에 영향을 미치지 않고 활성화된 대사산물을 만들지 않는다. 약물의 80%는 변하지 않은 채 신장을 통해 배설된다.⁷ 고관절과 슬관절 전치환술을 시행 받은 환자들을 대상으로 정맥혈전색전증을 예방하기 위한 목적으로 유효한 약물 용량에 대하여 연구되었고(BISTRO I, II),^{8,9} 저분자량헤파린제인 enoxaparin과 비교 연구(RE-NOVATE, RE-MODEL)에서^{10,11} 항응고 효과와 부작용 발생 비율이 비슷한 것으로 나타나 2008년부터 유럽에서 사용이 허가되었다. 이후 심방세동 환자를 대상으로 와파린과 dabigatran을 비교한 대규모 다기관임상연구(RE-LY)가 이루어졌다.^{12,13} 각각 dabigatran 110 mg 또는 150 mg을 1일 2회 투여한 환자군과 적절한 용량의 와파린(INR 2.0-3.0)을 투여한 환자군을 비교하였을 때, 110 mg의 경우 와파린에 비하여 뇌졸중이나 전신색전증 예방 효과가 비슷하였고, 150 mg의 경우 효과가 더 좋았다. 중대한 출혈의 발생은 110 mg의 경우 와파린에 비하여 약간 낮았으나, 150 mg은 와파린과 비슷하였다.

크레아티닌청소율이 50 mL/min 미만인 환자군을 80 mL/min 이상인 환자군과 비교하였을 때, 심각한 출혈의 위험이 2배 이상 높게 나타났으며,¹⁴ 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 심한 신부전 환자에게 dabigatran을 사용하지 않는 것을 권고한다. RE-LY 연구에서 조사하지 않은 용량이지만, FDA에서는 심한 신기능 장애 환자에게 75 mg을 1일 2회 투여하는 것을 승인하였다. 환자의 나이가 점차 증가할수록 두개내 및 두개외출혈의 위험이 점차 증가하는 것으로 나타났다. 환자의 나이가 75세 이상일 경우에 150

mg의 dabigatran을 투약한 경우 두개내출혈의 위험은 증가하지 않았으나 심각한 두개외출혈의 위험은 와파린을 투약한 환자군에 비하여 더 높게 나타났다. Dabigatran이 흡수되기 쉽도록 주석산염이 포함된 캡슐로 투약되는 것과, 나이가 증가할수록 위장관 병변의 유병률이 증가하는 것 때문에 두개외출혈의 위험이 높은 것으로 생각된다. 따라서 75세 이상인 환자에게는 저용량을 투약하는 것을 고려해야 한다. 뉴질랜드에서 약 7,000명의 환자에게 두달간 dabigatran을 투약한 이후 출혈 부작용이 78건 확인되었으며, 이 가운데 44명을 조사한 결과 75세 이상이거나 신기능 장애가 있는 환자가 35명으로 밝혀졌다.¹⁵ Dabigatran은 FDA에서 150 mg 1일 2회 투약과 심한 신기능 장애의 경우 75 mg 1일 2회 투약을 승인하였으며, 국내에서는 150 mg 1일 2회 투약 외에 출혈 위험이 있는 환자군에게 110 mg 1일 2회 투약도 승인되었다.

Rivaroxaban

Rivaroxaban은 혈액응고인자 Xa를 선택적으로 억제하는 약물이다. 경구 투여로 활성화되는 oxazolidone 유도체로써,¹⁶ 생체이용률은 80%에 달한다. 혈중 최고 농도는 투약 후 2-4시간 이후에 도달하며, 반감기는 9-13시간이다. 흡수된 약물은 CYP3A4, CYP2J2 효소에 의해 일부가 대사되고, 나머지는 CYP와 무관한 기전에 의해 대사된다. 약물의 약 3분의 2는 신장을 통해 배설되는데, 이 중 절반은 비활성 대사체로 배설된다.¹⁷ CYP3A4/P-glycoprotein 억제제인 ketoconazole이나 ritonavir를 같이 투여할 때 생체이용률이 2.5배 증가되고, CYP3A4 유도제인 rifampicin을 같이 투여할 때는 생체이용률이 50% 감소된다.¹⁸ Rivaroxaban은 고관절과 슬관절 전치환술 시행 후 정맥혈전색전증을 예방하기 위한 목적으로 저분자량 헤파린제인 enoxaparin과 비교하여 임상연구들이 이루어졌고, 효과와 부작용이 비슷한 것으로 나타났다.^{19,20} 또한, 급성관상동맥질환 후 rivaroxaban의 투약 효과 및 적절한 투약 용량을 알아보기 위한 임상연구에서 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중 발생률이 위약군에 비해 낮게 보고되었다.²¹ 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 rivaroxaban 20 mg을 1일 1회 투약한 군(신기능 장애 환자는 15 mg)과 와파린을 투약한 군(INR 2.0-3.0)으로 나누어 뇌졸중 및 전신색전증의 예방 효과를 비교한 임상연구(ROCKET AF)가 이루어졌다.²² 이 연구는 다른 새로운 항응고제(dabigatran, apixaban)를 가지고 진행된 연구들에 비하여 CHADS₂점수가 더 높은 고위험군의 환자들을 대상으로 이루어졌으며 연구 결과 rivaroxaban 투여군에서 뇌졸중 및 전신색전증의 발생이 1.7%/year로 와파린 투여

군의 2.2%/year와 비교하여 통계적으로 비열등함을 증명하였다. 한편 출혈 발생은 rivaroxaban 투여군은 14.9%/year와 파린 투여군은 14.5%/year로 두 군간의 차이는 없으므로 나타났으며 치명적인 출혈(0.2%/year vs. 0.5%/year)이나 두개내출혈(0.5%/year vs 0.7%/year)은 rivaroxaban을 투약한 군에서 더 적게 발생하였다. 그러나 이 연구에서와 파린 투여군의 와파린 투약효과가 치료 범위 내에 있는 기간(time in therapeutic range, TTR)이 평균 55%, 중앙값 58%로 이전에 이루어진 다른 임상 연구(64–68%)에 비해 낮다는 점 때문에 와파린 투여군의 치료가 적절하지 못하였다는 지적이 있기도 하였다. 하지만 INR 조절이 잘 이루어진 센터와 조절이 잘 되지 않은 센터 모두에서 rivaroxaban의 효과는 와파린과 차이가 없는 것으로 이후 보고되었다.

결론적으로, rivaroxaban은 심방세동 환자들에서 뇌졸중과 전신색전증의 예방에 있어서 와파린과 비슷한 효과를 보이고, 부작용의 발생 위험도 비슷하여 2011년 11월 FDA에서 승인되었으며, 국내에서도 2012년 2월 말 승인이 되었다.

Apixaban

Apixaban은 rivaroxaban과 비슷하게 선택적으로 혈액응고인자 Xa를 억제하는 작용을 한다. 생체이용률은 51–85%이며 반감기는 9–14시간이다. 25%는 신장을 통해 배출되고, 75%는 간담도계대사와 장을 통해 배출된다. Rivaroxaban과 비슷하게 CYP3A4/P-glycoprotein 억제제인 약물을 같이 투여할 경우 apixaban의 혈중 농도가 증가될 수 있다. 슬관절 전치환술을 받은 환자들을 대상으로 전신색전증 예방을 위한 apixaban 약물 용량을 결정하기 위한 임상 연구(APROPOS)가 이루어졌고, enoxaparin이나 와파린 투여 환자군에 비해 apixaban 2.5 mg을 1일 2회 투여한 환자군의 예방효과가 더 좋고 부작용은 비슷한 것으로 나타났다.²³ 이후 심방세동 환자들을 대상으로 약물의 효과와 부작용을 확인하기 위한 임상연구(AVERROES, ARISTOTLE)가 비슷한 시기에 시행되었다. 심방세동이 있는 환자들 중 비타민 K 길항제 투여가 적합하지 않은 환자들을 대상으로 apixaban과 아스피린의 뇌졸중이나 전신색전증 예방효과 및 부작용을 비교한 연구인 AVERROES에서 apixaban 5 mg을 1일 2회(고령, BMI가 낮은 사람, 신장에 환자는 2.5 mg 1일 2회), 아스피린은 81–324 mg을 투약하여 비교하였다.²⁴ Apixaban이 아스피린에 비해 뇌졸중과 전신색전증의 발생률이 크게 적은 것으로 나타나 연구는 조기 종료되었다. Apixaban 투여군에서 뇌졸중 및 전신색전증의 발생이 1.6%/year, 아스피린 투여군에서 3.7%/year로 뇌졸중이나 전신색전증의 발생 위험을 50% 이상 줄였으며, 두개내-

외 출혈이나 치명적인 출혈을 포함한 부작용 발생도 두 약물 투여군에서 차이가 없었다.

ARISTOTLE 연구에서는 심방세동 환자를 대상으로 Apixaban 5 mg을 1일 2회 투약한 군과 와파린을 투약한 군간의 뇌졸중과 전신색전증의 발생 및 심각한 출혈 부작용 발생을 비교하였다.²⁵ 이 연구에서 와파린 투여군의 TTR은 62%로 보고되었으며 심방세동 환자의 평균 CHADS₂ 점수는 ROCKET-AF 연구에 비해서 낮으며 RE-LY연구와 비슷하였다. Apixaban 투여군에서 뇌졸중 및 전신색전증의 발생이 1.27%/year로 와파린 투여군의 1.6%/year에 비하여 통계적으로 우월한 효과를 보였다. 심각한 출혈은 apixaban 투여군에서 2.13%/year, 와파린 투여군에서 3.09%/year로 apixaban 투여군에서 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다. Apixaban은 아직 FDA에서 심방세동 환자의 뇌졸중과 전신색전증 예방 목적의 투약에 대한 승인이 이루어지지 않았으며 2012년 6월에 심의가 이루어질 예정이다.

Edoxaban

Edoxaban은 경구로 투여되어 혈액응고인자 Xa를 직접적으로 억제하는 약물이다. 생체이용률이 최소 50%로 위장관계에서 빠르게 흡수되어 약물투여 후 혈중 최고 농도에 1–2시간 후 도달하며 반감기는 약 8–10시간이다. 약 35%는 신장으로 배설되고 나머지는 분변으로 배설된다.²⁶ 심방세동 환자들을 대상으로 와파린과 edoxaban을 비교한 임상연구에서 edoxaban을 60 mg 1일 1회 투여한 환자군에서 와파린과 비교하여 심각한 출혈 부작용 발생 비율이 비슷하였고, 30 mg 1일 2회 투여한 군에서는 출혈 부작용이 더 많았다.²⁷ 이를 근거로 와파린과 edoxaban의 혈전색전증 예방 효과에 대한 비교 임상연구(ENGAGE AF-TIMI 48)가 진행 중이다.²⁸

새로운 항혈소판제

기존에 사용되고 있는 항혈소판제와는 다른 기전으로 작용하는 새로운 항혈소판제(terutroban, vorapaxar) 및 기존의 항혈소판제와 같은 기전으로 작용하지만 다른 약물동력학 특성을 가진 약물(prasugrel, ticagrelor, cangrelor)들이 개발되었다. 이들 약물 중 prasugrel과 ticagrelor는 실제 임상에서 관상동맥질환 환자에게 사용되고 있으나 뇌혈관질환에서의 유효성 및 안정성은 아직까지 연구되어 있지 않다. 한편 cangrelor는 정맥으로 투약하는 약제로 관상동맥질환에서 임상연구가 진행되었으나 실제 임상에서의 사용 허가는 받지 못한 상태이다.

Terutroban

Terutroban은 혈소판, 혈관내피세포, 단핵구, 평활근세포에 존재하는 트롬복산 프로스타글란딘 수용체를 억제하는 작용을 하며 경구 투여로 활성화된다. 경구 투여 후 1-2시간 뒤에 혈중 최고농도에 달하며, 반감기는 6-10시간이다. 용량에 비례하여 트롬복산 A2에 의해 매개되는 혈소판 응집을 억제하며 약물농도가 10 ng/mL가 넘을 때 최고 억제 효과를 나타낸다. 하루에 10-30 mg을 투약할 때 효과를 얻을 수 있는 것으로 알려졌다.²⁹ 임상연구에서 관상동맥질환 환자를 대상으로 terutroban 투여 시 혈류매개 혈관확장 및 아세틸콜린 유도 혈관확장이 일어난다는 연구가 있었고,³⁰ 말초혈관질환 환자를 대상으로 아스피린과 효과를 비교한 연구에서 terutroban을 하루 5, 10, 30 mg을 투약한 군에서 비슷한 혈소판 응집 억제효과를 얻었다.³¹ 이러한 연구를 바탕으로, terutroban이 혈전형성 억제와 혈관기능에 모두 도움이 될 수 있는 가능성이 있어, 허혈성 뇌졸중 환자를 대상으로 아스피린과 비교 임상연구(PERFORM)가 이루어졌다.³² 최근 3개월 내에 허혈성 뇌졸중이나 최근 8일 내에 일과성 뇌허혈이 있었던 환자를 대상으로 terutroban 투여군과 아스피린 투여군 간에 허혈성 뇌졸중, 심근경색, 및 기타 혈관계 사망의 발생을 비교하였으나, terutroban 투여군에서 11%, 아스피린 투여군에서도 11%의 발생을 보여서 아스피린과 비교하여 terutroban의 비열등성 검증에 실패하였다. 출혈 부작용에 있어서는 심각한 생명을 위협할 수 있는 출혈은 두 군에서 차이가 없었으나 소출혈은 terutroban 투여군에서 더 많은 것으로 나타났고, 연구는 조기에 종료되었다.

Vorapaxar

Vorapaxar는 Protease-activated receptor (PAR)-1 억제제로 PAR-1 억제를 통해 트롬빈에 의해 유도되는 혈소판 응집을 억제한다. 경구로 투여되어 생체이용률이 90% 이상이며, 빠르게 흡수 및 분포가 이루어져 60-90분 뒤에 혈중 최고농도에 도달한다. 반감기는 126-269시간으로 매우 길어 혈소판 응집을 약 4주 이상 억제한다. 주로 담도계와 위장관계를 통해 제거되며 CYP3A4에 의해 대사된다. Vorapaxar는 다른 작용제에 반응하여 일어나는 혈소판 응집에 영향을 주지 않으며, 트롬빈 매개에 의해 피브리노겐이 피브린으로 변환되는 것에 영향을 주지 않는다.^{33,34} PAR-1에 트롬빈이 결합하는 것은 혈전 형성에 필요한 과정이지만 지혈에는 필요로 하는 과정이 아니어서³⁵⁻³⁷ vorapaxar가 출혈의 위험을 증가시키지 않고, 허혈성 질환의 위험만 줄일 수 있을 것으로 생각하여 연구가 이루어졌다.

심근경색, 허혈성 뇌졸중, 말초혈관 질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 vorapaxar 투여군과 위약 투여군을 비교한 연구(TRA 2P)에서 vorapaxar 투여군에서 심근경색이나 뇌졸중의 발생이 약간 더 낮게 나타났으나, 뇌내출혈을 포함하여 심각한 출혈이 일어나는 비율이 증가하여 연구가 조기에 중단되었다.³⁸ 특히 뇌내출혈의 경우 뇌졸중의 병력이 있는 환자들에서 더 많이 발생하였다.

맺음말

새로운 항응고제는 기존의 와파린의 단점을 보완한 약물로서 심방세동 환자를 대상으로 한 임상연구에서 와파린에 비하여 효과면에서는 비슷하거나 우월하며 출혈성 부작용면에서는 비슷하거나 적게 발생하는 것으로 보고되어서 현재 임상에서 일부의 약물이 사용되고 있다. 와파린에 비해 장점이 많기는 하지만 출혈성 위험이 일부 환자군에서 많이 발생할 수 있다는 점과 적절한 해독제가 없다는 점을 고려해서 사용해야 하며 향후 장기적인 사용에 따른 안전성 문제에도 관심을 가져야 할 것으로 생각된다.

새로운 항혈소판제는 뇌혈관질환에서 효과 및 안전성이 입증된 약물은 없으며 지금까지의 임상연구의 결과를 보면 출혈 발생의 위험성이 주요한 문제로 제기되고 있다. 뇌혈관질환은 약물의 효과 및 부작용에서 심장혈관질환과는 차이가 있을 수 있으므로 뇌혈관질환을 대상으로 한 새로운 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 심방세동, 항응고제, 항혈소판제, 허혈성 뇌졸중

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-1736.
- Lewis WR, Fonarow GC, LaBresh KA, Cannon CP, Pan W, Super DM, et al. Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:227-231.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-240.
- Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation.

- Arch Intern Med* 2004;164:55-60.
6. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
 7. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling 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.
 8. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-1580.
 9. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-111.
 10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
 11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
 12. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805-810.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012;366:864-866.
 16. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010;103:62-70.
 17. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1056-1064.
 18. Bayer Schering Pharma. Xarelto® summary of product characteristics—EU. Available from: http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto_Summary_of_Product_Characteristics_May2009.pdf
 19. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kälebo P, et al. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2479-2486.
 20. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2006;4:121-128.
 21. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Mittleman B, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
 22. 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.
 23. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007;5:2368-2375.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-753.
 27. Fuji T, Fujita S, Tachibana S, Kawai Y. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost* 2010;8:2458-2468.
 28. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with factor Xa next generation in atrial fibrillation—thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF—TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
 29. Gaussem P, Reny JL, Thalamas C, Chatelain N, Kroumova M, Jude B, et al. The specific thromboxane receptor antagonist S18886: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:1437-1445.
 30. Bellhassen L, Pelle G, Dubois-Randé JL, Adnot S. Improved endothelial function by the thromboxane A2 receptor antagonist S18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1198-1204.
 31. Fiessinger JN, Bounameaux H, Cairols MA, Clement DL, Coccheri S, Fletcher JP, et al. Thromboxane Antagonism with terutroban in peripheral arterial disease: the TAI PAD study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2369-2376.
 32. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, et al. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:2013-2022.
 33. Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI, Gachet C, Conley PB, Goodman SG, et al. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:449-457.
 34. Tomasello SD, Angiolillo DJ, Goto S. Inhibiting PAR-1 in the prevention and treatment of atherothrombotic events. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1557-1567.
 35. Chintala M, Shimizu K, Ogawa M, Yamaguchi H, Doi M, Jensen P. Basic and translational research on proteinase-activated receptors: antagonism of the proteinase-activated receptor 1 for thrombin, a novel approach to antiplatelet therapy for atherothrombotic disease. *J Pharmacol Sci* 2008;108:433-438.
 36. Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, et al. Blockade of the thrombin receptor protease-activated-receptor-1 with a small-molecule antagonist prevents thrombus formation and vascular occlusion in nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:855-861.
 37. Kato Y, Kita Y, Hirasawa-Taniyama Y, Nishio M, Mihara K, Ito K, et al. Inhibition of arterial thrombosis by a protease-activated receptor 1 antagonist, FR171113, in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 2003;473:163-169.
 38. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-1413.