수술 전후 항응고요법 (백내장 수술, 치과 및 위장관내시경 시술)

정중화

조선대학교 의과대학 내과학교실

Joong-Wha Chung, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Chosun University, Gwangju, Korea

Peri-procedural Management of Anticoagulation Therapy (cataract eye surgery, dental procedure and gastrointestinal endoscopy)

ABSTRACT

Anticoagulation therapy is widely used to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism, and mechanical heart valves. The temporary interruption of anticoagulants is common to reduce the bleeding risk during peri-procedures. Traditionally, warfarin was held for several days before procedures with heparin bridging therapy. However, recent data showed that stopping warfarin was not necessary before procedures with a low bleeding risk, such as a gastrointestinal endoscopy, cataract eye surgery, and dental procedures when the thromboembolic risk of the patient is moderate-to-high. This review article outlines the estimation of the thromboembolic and bleeding risk before procedures, and determines the timing of anticoagulant interruption.

Key Words: ■Anticoagulants ■Procedures ■Cataract ■Tooth Extraction
■Endoscopy

Received: November 16, 2015

Revision Received: February 11, 2016

Accepted: March 28, 2016

Correspondence: Joong-Wha Chung, MD
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University, 365, Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju, Republic of Korea
Tel: +82-62-220-3013 Fax: +82-62-222-3858
E-mail: chungjoongwha@gmail.comCopyright © 2016 The Official Journal of Korean Heart
Rhythm Society Editorial Board & MMK Co., Ltd.

서론

장기적인 항응고요법이 필요한 경우의 1/3 정도에서 항응고요법을 중단해야 하는 경우가 발생하는데, 위장관 내시경 검사와 치과 시술이 대부분을 차지한다.¹ 만약 항응고요법을 중단하게 되면 혈전색전증의 위험이 증가하는 반면에 항응고요법을 유지하면 출혈의 위험이 증가하게 된다. 따라서 환자마다의 특성을 고려하여 시(수)술과 관련된 항응고요법을 결정해야 한다. 미국흉부학회(ACCP)의 지침

(guideline)에 의하면 시(수)술 예정일 기준으로 최소 일주일 전에는 환자에 대한 평가가 이뤄져야 하며,² 시(수)술과 관련된 항응고요법을 결정하는 데 다음과 같은 여러 가지 사항들을 고려해야 한다.

출혈 합병증의 위험 정도

유럽부정맥학회(EHRA)의 치료 권고안에 의하면 출혈 합병증의 위험 정도는 대부분 시(수)술의 종류에 따라

결정되지만(Table 1)³, 신장 기능과 같은 환자의 특성(HAS-BLED 점수)도 중요하게 고려해야 한다.⁴ 과거의 지침들은 심장박동조율기(cardiac pacemaker)나 삽입형 제세동기(implantable cardioverter defibrillator, ICD)와 같은 시술을 고출혈위험군으로 분류하였으나, 최근 연구에 의하면 warfarin 중단 후 heparin을 사용한 가교 치료(bridging therapy) 군보다 warfarin을 지속한 군에서 출혈의 위험성이 낮았으며, 두 군간의 혈전색전증 발생에는 차이가 없었다.⁵ 치아 발치를 1-3개 시행하는 치과 시술은 저위험군으로 분류되어 있기 때문에 항응고제를 유지하면 된다. 심방세동과 관련된 폐정맥 분리술과 같은 전극도자절제술(catheter ablation)의 경우 warfarin을 유지하는 것이 heparin 가교 치료에 비해 혈전색전증과 출혈의 위험을 감소시켰다고 한다.⁶ 미국내시경학회의 지침에 따르면 점막 생검을 포함하는 위장관/대장내시경 검사는 항응고제 중단 없이도 안전하게 시행될 수 있는 시술로 정의하였지만, 용종절제술(polypectomy)은 출혈의 위험이 높은 시술로 정의하고 있다.⁷

혈전색전증의 위험 정도

혈전색전증의 위험도를 평가할 때 중요한 점은 심방세동 환자의 CHA₂DS₂ 점수와 기계심장판막(mechanical heart valve)의 종류, 그리고 정맥혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)의 발생 시기이다(Table 2).⁸

Table 1. Procedural bleeding risks

Bleeding risk*	Procedure and Surgery
Major risk	Any major operation
	Liver biopsy
	Kidney biopsy
	ESWL
	Transurethral prostate biopsy
	Spinal or epidural anesthesia
	Catheter ablation of simple left-sided supra-ventricular tachycardia
Minor risk	Endoscopy with biopsy
	Prostate or bladder biopsy
	Electrophysiologic study or catheter ablation for right-sided supraventricular tachycardia
	Non-coronary angiography
	Pacemaker or ICD implantation
Minimal risk	Dental interventions
	Extraction of one to three teeth
	Paradental surgery
	Incision of abscess
	Implant positioning
	Cataract or glaucoma intervention
	Endoscopy without surgery

Modified from Heidbuchel H, *et al. Europace*. 2015;17:1467-1507.
ESWL, extracorporeal shockwave lithotripsy; ICD, implantable cardioverter defibrillator.

Table 2. Risk stratification for peri-procedural thromboembolism

Thromboembolic risk (annual risk)	Atrial fibrillation (CHADS ₂)	Mechanical heart valve	Venous thromboembolism
High (>10%)	5-6	Mitral valve prosthesis Cage-ball or tilting disc aortic valve prosthesis	Recent (within 3 months) VTE event
Moderate (5-10%)	3-4	Bileaflet aortic valve prosthesis with >1 risk Atrial fibrillation Previous stroke or TIA Hypertension Diabetes mellitus Congestive heart failure Age over 75 years	VTE within the past 3-12 months
Low (<5%)	0-2	Bileaflet aortic valve prosthesis without atrial fibrillation	VTE >12 months previous

Modified from Daniels PR. *BMJ*. 2015;351:h2391.

TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

Table 3. Discontinuation of NOACs

NOAC	Low bleeding risk procedure	High bleeding risk procedure	Creatinine clearance (mL/min)
Dabigatran	≥24h	≥48h	≥80
	≥36h	≥72h	50–80
	≥48h	≥96h	30–50
	Not indicated	Not indicated	15–30
	Not indicated		<15
Apixaban /Rivaroxaban /Edoxaban	≥24h	≥48h	>30
	≥36h	≥48h	15–30
	Not indicated		<15

Modified from Heidbuchel H, *et al. Europace*. 2015;17:1467–1507.

NOAC, novel or non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

심방세동의 경우 CHA₂DS₂ 점수가 높거나 최근 3개월 내에 심방세동으로 인한 뇌졸중이나 일과성뇌허혈이 있었으면 중등도 이상의 위험군으로 분류할 수 있다. 미국심장학회/미국심장협회(ACC/AHA) 지침을 보면 혈전색전증의 위험도가 낮거나 동리듬(sinus rhythm)으로 유지가 잘되는 심방세동에서는 시술 5일 전에 warfarin을 중단하고 가교 치료를 하지 않아도 된다.⁹ 기계심장판막의 경우 인공 승모판막이 대동맥인공판막에 비해 caged ball이 이엽(bileaflet) 기계판막에 비해 혈전색전증의 위험이 높다.¹⁰

시(수)술 전 항응고제의 중단 시점과 재사용 시점

시(수)술 전에 항응고제를 중단해야 한다면 항응고제의 종류, 시(수)술과 관련된 출혈 위험도, 그리고 새로운 경구용 항응고제(novel or non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)의 경우에는 크레아티닌 청소율을 고려해야 한다. Warfarin은 시(수)술 5일 전부터 중단하면 되는데, INR (international normalized ratio)이 2.5 이상으로 유지되었거나 고령 환자에서는 5일 이상 중단해야 할 수도 있어 INR 검사 결과를 참조해야 한다.¹¹ NOAC을 사용하고 있다면 약제를 중단하지 않아도 되는 시(수)술의 경우에는 약제의 혈중 농도가 최저치(trough level)일 때

시행하는 것이 좋다. 하루 두 번 복용하는 NOAC은 마지막 약을 복용한 후 12시간, 하루 한 번 복용하는 NOAC은 복용 후 24시간에 시(수)술하면 된다. 약제마다의 중단 시점은 Table 3에 정리하였다.³ 시(수)술이 끝나고 출혈이 안정화되면 warfarin은 24시간 이내에 시작하고 NOAC의 경우에는 6–8 시간 후에 재투여하는데, 시(수)술의 출혈 위험도가 높으면 48–72시간 뒤에 사용한다.^{3,12}

항응고제 가교 치료

85% 이상에서 CHADS₂ 점수가 1–3점인 심방세동 환자를 대상으로 heparin 가교 치료의 유용성을 관찰한 BRIDGE 연구(Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery study)를 살펴보면 warfarin을 중단하고 가교 치료를 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에 혈전색전증의 발생은 통계적으로 차이가 없었고, 오히려 가교 치료를 시행한 군에서 주요 출혈(major bleeding)의 위험이 증가하였다.¹³ 이러한 결과는 warfarin을 중단했을 때 발생한다고 알려져 있는 반응성 과응고(rebound effect)에 의한 것으로 생각된다.¹⁴ Rivaroxaban을 포함한 NOAC의 연구 결과를 살펴보면 시(수)술전 약제를 중단하고

가고 치료를 하지 않아도 안전해 보인다.^{1,15,16} 전향적 관찰 연구를 보더라도 NOAC을 사용하는 경우에 가고 치료를 시행한 군에서 주요 출혈의 발생이 5배나 증가하였다.¹

결론

Warfarin의 오래된 역사에도 불구하고 NOAC의 처방은 빠르게 증가하고 있으며 계속해서 신약들이 등장하고 있다. Warfarin을 사용하는 경우 과거에 비해 heparin 가고 치료의 유용성이 감소하는 경향이지만, 혈전색전증의 위험이 높으면 반드시 시행해야 한다. NOAC의 경우에는 항응고 효과를 비교적 정확하게 예측할 수 있기 때문에 대부분의 경우에 heparin 가고 치료가 필요하지 않다. 위장관내시경 검사와 치과 시술과 같은 상당수의 임상 시(수)술과 관련된 출혈 위험성은 낮기 때문에 환자가 가지고 있는 혈전색전증의 발생 위험이 중등도 이상이 아니면 충분한 기간 동안 항응고제를 중단한 후 안전하게 시(수)술할 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888-1896.
- 2) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S-350S.
- 3) Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. 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.
- 4) Omran H, Bauersachs R, Rübrenacker S, Goss F, Hammerstingl C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thromb Haemost*. 2012;108:65-73.
- 5) Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TL, Essebag V; BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368:2084-2093.
- 6) Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638-2644.
- 7) Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ 2nd, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harborough J; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:775-779.
- 8) Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ*. 2015;351:h2391.
- 9) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071-2104.
- 10) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-641.
- 11) Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med*. 2001;135:393-400.
- 12) Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated

- patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954–2962.
- 13) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-833.
- 14) Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol*. 1996;92:479-485.
- 15) Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Spyropoulos AC, Hankey GJ, Singer DE, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Becker RC; ROCKET AF Investigators. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;129:1850-1859.
- 16) Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, Themeles E, Heidbuchel H, Avezum A, Reilly P, Connolly SJ, Yusuf S, Ezekowitz M; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-348.