많은 심방세동 환자들은 수술 전후의 가교 치료 없이 Warfarin을 중단할 수 있다

한상진

한림대학교 의과대학 내과학교실

Sang-Jin Han, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.

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.

N Engl J Med. 2015;373:823-833.

Received: November 26, 2015

Accepted: March 28, 2016

Correspondence: Sang-jin Han, MD

Hallym University Sacred Heart Hospital, 22,
Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu,
Anyang-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea.

E-mail: medhan69@hallym.or.kr

Copyright © 2016 The Official Journal of Korean Heart
Rhythm Society Editorial Board & MMK Co., Ltd.

요약

배경

정규 수술이나 침습적인 검사를 위해 warfarin 치료를 중단해야 하는 심방세동 환자에서 가교 항응고 치료(bridging anticoagulation)가 필요한지는 아직 확실하지 않다. 수술 전후 동맥혈전색전증의 예방을 위해 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)을 이용한 가교 치료와 비교하여 가교 치료의 중단이 열등하지 않으며, 주요 출혈에 대해서는 우월하다는 가설을 세웠다.

방법

무작위, 이중맹검, 위약대조 연구를 진행하였다. 수술 전후

warfarin 치료를 중단하였고, 환자를 LMWH (체중 kg 당 100 IU의 dalteparin)을 이용한 가교 항응고 치료군과 위약군으로 무작위 배정을 하였으며, 하루 두 번 피하주사를 시술 3일 전부터 시술 24시간 전까지, 시술 후 5-10일 동안 지속 하였다. Warfarin 치료는 시술 5일 전부터 중단하였고, 시술 후 24시간 이내에 다시 시작하였다. 환자는 시술 후 30일 동안 추적관찰하였다. 일차 평가 항목은 동맥혈전색전증 (뇌졸중, 전신 색전증이나 일과성 허혈발작)과 주요 출혈로 하였다.

결과

총 1,884명이 등록하였고, 이 중 950명은 가교 치료를 받지 않았고, 934명은 가교 치료를 받았다. 동맥혈전색전증의 발생률은 가교 치료 미시행군에서 0.4%, 시행군에서 0.3%

Table 1. Study outcomes

	No bridging (n=918)	Bridging (n=895)	p value
Primary			
ATE	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2%)	3 (0.3%)	
TIA	2 (0.2%)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3%)	29 (3.2%)	0.005†
Secondary			
Death	5 (0.5%)	4 (0.4%)	0.88†
MI	7 (0.8%)	14 (1.6%)	0.10†
DVT	0	1(0.1%)	0.25†
PE	0	1(0.1%)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0%)	187 (20.9%)	<0.001†

Adapted from Douketis JD, *et al. N Engl J Med.* 2015;373:823-833.

ATE, arterial thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; TIA, transient ischemic stroke.

*p value for noninferiority, †p value for superiority

였다(위험차 0.1% p, 95% CI -0.6–0.8; 비열등성 $p=0.01$). 주요 출혈의 발생률은 미시행군 1.3%, 시행군 3.2%였다(상대위험도 0.41; 95% CI 0.2–0.78; 우월성 $p=0.005$).

결론

정규 수술이나 침습적인 검사를 위해 warfarin 치료를 중단해야 하는 심방세동 환자에서 항응고 치료의 중단은 동맥혈전색전증 예방을 위해 LMWH를 이용한 가교 치료에 비해 열등하지 않고, 주요 출혈의 위험도 줄여준다.

논평

Warfarin을 사용하는 환자들이 수술 등을 받기 위해 warfarin을 중단하고 LMWH로 항응고 치료하는 가교 치료가 많이 시행되고 있으나, 아직까지 가교 치료의

효과가 명확하지 않다.¹ 이에 저자들은 가교 치료가 효과적인지 아니면 출혈 부작용만 많은지 확인하기 위해 이 연구를 수행하였다. 심방세동으로 항응고 치료를 받고 있는 환자들을 대상으로 하였고, 다음과 같은 환자들(기계판막; 12주 이내에 발생한 뇌졸중, 전신 색전증, 일과성 뇌허혈 발작; 6주 이내에 발생한 주요 출혈; CrCl이 30 mL/min 미만; 심장 수술, 두개내 수술, 척추 수술)은 제외하였다.

BRIGDE 연구 설계는 다음과 같다. 시술 5일 전 warfarin을 중단하였고, 가교 치료군, 미시행군으로 나누었다. 가교 치료군은 시술 3일 전부터 체중(kg) 당 100 IU의 dalteparin을 하루 두 번 피하주사하였고, 미시행군은 같은 기간 동안 위약을 사용하였다. 시술 1일 전 INR (international normalized ratio) 검사를 시행하여 INR >1.8이면 경구 vitamin K를 투여하였고, INR 범위가 1.5–1.8이면 경구 vitamin K를 경우에 따라 사용하였다. 연구 약은 시술 24 시간 전까지 주었다. Warfarin은 시술일 저녁이나 다음 날

Table 2. Risk stratification for perioperative arterial and venous thromboembolism to guide whether bridging anticoagulation is needed

TE risk category	Clinical indication for warfarin therapy		
	AF	Mechanical heart valve	VTE
High risk (>10%/yr)	CHADS ₂ score 5-6 Recent stroke/TIA Rheumatic valvular heart disease	Any mechanical mitral valve Older aortic mechanical valve (caged-ball, tilting disk)	Recent* onset High-risk thrombophilia
Moderate risk (5-10%/yr)	CHADS ₂ score 3-4	Bileaflet aortic valve prosthesis with ≥1 risk factor	VTE within 3–12 months Moderate-risk thrombophilia Recurrent VTE Active cancer
Low risk (<5%/yr)	CHADS ₂ score 0–2 (no prior stroke or TIA)	Bileaflet aortic bileaflet without any risk factors	VTE ≥12 months ago

Adopted from BRIDGE Study Investigators. *Circulation*. 2012;125:e496-498.

*Recent, within 3 months.

AF, atrial fibrillation; TE, thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

아침부터 다시 사용하였고, 가벼운 시술(또는 출혈 위험이 적은)의 경우 연구 약을 12–24시간 후부터 다시 시작하였으며, 큰 시술(또는 출혈 위험이 많은)의 경우 연구 약을 48–72시간 후부터 다시 시작하였다. 연구 약은 INR이 2가 넘을 때까지 같이 사용하였다.

결과를 보면 가교 치료군 913명, 미시행군 891명이 등록되었다. 평균 CHADS₂ 점수는 2.3이었고, 38.3%에서 CHADS₂ 점수가 3이 넘었다. 5점이 넘는 경우는 두 군 모두 약 3%였다. 가장 흔한 시술은 소화기계(44.0%) 시술이었고, 심흉부(17.2%), 정형외과(9.2%) 시술 순이었다. 시행된 시술의 대부분이 가벼운 시술(이나 출혈 위험이 적은)(89.4%)이었다.

시술 후 30일째 동맥혈전색전증은 미시행군에서 0.4% (918명의 환자 중 4건), 가교 치료군에서 0.3% (895명의 환자 중 3건)로 열등하지 않음이 확인되었고(위험차 0.1% p , 95% CI -0.6–0.8; 비열등성 $p=0.01$), 시술 후 동맥혈전색전증의 발생일의 중앙값은 19.0일이었다. 주요 출혈의 발생률은 미시행군 1.3% (918명 중 12건), 가교 치료군 3.2% (895명 중 29건)로 가교 치료군에서 높게 나타났다(상대위험도 0.41; 95% CI 0.2–0.78; 우월성 $p=0.005$)(Table 1). 경증 출혈은 더 높게 나타나서 미시행군 12.0%, 가교 치료군 20.9%

($p<0.001$)였다. 주요 출혈의 중앙값은 시술 후 7.0일이었다.

이 연구에서 고위험군은 제외되었으나 저위험군, 중간위험군이 망라되어 있고, 가교 치료 없이 warfarin 중단은 합리적이고, 출혈 부작용도 줄일 수 있다고 하였다.

정맥혈전색전증 후 가교 치료의 효용성에 대한 비슷한 연구²²가 진행되었는데, 이 연구 역시 저위험군, 중간위험군인 환자가 대부분이었다. 결과도 비슷하여 가교 치료군과 미시행군에서 시행된 처치 후 30일 이내에 임상적으로 연관 있는 출혈은 각각 15명(2.7%), 2명(0.2%)이었고(위험비 17.2; 95% CI 3.9–75.1), 양 군간에 정맥혈전색전증의 재발도 명확한 차이가 없었다(0명 대 3명; $p=0.56$). Warfarin 중단이 필요했던 시술은 소화기 내시경 673건(37.1%), 정형외과 수술 247건(13.6%), 척추나 두개내 수술 175건(9.7%), 비-주요 복부나 흉부 수술 155건(8.6%)의 순이었다.

중간위험도 이하의 환자들은 가교 치료 없이 warfarin만 중단해도 동맥색전혈전증의 발생위험이 증가하지 않기 때문에 warfarin 중단 결정이 합리적일 수 있다. 또한 낮은 출혈 위험이 있는 시술에 대해서도 warfarin 중단이 합리적일 수 있다. 고위험군(Table 2)은 현재와 마찬가지로 가교 치료를 해야 할 것이다.

References

- 1) BRIDGE Study Investigators. Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation*. 2012;125:e496-498.
- 2) Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, Metz KR, Delate T. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1163-1168.