전극도자절제술을 시행 받는 심방세동 환자에서 Warfarin 대비 Dabigatran의 연속 사용에 관한 연구

김준

울산대학교 의과대학교 내과학교실

Jun Kim, MD

Heart Institute, Asan Medical Center, Division of
Cardiology, Department of Internal Medicine, University of
Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Received: June 4, 2017

Accepted: July 5, 2017

Correspondence: Jun Kim, MD

Heart Institute, Asan Medical Center, University of
Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro
43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Republic of
Korea

Tel: +82-2-3010-6960 Fax: +82-2-487-5918

E-mail: mdjunkim@gmail.com

Copyright © 2017 The Official Journal of Korean Heart
Rhythm Society Editorial Board & MMK Co., Ltd.

Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation.

Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohn-
loser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B1,
Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators.

*N Engl J Med.*2017;376:1627-1636.

요약

배경

심방세동의 전극도자절제술은 비타민 K 길항제(warfarin)를 중단하지 않고 시행하거나, 비 비타민 K 경구용 항응고제(non-vitamin K oral anticoagulant, NOAC) 중단하고 시행하게 된다. Dabigatran과 같은 NOAC을 중단없이 사용하는 것이 안전할 수 있지만, 대조 연구는 부족한 상황이다. 저자는 전극도자절제술을 시행받는 심방세동 환자에서 warfarin 대비 dabigatran을 중단 없이 사용하는 것에 대한 안전성에 대하여 조사하고자 하였다.

방법

개방, 다기관, 무작위 배정, 대조로 진행된 본 연구에서는 유효성 평가에 대하여 맹검 판정(blinded adjudication)을 시행하였으며, 발작성 또는 지속성 심방세동으로 전극도자절제술을 받을 환자들을 dabigatran (150 mg 하루 두번) 또는 warfarin (목표 international normalized ratio [INR] 2.0-3.0)을 투여 받도록 하였다. 4-8주간 항응고제의 중단없이 사용하고 전극도자 절제술을 시행하였다. 경구 항응고제는 시술 중 및 시술 이후 8주간 투여를 하였다. 일차 유효성 평가변수는 시술 8주 내의 주요 출혈의 발생이었으며, 이차 유효성 평가 변수는 색전증 또는 다른 출혈 발생 건수였다.

결과

이번 연구에 104개 연구 기관에서 704명을 모집하였고, 635명이 전극도자절제술을 시행받았다. 환자들의 기본 특징은 두 치료 군에서 차이가 없었다. 시술 중 또는 시술 후 8주간의 주요 출혈의 빈도는 dabigatran군 대비 warfarin군에서 높았다(5명[1.6%] 대 22명[6.9%]; 절대 위험도 감소 -5.3%, 95% 신뢰구간 -8.4% - -2.2%; $p < 0.001$). Warfarin군 대비 dabigatran군에서 시술 중 심낭압전과 서혜부 혈종이 낮게 발생하였다. 두 군에서 사소한 출혈의 건수는 차이가 없었다. 한 건의 색전증이 warfarin군에서 발생하였다.

결론

심방세동의 전극도자절제술을 시행받는 환자에서 warfarin 대비 dabigatran을 중단 없이 계속 사용하는 것은 출혈 합병증이 낮은 것과 연관이 있다(Funded by Boehringer Ingelheim; RE-CIRCUIT ClinicalTrials.gov number, NCT02348723).

논평

전신색전증의 발생을 예방하기 위하여 전통적으로 warfarin을 고위험군 환자에서 사용해 왔다. 최근 여러 개의 대규모 임상 연구 결과에 근거하여 고위험군 환자($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 점수 ≥ 2 점)이며, 중증의 신기능 저하가 동반되지 않은 (creatinine clearance ≥ 30 mL/min) 비판막성 심방세동(기계판막 치환술 또는 중등도의 승모판 협착증이 없는) 환자에서 warfarin 대신 NOAC을 사용하고 있다.²

NOAC의 개발로 좀 더 많은 고위험군 심방세동 환자에서 적절한 항응고 치료를 받고 있다. 하지만 NOAC을 투여 받는 환자에서 출혈이 발생할 경우 또는 출혈이 예상되는 시술을 할 경우 NOAC을 언제부터 중단할지 또는 언제부터 다시 시작할지는 논란이 있다.

항부정맥제로 조절이 되지 않는 심방세동이 있는 경우 전극도자절제술을 시행할 수 있다. 심방세동 전극도자 절제술의 경우 다수의 정맥천자가 필요하며, 일부에서는 동맥천자를 시행한다. 또한 하나 이상의 경중격천자를 시행하며, 하나

이상의 전극 카테터가 심방에 있게 되면 긴 도관도 심방에 위치시키는 경우가 많아서 출혈 및 색전증의 위험이 매우 높다. 심방세동 전극도자절제술의 주된 합병증인 출혈과 뇌색전증을 예방하기 위하여 warfarin을 중단 없이 사용하는 것과 시술 중 activated clotting time (ACT)을 300 sec 이상으로 유지시키는 것이 가장 중요한 것으로 알려져 왔다.

NOAC을 사용할 경우 출혈 발생 시 길항제(antidote)가 없으므로 최소한 한두 번의 용량(dose)을 투여하지 않고 (interrupted) 심방세동 전극도자절제술을 시행하였다. 2000년부터 2015년까지 NOAC과 warfarin을 사용한 심방세동 전극도자절제술 연구들을 비교한 메타분석 연구(25개 연구, 11,686명)에 따르면 NOAC과 warfarin의 지속적 사용에서 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈의 발생률의 차이는 없었다(odds ratio [OR] 1.35, 95% confidence interval [CI] 0.62 to 2.94). 이러한 차이는 NOAC을 중단하거나 계속 사용하건 무관하게 관찰되었다. 사소한 출혈의 빈도는 감소하였으며(OR 0.80, 95% CI 0.65 to 1.00), 혈전색전증 또는 심낭압전, 서혜부 혈종의 발생 빈도 또한 양군간의 차이가 없었다.³

Uninterrupted rivaroxaban과 warfarin을 비교한 VENTURE-AF연구에서도 uninterrupted rivaroxaban은 warfarin 대비 출혈 및 색전증의 위험이 높지 않는 것으로 되어 있다.⁴

본 연구에서 dabigatran군에서 심낭압전이 현저하게 낮은 것이 약제 효과인지, 약제와 무관하게 시술자들이 dabigatran 군에서 심낭압전이 발생하지 않도록 주의를 한 것인지 아니면 warfarin군에서 시술에 주의를 덜 기울였는지는 알 수 없다. 대부분의 환자에서 시술 당일 아침 용량까지 dabigatran을 투여하고도 주요 출혈 건수가 낮고 사소한 출혈의 빈도가 차이가 없었다는 것은 주목할 만하다.

특히 factor Xa inhibitor의 경우 임상적으로 사용 가능한 길항제가 없는 반면, dabigatran의 경우 길항제를 사용할 수 있기 때문에 심낭압전과 같은 심각한 출혈이 발생하였을 경우 사용을 한다면 지혈되지 않는 출혈로 인한 수술까지 시행하는 것을 피할 수 있을 것으로 예상된다.

결론적으로 dabigatran을 중단없이 사용하는 것이 심방세동 전극도자절제술 이후 주요 출혈을 감소시킬 수 있다. 심방세동 전극도자절제술 시 항응고제의 선택, 특히 NOAC의 선택은 임상 근거 자료에 바탕을 두어야 하며, 출혈의 합병증 예방을 위하여 정맥천자부터 주의해서 시행해야 한다. 또한 심방중격천자 및 좌심방 내에서

카테터를 움직일 때 과도한 접촉력을 피해야 하며, 에너지 전달 시 lesion formation에 대한 간접 지표(impedance change)를 확인하는 것이 도움이 될 수 있다.⁵

References

- 1) Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-1636.
- 2) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in EACTS. *Europace*. 2016;18:1609-1678.
- 3) Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:926-934.
- 4) Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hügl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:1805-1811.
- 5) Seiler J, Roberts-Thomson KC, Raymond JM, Vest J, Delacretaz E, Stevenson WG. Steam pops during irrigated radiofrequency ablation: feasibility of impedance. *Heart Rhythm*. 2008;5:1411-1416.