



중등도 이상의 위험 수술을 받은 환자에서 수술 전후 항혈전제 약물 사용 평가

이현아¹· 조윤희¹· 조윤숙¹· 한현주¹· 이주연^{2*}· 정근화^{3*}· 이상건³

¹서울대학교병원 약제부, ²한양대학교 약학대학, ³서울대학교병원 신경과
(2016년 8월 25일 접수 · 2016년 12월 23일 수정 · 2016년 12월 24일 승인)

Evaluation of Perioperative Antithrombotic Management in Patients Undergoing Moderate to High Risk Surgery

Hyeon-Ah Lee¹, Yun Hee Jo¹, Yoonsook Cho¹, Hyeon Joo Hahn¹, Ju-Yeun Lee^{2*}, Keun-Hwa Jung^{3*}, and Sang Kun Lee³

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Hanyang University, Ansan-si, Gyeonggi-do 15588, Republic of Korea

³Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

(Received August 25, 2016 · Revised December 23, 2016 · Accepted December 24, 2016)

ABSTRACT

Objective: The perioperative management of antithrombotic therapy is often challenging and it requires a fine balance between the risk of hemorrhage and thrombosis. We aimed to evaluate the antithrombotic management for moderate to high risk patients in real world setting. **Methods:** Among the patients who were consulted to the neurologist for the evaluation of perioperative risk from 2010 to 2012, patients undergoing moderate to high risk surgery and taking antithrombotics within 30 days were identified. We analyzed the timing of discontinuation and reinitiation of antithrombotic drugs before or after surgery as well as the status of bridging therapy. In addition, the conformity with the guideline suggested by American College of Chest Physicians was assessed. The rate of thromboembolic event and major hemorrhage were also investigated. **Results:** A total of 329 patients were included. The concordance rate of warfarin stop and restart time with guideline was 23.4% and 10.3%, respectively. Continuing aspirin in patients undergoing coronary artery bypass surgery or non-cardiac surgery in patients with high risk for cardiovascular events were 59.2% and 2.6%, respectively. Bridging therapy was adopted in 92.9% and 81.2% in patients who had received anticoagulant before surgery and who were at high and low risk thromboembolism, respectively. In entire cohorts, 30-day incidence of major bleeding and thromboembolic event were 31.9% and 3.0%. Co-morbid renal disease were shown as independent predictor for major bleeding (adjusted OR 2.65, 95% CI 1.33–5.28). **Conclusion:** The concordance rate with guideline regarding perioperative antithrombotic use was low and bridging therapy was prevalent in patients undergoing moderate to high risk surgery.

KEY WORDS: Antiplatelets, anticoagulants, surgery, bridging therapy

뇌졸중은 신체기능손실의 후유증으로 인하여 개인 및 가족 구성원에게 큰 사회경제적 부담을 주는 질환이다. 노령층 인구의 증가로 2030년 국내 뇌졸중 발생은 현재보다 3배 가까이 증가한 연간 35만건에 이를 것으로 예측된다.¹⁾ 한국은 OECD (Organization For Economic Cooperation And Development)

나라들 중 가장 빠르게 고령화 사회로 되고 있으므로 뇌졸중으로 인한 부담이 상당히 늘어날 것으로 전망된다.²⁾ 이러한 뇌졸중 유병률 증가에 따른 특징적인 변화 중 하나는 수술을 필요로 하는 환자들에서의 항혈전제 사용률이 증가하고 있으며, 이와 더불어 수술에 따른 뇌졸중 발생도 증가하고 있는 것

*Correspondence to: Ju-Yeun Lee, College of Pharmacy, Hanyang University, 55 Hanyangdaehak-ro, Sangrok-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 15588, Republic of Korea

Tel: +82-31-400-5814, Fax: +82-31-400-5859

E-mail: jypharm@hanyang.ac.kr

*Co-correspondence to: Keun-Hwa Jung, Department of Neurology, Seoul National University Hospital, 101 Daehangno, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

Tel: +82-2-2072-4901, Fax: +82-2-3672-7553

E-mail: jungkh@gmail.com

이다. 특히, 수술 후에 발생하는 뇌졸중은 일반 뇌졸중에 비해서 약 10배 높은 사망률을 보이며,³⁻⁷⁾ 이에 따라 의료분쟁의 소지가 높으므로 수술 전 뇌혈관 질환에 대한 위험도 평가 방법, 항혈전제 조절 방법에 대한 표준화된 국내지침이 필요하고, 이를 위해서는 현 상황에서의 역학조사가 우선적으로 이루어져야 한다.

일반적으로 수술 전 항혈전제 사용은 수술에 따른 출혈 위험과 약물 중단 시 혈전색전 발생 위험을 함께 고려하여 약물 조절 여부를 판단한다. 종양 수술, 비뇨기와 수술/시술, 갑상선-간비장 수술, 관절/척추 수술과 같이 출혈 위험이 높은 수술의 경우 항응고제/항혈소판제의 중단을 고려하며, 치과치료, 피부치료, 백내장 수술 등의 출혈 위험이 상대적으로 낮은 수술이나 시술이면서 혈전증의 발생 위험이 높은 경우 항응고제/항혈소판제를 사용하면서 진행하도록 권고하고 있다. 항혈전제의 중단 방법은 미국흉부질환학회(American College of Chest Physicians, ACCP) 가이드라인에서 수술에 따른 출혈 위험을 최소화하기 위해 수술일로부터 warfarin은 5일전, 항혈소판제는 7-10일전에 중단하는 것을 권고 하고 있고, 항혈전제의 재개는 적절한 지혈이 이루어진 상황에서 수술 후 12-24시간 내에 시행할 것을 권고하고 있다.⁸⁾ 하지만 이에 대한 권고수준은 낮은 실정이며 판막수술, 관상동맥우회술 등 뇌혈관질환 발생 고위험 수술을 시행하거나,⁴⁾ 항혈전제 중단시 위험도가 큰 뇌혈관질환이 기저 질환으로 있는 환자에서⁵⁻⁹⁾ 수술기 전후 항혈전제 약물사용 원칙에 대해서는 명료한 지침이 없는 실정이다.

ACCP 가이드라인에서는 혈전색전의 위험도가 높은 환자들에게 가교치료를 권고하고 있지만 이에 대한 근거 자료가 충분하지 않아 그 효과에 대해 논란이 있는 상황이다. 최근 가교치료가 수술 후 뇌졸중 예방에 유의한 효과를 보이지 않았다는 결과가 나오고 있으며,¹⁰⁻¹¹⁾ 심지어는 2012년 발표된 ACCP 가이드라인 이후 발표된 연구 결과에 근거하여 가교치료가 혈전 발생율을 감소시킨다는 근거가 없이, 출혈 위험만 증가시킨다는 근거에 기반하여 가교치료를 더 제한할 것이 제안되고 있다.¹²⁾ 이처럼 가교치료 시행에 대한 재평가가 필요한 시점이므로 이를 위해 국내적 가교치료의 실태 파악이 우선적으로 이루어져야 한다.

본 연구는 뇌혈관질환의 일차 및 이차 예방 목적으로 항혈전제를 복용하던 환자의 중등도 위험 이상의 수술 전후 항혈전제 사용실태에 대한 역학자료를 분석하여 수술 전후 환자의 항혈전제 관리의 질을 향상하고자 하였다. 이를 위해 수술 전후 항혈전제의 중단 및 재개 시점과 가교치료의 양상을 파악하여 가이드라인과 비교함으로써 그 적절성을 평가하고자 하였다.

연구 방법

연구 기간 및 연구 대상

2010년 3월부터 2012년 12월까지 서울대학교병원에서 수술을 위해 신경과에 뇌혈관 질환 발생 위험도 평가를 의뢰한 환자 중 수술 전 30일 이내에 항혈전제 복용력이 있고, 중등도 이상의 수술 위험성이 예측되는 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였다.

중등도 이상의 수술 위험성이 예측되는 환자군은 심장판막 수술 또는 관상동맥우회술(CABG) 등의 심장 수술을 받은 환자와 뇌졸중 병력이 있으면서 일반외과, 정형외과 및 비뇨기와 수술을 받은 환자로 선별하였다. 20세 미만, 과거 뇌혈관질환의 병력 및 항혈전제 복용력이 불확실한 환자, 의무기록이 미비한 환자, 수술이 예정되어 있었으나 실제로 시행하지 않은 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 서울대학교 병원 생명윤리심의위원회의 승인 하에 진행되었다(IRB No. H-1505-014-667).

자료수집 및 분석

전자의무기록을 통해 환자의 인구정보학적 특징, 기저질환, 수술종류, 마취종류, 응급수술 여부, 수술 전후 30일간의 항혈전제 복용력, 약물 중단시점 및 재개시점, 신경과 전문의가 평가한 수술시 뇌혈관질환 발생 위험도를 후향적으로 수집하였다. 대상 환자의 모든 항혈전제의 처방패턴을 분석하였으며, 항혈소판제 사용군, 항응고제 사용군, 항혈소판제와 항응고제 병용환자군으로 분류하였다. 모든 약물 중단 및 재개 시점은 수술일을 기준으로 표시하였다. 혈전색전증과 출혈 위험도는 2012년 ACCP 가이드라인에 제시된 것을 기반으로 평가하였으며, 이 기준에 따라 명확히 분류되지 않는 경우에는 의무기록에 기재된 신경과 전문의의 자문 내용에 근거하여 분류하였다.

Warfarin 중단 및 재시작 시기, 관상동맥우회술 시행 환자에서 aspirin 지속여부, clopidogrel/prasugrel 중단시점, 혈전색전증 위험도에 따른 가교치료 시행 여부, 가교치료로 사용된 저분자량헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)의 중단시점 및 출혈위험도에 따른 재개 시점에 있어서 ACCP 가이드라인과의 일치도를 평가하였다.

임상현장에서의 가교치료의 현황 파악을 위해서 ACCP 가이드라인에서 정의하고 있는 항응고제 사용 중인 환자에 추가로 수술 전에 항혈소판제만 사용하고 있었으나 수술 전후 미분획 헤파린이나 저분자량 헤파린을 사용한 경우가 있어 이를 포함하여 가교요법의 시행 현황을 확인하였다. 수술 전후 항혈전제 사용의 임상결과 지표로는 수술 후 30일 이내 발생한 뇌졸중, 주요 출혈, 사망의 발생을 조사하였으며, 주요 출혈에 영향을

미치는 요인을 분석하였다. 수술 후 주요출혈은 수술 중 출혈을 제외한 증상적 또는 임상적으로 명확한 출혈이 있으면서, 2Unit 이상의 수혈을 하였거나 수술 후 출혈에 따른 추가 처치 (hematoma evacuation 등)를 시행한 경우로 정의하였다.

통계 분석 방법

환자의 특성이나 처방패턴은 기술적 통계를 이용하여 비율로 표시하였으며, 주요출혈에 영향을 미치는 요인분석은 로지스틱 회귀분석을 이용하여, 교차비(odds ratio, OR)을 95% 신뢰구간과 함께 표시하였다. 모든 통계적 분석은 IBM SPSS statics version 22.0을 이용하였다.

연구 결과

환자 특성 및 항혈전제 사용현황

연구기간 동안 수술을 위해 신경과에 뇌혈관 질환 발생 위험도 평가를 의뢰한 환자 중 예정된 수술 30일 이내에 항응고제나 항혈전제를 사용하였으며, 심장 수술을 받은 환자와 뇌졸중 병력이 있으면서 일반외과, 정형외과 및 비뇨기과 수술을 받은 환자는 각각 165명과 164명으로 총 329명이 분석에 포함되었다. 대상 환자의 평균 연령은 67.8세이었으며, 절반 이상의 환자가 기저질환으로 고혈압, 뇌졸중, 이상지질혈증이 있었다(각각 76.9%, 65.3%, 60.5%). 수술 전 항혈소판제를 사용한 환자는 263명(79.9%), 항응고제를 사용한 환자는 53명(16.1%), 항혈소판제와 항응고제 병용 환자는 13명(4.0%)이었다(Table 1).

수술 전후 항혈전제 사용 평가

항혈전제 중단 및 재개 시점 평가

ACCP 가이드라인에서는 수술로 일시적인 warfarin 중단이 필요한 환자에서 수술 전 5일째 중단을 추천하고 있다. 본 연구에서 warfarin 투여 환자는 총 64명이었으며, 이들 중 가이드라인과 일치하는 5일째 중단한 환자는 15명(23.4%)이었으며, 수술 전 5일 이전에 중단한 환자 27명(42.2%), 수술 전 0-4일 사이에 중단한 환자가 19명(29.7%)이었으며, 3명은 확인이 불가하였다. 수술 전 warfarin 사용 환자 중 수술 후 warfarin 투여를 시작한 환자는 총 58명이었으며, 이들 중 가이드라인에서 추천하는 수술 후 12-24시간에 warfarin을 재시작한 환자는 6명(10.3%)에 그쳤으며, 2일째 시작한 환자가 12명(20.7%), 3-5일째 시작한 환자가 21명(36.2%), 6-7일째 시작한 환자가 9명(15.5%)이었으며, 9명(15.5%)은 1주일 이후에 시작하였다. 1명의 자료는 확인이 불가하였다(Table 2).

관상동맥우회술 시행 환자 중 수술 전 aspirin을 복용한 환자는 71명(99%)이었으며, 이들 환자에서 aspirin을 권고사항대로

Table 1. Baseline characteristics. (N=329)

Characteristics	
Age (years, mean±SD)	67.8 (± 9.4)
Sex, male, n (%)	196 (59.6%)
Height (cm, mean±SD)	160.4 (± 8.4)
Weight (kg, mean±SD)	61.4 (± 10.1)
BMI (kg/m ²)	23.2 (± 3.7)
Surgery Type	
Cardiac surgery, n (%)	165 (50.2%)
CABG, n (%)	74 (44.8%)
Cardiac valve replacement, n (%)	86 (52.1%)
Other cardiac surgery, n (%)	5 (3.0%)
Noncardiac surgery, n (%)	164 (49.4%)
Smoking status	
Current smoker, n (%)	32 (9.7%)
Ex-smoker, n (%)	46 (14.0%)
Co-morbid disease	
Hypertension, n (%)	253 (76.9%)
Stroke, n (%)	215 (65.3%)
Dyslipidemia, n (%)	199 (60.5%)
Coronary artery disease, n (%)	127 (38.6%)
Diabetes mellitus, n (%)	124 (37.7%)
Malignant cancer, n (%)	94 (28.6%)
Atrial fibrillation, n (%)	81 (24.6%)
Renal disease, n (%)	49 (14.9%)
Congestive heart failure, n (%)	25 (7.6%)
Acute myocardial Infarction, n (%)	14 (4.3%)
Acute kidney injury, n (%)	4 (1.2%)
Preoperative antithrombotic Medication	
Antiplatelet, n (%)	263 (79.9%)
Anticoagulant, n (%)	53 (16.1%)
Antiplatelet and anticoagulant, n (%)	13 (4.0%)

BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass graft

수술기간 내내 지속한 환자는 42명(59.2%)이었으며, 수술 전 aspirin과 clopidogrel을 병용한 환자 43명 중 가이드라인에서 추천하는 수술 5일전 clopidogrel을 중단한 환자는 9명(20.9%)이었으며, 수술 전 0-4일째 중단한 환자는 18명 (41.9%)이었으며, 30.2%는 수술 전 6일 이전에 clopidogrel을 중단하였다 (Table 2).

비심장수술을 받은 환자 중 수술 전 aspirin을 투여받은 환자는 모두 99명(60.4%)이었으며, 이 중 중등도에서 중증 심혈관계 사건의 위험도가 있는 환자는 38명(38.4%)이었으며, 이들 환자 중 가이드라인대로 aspirin을 수술 후까지 중단 없이 지속한 환자는 1명(2.6%)이었으며, 이들 환자의 aspirin 중단시점은 수술 전 0-6일째 중단된 환자가 17명(44.7%), 수술 7-10

Table 2. Concordance rate of perioperative antithrombotic use with ACCP guideline.

ACCP Guideline (level of recommendation)	N	Concordance rate	Overuse of antithrombotics	Underuse of antithrombotics
Stopping warfarin 5 days before surgery (Grade 1C)	64	23.4%	29.7%	42.2%
Resuming warfarin 12 to 24 h after surgery (Grade 2C)	58	10.3%	-	87.9%
Noncardiac surgery: Continuing aspirin in patients at moderate to high risk for cardiovascular events (Grade 2C)	38	2.6%		97.4%
Noncardiac surgery: Stopping aspirin 7 to 10 days before surgery in patients at low risk for cardiovascular events (Grade 2C)	61	31.1%	47.5%	21.3%
Continuing aspirin in patients undergoing CABG (Grade 2C)	71	59.2%	0%	40.8%
Stopping clopidogrel/prasugrel 5 days before surgery in patients undergoing CABG (Grade 2C)	43	20.9%	41.9%	30.2%
Bridging anticoagulation for patients with mechanical heart valve, atrial fibrillation, VTE at high risk thromboembolism (Grade 2C)	28	92.9%	-	7.1%
No Bridging anticoagulation for patients with mechanical heart valve, atrial fibrillation, VTE at low risk thromboembolism (Grade 2C)	16	18.8%	81.2%	-
Resuming therapeutic-dose LMWH at 48 to 72 hrs after surgery in patient undergoing high bleeding risk surgery (Grade 2C)	60	15.0%	58.3%	26.7%
Resuming therapeutic-dose LMWH at 24 hrs after surgery in patients undergoing non-high bleeding risk surgery (Grade 2C)	2	100%	0%	0%

ACCP, American College of Chest Physicians; CABG, coronary artery bypass graft; VTE, venous thromboembolism; LMWH, low molecular weight heparin

일 전에 중단된 환자가 9명(23.7%), 수술 10일 이전에 중단된 환자가 7명(18.4%), 자료를 정확히 찾을 수 없는 경우가 4명이 었다. 가이드라인에서는 비심장수술을 받은 심혈관계 사건의 위험도가 낮은 환자에서 aspirin을 7-10일 사이에 중단할 것을 권고하고 있는데 이에 해당하는 환자 61명 중에서 19명(31.1%)만이 권고 시기에 중단하였으며, 중단없이 지속한 환자가 5명(8.2%), 수술 전 0-6일 사이에 중단된 환자가 24명(39.3%), 수술 10일 이전에 중단된 환자가 13명(21.3%)이었다 (Table 2).

가교치료에 관한 가이드라인 일치도 평가

수술 전 항응고제를 사용한 환자 66명 중 항응고제의 적응 증은 심방세동 36명(54.5%), 기계적 판막치환술 20명(30.3%), 뇌졸중 9명(13.6%), 기타 판막질환 1명(1.5%)이었으며, 이들 환자에서 ACCP 가이드라인에 따른 혈전색전증 위험도는 높 음(high)이 28명, 중등도(moderate)가 22명, 낮음(low)이 16명으 로 분류되었다. 출혈 위험은 고위험 수술이 59명(89.6%)이었다. 이들 중 가이드라인에서 추천한 바와 같이 혈전색전증의 위험 도가 높은 환자 중 가교치료를 시행한 환자는 26명(92.9%)이었 으며, 혈전색전증의 위험도가 낮은 환자 중 가교치료를 시행하 지 않은 환자는 3명(18.8%)이었다. 가교치료로 수술 후 LMWH 을 사용한 환자는 총 62명이었으며, 이 중 출혈위험이 높은 수 술을 하는 환자 60명 중에서 LMWH을 추천대로 수술 후 48-

Table 3. Characteristics of patients who received bridging therapy.

Bridging Therapy	Total (N=137)		Anticoagulation (N=53)		Antiplatelet (N=84)	
	N	%	N	%	N	%
Surgery type						
Cardiac Surgery	120	87.59	41	77.36	79	94.05
Non-cardiac Surgery	17	12.41	12	22.64	5	5.95
Thromboembolism risk						
High	43	31.38	26	49.06	17	20.24
Moderate	71	51.82	14	26.42	57	67.86
Low	23	16.79	13	24.53	10	11.90
Bleeding Risk						
High	130	94.89	48	90.57	82	97.62
Non-High	7	12.41	5	9.43	2	2.38
Bridging Regimen						
Pre & Post bridging	72	52.55	46	86.79	26	30.95
Preoperative only	65	47.45	7	13.21	58	69.05
Preoperative regimen						
UFH	117	85.40	44	83.02	73	86.90
LMWH	20	14.60	9	16.98	11	13.10
Post-operative regimen						
UFH	10	13.89	6	13.04	4	15.38
LMWH	62	86.11	40	86.96	22	84.62

UFH, Unfractionated Heparin; LMWH, low molecular weight heparin

72시간에 재개한 환자는 9명(1.0%)이었으며, 출혈위험이 높지 않은 수술을 시행한 환자 중 가교치료로 LMWH를 수술 후 시작한 환자는 2명이고 모두 가이드라인과 맞게 24시간에 재개하였다.

가교치료 시행 현황

전체 환자 중 수술 전 또는 수술 전후에 가교 치료를 시행한 환자는 총 137명(41.6%)이었다. 이 중 수술 전 항응고제 및 이를 포함한 병용요법을 받은 환자는 53명(38.7%), 항혈소판제를 사용한 환자는 84명(61.3%)이었다. 이들 환자 중 심장수술을 받은 환자는 총 120명이었으며, 수술 전 항응고제와 항혈소판제 사용 환자 중 각각 41명(77.4%), 79명(94.1%)에 해당되었다. 수술 전에만 가교치료를 시행한 환자는 수술 전 항응고제와 항혈소판제 사용 환자 중 각각 7명(13.2%), 58명(69.1%)이었다(Table 3).

수술 전후 항혈전제 사용의 임상결과

전체 환자 329명 중 수술 후 30일 이내에 주요 출혈을 경험한 환자는 105명(31.9%), 뇌졸중이 발생한 환자는 10명(3.0%)이었으며, 사망은 6명(1.8%)에서 발생하였다. 주요한 출혈에 영향을 주는 요인을 확인하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 단변량 분석에서는 심장수술, 당뇨병, 신장질환, 관상동맥질환, 중등도 이상의 혈전색전 위험도, 출혈위험도, 가교치료

시행이 출혈 위험을 증가시키는 것으로 나타났으나 다변량 분석 결과 주요한 출혈에 영향을 주는 독립적인 인자로는 유일하게 신장질환(OR 2.65, 95% CI 1.52-5.56)만이 확인되었다.

고 찰

본 연구는 수술을 위해 신경과에 뇌혈관 질환 발생 위험도 평가를 의뢰한 환자 중, 중등도 이상의 수술 위험이 있는 환자, 즉 심장 수술을 받았거나 뇌졸중 병력이 있으면서 비심장 수술을 받은 329명의 환자를 대상으로 수술기 전후 항혈전제의 사용을 조사하였으며, ACCP 가이드라인과의 일치도를 평가하였다. 본 연구 결과 수술 전 사용하던 항응고제와 항혈전제의 중단 및 재개 시점의 경우 대부분 일치도가 낮은 편이었으며, aspirin과 clopidogrel 중단시기를 제외하고는 너무 일찍 중단하거나 너무 늦게 시작하는 항혈전제 과소사용의 비율이 상대적으로 높았다. 수술 전 warfarin을 사용한 환자 중 5일 이전에 중단한 환자가 약 42%이었고, 87.5%의 환자가 수술 후 1일이 경과된 후에 재개하였다. 권고사항보다 더 이른 시점에 약물을 중단한 경우 약물 중단기간이 길어져 허혈성 뇌졸중을 일으킬 가능성이 높아진다. 기존의 항혈전제 중단이 허혈성 뇌졸중에 미치는 영향을 분석한 연구에서는¹³⁾ 허혈성 뇌졸중이 발생한 2,197명의 환자 중 114명(5.2%)이 항혈전제를 중단한지 60일 이내 일어난 것이며 이중 51.8%에 해당되는 59명은 항혈전제를 중단한지 7일 이내에 뇌졸중이 발생하였음을 보고하였다. 또한 warfarin의 경우 시작 시점부터 7일 이후 최대 효과를 나타낸다고 알려져 있으므로¹⁴⁾ 이를 감안하여 재개 시점을 결정해야 하는 데, 늦게 시작하는 경우 치료범위의 INR에 도달하는 시간을 지연시켜, LMWH의 사용 기간을 더 연장시키게 된다.

권고와 달리 관상동맥우회술 시행 중 aspirin을 지속하지 않은 환자의 비율이 약 40%로 높았으며, 비심장수술 환자 중 심혈관계 위험도가 중등도 이상인 경우에 aspirin을 지속하도록 하는 권고사항을 준수한 경우는 1명이었으며, 대부분 수술 전에 중단을 하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 출혈에 대한 우려로 권고사항을 지키지 못하는 것으로 판단되며, 이들 환자에서 관상동맥질환의 재발 또는 뇌졸중 발생 우려가 증가될 것으로 추정할 수 있다.

반면, aspirin과 clopidogrel은 제시된 각각 수술 전 7-10일과 5일 전 보다 더 이후에 중단하여 충분한 중단 시간을 갖지 못하는 환자가 47.5%, 41.9%를 차지하였으며, 이는 약물의 반감기, 혈소판 응집 억제제의 비가역성을 감안하여 추천한 시간이므로, 이보다 늦게 중단한 경우 실제 수술 중에도 항혈전 효과가 지속되고 있어 수술 후 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다.

ACCP 가이드라인에서 혈전색전증의 위험도가 높은 환자에서 수술 전 경구 항응고치료 중단 후 가교치료를 권고하고

Table 4. Predictors for major bleeding after surgery.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR	95% CI	aOR	95% CI
Age (years)				
< 65	1			
65-79	0.77	0.47-1.27	0.72	0.42-1.25
80+	0.75	0.94-1.88	0.94	0.34-2.60
Female Sex	0.92	0.57-1.48		
Cardiac Surgery	3.27	2.00-5.36	2.34	0.97-5.64
Hypertension	1.11	0.63-1.93		
Atrial fibrillation	1.15	0.67-1.96		
Stroke	0.91	0.23-3.60		
Diabetes Mellitus	1.95	1.22-3.14	1.61	0.94-2.76
Cancer	0.44	0.25-0.78	0.81	0.39-1.68
Renal Disease	3.18	1.71-5.91	2.65	1.33-5.28
CAD	3.12	1.93-5.05	1.56	0.84-2.88
High bleeding risk	2.39	1.15-4.95	1.65	0.64-4.27
Thromboembolic risk				
Low	1.	1	1	
Moderate-High	1.88	1.14-3.09	0.97	0.53-1.80
Bridging therapy	2.14	1.33-3.42	0.92	0.48-1.76

OR, Odds ratio; 95% CI, 95% Confidence Interval; CAD, Coronary Artery Disease

있는데 이에 대한 일치도는 92.9%로 매우 높았으나 혈전색전증의 위험도가 낮은 환자의 81.2%에서도 가교치료가 이루어지고 있어, 이는 가교치료를 하지 않는 것을 권장하는 가이드라인과 상당한 차이가 있는 것을 확인할 수 있었다. 이는 네덜란드에서 시행된 연구에서 혈전색전증의 위험이 낮은 환자의 84.3%가 가교치료를 하고 있다는 보고와 유사한 결과이다.¹⁶⁾ 최근의 대규모 다기관 전향적 연구인 심방세동 환자를 대상으로 한 BRIDGE 연구에서 가교치료를 시행하지 않은 군이 시행한 환자군 보다 혈전증에 있어서는 비열등하였으며, 출혈 감소에 있어서는 우월성이 입증되었다.¹⁰⁾ 이러한 연구에 기반하여 최근 2012년의 가이드라인 보다 가교치료를 대한 추천을 제한하는 것에 대한 제안되고 있다.¹²⁾ 본 연구에 확인된 국내 환자에서 전체 환자의 41.6%, 이전에 항응고제를 사용한 환자의 약 80.3%의 환자가 가교치료를 받고 있다는 사실은 현재 임상에서 가교치료가 널리 사용되고 있음을 보여주고 있어 이에 대한 인지 및 국내 환자를 대상으로 한 연구, 이를 통한 권고사항을 확립해 나가는 것이 필요할 것으로 판단된다.

본 연구 대상 환자에서 뇌졸중은 3%의 환자에서 나타났으며, 이전 메타 연구에서¹¹⁾ 가교치료를 시행 받거나 받지 않은 환자에서 수술 후 혈전색전증 사건의 발생률을 각각 0.6%, 0.9%로 종합하여 보고한 것 보다 높다. 하지만 고위험 환자가 많이 포함된 점 등의 대상 환자의 차이, 관찰연구 결과로 한계점이 있기 때문에 정확한 비교는 어려우며 가이드라인 보다 항혈전제의 과소 사용(즉, 가이드라인보다 일찍 중단하고 늦게 시작함)의 경향을 고려할 때 이러한 부분이 상대적으로 뇌졸중 발생에 기여했을 것으로 생각되나 본 연구에서는 이를 입증할 수는 없었다.

약 30%의 주요 출혈의 발생률 역시 이전 메타 분석에서 보고된 것보다 훨씬 높으며, warfarin을 복용했던 환자 중 LMWH의 가교치료를 받으며 수술을 받은 환자에서 약 11.3%를 보인 것에 비해서도 높다. 이는 출혈 위험이 높은 수술을 받은 환자를 연구대상에 선정하여 그 비율이 전체의 97.6%를 차지했기 때문인 것으로 판단된다.

본 연구에서 신장질환이 수술 후 주요 출혈의 위험인자로 밝혀졌는데, 이는 이전의 연구 결과와 일치하는 결과이다. Eijgenraam P 등의 연구에서는 크레아티닌 클리어런스가 40 ml/min 이하와 60 ml/min 이상인 두 그룹을 비교한 결과 신장질환이 출혈의 유의한 독립인자로 확인되었다(OR 3.32, 95% CI 1.25 -20.26).¹⁴⁾ 본 연구에서 가교치료를 단변량 분석에서는 유의하게 출혈을 증가시키는 것으로 확인되었으나 다변량 분석에서는 유의한 것으로 확인되지 않았으며, 이는 다양한 환자군이 포함된 후향적 연구의 한계 때문일 수 있어 향후 좀더 균일한 집단에서의 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 중등도 이상의 수술 위험도를 지닌 환자들의 수

술 전후 항혈전제의 관리와 가교치료 시행 양상, 가이드라인과의 일치도를 평가하였으며, 수술 후 합병증의 위험인자를 확인했다는 점에서 의의가 있다. 또한 중등도 이상의 위험이 예측되는 수술을 받는 환자에서 높은 뇌졸중과 주요 출혈의 발생률을 보여 이들 환자에서는 좀더 특이적인 수술 전후 항혈전제 사용 지침과 관리가 필요하며, 이를 위해서는 근거를 마련할 수 있는 전향적인 연구가 필요함을 시사한다. 그러나, 본 연구는 다음의 한계점을 가지고 있어 연구결과 해석 시 이를 고려해야 한다. 첫째, 단일 의료기관에서 시행한 연구이므로 국내 전체 상황을 반영하지 못했을 수 있다. 330여명을 포함하여 분석하였으나 다양한 항혈전요법과 수술의 차이 때문에 각각의 분석에 포함된 환자 수가 충분하지 않았다. 또한 후향적 연구라 기록이 미비한 점이나 불확실성이 있을 수 있는 한계가 있었다. 향후 대규모의 전향적 연구가 필요할 것이며 최근 점차 사용량이 증가하고 있는 dabigatran, rivaroxaban, apixaban과 같은 새로운 경구용 항응고제를 복용하는 환자군에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한 항혈소판제를 사용하는 환자들에게 비경구 항응고제 이외에 tirofiban 등의 항혈소판제를 가교치료를 사용하는 방법에 대해서도 추가적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

본 연구는 임상현장에서의 중등도 이상의 수술 위험도를 지닌 환자들에서 수술 전후 항혈전제 사용에 관한 실태조사를 통해 현재의 관행은 가이드라인과의 일치도가 높지 않으며, 상대적으로 높은 수술 후 뇌졸중 및 주요 출혈 발생률을 확인하였다. 또한 이들 환자군에서 신장질환은 수술 후 주요 출혈 합병증의 독립적인 위험인자임을 확인하였다. 이러한 결과에 근거할 때 중등도 이상의 위험도를 지닌 환자에서 가교치료를 포함한 최적의 수술기 전후 항혈전제 요법의 가이드라인을 확립하기 위해서는 국내 환자 대상으로 한 전향적인 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Park TH, Kim MK, Lee KB, *et al.* Population Attributable Risk of Major Risk Factors for Ischemic Stroke in the Korean Population. *Korean J Stroke* 2008;10:125-133.
2. Hong KS, Bang OY, Kang DW, *et al.* Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J Stroke* 2013;15(1): 2-20.
3. Mérie C, Køber L, Olsen PS, *et al.* Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities. *Stroke* 2012;43(1): 38-43.
4. Selim M. Perioperative Stroke. *N Engl J Med* 2007;356(7): 706-13.
5. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiol-*

- ogy 2011;114(6): 1289-96.
6. Bucarius J, Gummert JF, Borger MA, *et al.* Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75(2): 472-8.
 7. Dacey LJ, Likosky DS, Leavitt BJ, *et al.* Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79(2): 532-6; discussion 537.
 8. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, *et al.* 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(2 Suppl): e326S-e350S.
 9. Blacker DJ, Flemming KD, Wijdicks EF. Risk of ischemic stroke in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis undergoing surgical procedures. *Stroke* 2003;34(11): 2659-63.
 10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, *et al.* Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373(9): 823-33.
 11. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, *et al.* Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126(13): 1630-9.
 12. Rose AJ, Allen AL, Minichello T. Minichello. A Call to Reduce the Use of Bridging Anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(1): 64-7.
 13. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, *et al.* Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. *Stroke* 2011;42(9): 2509-14.
 14. Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Practice of bridging anticoagulation: guideline adherence and risk factors for bleeding. *Neth J Med* 2014;72(3): 157-64.