

항혈소판제 및 항응고제 사용 환자에서의 위장관내시경

울산대학교 의과대학 내과학교실

정 석 원

고령화 사회와 건강에 대한 관심의 증대로 위내시경 및 대장내시경 시술이 급격하게 증가하고 있다. 심방세동 또는 심부정맥 혈전증, 급성 관상동맥 증후군 환자에서 혈전 질환의 예방 혹은 스텐트 혈전 방지의 목적으로 항혈전제 (항응고제 및 항혈소판제, Table 1)를¹ 복용하는 환자에서 내시경 검사를 시행하는 경우도 많아지고 있어 시술 전 항응고제 및 항혈소판제제의 조절에 대해 충분히 이해하고 숙지하는 것이 필요하다.

본 론

1. 시술의 출혈 위험에 따른 분류

시술 종류에 따른 출혈 위험을 Table 2에 정리하였다.¹ 진단 목적의 내시경 검사는 저위험군에 속하지만 적지 않은 수의 환자에서 용종을 가지고 있기 때문에 내시경 의사는 최소 의도한 바와 달리 출혈 고위험 시술(용종절제술)을 하게 될 가능성이 있다. 그러므로 내시경 시술 전에 반드시 항혈전제를 어떻게 조절할지에 대한 문제와 출혈 및 혈전색전증의 위험에 대해 심장내과 또는 신경과 의사 및 환자와 충분한 상의를 하는 것이 필요하다.

2. 혈전색전증 위험에 따른 분류

혈전색전증 발생 위험이 있을 수 있는 경우를 Table 3에 정리하였다. Mechanical mitral valve 를 가지고 있는 경우, 인공 판막 수술을 시행한 환자가 심방 세동이 있는 경우, 정맥 혈전증 발병 3개월 이내는 고위험군으로 분류되며, mechanical aortic valve 또는 xenograft heart valve를 가지고 있는 경우, 심장 판막 질환없이 심방 세동만 있는 경우 등은 저위험군으로 분류된다. 그리고 drug eluting coronary artery stent를 넣은 후 12개월 이내 및 bare metal coronary stent를 넣은 후 1개월 이내에는 고위험군으로 분류된다.

3. 항혈소판제제

1) 아스피린

아스피린은 허혈성 심질환 치료의 표준이 되는 약제이다. 아스피린은 급성 심근경색의 사망률을 감소시키고, 급성 뇌혈관허혈의 사망률과 재발을 감소시키는데 효과적으로 알려져 있다. 그러나 아스피린을 복용함에도 불구하고 혈소판의 응고기전은 지속되므로 급성 관동맥 증후군을 겪은 환자들의 대부분은 P2Y₁₂ receptor 를 차단하는 clopidogrel 등과 같은 약제를 함께 복용하는 dual anti-platelet therapy (DAPT)를 받게 된다.²

용종절제술 등의 비교적 간단한 침습적 시술을 시행하는 경우에 아스피린의 단독 사용은 비교적 안전한 것으로 여겨지나 endoscopic submucosal dissection 또는 20 mm 이상의 큰 용종을 절제하는 경우엔 출혈의 위험이 높아서 주의를 요한다. 혈전 발생의 1차 예방의 목적으로 아스피린을 사용할 때 보다는 혈전 병력이 있는 환자에게 2차 예방으로 아스피린을 사용하다가 중단했을 때 뇌심혈관계 혈전 발생률이 매우 높으며 혈전 발생의 70% 정도가 아스피린 중단 후 7-10일에 발생한다.³ 2차 예방 목적으로 저용량 아스피린을 복용하고 비심장 수술 예정인 220명을 대상으로 시행한 연구에서 아스피린을 유지한 군 (1.8%)에 비해 위약군 (9%)에서 major cardiac event 발생률이 크게 증가한 반면, 출혈 위험은 양군 간에 차이가 없었다.⁴

내시경 시술에 의한 출혈은 내시경으로 지혈이 가능하지만, 혈전 발생에 의한 뇌경색이나 심장 허혈은 사망이나 중증의 영구 장애로 연결되는 경우가 많기 때문에, 2차 예방 목적으로 아스피린을 복용하는 환자의 경우에는 약제 중단에 대해 특히 주의를 기울여야 할 것이다.

2) Clopidogrel (Plavix®)

Clopidogrel은 adenosine diphosphate (ADP) 유발 혈소판 응

Table 1. Anti-thrombotic drugs

Drug class	Specific agents	Duration of action	Reversal (Urgent)
APAs	Aspirin	7-10 days	Can give platelets
	NSAIDs	Varies	Hold
	Dipyridamole (Persantin)	2-3 days	Hold
	Cilostazol (Pletal)	2 days	Hold
	Thienopyridine		Hold
	Clopidogrel (Plavix)	5-7 days	
	Prasugrel (Effient)	5-7 days	
	Ticlopidine (Ticlid)	10-14 days	
	Ticagrelor (Brilinta)	3-5 days	
	GPIIb/IIIa inhibitors		Hold (HD)
	Tirofiban (Aggrastat)	1-2 sec	
	Abciximab (Reopro)	24 hours	
	Eptifibatide (Integrilin)	4 hours	
	PAR-1 inhibitor		Hold
	Vorapaxar (Zontivity)	5-13 days	
Anticoagulants	Warfarin (Coumadin)	5 days	Vitamin K, PCC
	UFH	IV 2-6 hours SQ 12-24 hours	Protamine sulfate
	LMWH	24 hours	Protamine sulfate, consider rVIIa
	Enoxaparin (Lovenox)		
	Dalteparin (Fragmin)		
	Fondaparinux (Arixtra)	36-48 hours	Protamine sulfate, consider rVIIa
	Direct factor Xa inhibitor	48 hours	Charcoal
	Rivaroxaban (Xarelto)		
	Apixaban (Eliquis)		
	Edoxaban (Lixiana)		
	Direct thrombin inhibitor		Charcoal
	Oral		
	Dabigatran (Pradaxa)	48 hours	
	IV		
	Desirubin (Iprivask)		

NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; HD, hemodialysis; PCC, prothrombin complex concentrate; rVIIa, recombinant factor VIIa.

집을 억제한다. Clopidogrel과 아스피린을 함께 복용하면 아스피린 단독 사용의 경우보다 더 효과적으로 관상 동맥의 재협착을 예방한다고 알려져 있어 관상동맥 확장술 및 스텐트 삽입을 시행한 환자에서 아스피린 및 clopidogrel 의 이중요법(DAPT) 이 널리 사용되고 있다. 아스피린과 마찬가지로 clopidogrel 도 혈소판 응집을 비가역적으로 억제하므로 clopidogrel 중단 후에 5-7일이 지나고서야 혈소판의 기능이 회복된다.

3) 새로운 항혈소판제

(1) Prasugrel (Effient®) 과 ticagrelor (Brilinta®)

Clopidogrel 은 prodrug 이므로 간에서의 대사를 거쳐 약효

가 나타나므로 환자마다 반응이 다양하게 나타날 수 있다는 단점이 있다. 이러한 점을 보완하기 위해 새로운 항혈소판제재인 prasugrel과 ticagrelor가 개발되었다. Prasugrel은 clopidogrel과 같은 thienopyridine 계열이고 비가역적인 반면, ticagrelor는 가역적인 것이 특징이다. 출혈 위험이 높은 시술을 시행할 경우 이러한 약제들을 중단했을 경우에 보통 48시간 정도면 혈소판 기능이 회복되지만, 가능하다면 5일 정도 중단 후에 시술할 것을 권한다.

관상동맥에 drug eluting stent를 삽입한 경우에는 반드시 12개월간 아스피린과 P2Y12 수용체 차단제를 함께 복용하는 dual antiplatelet therapy (DAPT)를 해야 하는데, 이 기간동

안 출혈 위험이 높은 내시경 시술이 필요하다면 심장내과 전문의와 상의하여 P2Y12 수용체 차단제를 5일간 중단하고 아스피린은 유지해 볼 수 있다.

(2) Vorapaxar

Vorapaxar는 protease-activated receptor (PAR-1) 길항제로 thrombin 생성을 직접적으로 억제하는 새로운 계열의 항혈소판제이다. 심근경색 병력이 있는 환자에서 예방적으로 사용하지만 뇌혈관 출혈의 위험성이 있어 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 및 이전에 뇌출혈 병력이 있는 환자에서는 사용 해선 안된다. 이 약제에서 내시경 전 혹은 수술 전에 사용 연구는 현재까지 없으므로 반드시 심장내과 전문의와의 상의가 필요하다.

4. 항응고제

1) 와파린 (Warfarin)

1950년대에 개발된 와파린은 60여 년간 유일한 경구 항응고제였다. 비타민 K를 억제하여 응고인자의 생성을 억제하는 효과를 가지고 있으며, 응고인자 2, 7, 9 및 10번을 주로 억제한다. 출혈 저위험군에 속하는 내시경 시술 시에는 와파린을 지속하는 것이 권고되나, 시술 1주일 전에 INR이 치료 범위를 넘지 않는지 확인하는 것이 필요하다. 만일 INR이 치료 범위를 넘어 INR < 5인 경우 와파린 용량을 감소하여 치료 범위 내에 들도록 조절하고, INR이 5를 초과하는 경우엔 시술을 미루도록 한다. 출혈 고위험군에 속하는 시술인데 혈전 위험이 낮은 환자인 경우엔 와파린을 5일간 중단하고 시술 전에 INR 이 1.5 미만인지 확인하도록 한다. 시술 이후에는 시술 당일 밤에 다시 평소 용량의 와파린을 시작하고 1주일 후에 INR 이 치료 범위에 있는지 확인하도록 한다.

출혈 고위험군에 속하는 내시경 시술시 혈전 고위험 환자인 경우에는 와파린을 5일간 중단하면서 헤파린 (UFH 또는 LMWH) 을 bridge therapy 로 사용하는 것이 권고된다.

2) 새로운 항응고제 (Direct [or New or Novel] oral anticoagulants, DOAC or NOAC)

새로이 개발되어 사용되는 항응고제로는 직접적으로 thrombin을 억제하는 dabigatran (Pradaxa[®]), 응고인자 Xa 를 억제하는 rivaroxaban (Xarelto[®]), apixaban (Eliquis[®]), edoxaban (Lixiana[®]) 등이 있으며 비류마티스성 심방 세동 환자에서 뇌경색을 예방하거나 DVT 환자에서 폐색전증을 예방하는 목적으로 사용되고 있다. 이들 약제는 NOACs (non-vitamin K

Table 2. Procedure risk for bleeding

Higher-risk procedures	Low-risk procedures
Polypectomy	Diagnostic (EGD, colonoscopy, flexible sigmoidoscopy) including mucosal biopsy
Biliary or pancreatic sphincterotomy	ERCP with stent (biliary or pancreatic) placement or EPBD without sphincterotomy
Treatment of varices	Capsule endoscopy
PEG placement*	Push enteroscopy and
Therapeutic balloon-assisted enteroscopy	diagnostic balloon-assisted enteroscopy
EUS with FNA	EUS without FNA
Endoscopic hemostasis	Argon plasma coagulation
Tumor ablation	Barrett's ablation
Cystogastrostomy	
Ampullary resection	
Endoscopic mucosal resection (EMR)	
Endoscopic submucosal dissection (ESD)	
Pneumatic or bougie dilatation	
Percutaneous endoscopic jejunostomy (PEJ)	
PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; EUS, endoscopic ultrasonography; FNA, fine-needle aspiration; EGD, esophagogastroduodenoscopy; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EPBD, endoscopic papillary balloon dilatation.	

antagonist oral anticoagulants) 혹은 DOACs (direct oral anti-coagulants) 등으로 불리는데, 정도의 차이는 있지만 NOAC은 주로 신장에서 배설되므로 creatinine clearance 가 30 ml/min 미만인 경우와 metal heart valve prosthesis 환자들에게는 사용해서는 안된다.

와파린과 비교하여 DOACs 의 장점은 ① 용량 의존적으로 반응을 예측할 수 있고, ② 주기적 모니터링이 필요치 않으며, ③ 용량 조절의 필요성이 적고, ④ 음식이나 다른 약제와의 상호 작용이 없다는 점이다. 또한 뇌출혈을 비롯한 주요 출혈의 위험이 낮다.

출혈 저위험 시술을 시행할 경우, 시술 당일 아침에 DOAC를 복용하지 않도록 하고, 출혈 고위험 시술을 시행할 경우, 시술 48시간 전에 마지막 용량을 복용하도록 한다. DOACs 약제들은 와파린과 달리 복용 3시간 만에 항응고 효

Table 3. Risk stratification for control of antithrombotic drug based on the risk of thrombosis

High risk	Low risk
Prosthetic metal heart valve in mitral position	Prosthetic metal heart valve in aortic position
Prosthetic heart valve and atrial fibrillation	Xenograft heart valve
Atrial fibrillation and mitral stenosis	Atrial fibrillation without valvular disease
< 3 months after venous thromboembolism	> 3 months after venous thromboembolism
	Thrombophilia syndrome
Drug eluting coronary stents < 12 months	Ischemic heart disease without coronary stent
Bare metal coronary stents < 1 month	Cerebrovascular disease
	Peripheral vascular disease

과가 나타나기 때문에 폴립절제술과 같은 비교적 고위험 수술을 시행한 경우 DOACs 의 항응고 작용에 의한 출혈을 예방하기 위해 적어도 수술 24-48시간 이후에 약제를 복용할 것이 권고된다.

(1) Dabigatran (Pradaxa[®])

Dabigatran 은 하부위장관 출혈의 위험성이 높고 소화불량을 호소하는 경우가 많아서 위장관 질환이 있는 환자에게는 피하는 것이 좋다. 보통 복용 3시간에 혈장 농도가 가장 높으며 신장 기능이 저하된 환자 (CrCl < 30 mL/min) 에서는 사용해서는 안된다.

(2) Rivaroxaban (Xarelto[®])

직접 응고인자 Xa 를 경쟁적으로 억제하고 용량 의존적으로 항응고효과가 나타나며 흡수율이 매우 빠르다. 약 70%는 간에서 대사되나 간질환이 있는 환자에서도 사용할 수 있다. 약 30%는 신장에서 제거되므로 CrCl < 15 mL/min 의 환자에

서는 사용하지 않는다.

결 론

노령인구가 증가함에 따라 심뇌혈관계 혈전 위험이 있는 환자들의 수가 점점 증가하고 있어 내시경 시술 시에 항혈전제를 복용하는 환자들이 점점 증가하고 있다. 최근에는 다양한 항혈소판제 및 항응고제가 개발되어 내시경 의사들에도 이에 대해 잘 숙지할 필요가 있고, 시술 전 이들 약제의 중단 혹은 지속 여부는 환자 개개인의 출혈 및 혈전 위험을 잘 판단하여 심장내과 또는 신경과 전문의와 상의해서 결정하는 것이 바람직하다 하겠다.

References

1. Committee ASoP, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
2. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48:385-402.
3. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-74.
4. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104:305-12.