

# 고관절 골절 수술에서 수술 전 Enoxaparin 혈전 예방 요법 대 수술 후 Enoxaparin 혈전 예방 요법: 수술 전 Enoxaparin 사용은 안전한가?

문남훈 · 장재훈<sup>✉</sup> · 박진섭\* · 박기영 · 박용건

부산대학교병원 정형외과, \*순환기내과

## Preoperative Enoxaparin *versus* Postoperative Enoxaparin Thromboprophylaxis in Hip Fracture Surgery: Is Preoperative Enoxaparin Safe to Use?

Nam Hoon Moon, M.D., Jae-Hoon Jang, M.D.<sup>✉</sup>, Jin Sup Park, M.D.\*,  
Ki Young Park, M.D., and Young Gun Park, M.D.

Departments of Orthopaedic Surgery and \*Cardiology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of pre- and postoperative initiation of enoxaparin in treatment of hip fracture.

**Materials and Methods:** In this study, we enrolled 629 consecutive patients with hip fracture who Pusan National University Hospital between March 2009 and March 2014. Of these patients, 414 patients (65.8%) met the final inclusion criteria. Enoxaparin was administered subcutaneously at 40 mg once daily starting 48 hours after surgery in 156 patients (group A), and immediately after admission in 258 patients (group B). The incidence of symptomatic venous thromboembolism (VTE) and risk of bleeding during hospitalization period were compared between groups.

**Results:** The incidence of symptomatic VTE during the hospitalization period was 7.1% (11 patients) in group A and 5.4% (14 patients) in group B. No significant difference in the rate of symptomatic VTE was found between the groups (unadjusted odds ratio [OR], 0.756; 95% confidence interval [CI], 0.334–1.710; adjusted OR, 0.554; 95% CI, 0.212–1.449). The incidence of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism (including fatal and non-fatal) did not significantly differ between groups. However, fatal pulmonary thromboembolism developed in two cases in group A and one patient expired postoperatively due to pulmonary hemorrhage in group B. Major bleeding and all-cause death did not differ between groups.

**Conclusion:** Preoperative starting chemical thromboprophylaxis may be considered in the elderly patients with hip fracture who have risk factors for venous thromboembolism.

**Key words:** venous thromboembolism, hip fractures, low molecular weight heparin

Received April 7, 2016 Revised May 3, 2016 Accepted June 1, 2016

<sup>✉</sup>Correspondence to: Jae-Hoon Jang, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea

TEL: +82-51-240-7248 FAX: +82-51-247-8395 E-mail: ansskagns@daum.net

\*This research was supported by grant from Pusan National University Hospital, 2016.

## 서론

미국 흉부학회(American College of Chest Physicians, ACCP)의 정맥혈전색전증에 대한 9차 예방 지침 개정안에 따르면, 주요 정형외과 수술을 시행 받는 환자에서 정맥혈전색전증 예방을 위한

저분자량 헤파린(low-molecular-weight-heparin, LMWH)의 사용에 대한 내용과 관련하여 수술 전 12시간 이전 혹은 수술 후 12시간 이후에 사용할 것을 권장하고 있다.<sup>1)</sup> 그러나 상기 지침을 뒷받침하는 관련 보고들은 약물 예방 요법을 시작하는 시기에 대해서 수술 12시간 이전에 사용하는 것이 수술 12시간 이후에 시작하는 것에 비해 정맥혈전색전증을 예방하는 효과가 더 뛰어나지 않고, 수술 전에 약물 예방 요법을 시행할 경우 혈전색전증의 발생 빈도를 낮추어 주는 경향이 있기는 하지만 주요 출혈의 위험이 잠재적 이득에 비해서 더 크다고 결론 짓고 있다.<sup>2-5)</sup>

고관절 골절이 발생한 고령의 환자들은 높은 연령, 하지 골절, 부동(immobilization) 및 정형외과적 수술과 같은 혈전색전증의 발생에 대한 위험 요인을 수반하게 된다. 뿐만 아니라 다수의 환자가 여러 가지 내과적 질환을 동반하는 경우가 많아 수술 전후 혈전색전증의 발생에 매우 취약한 경향이 있다. 정맥혈전색전증에 대한 약물적 예방의 시작 시기와 관련된 몇몇 연구가 있지만, 이러한 연구들의 대부분은 수술 전에 보행이 가능한 환자들을 다수 포함하고 있다.<sup>6-8)</sup> 따라서 고관절 골절과 같이 수술 전부터 보행이 불가능한 환자에서 약물적 예방 시작 시기와 관련된 효과 및 안전성에 대한 비교 연구는 거의 없다.

저자들은 고관절 골절로 수술을 시행하는 고령 환자에서 정맥혈전색전증 예방과 관련된 현재까지의 연구 내용들을 바탕으로 수술 전에 시작하는 LMWH가 혈전색전증의 발생빈도를 유의한 수준으로 줄여줄 수 있을 것으로 가정하였다. 이 연구의 목적은 고령의 고관절 골절 환자를 대상으로 정맥혈전색전증에 대하여 수술 전과 수술 후에 시작하는 약물 예방 요법을 각각 시행하였을 때, 출혈 합병증과 혈전색전증의 발생 위험을 비교하고자 함이다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2009년 3월부터 2014년 3월까지 부산대학교병원에서 고관절 골절로 내원하였던 629명의 환자를 대상으로 하였다. 연구 포함 기준은 (1) 65세 이상 (2) 고관절 골절로 수술을 시행하였던 환자였다. 연구 배제 기준은 (1) 최근 출혈성 뇌졸중이나 위장관 출혈 병력이 있는 환자, (2) 고 에너지 손상, (3) 다발성 외상, (4) 개방적 골절, (5) 병적 골절, (6) 10만 개 미만의 저혈소판증(thrombocytopenia), (7) 크레아티닌이 높은 경우(serum creatinine >2.0 mg/dl), (8) 크레아티닌 여과율이 낮은 경우(Cr clearance < 30 ml/min)였다. 상기 연구 기준을 충족시키는 환자는 총 414명(65.8%)이었다. 환자들은 정맥혈전색전증에 대한 약물 예방 요법의 시작 시기에 따라서 두 군으로 구분하였다. 2009년 3월부터 2011년 6월까지 156명(37.7%)은 enoxaparin 40 mg을 피하로 하루 한 번씩 수술 후 48시간부터 시작하였다(A군). 2011년 7월부터 2014년 3월까지 258명(62.3%)은 enoxaparin 40 mg을 피하로 하루 한 번씩 입원과 동시에 수술 전부터 시작하였다(B군) (Fig. 1).

### 2. 혈전 예방 요법

모든 환자는 입원과 동시에 간헐적 압박 펌프와 압박 스타킹을 이용한 물리적 예방법을 적용하였으며, 입원기간 동안 유지하였다. Enoxaparin이 표준 약물 예방 약제로 사용되었다. A군은 enoxaparin 40 mg을 하루 한 번씩 수술 후 48시간부터 피하 주사하였으며 2011년 대한고관절학회의 고관절 골절 수술에 대한 정맥혈전색전증 예방 권고안에 따라서 평균 입원기간인 약 2주간(최단 7일, 최장 35일) 투여하였다.<sup>9)</sup> B군은 입원과 동시에 40 mg을

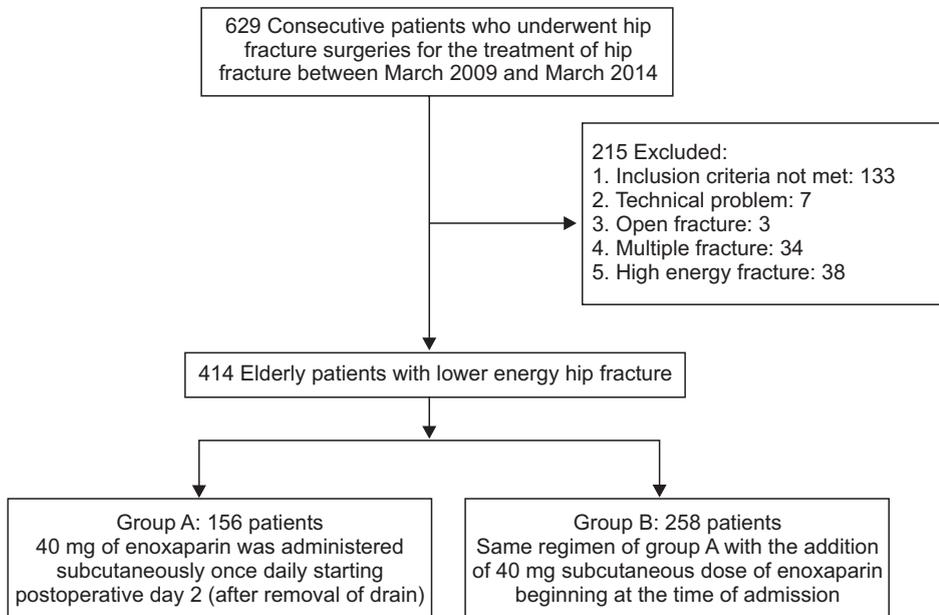


Figure 1. Flow chart of patient enrollment.

피하로 주사하고 수술 전 24시간에 중단한 후, 수술 후 48시간에 다시 시작하여 A군과 같은 방식으로 투여하였다(Fig. 1).

입원기간 동안 편측 하지 부종, 호흡곤란, 흉통과 같은 정맥혈전색전증 관련 증상이나 징후를 평가하였고, 관련증상이 있는 경우 심부정맥혈전증이나 폐색전증을 발견하기 위해서 전산화 단층 정맥 조영술을 시행하였다. 심부정맥혈전증이나 폐색전증이 확인되면, 21일간 rivaroxaban 15 mg을 경구 투여한 후 22일부터는 20 mg을 3개월간 사용하는 항응고요법을 시행하였다.<sup>10)</sup>

### 3. 정의 및 결과 측정

정맥혈전색전증은 심장내과 전문의와 영상의학과 전문의, 정형외과 전문의의 전산화 단층촬영 및 의무기록에 대한 확인 작업을 통해서 평가되었다. 주요 출혈(major bleeding)은 다음 한 가지 이상과 관련이 있는 출혈로 정의하였다. 1) 치명적인 출혈, 2) 주요 장기에 영향을 줄 수 있는 출혈, 3) 고관절 골절 수술 후 입원기간 중 2 g/dl 이상의 혈색소 저하가 있거나 2개 이상의 수혈이 필요한 출혈, 4) 진단과 치료를 위해 침습적 방법 혹은 영상의학적 중재술이 필요한 경우, 5) 순환기 계통의 부전을 초래하는 출혈. 경증 출혈(minor bleeding)은 주요 출혈로 분류되지는 않지만 환자에 의해 보고된 모든 출혈로 정의하였다.

본 연구의 1차 효능 결과 비교를 위해 증상을 나타내는 모든 혈전색전증의 빈도를 비교하였다. 1차 안전성 결과의 비교를 위해 주요 출혈과 사망을 초래한 모든 원인을 비교하였다. 2차 안전성 결과의 비교를 위해 경증 출혈, 수술 전 수혈이 필요한 경우, 술 중 수혈을 포함하여 수술 후 수혈량, 총 수혈량, 수술시간, 추정 출혈량, 수술 후 배액량을 비교하였다. 추정 출혈량은 술 중 배액관으로 모인 혈액의 양과 거즈에 묻어 나온 양을 임상적으로 마취과 의사가 추정한 estimated blood loss (EBL)를 참고하였다.

### 4. 통계 분석

모든 연속변수(나이, 체질량 지수, 수상일로부터 수술일까지의 시간, Parker 보행점수)들은 정규분포를 이루었으며, 두 군의 비교를 위해 independent Student t-test를 이용하여 통계적 유의성을 검증하였다. Pearson chi-square test를 범주형 변수(성별, 골절 부위, 30 kg/m<sup>2</sup> 이상의 체질량 지수, 혈전색전증의 과거력, 종양, American Surgical Association [ASA] class, 항응고제 사용 과거력, 항혈소판제제의 사용 과거력, 골절 분류, 수술 종류, 마취 방법) 비교를 위해서 사용하였다.

1차 효능 결과의 비교를 위해서 혈전색전증의 위험인자로 알려진 나이, 체중, 체질량 지수, ASA class, 수상 전 보행 점수, 혈전색전증의 과거력, 종양 과거력과 같은 임상적 변수들과 함께 multiple logistic regression model을 사용하여 분석하였다. 두 군 간의 차이를 확인하기 위해서 95% confidence interval (CI)과 위험도(risk ratio)를 계산하였다.

안전성 결과와 혈액학적 결과의 비교를 위해서 범주형 변수는 Pearson's chi-square test나 Fisher's exact test를 연속형 변수는 Student's t-test나 Mann-Whitney U-test를 사용하였다.

혈전색전증의 독립 예측 인자를 확인하기 위해서 multiple logistic regression model을 이용하였다. 모든 통계분석은 IBM SPSS Software Package ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, p값이 0.05 이하인 경우를 유의한 수준으로 하였다.

## 결 과

두 군에 속한 환자들의 통계적 특성은 Table 1에 기술하였다. 각 군의 통계적 데이터(수술 당시 나이, 성별, 골절 부위, 체질량 지수), 환자의 과거력(혈전색전증의 과거력, 수상 후 수술까지 시간, 종양 과거력, ASA class, 항혈전제 사용력, 항혈소판제제의 사용력, 수상 전 보행 점수), 골절 분류, 수술 및 마취 방법, 수술 시간은 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 1. 효능 및 안전성 결과

본 연구에서 모든 정맥혈전색전증은 전산화 단층 정맥 조영술에 의해서 확진되었다. 입원기간 동안 증상을 동반하는 혈전색전증의 발생은 A군에서 7.1% (11명), B군에서 5.4% (14명)였다. 증상을 동반하는 혈전색전증의 발생 빈도는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(unadjusted odds ratio [OR] 0.756, 95% CI 0.334-1.710; adjusted OR 0.554, 95% CI 0.212-1.449). 증상을 동반하는 심부정맥혈전증과 폐색전증의 발생 역시 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 2).

주요 출혈은 A군에서 2명(1.3%), B군에서 3명(1.2%)이었다. A군에서는 1예의 위장관 출혈과 수술부위 혈종 형성이 각각 1예씩 있었다. B군에서는 위장관 출혈, 폐출혈로 인한 대량 객혈, 수술 부위 혈종 형성이 각각 1예씩 있었다. 혈종 형성이 확인된 A군과 B군의 각각 1예에 대해서는 혈종 제거술을 시행하였다. 입원기간 동안 사망한 경우는 A군에서 3예(1.9%), B군에서 6예(2.3%)였다. A군 중 2예는 폐색전증으로 인하여 사망하였으며, 다른 1예는 패혈증으로 사망하였다. B군에서는 폐출혈로 인한 사망이 1예 있었다. 그러나 폐색전증으로 인한 사망은 없었으며, 폐렴으로 인한 호흡부전이 3예, 패혈증 1예, 심근경색이 1예였다. 주요 출혈 및 입원기간 중 사망한 빈도는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 3).

경증 출혈은 A군에서 7예(4.5%), B군에서 10예(3.9%)였다. 수술 전 수혈이 필요하였던 증례와 술 중 수혈을 포함한 수술 후 수혈이 필요한 증례 수는 A군에서 각각 27예(17.3%), 117예(75.0%), B군에서 54예(20.9%), 188예(72.9%)로 확인되었다. 평균 수혈량(packed red blood cell)은 A군에서 1.9 unit, B군에서 2.0 unit였다. 추정 출혈량은 A군이 275.0 ml, B군이 256.1 ml였다. 수술 후 배

Table 1. Patient Baseline Characteristics

| Characteristic                        | Group A (n=156)*      | Group B (n=258) <sup>†</sup> | p-value |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------|
| Age at surgery (yr)                   | 77.9±8.27 (65–96)     | 77.8±7.15 (65–99)            | 0.866   |
| Gender (male)                         | 43 (27.6)             | 85 (32.9)                    | 0.251   |
| Affected hip (right)                  | 77 (49.4)             | 136 (52.7)                   | 0.508   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 22.2±3.77 (14.2–36.3) | 21.8±3.52 (14.9–35.3)        | 0.334   |
| BMI >30 kg/m <sup>2</sup>             | 9 (5.8)               | 14 (5.4)                     | 0.883   |
| History of VTE                        | 7 (4.5)               | 13 (3.2)                     | 0.797   |
| Time from injury to surgery (d)       | 8.2±6.86 (1–56)       | 7.4±5.80 (1–45)              | 0.198   |
| Underlying cancer                     | 21 (13.5)             | 43 (16.7)                    | 0.382   |
| ASA classification                    |                       |                              | 0.105   |
| I                                     | 3 (1.9)               | 4 (1.6)                      |         |
| II                                    | 106 (67.9)            | 153 (59.3)                   |         |
| III                                   | 47 (30.1)             | 95 (36.8)                    |         |
| IV                                    | 0 (0)                 | 6 (2.3)                      |         |
| Anticoagulation                       |                       |                              | 0.829   |
| Aspirin                               | 37 (23.7)             | 63 (24.4)                    |         |
| Plavix                                | 6 (3.8)               | 9 (3.5)                      |         |
| Warfarin                              | 4 (2.6)               | 11 (4.3)                     |         |
| Aspirin+Plavix                        | 5 (3.2)               | 5 (1.2)                      |         |
| Parker's mobility score before injury | 7.0±1.62 (1–9)        | 6.7±1.69 (1–9)               | 0.066   |
| Type of fracture                      |                       |                              | 0.752   |
| Intertrochanteric                     | 78 (50.0)             | 138 (53.5)                   |         |
| Femoral neck                          | 76 (48.7)             | 116 (45.0)                   |         |
| Subtrochanteric                       | 2 (1.3)               | 4 (1.0)                      |         |
| Type of surgery                       |                       |                              | 0.202   |
| Hemiarthroplasty                      | 52 (33.3)             | 82 (31.8)                    |         |
| Total hip arthroplasty                | 19 (12.2)             | 19 (7.4)                     |         |
| Osteosynthesis                        | 85 (54.5)             | 157 (60.9)                   |         |
| Type of anesthesia                    |                       |                              | 0.539   |
| General                               | 120 (76.9)            | 191 (74.0)                   |         |
| Spinal                                | 25 (16.0)             | 52 (20.2)                    |         |
| Epidural                              | 11 (7.1)              | 15 (5.8)                     |         |
| Operative time (min)                  | 94.6±23.4 (30–200)    | 90.3±26.3 (30–220)           | 0.089   |

Values are presented as mean±standard deviation (range) or number (%). \*Postoperative enoxaparin. <sup>†</sup>Same regimen with the addition of preoperative enoxaparin. BMI, body mass index; VTE, venous thromboembolism; ASA, American Society of Anesthesiologists.

액량은 A군이 182.2 ml, B군이 175.0 ml였다. 2차 안전성 결과는 양 군 간의 유의한 차이가 없었다. 입원기간 중 프로트롬빈 시간 (prothrombin international normalized ratio), 헤모글로빈(hemoglobin), 헤마토크리트(hematocrit)의 변화는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

## 2. 입원 기간 중 혈전색전증의 예측인자

Multiple logistic regression 분석을 통한 입원기간 중 혈전색전증의 발생에 대한 예측인자는 30 kg/m<sup>2</sup> 이상의 체질량 지수, 중앙 과거력, 심부정맥혈전증의 과거력, 항응고제의 사용력, 수상 전 보행 점수가 낮은 경우로 확인되었다(Fig. 2).

**Table 2. Incidence of Symptomatic VTE during Hospitalization**

| Variable        | Group A (n=156)* | Group B (n=258) <sup>†</sup> | Unadjusted OR (95% CI) | p-value | Adjusted OR (95% CI) | p-value |
|-----------------|------------------|------------------------------|------------------------|---------|----------------------|---------|
| Symptomatic VTE | 11 (7.1)         | 14 (5.4)                     | 0.756 (0.334–1.710)    | 0.502   | 0.554 (0.212–1.449)  | 0.229   |
| Symptomatic DVT | 7 (4.5)          | 8 (3.1)                      | 0.681 (0.242–1.916)    | 0.467   | 0.551 (0.178–1.699)  | 0.299   |
| Symptomatic PE  | 4 (2.6)          | 6 (2.3)                      | 0.905 (0.251–3.258)    | 0.878   | 0.670 (0.132–3.395)  | 0.629   |
| Non-fatal PE    | 2 (1.3)          | 6 (2.3)                      | 1.833 (0.365–9.198)    | 0.461   | 1.673 (0.261–10.720) | 0.587   |
| Fatal PE        | 2 (1.3)          | 0 (0)                        | N/A                    | 0.995   | N/A                  | 0.991   |

Values are presented as number (%) or median (range). \*Postoperative enoxaparin. <sup>†</sup>Same regimen with the addition of preoperative enoxaparin. VTE, venous thromboembolism; OR, odds ratio; CI, confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; N/A, not available.

**Table 3. Safety Outcomes**

| Variable                        | Group A (n=156)*       | Group B (n=258) <sup>†</sup> | p-value |
|---------------------------------|------------------------|------------------------------|---------|
| Primary outcome                 |                        |                              |         |
| Major bleeding                  | 2 (1.3)                | 3 (1.2)                      | 1.000   |
| Death from any cause            | 3 (1.9)                | 6 (2.3)                      | 1.000   |
| Secondary outcomes              |                        |                              |         |
| Minor bleeding                  | 7 (4.5)                | 10 (3.9)                     | 0.761   |
| Preoperative transfusion        | 27 (17.3)              | 54 (20.9)                    | 0.375   |
| Postoperative transfusion       | 117 (75.0)             | 188 (72.9)                   | 0.633   |
| Mean units of total transfusion | 1.9±1.77 (0–9)         | 2.0±1.83 (0–11)              | 0.647   |
| Estimated blood loss (ml)       | 275.0±183.8 (10–1,000) | 256.1±184.9 (50–1,000)       | 0.313   |
| Postoperative drainage (ml)     | 182.2±143.8 (15–900)   | 175.0±139.5 (20–1,050)       | 0.616   |

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation (range). \*Postoperative enoxaparin. <sup>†</sup>Same regimen with the addition of preoperative enoxaparin.

**Table 4. Hematologic Trends**

| Variable                     | Group A (n=156)*      | Group B (n=258) <sup>†</sup> | p-value |
|------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------|
| Preoperative INR             | 1.08±0.26 (0.87–3.12) | 1.09±0.19 (0.87–3.12)        | 0.725   |
| Postoperative INR            | 1.07±0.11 (0.92–1.63) | 1.08±0.11 (0.91–3.51)        | 0.190   |
| Initial Hb level (g/dl)      | 11.5±1.72 (6.9–15.8)  | 11.2±1.71 (6.7–15.8)         | 0.115   |
| Preoperative Hb level (g/dl) | 10.7±1.60 (6.6–15.0)  | 10.5±1.45 (6.6–15.0)         | 0.260   |
| POD 1 day Hb level (g/dl)    | 10.3±1.25 (7.3–13.6)  | 10.2±1.27 (7.0–13.6)         | 0.512   |
| POD 5 days Hb level (g/dl)   | 10.5±1.12 (7.1–13.5)  | 10.4±1.30 (6.6–13.9)         | 0.569   |
| Initial Hct (%)              | 33.3±4.68 (20.6–46.8) | 32.7±4.89 (19.7–46.8)        | 0.200   |
| Preoperative Hct (%)         | 31.7±4.60 (20.0–44.9) | 31.3±4.22 (20.0–44.9)        | 0.286   |
| POD 1 day Hct (%)            | 30.6±3.64 (21.8–40.6) | 30.4±3.77 (21.8–40.6)        | 0.581   |
| POD 5 days Hct (%)           | 31.4±3.33 (21.6–40.4) | 31.0±3.85 (20.0–40.8)        | 0.260   |

Values are presented as mean±standard deviation (range). \*Postoperative enoxaparin. <sup>†</sup>Same regimen with the addition of preoperative enoxaparin. INR, international normalized ratio; Hb, hemoglobin; POD, postoperative day; Hct, hematocrit.

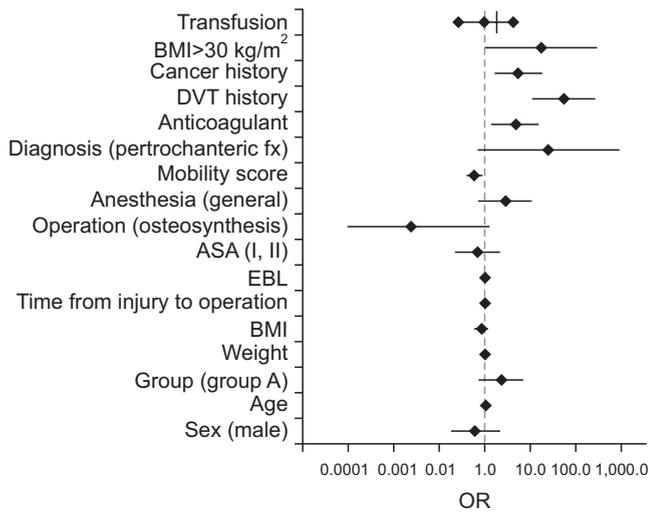


Figure 2. Independent risk factors for thromboembolism in patients with hip fractures. BMI, body mass index; DVT, deep vein thrombosis; fx, fracture; ASA, American Society of Anesthesiologists; EBL, estimated blood loss; Group A, postoperative enoxaparin; OR, odds ratio.

## 고찰

본 연구는 65세 이상의 고관절 골절 환자를 대상으로 수술 전부터 시작하는 enoxaparin을 이용한 약물 예방 요법의 효율성과 안전성을 수술 후부터 시작하는 약물 예방 요법과 비교분석하여 적절한 약물 예방 요법의 시작 시기를 알아보려 하였다. 저자들은 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법이 수술 후부터 시작하는 약물 예방 요법에 비해서 정맥혈전색전증 예방에 우수한 효과가 있음을 확인할 수는 없었지만, 수술 전부터 약물 요법을 시행한다고 하더라도 임상적으로 유의한 수준의 출혈 합병증이나 혈액학적 지표의 차이가 나타나지 않는다는 사실 또한 확인할 수 있었다.

많은 연구를 통해서 LMWH가 주요 정형외과 수술 후 발생하는 정맥혈전색전증을 예방하는 데 효과적이면서 안전한 약제임을 보고한 바가 있다.<sup>2,11-15)</sup> 이러한 연구의 상당 부분은 주요 정형외과 수술 그 자체 또는 수술과 관련된 부동(immobilization)이 혈전생성에 중요한 영향을 미칠 것이라는 데 기반을 두고 있다. 미국과 캐나다를 포함한 북미 지역에서는 정맥혈전색전증에 대한 예방 요법을 고려함에 있어 예방 효과 보다 출혈과 관련된 합병증에 비중을 두는 경향이 있다.<sup>16,17)</sup> Hull 등<sup>3)</sup>은 이중 맹검 무작위 비교 연구에서 delteparin을 이용하여 수술 전부터 약물 예방 요법을 시작하였을 때 혈전색전증의 발생빈도가 유의한 수준으로 감소하였지만, 출혈과 관련된 합병증 또한 유의한 수준으로 증가함을 보고한 바가 있다. 뿐만 아니라 Strebel 등<sup>2)</sup>의 보고에서는 수술 전부터 약물 예방 요법을 시행한다 하더라도 혈전색전증의 발생 빈도를 낮추어줄 수 있다는 확실한 증거가 없을 뿐만 아니라 수

술 후 주요 출혈 합병증의 발생 빈도가 증가한다고 하였다. 이러한 내용을 바탕으로 혈전색전증과 관련된 9차 ACCP 예방 지침에서도 수술 전 예방보다는 수술 후 예방이 더 나은 방법이라고 결론 짓고 있다.<sup>1)</sup>

약물 예방 요법의 시작 시기와 관련된 메타 분석과 기획 종설에는 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법과 수술 후부터 시작하는 약물 예방 요법 사이에 일관된 차이를 얻어내지 못하고 있으나 전반적으로 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법이 수술 후부터 시작하는 약물 예방 요법에 비해서 장점을 보여주지 못한다고 언급하고 있다.<sup>2,4,18)</sup> 그러나 상기 보고들의 연구 대상은 주요 정형외과 수술을 대상으로 하고 있음에도 불구하고, 고관절 관절염, 대퇴골두 무혈성괴사, 슬관절 관절염 환자와 같이 수술 전 보행이 가능한 다수의 환자들을 연구대상에 포함시키고 있다. 이러한 환자들은 고관절 골절 환자와 수술 전 상황에 있어 상당한 차이가 있다. 고관절 골절 환자들은 수상과 동시에 거동이 불가능하게 되고, 골절과 관련된 크고 작은 혈관 손상은 혈액 응고작용을 활성화시켜 과응고상태(hypercoagulation)를 초래하게 된다. 게다가 골절로 인한 부종과 혈관 손상은 정맥 순환을 억제하여 혈류 흐름의 변화를 초래하게 되어 소위 정맥혈전색전증을 유발하게 되는 Virchow's triad를 수술 전부터 충족시키게 된다. 뿐만 아니라 대다수의 고관절 골절 환자들은 고령이며, 다양한 내과적 질환을 동반하고 있다. 이러한 점은 혈전색전증의 고위험 인자들이므로, 결과적으로 고관절 골절 환자들은 수술 전부터 혈전색전증의 발생에 매우 취약할 수 밖에 없다. Smith 등<sup>19)</sup>은 24시간 이상 수술이 지연되는 대퇴골 및 고관절 골절 환자들을 대상으로 수술 전 도플러 초음파를 시행하였다. 이 연구에서 저자들은 수술 전부터 확인되는 심부정맥혈전증의 빈도가 14.5%에 달하며, 7일 이상 지연되는 경우 심부정맥혈전증의 발생빈도가 33.3%까지 증가함을 보고한 바가 있다. 그들은 이 연구를 통해서 고관절 골절 환자에서 수술이 지연되는 경우, 수술 전부터 정맥혈전색전증에 대한 평가를 적극적으로 할 필요가 있음을 강조하였다.

저자들은 이렇게 수술 전 정맥혈전색전증 발생의 취약성이 임상적으로 영향을 줄 가능성에 주목을 하였으며, 수술 전부터 약물 예방 요법을 시작할 경우 혈전색전증의 예방효과가 있고, 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법이 출혈 합병증을 증가시키지 않을 것이라고 가정하였다. 이러한 가정은 슬관절 및 고관절 인공관절 치환술을 시행한 환자에서 수술 12시간 전부터 LMWH를 이용한 약물 예방 요법을 시행한 후 효과와 안전성을 입증하였던 Hull 등<sup>4,5,18)</sup>의 보고를 기반으로 하였다.

저자들은 본 연구에서 증상을 나타내는 모든 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증)을 이용하여 1차 효율성 결과를 비교 분석하였으나, 양 군 간의 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 이러한 결과는 수술 전부터 enoxaparin을 사용한다 하더라도 증상을 동반하는 혈전색전증의 예방에 효과가 없음을 나타내는 결과로

받아들일 수 있다. 그러나 이것은 증상을 야기하는 혈전색전증의 빈도가 낮고, 서양인에 비해서 아시아, 특히 한국인의 발병 빈도가 높지 않아 유의한 결과를 얻기 위한 연구대상의 수가 적었기 때문이라고 생각한다. 이러한 결과에도 불구하고 저자들은 본 연구에서 수술 후부터 시작한 약물 요법군에서 두 명의 치명적인 폐색전증이 발생하였음에 주목하고 있다. 이는 발생빈도가 대단히 낮아서 통계적으로 유의한 차이가 없었을 뿐, 연구 대상이 늘어난다면 충분히 유의한 결과를 얻을 가능성이 있을 것으로 기대하고 있다.

1차 안전성 결과는 주요 출혈과 사망을 초래한 모든 원인을 이용하였고, 2차 안전성 결과는 경증 출혈, 수술 전 수혈이 필요한 증례 수, 수술 중 수혈을 포함하여 수술 후 수혈이 필요한 증례 수, 총 수혈량, 수술시간, 추정 출혈량(EBL), 수술 후 배액량을 이용하여 비교 분석을 하였으나 양 군 간의 유의한 차이를 확인할 수가 없었다. 저자들은 이러한 사실을 통해서 수술 전부터 약물 예방 요법을 시행한다고 하더라도 수술 24시간 이전에 약물을 사용을 중단한다면, 수술 전 약물 예방 요법으로 인한 출혈 합병증을 유의한 수준으로 증가시키지 않음을 확인할 수 있었다. 다만 경증 출혈 빈도, 수술 전 및 수술 후 수혈이 필요한 환자 수, 평균 수혈량, 추정 배액량 모두 enoxaparin을 술 전에 투여한 군에서 술 후에 투여한 군에 비해 통계적 유의성은 없었지만 다소 낮게 확인되었는데, 이것은 시간의 흐름에 따른 술자의 술기 향상, 마취과 및 임상외과의 수혈 처방에 대한 인식 변화 등과 연관되어 있을 가능성이 있으며, 술 전 enoxaparin이 출혈 경향을 줄일 수 있는 가능성으로 해석하기는 힘들 것 같다.

저자들은 치명적인 폐색전증의 발생빈도가 매우 낮다는 점을 감안하고, 이러한 치명적인 합병증을 예방하는 것이 궁극적인 약물 예방 요법의 목적이라고 가정한다면, 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법에서 1차 및 2차 안전성 결과가 양 군 간의 유의한 차이가 없었으므로, 수술 전부터 약물 예방 요법을 시작하는 것이 좋다고 생각한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 후향적으로 이루어진 연구이며, 둘째, 연구 대상이 상대적으로 적어 유의한 결과를 얻기가 힘들었다. 셋째, 치명적인 폐색전증의 발생빈도가 대단히 낮아 주어진 환자만을 대상으로 치명적인 폐색전증의 발생의 유의한 차이를 확인하기 힘들었다. 넷째, 증상이 있는 환자만을 대상으로 전산화 단층 정맥 조영술을 촬영하였기 때문에 증상이 없는 정맥혈전색전증에 대한 평가를 할 수 없었다. 다섯째, 수술방법에 따른 정맥혈전색전증 예방 효과와 출혈 위험성을 조사하지 못하였다.

## 결 론

본 연구에서 술 전부터 약물 예방 요법을 사용한다고 하더라도

출혈성 합병증 발생이 의미 있게 증가하지 않았다. 치명적인 폐색전증의 발생빈도가 대단히 낮지만 한 번 발생하는 경우 매우 치명적일 수 있고, 궁극적으로 약물 예방 요법을 시행하는 목적이 치명적인 폐색전증을 예방하는 것이라는 점을 감안한다면, 정맥혈전색전증의 위험인자를 동반하는 고령의 고관절 골절 환자에서는 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법을 고려할 필요가 있다고 생각한다.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

## REFERENCES

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e278S-325S.
2. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med*. 2002;162:1451-6.
3. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest*. 2003;124:379S-85S.
4. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2001;161:1952-60.
5. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al; The North American Fragmin Trial Investigators. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. *Arch Intern Med*. 2000;160:2199-207.
6. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants. *Thromb J*. 2011;9:17.
7. Hull RD, Pineo GF, Maclsaac S. Low-molecular-weight heparin prophylaxis: preoperative versus postoperative initiation

- in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res.* 2001;101:V155-62.
8. Lassen MR. Is the preoperative administration of enoxaparin 40mg necessary to optimally prevent the occurrence of venous thromboembolism after hip surgery? A subanalysis of two pooled randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2009;7:889-91.
  9. Park YS. Guideline for the prophylaxis of venous thromboembolism in hip surgery patients. *J Korean Orthop Assoc.* 2011;46:95-8.
  10. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
  11. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002;162:1833-40.
  12. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med.* 2001;345:1298-304.
  13. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med.* 2001;345:1305-10.
  14. Tsuchie H, Miyakoshi N, Nishi T, Abe H, Segawa T, Shimada Y. A case of incomplete atypical femoral fracture with histomorphometrical evidence of osteomalacia. *Acta Med Okayama.* 2015;69:59-63.
  15. Charters MA, Frisch NB, Wessell NM, Dobson C, Les CM, Silverton CD. Rivaroxaban versus enoxaparin for venous thromboembolism Prophylaxis after hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30:1277-80.
  16. Kearon C, Hirsh J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively. *Arch Intern Med.* 1995;155:366-72.
  17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:381S-453S.
  18. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med.* 1999;159:137-41.
  19. Smith EB, Parvizi J, Purtill JJ. Delayed surgery for patients with femur and hip fractures-risk of deep venous thrombosis. *J Trauma.* 2011;70:E113-6.

# 고관절 골절 수술에서 수술 전 Enoxaparin 혈전 예방 요법 대 수술 후 Enoxaparin 혈전 예방 요법: 수술 전 Enoxaparin 사용은 안전한가?

문남훈 · 장재훈<sup>✉</sup> · 박진섭\* · 박기영 · 박용건

부산대학교병원 정형외과, \*순환기내과

**목적:** 고관절 골절 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위해 수술 전 및 수술 후 시작한 enoxaparin 투여방법의 안전성과 유효성을 비교 분석하고자 한다.

**대상 및 방법:** 2009년 3월부터 2014년 3월까지 부산대학교병원에서 고관절 골절로 내원하였던 629명의 환자 중 연구 포함기준을 만족시키는 총 414명(65.8%)을 대상으로 하였다. 156명은 enoxaparin 40 mg을 수술 후 48시간부터 피하주사로 시작하였고(A군), 258명은 enoxaparin 40 mg을 수술 전부터 피하주사로 시작하였다(B군). 양 군에서 정맥혈전색전증의 발생 빈도와 입원 기간 중 출혈 위험성을 비교 분석하였다.

**결과:** 증상을 동반하는 정맥혈전색전증은 A군에서 7.1% (11명), B군에서 5.4% (14명)이었으며, 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 증상을 동반하는 심부정맥혈전증과 폐색전증의 발생 역시 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나, A군 중 2예는 폐색전증으로 인하여 사망하였고, B군 중 1예는 폐출혈로 사망하였다. 주요 출혈 및 입원 기간 중 사망 빈도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

**결론:** 혈전색전증의 위험인자를 동반하는 고령의 고관절 골절 환자에서는 수술 전부터 시작하는 약물 예방 요법을 고려해 볼 수 있다.

**색인단어:** 정맥혈전색전증, 고관절 골절, 저분자량 헤파린

접수일 2016년 4월 7일 수정일 2016년 5월 3일 게재확정일 2016년 6월 1일

<sup>✉</sup>책임저자 장재훈

49241, 부산시 서구 구덕로 179, 부산대학교병원 정형외과

TEL 051-240-7248, FAX 051-247-8395, E-mail ansskagns@daum.net

\*본 연구는 2016년 부산대학교병원의 임상연구비 지원을 받았음.