

수술 전후 관절염 환자의 약물 조절

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실 류마티스내과

이연아 · 홍승재 · 이상훈 · 양형인

= Abstract =

Perioperative Medication Management in Arthritic Patients

Yeon-Ah Lee, Seung-Jae Hong, Sang-Hoon Lee, Hyung-In Yang

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea*

As elderly population is growing rapidly, the number of patients with arthritis is also increasing. Because of the prolonged lifetime, arthritic patients become to have more chances to undergo surgical procedures. Many of these patients chronically receive medications such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroid, and various disease-modifying anti-rheumatic disease (DMARDs) including biologic agents. Decisions regarding withholding or modifying the regimens of these medications may be critical in the perioperative period to optimize surgical outcome. Consultation with a rheumatologist is recommended, but the surgeon also should be aware of these medications. This review article suggests a balanced perioperative medication management to minimize potential surgical complications and maintain disease control in arthritic patients.

Key Words: Perioperative period, Arthritis, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Disease-modifying anti-rheumatic disease, Corticosteroid

< 접수일 : 2008년 1월 6일, 심사통과일 : 2008년 3월 5일 >

※통신저자 : 홍 승 재

서울시 동대문구 회기동 1번지

경희대학교 경희의료원 류마티스내과

Tel : 02) 958-8200, Fax : 02) 968-1848, E-mail : hsj718@paran.com

서 론

관절염은 삶의 질을 결정하는 주요 만성 질환의 하나로 노인 인구의 증가와 더불어 그 중요성이 점차 강조되고 있다. 우리나라의 65세 이상 노령인구 비율은 2002년에 이미 7.9%를 넘어서는 등 인구의 노령화가 가속화되고 있으며 (1), 대부분 한가지 이상의 만성 질환을 앓고 있다 (2). 관절염은 45세 이상 우리나라 성인에서 가장 흔한 만성질환으로서 (3), 관절염에 이환된 환자들이 다양한 정형외과적 수술은 물론 여러가지 이유로 수술을 받게 되는 경우가 증가하고 있다. 수술을 앞둔 외과의들에게 환자가 장기간 복용해오던 약물을 적절하게 조절하는 것은 약물의 갑작스런 중단이나 불필요한 지속으로 초래될 수 있는 수술 후 문제점들을 예방하는 데 매우 중요한 문제라 하겠다.

관절염 환자들에게 가장 널리 사용되는 약물은 비스테로이드 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)이며, 류마티스 관절염 환자들의 경우 NSAIDs 외에도 다양한 항류마티스 약제와 스테로이드제를 장기간 복용하고 있는 경우가 많다. 이들 약제는 모두 수술 후 감염을 증가시키거나 상처 치유를 지연시킬 수 있는 가능성이 있는 것으로, 수술을 전후하여 약물을 어떻게 조절할 것인가는 종종 겪는 고민이지만, 정확한 지침이 없는 실정이다.

따라서, 본 중설에서는 관절염 환자에서 널리 사용되고 있으며, 수술 후 경과에 영향을 미칠 수 있는 약물들의 수술 전후 조절에 대하여 알아보고자 한다.

본 론

1. 비스테로이드 소염제(NSAIDs)

NSAIDs는 종류가 수십여 가지에 달하며, 소염, 진통, 해열 효과를 갖는 약물이다. NSAIDs는 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 통풍 관절염과 같은 염증성 관절염에서 널리 사용될 뿐 아니라, 염증 변화를 동반하거나 단순 진통제로 조절되지 않는 골관절염에서도 광범위하게 사용되고 있다.

1) NSAIDs의 cyclooxygenase 억제에 의한 혈소판 응

집 방해: NSAIDs는 cyclooxygenase (COX)를 억제함으로써 소염과 진통작용을 나타낸다. COX는 COX-1과 COX-2의 두 가지 이성체 효소(isozyme)로 분류되며, 체내에서 아라키돈산(arachidonic acid)을 프로스타글란딘(prostaglandins, PGs)과 트롬복산(thromboxane)으로 전환시킨다 (4,5). COX-1은 생체조직에서 일정 수준으로 발현되어 신기능, 위장관 점막의 혈류량, 혈소판 응집력 등 정상적인 생리활성을 유지하는데 필요한 PGs 생성에 관여하는 반면, COX-2는 정상조직에서는 발현 정도가 매우 낮으나, 염증이나 종양 등에 의해 일시적으로 빠르게 발현되며, 염증 반응에서 중요한 역할을 담당한다 (6). 선택적 COX-2 억제제를 제외한 대부분의 NSAIDs는 COX-1과 COX-2 모두를 다양한 정도로 억제하므로, COX-1의 억제로 인해 위장관 부작용과 신기능 저하 등의 부작용이 있을 수 있으며, 혈소판 유래 트롬복산 A2 (TXA2)의 형성을 차단하여 혈소판 응집을 억제한다 (7).

따라서, 수술 전 비선택적 NSAIDs의 사용은 혈소판 응집을 방해하고, 출혈시간(bleeding time)을 지연시키므로 (8), 수술 중 출혈량을 증가시킬 수 있다 (9,10). 또한, 수술 이후 위장관 출혈이나, 신 기능 혹은 간 기능의 저하, 심혈관계 안정성 등이 문제될 수 있으며, 특히 고령의 환자일수록 부작용의 우려가 크다 (11). 반면, 선택적 COX-2 억제제나 스테로이드제는 COX-2만을 억제하므로, 혈소판 응집에 대한 영향이 없어 수술시 실혈량의 증가와는 무관하다고 할 수 있다 (7,12).

2) 권장되는 수술 전 NSAIDs 중단 기간: 아스피린은 NSAIDs의 원형 약물이었으나, 현재는 주로 성인에서 심혈관 질환을 예방하기 위해 항혈소판 제제로서 사용되며, 혈소판을 아세틸화하여 비가역적으로 억제한다 (13). 정상적 혈소판의 수명은 10일 정도이므로 아세틸화된 혈소판이 제거되고 새로운 혈소판으로 대체되기까지는 7~12일 정도가 소요된다 (13). 반면, 비선택적 NSAIDs는 혈중에 존재하는 동안만 가역적으로 COX-1을 억제하여 혈소판 응집을 방해한다 (7,8). 따라서, 일반적으로 아스피린은 수술 7~10일 전 중단하고, NSAIDs는 반감기의 3~5배 기간 동안 중단하는 것이 권장된다 (9,10).

다음은(표 1) 흔히 쓰이는 NSAIDs의 반감기를 나타낸 것으로 비교적 짧은 반감기를 가진 ibuprofen,

Table 1. Half-life of commonly used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Short acting (half life < 6 hrs)		Long acting (half life > 12 hrs)	
NSAIDs	Half life (hrs)	NSAIDs	Half life (hrs)
Ibuprofen	1.6 ~ 1.9	Celecoxib	11
Ketoprofen	1.8	Sulindac	14
Diclofenac	2	Naproxen	12 ~ 15
Indomethacin	4.5	Nabumeton	24 ~ 29
Etodolac	6 ~ 7	Piroxicam	30

hrs: hours

diclofenac 등은 수술 1~2일 전에 중단하고, 좀 더 긴 반감기를 가진 naproxen이나 piroxicam 등의 제제는 수술 3~6일전에 중단하면 된다. 수술 전 소염작용이 필요한 환자라면, 짧은 반감기를 가진 NSAIDs로 대체할 수 있다 (12). 선택적 COX-2 억제제는 혈소판에 대한 영향이 없으므로 수술 중 과다 출혈을 예방하기 위해 굳이 중단할 필요는 없으나, 수술 후 신기능과 간기능, 심혈관 질환 등을 고려해야 한다 (14).

류마티스관절염 환자와 같이 수술 직후에도 소염과 진통 효과가 모두 필요한 경우에는 충분한 상처치유가 이루어질 때까지 아세트아미노펜이나 narcotic과 같은 단순 진통제와 저용량 스테로이드제로 조절할 수 있다. 수술 후 지연성 출혈이 우려되는 큰 수술인 경우, NSAIDs는 환자의 상황에 따라 7~14일 후 다시 시작할 수 있다.

2. 스테로이드제(Corticosteroids)

류마티스관절염과 같이 염증반응을 줄이기 위하여 스테로이드제를 상당기간 사용해온 경우에는 수술 전 스테로이드 용량의 적절한 조절이 매우 중요하다. 과량의 스테로이드제는 면역억제를 가져올 수 있으며, 단백질 분해를 촉진함으로써 골 유합과 창상 치유를 방해할 수 있다. 반면, 스테로이드 용량이 부족해지면 질병의 급성악화(disease flare)와 드물게는 부신피질 기능저하로 인한 다양한 부작용을 경험할 수 있다 (15). 따라서, 만성적으로 스테로이드제를 복용하고 있던 환자의 경우, 수술 전에는 면역억

제를 최소화할 수 있도록 효과적이면서도 가능한 최소 용량만을 사용하도록 하고, 수술을 전후해서 적절한 조절이 필요하다.

1) 스트레스 상황에서 코티솔 분비: 급성 신체적, 정신적 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)을 활성화하여 혈중 부신피질 자극호르몬(ACTH)과 코르티솔(cortisol) 농도를 증가시킨다. 수술은 HPA axis를 활성화하는 가장 강력한 자극원 중 하나로 혈중 ACTH 농도는 절개할 때와 수술 중에 증가하며, 마취를 깨울 때, 삽관된 튜브를 제거할 때와 수술 직후 통증에 반응할 때 가장 강력한 분비가 일어나게 된다 (16).

수술 받는 환자들의 코르티솔 분비는 현재 복용 중인 약물, 나이, 동반 질환 등에 따라 상당한 차이를 보이게 된다. 일반적으로 코르티솔 분비량은 정상적 상황에서 하루 10~12 mg정도이고, 중등도 스트레스 상황에서는 하루 25~50 mg, 큰 수술과 같은 심한 스트레스 상황에서는 하루 75~150 mg으로 증가하며, 스트레스 후 24~48시간 내에 기저수준으로 회복된다 (16). 극심한 스트레스 상황에는 하루 200~500 mg까지 분비가 상승할 수 있으나, 수술 후 24시간 동안 코르티솔 분비가 200 mg/day 이상인 경우는 매우 드물다 (17). 따라서, 부신 기능저하가 있는 환자에게는 수술 당일 hydrocortisone 25~150 mg/day을 스트레스 용량으로 정주하고, 수술 후 1~2일에 걸쳐 이전 용량으로 줄여나가도록 한다.

2) 스테로이드제 사용이 부신기능에 미치는 영향: 만성적인 스테로이드제 사용은 HPA axis를 억제하고, 부신피질 위축과 코르티솔 분비역량을 감소시키므로, 수술과 같은 스트레스 상황에서 부신이 적절히 반응하지 못하게 할 수 있다. 하루 5 mg 미만의 프레드니손 투여가 HPA axis를 억제하는 경우는 매우 드물지만, 그 이상의 용량은 다양한 정도로 HPA axis를 억제할 수 있다 (18,19). HPA axis의 억제 정도는 나이, 성별, 용량, 치료기간과 반드시 일치하지는 않으며, 이러한 다양성은 아마도 당질 코르티코이드 대사율과 관련이 있을 것으로 추정된다 (18,19).

스테로이드 투여기간이 3주 미만인 경우, 하루 5 mg 미만의 프레드니손 혹은 이와 상응 용량의 스테로이드를 아침에 투여 받은 경우, 격일로 스테로이드를 투

여 받은 경우에는 HPA axis 억제 가능성이 낮다고 생각할 수 있다. 반대로, 하루 20 mg 이상의 prednisone 또는 이와 상응 용량의 스테로이드제를 3주 이상 투여 받은 환자이거나, 임상적으로 쿠싱 증후군이 있는 환자에서는 부신피질 기능이 저하되었을 가능성이 높다. 이와 달리 판단이 모호한 경우에는 HPA axis 평가 검사가 필요하다.

3) 부신피질 기능평가(신속 ACTH 자극 검사): 외인성 스테로이드제에 의한 부신피질 기능저하가 완전히 회복되기까지는 1년 정도가 소요된다 (20,21). 이를 근거로 수술 전 6~12개월 이내에 5 mg/day 이상의 프레드니손을 1주 이상 사용한 경력이 있는 환자라면 모두 수술 전 스트레스 용량의 스테로이드가 필요하다고 과거에 주장되었지만, 현재 이는 더 이상 추천되지 않는다.

HPA axis 상태가 불분명한 환자에서는 응급수술이 아니라면, 수술 전 신속 ACTH 자극시험을 시행하여 부신피질 기능을 평가하는 것이 권장된다. 신속 ACTH 자극시험은 합성 ACTH (tetracosactrin, Synacthen) 250 µg 1 앰플을 정맥 혹은 근육 주사하고, 주사 전과 주사 후 30분 혹은 60분에 채혈하여 혈청 코르티솔을 측정하며, 하루 중 어느 때라도 시행 가능하다. ACTH 자극에 반응하여 분비된 혈청 코르티솔이 절대치 18 µg/dL 이상이거나, 기저치보다 7 µg/dL 이상(기저치의 2배 이상) 증가하면 정상이라고 판정한다(표 2)(22). 정상 반응인 경우, 부신 피질이 ACTH 자극을 충분히 받고 있고, 수술 스트레스에 적절히 반응할 수 있다고 판단하며, 수술 전 추가적인 스테로이드 투여는 권장되지 않는다.

한편, 최근에는 신속 ACTH 검사가 부신피질 기능저하를 실제 발생을 보다 과대 진단하게 한다는 보고도 있다. 검사상 HPA axis 저하가 있어도 수술 시

스트레스에 적절히 반응할 수 있다는 주장인데, Bromberg 등은 40명의 신이식 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 패혈증, 수술 등 주요 스트레스 상황에서 스테로이드를 기저 용량만(5~10 mg/d) 유지하고 스트레스 용량으로 증량하지 않았는데도 부신피질 기능저하의 임상적 증거가 나타나지 않았다고 하였다 (23).

4) 수술 전 스테로이드제 투여: 임상연구 결과를 바탕으로 일부는 스테로이드 장기복용 환자에서 수술 시 추가적 스테로이드 없이 평소 용량만을 투여해도 부신피질 기능저하 증상은 나타나지 않는다고 주장한다 (24). 그러나, 발생 가능성이 낮더라도 일단 부신피질 기능저하가 발생하면, 스트레스 용량의 스테로이드 투여로 인하여 가능한 부작용에 비해, 더 큰 어려움에 직면하게 된다. 그러므로, 앞서 기술한 바와 같이 부신피질 기능저하 가능성이 높은 환자이거나, 신속 ACTH 검사 결과 HPA axis 저하가 확인된 환자인 경우에는 수술 전부터 수술 후 24~48시간 동안 스트레스 용량의 hydrocortisone 혹은 methylprednisolone의 정맥투여가 바람직하다.

수술 시 보충하는 스테로이드 투여 용량은 수술의 종류와 기간에 따른 스트레스 수준을 고려하여 결정한다(표 3). 관절경 수술로 십자인대를 봉합하는 것과 같은 중등도 스트레스 수술에서는 hydrocortisone 50~75 mg을 수술 당일 사용하고, 이보다 더 복잡하거나 큰 수술에서는 하루 100~150 mg의 hydrocortisone을 수술 당일 사용한다.

3. 항류마티스 약제들(Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMRADs)

류마티스관절염이나, 강직성척추염과 같은 면역학적인 원인에 의해 발생하는 관절염의 경우에는 여러 항 류마티스 약제를 병합 사용하고 있는 경우가 많다. 이들 약물들은 약한 면역억제 효과를 지니지만, 수술 전후 감염을 증가시킨다는 뚜렷한 증거가 없고, 대부분 중단 없이 사용할 수 있다.

1) Methotrexate (MTX): MTX는 오래 지속되는 효과와 내약성 등으로 가장 널리 사용되고 있는 항 류마티스 약제이며, 류마티스 관절염 치료의 근간이다 (25). MTX로 염증 반응이 조절 되던 환자가 MTX를 중단하게 되면, 대부분 4주 이내에 증상 악화를 경

Table 2. Normal response of rapid ACTH stimulation test

	Serum cortisol 30 min or 60 min after ACTH injection
Stimulated cortisol level	>18 µg/dL (>500 nmol/L)
Minimal increment of cortisol	>7 µg/dL (>200 nmol/L) above baseline

Table 3. Recommended supplemental corticosteroid according to the stress levels

Medical or surgical stress	Glucocorticoid dose
Minor	25 mg hydrocortisone or
Inguinal hernia repair	5 mg methylprednisolone
Carpal tunnel release	intravenously on day of
Knee arthroscopy	procedure only
Colonoscopy	
Mild febrile illness	
Mild to moderate nausea	
/vomiting	
Moderate	50~75 mg hydrocortisone or
Open cholecystectomy	10~15 mg
Hemicolectomy	methylprednisolone
Arthroplasty	intravenously on day
Significant febrile illness	of procedure.
Pneumonia	Taper quickly over
	1~2 days to usual dose
Severe	100~150 mg
Major cardiothoracic	hydrocortisone or 20~30 mg
surgery	methylprednisolone
Multiple trauma	intravenously on day
Revision arthroplasty	of procedure.
Multiple level	Taper quickly over
spinal fusion	1~2 days to usual dose
Whipple procedure	
Liver resection	
Pancreatitis	
Critically ill	50 mg hydrocortisone
Septic shock	intravenously every six
Sepsis induced	hours with 50 μ g
hypotension	fludrocortisone
	daily for 7 days

험하게 된다 (26). 이것은 수술 후 관절 통증과 부종, 경직으로 이어지고, 재활 훈련을 어렵게 하는 결과를 낳을 수 있다. 수술 전후 MTX 사용을 지속할 때 가장 우려되는 것은 감염을 증가에 대한 두려움 일 것이다. 과거 발표에서는 수술 전후 MTX 사용을 지속한 환자에서 중단한 사람보다 수술 후 합병증이 많이 발생하여 (27,28), 수술 전 MTX 사용을 중단해야 한다고 주장하였다. 그러나, 이후 다른 연구들은 MTX가 수술 후 합병증 증가와 무관할 뿐 아니라 오히려 수술 후 증상 악화를 낮췄다고 결론지었다

(29-31).

따라서, 지금까지의 보고들을 종합해 볼 때 MTX는 몇 가지 예외적인 상황을 제외하고 수술기간 동안 투여를 지속하는 것이 권장된다. 다만, 환자가 고령인 경우, 신기능 저하를 갖는 경우, 조절되지 않는 당뇨병 환자인 경우, 알코올 중독인 경우, 간질환 혹은 폐질환을 갖고 있는 경우, 하루 프레드니손 10 mg 이상에 해당하는 스테로이드제 복용을 하고 있는 경우 등의 위험인자를 갖고 있다면 수술을 앞둔 주와 수술이 있는 주의 MTX는 복용을 중단하는 것이 좋다 (12,32).

2) Leflunomide (Arava®): 레플루노마이드는 피리미딘 합성 저해제로 비교적 최근에 류마티스 치료에 도입되어 수술 후 합병증에 관한 객관적 자료가 적다. 외국 문헌에 따르면 가벼운 수술에서는 사용을 지속하고, 중등도 이상의 수술에서는 수술 1~2일 전에 사용을 중단하라는 권고와 (33) 긴 반감기를 고려하여 2주전에 중단하라 (12)는 권고가 있다. 전자의 경우, 레플루노마이드의 반감기는 2주 이상이므로 그 약효가 수술기간 동안 지속될 것이지만, 수술 후 사용되는 항생제나 마약성 진통제들과의 약물 상호작용을 피함으로써 구역, 구토와 같은 급성 부작용을 줄이는데 목적이 있다. 사용을 중단한 레플루노마이드는 수술 3일 정도 경과 후에 사용을 재개한다.

3) Sulfasalazine, Azathioprine, and Hydroxychloroquine: 이들 약물 역시 수술 전후 사용에 관한 임상연구나 자료가 많지 않지만, 독성과 신기능에 대한 영향을 고려해서 수술 전 잠시 중단하는 게 좋다고 추천된다. Sulfasalazine, azathioprine 등은 신장배설이 주된 제거 경로이고 비교적 짧은 반감기를 갖기 때문에 수술 하루 전 중단하였다가 수술 3일 뒤부터 사용을 재개한다 (12). Hydroxychloroquine은 안정성이 매우 우수한 약물로 현재까지의 문헌으로는 수술 후 사용되는 약물들과의 상호 작용도 적어 수술 전후 중단 없이 계속 사용할 수 있다 (12).

4. 생물학적 제제(Biologic agents)

1) TNF-alpha inhibitors: 수술 전후 TNF- α 억제제 사용에 대한 자료가 제한적이기 때문에 아직까지는 수술 전 생물학적 제제 사용에 관한 명확한 지침이

없는 실정이다 (12,30). 한 보고에서, 발목 관절과 족부 수술을 받은 31명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 10개월 정도 전향적 추적관찰 후 TNF- α 억제제 사용 유무에 따라 상처 치유와 감염 등의 합병증 발생에 대하여 비교하였다 (34). 이들의 합병증 발생률에는 차이가 없었으며, 따라서 수술 전 TNF- α 억제제 사용을 지속해도 된다고 결론 지었다. 그러나, 최근 정형외과적 수술을 받은 91명의 류마티스관절염 환자들의 예를 후향적으로 분석한 Giles 등의 보고에 의하면, 이들 중 35명(39%)은 TNF- α 억제제를 사용하고 있었는데, TNF- α 억제제를 사용하지 않았던 환자들에 비해 수술 후 감염이 더 많이 발생했다고(OR 4.6, 95% CI 1.1~21.9) 하였다 (35). 이상의 제한된 보고들을 토대로 현재까지는 수술 전후 일정기간 TNF- α 억제제의 중단이 권고되고 있다. 각 약제의 반감기를 고려하여 etanercept (Enbrel[®])의 경우 최소 수술 1주전에 중단하고, infliximab (Remicade[®])과 adalimumab (Humira[®])은 마지막 투여 후 수술까지 투여 간격만큼의 시간차를 둔다. 이들 약제의 사용은 수술 후 최소 10~14일이 경과하고, 상처가 깨끗이 회복된 후에 재개해야 한다 (12,33).

2) Rituximab (MabThera[®]): 리툭시맵 또한 수술 전 사용에 대한 지침은 없으나 긴 반감기(평균 4~5일)를 고려하여 수술 전후 2~3주 동안 사용중단이 권장된다 (12).

5. 항응고제(Anticoagulant)

항응고제의 잘 알려진 적응증으로는 심방세동, 정맥 혹은 폐동맥 혈전색전증, 심판막 질환, 기계판막을 갖고 있는 경우 등이 있으며, 심혈관 질환의 유병 인구가 증가함에 따라 이를 복용하는 환자들이 수술을 받게 되는 경우가 증가하고 있다.

와파린은 자주 처방되는 경구용 항응고제로 비타민 K의 대사작용을 경쟁적으로 억제시켜 항응고 작용을 나타낸다. 경구용 항응고제 치료를 시행할 때 프로트롬빈 시간을 목표치로 설정하는데, 대부분의 질환에서는 INR (international normalized ratio) 2.5를 목표로 하며, 심장 판막 질환 등에서는 INR 3.5를 목표로 한다 (36).

와파린의 복용 지속은 수술에 따른 출혈 위험을 증가시키며, 중단한 이후 항응고 효과가 사라지는

데는 수일이 걸리므로 응급 수술을 지연시킬 수 있다. 한편, 항응고제를 갑자기 중단하면 반동적으로 응고 경향이 증가하게 되며 (37), 혈전색전증의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서, 와파린을 복용하는 환자가 수술을 받게 될 때 이의 중단 여부는 항응고요법의 적응 질환과 수술 범위에 따라 결정한다.

1) 혈전 위험도: 수술 전 와파린 복용 중단에 따른 위험은 적응 질환마다 차이가 있으며, 예방 목적으로 사용하는 경우보다 최근에 발생한 혈전 혹은 색전증의 치료목적으로 사용하는 경우의 위험이 더 크다. 특히, 정맥 혹은 폐의 혈전색전증은 발생 후 한 달 이내에 재발 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 예방 목적의 항응고 요법을 시행한 경우, 수술 전 와파린 중단후 INR 1.5 정도를 유지하면 혈전 위험이 크게 증가하지는 않지만, 기계판막을 가지고 있는 경우에는 수술 전에도 2.0 정도를 유지해야 한다.

2) 수술 범위와 출혈 위험도: 항응고 요법을 받는 환자의 수술시 출혈 위험은 환자의 나이, 수술 종류, 항응고 요법의 강도, 다른 약제의 병용 등에 영향을 받는다. 출혈위험이 낮은 관절천자, 백내장 수술, 관상동맥 조영술과 같은 시술은 대부분 항응고제의 중단 없이 안전하게 시행할 수 있다 (38). 발치 등의 치과 치료 또한 INR이 치료 범위(therapeutic range)를 넘어서지 않는다면 대개 큰 문제 없이 시행할 수 있으며, 발치 후 tranexamic acid 혹은 aminocaproic acid 등의 구강 세척제를 사용하는 것도 국소 지혈에 도움이 된다 (39). 피부 절개나 창상 봉합 등 피부과 혹은 성형외과 영역의 소수술(minor surgery)에서 INR 2.5~3.0 정도는 수술 시행에 문제가 되지 않는다 (40). 그러나, 좀 더 복잡한 수술에서는 수술 전 와파린 중단이 필요하며, 중단기간 동안 헤파린으로 전환하여 투여하는 것이 필요하다. 이러한 조치는 환자의 항응고 치료 중단시기를 줄이며, 혈전색전증의 위험을 최소화하는 의의가 있다.

3) 와파린 중단과 헤파린 사용: INR 2.0 이하면 대부분의 수술을 안전하게 시행할 수 있는데, 와파린 중단 후 INR이 2.0 이하로 감소되는 데는 수일의 시간이 소요된다. 따라서, INR 2.0~3.0으로 유지하던 환자의 INR을 1.5~2.0 정도로 낮추려면 수술 3~4일 전에는 와파린 복용을 중단해야 하며, INR을 3.0 이상으로 유지하던 환자의 경우에는 좀 더 일찍 중

단해야 한다 (41). 응급 수술로 인해 항응고 효과의 신속한 제거가 필요하다면 비타민 K를 0.5~1.0 mg 정맥 주사한다.

반복적인 정맥 혈전증과 같은 고위험 환자는 와파린 중단기간 동안 비분절 헤파린(unfractionated heparin) 또는 저분자량 헤파린(low molecular heparin)으로 대체하여 사용해야한다 (42). 비분절 헤파린은 정맥 주사로 사용하므로 입원이 필요하고, aPTT (activated partial thromboplastin time)를 모니터링하며 치료용량으로 유지하다가 수술 6시간 전에 중단한다. Enoxaparin이나 dalteparin과 같은 저분자량 헤파린의 경우 피하로 주사하며, aPTT 모니터링이 필요하지 않아 사용이 간편하다. 이들은 수술 12시간 전 또는 되도록 24시간 전에 중단하는 것이 권장된다 (43).

수술 전 중단한 와파린을 다시 시작할 때 원래의 항응고 효과에 도달할 때까지는 수일의 시간이 소요된다는 것을 고려해야 한다. 그러므로, 수술 후 출혈 증거가 없다면, 12시간 뒤 헤파린 사용을 재개하며 와파린 사용 후 INR 2.0이상에 도달할 때까지 사용한다.

결 론

수술을 앞둔 관절염 환자가 오랜 기간 꾸준히 복용해 오던 약물을 적절하게 조절하는 것은 수술 결과를 최적화하는데 필수적이다. 이를 위하여 수술을 맡은 외과의사와 류마티스 내과의사의 수술 전 상호의견 교환과 자문이 매우 중요하다고 하겠다. 수술 전 최적의 시기에 NSAIDs를 중단하는 것은 환자의 불편을 덜고, 과다 출혈, 위장관 부작용 등 수술 후 가능한 문제 위험을 최소화할 수 있다. 스테로이드제의 조절은 수술의 범위와 종류에 따라 결정해야 하며, 수술 전 계획에 반드시 포함시켜야 한다. 항류마티스 약제 조절은 수술 후 질병의 급성 악화를 예방하면서도 감염율을 낮추고 상처 치유를 최적화할 수 있도록 이루어져야 한다. 현재까지는 MTX만이 유일하게 충분한 근거를 제시할 수 있으며, 다른 약제들에 대한 자료는 더 축적되어야 할 것이다. 생물학적 제제는 수술 시 일정기간 사용을 중단하는 것이 추천되나, 더 많은 경험과 보고가 쌓이면 사용지침이 변화할 수 있다.

참고문헌

- 1) 통계청. 고령자통계. 통계청자료 2003.10.
- 2) 1998 국민건강 · 영양조사. 노인건강실태, 보건복지부 1999.12.
- 3) 1998 국민건강 · 영양조사. 총괄보고서, 보건복지부 1999.12.
- 4) Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol 1989;7 Suppl 3:163-70S.
- 5) Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-differences and similarities. N Engl J Med 1991;324:1716-25.
- 6) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:97-120.
- 7) Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol 1995;35:209-19.
- 8) Kantor TG. NSAIDs, salicylates, and coagulation. In: Famaey JP, Paulus HE, eds. Therapeutic applications of NSAIDs. p. 265-78, New York, Marcel Dekker, Inc., 1992.
- 9) Connelly CS, Panush RS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be stopped before elective surgery? Arch Int Med 1991;151:1963-6.
- 10) Robinson CM, Christie J, Malcolm Smith N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. J Arthroplasty 1993;8:607-10.
- 11) Amadio P Jr, Cummings D, Amadio P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. Postgrad Med 1993;93: 73-97.
- 12) Rosandich PA, Kelley JT 3rd, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. Curr Opin Rheumatol 2004;16:192-8.
- 13) Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994;330:1287-94.
- 14) Finckh A, Aronson MD. Cardiovascular risks of cyclooxygenase-2 inhibitors: where we stand now. Ann Intern Med 2005;142:212-4.
- 15) Olekers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206-12.
- 16) Lamberts SW, Bruining HA, deJong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. N Engl J Med 1997; 337:1285-92.

- 17) Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after the emergence of a problem. *Ann Surg* 1994;219:416-25.
- 18) LaRoche GE Jr, LaRoche AG, Ratner RE, Borenstein DG. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993;95:258-64.
- 19) Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992;326:226-30.
- 20) Livanou T, Ferriman D, James VH. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967;2:856-9.
- 21) Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:11-6.
- 22) Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. p. 2133-4, Seoul, McGraw-Hill, 2004.
- 23) Bromberg JS, Alfrey EJ, Barker CF, Chavin KD, Dafoe DC, Holland T, et al. Adrenal suppression and steroid supplementation in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991;51:385-90.
- 24) Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997;121:123-9.
- 25) Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000;343:1586-93.
- 26) Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy. Double-blind study. *Am J Med* 1987;82:781-6.
- 27) Bridges SL Jr, López-Méndez A, Han KH, Tracy IC, Alarcón GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991;18:984-8.
- 28) Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19:207-10.
- 29) Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.
- 30) Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 2002;27:449-55.
- 31) Kasdan ML, June L. Postoperative results of rheumatoid arthritis patients on methotrexate at the time of reconstructive surgery of the hand. *Orthopedics* 1993;16:1233-5.
- 32) MacKenzie CR, Sharrock NE. Perioperative medical considerations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:1-17.
- 33) Christopher R. Perioperative medication management for the patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:544-51.
- 34) Bibbo C, Goldberg JW. Infection and healing complications after elective orthopedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25:331-5.
- 35) Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:333-7.
- 36) Schanbacher CF, Bennett RG. Postoperative stroke after stopping warfarin for cutaneous surgery. *Dermatol Surg* 2000;26:785-9.
- 37) Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol* 1996;92:479-85.
- 38) Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:901-8.
- 39) Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1610-6.
- 40) Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg* 2001;27:756-8.
- 41) White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995;122:40-2.
- 42) Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, Roberts M. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-

- term oral anticoagulant therapy. Chest 2004;125:1642-50.
- 43) O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I, et al. Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. Ann Intern Med 2007;146:184-7.
-