

BRIEF SUMMARY OF PRACTICE GUIDELINE

## 항혈전제 복용 환자에서 내시경

김준성, 김병욱

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

### Management of Patients on Antithrombotic Agents Undergoing Endoscopy

Joon Sung Kim and Byung-Wook Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Antithrombotic agents are used increasingly in Asia. The management of patients on antithrombotics undergoing elective or emergency endoscopy has become an increasing clinical challenge for gastroenterologists. Current practice guidelines have been developed by societies from western countries. On the other hand, these guidelines cannot meet the specific needs of the Asian Pacific region, raising the need for separate guidelines in Asia. This review compares the recommendations of previous guidelines with the most recently published Asian guidelines regarding the management of patients on antithrombotic agents undergoing elective and emergency endoscopy. (**Korean J Gastroenterol 2018;71:282-285**)

**Key Words:** Antithrombotic agents; Endoscopy; Guideline

## 서론

최근 인구의 고령화와 생활 및 식습관의 변화로 심혈관 및 뇌혈관질환이 점점 증가하고 있다.<sup>1</sup> 이들 질환을 예방 및 치료하기 위하여 아스피린 같은 항혈소판제와 와파린 같은 항응고제를 복용하는 환자가 증가하고 있다. 항혈소판제와 항응고제를 포함하여 항혈전제라고 하는데 항혈전제를 복용하는 환자에게 진단 및 치료 목적의 내시경 검사를 하면 출혈의 위험성이 증가할 수 있다. 반면 출혈을 예방하기 위하여 항혈전제의 복용을 중단하면 더욱 심각한 심혈관계 합병증이 발생할 수 있다. 또한, 항혈전제를 복용하는 환자에서 위장관 출혈이 발생하여 내시경적 지혈술을 시행받은 경우 약의 중단 및 재복용 여부도 임상가가 결정해야 하는 어려운 문제이다.

현재 항혈전제를 복용 중인 환자에서 내시경 검사 및 치료

에 관하여 미국, 유럽 및 영국의 가이드라인이 소개된다.<sup>2-4</sup> 이들 가이드라인은 내시경 검사 또는 시술의 종류에 따라서 출혈의 위험성을 분류하고 환자의 기저질환에 따라서 혈전의 위험성을 기술하고 있다. 그러나 서구의 가이드라인을 아시아 지역에서 그대로 따르기에는 몇 가지 문제점들이 있다. 첫째로 많은 아시아 국가에서 비정맥류성 출혈의 빈도가 높는데 서구의 가이드라인은 이런 환자에서의 관리에 관한 내용이 부족하다. 또한 서구와 비교하여 아시아에서는 내시경 점막하 박리술과 같은 침습적 시술이 많이 시행되는데 이에 대한 내용 역시 서구의 가이드라인에서는 부족하다. 이에 Asian Pacific Association of Gastroenterology (APGAGE)와 Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE)에서 아시아 국가에서의 내시경 전 항혈전제의 관리에 관한 가이드라인을 Gut지에 실었다.<sup>5</sup> 이 가이드라인에서는 크게 응급 내시경과

Received April 18, 2018. Revised May 11, 2018. Accepted May 11, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김병욱, 21431, 인천시 부평구 동수로 56, 가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 소화기내과

Correspondence to: Byung-Wook Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongso-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea. Tel: +82-32-280-5051, Fax: +82-32-280-5082, E-mail: [gastro@catholic.ac.kr](mailto:gastro@catholic.ac.kr)

Financial support: None. Conflict of interest: None.

비용급 내시경을 나누어서 기술하였으며 항혈전제는 항혈소판제와 항응고제로 나누어서 기술하였다. 기존 가이드라인과 비교하여 이번 가이드라인의 큰 차이점은 내시경 점막하 박리술과 >2 cm 용종에 대한 내시경적 점막절제술을 초고위험 시술(ultra-high risk procedure)로 분류한 점이다. 아울러 이전 가이드라인에는 언급이 없던 direct oral anticoagulants (DOACs) 복용 환자의 관리에 관한 내용이 이번 가이드라인에 추가되었다. 서구 가이드라인과 비교하여 아시아 가이드라인의 차이점을 본고에서 기술하였다.

## 본 론

### 1. 출혈 환자에서 항혈소판제의 관리

서구 가이드라인에서는 항혈소판제를 복용하는 환자에서 생명을 위협할 정도의 심각한 출혈이 발생한 경우 혈소판 수혈을 고려할 수 있다고 권고하였다. 그러나 최근 한 후향적 연구에서 204명을 분석한 결과 혈소판 수혈을 받은 환자에서 재출혈이 감소하지 않으며 사망률만 증가하는 것으로 나타났다.<sup>6</sup> 이를 근거로 아시아 가이드라인에서는 항혈소판제 복용 환자에서 출혈이 발생하더라도 혈소판 수혈은 권고하지 않고 있다. 아스피린을 포함하여 항혈소판제를 복용하는 환자에서 생명을 위협할 정도의 심각한 출혈이 발생한 경우에는 약 복용을 중단할 것이 권고된다. 아울러 지혈이 된 후에는 가능한 빨리 항혈소판제를 재복용할 것이 권고된다.

Dual antiplatelet therapy를 복용하는 환자에서 출혈이 발생한 경우 약의 재복용 시기는 미국 및 유럽 가이드라인에서는 순환기내과 의사와 상의하도록 하였다(Table 1). 그러나 아스피린 및 항혈소판제 두 가지를 모두 중단하면 7일 이내로 중단하더라도 스텐트내 혈전증이 발생한다는 보고가 있다.<sup>7</sup> 이에 아시아 가이드라인에서는 어떤 경우라도 아스피린 및 항혈소판제를 동시에 중단하는 것은 피할 것을 권고한다. 출혈이 발생한 환자에서 지혈 후 아스피린은 바로 복용하고 항혈소판제는 5일 이내에 재복용할 것을 권고하고 있다.

### 2. 출혈 환자에서 항응고제의 관리

와파린을 복용하는 환자에서 생명을 위협할 정도의 심각한 출혈이 발생한 경우 서구 가이드라인에서는 5-10 mg의 vitamin K를 정주할 것을 권고하고 있다. 그러나 현재까지 출혈이 발생한 환자에서의 international normalized ratio (INR) 수치가 높다고 하여 환자의 경과 및 예후와 연관 있다는 증거는 없다.<sup>8</sup> 또 최근 연구에서 vitamin K를 1-2.5 mg만 투여해도 INR이 정상으로 회복된다는 보고가 있다.<sup>9</sup> 이를 근거로 아시아 가이드라인에서는 와파린 복용 환자에서 생명을 위협할 정도의 심각한 출혈이 발생하더라도 저용량의 vitamin K (1-2.5 mg)를 투여할 것을 권고하고 있다.<sup>10</sup>

와파린의 재복용 시기는 유럽 가이드라인에서는 출혈 후 7일에서 15일로 정의하고 있다. 그러나 지혈 후 3일이 지나면 재출혈의 위험이 현저히 낮아지는 것으로 알려져 아시아 가이드라인에서는 와파린 중단 3일 후부터는 재복용할 것을 권고하며 혈전증의 발생 위험이 높은 환자는 heparin bridge therapy를 시행할 것을 권고한다. 서구 가이드라인에서는 DOACs를 복용하는 환자에서 출혈이 발생하였을 때의 관리 및 약제의 재복용 시기에 관한 언급이 없었다. 아시아 가이드라인에서는 지혈 후 3일 이내에 DOACs의 재복용을 권하며 DOACs의 작용시간이 짧은 점을 고려하여 고위험군이라도 bridge therapy는 필요하지 않는 것으로 권고하고 있다. DOACs를 복용하는 환자에서 생명을 위협할 정도의 심각한 출혈이 발생한 경우에 dabigatran을 제외하고는 혈액투석이 도움이 되지 않는 것으로 권고하고 있다.

### 3. 항혈전제 복용 환자에서 내시경 시술

서구 가이드라인에서는 약물 방출형 심혈관 스텐트를 삽입 받은 환자에서 내시경 시술은 12개월 이후로 연기할 것을 권고하고 있었다. 그러나 최근 한 연구에서 스텐트 삽입 환자에서 내시경 후 심혈관질환의 부작용은 스텐트의 종류와 무관하게 발생하는 것으로 나타났다.<sup>11</sup> 또한 그 위험은 첫 6주내에 가장 높으며 6주에서 6개월 사이에서는 위험도가 높다가 6개월 이후부터는 위험이 감소하는 것으로 나타났다. 이에 아시

**Table 1.** Management of Antithrombotics in Patients with Non-variceal Upper GI Bleeding<sup>2,3,5</sup>

	APAGE-APSD	ASGE	ESGE
DAPT	Continue aspirin withhold other antiplatelet up to 5 days after hemostasis	Consult cardiologist	Continue aspirin consult cardiologist for resumption of other antiplatelet
Warfarin	Resume by day 3 if hemostasis is achieved Consider heparin bridge therapy in high thrombotic risk patients	Not mentioned	Resume between 7 and 15 days after bleeding event
DOACs	Resume by day 3 if hemostasis is achieved Heparin bridge therapy is not required	Not mentioned	Not mentioned

APAGE, Asian Pacific Association of Gastroenterology; APSDE, Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy; ASGE, American Society of Gastrointestinal Endoscopy; ESGE, European Society of Gastrointestinal Endoscopy; DAPT, dual antiplatelet therapy; DOACs, direct oral anticoagulants.

**Table 2.** APAGE-APSDE Guidelines for Management of Antithrombotics before Elective Endoscopy<sup>5</sup>

	Low risk procedure	High risk/ultrahigh risk procedure
Aspirin	Do not recommend discontinuation	Do not recommend discontinuation for high risk procedures Recommend discontinuation for ultrahigh risk procedure
DAPT	Do not recommend discontinuation	Withhold other antiplatelet for 5 days for high risk procedures Withhold both antiplatelet for ultrahigh risk procedure
Warfarin	Do not recommend discontinuation	Recommend discontinuation 5 days before the procedure Recommend heparin bridge therapy for patients with high thromboembolic risk
DOACs	Do not recommend discontinuation	Withhold at least 48 hours before procedure

APAGE, Asian Pacific Association of Gastroenterology; APSDE, Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy; DAPT, dual antiplatelet therapy; DOACs, direct oral anticoagulants.

아 가이드라인에서는 스텐트 삽입 후 6주 이내에는 어떤 시술도 피하도록 권하며 출혈 위험이 높은 시술은 6개월 이후에 시행할 것을 권하고 있다. 이전 가이드라인에서는 비판막성 심방세동 환자 중 CHA2DS2-VASc >2인 환자는 고위험군으로 분류하고 heparin bridge therapy를 권고하였다. 현재 와파린을 복용하는 환자에서 heparin bridge therapy에 관한 연구는 한 개만 보고된다.<sup>12</sup> 이 연구에서는 heparin bridge therapy는 출혈의 위험을 높이고 색전증의 예방에는 도움이 안 되는 것으로 나타났다. 그러나 이 연구에서 색전증의 위험이 높은 CHA2DS2-VASc >5 환자들은 많이 포함되지 않았다. 이를 근거로 본 가이드라인에서는 CHA2DS2-VASc >5 이상의 환자에서는 heparin bridge therapy를 시행할 것을 권고한다.

현재까지 DOACs를 복용하는 환자에서 내시경 시술 후 재투약 시점과 관련된 연구는 보고된 바 없다. 미국 가이드라인에서는 저위험 시술에서는 DOACs의 복용을 지속하고 고위험 시술에서는 중단할 것을 권한다. 반면 유럽 가이드라인에서는 저위험 시술이라도 시술 당일 아침에는 약 복용을 중단할 것을 권하며 고위험 시술의 경우 최소 48시간 동안 약 복용을 중단할 것을 권한다. 아시아 가이드라인에서는 저위험 시술의 경우 DOACs를 중단할 필요가 없는 것으로 권하고 있다. 고위험 시술의 경우 DOACs의 종류와 환자의 creatinine clearance (CrCL)에 따라서 약 중단 시점을 결정할 것을 권한다. Dabigatran 복용 환자에서 CrCL >80 mL/min인 경우에 48시간 전에 약 복용을 중단할 것을 권한다. 다른 DOAC (apixaban, rivaroxaban, edoxaban)를 복용하는 환자에서 CrCL >15 mL/min이면 48시간 전에 약 복용을 중단할 것을 권한다. DOACs의 약물 작용 발현시간은 빨라서 고위험 환자라도 bridge therapy는 필요하지 않는 것으로 권고하고 있다. 내시경 시술 전에 항혈전제의 관리에 관한 내용은 Table 2에 정리하였다.

## 결론

항혈전제를 복용하는 환자에서 진단 또는 치료 내시경을 시행해야 하는 경우를 임상에서 드물지 않게 접하게 된다. 이들 환자에서 내시경 시술 후 출혈에 의한 합병증이 발생할 수 있으며 약제를 중단하는 경우 혈전증에 의한 합병증이 발생할 수 있다. 따라서 각각의 위험성을 저울질하여 약의 중단 및 재복용 시점을 결정해야 한다. 또한 최근에 새로운 항혈전제들이 다양하게 임상에서 사용되고 있어 내시경 시술 의사는 새로운 항혈전제의 약제 특성과 장단점을 알고 있어야 시술 후 출혈과 약제를 중단하였을 때 발생할 수 있는 합병증을 최소화할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

1. Abraham NS. Gastrointestinal bleeding in cardiac patients: epidemiology and evolving clinical paradigms. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:609-614.
2. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-a46.
3. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
4. 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.
5. Chan FKL, Goh KL, Reddy N, et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines. *Gut* 2018;67:405-417.
6. Zakko L, Rustagi T, Douglas M, Laine L. No benefit from platelet transfusion for gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelet agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:46-52.

7. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-1642.
8. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper non-variceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1010-1018.
9. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1551-1553.
10. Patel RJ, Witt DM, Saseen JJ, Tillman DJ, Wilkinson DS. Randomized, placebo-controlled trial of oral phytonadione for excessive anticoagulation. *Pharmacotherapy* 2000;20:1159-1166.
11. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-1472.
12. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015;113:625-632.