



What's hot?

수술 및 시술 시 항혈전제 사용에 대한 전문가 합의문: 1부. 종설편

¹경상국립대학교 의과대학 창원경상국립대학교병원 순환기내과, ²강원대학교 의학전문대학원 강원대학교병원 심장내과,
³조선대학교 의과대학 조선대학교병원 순환기내과, ⁴차의과학대학교 분당차병원 심장내과,
⁵고려대학교 의과대학 고려대학교 안암병원 순환기내과 및 심혈관센터, ⁶가천대학교 의과대학 가천대학교 길병원 심장내과,
⁷중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 순환기내과, ⁸연세대학교 의과대학 원주세브란스기독병원 심장내과,
⁹연세대학교 의과대학 원주세브란스기독병원 소화기내과, ¹⁰연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과,
¹¹서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과, ¹²서울대학교 의과대학 분당서울대병원 신경외과,
¹³서울대학교 의과대학 분당서울대병원 순환기내과, ¹⁴성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 순환기내과,
¹⁵한림대학교 의과대학 강남성심병원 순환기내과, ¹⁶경희대학교 의과대학 경희대학교병원 심장내과,
¹⁷울산대학교 의과대학 울산대학교병원 심장내과

박용휘¹ · 허애영² · 김현국³ · 문재연⁴ · 박재형⁵ · 박근호³ · 이경훈⁶ · 주형준⁵ · 원호연⁷ · 안성균⁸ ·
 박홍준⁹ · 홍성진¹⁰ · 김범준¹¹ · 반승필¹² · 서정원¹³ · 송영빈¹⁴ · 조정래¹⁵ · 정영훈¹ · 김 원¹⁶ ·
 신은석¹⁷; 대한심혈관중재학회 혈소판-혈전연구회

Consensus Document on Perioperative Antithrombotic Management: Part 1. A Review

Yongwhi Park¹, Ae-Young Her², Hyun Kuk Kim³, Jae Youn Moon⁴, Jae Hyoung Park⁵, Keun-Ho Park³, Kyung Hoon Lee⁶,
 Hyung Joon Joo⁵, Ho Yeon Won⁷, Sung Gyun Ahn⁸, Hong Jun Park⁹, Sung-Jin Hong¹⁰, Beom Joon Kim¹¹, Seung Pil Ban¹²,
 Jung-Won Suh¹³, Young Bin Song¹⁴, Jung Rae Cho¹⁵, Young-Hoon Jeong¹, Weon Kim¹⁶,
 Eun-Seok Shin¹⁷; on behalf of Platelet-Thrombosis Research Group, Korean Society of Interventional Cardiology

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Changwon; ²Department of Cardiology, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; ³Department of Cardiology, Chosun University Hospital, Chosun University College of Medicine, Gwangju; ⁴Department of Cardiology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam; ⁵Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Cardiology, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ⁷Division of Cardiology, Department of

Received: 2021. 3. 3
 Revised: 2021. 3. 29
 Accepted: 2021. 4. 10

Correspondence to Eun-Seok Shin, M.D., Ph.D.
 Department of Cardiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
 Tel: +82-52-250-7000, Fax: +82-52-250-7058, E-mail: sesim1989@gmail.com

Copyright © 2022 The Korean Association of Internal Medicine
 This is an Open Access Article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁸Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University College of Medicine, Wonju; ⁹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University College of Medicine, Wonju; ¹⁰Department of Cardiology, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ¹¹Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ¹²Department of Neurosurgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ¹³Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ¹⁴Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Samsung Seoul Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ¹⁵Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul; ¹⁶Division of Cardiovascular, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul; ¹⁷Department of Cardiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

The prevalence of ischemic heart disease is steadily growing as populations age. Antithrombotic treatment is a key therapeutic modality for the prevention of secondary cerebro-cardiovascular disease. Patients with acute coronary syndrome or who are undergoing percutaneous coronary intervention must be treated with dual antiplatelet therapy for a mandatory period. The optimal peri-operative antithrombotic regimen remains debatable; antithrombotics can cause bleeding. Inadequate antithrombotic regimens are associated with perioperative ischemic events, but continuation of therapy may increase the risks of perioperative hemorrhagic complications (including mortality). Many guidelines on the perioperative management of antithrombotic agents have been established by academic societies. However, the existing guidelines do not cover all specialties, nor do they describe the thrombotic and hemorrhagic risks associated with various surgical interventions. Moreover, few practical recommendations on the modification of antithrombotic regimens in patients who require non-deferrable interventions/surgeries or procedures associated with a high risk of hemorrhage have appeared. Therefore, cardiologists, specialists performing invasive procedures, surgeons, dentists, and anesthesiologists have not come to a consensus on optimal perioperative antithrombotic regimens. The Korean Platelet-Thrombosis Research Group presented a positioning paper on perioperative antithrombotic management. We here discuss commonly encountered clinical scenarios and engage in evidence-based discussion to assist individualized, perioperative antithrombotic management in clinical practice. (Korean J Med 2022;97:150-163)

Keywords: Myocardial ischemia; Dual anti-platelet therapy; Anticoagulants; Surgical procedures, operative

서 론

관동맥질환으로 항혈소판제를 사용하는 환자들 중 약 10%는 시술 후 1년 내에 비심장성 수술이 필요한 것으로 알려져 있다[1,2]. 이들 환자에서 수술 전후 항혈소판제를 조기 중단할 경우 필연적으로 심혈관질환 발생의 위험도가 상승하게 되므로 주의를 요한다[3-5]. 이는 항혈전제 중단에 따른 반동 효과(rebound effect)에 의한 혈전 위험(thrombotic risk) 증가가 주 원인이지만 수술 자체로 인한 스트레스나 교감신경의 항진, 혈관 경련 및 죽상경화반에 가해지는 전단 응력(shear stress) 등으로 인해 혈전 발생의 위험도가 높아진다. 또한 수술 자체도 염증의 발생이나 응고계의 활성화를 조장하게 되므로 스텐트가 삽입된 혈관과 스텐트가 삽입되지 않

은 혈관 모두에서 혈전 사건(thrombotic event)이 증가하게 된다[6-8].

현재 국가별 및 유관 학회 별로 항혈전제 사용자들의 비심장성수술 전 치료지침을 제시하고 있지만 다음과 같은 제한점이 있다[9-14]. 첫째, 심장내과의, 외과의 및 마취과의 모두의 공통된 의견이 반영된 것이 아니므로 전공분야 별로 치료의 통일을 이루기 힘들다. 둘째, 수술 중별로 표준화된 혈전 위험을 제시하지 않고 있다. 셋째, 환자 개개인의 출혈 위험(bleeding risk)을 표준화하여 제시하지 않고 있다. 넷째, 수술을 연기할 수 없을 경우나 출혈 위험이 높은 수술을 시행해야 할 경우 항혈전제 조절에 관한 권고안이 없다.

대부분의 표준치료지침들은 비심장수술 시 아스피린을 중단없이 사용할 것을 권유하고 있지만 실제 임상에서는 아

스피린의 중단이 빈번히 이루어지고 있다[15]. 또한 perioperative ischemic evaluation 2 (POISE-2) 연구에서는 심혈관계 질환의 위험이 높은 환자에서 비심장수술 전 아스피린을 사용하더라도 주요심장사건(major adverse cardiovascular event, MACE)의 감소 효과 없이 출혈 사건(bleeding event)만 유의하게 증가시킨다고 보고하였다[16]. 반면에, 이 연구의 하위 분석에서는 관동맥중재술을 시행한 병력이 있는 환자에서 아스피린을 사용할 경우 수술 후 심근경색증 발생을 유의하게 줄이는 것으로 나타나 주 연구와는 상반된 결과를 보여주고 있다[17]. 또한, 하나 이상의 심혈관계 위험인자를 가진 220명을 대상으로 시행된 무작위 연구에서 수술 전 저용량 아스피린을 사용할 경우 위약군과 비교할 때 MACE 발생의 상대위험도를 80% 감소시키는 것으로 나타났고 출혈 위험은 증가시키지 않았다[18]. 앞서 언급한 상반된 연구 결과들로 인해 관동맥질환으로 항혈소판제를 사용 중인 환자에서 비심장수술이 필요한 경우 아스피린의 사용을 반드시 유지해야 하는지에 대해서는 여전히 논란이 지속되고 있다.

대한심혈관중재학회 산하 혈소판-혈전 연구회에서는 항혈전제를 사용 중인 환자에서 비심장수술이 필요한 경우 임상에서 마주치게 되는 복잡한 상황에 도움을 주기 위해 약제 조절에 관한 최신 지견과 연구회의 입장을 대표적인 임상 증례와 함께 기술하려 한다. 비스테로이드 소염제를 비롯한 다양한 약제들이 수술 후 혈전 및 출혈 위험도에 영향을 미치지만 관련 연구가 충분하지 않아 본 합의문에서는 생략하도록 하겠다.

본 론

비심장수술과 연관된 위험도의 평가

항혈전제를 사용하는 환자들의 수술 후 위험도를 평가하는 것은 매우 난해한 일이며 특히 수술 전 항혈전제의 중단 또는 지속에 관해서는 심장내과의와 외과의 간의 의견 불일치가 발생하는 경우가 많다. 항혈전제를 사용 중인 환자가 수술이 필요한 경우 약제 중단으로 인한 심혈관계 위험도의 증가, 수술을 연기하였을 때 발생할 수 있는 위험도, 항혈전제를 유지하였을 때 발생할 수 있는 출혈의 위험도를 다면적으로 판단하여야 하므로 심장내과의, 외과의 및 마취과의 간의 다학제진료를 통해 치료 전략을 수립해야 한다. 현재 사용되고 있는 표준치료지침의 대략적인 원칙은 다음과 같다[10,13].

첫째, 이중항혈소판요법(dual antiplatelet therapy, DAPT)의 필수 사용기간 동안 비응급수술(elective surgery)은 연기한다. 둘째, 수술 후 지혈이 힘든 경우 외에는 아스피린은 중단없이 사용한다. 셋째, 수술 전 환자 개개인의 혈전 및 출혈 위험을 다각적으로 고려하여 맞춤형 치료 전략을 적용한다. 이러한 항혈전제 사용 원칙은 무작위시험을 통해 증명하기에는 제약이 많아 관찰 연구나 전문가의 의견을 근거로 수립되었으며 전공 영역별로 상이한 입장을 보이고 있어 표준치료지침 수행률도 높지 않다[9-14].

항혈전제 사용자의 수술 후 혈전 위험 평가 과정은 다음과 같다. 첫째, 환자 개개인의 임상적 특성 또는 관동맥병변의 특성이 고위험군의 성상을 가지고 있는지 파악한다 (Table 1) [10,13]. 둘째, 시술 방법과 사용된 스텐트의 종류 및 관동맥중재술에서 수술까지의 경과 시간을 종합하여 수술 시 혈전위험도를 평가한다(Table 2) [10,13]. 셋째, 수술 중별로 결정된 출혈 위험과 앞서 기술한 혈전 위험을 종합하여 수술 시행 시기와 항혈전제의 중단 및 재개 시기를 결정한다 (Table 3; Supplementary Table 1) [10,13]. 상기 과정은 환자의 위험도를 좀 더 세밀하게 제공할 수 있다는 장점이 있으나 실제 임상에서 사용하기에는 번거로운 점이 많고 아스피린 사용을 모든 수술에서 강제하고 있어 외과의들의 저항도 상당하다.

혈전 위험의 예측

수술과 연관된 혈전 위험은 수술 후 30일 이내에 발생하는 MACE의 발생률을 기준으로 저위험군(< 1%), 중등도위험군(1-5%), 및 고위험군(≥ 5%)으로 분류된다[14]. 수술 후 발생하는 MACE는 환자의 임상적 특성, 관동맥병변의 특성, 시술의 복잡도, 응고계의 활성화도 및 사용 중인 항혈전제의 종류 등 다양한 원인의 영향을 받게 되므로 표준화된 위험도를 제공하기가 매우 힘들다[19]. 상기 원인들 중 관동맥중재술부터 수술까지 경과 시간 및 수술 전 DAPT의 조기 중단 여부가 혈전 사건 발생에 가장 중요한 요인이다. 따라서, 수술 시기와 수술 전 DAPT의 중단 여부는 스텐트 사용 여부, 스텐트의 종류, 임상적 및 관동맥병변의 특징 등을 종합적으로 고려한 후 결정해야 한다.

임상 양상 및 관동맥병변의 특성

나이, 당뇨병, 신부전, 심부전 및 좌심실구혈률 등 매우 다양한 위험인자가 수술 후 혈전 사건의 발생에 영향을 미치며

급성관동맥증후군의 병력, 스텐트혈전증의 병력, 심근경색증의 재발 병력 등도 중요한 위험인자들이다(Table 1) [10,13]. 상기의 임상 양상들과 함께 관동맥병변의 특성과 시술의 복잡도 또한 충분히 고려 후 항혈전제의 중단 여부를 판단해야 한다(Table 1). 병변의 치료를 위해 3개 이상의 스텐트가 삽입되었거나 3군데 이상의 병변을 치료한 경우 및 분지병변에 대한 치료를 시행한 경우 등은 혈전 위험이 상승하므로 비심장수술을 시행할 경우 주의를 요한다[10,13]. 또한 혈전 위험이 높지 않더라도 좌주간부 관동맥과 같이 혈전 사건이 발생하면 치명적인 결과를 초래할 수 있는 병변에 시술을 한 경우에는 항혈전제의 중단을 피해야 한다.

수술 시기에 따른 위험도와 DAPT의 조기중단

관동맥중재술 후부터 수술까지 경과 시간은 DAPT 중단에 따른 혈전 사건 발생의 가장 중요한 원인 중 하나이다. 여러 연구들에서 수술 전후 혈전 사건 발생률은 관동맥중재술 후부터 수술이 시행되기까지의 시간과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 하지만, 그 근거가 되는 많은 연구들이 수술 전후 항혈소판제 사용에 대한 기술을 명확하게 하지 않아 항혈소판제의 지속 또는 중단과 혈전 사건 발생 사이의 인과관계를 규정하기 어려운 경우가 많다[20-23].

수술에 따른 혈전 사건의 위험도는 첫 1년 동안 상승하지만 그 이후에는 스텐트를 삽입하지 않은 환자와 동일한 것

로 알려져 있어 현행 표준치료지침은 관동맥중재술 후 1년 내에 비심장성수술이 필요한 경우의 위험도 예측에 주안점을 두고 있다[12,14]. 덴마크에서 시행된 관찰 연구에서 약물 방출스텐트(drug eluting stent, DES)를 삽입 후 1개월이 지나면 관동맥질환이 없는 환자와 유사한 수술 전후 심근경색증 발생률과 사망률을 보이는 것으로 나타나 시술 후 1-3개월이 지나면 고위험군의 임상 양상이 없고 복잡한 관동맥중재술을 시행하지 않은 경우 비교적 안전하게 수술을 시행할 수 있다고 보고하였다[6]. 다른 많은 관찰 연구들에서도 수술과 연관된 혈전 사건의 증가는 3-6개월 후부터 안정화된다고 보고하고 있다[21,24]. 따라서 관동맥중재술 후 비응급수술은 가능한 6개월 이후로 연기하는 것이 좋다. 하지만, 상기 연구들에서는 항혈소판제 사용 여부에 따른 혈전 및 출혈 위험에 대한 분석 결과가 제시되어 있지 않아 제한점이 있다. 비응급수술을 언제까지 연기할 것인가에 대한 기준은 유럽과 미국의 표준치료지침에도 차이가 있다[12,14]. 유럽심장학회의 표준치료지침은 아스피린을 유지할 수 있다면 사용된 스텐트에 상관없이 시술 후 1개월이 지나면 P2Y₁₂ 수용체 억제제는 중단할 수 있고 비응급수술도 가능한 것으로 권고하고 있다[14]. 하지만, 급성관동맥증후군이나 복잡한 시술을 시행한 경우 6개월 동안 DAPT를 유지하고 수술 또한 이 기간 동안은 시행하지 않도록 권고하고 있다[14]. 미국심장학회의 표준치료지침은 일반금속스텐트(bare metal stent, BMS)를 삽

Table 1. Clinical and angiographic features associated with thrombotic risk [10]

Clinical factors	ACS at time of index PCI procedure
	Multiple previous MI
	Stent thrombosis on adequate APT
	LVEF < 35%
	Chronic kidney disease
	Diabetes mellitus
Angiographic factors	Long or multiple stents (at least 3 stents implanted or 3 lesions treated or total stent length > 60 mm)
	Overlapping stents
	Small stent diameter (< 2.5 mm)
	Bifurcation lesions treated with two stents
	Extensive coronary artery disease
	Incomplete revascularization
	Treatment of chronic total occlusion

ACS, acute coronary syndrome; APT, antiplatelet therapy; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.

Table 2. Thrombotic risk by the timing of elective surgery [10]

	Clinical or angiographic risk factors (+) ^a				Clinical or angiographic risk factors (-) ^a			
	POBA	BMS	2G DES	BVS	POBA	BMS	2G DES	BVS
< 1 month	High	High	High	High	High (< 2 weeks)/ intermediate	High	High	High
1-3 months	Intermediate	High	High	High	Low	Intermediate	Intermediate	High
3-6 months	Intermediate	High	High	High	Low	Low/intermediate	Low/intermediate	High
6-12 months	Intermediate	Intermediate	Intermediate	High	Low	Low	Low	High
> 12 months	Low	Low	Low	UD	Low	Low	Low	UD

POBA, plain old balloon angioplasty; BMS, bare-metal stent, DES, drug-eluting stent; BVS, bioresorbable vascular scaffold; UD, undetermined.

^aTable 1.

Table 3. General principles to be considered when discontinuing antiplatelet therapy during the perioperative period [10]

Bleeding risk	Antithrombotics	Thrombotic risk		
		Low	Intermediate	High
Low	ASA	Continue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue
	P2Y ₁₂ inhibitor	Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours (with a LD)	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue
	NOAC	Discontinue at least 24-96 hours before ^b ; Resume within 48-72 hours ^c		
Intermediate	ASA	Continue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue
	P2Y ₁₂ inhibitor	Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours (with a LD)	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours (with a LD)	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours ^a (with a LD) Consider bridge therapy
	NOAC	Discontinue at least 24-96 hours before ^b ; Resume within 48-72 hours ^c		
High	ASA	Discontinue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: continue
	P2Y ₁₂ inhibitor	Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours (with a LD)	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours (with a LD)	Elective surgery: postpone Nondeferrable surgery: Discontinue 5 days before for clopidogrel/ticagrelor, 7 days before for prasugrel Resume within 24-72 hours ^a (with a LD) Consider bridge therapy
	NOAC	Discontinue at least 24-96 hours before ^b ; Resume within 48-72 hours ^c		

LD, loading dose; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; ASA, acetylsalicylic acid.

^aCollegial discussion of risk, even with family or patient, ^bEvaluate creatinine clearance and type of NOAC, ^cAs soon as possible, once adequate hemostasis has been achieved (consider bridge therapy in patients in whom resumption of full-dose anticoagulation may carry a bleeding risk that could outweigh the risk of cardioembolism)

입한 경우 30일이 경과하면 비응급수술을 시행할 수 있고 DES를 삽입한 경우 3개월간은 응급 상황을 제외한 수술은 시행하지 않도록 권고하고 있다[12]. 만약, DAPT 중단과 연관된 혈전 위험보다 수술을 연기하였을 때 예상되는 질환의 진행 또는 합병증 발생의 위험도가 더 높다면 DES를 삽입하였더라도 3-6개월에 시행을 고려할 수 있다[12].

이를 종합하여 미국과 유럽에서 발간된 합의문에서는 시술 후부터 수술까지의 시기를 1개월 이내, 1-3개월, 3-6개월, 6-12개월 및 12개월 이후로 나누어 위험도를 평가할 것을 권고하고 있다[10,13].

스텐트 종류에 따른 위험도

스텐트 제작 기술의 발전과 더불어 스텐트와 연관된 혈전 위험이 획기적으로 감소하였으며, 이는 DAPT 사용 기간 단축의 중요한 근거가 되고 있다[24-27]. 하지만, 시술 혈관의 기능 회복과 스텐트가 삽입된 혈관의 재상피화가 진행되는 수개월 동안 스텐트와 연관된 혈전 위험을 예방하기 위해 DAPT를 일정 기간 반드시 사용해야 한다[12,14]. 풍선성형술만으로 치료한 환자에서는 혈전 위험을 높일 수 있는 임상양상이나 관동맥병변의 특성이 없는 경우 시술 후 2주가 경과하면 DAPT의 중단을 고려해 볼 수 있지만, 풍선성형술만으로 치료하더라도 임상적 위험인자가 있는 경우 최소 1개월 동안은 DAPT를 유지하여야 한다(Table 2) [12].

스텐트의 종류와 비심장수술 후 혈전 사건 발생 사이의 연관성은 명확하지 않다. 1세대 DES와 BMS 사용자를 대상으로 시행된 Ontario stent registry에서는 BMS를 사용한 경우에는 46-180일 사이에, 1세대 DES를 사용한 경우는 180일 이후에 비응급수술을 시행하는 것이 적합하다고 보고하였다[28]. 하지만, 또 다른 관찰 연구들에서는 시술 후 6개월 이후에 수술을 시행할 경우 사용된 스텐트의 종류는 혈전 사건의 발생과 무관한 것으로 보고하였다[15,29]. 현재 사용되고 있는 DES는 1세대 DES보다 우수한 안정성을 확보하고 있어 삽입된 스텐트의 종류보다는 시술의 복잡성(치료한 혈관 수, 사용된 스텐트의 총 수와 총 길이, 병변의 특성)에 따라 DAPT 사용 기간 및 비심장수술의 시기를 결정하는 것이 더 적절할 것으로 판단되나 향후 무작위 연구를 통한 증명이 필요하다[30].

출혈 사건의 예측

심혈관질환자의 비심장수술 준비 중 항혈전제의 지속 또

는 중단을 결정해야 할 때 혈전 및 출혈 위험을 함께 고려하여 치료 전략을 수립하는 것이 중요하다. 비심장수술은 출혈 위험에 따라 저위험군, 중등도위험군 및 고위험군으로 분류되고 이러한 위험도는 수술 후 발생 가능한 출혈의 위험도보다는 수술 후 적절한 지혈이 가능한지에 따라 결정된다[10,12-14].

미국과 유럽의 표준치료지침은 약 250개의 수술에 대해 출혈의 위험도를 규정해 놓고 있으며 이는 환자의 출혈 성향이나 내재적 위험도보다는 수술 자체와 연관된 출혈 위험도를 기반으로 작성되었다(Supplementary Table 1) [10,12-14]. 이러한 분류는 무작위 연구가 아닌 관찰 연구나 전문가의 의견을 바탕으로 제정되어 있다는 단점이 있고 수술 후 성공적인 지혈 여부는 집도의의 숙련도와 직접적인 연관성이 있으므로 집도의나 의료기관 간의 진료의 편차가 발생하는 주요한 원인이 된다[10,12-14].

현재 미국 및 유럽의 표준진료지침은 원칙적으로 출혈의 위험도가 낮은(저위험도) 수술을 시행할 경우 수술 전후에 DAPT를 가능한 유지하도록 권유하고 있으며 중등도 위험도의 수술을 시행할 경우에는 아스피린은 반드시 유지하고 P2Y₁₂ 수용체 억제제는 가능한 중단하도록 권유하고 있다[10,12-14]. 또한, 혈관재건술, 복잡한 내장 수술, 신경외과적 수술 및 경기관지 수술과 같은 고출혈 위험도 수술을 시행할 경우에도 적절한 시기에 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 중단하도록 권고하고 있다(Table 3; Supplementary Table 1) [12,14]. 환자 개인의 출혈 위험도를 평가하기 위해 성별, 신기능 및 동반 질환을 바탕으로 몇 가지 출혈 위험도 평가도구들이 개발되어 있지만 비심장수술 환자에 특화된 도구들은 아니다[31-33].

수술 후 지혈이 충분히 되었다고 판단되면 가능한 빨리 항혈전제를 재개해야 하지만 임상적으로 의미 있는 출혈 사건이 발생할 경우 항혈전제의 재사용은 지혈이 충분히 될 때까지 연기할 수 있다. 또한, 출혈 위험이 매우 높을 것으로 예상될 경우 복강경 수술, 로봇 수술 또는 레이저 수술 등의 최소 침습 수술을 시행하는 것도 고려하여야 한다[10,13].

수술 전 항혈소판제 조절

항혈소판제의 가교요법(bridging therapy)

항혈소판제 가교요법은 혈소판제를 중단할 경우 혈전 위험이 매우 높은 환자에서 출혈 위험이 높은 수술을 미룰 수 없는 경우에 일시적으로 경구형 항혈소판제 대신 작용 시간이 짧은

정맥주사형 항혈소판제를 교체 투여하는 것을 말한다[10]. 아직 가교요법에 대한 연구가 많지 않기 때문에 이에 대한 적응증이 확립되어 있지 않다. 유럽심장학회 표준치료지침에서는 중재시술 시행 후 1개월 이내에 모든 항혈소판제를 중단해야 할 경우 고려해 볼 수 있다고 기술하고 있다[14].

가교요법에 사용할 수 있는 정맥주사형 항혈소판제로는 칸그렐라(cangrelor), 티로피반(tirofiban), 엠티피바타이드(eptifibatide) 등이 있다. 헤파린(heparin)과 같은 항응고제는 오히려 혈소판 응집을 조장하고 혈전 생성과 혈전 사건의 위험성을 증가시킬 수 있다는 보고가 있다[34]. 아직 국내에서 사용이 어려우나 칸그렐라는 티로피반이나 엠티피바타이드와 비교하여 여러 가지 장점을 가지고 있다. 칸그렐라는 세 약제 중 유일하게 P2Y₁₂를 특이적으로 억제하고, 신장으로 배설되지 않기 때문에 신기능에 따라 투여 용량을 조절할 필요가 없으며, 가장 반감기가 짧고(3-5분) 주입 종료 1시간 이내에 혈소판 기능이 회복된다. 또한, 관동맥우회술을 시행한 환자를 대상으로 시행된 무작위 연구(BRIDGE, bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery)에서도 출혈 사건의 증가없이 충분한 혈소판 응집 억제 효과를 보였다[35].

칸그렐라의 비용과 경구 P2Y₁₂ 수용체 억제제의 지속 시간을 고려하여 프라스그렐(prasugrel) 중단 3-4일 이후, 티카그렐라(ticagrelor) 및 클로피도그렐(clopidogrel) 중단 2-3일 이후 약제 투여를 시작하여 수술 시작 1-6시간 전 중단할 것을 권고하고 있다[36]. 수술 후 경구 항혈소판제 투여가 가능해지면 티카그렐라나 프라스그렐보다는 클로피도그렐을 사용하는 것이 출혈 위험 감소를 위해 적절하고 항혈소판제 재개 시 부하 용량을 투여 후 유지 용량을 사용하도록 한다[36].

티로피반과 엠티피바타이드는 glycoprotein IIb/IIIa 수용체 억제제로 P2Y₁₂ 수용체를 직접적으로 억제하지 않으며 작용 시간이나 신기능에 따라 용량 조절이 필요하다. 티로피반은 0.1 µg/kg/min, 엠티피바타이드는 2.0 µg/kg/min를 투여하며 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 50 mL/min 이하일 경우 절반으로 감량하여 사용한다(Fig. 1). 투여 시작점은 칸그렐라와 동일하며 수술 시작 4-6시간 전 중단하고, 신기능 저하 소견이 있다면 약제를 더 빨리 중단(8-12시간)하도록 권고하고 있다[10]. 하지만, 이 약제들의 효과를 증명한 연구는 비교적 근거 수준이 약한 소규모 전향적 연구, 후향적 연구 또는 메타연구밖에는 없어 현재 표준치료지침은 전문가

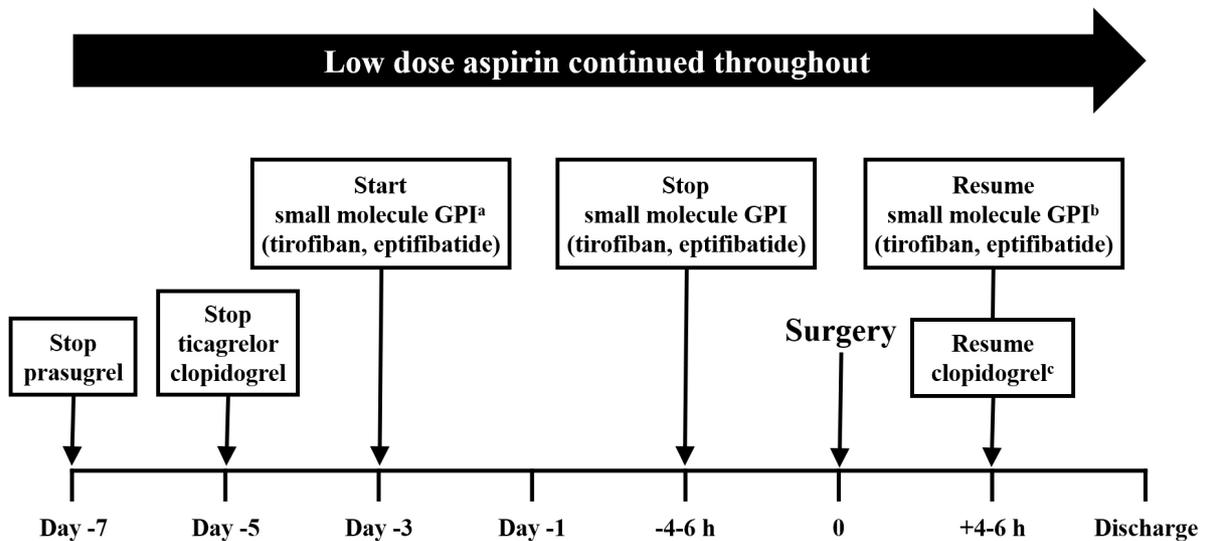


Figure 1. Bridging antiplatelet agent therapy [2]. Clopidogrel and ticagrelor should be discontinued for 5 days and prasugrel for 7 days. Bridging with tirofiban or eptifibatide using a maintenance-dose regimen (no bolus) should be initiated 72 hours before surgery and continued for 4-6 hours after surgery. In patients with renal impairment, a dose reduction is warranted and earlier suspension (8-12 hours) should be considered. After surgery, clopidogrel (not prasugrel or ticagrelor) should be resumed (a loading dose) as soon as oral administration is possible and the risk of severe bleeding is under control. If an oral P2Y₁₂ inhibitor is inappropriate, post-surgery bridging might be considered. GPI, glycoprotein IIb or IIIa inhibitor. ^aTirofiban: 0.1 µg/kg/min; if the creatinine clearance is < 50 mL/min, adjust to 0.05 µg/kg/min. Eptifibatide: 2.0 µg/kg/min; if the creatinine clearance is < 50 mL/min, adjust to 1.0 µg/kg/min. ^bIf oral administration is not possible; ^cA 300-600 mg loading dose as soon as oral administration is possible. Neither prasugrel nor ticagrelor is recommended.

권고사항 정도의 근거 수준만 제시하고 있다[10].

스텐트 삽입 환자에서 수술 시 항혈소판제 조절

비응급수술

수술의 종류나 스텐트 삽입술 당시 환자의 상황에 따라 다양한 변수가 발생할 수 있어 수술 전후 항혈소판제 사용 및 중단을 간단히 정의하는 것은 매우 힘들다. 대개는 수술을 미룰 수 있다면 P2Y₁₂ 수용체 억제제를 중단할 수 있을 정도로 혈전 위험이 낮아진 후 아스피린을 유지하면서 수술하는 것이 좋다[14]. 클로피도그렐이나 프라수그렐은 P2Y₁₂ 수용체에 비가역적으로 결합하므로 약제가 결합한 혈소판의 수명이 다 할 때까지 혈소판 기능 억제가 유지된다. 클로피도그렐은 5-7일, 프라수그렐은 7-10일 정도의 중단 기간이 필요하다. 티카그렐러는 P2Y₁₂ 수용체에 가역적으로 결합하고 반감기가 상대적으로 짧아(6-12시간), 클로피도그렐이나 프라수그렐보다 빠르

게 항혈소판 효과가 사라진다(3-5일) [36]. 유럽심장학회 표준치료지침은 P2Y₁₂ 억제제의 최소 중단 기간을 티카그렐러는 3일, 클로피도그렐은 5일, 프라수그렐은 7일로 권고하고 있다[14]. 반면, 이탈리아에서 발표된 수술 전 항혈소판제 권고안에서는 클로피도그렐과 티카그렐러는 5일, 프라수그렐은 7일 정도의 중단 기간을 제시하고 있다[10]. 과거에는 두개내 또는 척수강내 신경외과 수술이나 요도를 통한 전립선절제술과 같이 출혈 위험이 매우 높은 수술에서만 예외적으로 아스피린 중단을 권고하였지만, 최근 발표된 권고안에서는 출혈 위험에 따라 보다 많은 수술에서 아스피린 중단을 고려할 수 있다고 기술하였다(Supplementary Table 2) [37,38]. 국내에서 시행된 연구들에서는 DAPT를 중단하더라도 순수해 임상사건(net adverse clinical event)을 증가시키지 않는다고 보고하였다. 하지만, 항혈소판제를 장기간 중단할 경우 MACE의 위험도가 증가하는 것으로 나타났다[39,40]. 비심장수술이 필요한 DAPT 사용자의 수술 전후 약제 조절에 대한 개요는 그림 2에

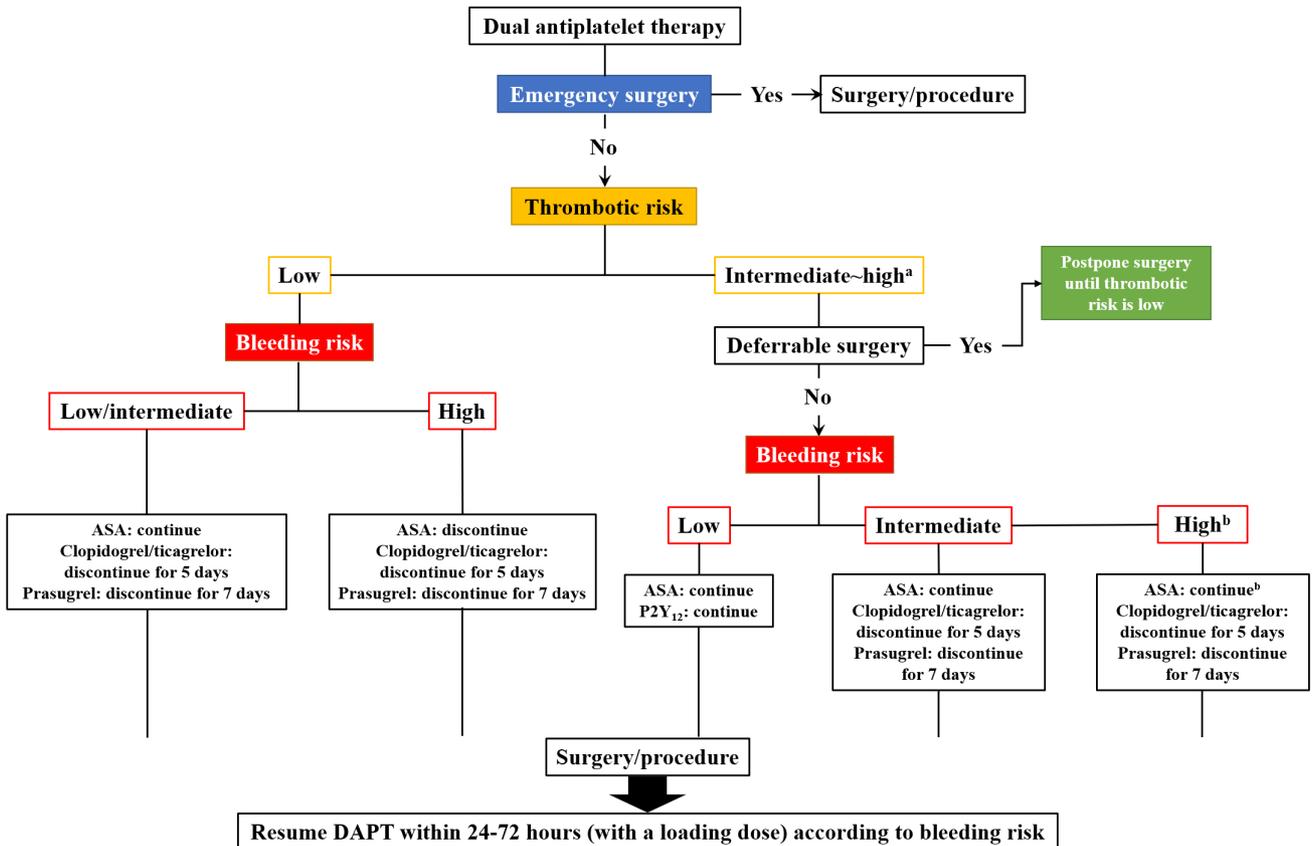


Figure 2. Perioperative management of dual antiplatelet therapy. ASA, acetylsalicylic acid; DAPT, dual antithrombotic therapy. ^aConsider bridge therapy; ^bContinue unless contraindicated.

나타내었다.

응급수술

응급수술(urgent surgery)은 48시간 내에 수술이 필요한 경우를 의미한다. DAPT를 사용 중인 환자에서는 이 기간 동안 약제를 중단하더라도 혈소판 억제 효과가 남아있기 때문에 과도한 출혈에 대한 대비가 필요하다. 현재 혈소판 억제 작용을 역전시킬 수 있는 약제가 없기 때문에 출혈 위험이 높은 환자에서는 혈소판 수혈을 고려해 볼 수 있다. 하지만, 수술 후 출혈 사건을 예방하거나 출혈 사건이 발생한 환자에서 혈소판 기능을 회복할 수 있는 수혈량에 관한 연구 자료는 부족하다[10]. 항혈소판제가 수혈된 혈소판의 기능도 억제할 수 있으므로 혈소판 수혈은 되도록 약제의 활성 대사 산물(active metabolites)이 혈중에 잔류하는 동안은 사용하지 않는 것이 좋다. 클로피도그렐과 프라수그렐의 활성 대사 산물은 6시간, 티카그렐러에서는 10-12시간 동안 혈중에 잔류하므로 클로피도그렐이나 프라수그렐이 사용된 경우는 마지막 약물

섭취 후 4-6시간 이후, 티카그렐러 사용자에서는 10-12시간 이후에 혈소판 수혈을 시행하여야 한다[10].

수술 후 항혈소판제의 재개

아스피린을 중단한 경우 수술 종료 후 즉시 약제를 재개하도록 한다. 최근 시행된 국내 연구에서는 DES를 삽입 후 비심장수술을 시행한 환자에서 8일 이상 아스피린을 중단할 경우 임상 경과를 유의하게 악화시키는 것으로 나타났다[38]. 수술 후 초기에는 출혈의 위험이 높기 때문에 프라수그렐이나 티카그렐러보다는 클로피도그렐을 사용하여야 하며, 수술 후 24-72시간 이내에 심한 출혈의 위험이 없다면 부하용량(600 mg)을 사용하여 재개하도록 한다[35]. 하지만, 수술 후 임상적으로 주의를 요하는 출혈이 있는 경우에는 항혈소판제의 재개를 미루어야 한다[10].

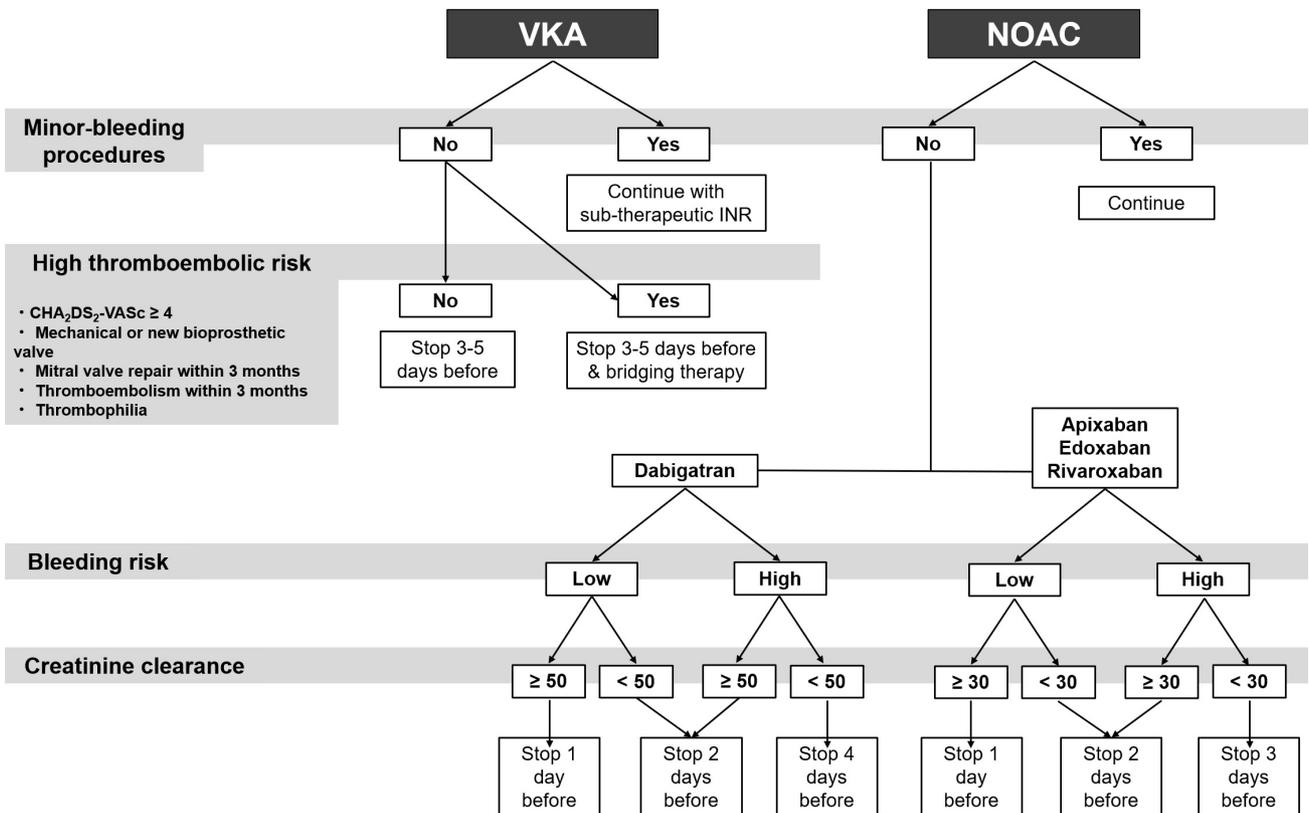


Figure 3. Perioperative management of oral anticoagulants. VKA, vitamin K antagonist; NOAC, non-vitamin K antagonist (oral anticoagulants); INR, international normalized ratio.

수술 전 항응고제 조절

일반 원칙

경구형 항응고제는 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist, VKA)와 특정 응고인자를 선택적으로 억제하는 non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC)로 분류된다. NOAC은 direct oral anticoagulant (DOAC), target-specific oral anticoagulant (TSOC) 등으로도 불린다. 트롬빈(thrombin)을 주 표적으로 하는 다비가트란(dabigatran)과 10번 응고인자(Factor Xa)를 표적으로 하는 Xa 억제제인 리바록사반(rivaroxaban), 아픽사반(apixaban) 및 에독사반(edoxaban) 등이 현재 사용되고 있다. 와파린(warfarin)은 대표적인 VKA로 반감기는 36시간이며 비심장수술이 계획된 경우 수술 5일 전 중단해야 한다[41]. Vitamin K 의존형 작용 기전을 가지고 있어 정맥주사형 vitamin K가 역전제로 사용된다. NOAC의 반감기는 다비가트란이 12-17시간으로 가장 길고 리바록사반이 5-9시간으로 가장 짧다[42]. NOAC 사용자들에서 수술이 필요한 경우 출혈의 위험도와 신기능에 따라 약물 중단 기간을 결정한다(Fig. 3). 신장으로 80% 이상 배출되는 다비가트란은 크레아티닌 청소율 50 mL/min를 기준으로 다른 NOAC은 30 mL/min를 기준으로 중단 기간을 결정한다(Fig. 3) [41].

비타민 K 길항제

VKA를 이용한 경구 항응고제를 사용 중인 환자는 수술 전후 출혈 위험이 증가한다. 수술 전 시행한 international normalized ratio (INR) ≤ 1.5 이면 수술을 안전하게 수행할 수 있다[41,42]. 하지만, 혈전색전증의 위험이 높은 아래와 같은 환자들에서 VKA의 중단은 위험하며 비분획 헤파린(unfractionated heparin, UFH) 또는 치료 용량의 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)을 사용한 가교요법이 필요하다[43].

1. CHA₂DS₂-VASc 점수가 4점 이상인 심방세동
2. 기계 심장판막, 새로 삽입된 생체 심장판막 질환 환자
3. 최근 3개월 이내 승모판재건술을 받은 환자
4. 최근 3개월 이내 정맥혈전색전증이 발생한 환자
5. 혈전성향증(thrombophilia) 환자

가교요법을 시행할 경우, 혈전색전증 위험이 높은 환자는 하루 2회 치료 용량의 LMWH 사용이 권장되고 위험이 낮은 환자의 경우 매일 1회 예방 용량 사용이 필요하다[10,13]. LMWH의 마지막 용량은 수술 12시간 이전에 투여되어야 하

며 중등도 이상의 신장 기능 장애가 있는 환자에서는 투여 용량의 조절이 필요하다[44]. VKA 사용은 수술 전 3-5일간 중단하며 INR ≤ 1.5 에 도달할 때까지 매일 INR을 측정하고, VKA 중단 후 24시간 후 또는 INR < 2.0 이 되는 즉시 LMWH 또는 UFH 요법을 시작하는 것을 권고한다[10,13].

VKA를 사용 중인 환자에게 수술을 시행할 경우 출혈 위험이 상당히 높으며 지혈 과정에도 영향을 미치기 때문에 시행되는 수술이나 시술의 유형에 따라 가교요법 적용 여부를 판단해야 한다. 출혈 위험이 높은 수술일 경우 경구 항응고제의 중단 및 LMWH를 이용한 가교요법을 시행하는 것이 권고되나 백내장 또는 경미한 피부 수술과 같이 출혈 위험이 낮은 수술에서는 경구 항응고제를 유지하면서 진행하는 것을 권고한다[44]. 그러나 이러한 경우에도 INR은 낮은 치료 범위를 유지하는 것이 바람직하다[44].

NOAC

항응고제를 사용 중인 환자들 중 많은 수가 중재시술 또는 수술로 인해 해당 약제를 일시적으로 중단해야 한다. 여러 유관 학회들이 NOAC의 사용과 중단에 관한 별도의 표준치료 지침을 제시하고 있다[10,13,45]. 수술 종류에 따라 출혈 위험이 다르므로 수술의 종류 및 환자들의 특성(환자의 신기능 등)을 종합하여 항응고제의 중단 시점을 결정하여야 한다[45]. NOAC 사용자의 수술 전후 약제 조절에 대한 개요는 그림 3에 나타내었다.

출혈의 위험이 경미한(minor bleeding risk) 수술이나 시술이 필요한 경우 항응고제를 유지하면서 수술 또는 시술을 시행하는 것을 권고하고 있다[45]. 발치, 치주수술, 백내장이나 녹내장수술, 조직검사를 시행하지 않는 내시경검사 등이 출혈의 위험이 경미한 수술에 포함된다(Supplementary Table 3). 이러한 수술 및 시술은 마지막 NOAC을 복용 후 12-24 시간 후에 시행할 수 있으며 해당 치료 후 6시간이 경과하면 항응고제를 재개할 수 있다[45].

출혈의 위험이 낮은(low bleeding risk) 수술이나 시술이 필요한 경우 신기능이 정상인 환자에서는 24시간 전에 NOAC을 중단하고, 신장기능에 이상이 있는 환자는 이보다 더 이른 시간(48시간 전)에 중단하는 것이 좋다[45]. 조직검사를 시행하는 내시경 시술, 전립선이나 방광 조직검사, 박동기 혹은 ICD 삽입술 등이 이에 속한다(Supplementary Table 3; Fig. 3) [45].

마지막으로, 출혈의 위험이 높은(high bleeding risk) 시술이

나 수술을 진행할 경우 수술 48시간 전에 NOAC 중단을 추천하며 다비가트란을 사용 중인 신기능 장애 환자는 48시간 이상 NOAC을 중단해야 한다. 대부분의 복강 내 수술, 흉강 내 수술, 척추 마취 하 시술 등이 이에 포함된다(Supplementary Table 3) [45]. NOAC을 사용하는 환자들에게는 헤파린을 이용한 가교요법은 추천되지 않는다. 이는 NOAC의 예측 가능한 약력학적 특성, 짧은 반감기 및 빠른 항응고효과 역전 시간 등의 특성 때문이다. NOAC 사용자들을 대상으로 시행된 임상 연구에서도 가교요법은 출혈의 위험도만 증가시킬 뿐 혈전 사건은 줄이지 못하였다[46].

수술 후 경구 항응고제의 재개

수술 후 VKA를 이용한 항응고요법의 재개 과정은 다음과 같다. LMWH 또는 UFH는 환자의 지혈 상태에 따라 수술 후 1-2일 후에 수술 전 사용하던 용량으로 다시 시작한다. VKA는 처음 2일 동안은 수술 전 유지 용량의 1.5배 용량을 사용하고, 이 후 수술 전 유지 용량을 투여해야 한다. INR이 치료 수준으로 회복될 때까지 LMWH 또는 UFH를 계속 병용 투

여해야 한다.

수술 후 완전한 지혈이 이루어졌다면 NOAC은 시술 후 6-8시간 이후 사용 가능하다. 하지만, 일부 수술에서는 수술 이후 48-72시간 이내에 NOAC을 재개할 경우 출혈 위험이 상승할 수 있으며 마비성 장폐쇄 등의 합병증으로 경구 약제 투여가 불가능한 경우도 발생할 수 있다. 이러한 상황에서는 헤파린 등의 비경구약물을 이용한 항혈전제 예방요법을 시행한 후에 NOAC을 다시 시작하는 것을 권고한다. 각 약제 별로 수술 전 약제 중단 시점과 재개 시간은 Fig. 4에 나타내었다[45].

NOAC을 복용 중인 환자에서 응급수술이 필요한 경우

즉각수술(immediate procedures)

수 분내에 수술의 결정이 이루어져야 하는 즉각수술(예, 즉각적인 생명/사지/장기를 구하는 수술, 특히 심장/혈관/신경외과적 응급수술)이 필요할 경우 항응고제 효과가 소실될 때까지 수술을 연기할 수 없다. 중등도-중증의 출혈 위험이 있는

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	Day of Surgery		Day +1	Day +2				
Minor Bleeding Risk	Dabigatran	○ ○	○ ○	○ ○	○ ○	No Bridging Operation	Restart ≥6 hour post-surgery	(○)	○ ○	○ ○			
	Apixaban	● ●	● ●	● ●	● ●			(●)	● ●	● ●			
	Riva/Edoxaban (AM intake)	◐	◐	◐	◐			(◐)	◐	◐			
	Riva/Edoxaban (PM intake)	◑	◑	◑	◑			(◑)	◑	◑			
Low Bleeding Risk	Dabigatran	○ ○	○ ○ ^a	○ ^b ○ ^b	(○)		No Bridging Operation		(○)	○ ○	○ ○		
	Apixaban	● ●	● ●	● ●	(●)				(●)	● ●	● ●		
	Riva/Edoxaban (AM intake)	◐	◐	◐	(◐)				(◐)	◐	◐		
	Riva/Edoxaban (PM intake)	◑	◑	◑					(◑)	◑	◑		
High Bleeding Risk	Dabigatran	○ ○ ^a	○ ^b ○ ^b	No Bridging/Consider Plasma Level Measurement (in special situation)				No Bridging Operation		Consider Post-operative Thrombo-prophylaxis per Hospital Protocol		Restart ≥48h (>72h) post surgery	
	Apixaban	● ●	● ●										○ ○
	Riva/Edoxaban (AM intake)	◐	◐										◐
	Riva/Edoxaban (PM intake)	◑	◑										◑

Figure 4. Cessation and re-initiation of non-vitamin K antagonist, oral anticoagulant therapy in patients undergoing elective surgery [43].
^aCreatinine clearance ≥ 30 mL/min; ^bCreatinine clearance ≥ 30 mL/min; ^cHighest-risk neurosurgery/cardiac surgery, severe renal insufficiency, and a combination of factors predisposing to higher, non-vitamin K antagonist, oral anticoagulant levels.

수술에서는 수술 전 다비가트란의 역전제인 이다루시주맙 (idarucizumab)을 고려해야 한다[47]. 하지만, Xa 억제제의 역전제인 안텍사네이트-알파(andexanate-α)는 응급수술 환자에서 약물 효용성이 확립되어 있지 않으며, 국내에서는 이 약제를 아직 임상에서 사용할 수 없다. 또한, 효과와 안전성 데이터는 부족하지만 비특이적 응고인자 농축물(prothrombin complex concentrate, PCC) 투여를 고려해볼 수 있으나 국내에는 현재 PCC가 허가되지 않아 사용할 수 없다[45].

긴급수술(urgent procedures)

수술이 결정된 후 수 시간 이내에 실행이 요구되는 긴급 수술(예, 잠재적으로 생명을 위협하는 상태의 급성 발병 또는 임상적 악화에 의한 중재적 수술, 사지/장기의 생존 및 골절의 교정, 통증 완화 또는 기타 증상을 위협할 수 있는 상태)은 수술 또는 시술을 적어도 12시간(가능하다면 마지막 NOAC 투여 후 24시간) 정도 연기하는 것이 권장된다. 또한, 역전제 또는 PCC의 사용 여부를 결정하기 위하여 혈액응고 검사 결과(prothrombin time [PT], activated partial thromboplastin time [aPTT], anti-FXa assay, diluted thrombin time [dTT] 등)를 확인해 두는 것이 좋다[45].

신속수술(expedite procedures)

수술 결정 후 수일 내에 실행이 요구되는 신속수술(생명/사지/장기 생존에 위협이 되지 않는 조기 치료가 필요한 경우)이 필요한 경우 NOAC의 중단 여부는 비응급수술의 기준을 따른다[45].

결 론

수술 및 시술 시 항혈전제의 조절은 수술에 따른 출혈 위험도와 수술 전후 혈전 위험도를 종합적으로 평가하여 결정하여야 한다. 대부분의 수술 및 시술 시행 시 아스피린은 유지하는 것이 원칙이다. DAPT를 중단할 경우 혈전 위험이 매우 높은 환자에서 출혈 위험이 높은 수술을 시행해야 할 경우 정맥주사형 항혈소판제를 이용한 가교요법을 적용할 수 있다. VKA는 수술 5일 전 중단해야 하며 NOAC은 출혈 위험도에 따라 수술 24-48시간 전 중단하는 것이 원칙이다. 하지만, 상기 지침은 충분한 관련 연구를 통해 확립된 것이 아니므로 향후 무작위 연구를 통해 통일된 치료지침을 마련하기 위한 노력이 필요하다.

중심 단어: 심근허혈; 이중항혈소판제; 항응고제; 수술

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

YP and ESS, as a first author and a corresponding author, contributed to drafting and revising the manuscript. HKK and JYM wrote drafts of the antiplatelet section and the anti-coagulant section respectively. YBS drew figures. All other authors reviewed and approved the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The document has achieved endorsement and consent from the clinical practice guideline committee of the Korean Society of Cardiology consisting of the deputies from the Korean Society of Cardiology, the Korean Society of Hypertension, the Korean Heart Rhythm Society, the Korean Society of Heart Failure, the Korean Society of Interventional Cardiology, the Korean Association of Clinical Cardiology, the Korean Society of Cardiometabolic Syndrome, the Korean Society of Echocardiography, and the Korean Society of lipid and atherosclerosis.

REFERENCES

1. Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, et al. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary bare-metal and drug-eluting stent implantation: a report from the CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:237-246.
2. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation* 2013;128:2785-2798.

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;27:2667-2674.
4. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Berger JS, Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2409-2417.
5. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, et al. Antiplatelet therapy and outcome in patients undergoing surgery following coronary stenting: Results of the surgery after stenting registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:E13-E25.
6. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2622-2632.
7. Rajagopalan S, Ford I, Bachoo P, et al. Platelet activation, myocardial ischemic events and postoperative non-response to aspirin in patients undergoing major vascular surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:2028-2035.
8. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9-20.
9. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2013;111(Suppl 1):i3-i17.
10. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, et al. A multidisciplinary approach on the perioperative antithrombotic management of patients with coronary stents undergoing surgery: surgery after stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:417-434.
11. Stawiariski K, Kataria R, Bravo CA, et al. Dual-antiplatelet therapy guidelines and implications for perioperative management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:1072-1080.
12. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2016;134:e123-e155.
13. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38-46.
14. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-260.
15. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-1472.
16. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-1503.
17. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-244.
18. 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;104:305-312.
19. Rossini R, Musumeci G, Capodanno D, et al. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb Haemost* 2015;113:272-282.
20. Hawn MT, Graham LA, Richman JR, et al. The incidence and timing of noncardiac surgery after cardiac stent implantation. *J Am Coll Surg* 2012;214:658-667.
21. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-1722.
22. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:234-240.
23. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:236-242.
24. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
25. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086-2097.
26. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus

- 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-513.
27. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510-2522.
 28. Wijeyesundera DN, Wijeyesundera HC, Yun L, et al. Risk of elective major noncardiac surgery after coronary stent insertion: a population-based study. *Circulation* 2012;126:1355-1362.
 29. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Maddox TM, Hawn MT. The incremental risk of coronary stents on postoperative adverse events: a matched cohort study. *Ann Surg* 2016;263:924-930.
 30. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1851-1864.
 31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873-1882.
 32. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556-2566.
 33. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
 34. Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost* 2015;114:423-431.
 35. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-274.
 36. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;136:1955-1975.
 37. Banerjee S, Angiolillo DJ, Boden WE, et al. Use of antiplatelet therapy/DAPT for post-PCI patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1861-1870.
 38. Hong SJ, Kim MJ, Kim JS, et al. Effect of perioperative antiplatelet therapy on outcomes in patients with drug-eluting stents undergoing elective noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 2019;123:1414-1421.
 39. Kim BK, Yoon JH, Shin DH, et al. Prospective and systematic analysis of unexpected requests for non-cardiac surgery or other invasive procedures during the first year after drug-eluting stent implantation. *Yonsei Med J* 2014;55:345-352.
 40. Kim C, Kim JS, Kim H, et al. Patterns of antiplatelet therapy during noncardiac surgery in patients with second-generation drug-eluting stents. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016218.
 41. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol* 2016;175:602-613.
 42. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e604-e633.
 43. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the joint task force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-2431.
 44. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920-2927.
 45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
 46. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-833.
 47. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.

Supplementary Table 1. Bleeding risk by type of surgery [10]

	General	Cardiac	Vascular	Urology	Orthopedic	Thoracic	Digestive endoscopy	Maxillofacial
Low	Hernioplasty Plastic surgery of incisional hernias Cholecystectomy Appendectomy Colectomy Gastric resection Intestinal resection Breast surgery	None	Carotid endarterectomy Bypass or endarterectomy of lower extremity EVAR TEVAR Limb amputations	Flexible cystoscopy Ureteral catheterization Ureterscopy	Hand surgery Shoulder and knee arthroscopy Minor spine surgery	Wedge resection Diagnostic videothoracoscopy Chest wall resection	EGD or colonoscopy ± biopsy Echoendoscopy without biopsy ERCP, stent, dilated papilla without sphincterotomy	Closed reduction of zygomatic arch fracture Closed reduction of mandibular fracture Lipofilling Arthrocentesis and temporomandibular joint arthroscopy Skin cancer surgery
Intermediate	Hemorrhoidectomy Splenoectomy Gastroectomy Obesity surgery Rectal resection Thyroidectomy	Valve repair Valve replacement OPCAB CABG Minithoracotomy TA-TAVR TAo-TAVR	Open abdominal aorta surgery	Prostate biopsy Orchiectomy Circumcision	Prosthetic shoulder surgery Major spine surgery Knee surgery (anterior cruciate ligament, osteotomies) Foot surgery	Lobectomy Pneumonectomy Mediastinoscopy Sternotomy Mediastinal mass excision	Endoscopy + FNA for solid lesions ERCP with sphincterotomy Stenosis dilatation (esophageal, colorectal) Gastroenteric stents Argon plasma coagulation treatment Polypectomy/polyps PEG Binding/variceal sclerosis Binding/hemorrhoids	Implantology and oral surgery Closed reduction of nasal bone fracture Open reduction of jaw fracture Parotidectomy Orthognathic surgery Facial reanimation paralysis in acute and chronic
High	Hepatic resection Duodenocoeleopancreasectomy	Reintervention Endocarditis CABG in PCI failure Aortic dissection Aortic surgery Surgery with expected CEC time > 120 minutes	Open thoracic and thoracoabdominal surgery	Radical and partial nephrectomy Percutaneous Nephrostomy/lithotripsy Radical cystectomy Prostatectomy Endoscopic resection of prostate/endoscopic bladder surgery Penectomy Partial orchiectomy	Major prosthetic surgery (hip or knee) Major trauma-tology (pelvis, long bones) Fractures of the proximal femur in the elderly	Esophagectomy Pleuropneumonectomy Decortication of lung	Dilatation in achalasia Mucosectomy/submucosal resection Echochography with FNA biopsy of pancreatic cystic lesions Ampullectomy of the ampulla of Vater	Radical and reconstructive cancer surgery of head and neck Open reduction of fracture orbito-zygomatic arch Sialoadenectomy submandibular

Supplementary Table 1. Continued

	Plastic	Gynecology	Neurosurgery	Interventional pulmonology	Dentistry	Ophthalmology	Otorhinolaryngology
Low	Excision and suturing small epitheliomas and small benign skin lesions, scarring correction, treatment of soft tissue pathology of the hand (carpal tunnel, trigger finger, tendon and articular cysts, Dupuytren) Upper blepharoplasty, lower blepharoplasty, rhinoplasty, otoplasty, breast reconstruction after total removal (mastectomy) or part (quadrantectomy) for oncological reasons, positioning with artificial implants Breast augmentation; liftings: flap microsurgical breast reconstruction, removal of tumors of considerable extent of face and neck soft tissues and plastic reconstruction using microsurgical flap	Diagnostic hysteroscopy with endometrial biopsy and polypectomy, rectoscopic hysteroscopy polypectomy, metroplasty, D & C LEEP Marsupialization/Bartholin's gland/cyst removal, laparoscopic removal/laparotomic annex for benign disease, laparoscopy/laparotomy for mild endometriosis, tubal sterilization hysteroscopic/ laparoscopic, diagnostic laparoscopy or with minimal operation (simple adhesiolysis, endometriotic implants DTC)	Spinal neurosurgery: disc herniation, laminectomy (≤ 2 spaces) without arthrodesis Urgency: hemorrhage, cerebral edema	Bronchoscopic inspection Bronchoaspiration Bronchoalveolar lavage Thoracentesis	Non-surgical periodontal therapy (including supra-gingival scaling) Endodontic therapy Rubber dam positioning	Intravitreal injections Cataract surgery Peribulbar anesthesia	Excision of small skin lesions and small biopsy Endoscopic laryngeal surgery, and panendoscopy External auditory canal surgery Middle ear surgery
Intermediate	Treatment of breast abnormalities (asymmetry, tuberous breasts, tubular breasts, etc.) Treatment of gynecomastia Lower, upper limbs liposuction and abdomen of medium entity Functional treatment of trauma (car accidents, surgery outcomes, etc.), loss of substance after demolishing of medium entity in the detail of the face, the region of peri-ocular (eyelid scars with functional alteration), upper and lower limbs peribuccal, by local flaps, skin graft, with or without use of artificial dermal substitute Treat leg ulcers (ASA Class I-III) Correcting scars and depressions (lipofilling) of medium entity Surgical treatment of burns (10% < X < 15%) Facelift, breast reduction, abdominoplasty	Resectoscopic hysteroscopy /myomectomy, endometrial ablation Laparoscopy / laparotomy for endometriosis (intermediate) Simple abdominal hysterectomy for benign disease Simple vaginal hysterectomy for benign disease/prolapse Fascial vaginal reparative surgery (repair cystocele/rectocele) Reparative vaginal prosthetic surgery Radical Vulvar Surgery Omentectomy	Spinal neurosurgery: laminectomy > 2 spaces, spinal arthrodesis (any type) Cranial neurosurgery: external ventricular derivation, intraventricular catheter placement for intracranial pressure monitoring, intraventricular reservoir placement, ventriculoperitoneal shunt, removal of extradural lesion Urgency: brain/spinal hematoma	Bronchial biopsy Transbronchial needle aspiration Thoracic drainage	Surgical periodontal therapy (resective surgery, regenerative surgery, mucogingival surgery) Oral surgery in general (teeth extractions, pre-prosthetic re-constructive surgery) Implant surgery	Vitreotomy Eye muscle surgery Retrobulbar anesthesia Scleral fixation intraocular lens	Tracheotomy Thyroidectomy Salivary gland surgery Neck dissection Laryngectomy Laryngeal laser surgery

Supplementary Table 1. Continued

	Plastic	Gynecology	Neurosurgery	Interventional pulmonology	Dentistry	Ophthalmology	Otorhinolaryngology
High	Functional treatment of trauma (ear accidents, surgery outcomes, etc.), loss of substance after demolishing of substantial entity, especially of face and upper and lower limbs, abdomen, back, using microsurgical flaps or multi-tissue pedicled flaps of substantial entity Lower limbs, upper abdomen serious liposuction Surgical treatment of burns (> 15%). Treat leg ulcers (ASA Class III to V) Correcting scars and depressions (lipofilling) of significant entity Post surgery-Bariatric surgery	Laparotomy or laparoscopic hysterectomy for large uteri (> 750 g) Myomectomy laparotomic/laparoscopic Laparoscopy/laparotomy for severe/deep endometriosis Debulking surgery for ovarian cancer Radical surgery for carcinoma of cervix and endometrium Pelvic/lombo-aortic lymphadenectomy Pelvic evisceration	Spinal and cranial neurosurgery: removal of intradural lesions (intracerebral tumours, intraparenchymal hemorrhage), Endoscopic Third Ventriculostomy, Endoscopic Endonasal Cranial Base Surgery, Vascular malformations Urgency: intracerebral hematoma	Lung trans-bronchial biopsy Rigid bronchoscopy Medical thoracoscopy	Major prosthetic surgery (hip or knee) Major traumatology (pelvis, long bones) Fractures of the proximal femur in the elderly	Scleral buckling Eye adnexa surgery Intraocular foreign body extraction Penetrating keratoplasty Ocular tumor excision Trabeculectomy	Radical and reconstructive cancer surgery of head and neck Tonsillectomy Glomus tumor surgery

OPCAB, off-pump coronary artery bypass; CABG, coronary artery bypass grafting; TA, transapical; TAO, transaortic; TAVR, transcatheter aortic valve replacement; PCI, percutaneous coronary intervention or coronary angioplasty; CEC, extracorporeal circulation; EVAR, endovascular repair for aortic aneurysm; TEVAR, thoracic endovascular aortic/aneurysm repair; EGD, esophagogastroduodenoscopy; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; FNA, fine needle aspiration biopsy; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; D & C, dilatation and curettage of uterus; LEEP, cervical conization with diathermy loop; DTC, disseminated tumor cell.

Supplementary Table 2. Interventional or surgical procedures that should be accompanied by aspirin discontinuation in patients at low thrombotic risk^a

Type of surgery	Specific types of surgery
General	Hepatic resection, duodenocephalopancreasectomy
Cardiac	None
Vascular	Open thoracic and thoracoabdominal surgery Prostate biopsy, orchiectomy, circumcision
Urology ^a	Radical and partial nephrectomy, percutaneous nephrostomy Percutaneous lithotripsy, radical cystectomy, prostatectomy Endoscopic resection of prostate/endoscopic bladder surgery Penectomy, partial orchiectomy
Orthopedic	None
Thoracic	Esophagectomy, pleuropneumonectomy decortication of lung Dilatation in achalasia, mucosectomy/submucosal resection
Digestive endoscopy	Echography with FNA biopsy of pancreatic cystic lesions Ampullectomy of the ampulla of Vater
Maxillofacial	None
Plastic	None
Gynecology	Laparotomy or laparoscopic hysterectomy for large uteri (> 750 g) -Myomectomy, laparotomic/laparoscopic -Laparoscopy/laparotomy for severe/deep endometriosis Debulking surgery for ovarian cancer -Radical surgery for carcinoma of cervix and endometrium -Pelvic/lombo-aortic lymphadenectomy -Pelvic evisceration
Neurosurgery	All spinal and cranial neurosurgery
Pulmonology	None
Dentistry	None
Ophthalmology	Scleral buckling, eye adnexa surgery Intraocular foreign body extraction, penetrating keratoplasty Ocular tumor excision, trabeculectomy
Otorhinolaryngology	None

FNA, fine needle aspiration biopsy.

^aDiscontinuation of aspirin was also recommended in intermediate thrombotic risk patients.

Supplementary Table 3. Classification of surgeries/interventions in terms of bleeding risk

Interventions associated with minor bleeding risk	Dental interventions Extraction of 1-3 teeth Paradental surgery Abscess incision Implant positioning Cataract or glaucoma intervention Endoscopy without biopsy or resection Superficial surgery (e.g., abscess incision; small dermatological excisions)
Interventions with low bleeding risk (i.e., infrequent or of low clinical impact)	Endoscopy with biopsy Prostate or bladder biopsy An electrophysiological study or catheter ablation (except for complex procedures) Non-coronary angiography Pacemaker or ICD implantation (unless in a complex anatomical setting; e.g., congenital heart disease)
Interventions with high bleeding risk (i.e., frequent and/or of high impact)	Complex endoscopy (e.g., polypectomy, ERCP with sphincterotomy) Spinal or epidural anesthesia; diagnostic lumbar puncture; Thoracic surgery Abdominal surgery Major orthopedic surgery Liver biopsy Transurethral prostate resection Kidney biopsy ESWL
Interventions with high bleeding risk and increased thromboembolic risk	Complex left-sided ablations (pulmonary vein isolation; certain VT ablations)

ICD, implantable cardioverter defibrillator; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ESWL, extracorporeal shockwave lithotripsy; VT, ventricular tachycardia.