

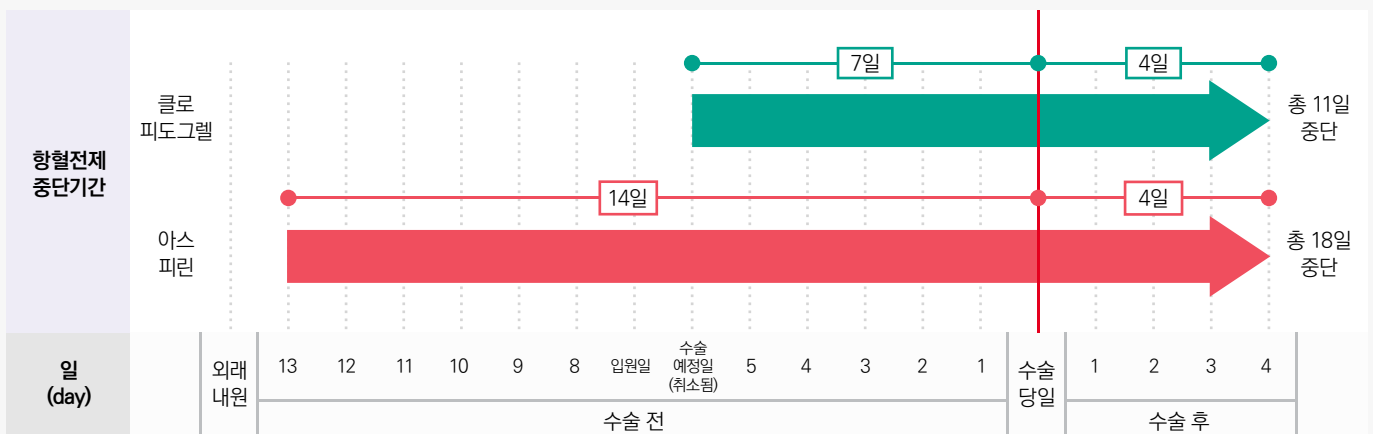
환자안전 주의경보

수술/시술 전 후 항혈전제 투약 관리 오류

항혈전제* 적응증 환자에게 필요이상의 기간 동안 항혈전제를 중단할 경우
환자에게 중대한 위해가 발생할 우려가 있어 주의 필요

* 항혈전제(antithrombotic agents)는 항혈소판제(antiplatelet agents)와 항응고제(anticoagulant agents)를 통칭하는 용어임

I 환자안전사고 주요사례



- 인공관절치환술 예약을 위해 외래 내원한 60대 남자 환자로, 의사 지시에 따라 입원 전일까지 '아스피린' 복용을 중단한 후 입원함
- 입원 당일 시행한 수술 전 위험 평가를 통해 심전도 이상 및 입원 당일까지 '클로피도그렐'을 지속적으로 복용하고 있었음을 의료진이 인지하여 예정된 수술 취소됨
- * 수술 전 위험 평가 이후 시행한 내과 협진 결과 : 수술 고위험 환자로 수술 위험에 대한 충분한 설명 및 수술 후 빠른 시일 내 항혈전제 재개 필요
- 수술 재 진행을 위해 6일간 '아스피린', '클로피도그렐' 의약품 복용을 중단한 후 수술을 시행하였고, 수술 후에도 '아스피린', '클로피도그렐' 중단 지속하며 경과 관찰함
- 수술 4일째 되던 날 급성 심근경색 발생으로 사망함

I 주의사항

위험요인

항혈전제 적응증 환자에게 필요이상의 기간 동안 항혈전제 중단

위해유형

뇌경색, 심근경색, 혈전색전증 등 심각한 위해 발생

주의대상

항혈전제를 복용하는 환자를 대상으로 진단, 처치, 시술, 수술 등의 의료행위를 하는 모든 보건의료기관

재발방지를 위한 권고사항

▶ 수술/시술 전 필히 환자의 의약품 복용력을 확인하고

▶ 항혈전제를 복용 중인 환자에게 수술/시술이 필요하여 항혈전제를 일시적으로 중단할 경우,

- 수술/시술 전 후 과정에서 불가피한 혈관질환(뇌졸중, 심장병 등) 발생 위험이 있음을 환자에게 안내
- 출혈 위험과 혈관질환 발생 위험을 함께 고려하여 항혈전제 중단 및 재개일정에 대해 신중한 판단 필요
(항혈전제 재개 일정에 대하여 환자에게 사전 안내 필요)
- 출혈 위험이 안정되면 항혈전제를 가급적 빨리 재개 할 수 있도록 조치 필요

▶ 항혈전제 관리 방안 마련

- 항혈전제의 안전한 사용을 위하여 다음의 내용이 포함된 관리 방안 필요

● 항혈전제의 안정적인 투여 시작 및 유지를 위한 방법

- 환자가 복용중인 다른 의약품(약물-약물 상호작용), 식음료나 보조제(약물-영양소 상호작용)를 고려하여 약물 선택
- 환자의 연령 및 신장 또는 간 기능을 고려하여 투여방법(용량, 횟수 등) 선택
- 그 밖에 위험 요소들을 고려

● 항혈전제 변경 및 출혈위험 관리를 위한 방법

- 항혈전제 사용에 따른 중증도 변화(예: 출혈의 위치와 중증도, 혈액응고 지표 변화)를 면밀히 관찰하고 적절한 역전치료 방안
(예: 항혈전제 투여 중단, 역전제 투여)을 마련

● 수술 전 항혈전제 관리를 위한 방법

- 항혈전제의 일시적 중단 또는 가교요법(bridging therapy)*을 사용할 경우, 중단 기간, 재개 시점 및 용량을 환자상태에 맞게 결정
- 이 때, 수술로 인한 환자의 출혈 위험성 및 신장 기능, 약물의 반감기 등을 함께 고려

● 가능한 경우 질환별 항혈전제 적응증을 담당하는 내과 및 신경과 등의 전문의와 협진 고려

* 수술 전/후 항응고제 복용을 일시적으로 중단하는 상황에서 혈전색전증을 예방하기 위해 반감기가 짧은 헤파린 또는 저분자량헤파린(LMWH)을 사용하는 방법

참고 항혈전제 종류

※ 음영 처리된 항목은 주로 단기적으로 사용하는 주사용제로 수술/시술 전 후 고려해야하는 의약품이 아님

- 항응고제

종류	성분명	ACT 코드
비타민K 길항제	와파린(warfarin)	B01AA03
미분획 헤파린(UFH)	헤파린(heparin)	B01AB01
저분자량 헤파린(LMWH)	달테파린(dalteparin)	B01AB04
	에녹사파린(enoxaparin)	B01AB05
	나드로파린(nadroparin)	B01AB06
	파르나파린(panaparin)	B01AB07
	베미파린(bemiparin)	B01AB12
	다비가트란(dabigatran)	B01AE07
응고 Xa인자 직접 억제제	아르가트로반(argatroban)	B01AE03
	리바록사반(rivaroxaban)	B01AF01
	아픽사반(apixaban)	B01AF02
	에독사반(edoxaban)	B01AF03
섬유소 용해제	알테플라제(alteplase)	B01AD02
	유로키나제(urokinase)	B01AD04
	테넥테플라제(tenecteplase)	B01AD11
기타	데피브로타이드(defibrotide)	B01AX01
	폰다파리녹스(fondaparinux)	B01AX05

종류	성분명	ACT 코드*
COX 억제제	아스피린(aspirin)	B01AC06
	트리플루살(triflusal)	B01AC18
	인도부펜(indobufen)	B01AC10
PDE 억제제	실로스타졸(cilostazol)	B01AC23
ADP 수용체 길항제	클로피도그렐(clopidogrel)	B01AC04
	티클로피딘(ticlopidine)	B01AC05
	프라수그렐(prasugrel)	B01AC22
	티카그렐러(ticagrelor)	B01AC24
GPIIb/IIIa 길항제	압식시맙(abciximab)	B01AC13
	티로피반(tirofiban)	B01AC17
세로토닌 수용체 길항제	사포그릴레이트(sarpogrelate)	B01AC(일부만 해당)

* ATC(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 코드 - 세계보건기구(WHO)에서 개발한 국제적인 의약품 분류 코드

* ACT 코드에 따른 국내 급여의약품 목록은 건강보험심사평가원 > 알림 > 공지사항 > '2020년 2분기 의약품 ACT 코드 부여결과 안내' 참고

☞ <http://www.hira.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020002000100&brdScnBltno=4&brdBltno=8252#none>

I 국외 가이드라인

※ 아래 가이드라인은 항혈전제의 모든 투약 관리를 대표할 수 없습니다. 담당 전문의와 상의를 통해 환자의 유형 및 임상 특성 등을 고려하여 개별적인 맞춤형 투약 관리를 위한 참고자료로 활용하시기 바랍니다.

▶ 미국

• (수술/시술 전) 침습적 시술 예정된 환자의 항혈전제 중단 기간

Table 4. Overview of Traditional and Newer Antithrombotic Agents.*

Agent	Route of Administration	Mechanism of Action	Recommended Interval between Last Dose and Procedure
Anticoagulant agents			
Warfarin(Coumadin, Bristol-Myers Squibb)	Oral	Inhibition of vitamin K-dependent factors II, VII, IX, and X for γ -carboxylation; and proteins C and S	1-8 days, depending on INR and patient characteristics; INR decreases to ≤ 1.5 in approximately 93% of patients within 5 days ⁴⁸
Unfractionated heparin	Intravenous or subcutaneous	Antithrombin activation(Inhibition of factors IIa, IXa, Xa, XIa, and XIIa)	Intravenous, 2-6 hr, depending on dose; subcutaneous, 12-24 hr, depending on dose
Low-molecular-weight heparins(enoxaparin [Lovenox, Sanofi Aventis] and dalteparin [Fragmin, Eisai])	Subcutaneous	Antithrombin activation(Inhibition of factors Xa and, to a lesser extent, factor IIa)	24 hr
Fondaparinux(Arixtra, Glaxo Smith Kline)	Subcutaneous	Antithrombin activation(factor Xa inhibition)	36-48 hr
Dabigatran(Pradaxa, Boehringer Ingelheim)	Oral	Direct thrombin inhibitor	1 or 2 days with creatinine clearance rate of ≥ 50 ml/min; 3-5 days with creatinine clearance rate of < 50 ml/min
Rivaroxaban(Xarelto, Bayer HealthCare)	Oral	Direct factor Xa inhibitor	≥ 1 day when renal function is normal; 2 days with creatinine clearance rate of 60-90 ml/min; 3 days with creatinine clearance rate of 30-59 ml/min; and 4 days with creatinine clearance rate of 15-29 ml/min ⁵²
Apixaban(Eliquis, Bristol-Myers Squibb)	Oral	Direct factor Xa inhibitor	1 or 2 days with creatinine clearance rate of ≥ 60 ml/min; 3 days with creatinine clearance rate of 50-59 ml/min; and 5 days with creatinine clearance rate of < 30 -49 ml/min
Desirudin(Iprivask, Canyon Pharmaceuticals)	Subcutaneous	Direct thrombin inhibitor	2 hr
Antiplatelet agents			
Aspirin	Oral	Cyclooxygenase inhibitor (irreversible effect)	7-10 days
Aspirin and dipyridamole(Aggrenox, Boehringer Ingelheim)	Oral	Phosphodiesterase inhibitor	7-10 days
Cilostazol(Pletal, Otsuka Pharmaceutical)	Oral	Phosphodiesterase inhibitor	2 days
Thienopyridine agents(Clopidogrel [Plavix, Sanofi Aventis], ticlopidine [Ticlid, Roche], prasugrel [Effient, Eli Lilly], and ticagrelor [Brilinta, AstraZeneca])	Oral	ADP receptor antagonist	5 days(clopidogrel and ticagrelor), 7 days (prasugrel), or 10-14 days (ticlopidine)

* ADP denotes adenosine diphosphate, aPTT activated partial thromboplastin time, FDA Food and Drug Administration, INR international normalized ratio, and PCC prothrombin complex concentrate. † PCCs are either 3-factor or 4-factor concentrates. Nonactivated 4-factor PCCs contain factors II, VII, IX, and X and nonactivated 3-factor PCCs contain factors II, IX, and X and only small amounts of factor VII. For details, see the Supplementary Appendix.

† Factor VIII inhibitor bypass activity provides both factor II(prothrombin) and factor Xa for rapid and sustained thrombin generation. For details, see the Supplementary Appendix.

※ The New England Journal of Medicine에 게재된 논문 일부 발췌

• (수술/시술 전) 출혈 위험성 및 신장 기능(CrCl)에 따른 경구용 항응고제(NOAC) 중단 기간

TABLE 4 Recommended Durations for Withholding DOACs Based on Procedural Bleed Risk and Estimated CrCl When There Are No Increased Patient Bleed Risk Factors

CrCl, mL/min	Dabigatran				<15	Apixaban, Edoxaban, or Rivaroxaban		
	≥80	50-79	30-49	15-29		≥30	15-29	<15
Estimated drug half-life, h	13	15	18	27	30(off dialysis)	6-15	Apixaban : 17 Edoxaban : 17 Rivaroxaban : 9	Apixaban : 17(off dialysis) Edoxaban : 10-17(off dialysis) Rivaroxaban : 13(off dialysis)
Procedural bleed risk								
Low	≥24 h	≥36 h	≥48 h	≥72 h	No data. Consider measuring dTT and/or withholding ≥96 h	≥24 h	≥36 h	No data. Consider measuring agent-specific anti Xa level and/or withholding ≥48 h
Uncertain, intermediate, or high	≥48 h	≥72 h	≥96 h	≥120 h	No data. Consider measuring dTT	≥48 h	No data. Consider measuring agent-specific anti Xa level and/or withholding ≥72 h	

NOTE : The duration for withholding is based upon the estimated DOAC half-life withholding times of 2 to 3 half-lives for low procedural bleeding risk and 4 to 5 drug half-lives for uncertain, intermediate, or high procedural bleeding risk (47-55).
CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct-acting oral anticoagulant; dTT = dilute thrombin time.

※ Journal of the American College of Cardiology에 게재된 논문 일부 발췌

▶ 유립

• (수술/시술 전) 항혈소판제 종류에 따라, 프라스그렐(prasugrel)은 7일, 클로르피도그렐(clopidogrel)은 5일, 티카그렐러(ticagrelor)는 3일* 중단할 것을 권고

* 티카그렐러 3일 중단은 약동학적 결과를 근거로 함

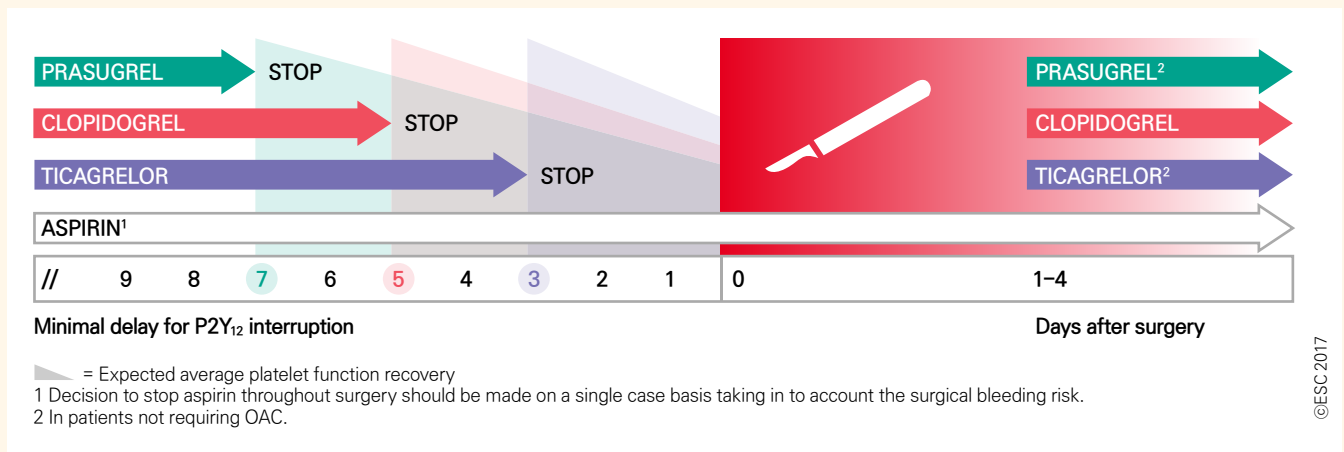


Figure 9 Minimal discontinuation and re-implementation time frames of dual antiplatelet therapy(DADT) for patients undergoing elective surgery
OAC = oral anticoagulant.

※ European Heart Journal에 게재된 논문 일부 발췌

- 참고자료 | - Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. The New England Journal of Medicine 2013;368(22):2113-2124.
- Managing the risks of direct oral anticoagulants. The Joint Commission Sentinel Event Issue 61. 2019.
- 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. Journal of the American College of Cardiology 2017;70(24):3042-3067.
- 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2018;39:213-254.
- 박재명. 우리나라와 해외의 가이드라인 현황. 대한소화기내시경학회 세미나 2014.
- 이옥재. 항응고제 및 항혈소판제 복용 환자의 내시경시술을 위한 관리. 대한소화기내시경학회지 2010;41(2):152-165.
- 이지현, 임홍의 등. 2018 대한부정맥학회 심방세동 환자의 NOAC 사용 지침 : 출혈의 대처와 수술 전후 복약관리 2019;94(1):40-56..

‘함께 보고하고 함께 보호받는’ 환자안전 보고학습시스템, KOPS

- ※ 보건의료기관에서는 항혈전제 관련 환자안전사고를 보고하여 주시기 바랍니다.
※ 환자안전 보고학습시스템(KOPS)에서는 유사 환자안전사고 보고 사례를 지속적으로 모니터링하며, 향후 추가적으로 관련 정보가 제공 될 수 있음을 알려드립니다.
※ 환자안전 주의경보에 대한 각 보건의료기관의 점검사항은 2021년 2월 15일까지 환자안전 보고학습시스템 사이트 (www.kops.or.kr)에 자율적으로 등록하여 주시기 바랍니다.