

# 인공심장판막 환자를 대상으로 한 Warfarin 치료의 적정성 평가

임영선<sup>a</sup> · 장병철<sup>b</sup> · 서옥경<sup>c</sup> · 이숙향<sup>c</sup> · 신현택<sup>c</sup>  
<sup>a</sup>연세의료원 약제부, <sup>b</sup>연세대학교 의과대학 흉부외과부 교실,  
<sup>c</sup>숙명여자대학교 임상약학 대학원

## The Evaluation of Therapeutic Control with Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valve Prostheses

Young Sun Im<sup>a</sup>, Byung Chul Chang<sup>b</sup>, Ok Kyung Suh<sup>c</sup>,  
Suk Hyang Lee<sup>c</sup>, and Hyun Taek Shin<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Yonsei University Cardiovascular Center  
Shinchon-Dong 134 Suhdaemun-Ku, Seoul 120-752, Korea

<sup>b</sup>Yonsei University Cardiovascular Center, Department of Chest Surgery  
Yonsei University College of Medicine.

Shinchon-Dong 134 Suhdaemun-Ku, Seoul 120-132, Korea

<sup>c</sup>Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University  
Chungpa-Dong 2-Ka Yongsan-Ku, Seoul 140-742, Korea

The goal of oral anticoagulation therapy with warfarin is to maintain INR values within the therapeutic range in order to prevent complications such as bleeding and thrombosis. The purposes of this study were to investigate the current level of anticoagulation control using INR values, to investigate the incidences of thromboembolism and bleeding complications, and to compare the effect of low intensity INR regimen with therapeutic range recommended by ACCP (American College of Chest Physician). Two hundred three patients with mechanical heart valve replacement done at Yonsei University Cardiovascular Center between January 1994 and December 1996 were selected and reviewed retrospectively. The target INR ranges of 2.5~3.5 (ACCP standard) and low intensity INR of 2.0~3.5 were used for evaluation. According to ACCP standard, 51.2% of patients and 31.1% of INR values were within the therapeutic range when average INR and cumulative INR were used, respectively. Applying low intensity INR values of 2.0~3.5, the therapeutic control was achieved in 57.4% and 90.1%, using average INR and total INR, respectively. The incidences of major and minor bleedings were 0.5% and 26.6%, respectively. The incidence of thromboembolism was 0.5%. There was no significant difference in terms of complication incidences between INR 2.0~2.5 and INR 2.5~3.5 groups. However, INR values at the time of bleeding were generally high. In conclusion, the evaluation of patients with mechanical heart valve replacement showed low level of therapeutic control with warfarin therapy. This is partially explained by the fact that the physicians at Yonsei University Cardiovascular Center were using lower intensity INR values as a goal than recommended INR. Also, in the near future, systematic anticoagulation service should be implemented at various hospitals in Korea so that patients on anticoagulant therapy can be more closely monitored to be within the recommended INR by ACCP. (Kor. J. Clin. Pharm. 1999; 9(1): 27-34)

Keywords - Warfarin, Mechanical heart Valve, INR, Therapeutic control

교신저자: 임 영 선  
120-752 서울시 신촌동 134번지  
연세대학교 의료원 신촌세브란스병원 약제부  
TEL. 02-361-7041, FAX. 02-364-0530

경구용 항응고제는 1940년대 말에 처음으로 소개된 후 심방세동, 심부정맥혈전증, 폐동맥색전증, 인공심장판막의 존재 및 심부전 환자 등과 같은 광범위한

영역에서 유발되는 혈전증의 치료 및 예방에 사용되고 있다.<sup>14)</sup> 경구용 항응고제를 복용하고 있는 환자에 있어서 정기적인 혈액 검사(INR 수치)<sup>3,5,7)</sup>를 통해 항응고제가 적절한 치료 범위 내에 있는지 평가되고 있다. 이런 INR 수치를 이용하여 경구용 항응고제의 치료 적정성을 평가한 국외의 문헌에 의하면 63~80.3% 정도의 치료 적정률을 보고하고 있으며 장기치료 시 6개월이상 사용하였을 때 치료 범위 내로 INR 수치가 안정화되고 있음을 보여주고 있다.<sup>8,12)</sup> 또한, 최근에 인공심장판막 환자들 중 혈전증이 발생하는 위험도가 낮은 환자들에게 low intensity INR(INR 2.0~3.5)을 유지시켜 주는데 대한 유익성을 주장하는 연구들이 발표되고 있다. 이 연구들에 의하면 low intensity INR을 적용하여 치료한 경우가 ACCP(American College of Chest Physician) 추천 INR(INR 2.5~3.5)이나 high intensity INR(INR 4.2~10.8)을 적용하여 치료한 경우와 혈전 발생률에서 비슷한 결과를 보여주었으나, 출혈이 발생하는 정도에 있어서는 high intensity INR을 유지한 경우에 비해 유의하게 감소하였음을 보고하고 있다.<sup>13,19)</sup>

이처럼 경구용 항응고제의 치료 적정성 평가가 국외에서 활발히 이루어지고 있는 것에 비해 항응고제를 광범위하게 사용하고 있음에도 불구하고 국내에서는 이러한 연구자료가 부족한 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 현재 연세의료원 심장혈관센터 판막 클리닉에서 인공심장판막 치환수술을 받은 환자를 대상으로 하여 환자 개개인의 INR수치가 치료 범위 내에 어느 정도 유지되고 있는가를 조사함으로써 현재 투약되고 있는 warfarin의 치료 적정성을 평가해 보고, 수술 후 치료 영역에 도달하는데 소요된 시간과 퇴원 당시의 INR 범위를 함께 평가하였다. 또한, warfarin의 복용으로 인해 유발될 수 있는 합병증인 출혈과 혈전증의 발생 빈도 및 INR과의 상관관계를 조사하고 warfarin의 약물 효과에 영향을 주는 인자들을 조사해 보고자 하였다.

## 연구방법

### 연구대상

1994년 1월부터 1996년 12월까지 연세의료원 심장혈관센터에서 인공심장판막 치환수술을 받고 현재 warfarin을 투약 받고 있는 환자 중 만 18세 이상의 성인, 금속판막(mechanical heart valve)으로 심장판막 치환수술을 받은 환자, 연구 당시에 최소한 6개월 이상

추적관찰(follow-up) 받은 환자를 대상으로 하였으며 임신부와 자료가 불충분한 환자는 제외하였다. 자료 수집은 의무기록지를 통하여 후향적 방법으로 이루어졌다.

### 치료적정성 평가기준

Warfarin의 치료적정성 평가는 INR을 사용하였다. INR 평가 기준은 두 가지를 사용하였으며 ACCP에서 권장하는 치료 적정 범위(INR 2.5~3.5)와 low intensity INR(INR 2.0~3.5)를 적용하여 평가하였다. 이때 개인의 평균 INR을 구해 그 값만을 이용하는 평균 INR 분석법(average INR method)과 개인의 모든 INR 값을 이용하는 전체 INR 분석법(cumulative INR method)을 사용하였다.<sup>8,11)</sup> 또한, INR 수치에 영향을 미칠 수 있는 약물의 복용 및 질병의 유무도 조사하였다.

### 합병증 평가방법

Warfarin 용량 과다로 일어날 수 있는 출혈 증상을 주출혈(major bleeding)과 소출혈(minor bleeding)로 구분하였으며 다음과 같이 정의를 내렸다. Major bleeding은 warfarin 복용시 출혈로 사망한 경우, 수혈이 필요한 경우 및 출혈로 warfarin 복용을 중단해야 하는 경우이며 minor bleeding의 종류는 피멍, 혈뇨, 코피, 각혈 등의 출혈 증상이다(Table 2). 또한, warfarin 용량 부족시 일어날 수 있는 뇌색전증, 심부정맥혈전증, 폐색전증 등의 빈도도 조사하였다.

### 통계학적 분석

통계 방법은 출혈의 빈도와 INR과의 상관관계를 보기 위해 student t-test와 chi-square test를 사용하였다. 모든 통계처리는 SPSS for windows program을 사용하였으며 연구결과는 p value가 0.05미만일 때 유의성이 있다고 보았다.

## 연구결과

### Warfarin 치료의 적정성 평가

Warfarin 치료의 적정성 평가를 위해 의무기록지를 통해 조사된 인공심장판막 치환수술을 받은 환자 수는 총 203명이었으며 이 환자들의 구성은 Table 1과 같다. 인공심장판막 치환수술을 받은 후 warfarin의 치료를 시작하여 5일 이내에 치료 영역에 도달한 경우가 27.1%, 일주일 안에 도달한 경우가 51.8%이었으며, 퇴원할 때까지 치료 영역에 도달하지 못한 경우

**Table 1. Clinical characteristics of the patients with mechanical heart valve replacement**

Characteristics	Number	%
Total	203	100
Age (years)	49±11.8 (19~73)	
Sex		
Male	92	45.3
Female	111	54.7
Valve position		
M	90	44.3
A	55	27.1
A+M	46	23.6
M+T	8	3.0
A+M+T	4	2.0
Duration of follow-up (years)	2.1±0.9 (0.6~3.6)	
Concurrent disease		
Atrial fibrillation	26	12.8
Hypertension	1	0.5
Cardiomyopathy	1	0.5
Use of antiplatelet drug		
Aspirin	8	3.9

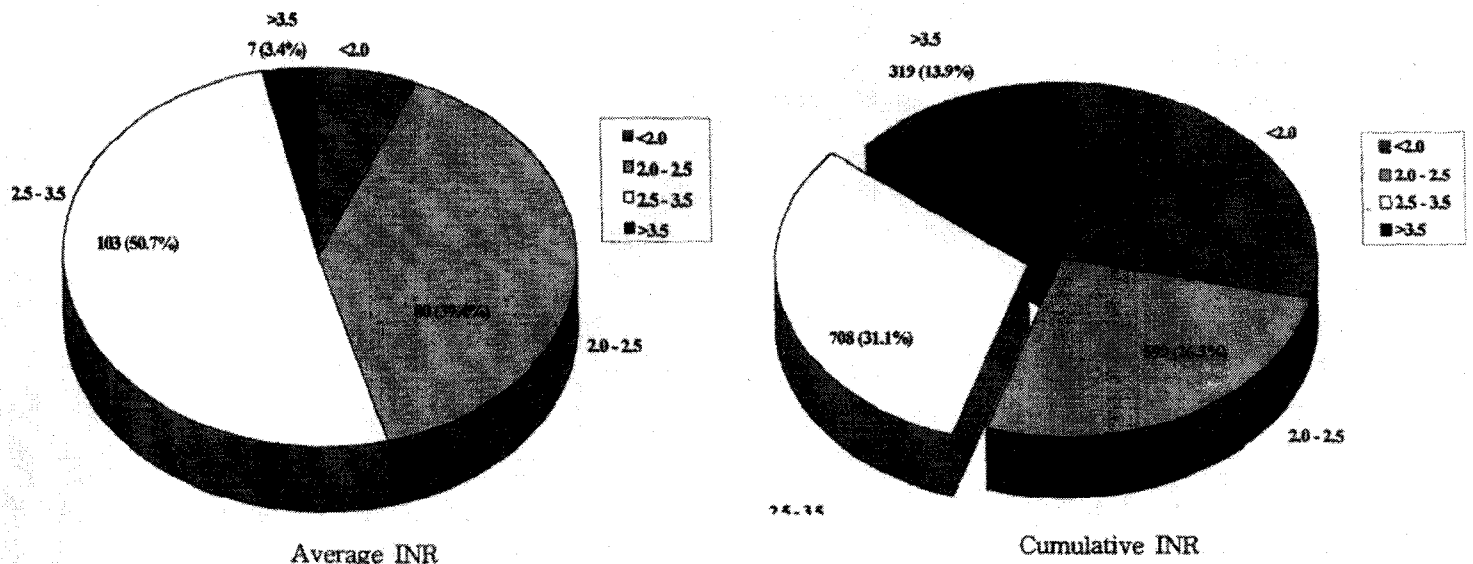
M: mitral A: aortic T: tricuspid

는 21.1%로 나타났다. 그리고, 퇴원 당시의 INR 범위 분포 양상은 ACCP 권장 INR인 2.5~3.5를 유지한 경우가 41.2%였고 INR 2.0~3.5의 low intensity INR을 적용할 경우 80.4% 였다. Warfarin의 치료 적정성을 평가한 결과 average INR method로 분석한 결과는 INR 2.5~3.5를 유지한 경우가 50.7%, INR 2.0~2.5

에 해당하는 경우는 39.4%, INR 2.0미만의 경우는 6.4%이고 INR 3.5를 초과한 경우가 3.4%에 해당하였다. 한편, cumulative INR method를 사용하여 평가한 결과는 INR 2.5~3.5에 포함되는 경우가 31.1%, INR 2.0~2.5인 경우는 26.3%, INR 2.0미만인 경우가 28.7%이었으며 INR 3.5를 초과하는 경우는 13.9%를 보여 주었다(Fig. 1). Average INR의 분포 결과를 다시 6개월, 1년, 2년, 3년 단위로 나누어 기간별 치료 적정성을 평가해 본 결과, 비슷한 비율을 보여 주었는데 그중 INR 2.5~3.5 범위에서 6개월 때 45.3%였다가 3년 때에는 50.7%로 증가하는 경향을 보여 주었다. 그러나 이러한 증가 경향을 통계학적으로 검정해 보았을 때 유의성있는 차이가 없었다(p=0.715). 또한, cumulative INR을 이용한 경우에는 각 기간마다 거의 동일한 비율을 보여 주었고 INR 2.5~3.5범위에서 6개월 때 30.3%였다가 3년을 경과하면서 31.3%로 증가하였으나 역시 유의성은 없었다(p=0.813)(Fig. 2).

### Warfarin의 합병증 발생 빈도

Warfarin의 복용 중에 나타날 수 있는 합병증인 혈전색전증의 경우 1명(0.5%)에게서 뇌색전증(cerebral embolism)이 발생하였다. 출혈의 경우 주출혈(major bleeding)은 1명(0.5%)에게서 뇌출혈(cerebral hemorrhage)이 발생하였으며 소출혈(minor bleeding)의 경우는 49명의 환자에게서 54건을 나타내 26.6%의 발현율(incidence)을 나타냈다. Minor bleeding의 경우 다양한 증상을 보여 주었는데 54건 중 16건인 29.6%로 피멍이 가장 많았으며 혈뇨와 코피가 각각 13%로 나타났다. 그리고, 두 가지 증상의 출혈이 나타난 사람



**Fig. 1. Distribution of average and cumulative INR values.**

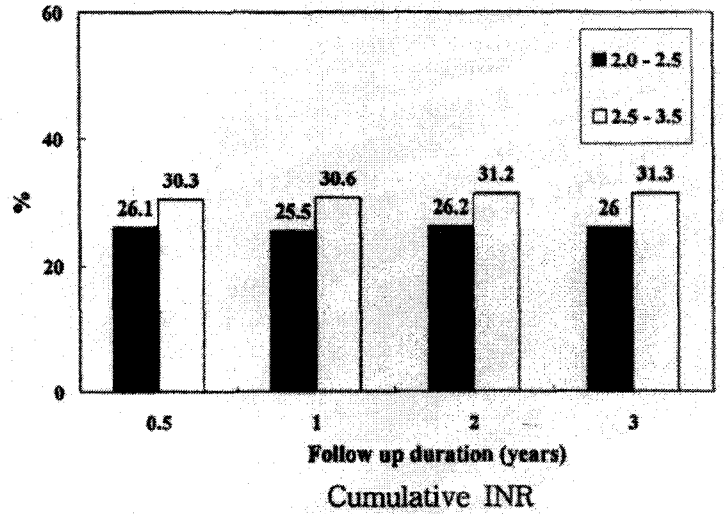
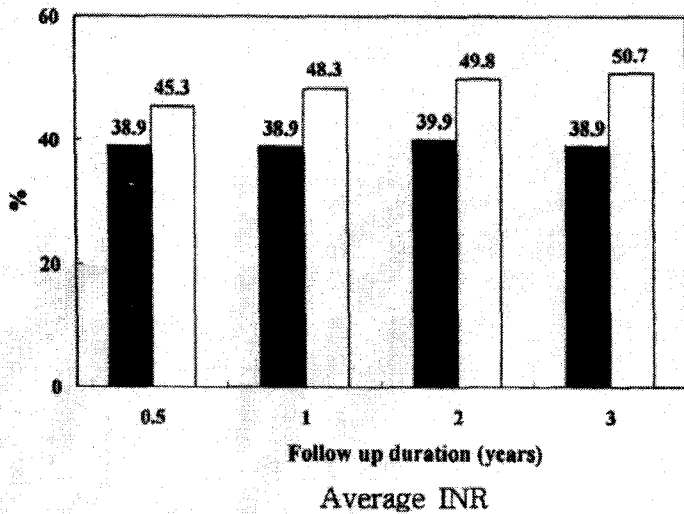


Fig. 2. Distribution of average and cumulative INR values at various follow-up duration

Table 2. Minor bleedings

Types of bleeding	Frequency*	%
Bruising	16	29.6
Hematuria	7	13.0
Epistaxis	7	13.0
Hemoptysis	6	11.1
Gingival bleeding	5	9.3
Vaginal/Urethral bleeding	3	5.5
Melena/Rectal bleeding	3	5.5
Increased menstrual bleeding & duration	3	5.5
Hematemesis	2	3.7
Wound bleeding	1	1.9
Conjunctival hemorrhage	1	1.9
Total	54	100

\*Two different types of minor bleeding in 5 patients.

은 5명이었다(Table 2).

### INR과 출혈의 상관관계

출혈빈도와 INR 수치와의 관련성을 알아보기 위해 환자들의 평균 INR 수치를 이용해 출혈이 있었던 군과 출혈이 일어나지 않았던 군으로 나누어 INR과의 연관성을 보았을 때 통계학적 유의성이 없었다( $p=0.549$ ). 그러나, INR 범위가 3.5를 초과할 때 출혈이 나타난 경우가 55%였고 INR 수치가 치료 영역을 벗어날수록 출혈 경향이 커짐을 보여 주었다( $p<0.0001$ ) (Fig. 3). 평균 INR 수치를 이용해서 low intensity INR 기준으로 평가했을 때 INR 2.0~2.5에 해당하는 환자 군과 INR 2.5~3.5에 해당하는 환자 군 사이의 출혈 발생 빈도는 차이가 없었으며( $p=0.05$ ) 두 군의 환자 구성 면에서도 차이점이 없었다. Cumulative INR

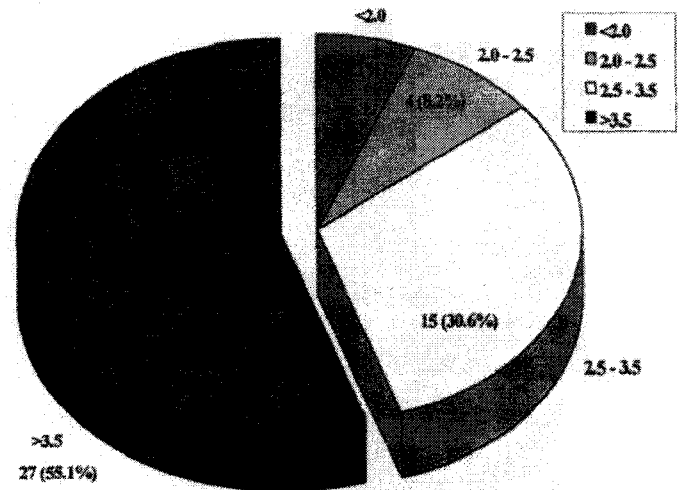


Fig. 3. INR values at the time of bleeding episodes ( $p<0.001$ )

을 이용하는 방법의 경우도 각 환자마다 가지고 있는 INR 수치 중 INR 2.0~2.5 범위 내에 드는 비율이 50% 이상인 군과 INR 2.5~3.5 범위 내에 드는 비율이 50% 이상인 두 군 사이에 출혈 경향의 차이가 없었다( $p=0.618$ ) (Table 3). 그리고 출혈이 발생되었던 환자들 가운데 aspirin을 사용했던 경우는 모두 3명이었으며 INR 2.0미만에서 1명, 2.0~2.5에서 1명, 2.5~3.5에서 1명씩 나타났다.

### Warfarin과 영향인자

Warfarin과 상호 작용을 일으킬 수 있다고 보고된 약물이 처방된 경우는 총 38건인 18.7%를 나타냈으며, 3명의 환자에게는 두 가지 종류의 약이 처방되었다. 이 중 가장 많이 처방된 약물이 cimetidine인데 38건 중 20건인 52.6%를 차지하였고(Table 4) warfarin의 약물동태학에 영향을 줄 수 있는 질병이 존재

**Table 3. The comparison of bleeding episodes in low intensity and therapeutic INR groups**

Categories	Patient number (%)			
	Average INR method		Cumulative INR method	
	2.0~2.5	2.5~3.5	2.0~2.5	2.5~3.5
Total	80	103	17	29
Age (years)	49.0±11.6	49.6±11.6	48.8±11.9	49.0±11.8
Sex				
Male	37 (46.2)	47 (45.7)	11 (64.7)	6 (20.7)
Female	43 (51.8)	56 (54.3)	6 (35.3)	23 (79.3)
Bleeding	14 (17.5)*	31 (30.1)*	2 (11.8)	5 (17.2)

\*p=0.05

**Table 4. Concurrent drugs with known interaction with warfarin**

Drugs	Frequency*	%
Cimetidine	20	52.6
Ciprofloxacin	6	15.8
Sucralfate	4	10.5
Propafenone	3	8.0
Erythromycin	2	5.3
Rifampin	1	2.6
Amiodarone	1	2.6
Omeprazole	1	2.6
Total	38	100

\*Three patients had two drugs.

한 경우는 총 78건으로 38.4%에 해당하였으며 이 중 11명의 환자에서 두 가지 질병이 함께 있는 것이 조사되었다. 질병의 종류로는 278건 중 56건인 71.8%로 심부전이 제일 많았으며 간질환이 16.6%, 소화기장애가 9.0%, 갑상선 질환이 2.6%의 순으로 나타났다. 의무기록지에 기록된 기타 다른 요인들을 보면 환자의 복약순응도(compliance)가 낮았던 경우와 외부에서 약을 임의로 사서 복용했었던 경우가 각각 12건(31.6%)으로 나타났으며 한약을 복용했었던 경우가 10건(26.3%), 환자 자신이 처방을 바꾼 경우가 2건(5.3%), 음주가 1건(2.6%), 식생활의 변화가 1건(2.6%)으로 나타났다.

## 고 찰

Warfarin을 이용한 경구용 항응고제의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 환자가 가지고 있는 질병의 치료 및 예방을 위해 권장하는 INR의 범위를 설정한 후 환자 개인당 부여할 용량과 치료 기간을 정하고, 예상하는 치료 효과가 지속적으로 유지되게 하는 데 있다. 이를 위해 중요한 것이 적절한 모니터링이고 환자의

정기적인 혈액 검사를 통해 얻어지는 INR 수치가 그 지표로 사용되고 있다.<sup>8)</sup> 따라서, 임상에서의 INR 수치는 환자에게 warfarin의 용량을 증감하는데 중요한 기준이 된다. 그러나, INR 수치는 여러 요소에 의해 변화될 수 있으므로 그 영향력을 고려하지 않은 상태에서 용량을 조절하게 되면 환자에게 위험을 줄 수 있게 된다. 즉, 경구용 항응고제 치료를 함에 있어서 모니터링의 의미는 단순한 용량 조절이 아닌 정확한 실험실적 결과를 바탕으로 하여 환자의 복약순응도, 다른 약물과의 상호 작용, 영향을 줄 수 있는 질병의 존재 그리고 식습관의 변화 등을 충분히 고려한 후 주치의와 임상약사에 의한 용량 조절이 이루어져야 하는 광범위한 의미가 포함되는 것이다.<sup>11)</sup> 따라서, 경구용 항응고제의 치료가 적합하게 이루어지고 있는가에 대한 INR을 이용한 객관적인 평가가 중요하며 이러한 평가를 통해서 항응고제 치료시 나타날 수 있는 문제점들을 개선함으로써 항응고제로 인해 유발될 수 있는 합병증을 최소화하여 환자에게 보다 나은 삶의 질(quality of life)을 유지시켜 줄 수 있기 때문이다. Van der Besselaar는 치료 적정성 평가가 적어도 일년에 한 번 이상은 시행되어야 하며 평가하는 방법은 비교적 용이하면서도 간단한 계산 방법이어야 한다고 하였다.<sup>11)</sup>

본 연구에서 평균 INR을 이용했을 때 ACCP 기준 치료 적정 INR범위에 포함된 경우는 50.7%이었고, 전체 INR을 이용할 경우는 31.1%로 나타나 두 가지 방법에서 약 20% 정도의 차이를 보여 주었다. 이렇게 평균 INR을 이용한 경우가 전체 INR을 이용한 경우보다 높은 치료 적정성 유지를 보여준 것의 원인은 각 환자가 가지고 있는 INR 수치가 치료 영역에 있는 비율보다 낮은 쪽과 높은 쪽에 있는 비율이 더 많아 평균값으로 처리하게 되었을 때 평균값에 영향을 주었기 때문이었다. 실제로 한 환자당 조사된 INR 수치

중 치료 영역에 해당하는 INR 2.5~3.5 범위에 INR 수치가 50% 이상 포함되는 경우는 연구 대상이 된 203명 가운데 29명에 불과하였다.

전체 INR을 이용한 국외의 경구용 항응고제의 치료 적정성을 평가한 연구에 의하면 63~85%정도의 범위에서 치료 적정성을 보여 주고 있다.<sup>8,9,12)</sup> 이러한 연구들과 비교해 보면 본 연구의 항응고제 치료 적정률이 상대적으로 낮은 결과를 보여주었다. 그러나 1996년에 연세의료원 심장혈관센터에서 warfarin을 복용하는 환자를 대상으로 본 연구와 동일한 ACCP에서 권장하는 INR을 적용하여 경구용 항응고제의 치료 적정성을 평가한 연구에 의하면 37.0%의 비슷한 치료 적정성을 보여 주었다.<sup>20)</sup> 이처럼 두 연구의 결과가 비슷한 반면 국외의 것과는 많은 차이를 보이는 원인 중의 하나는 실제 임상에서 진료를 하는 의료진이 기준으로 삼고 있는 INR 범위에 차이가 있는 경우가 있기 때문일 수 있다. 즉, 인공심장판막의 경우 ACCP 권장 INR인 2.5~3.5 범위가 아니라 그 보다 낮은 low intensity INR 범위인 2.0부터를 치료 범위로 보고 이를 기준으로 하여 환자를 관리하기 때문으로 생각된다. 이는 기존의 ACCP 권장 INR이 국외에서 외국인을 대상으로 하여 연구한 결과이기 때문에 한국인에게 동일하게 적용할 경우 출혈 경향이 높아질 수 있다는 의사들의 임상경험이 반영되었기 때문이다. 이를 고려해 low intensity INR 2.0~3.5를 적절한 범위로 보고 치료 적정성을 평가해 보면 전체 INR을 이용하는 방법의 경우 57.4%에서 치료 적정성을 보여 주게 되고 평균 INR을 이용한 경우에는 90.1%라는 높은 결과를 보여 주게 된다. 그러나, 아직 국내에는 low intensity INR을 적용하는 뒷받침할 만한 연구 자료가 없는 실정이다. 반면, 외국의 경우 출혈의 위험을 줄여 보고자 하는 목적에서 low intensity INR을 주장하는 연구들이 활발히 이루어지고 있다. Turpie 등<sup>17)</sup>의 경우 INR 2.5~4.0과 INR 2.0~2.5로 나누어 비교해 보았을 때 low intensity INR에서 출혈 경향이 낮게 나타났다. 본 연구에서도 평균 INR 수치를 이용한 방법에서 INR 2.0~2.5군과 INR 2.5~3.5군으로 나누어 출혈 경향을 비교해 보았을 때 INR 2.0~2.5군에서 출혈 경향이 현저히 낮게 나왔으나 통계학적 유의성은 없었다. Saur 등<sup>18)</sup>도 낮은 군으로 INR 1.9~3.6을 정하고 높은 군으로 INR 7.4~10.8을 비교해 보았는데 혈전 발생율이 비슷한 반면 출혈 경향이 감소했다고 보고하였다. Wilson<sup>19)</sup>은 INR 2.1과 4.2로 2배의 차이가 나게 환자를 치료해 보니 출혈에서도 2배의

차이를 보여 주었다고 하였다. Stein 등<sup>19)</sup>이 비교 분석한 보고에 의하면 INR 범위가 높아진다고 해서 혈전 발생율이 비례해서 감소하는 것이 아니라는 결론을 내리고 있다. 그러나, 이러한 연구들의 기본 바탕에는 혈전증 유발 가능성이 적은 환자들의 경우를 전제로 하고 있으며 혈전증 유발 가능성이 높은 경우에는 저용량(low dose) aspirin을 병행하는 방법을 제안하고 있다. 본 연구의 경우 aspirin을 사용한 건수는 총 8명이었으며 이 중 3명의 환자에서 출혈이 조사되었다. 그러나 이를 지속적으로 장기간 사용한 것이 아니기 때문에 aspirin이 INR에 미친 영향에 대해서는 정확히 분석할 수가 없었다.

그리고, 유의성은 없었으나 본 연구에서 평균 INR을 이용했던 경우 6개월때의 치료 영역률보다 3년이 지난 시점에서의 치료영역률이 높게 나왔는데 이것은 경구용 항응고제의 치료에 있어서 장기적인 치료가 이루어질 때 INR 수치가 안정화되어 치료영역 유지율이 높아진다는 보고들과 어느 정도 일치하는 결과였다. 이 부분에 대해서 Copplesstone 등<sup>12)</sup>의 연구에 의하면 6개월 이상 장기적으로 치료 받았던 사람이 그렇지 못한 사람보다 87% 대 72%로 치료 영역 유지율이 높았다고 보고되었으며 Azar 등<sup>17)</sup>도 처음 한달 동안의 INR 수치를 분석하였을 때 치료 범위에 도달한 것이 60% 미만이었었는데 6개월이 지난 후에는 어느 정도 안정화되어 가고 있음을 보여 준다고 하였다.

Warfarin으로 인한 출혈과 혈전증같은 합병증에 대한 분석으로는 major bleeding을 유발한 1명을 제외하고는 모두 minor bleeding이었다. Minor bleeding의 경우 문헌상 보고된 발현율이 대개 4.8~16.5%이고 혈전증의 경우 0.45~2.0%정도인데<sup>21-30)</sup> 본 연구의 경우 출혈은 26.6% 정도로 조금 높게 나왔으나 혈전증은 한 명으로 0.49%에 해당하였다.

그 외에 warfarin과 상호 작용을 일으키는 약물이 처방된 경우로는 18.7%가 조사되었다. 그 중 가장 많이 처방된 것이 cimetidine이었는데 이외에도 sucralfate와 omeprazole 같은 위궤양에 사용하는 약물이 포함되어 있는 것이 특징이었다. 이것이 의미하는 바는 장기간의 약물 복용으로 인한 위장관의 불편함을 환자가 표시하였을 때 이러한 약물이 보편적으로 처방되어지고 있다는 것을 시사하고 있는 것이라 할 수 있다. 그러나, 이러한 약물이 처방되었을 때 환자의 INR 수치에 영향을 주었는지에 대한 정확한 INR 자료를 확인할 수 없었는데 그것은 본 연구가 후향적(retrospective)연구였고 환자가 매달 내원하여 follow-

up을 받은 것이 아니었기 때문이었다. INR 수치가 갑자기 현저하게 낮아지거나 높아졌을 당시 의무기록지에 기록된 내용을 분석해 보면 warfarin의 용량에 문제가 있었던 경우도 있었지만 대부분 환자가 용량을 제대로 지키지 못하고 과다하게 복용했었거나 주치의와 상의 없이 다른 약물을 임의로 구입해서 복용했던 경우가 많았다. 또한, 한약에 대한 선호도가 높게 나타난 것도 한 특징이었는데 그 상관관계를 밝힐 수는 없으나 주위에서 권하는 보약을 함께 복용할 동안 INR 수치에 영향을 주었던 것으로 사료된 경우가 12건이나 있었다. 이러한 점에 비추어 보았을 때 warfarin을 복용하고 있는 환자에게 교육을 시키는 것이 중요한 과제임을 알 수 있었다.

이처럼 문헌상에 보고된 경구용 항응고제의 치료 적정률에 비해 비교적 낮은 결과를 보여준 것은 warfarin을 이용한 경구용 항응고제의 치료시 치료 영역을 일정하게 유지시켜 주는 일이 그 만큼 어렵고 단순한 것이 아님을 시사하고 있는 것이다. 즉, 의사의 용량 조절이 가장 중요하겠지만 그것만으로 warfarin의 치료가 적절하게 이루어지도록 하는 데에는 한계가 있는 것이다. 왜냐하면, warfarin에 대해 반응하는 개인차도 존재할 수 있고 처방된 용량을 정확한 복용법에 맞춰 복용하는 환자의 복약순응도도 하나의 요소가 될 수도 있으며 기타 상호 작용을 유발할 수 있는 부분에 대해서 환자 자신이 걸러낼 수 있는 능력이 어느 정도인가도 중요한 문제가 될 수 있기 때문이다. 따라서, 의료진을 도울 수 있는 측면에서 항응고제를 복용하고 있는 환자를 모니터링 할 수 있는 전문적인 항응고임상업무(Anticoagulation Service)체계를 운영 하는 것이 새롭게 강조되고 있다. 그러나, 국내의 경우 아직은 이와 같이 경구용 항응고제를 복용하고 있는 환자를 대상으로 하여 전문적으로 follow-up을 해 주고 있는 병원이 거의 없는 실정이고 이를 실시하기에는 전문적인 인력도 부족할 뿐 아니라 이에 대한 의료진들의 요구가 절실하지 않기에 어려움이 따를 것으로 사료된다.

## 결 론

인공심장판막 환자를 대상으로 warfarin 치료의 적정성을 평가한 본 연구에서 평균 INR을 이용했을 때 ACCP 기준 치료 적정 INR범위에 포함된 경우는 50.7%이었고, 전체 INR을 이용할 경우는 31.1%로 문헌상에 보고된 치료 적정률에 비해 비교적 낮은 결과를 보

여 주었다. 그러나, low intensity INR 2.0~3.5를 적절한 범위로 보고 치료 적정성을 평가해 보면 전체 INR을 이용하는 방법의 경우 57.4%에서 치료 적정성을 보여 주었으며 평균 INR을 이용한 경우에는 90.1%라는 높은 결과를 보여 주었다. 비록 이 두가지 평가 기준 사이의 임상적 부작용의 유의한 차이를 발견하지 못했으나 아직 국내에는 low intensity INR을 적용하는 뒷받침할 만한 연구 자료가 없는 실정이므로 향후 한국인에게 맞는 INR 범위를 결정할 수 있는 보다 구체적인 연구에 대한 기초자료가 될 수 있다고 사료된다. 또한, 이로 인해 경구용 항응고제를 복용하는 환자들을 전문적으로 관리할 수 있는 도구가 만들어져 정확하고도 안전한 항응고 약물요법이 이루어지는데 초석이 되었으면 한다.

## 참고문헌

1. Ginsberg J.S. Management of venous thromboembolism. *N Engl Med* 1996; 335: 1816-1826
2. Freedman M.D., Olatidoye A.G. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug-Safety* 1994 May; 10(5): 381-394
3. Hirsh J. Oral anticoagulants drugs. *N Engl Med* 1991; 324; 1865-1875
4. Lynn B. Oertel. International Normalized Ratio (INR). *Nurse Practitioner* Sep 1995; 15-21
5. Eric G. Burchart, Peter A. Lewis, Jacqueline A. Bethel. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic Hall Valves. *Circulation* Nov 84 (5 Suppl)III; 1991: 61-69
6. Kirkwood T.B.L. Calibration of reference thromboplastin and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemast* 1983; 49: 238-244
7. Davis F.B., Estruch M.T., Samson-Correra E.B., et al. Management of anticoagulation in out patients experience with an anticoagulation service in a municipal hospital setting. *Arch Intern Med* 1977; 137: 197-202
8. Meer F.J.M., Gerrits-Drabbe C.W. Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in the Netherlands. *Am J Clin pathol* 1988; 90: 685-690
9. Azar A.J., Deckers J.W., Rosendaal F.R., et al. Assessment of therapeutic quality control in a long term anticoagulant trial in post myocardial infarction patients. *Thromb Haemost* 72: 347-351
10. Broekmas A.W., Loeliger E.A. Therapeutic control of anticoagulant treatment. *Br Med J* 1982; 284: 1330-1331
11. van den Besselaar AMPH. Recommended method for reporting therapeutic control of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1990; 63: 316-317
12. Copplestone A, Roath S. Assessment of thera-



- peutic control of anticoagulation. *Acta haematol* 1984; 71: 376-380
13. Disesa V.J., Collins Jr J.J., Cohn L.H. Hematological complications with the St. Jude valve and reduced-dose coumadin. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 280-283
  14. Nair C.K., Mohiuddin S.M., Hilleman D.E., et al. Ten-year results with the St. Jude medical prosthesis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 217-25
  15. Kratz J.M., Crawford Jr F.A., Sade R.M., et al. St. Jude prosthesis for aortic and mitral valve replacement: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 462-468
  16. Wilson D.B., Dunn M.I., Hassanein K. Low-intensity anticoagulation in mechanical cardiac prosthetic valve. *Chest* 1991; 100: 1553-1557
  17. Turpie A.G.G., Gunstensen J., Hirsh J., et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242-1245
  18. Saour J.N., Sieck J.O., Mamo L.A., et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valve. *N Engl J Med* 1909; 322: 428-432
  19. Stein P.D., Alpert J.S., Copeland J., et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1992; 102: 445S-55S
  20. 김현경, 박규은, 송경순, 등. 경구용 항응고제 치료 적정성 분석법 비교. 한국지혈혈전학회지 1996; 제3권 115-121
  21. Malcolm I., Brigden. Oral anticoagulant therapy. *Postgraduate Medicine* 1996; 99(6): 81-94.
  22. Gualtiero Palareti, Nicoletta Leali, Sergio Coccheri, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment; an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348(9025): 423-428
  23. Felix J.M. van der Meer, Frits R. et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1555-1563
  24. Landefeld C.S., Beyth R.J. Anticoagulant-related bleeding-clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328
  25. Levine M.N., Hirsh J., Landefeld C.S., et al. Haemorrhagic complications of treatment. *Chest* 1992; 102: 352S-63S
  26. Dahl J., Abildgaard U., Sandest P.M. Long-term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease: dose bleeding outweigh the benefit?. *J Intern Med* 1995; 237(3): 323-329
  27. Ismura T., Hisatomi K., Hirano A., et al. The St. Jude medical prosthesis in the mitral position. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8(1): 11-14
  28. Nakano K., Koyanagi H., et al. Twelve years experience with the St. Jude medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1994 Mar; 57(3): 697-702; discussion 702-3
  29. Czer L.S., Chau A., Matloff J.M.: Ten-year experience with the St. Jude medical valve for primary valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1009 Jul; 100(1): 44-54; discussion 54-5
  30. Czer L.S., Matloff J.M., et al. The St. Jude valve: analysis of thromboembolism, warfarin related hemorrhage and survival. *Ann Heart J* 1987 Aug; 114(2): 387-397