

# 기계판막을 갖고있는 임신부에서 항응고요법

최 순 호\* · 고 광 표\* · 한 재 오\* · 최 종 범\* · 김 경 호\*\*

=Abstract=

## Anticoagulant Therapy in Pregnant Women with Mechanical Cardiac valve Prostheses

Soon Ho Choi, M.D.\*, Kwang Pyo Ko, M.D.\*, Jae O Han, M.D.\*,  
Chong Bum Choi, M.D.\*, Kyung Ho Kim, M.D.\*\*

**Background:** Anticoagulant therapy can be required during pregnancy with prosthetic heart valves. Warfarin and heparin provide real protection against thromboembolic phenomena, but they also carry serious risks for the fetus and the mother. In an attempt to identify the best treatment for pregnant women with cardiac valve prostheses who are receiving anticoagulants, we studied 19 pregnancies between January 1987 and August 1998 to determine the safety of our prospective protocol. **Material and Method:** In 19 pregnancies, the warfarin was discontinued and heparin was administered every 12 hours by subcutaneous injection in doses adjusted to keep the midinterval aPTT in the therapeutic range(at least 2-2.5 control) from the conception to the 12th week of gestation and oral anticoagulant was then administered until the middle of the third trimester in the therapeutic range(at least 2 INR), and heparin therapy was restarted until delivery. Also in order to avoid an anticoagulant effect during delivery, it has been our practice to instruct women to either discontinue their heparin injections with the onset of labour or to stop heparin injections 12 hours prior to the elective induction of labour. **Result:** The outcome of 19 pregnancies managed with above protocol was spontaneous abortion in 3 cases, voluntary termination in 2 cases, premature delivery at 35 weeks in 1 case and delivery at full-term in 14 cases. There was no maternal morbidity and mortality and fetopathy. **Conclusion:** We conclude that in the second and third trimester of pregnancy, warfarin provide effective protection against thromboembolism, Oral anticoagulant therapy should be avoided in 2 weeks before delivery because of the risk of serious perinatal bleeding caused by the trauma of delivery to the anticoagulated

---

\*원광대병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

\*\*서남대병원 소아과학교실

Department of Pediatrics, Seonam University School of Medicine, Namwon, Korea

†본 연구는 1999년도 원광대학교 교육연구비의 지원으로 이루어졌음

‡1998년 제30차 추계학술대회에서 구연하였음

논문접수일 2000년 3월 30일 심사통과일 : 2000년 5월 22일

책임저자 : 최순호(570-180) 전북익산시 신륵동 344-1번지, 원광대병원 흉부외과. (Tel) 0653-850-1275, (Fax)0653-857-0252

Email lshchoi@wmc.wonkwang.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

fetus. However, the substitution of heparin at first trimester and 2 weeks before delivery reduce the incidence of complications.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:502-6)

**Key word :** 1. Anticoagulation  
2. Heart valve prosthesis  
3. Pregnancy

## 서 론

인공판막을 갖고있는 임신부는 전신 혈전 경색을 예방하기 위해서 항응고제의 사용이 요구된다. 임신동안에 헤파린이나 쿠마딘의 사용은 산모와 태아에 다양한 영향을 줄 수 있는 가능성 때문에 여러 문제를 야기할 수 있다. 그러나 이와 관계된 출판된 문헌이 적고 대부분이 후향성 연구이기 때문에 확실한 치료방침은 나와있지 않다. 그래서 본 병원에서는 전향적으로 쿠마딘과 헤파린의 태아와 산모에 대한 영향을 재조명해서 혈전경색의 위험이 상존하고 있는 인공판막을 갖고있는 임신부에서 항응고제의 사용요건을 정립해 산모와 태아에 보다 안전하게 임신진행과 출산을 할 수 있는 방법을 규명하고자 하였다.

이에 본 교실에서는 1987년 1월부터 1998년 8월까지 인공판막 치환술을 받은 10명의 환자에서 19예의 임신에 관한 임상성적을 분석하여 문헌고찰 과 함께 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

전향적인 방법으로 산모의 혈전 경색을 예방하면서 태아에 대한 기형과 산모와 태아에 대한 출혈의 위험성을 예방할 수 있는 방법을 환자와 임신 전에 충분히 상의를 한 후에 시행하였다.

10명의 환자에서 19 예의 임신을 하였는데 인공판막 치환 시기의 산모의 평균나이는 25.2±6.9세(Table 1), 임신시의 평균나이는 30.7±3.6세로 수술로부터 임신까지의 평균기간은 5.5±3.3세 이었다. 환자 중 승모판막치환술을 받은 환자는 6명, 승모판막과 대동맥판막치환술을 시술 받은 경우는 3 예, 대동맥판막치환술 환자는 1명이었다.

심방조동은 2 명이었고 임신당시 기능적 등급은 대부분에서 I, II 이었다. 항응고료법은 환자와 임신을 원하는 환자와 충분히 협의의 거쳐서 마지막 월경 일로부터 쿠마딘 복용을 중단하고 헤파린을 12시간 간격으로 하루에 두 번씩 피하주사를 하여서 aPTT가 정상치의 2~2.5배가 유지되도록 하였고(헤파린 양은 대개 17500±250 units/day). 임신이 되면 지속하여서 임신 12주까지는 같은 방법을 하도록 하였고 임신 13주부터는 구강으로 쿠마딘을 복용하도록 하여 PT가 2.0 INR

Table 1. Age distribution at the time of cardiac valve prostheses

Age	No
21 - 25(years)	6
20 - 30	3
31 - 35	1
TOTAL	10
Mean Age	25.2 ± 6.9 years

Table 2. Prostheses used in study patients(N=10)

Position		No
Mitral		
St.Jude Medical	27mm	2
Duromedics	27mm	1
St.Jude Medical	29mm	2
ATS	29mm	1
Aortic		
ATS	23mm	1
Aortic+ Mitral		
St.Jude Medical	19mm, 31mm	2
Sorin	19mm, 27mm	1
Total		10

정도 유지하도록 하여 분만예정일 2주전까지 지속하였고 분만 2주전부터는 다시 헤파린을 피하주사 하였는데 유도분만 12시간 전에 주사를 중단하였고 분만이 이루어지면 다시 헤파린을 투여하였는데 출산 후 3~4일경에는 다시 쿠마딘으로 대처를 하였다.

## 결 과

인공판막치환술을 받은 10명의 환자에서(Table 2) 19 예의 임신이 진행되었는데 산모의 사망이나 전신 및 뇌 경색증,

Table 3. Maternal mortality and morbidity

Variables	No
Death	0
Cerebral embolism	0
Systemic embolism	0
Peripartum bleeding	0
Osteoporosis	0
Total	0

Table 4. Fetal and infant Mortality & Morbidity

Variables	No
abortion	3(29w,24w,24w)
stillbirth	0
voluntary termination	2(8w, 10w)
prematurity	1(35w)
coumadin embryopathy	0
Total	6

w; week

인공판막혈전증은 없었고 또한 산모의 산욕기출혈이나 정상 분만 14예에서 2주 내에 실시한 골반과 척추의 방사선사진과 골 밀도검사(bone densitometry) 상 골다공증은 볼 수 없었다(Table 3).

태아의 사망 및 이환은 자연유산이 3예, 의도적인 중절수술 2예, 그리고 조산이 1예였는데 자연유산의 경우는 임신 6개월 짜에 2예, 7개월 짜에 1예였다(Table 4).

조기중절수술을 시행한 2예에서의 이유는 임신 초반기(마지막 월경 일로부터 임신 확인 일까지)에 쿠마딘 복용을 했던 환자에서 시행하였는데 괜찮다고 임신을 유지하도록 권하였으나 산모의 불안감 때문에 2명의 환자에서 시행하였다. 승모판치환술 환자의 5명에서 12예의 임신 중 2 예의 유산과 2예의 임신중절을 하였고 대동맥판막 1예에서 1예의 임신, 그리고 중복 판막 치환술 환자 3명에서 4예의 임신 중 자연유산 1예를 경험하였다(Table 5). 다중판막치환술 환자에서 위험성이 많다고도 하나 증례 수가 작기 때문에 통계적인 의의는 없었다.

결국 10명의 환자에서 19예의 임신 중 14예에서 성공적인 출산이 이루어졌고 출산아 에서는 어떤 기형도 없었고 출산과정에서 산모나 태아에서의 출혈 등도 없었다.

또한 임신 과정 중 임신의 혈력학적 부담에 의한 심장기능의 의미 있는 변화는 없었다.

Table 5. Outcome of pregnancy related to number of cardiac valve prostheses inserted

Sites	cases	pregnancy	voluntary termination	spontaneous abortion	live birth
Mitral	5	12	2	2	8
Aortic	1	1	0	0	1
Mitral+TA*	1	2	0	0	2
Mitral+Aortic	3	4	0	1	3
Total	10	19	2	3	14

\* TA; Tricuspid annuloplasty

## 고 찰

전신 경색증은 인공판막치환환자의 가장 중요한 합병증이고 항응고제의 치료가 경색의 빈도를 감소시키는데 효과적이라는 것은 잘 알려져 있다.

임신동안에 존재하는 응고항진상태는 혈장 섬유소원의 증가와 강화된 혈소판 흡착성, 그리고 비정상적으로 상승된 응고요소에 의한다<sup>1)</sup>이런 환경은 혈전경색의 높은 빈도를 야기하기 때문에 인공판막을 갖고있는 임신부에서는 어떤 종류이던 간에 항응고제의 필요성을 강조해 주고 있다. Limet등<sup>2)</sup>은 이들 산모에서 항응고제의 배제는 현저하게 전신경색의 위험성을 증가하며 임신동안에 쿠마딘 복용은 태아사망이나 결손의 빈도를 증가시킨다고 하였다. Disaia<sup>3)</sup>가 처음으로 인공판막환자에서 임신에 관해 처음 언급한 이후에 인공판막을 갖고있는 환자에서 성공적인 출산을 이루기 위해서 많은 관심을 갖게되었다.

임신동안에 항응고제의 사용은 헤파린 과 쿠마딘 모두가 산모와 태아에 다양한 영향을 야기하므로 문제가 될 수 있기 때문에 임신 전에 충분한 대화를 해서 위험도를 설명해 주어야 한다. 임신동안에 항 응고제의 주요한 합병증은 태아의 기형과 출혈이다 헤파린은 태반을 통과하지 않으므로 태아의 출혈이나 기형을 야기할 가능성이 없는 것으로 기대해서<sup>4)</sup> 헤파린 치료가 임신 초반기에 안전하다고 제시하였다<sup>5,6)</sup>. 그러나 헤파린 투여는 하루에 2번씩 피하주사를 피야하기 때문에 불편하고 부수적으로 장기적인 투여는 드물게는 산모에 골다공증을 야기할 수 있다. 또한 쿠마딘은 태반을 통과하므로 태아의 기형과 출혈을 일으킬 수 있는 가능성이 많은데<sup>7,8)</sup> 임신 초기에 노출 시는 태아병증을 야기하고 임신의 어느 시기에서의 노출도 중추신경장애를 초래할 수 있기 때문에<sup>7,9)</sup> 산모에게 이런 가능성을 확실하게 주지시키는 게 아주 중요하다.

중추신경장애는 쿠마딘의 흔하지 않는 합병증인데<sup>9)</sup> 태반

을 통과해서 태아순환으로 쿠마딘이 들어가 태아에 항응고 효과를 유발시킬 수 있는 가능성 때문에 출산 시 심한 출혈을 일으킬 수 있다는 것이 중요하다

일반적으로 쿠마딘은 임신 첫 5주까지는 안전하고 임신 6~12주까지의 노출은 기형의 문제점을 일으킬 수 있다고 알려진<sup>10)</sup> 이후, Hirsh 등<sup>11)</sup>은 쿠마딘을 헤파린으로 대체할 때는 효과적이기 위해서는 최소한 임신 6주전에 이루어져야하고 더 좋은 경우는 임신을 원하는 시기부터 투여를 시작하고 임신 12주까지 투여하는게 좋다고 주장하였다.

coumadin이 임신초반기에 태아노출 시(6~12주 이내) 태아병증의 빈도는 6.8~7.9%<sup>12,13)</sup> 내지는 16%<sup>7)</sup>까지 보고하는 것으로 보면 많은 문제점을 야기한다고 할 수 있다. 또한 임신초반기에 쿠마딘 투여는 자연 유산의 빈도를 비정상적으로 많이 증가(28.1~44%) 시키므로<sup>12,14)</sup> 임신초반기에는 쿠마딘 투여를 중단하고 헤파린으로 대체하는 게 아주 중요하다. 임신 13주 이후 쿠마딘 복용은 태아에게 안전하다고는 하나 본원에서 보이는 19예의 임신 중 3 예의 자연유산은 쿠마딘이 영향을 미쳤는가는 확인할 수 없었으나, 아무래도 유산의 빈도는 높이는 것으로는 보고하고 있다.

그래서 만약 임신을 원할 때는 2개의 선택을 고려해 첫 번째는 자주 임신검사를 시행해 첫 5주 이내 임신을 확인해 쿠마딘을 헤파린으로 대체하거나 두 번째는 임신전에 헤파린으로 쿠마딘을 대체해 임신 첫 12주까지 사용하고 나머지 분만 2 주전까지 쿠마딘을 복용하는 것이다.

본 병원에서든 처음에는 임신 전부터 헤파린 투여를 해서 임신 12주까지 투여하는 방법을 사용했으나 최근엔 임신 첫 5주까지의 쿠마딘 투여는 안전하다고 해서 임신을 원하는 환자에서 잦은 임신검사를 시행해 최소한 5주 이내에 헤파린으로 대체하는 방법을 사용하고 있다. 헤파린 투여방법은 피하주사 후 6시간째의 aPTT가 정상의 2~2.5배가 되도록 하기 위해서 12시간 간격으로 주사하는 것을 원칙으로 하고 있다. Lecuru 등<sup>15)</sup>은 12주까지는 피하로 헤파린 주사를 맞고 13주부터 쿠마딘을 투여하고 출산 2주 전 부터는 피하로 헤파린을 주사했는데 헤파린 용량은 aPTT가 2~3배로 맞추어 성공적으로 임신을 끝낼 수 있었다고 했다. 만삭으로 인한 출산시 헤파린 투여는 지속적인 항 응고효과를 유지해 출혈의 위험을 증가시키기 때문에 출산 시 문제점을 야기할 수도 있다. 또한 출산 시 쿠마딘 사용은 출혈 등의 결과로 사산과 유아사망의 빈도를 증가시키는 것과 연관이 될 수 있기 때문에 예정일 2주전에 쿠마딘을 헤파린으로 대체하고, 다시 쿠마딘으로 대체는 출산 후 2~3일째에 시작한다. 비록 헤파린은 태반을 통과하지 않지만 예기치 않게 태아에 부작용을 보일 수도 있다는 것을 잘 알고 대처해야한다.

헤파린은 임신 말기에 항 응고제를 요하는 산모에서는 우

선적으로 사용한다. 하지만 출산 시 상승된 aPTT를 갖고있는 경우에는 헤파린의 마지막 주사 후 28시간이내에 출산을 마치도록 유도하거나 출산동안에 항 응고제의 효과를 피하기 위해서 분만의 시작과 더불어 헤파린 투여를 중단하거나 분만의 유도분만 12시간 전에 헤파린 투여를 중단할 수 있도록 사전에 환자에게 교육하는 게 중요하다<sup>16)</sup>.

Ginsberg 등<sup>17)</sup>은 임신동안에 헤파린 투여를 받았던 환자에서 합병증은 정상적인 사람과 유사하고 가장 흔한 산모의 합병증은 산모 출혈인데 장기간의 헤파린 치료로 인한 출혈의 빈도는 2% 이었는데 이전 비 임신부환자에서 헤파린 투여로 인한 결과와 같다고 하여서 헤파린 사용의 안정성을 강조하기도 하였다. 때론 피하 헤파린 주사로 인한 지속적인 aPTT 효과 때문에 경막의 진통제의 투여를 취소하게 하거나 출산동안에 회음부 절개창의 출혈 위험을 증가시킬 수 있으며 또한 수술(제왕절개수술) 시 출혈의 문제점을 야기할 수 있다. 그 외로 척추의 압박골절을 동반한 골다공증이 장기간 헤파린 투여의 부작용으로 나올 수 있는데<sup>18~19)</sup> 기전은 잘 알려져 있지 않다. 장기간 헤파린 치료의 부인환자에서 증세를 보이는 골절은 는 아주 드물고 방사선검사상 골 밀도의 감소를 보이는데 출산 후 6~12개월에서는 재검사 시 대부분 가역성변화를 보이므로 장기간의 헤파린 투여라도 어느 정도는 안심할 수 있을 것으로 생각된다. 본 원에서도 산모에서 촬영한 골반골이나 척추에서 골다공증현상은 확인할 수 없었다.

출산 후 Coumadin 복용을 하는 산모로부터 수유를 받고있는 신생아에서는 항 응고효과를 볼 수 없기 때문에 안심하고 수유를 할 수 있다<sup>20)</sup>.

일반적으로 인공판막 치환술 환자의 임신 시 NYHA 기능등급이 I, II 이었던 환자들에서 임신동안에 의미 있는 변화는 없었다고는 것은 인공판막을 갖고있는 부인에서 임신의 혈력학적인 부담에 잘 견뎌낸다고 할 수 있는데 본 병원의 환자에서도 또한 강심제나 이뇨제 등의 특별한 약물의 추가 없이 임신을 끝낼 수 있었다. 대개의 임산부가 젊은 환자이기 때문에 심장자체의 기능이 많이 손상되지 않은 상태에서 판막치환술을 받았던 게 원인으로 생각된다.

## 결 론

1987년 1월부터 1998년 8월까지 원광대병원 흉부외과에서 인공판막치환술을 받고 항응고제를 복용중인 환자 10명에서 19예의 임신을 전향적인 방법으로 항응고요법을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

수태로부터 임신 12주까지 쿠마딘 대신 헤파린으로 대체하여 태아병증을 예방할 수 있었고 임신 13주부터 분만 2주

전까지 쿠마딘 복용은 효과적인 혈전경색을 예방할 수 있었다.

또한 유도분만 12시간 전에 헤파린을 중단함으로써 출산 시의 출혈에 의한 합병증을 피할 수 있었다. 결과적으로 문헌상의 결과를 확인할 수 있었고, 비록 3예의 유산은 있었지만 14예에서 정상적인 태아를 분만하는 것으로 보아 임신 초반기에 헤파린을 사용하는 것은 안전하리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Pechet L, Alexander B. *Increased clotting factors in pregnancy* N Engl J Med 1961; 265:1093-5.
2. Limet R, Grondin CM. *Cardiac valve prosthesis, anticoagulation, and pregnancy.* Ann Thorac Surg 1977; 23:337-41.
3. Disaia PJ. *Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis: report of a case.* Obstet Gynecol 1966; 28:469-74
4. Flessa HC, Klapstrom AB, Glueck MJ, et al. *Placental transport of heparin.* Am J Obstet Gynecol 1965; 95: 570-3.
5. 장병철, 박한기, 조범구, 강면식, 홍승록, 홍필훈. 심장판막을 대치 받은 환자에서의 임신. 대흉외지 1999;32: 1023-9
6. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. *Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother.* Arch Intern Med 1989; 149:2233-6.
7. Hall JAG, Paul RM, Wilson KM. *Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy.* Am J Med 1980; 68:122-40.
8. Becker MH, Genieser NB, Finegold M, et al. *Chondrodysplasia punctata maternal warfarin a factor?* Am J Dis Child 1975; 129:356-9.

9. Holzgreve W, Carey JC, Hall BD. *Warfarin-induced fetal abnormalities.* Lancet 1976;2:914-5.
10. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchnik O, et al. *Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves.* N Eng J Med 1986; 315:1390-3.
11. Hirsh J, Cade JF, O' Sullivan EF. *Clinical experience with anticoagulant therapy during pregnancy.* Br Med J 1970; 1: 270-7.
12. Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I. *The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy.* Circulation 1984; 70 Suppl 1:169-77.
13. Larrea JL, Nunez L, Rique JA, Gil Aguado M, Ma tarros R, Minguez JA. *Pregnancy and mechanical valve prostheses: a high-risk situation for the mother and the fetus.* Ann Thorac Surg 1983; 36:459-63.
14. Lutz DJ, Noller KL, Spittel Ja Jr, Damelson GK, Fish CR. *Pregnancy and its complications following cardiac valve prostheses.* Am J Obstet Gynecol 1978;131:460-8.
15. Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. *Anticoagulant therapy in pregnancy: report of 54 cases.* 1997; 52:6-8.
16. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, et al. *Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery.* Thromb Haemost 1991;63:248-50.
17. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. *Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother.* Arch Intern Med 1989; 149:2233-6.
18. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. *Heparin effect on bone density.* Thromb Haemost 1990; 64:286-9.
19. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, et al. *A prospective study of heparin-induced osteoporosis using bone densitometry.* Am J Obstet Gynecol 1994; 170:862-9
20. White M. *Breast feeding and drug in human milk.* Franklin Park III 1979 La Leche League International PP 1-31

### =국문초록=

**배경:** 항응고제는 기계판막을 갖고있는 임신부에서 임신동안에 필요하다. 쿠마딘과 헤파린은 혈전경색에 대해서 실질적인 보호를 해주나 태어나 산모에게 심한 위험을 야기할 수 있다. 항응고제를 투여 받고 있는 인공판막을 갖고있는 임신부에서 가장 좋은 치료방법을 찾아내기 위해서 1987년 1월부터 1988년 8월까지 전향적으로 프로토콜의 안정성을 결정하기 위해서 연구하였다. **대상및방법:** 10명의 환자의 19예의 임신에서 임신부터 임신 12주까지 aPTT가 정상의 2~2.5배로 유지되도록 하기 위해 12시간 간격으로 헤파린을 피하주사하였고 쿠마딘은 13주부터 임신 3분기의 중간까지 복용해 PT가 2.0 INR이 되도록 하였고 그 이후에 분만까지 헤파린을 다시 시작했으나 출산 시 출혈성향을 피하기 위해서 진통이 시작될 때나 유도분만 12시간 전에 헤파린 투여를 중단하도록 하였다. **결과:** 10명의 환자에서 19 임신의 결과는 3 예의 자연유산, 2예의 의도적 유산, 그리고 35주 짜에 미숙아 분만 1 예와 14예의 정상 분만이었고 산모의 이환 이나 사망 그리고 태아병증도 없었다. **결론:** 결론적으로 임신 2, 3기에 쿠마딘은 혈전경색에 대해서 효과적인 보호를 해주나 쿠마딘 치료는 출산 2주전에 출혈의 위험 때문에 끊는 게 좋다. 하지만 임신 1기나 출산 2주전에 헤파린으로 대치는 출혈에 의한 합병증이나 태아병증을 줄일 수 있다.