



심방세동 환자에서 Warfarin 반응성에 이뇨제가 미치는 영향

박희주^{1,3} · 나현오^{3,4} · 곽혜선^{1,2*}

¹이화여자대학교 임상보건과학대학원, ²이화여자대학교 약학대학/생명약학부,
³가톨릭대학교 서울성모병원 약제부, ⁴가톨릭대학교 의과대학 약리학교실
(2012년 12월 12일 접수 · 2013년 6월 10일 수정 · 2013년 6월 12일 승인)

Effects of Diuretics on Warfarin Responses in Patients with Atrial Fibrillation

Hee Joo Park^{1,3}, Hyen-Oh La^{3,4}, and Hye Sun Gwak^{1,2*}

¹Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

²College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

³Department of Pharmacy, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

⁴Department of Pharmacology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

(Received December 12, 2012 · Revised June 10, 2013 · Accepted June 12, 2013)

Purpose: Warfarin is the most widely used anticoagulant drug for preventing cardiovascular diseases after ischemic stroke and thromboembolism related to atrial fibrillation, artificial heart valves, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism. Warfarin is commonly used in combination with other drugs such as diuretics in order to treat the comorbidity. Although several warfarin-diuretics interactions have been reported, the results are conflicting. Therefore, the initial aim of this study was to identify the effects of diuretics on the warfarin response in patients with atrial fibrillation. **Methods:** One hundred forty six patients with atrial fibrillation who were on anticoagulation therapy with warfarin and maintained INR levels of 2-3 for three consecutive times were followed up, retrospectively. Stable warfarin doses and INR per stable warfarin dose were compared according to age, gender, comorbidity, and concurrent medication. The stable warfarin dose was defined as the maintenance dose of warfarin of the measured patient whose INR was within the target INR range more than 3 times consecutively. **Results:** The differences of stable warfarin doses in patients with (3.22±1.21 mg/day) and without (3.58±1.14 mg/day) diuretics were marginally significant (P=0.069). On the other hand, stable warfarin doses were 2.97±1.10 mg/day in patients with thiazide (n=36) and 3.58±1.14 mg/day in patients without diuretics (n=82), which was statistically significant (p=0.009). INR values per stable warfarin dose in patients with diuretics and thiazide were 0.84±0.31 and 0.90±0.34, respectively, which were statistically different from those without diuretics (0.72±0.21, P=0.010 and P=0.006, respectively). Age, gender, and concurrent use of thiazide diuretics were found to have significant influence on the warfarin response from multivariate analysis. **Conclusion:** Our study showed that the concurrent use of thiazide diuretics could increase the response of warfarin in patient with atrial fibrillation. Therefore, clinicians should be aware that warfarin dose needs to be adjusted when it is used with thiazide diuretics concomitantly.

□ Key words – warfarin, diuretics, drug interaction, INR

심방세동은 부정맥 질환 중 비교적 흔한 질환으로 나이가 증가함에 따라 그 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 국내에서도 65세 이상 인구의 5% 정도가, 75세 이상에서는 인구의 8%가 심전도에서 심방세동을 가지고 있는 것으로 보고

되고 있다.¹⁾ 심방세동은 사망률을 증가시키고 심부전을 악화시키며 특히 중대한 합병증인 뇌졸중이나 전신 혈전-색전증을 초래할 수 있다.

Warfarin은 심방세동 환자의 경구 항응고제에서 가장 중심이 되는 약물로 많은 환자에서 오랜 기간 사용되어 왔으며, 음식과 병용약물, 환자상태와 관련하여 상호작용이 현저히 나타나므로 투여기간 동안 INR(international normalized ratio)를 측정하여 모니터링 해야 하는 약물이다.

ACCP(American College of Chest Physician) 가이드라인에 따르면 심방세동이 있는 환자에서 warfarin 투여 시 권고

Correspondence to : Hye Sun Gwak

College of Pharmacy & Division of Life and
Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans
University, 52 Ewhayeodae-gil Seodaemun-gu,
Seoul 120-750, Korea
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

되는 target INR은 2-3이며²⁾, 많은 연구들에 의하여 INR이 4 이상 되면 출혈의 위험도가 증가하는 것으로 보고되고 있다. INR > 2인 환자에 비하여 INR < 2인 심방세동 환자는 뇌졸중을 경험할 위험도가 증가되고, 더욱이 INR < 2인 환자들이 경험하는 뇌졸중은 사망이나 장애 같은 것을 초래하게 될 가능성이 많다.³⁾ 이처럼 매우 좁은 치료역을 가지고 있으므로 warfarin 투여 시에는 환자 교육과 함께 주기적인 모니터링이 행해지고 있다.

많은 약물들이 warfarin과 상호작용을 가지고 있는 것으로 밝혀져 있으며, 이외에도 warfarin의 대사를 담당하는 cytochrome P450 (CYP) enzyme 이나 vitamin K epoxide reductase complex (VKORC)의 유전적 다형성 등이 약물동태학 및 약물동력학과 관련한 상호작용에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.^{4,6)}

Hydrochlorothiazide, furosemide, torsemide, spironolactone 등의 이뇨제는 여러 심혈관 질환에서 가장 많이 처방되는 약물 중의 하나이다. JNC 7 guideline에 의하면 thiazide 이뇨제는 강제 적응증이 없는 고혈압에서 가장 먼저 추천되는 약물이며, 심부전에서는 수분 저류의 임상적 증상이 있는 모든 환자에서 증상의 빠른 감소와 전부하 감소를 위하여 만성적으로 사용될 수 있는 약물이다. 따라서 심방세동 환자에서 이뇨제와 warfarin을 병용하게 되는 경우가 종종 발생한다. 현재는 warfarin의 처방정보에도 이뇨제와의 상호작용 가능성에 대해 언급⁷⁾하고 있고, 여러 문헌 상에도 그 가능성에 대해 기술하고 있다. 그 기전으로는 furosemide, bumetanide, torsemide와 같은 loop 이뇨제의 경우 대부분 혈중 알부민과 결합하는 약물로 단백결합에 warfarin과 경쟁하여 혈중 free warfarin을 증가시켜 항응고 효과를 증가시킬 가능성이 있음을 제시하고 있다.⁸⁾ 또한 chlorthalidone과 warfarin을 병용했던 연구에서는 이뇨작용으로 인한 응고인자 농축으로 INR을 감소시킬 가능성이 있는 것으로 보고하고 있다.⁹⁾

그러나 이뇨제와 warfarin 병용 투여 시의 나타난 상호작용에 대한 기존 문헌을 검토해 본 결과 case report나 소규모 집단을 대상으로 한 제한적인 연구들이었고, 그 결과도 서로 일치하지 않았다. Warfarin과 furosemide, torsemide, metolazone 병용투여에 관한 case report¹⁰⁻¹²⁾에서는 INR을 증가시키거나 감소시키는 상반된 결과를 보이고 있다. 지속적으로 warfarin을 투여 받은 환자에서 metolazone 투여 시작 후 INR이 7.0으로 증가하였고, torsemide 시작한 환자는 INR이 6.2로 증가하였으며, furosemide를 시작한 환자에서는 INR이 28% 감소한 것으로 보고되었다. Bumetanide, furosemide, spironolactone에 관한 소규모 집단을 대상으로 한 연구들¹³⁻¹⁵⁾은 건강한 사람에게 warfarin을 고용량으로 단회 투여한 후 이뇨제를 병용했을 때 prothrombin time에 있어 증가가 있거나 변화가 없으므로 보고하였다. 이외에 지속적인 warfarin 투여환자에 이뇨제 병용 시작 시 이뇨제 투여 전, 후의 INR 변화를 후향적으로 연구한 문헌¹⁶⁾ 등이 있었으나 유의한 결

과가 없는 것으로 나타났다.

Warfarin과 이뇨제의 병용투여는 여러 심혈관 질환에서 흔히 볼 수 있으나, 앞서 언급한 선행 연구들에서 일치되지 않은 결과를 보이므로 이에 대한 심도 있는 연구가 필요하다. 또한 warfarin의 약동학적 및 약력학적 효과에 유전적 소인이 많이 작용하고 이러한 유전형은 인종에 따라 매우 다양한 점을 고려할 때 한국인을 대상으로 한 연구가 절실한 실정이다¹⁷⁻¹⁸⁾. 따라서 본 연구에서는 심방세동 진단을 받고 warfarin을 지속적으로 복용하는 한국인 환자에서 이뇨제 병용 시 warfarin 반응성에 이뇨제가 미치는 영향을 평가하여 이뇨제와 warfarin을 병용 투여하는 환자의 안전한 약물요법에 기여하고자 하였다.

연구 방법

대상환자

2009년 1월 ~ 2012년 3월까지 가톨릭대학교 서울성모병원 (이하 서울성모병원)을 방문하여 심방세동으로 진단받고 warfarin을 복용하여 측정된 INR이 3번 이상 target range (2.0~3.0)를 유지했던 외래 환자를 대상으로 하였다. INR은 외래에서 측정된 것만 포함하였고, INR이 연속적으로 3번 이상 target range를 유지하는 동안 입원한 기록이 있는 환자, 이뇨제 변경이 있었던 환자는 제외하였다. 이 외에 warfarin과 심각한 상호작용을 가지는 약물¹⁹⁾을 병용하였거나, 병용약물이 파악되지 않는 환자, 심각한 간질환이 있는 환자, 복약순응도가 낮은 환자는 제외하였다.

평가항목

Target INR 2.0~3.0을 연속적으로 3번 이상 유지하였을 때의 복용했던 warfarin의 일일 용량을 stable warfarin dose로 정의하고, 환자의 나이, 성별, 기저질환, 이뇨제를 포함한 병용 약물에 따른 stable warfarin dose와 warfarin 용량 당 INR 증가율을 비교하였다. 환자의 INR 측정은 외래 방문 시 진료 전 채혈 후 그 검사결과를 바탕으로 외래 진료 시 조절된 warfarin 용량으로 처방되었다. 단변량 분석의 결과를 토대로 선택된 환자 개별 인자들이 warfarin 반응성에 미치는 영향에 대한 다변량 분석을 시행하였다.

자료수집

연령, 성별, 진단명, 기저질환, 병용한 이뇨제의 종류와 용량, 이뇨제 이외에 병용한 약물, stable warfarin dose, stable warfarin dose를 투여받는 동안 유지한 INR 결과를 수집하였다. 환자 기록은 전자의무기록과 ACS (anticoagulation consult service)를 받은 적이 있는 환자는 상담 시 약사가 작성한 PMP (patient monitoring profile, 환자관리파일)을 함께 후향적으로 검토하였다. 본 연구는 서울성모병원의 IRB (institutional review boards)

의 승인 후 진행하였다(과제번호: KC12RASI 0363).

자료 분석

환자의 특성별로 성별, 연령, 기저질환(고혈압, 당뇨, 심부전, 심장 판막 치환술 기왕력), 병용 약물(angiotensin II receptor blocker, calcium channel blocker, HMG-CoA reductase inhibitor) 각각에 따른 stable warfarin dose를 비교였고, 이노제 계열별로 stable warfarin dose를 비교하였다. Stable warfarin dose에서 용량 단위는 일일 투여량으로 표기하였다.

Warfarin 반응에 대한 민감도를 평가하기 위해 warfarin 용량 당 INR의 증가율(INR/warfarin의 일일 용량)을 stable warfarin dose 비교에서와 같이 성별별, 연령별, 기저질환별, 병용약물에 따라 비교하였고, 이노제 계열별로 비교하였다.

Stable warfarin dose와 warfarin 용량 당 INR 증가율에서 나타난 결과를 바탕으로 환자의 개별적인 요인이 warfarin 반응성에 미치는 영향을 분석하였다.

통계 분석

데이터는 평균±표준편차로 나타내었다. 대상 환자의 연령, 성별, 처방 받은 이노제 종류, 기저질환, 병용 약물 여부에 따른 stable warfarin dose과 warfarin 용량당 INR증가율 분석은 독립표본 t-검정을 이용하였다.

Stable warfarin dose과 warfarin 용량당 INR증가율에서 $p < 0.01$ 이었던 개별적인 요인(나이, 성별, 고혈압, thiazide계 이노제 병용 여부)을 선택하여 이들이 stable warfarin dose와 warfarin 용량당 INR증가율에 미치는 영향을 다중회귀분석으로 평가하였다.

모든 통계 분석은 SPSS® version 20.0(SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하였고, 유의수준 p 값이 < 0.05 일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

연구 결과

2009년 1월~2012년 3월까지 서울성모병원에서 심방세동으로 진단받고 warfarin을 복용하여 target INR을 연속적으로 3회 이상 유지한 외래 환자 303명 중 target INR을 유지하는 동안 입원한 적이 있는 환자 17명, 이노제 변경이 있었던 환자 8명, warfarin과 심각한 상호작용이 있는 있는 약물을 복용한 환자 121명, 복약순응도가 낮았던 환자 5명, 병용약물이 파악되지 않는 환자 3명, 심각한 간질환 환자 3명은 제외하고 146명의 환자가 본 연구 기준을 만족하였다.

대상환자 146명의 나이, 성별, 기저질환, 병용약물 여부에 따른 stable warfarin dose 결과를 Table 1에 정리하였다. 연령별로는 전체 환자 군의 평균 나이 67.3세를 고려하여 65세 이상과 65세 미만으로 나누었을 때 나타난 stable warfarin dose는 각각 3.16 ± 1.01 mg/day, 3.87 ± 1.31 mg/day로 높은 연령에서 낮은 용량을 보였다($P < 0.001$). 성별의 차이에 있어서도

Table 1. Stable warfarin doses in study population.

	Stable warfarin dose (mg/day)±SD	p-value
Age		<0.001
≥65 years (n=92)	3.16±1.01	
≤65 years (n=54)	3.87±1.31	
Gender		<0.001
Male (n=83)	3.77±1.26	
Female (n=63)	2.96±0.88	
Comorbidity		
Hypertension		0.075
Present (n=65)	3.23±1.10	
Absent (n=81)	3.58±1.22	
Diabetes mellitus		0.804
Present (n=27)	3.47±0.95	
Absent (n=119)	3.41±1.23	
Heart failure		0.754
Present (n=31)	3.36±1.50	
Absent (n=115)	3.44±1.09	
Valve replacement		0.439
Yes (n=9)	3.72±1.49	
No (n=137)	3.40±1.16	
Comedication		
Diuretics		0.069
Yes (n=64)	3.22±1.21	
No (n=82)	3.58±1.14	
Angiotensin II receptor blocker		0.569
Yes (n=84)	3.37±1.24	
No (n=62)	3.49±1.10	
Calcium channel blocker		0.147
Yes (n=18)	3.20±0.55	
No (n=128)	3.45±1.24	
HMG-CoA reductase inhibitor		0.905
Yes (n=55)	3.44±1.37	
No (n=91)	3.41±1.06	

남성과 여성 각각에서의 stable warfarin dose는 3.77 ± 1.26 mg/day, 2.96 ± 0.88 mg/day로 여성에서 현저히 낮은 용량을 보였다($P < 0.001$).

대상 환자의 기저질환인 고혈압, 당뇨, 심부전, 심장 판막 치환술 여부에 따른 stable warfarin dose를 분석하였을 때 고혈압의 유무에 따라 각각 일일 3.23 ± 1.10 mg과 3.58 ± 1.22 mg을 나타내어 경계적 유의성($P = 0.075$)을 보였고 다른 공존질환의

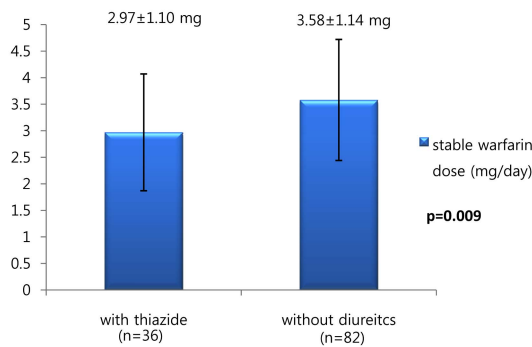


Fig. 1. Stable warfarin doses in patients with thiazide diuretics and without diuretics. Data are expressed as the mean±S.D.

유무에 따른 용량에서는 모두 통계적인 유의성이 없었다. 병용한 약물에 따른 stable warfarin dose를 비교 시 angiotensin II receptor blocker, calcium channel blocker, HMG-CoA reductase inhibitor 병용 유무에 따른 stable warfarin dose에서 통계적 유의성은 없었다. 반면, 병용약물 중 이뇨제 병용군과 비병용군 두 그룹에서 유지한 평균 INR은 각각 2.38, 2.39로 유사하였으며(P=0.802), 이 때 일일 stable warfarin dose는 각각 3.22±1.21 mg, 3.58±1.14 mg으로 경계적인 유의성을 보였다(P=0.069).

병용한 이뇨제를 계열별로 분석해 본 결과, thiazide계 이뇨제 병용군 36명과 이뇨제를 병용하지 않았던 군 82명에서의 stable warfarin dose 비교 시 각각 2.97±1.10 mg/day, 3.58±1.14 mg/day로 thiazide 이뇨제 병용군에서 현저히 낮은 용량을 보였다(P=0.009)(Fig. 1). 반면 loop 이뇨제 병용 여부에 있어서는 loop이뇨제를 병용했던 25명과 이뇨제를 병용하지 않은 군 82명에서 각각 3.54±1.35 mg/day, 3.58±1.14 mg/day로 나타나 stable warfarin dose에 있어서 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

또한 각 성별에 따라 이뇨제 병용 투여군과 비병용군을 나누었을 때 남성에서는 각각 3.70±1.19 mg/day와 3.81±1.32 mg/day로 유의성 있는 차이가 없었으나 여성에서는 각각

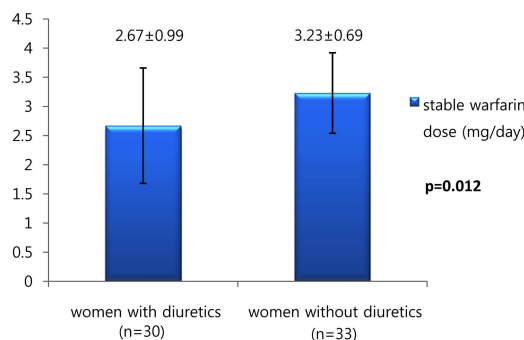


Fig. 2. Stable warfarin doses in women with and without diuretics. Data are expressed as the mean±S.D.

Table 2. INR per stable warfarin dose in study population.

	INR/stable warfarin dose±SD	p-value
Age		<0.001
≥65 years (n=92)	0.83±0.27	
≤65 years (n=54)	0.68±0.21	
Gender		<0.001
Male (n=83)	0.70±0.24	
Female (n=63)	0.87±0.27	
Comorbidity		
Hypertension		0.086
Present (n=65)	0.82±0.28	
Absent (n=81)	0.74±0.24	
Diabetes mellitus		0.240
Present (n=27)	0.72±0.20	
Absent (n=119)	0.78±0.27	
Heart failure		0.198
Present (n=31)	0.83±0.30	
Absent (n=115)	0.76±0.25	
Valve replacement		0.942
Yes (n=9)	0.77±0.33	
No (n=137)	0.78±0.26	
Co-medication		
Diuretics		0.010
Yes (n=64)	0.84±0.31	
No (n=82)	0.72±0.21	
Angiotensin II receptor blocker		0.301
Yes (n=84)	0.79±0.28	
No (n=62)	0.75±0.24	
Calcium channel blocker		0.880
Yes (n=18)	0.77±0.15	
No (n=128)	0.78±0.28	
HMG-CoA reductase inhibitor		0.486
Yes (n=55)	0.79±0.30	
No (n=91)	0.76±0.24	

2.67±0.99 mg/day과 3.23±0.69 mg/day로 stable warfarin dose에 현저한 차이를 보였다(P=0.012)(Fig. 2).

심방세동 환자에서 이뇨제 병용시 warfarin 용량이 INR에 미치는 영향을 평가하기 위해 warfarin 용량당 INR증가율 (INR/stable warfarin dose)을 분석하였고, 결과를 Table 2에 정리하였다.

연령별로 나타난 warfarin 용량당 INR증가율은 65세 이상

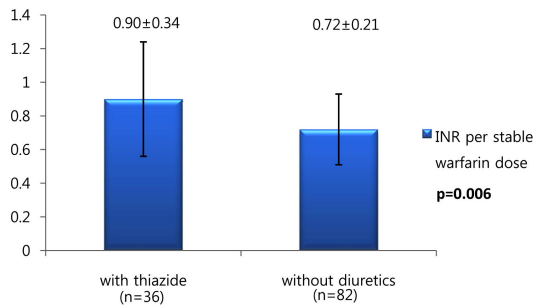


Fig. 3. INR per stable warfarin dose in patients with thiazide diuretics and without diuretics. Data are expressed as the mean±S.D.

에서 0.83±0.27, 65세 미만에서 0.68±0.21로 낮은 연령에서 낮은 값을 보였다(P<0.001). 성별에 따른 결과에서는 남성에서 0.70±0.24, 여성에서 0.87±0.27로 여성에서 더 높은 warfarin 용량당 INR 증가율을 보였다(P<0.001).

기저 질환에 따라서는 stable warfarin dose 결과에서와 같이 고혈압 유무에 따라 각각 0.82±0.28와 0.74±0.24로 통계적으로 경계적인 유의성(P=0.086)을 나타내었고 다른 공존질환의 유무에 따라서는 모두 유의성을 보이지 않았다.

병용 약물 중 이뇨제 병용여부에 따른 warfarin 용량당 INR증가율은 이뇨제 병용군에서 0.84±0.31, 이뇨제를 병용하지 않은 군에서는 0.72±0.21로 이뇨제 병용군에서 높게 나타났으며, 이는 통계적으로 유의한 결과였다(P=0.010). 반면, 다른 병용약물의 유무에 따라서는 통계적 유의성을 나타내지 않았다.

병용한 이뇨제 계열별로 분석 시 thiazide계 이뇨제 병용군에서 현저히 높은 warfarin 용량당 INR증가율을 보였다. Thiazide계 이뇨제 병용군과 이뇨제를 병용하지 않은 군에서 각각 0.90±0.34, 0.72±0.21로 thiazide계 이뇨제 병용군에서 현저히 큰 값을 나타냈다(P=0.006)(Fig. 3). Loop 이뇨제 병용 유무에 따라서는 각각 0.78±0.28, 0.72±0.21로 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

또한 stable warfarin dose에서와 같이 여성에서 이뇨제를

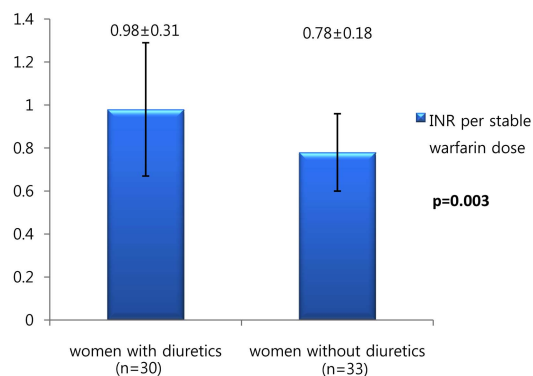


Fig. 4. INR per stable warfarin dose in women with and without diuretics. Data are expressed as the mean±S.D.

Table 3. Multivariate analysis of variables responsible for the stable warfarin doses.

Variables	Parameter estimate (95% CI)	p-value
Intercept	4.988 (3.698, 6.277)	<0.001
Age	-0.026 (-0.045, -0.008)	0.006
Gender	0.653 (0.290, 1.016)	0.001
Hypertension	-0.144 (-0.508, 0.221)	0.437
Thiazide diuretics	-0.387 (-0.807, 0.032)	0.070

CI: confidence interval

Table 4. Multivariate analysis of variables responsible for the INR per stable warfarin dose.

Variables	Parameter estimate (95% CI)	p-value
Intercept	0.425 (0.138, 0.713)	0.004
Age	0.006 (0.002, 0.010)	0.007
Gender	-0.138 (-0.218, -0.057)	0.001
Hypertension	0.024 (-0.057, 0.106)	0.553
Thiazide diuretics	0.118 (0.025, 0.212)	0.013

CI: confidence interval

병용하는 군과 병용하지 않는 군에서 각각 0.98±0.31, 0.78±0.18로 유의성 있는 결과를 보였다(P=0.003)(Fig. 4).

Stable warfarin dose와 INR/stable warfarin dose에 영향을 주는 환자 개별적인 독립 변수를 알아보기 위해 다중회귀분석을 실시하였다. Stable warfarin dose와 INR/stable warfarin dose의 t-검정 분석에서 P<0.1 이었던 나이, 성별, 고혈압 여부, thiazide 이뇨제 병용 여부를 독립 변수로 하여 다른 인자들을 통제하였을 때 개별 인자가 warfarin 반응성(stable warfarin dose, warfarin dose당 INR증가율)에 미치는 영향을 평가하였다.

분석 결과 stable warfarin dose에 영향을 주는 인자로서 환자 나이와 성별에서 유의성 있는 결과가 도출되었고(각각 P=0.006, 0.001), thiazide계 이뇨제 병용 여부에서는 경계적 유의성을 보였다(P=0.070)(Table 3).

INR/stable warfarin dose에 영향을 주는 인자 분석에서는 환자의 나이, 성별과 함께 thiazide계 이뇨제 병용 여부도 유의성 있는 결과를 보였다(P=0.013)(Table 4). 이를 식으로 표현하면 다음과 같다:

$$\text{INR/stable warfarin dose} = 0.425 + 0.006 \times (\text{나이 (years)}) - 0.138 \times (\text{남성 1, 여성 0}) + 0.024 \times (\text{고혈압 유 1, 무 0}) + 0.118 \times (\text{thiazide계 이뇨제 병용 1, 비병용 0})$$

고찰

본 연구에서는 warfarin 반응성을 나타내는 요소로 stable

warfarin dose와 INR/stable warfarin 두 가지를 사용하여 결과로 도출하였다. 이 중 INR/stable warfarin dose는 warfarin 용량당 INR의 증가 정도를 표시하는 수치로써 같은 warfarin 용량에 대해 INR을 증가시키는 정도를 나타내므로 항응고효과의 민감도를 나타내는 간접적인 수치이다. 그 결과, stable warfarin dose에서는 환자의 연령, 성별, thiazide계 이뇨제 병용 여부에서 유의성 있는 결과를 보였고, 고혈압, 이뇨제 사용여부에 따라서는 경계적 유의성을 가지는 차이를 보였다. 또한 INR/stable warfarin dose에서는 연령, 성별, 이뇨제 병용 유무, thiazide계 이뇨제 병용 유무에 따라 유의성 있는 차이를 나타냈으며, 고혈압에서 경계적 유의성을 보였다.

Warfarin 반응성에 영향을 미치는 환자 개별 요인 중 나이에 따른 차이는 약물동태학적으로 연구가 많지 않으나 이는 연령 증가에 따른 CYP 관련한 약물 대사 감소로 알려져 있다.²⁰⁾ 성별에 따른 warfarin 유지 용량의 차이 역시 문헌에서 일관되게 보고되고 있는 사항으로 나이와 관계없이 여성에서는 체질량이나 간의 지질 함량 혹은 warfarin 대사의 본질적인 차이로 설명되고 있다.²⁰⁾

기저질환 관련 연구에서는 심부전 환자에서 심부전 악화와 volume상태 그 자체가 warfarin의 항응고 작용을 변화시킬 수 있다고 알려져 있고, 심장 판막 치환술을 받은 환자에서도 warfarin 유지용량에 영향이 있는 것으로 보고하였으나^{20,21)}, 본 연구의 결과에서는 그러한 기저질환 여부가 stable warfarin dose에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다.

병용 약물에 의한 영향으로는 cardioselective calcium channel blocker인 verapamil, diltiazem과 HMG-CoA reductase inhibitor에서 bleeding risk를 높일 수 있는 것으로 보고되어 있으나²²⁾, 병용여부에 따라 stable warfarin dose에 현저한 영향을 보이지 않았다.

성별의 영향을 제외하고 이뇨제 병용 여부에 따른 차이를 보기 위해 남성과 여성 각각에서 이뇨제 병용 여부에 따른 stable warfarin dose와 INR/stable warfarin dose를 분석한 결과에서 남성에서는 이뇨제 병용 여부에 따라 통계적으로 유의성 있는 결과가 없었던 반면 여성에서는 현저한 차이를 나타냈다. 그러나 이뇨제를 병용한 여성에서 환자의 개별적인 요인에 있어 기저질환으로 heart failure를 포함하는 비율(30명 중 10명)이 이뇨제를 복용하지 않는 여성(33명 중 4명)에서 보다 현저히 높다는 점으로 미루어 볼 때, 여성에서 이뇨제 병용 여부에 따른 warfarin 반응성의 차이는 추후 더 많은 환자를 포함하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

Stable warfarin dose와 warfarin 용량당 INR증가율에 차이를 보였던($p < 0.1$) 항목으로 나이, 성별, thiazide계 이뇨제 병용 여부, 고혈압 유무를 가지고 다중회귀분석을 실시한 결과에서는 나이, 성별과 함께 thiazide계 이뇨제 병용여부가 warfarin 용량당 INR증가율에 유의성 있는 영향을 주는 것으로 나타났으며, stable warfarin dose에 대한 영향에서는 통계적 유의성의 경계에 있었다. 다변량 분석 결과로 나온

warfarin 반응성에 영향을 미치는 요인을 나타낸 식($\text{INR/stable warfarin dose} = 0.425 + 0.006 \times \text{나이(years)} - 0.138 \times (\text{남성}1, \text{여성}0) + 0.024 \times (\text{고혈압 유}1, \text{무}0) + 0.118 \times (\text{thiazide계 이뇨제 병용}1, \text{비병용}0)$)으로부터 warfarin 용량당 INR 증가율은 나이가 1세 증가함에 따라 0.006배 증가하고 남성은 여성의 경우에 비해 0.138배 감소하는 것을 알 수 있었다. 또한 고혈압이 있는 사람의 경우 없는 사람에 비해 평균 0.024배 증가하고 thiazide 이뇨제를 복용하는 경우에는 복용하지 않는 경우에 비해 0.118배 증가하는 것으로 나타났다. 이로부터 thiazide계 이뇨제 병용 여부는 warfarin 반응성을 증가시키는 인자 중 하나라고 할 수 있다.

한편 본원에서 사용된 이뇨제의 종류와 용량(평균±표준편차 mg)으로는 hydrochlorothiazide(다이크로진정[®] 18.1±6.3), furosemide(라식스정[®], 28.2±11.8), spironolactone(스피로락톤정[®], 15.6±5.6), torsemide(토르세미드정[®], 5.0±0.0) 등이었다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫 번째로, 후향적 의무기록을 검토한 연구로써 warfarin의 용량에 영향을 줄 수 있는 식이, 건강보조식품, 스트레스 몸무게, 키 등이 confounder로 작용할 가능성을 조절할 수 없었다. 특히 성별에 따른 warfarin 반응성의 차이를 보이는데 있어 몸무게나 체질량지수가 confounder로 작용할 수 있는 문제점을 배제하지 못했다. 또한 의무기록상 내용은 기록을 작성하는 보고자에 따라 차이가 있는 사항이므로 그 형식이나 내용의 질이 일관되지 않을 수 있었다는 제한점이 있었다.

두 번째로 연구 대상의 수가 통계적 유의성을 감지하기에는 적었다. 포함환자에 있어서도 INR 목표치를 3번 이상 유지했던 환자들만을 대상으로 연구한 것으로써 목표 INR을 연속적으로 유지하지 못했던 환자에서의 이뇨제의 영향은 배제되었다.

아울러 고혈압의 유무가 warfarin의 반응성에 영향을 주는 것으로 나타났으나 고혈압 유무에 따른 실제 혈압수치를 알 수 없어 이 또한 향후 연구되어야 할 것으로 사료되었다.

이상과 같은 한계점에도 불구하고 본 연구는 한국인을 대상으로 한 이뇨제와 warfarin간의 상호작용을 다룬 최초의 연구로서 그 의미가 있다고 하겠으며 본 연구결과는 향후 무작위 전향적 연구를 위한 기초연구로서 그 의미가 있다고 하겠다.

결론

본 연구에서는 warfarin을 투여받는 심방세동 환자에서 이뇨제 병용 시 warfarin 반응성에 미치는 영향을 평가하여 보다 안전한 약물요법에 기여하고자 하였다. 본 연구로부터 심방세동 환자에서 thiazide계 이뇨제 병용이 warfarin 반응성을 증가시키는 것으로 나타나 두 약물을 병용하는 환자에서는 더 주의 깊은 모니터링이 필요할 것으로 판단된다. 이는 향후 대규모 전향적 연구를 통한 검증이 필요하겠으며, 이에 본 연구는 그 기초 자료를 제공할 수 있는 유용한 참

고자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Choi SY, Kim CH, Sohn DW, *et al.*, Clinical characteristics and management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Korean Geriatr Soc* 1999; 3: 82-90.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, *et al.*, Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th edition. *Chest* 2008; 133: 160S-198S.
3. Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al.*, Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26.
4. Pautas E, Moreau C, Gouin-Thibault I, *et al.*, Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 57-64.
5. Perez-Andreu V, Roldan V, Anton AI, *et al.*, Pharmacogenetic relevance of CYP4F2V433M polymorphism on acenocoumarol therapy. *Blood* 2009; 113: 4977-9.
6. Shikata E, Ieiri I, Ishiguro S, *et al.*, Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factor II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood* 2004; 103: 2630-5.
7. Product information. Coumadin (warfarin). Bristol-Myers Squibb; Princeton, NJ: 2010.
8. Takamura N, Haruta A, Kodama H, *et al.*, Mode of interaction of loop diuretics with human serum albumin and characterization of binding site. *Pharm Res* 1996; 13: 1015-9.
9. O'Reilly RA, Sahud MA, Aggeler PM, *et al.*, Impact of aspirin and chlorthalidone on the pharmacodynamics of oral anticoagulant drugs in man. *Ann NY Acad Sci* 1971; 179: 173-86.
10. Laizure SC, Madlock L, Cyr M, *et al.*, Decreased hypoprothrombinemic effect of warfarin associated with furosemide. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 361-3.
11. Bird J, Carmona C. Probable interaction between warfarin and torsemide. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1893-8.
12. Trewin VF. A probable interaction between warfarin and metolazone. *Pharm J* 1988; 240: 781-2.
13. Nilsson CM, Horton ES, Robinson DS, *et al.*, The effect of furosemide and bumetanide on warfarin metabolism and anticoagulant response. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 91-4.
14. Nipper H, Kirby S, Iber FL. The effect of bumetanide on the serum disappearance of warfarin sodium. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 654-6.
15. O'Reilly RA. Spironolactone and warfarin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 198-201.
16. Heather D, Ryan D, Susan E, *et al.*, Effect of oral diuretics on chronic warfarin therapy: retrospective study. *Expert Opinion on Drug Safety* 2012; 11: 375-380.
17. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007; 2: 93-106.
18. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trend Pharmacol Sci* 2009; 30: 375-86.
19. Lee KE, Chang BC, Kim HO, *et al.*, Effects of CYP4F2 Gene Polymorphisms on Warfarin Clearance and Sensitivity in Korean Patients With Mechanical Cardiac Valves. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 275-82.
20. Garcia D, Regan S, Crowther M, *et al.*, Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005; 127: 2049-56.
21. O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, *et al.*, Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 923-30.
22. Micromedex. Available from: www.thomsonhc.com [Last accessed 25 June 2012].