



암환자의 치료범위를 벗어난 INR 원인 분석

박은¹ · 이혜숙^{1,2} · 김향숙² · 아영미³ · 이병구^{1*} · 이주연^{3*}

이화여자대학교 약학대학, 서울대학교병원 약제부, 한양대학교 약학대학

(2013년 2월 24일 접수 · 2013년 5월 25일 수정 · 2013년 6월 27일 승인)

Causes for Non-therapeutic INRs in Cancer Patients: Single Center Analysis

Eun Park¹, Hye Suk Lee^{1,2}, Hyang Sook Kim², Young Mi Ah³,
Byung Koo Lee^{1*}, and Juyeun Lee^{3*}

¹Ewha Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Women's University, Seoul 120-750, South Korea

²Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, South Korea

³College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Hanyang University,
Gyeonggi, South Korea

(Received February 24, 2013 · Revised May 25, 2013 · Accepted June 27, 2013)

Background: Although thromboembolism is common and one of the major causes of mortality in cancer patients, maintaining therapeutic anticoagulation effect with warfarin is challenging. This study aimed to determine the prevalence and the causes of non-therapeutic INR (International Normalized Ratio) in cancer patients. **Methods:** Medical and pharmacy records for cancer patients managed by the pharmacist-run anticoagulation service (ACS) between May, 2010 and April, 2011 at Seoul National University Hospital were retrospectively reviewed. The causes of non-therapeutic INR were identified and compared with the results from a former study with mechanical heart valve patients. **Results:** A total of 335 cancer patients and 6,737 patient-visits were analyzed producing 68% (n=4,590) of non-therapeutic INR readings. Eighty-five percent of the non-therapeutic INR readings were categorized as sub-therapeutic. Frequent causes linked to non-therapeutic INR included inadequate dosage adjustment (21.8%), changes in health status (11.8%), dietary changes (8.1%), and drug interactions (4.2%). More than half of the non-therapeutic INR values had no known etiology. As causes for non-therapeutic INR, changes in health status ($p<0.0001$), adverse reactions ($p<0.0001$), and dietary changes ($p=0.017$) were statistically more frequent in cancer patients than in patients with mechanical heart valves. Furthermore, exposure to sub-therapeutic INR were more prevalent in cancer patients than in patients with mechanical heart valve ($p<0.0001$). **Conclusions:** This study shows that there is a tendency to keep the level of INR low and that health status change, dietary change, and drug interactions are found to be frequent causes for non-therapeutic INR in cancer patients.

□ Key words - Anticoagulation, Warfarin, International Normalized Ratio, Cancer

정맥혈전색전증은 종양 자체, 수술, 항암화학요법, 방사선요법, 종양의 진행 및 전이 등으로 인해서 암환자에서 흔히 발

생하는 합병증이다.¹⁻³ 암환자의 경우 혈전증 재발의 위험성이 비암환자 보다 4-7배까지 높은 것으로 보고되었으며, 암환자의 이환율 및 사망률의 주요 원인 중 하나로 알려져 있다.^{4,8}

Correspondence to : Juyeun Lee

College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Hanyang University 55 Hanyangdaehak-no Sangnok-gu Ansan, Gyeonggi-do, South Korea 462-791

Tel: +82-31-400-5814, Fax: +82-31-400-5958

E-mail: jypharm@hanyang.ac.kr

Byung-Koo Lee

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 52, Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 120-750 Korea

Tel: +82-2-3277-6649, Fax: +82-2-3277-2851

E-mail: bklee@ewha.ac.kr

American Society of Clinical Oncology (ASCO, 2007), National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2009), American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice (ACCP, 8th edition) 등 암환자에 대한 정맥혈전증의 치료지침이 되는 가이드라인에서는 암환자 혈전증 치료 및 재발성 정맥혈전증 예방으로 저분자량헤파린(low molecular weight heparin, LMWH) 단독요법을 3-6개월간 지속할 것을 우선 치료법으로 추천하고 있다.^{3,9,10} 그러나 고비용, 주사제에 대한 거부감, 불순응 등으로 LMWH 투여가 불가능하거나 또는 3-6개월간의 LMWH 치료 후 장기요법이 필요한

경우에는 암환자의 경구용 항응고제, 즉 warfarin 복용이 필요하게 된다.^{3,9,10)}

Warfarin은 좁은 치료역, 개체내, 개체간 차이가 큰 약동학적, 약력학적 특성, 잠재적인 상호작용의 가능성 등으로 인해 지속적인 혈액응고검사 모니터링을 통해서 개별적인 용량 조절이 필요한 약물이다. 암환자의 경우 침습적 시술을 시행하는 경우가 흔하고, 항암요법, 방사선요법에 의한 혈소판감소증 발현 위험성 증가, 오심, 구토로 인한 식이량 변화, 항암제 및 보조치료제와 warfarin의 상호작용, 종양 특성 등으로 인해서 warfarin의 효과가 다양하게 나타날 수 있어 치료범위 INR (international normalized ratio)을 유지하는 것이 쉽지 않으며, 이로 인해 치료 실패율도 높은 것으로 보고되었다.⁸⁾

Adamson 등과 Lee 등은 암환자는 비암환자보다 높은 출혈 경향을 보인다고 기술하였으며 항암화학요법과 방사선요법으로 인한 혈소판감소증의 높은 위험 때문에 혈액응고검사 모니터링을 더 자주 시행할 것을 추천하고 있다.^{2,11)}

Petersen 등은 암환자에 특화된 warfarin 약물치료 및 관리가 뒷받침 되어야 한다고 제안하고 있으며, 이러한 관리가 이루어졌을 때 비로소 warfarin과 항암화학요법 병용환자군의 생존율이 항암화학요법 단독시행 환자군 보다 높아질 수 있음을 보여주고 있다.¹²⁾

이와 같이 암환자의 경우 최적화된 warfarin 약물치료 및 지속적인 관리가 절실히에도 불구하고, 현재까지 국내에서는 암환자의 특성을 충분히 반영한 warfarin 치료적정성에 대해 논의된 바 없다.

본 연구에서는 warfarin을 복용한 암환자를 대상으로 치료범위 INR 유지 비율 및 치료범위를 벗어난 INR에 영향을 주는 요인을 후향적으로 분석하여 궁극적으로 암환자의 안전하고 효과적인 항응고약물치료를 기여하고자 하였다.

연구방법

대상 환자

중양의 진단을 받은 환자 중에서 2010년 5월부터 2011년 4월까지 1년의 기간 중 warfarin을 투여 받으면서 약사에 의한 항응고상담서비스(anticoagulation service, ACS)를 통해 관리를 받은 적이 있는 환자를 대상으로 하였다. 15세 미만의 소아이거나 warfarin을 투여 받았지만 ACS 관리를 받지 않은 환자는 제외하였다.

자료 수집

약사의 ACS 상담기록지와 전자의무기록을 통해서 적정 INR 2.0-3.0 (소수 첫째 자리로 반올림, INR 1.95-3.04)을 벗어난 환자에 대한 다음의 자료를 수집하였다; 성별, 연령, 체중, warfarin의 일차적응증, INR, ACS 등록기간, 병존질환, 수술 및 방사선요법, 항암화학요법, 간기능검사수치(AST/ALT), 신기능검사수치(혈청 크레아티닌, MDRD-GFR), 출혈

에피소드, 음주여부, 약사가 기록한 복약불이행, 식이변화, warfarin과 상호작용의 가능성이 있는 건강기능보조식품 및 한약 복용 여부, 기타 항응고상담 담당 약사에 의해서 기록된 INR 변동의 요인.

자료 분석

Warfarin을 복용하고 있는 암환자에서 치료 범위를 벗어난 INR 원인을 원인불명, 용량조절 중, 복약불이행, 부작용, 항암제 및 병용약물과의 상호작용 영향, 한약 및 건강기능보조식품의 영향, 식이변화, 질병 상태 변화(치과치료, 심부전, 염증소견, 감기 및 폐렴 등의 열성질환, 설사, 간질환, 말기신부전, 수술/시술로 인한 warfarin 복용중단, 통증, 부종, 기타), 음주 영향으로 나누어 분석하였다.¹³⁾

동일한 환자에서도 INR 2.0-3.0을 벗어난 경우 각각 다른 건으로 분석하였으며, 치료범위를 벗어난 INR 전체(total), 치료범위보다 낮은 INR (sub-therapeutic INR), 치료범위보다 높은 INR (supra-therapeutic INR)로 분류하였다. 인공판막치환술을 시행받고 6개월 이상 경과되어 ACS에서 관리 받은 외래환자를 대상으로 한 이전 연구와 비교 분석하였다.¹³⁾ 이 연구는 1997년 3월부터 2000년 9월까지 42개월 간 서울대학교병원에서 인공판막치환술을 시행 받고 6개월 이상 경과된 외래환자로 ACS실에서 관리하고 있는 환자 중 INR이 치료 범위 2.0-3.0을 벗어난 환자 868명에 대하여 치료 범위 INR을 벗어난 원인을 분석한 연구이다.

인공판막치환환자와 암환자군의 비교분석은 Chi-squared test를 이용하였으며 통계적인 유의성은 p<0.05를 기준으로 하였다. 통계적 분석은 SPSS software v. 19을 사용하였다.

연구결과

1년의 연구 기간 동안 ACS 관리를 받은 환자 중 종양 진단을 받은 337명 중 15세 미만의 소아환자 2명을 제외하고 총 335명의 암환자 자료를 분석하였으며, 이들 환자에서 1년간 시행된 INR 측정건수 총 6,737건을 분석하였다.

대상 환자 특성

대상 환자의 평균 연령은 66세(범위, 16-93세)이었으며, warfarin 투여 적응증은 심방세동이 가장 많았으며, 항암화학요법을 동시에 시행 받은 환자는 75명 (22.4%)였다. ACS 등록 기간은 절반 이상의 환자가 1년 미만이었다(Table 1).

치료범위를 유지한 INR 비율

치료범위를 벗어난 경우는 4,590건(68.1%), 치료범위를 유지한 경우는 2,147건(31.9%)이었으며 INR 범위는 0.81-19.3을 나타내었다. 적응증별로 나누어 분석한 결과, 치료범위 INR을 유지한 비율은 심방세동환자(123명) 591건(27.8%), 심부정맥혈전증환자(86명) 710건(33.2%), 폐색전증환자(56명)

Table 1. Demographic characteristics of patients (n=335).

Characteristics	N (%)
Gender (male / female)	184 (54.9) / 151 (45.1)
Median Age (Range)	66 (16-93)
< 65years old	128 (38.0)
≥ 65 years old	207 (62.0)
Weight (kg)	61.5±11.8
Indications for anticoagulation	
Deep vein thrombosis	86 (25.7)
Atrial fibrillation	123 (36.7)
AVR, MVR, TVR	70 (20.9)
Pulmonary embolism	56 (16.7)
Operation	
performed	88 (26.3)
not performed	247 (73.7)
Radiation therapy	
performed	22 (6.6)
not performed	313 (93.4)
Chemotherapy	
performed	75 (22.4)
not performed	260 (77.6)
Duration of ACS	
≤ 1 year	185 (55.2)
1-2 years	41 (12.2)
2-3 years	29 (8.7)
≥ 3 years	80 (23.9)

AVR=aortic valve replacement; MVR=mitral valve replacement; TVR=tricuspid valve replacement, ACS=Anticoagulation Service

338건(28.6%) 그리고 판막치환술환자(70명) 508건(39.3%)으로 나타났다.

치료범위 INR을 벗어난 원인

치료범위를 벗어난 INR 측정치 총 4,590건 중 치료범위보다 낮은 INR측정치는 3,896건(84.9%), 치료범위보다 높은 INR측정치는 694건(15.1%)으로 분류되었다. 치료범위 INR을 벗어난 원인을 분류해 보면, 원인불명 2,394건(52.2%), 용량 조절 중이 1,001건(21.8%), 질병상태변화 540건(11.8%), 식이변화 370건(8.1%), 약물, 한약 및 건강기능보조식품에 의한 약물상호작용 193건(4.2%), 복약불이행 55건(1.2%), 출혈로 인한 투약 중단에 의한 약물부작용 31건(0.7%), 음주 영향 6건(0.1%)으로 나타났다(Table 2).

1) 질병상태변화

항암화학요법을 이용한 치료를 제외한 질병치료 및 질병상

태변화로 인해 치료 범위보다 INR이 낮은 경우는 384건으로 수술 및 생검 등의 처치에 의한 영향이 355건(92%)으로 가장 많았고 치과치료 23건(6%), 신기능이상 4건(1%), 심한 부종 2건(1%) 순이었다. 치료범위보다 INR이 높은 경우는 156건으로 열성질환 41건(26%), 설사 41건(26%) 등이 포함되었다.

2) 식이변화

식이변화로 인해 INR이 치료범위보다 낮아진 것으로 추정된 건수는 총 220건으로 식사량 증가로 체중까지 증가한 경우 41건(19%), 상추, 시금치 등 야채류를 집중적으로 많이 섭취한 경우 47건(21%), 청국장, 콩밥 등 콩 종류를 많이 먹은 경우 13건(6%), 기타 전반적인 식사량 증가 119건(54%) 등이었다. 반면 식이변화로 인해 INR이 치료범위보다 높아진 것으로 추정된 경우는 총 138건으로 식사량 감소로 체중까지 감소한 경우 23건(15%), 야채류 섭취가 감소한 경우 13건(9%), 기타 전반적인 식사량 감소 114건(76%) 등이었다.

3) 약물상호작용

Warfarin과 약물상호작용이 있다고 보고된 문헌을 중심으로 warfarin의 효력을 증강시키는 약물과 효력을 감소시키는 약물로 분류한 후 치료범위를 벗어난 INR 원인으로 추정된 상호작용의 건수를 항암제와 비항암제 병용으로 나누어 분석하였다.^{14,15)} 치료범위를 벗어난 INR의 원인으로 약물상호작용이 추정된 121건 중 항암제로 인한 약물상호작용은 36건, 비항암제로 인한 약물상호작용은 85건이었다. 이 중 warfarin 효력 증강을 초래한 약물상호작용은 항암제와의 상호작용이 33건, 비항암제와의 상호작용이 62건이었다(Figure 1). Warfarin 효력감소를 초래한 약물상호작용은 항암제와의 상호작용이 3건(cyclophosphamide, mercaptopurine), 비항암제와의 약물상호작용이 23건 있었으며, 여기에는 vitamin K 함유 영양제 11건(47.8%), carbamazepine 4건(17.4%), azathioprine 4건(17.4%), cyclosporine 3건(13.0%), trazodone 1건(4.3%)이 포함되었다.

4) 한약 및 건강기능보조식품

Warfarin의 효과를 방해할 가능성이 있다고 알려진 한약 및 건강기능보조식품 중 본 연구에서 INR 변동의 원인으로 추정된 것은 홍삼이 39건(57%), 인삼 9건(13%), 성분이 알려지지 않은 한약 7건(10%), 녹용 7건(10%), 상어간유 4건(6%), 비타민 K 함유 건강식품 2건(3%), 기타 1건(1%)으로 추정되었다. Warfarin의 효과를 증가시킨 원인이 한약으로 추정된 3건은 성분이 알려지지 않은 한약이었다.

5) 복약불이행

복약불이행 55건 중 복용을 잊어버렸거나 환자가 의도적으로 복용하지 않은 경우 및 약물 부족으로 복용하지 못한

Table 2. Causes of non-therapeutic INRs in cancer patients.

	No. of cases (%)		
	Total	Sub-therapeutic	Supra-therapeutic
Total	4,590 (100)	3,896 (100)	694 (100)
Unknown	2,394 (52.2)	2,184 (56.1)	210 (30.3)
Recent Dose Control	1,001 (21.8)	930 (23.9)	71 (10.2)
Initial dose adjustment	856 (18.6)	809 (20.8)	47 (6.8)
Excessive dosing change	103 (2.2)	79 (2.0)	24 (3.5)
Over-anticoagulation Management	42 (0.9)	42 (1.1)	0 (0.0)
Nonadherence	55 (1.2)	48 (1.2)	7 (1.0)
Adverse Reactions	31 (0.7)	31 (0.8)	0 (0.0)
Drug Interactions	193 (4.2)	96 (2.5)	97 (14.0)
Herb and health foods	72 (1.6)	69 (1.8)	3 (0.4)
Anticancer drugs	36 (0.8)	3 (0.1)	33 (4.8)
Other drugs	85 (1.9)	24 (0.6)	61 (8.8)
Dietary Change	370 (8.1)	220 (5.6)	150 (21.6)
Weight loss, decreased vitamin K ingestion	150 (3.3)	0 (0.0)	150 (21.6)
Weight gain, increased vitamin K ingestion	220 (4.8)	220 (5.6)	0 (0.0)
Changes in Health Status	540 (11.8)	384 (9.9)	156 (22.5)
Dental care	23 (0.5)	23 (0.6)	0 (0.0)
Congestive heart failure	8 (0.2)	0 (0.0)	8 (1.2)
Inflammation	26 (0.6)	0 (0.0)	26 (3.7)
Febrile illness	41 (0.9)	0 (0.0)	41 (5.9)
Diarrhea	41 (0.9)	0 (0.0)	41 (5.9)
Liver dysfunction	13 (0.3)	0 (0.0)	13 (1.9)
Kidney dysfunction	4 (0.1)	4 (0.1)	0 (0.0)
Surgery	355 (7.7)	355 (9.1)	0 (0.0)
Pain (Emergency Room Visit)	21 (0.5)	0 (0.0)	21 (3.0)
Edema (Emergency Room Visit)	5 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.4)
Others	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.4)
Alcohol Use	6 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.4)

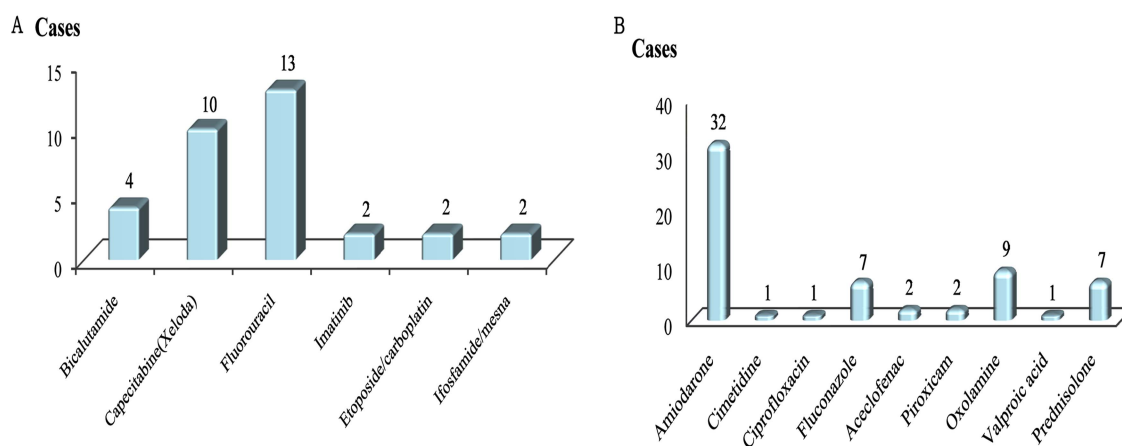


Fig. 1. Interactions of warfarin with antineoplastic agents (A) and other drugs (B) resulting in suprathreshold INR.

Table 3. Causes of non-therapeutic INR in patients with mechanical heart valves and cancer patients.

	No. of cases (%)		P-value
	Patients with mechanical heart valves (n=5,434)	Cancer patients (n=4,590)	
Unknown	2,302 (42.4)	2,394 (52.2)	<0.0001
Recent Dose Control	1,162 (21.4)	1,001 (21.8)	0.607
Nonadherence	705 (13.0)	55 (1.2)	<0.0001
Adverse Reactions	10 (0.2)	31 (0.7)	<0.0001
Drug Interactions	644 (11.8)	193 (4.2)	<0.0001
Dietary Change	370 (6.8)	370 (8.1)	0.017
Changes in Health Status	105 (1.9)	540 (11.8)	<0.0001
Concomitant disease	36 (0.6)	517 (11.3)	<0.0001
Alcohol Use	41 (0.7)	6 (0.1)	<0.0001

경우가 34건(62%)으로 가장 많았고 환자 임의로 용량을 조절하여 적절치 않은 용량을 복용한 경우 14건(25%), 복용여부를 판단할 수 없거나 복용량이 불분명한 경우 및 약물 복용이 불규칙한 경우 6건(11%), 환자의 약 용량 이해 부족으로 용량을 잘못 복용한 경우 1건(2%) 순이었다.

인공판막치환 환자와 암환자의 비교분석

인공판막치환 환자를 대상으로 한 이전 연구에 비해서 암환자의 경우 남자 환자의 비율이 높고(1.2:1 vs. 1:1.4), 평균 연령도 높았다(51세 vs. 66세).

인공판막치환 환자를 대상으로 한 이전 연구의 경우 INR이 치료범위를 벗어난 경우에 한하여 조사하였고 전체 INR 측정 건수에 대한 비율이 기록되어 있지 않아 치료범위를 유지한 INR의 비율에 관해서는 암환자와의 결과와 비교하는 것이 불가능하였다. 치료범위를 벗어난 INR 중 INR이 낮은 경우가 차지하는 비율은 인공판막치환 환자가 63.1%임에 비해 암환자의 경우 84.9%로 유의하게 높았다 ($p<0.0001$).

치료범위 INR을 벗어난 원인으로는 원인불명의 비율이 암환자의 경우 인공판막치환 환자군보다 높았다(52.5% vs. 42.4%, $p<0.0001$). INR 변동의 원인으로 식이변화($p=0.017$), 약물부작용($p<0.0001$), 질병치료 및 질병상태변화($p<0.0001$)의 빈도는 인공판막치환 환자에 비해 암환자에서 유의하게 높았으며, 복약불이행($p<0.0001$), 약물상호작용($p<0.0001$), 음주($p<0.0001$)의 빈도는 인공판막치환 환자에서 유의하게 높은 것으로 나타났다(Table 3).

고 찰

암환자는 warfarin 치료 과정에서 출혈 및 재발성 혈전의 위험성 등 여러 변수로 인해 비암환자보다 치료범위 INR을 유지하는 것이 어렵다. 본 연구에서는 치료범위를 벗어난 INR의 비율이 전체의 68%를 차지하는 것으로 나타났는데

이는 과거 임상시험에서 보고된 치료범위 INR을 벗어난 비율 54-59%,¹⁶⁾ 심부정맥혈전증, 폐색전증 치료 및 재발 예방 목적으로 warfarin을 투여한 유방암 환자에서 보고된 47%보다 높게 나타난 결과였다.¹⁷⁾ 적응증 차이와 노인의 비율이 62%로 높은 것으로 일부 설명될 수 있다. 또한 본 연구에서 암환자에서 혈전증 치료에 대한 ACCP, ASCO 가이드라인에 따라 치료범위 INR을 2.0-3.0의 범위로 선정하였지만,^{3,9)} 실제 서양인에 비해서 한국인의 높은 출혈 경향을 우려해 의료가 환자에 따라 치료 목표를 낮게 잡았기 때문일 수 있다. 치료범위 INR을 1.5-3.0으로 확장해서 분석할 경우 치료범위 INR을 벗어난 비율은 38.4%로 낮게 산출되었다.

Rose 등의 연구에서는 치료범위 INR 유지비율이 암환자보다 비암환자에서 유의하게 높다고 보고하였지만(암환자 54% vs. 비암환자 66%, $p<0.001$),¹⁸⁾ 본 연구에서는 자료 부족으로 암환자와 비암환자의 치료범위 INR 유지비율에 대한 직접비교는 불가능하였다. 다른 국내연구인 판막치환술로 warfarin을 투여 받고 있는 환자가 응급실에 내원 당시 측정된 INR결과와 비교시,¹⁹⁾ 치료범위 INR을 유지한 비율이 본 연구의 암환자에서의 결과보다 더 높은 것으로 나타났다(42.1% vs. 31.9%). 그러나 응급실에 내원한 판막치환환자의 목표 INR이 1.8-3.0으로 본 연구보다 낮게 설정된 점, warfarin을 복용한 판막치환환자 중 응급실 내원 환자로서만 국한시킨 점, 2001년-2006년에 이루어진 연구라는 점 등으로 인해 본 연구결과와의 직접적인 비교에는 오차가 있을 가능성이 있다.

본 연구에서 암환자는 치료범위보다 INR이 낮은 경우가 3,896건(84.9%)으로 인공판막치환환자 3,427건(63.1%)에 비해 INR을 낮게 유지하는 경향이 더 높음을 확인할 수 있었다($p<0.0001$). 이는 암환자의 경우, 비암환자보다 출혈 위험성이 높고^{6,8,17,20)} 항암화학요법이나 방사선요법을 병행하는 암환자의 경우 혈소판감소증에 의해 필연적으로 출혈 경향이 높아지므로⁸⁾ 이러한 출혈의 위험성을 고려하여 다소 낮게 INR을 유지하려는 경향과 암환자의 warfarin 초기용량 조절

의 어려움이 반영된 것으로 사료되며 Rose 등의 연구와 일관된 것이다.^{18,21)} 그러나 본 연구에서는 낮은 INR로 인한 치료 결과, 즉 정맥혈전증 재발 및 출혈 부작용 발생률에 대한 분석이 포함되지 않았기 때문에 낮은 범위의 INR 유지가 치료 결과에 미치는 영향까지는 분석할 수 없었다.

항암화학요법은 warfarin을 복용 중인 암환자의 INR 변동을 일으키는데 중요한 요인이 될 수 있고 특히 INR 상승과 관련되어 있으며 암환자에서 warfarin 조절을 어렵게 하는 요인으로 보고된 바 있다.^{18,22,23)} 본 연구에서는 실제 항암화학요법을 시행하면서 warfarin을 투여한 환자는 많지 않았지만, warfarin과의 상호작용이 잘 알려진 대표적인 항암제인 capecitabine, fluorouracil와의 병용이 치료범위 INR을 벗어난 원인으로 빈도 높게 나타났다.

INR이 치료범위를 벗어난 원인 항목 중 원인불명을 제외하고 인공판막치환환자와 암환자간의 유의한 차이를 보인 것은 식이변화(p=0.017), 약물부작용(p<0.0001), 질병치료 및 질병상태 변화(p<0.0001), 복약불이행(p<0.0001), 약물상호작용(p<0.0001), 음주(p<0.0001)로 나타났다.

복약불이행의 경우 인공판막치환환자는 705건(13.0%), 암환자는 55건(1.2%)으로 암환자의 복약불이행 사례가 적었다. 이는 암환자의 경우, 질병의 중증도 및 환자가 받아들이는 심각도가 높고 복용기간이 상대적으로 짧기 때문인 것으로 보인다.

식이변화가 원인인 경우는 암환자가 인공판막치환 환자에 비해서 유의하게 비율이 높았고(p=0.017), 암환자는 치료에 의한 구역, 구토, 식욕부진의 부작용을 경험함으로써 식이변화를 많이 겪게 되어 INR 변동이 더 큰 것으로 추정되며 이는 이전의 연구결과와 일치한다.^{24,25)}

약물부작용, 즉 출혈에 대한 관리로 치료범위 INR을 벗어난 경우는 암환자에서 더 높았으며 이는 암환자가 비암환자보다 출혈 위험성이 높다는 연구결과들과 일치하는 것이었다.^{8,9,17,20)}

질병상태변화의 경우, 인공판막치환환자 105건(1.9%), 암환자 540건(11.8%)으로 암환자가 병존 질병상태변화에 따른 INR 변동 사례가 많았다. 이는 암환자의 경우, 병존질병에 따른 INR 변동을 예방하기 위해 철저한 관리가 필요한 것으로 밝혀진 여러 문헌들과 일치하는 결과임을 알 수 있었다(p<0.0001).^{24,26)}

본 연구는 후향적 연구로 인해 환자의 개별상태, 의사의 치료방침에 따른 INR의 치료목표 범위 차이를 고려할 수 없었다는 점, 유지된 INR 범위에 따른 혈전생성 및 재발 예방에 대한 효과에 대한 분석이 포함되지 않은 점은 한계점이라 할 수 있다. 또한 후향적 연구로 인해 INR 변동에 영향을 줄 수 있는 교란인자(confounding factor)들에 대해 제한적으로 판단할 수 밖에 없었으며 약물상호작용은 치료범위를 벗어난 INR의 원인으로만 조사하였기 때문에 항암제 상호작용 발현 빈도 및 상호작용 결과에 대한 연구는 이루어지지 못했다. 따라서 향후 암환자를 대상으로 치료 범위를 벗어난

INR에 영향을 주는 요인 분석과 관련하여 전향적인 연구의 필요성이 있으며 약물상호작용 및 용량조절, 특히 초기 용량 조절에 대한 전향적인 연구가 암환자에서 최적의 warfarin 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

결론

본 연구 결과 암환자의 경우 치료범위를 벗어난 INR 비율이 높았으며, 특히 치료범위 이하로 유지하려는 경향을 확인할 수 있었다. 인공판막치환환자에 비해 암환자는 치료범위 INR을 벗어난 원인으로 식이변화, 약물부작용, 질병치료 및 질병상태변화의 빈도가 크기 때문에 암환자에서 항응고약물 관리시 이러한 요인에 주의를 기울여야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer, thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2007; 120(2): 137-40.
2. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107(23): 117-21.
3. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, *et al.*, American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 1-16.
4. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, *et al.*, Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6): 715-22.
5. Semarad TJ, O' Donnell R, Wun T, *et al.*, Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007; 106(4): 601-8.
6. Hutten BA, Prins MH, Gent M, *et al.*, Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3078-83.
7. Akl EA, Kamath G, Yosucio V, *et al.*, Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: a systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008; 112(11): 2483-92.
8. Carrier M, Lee AY. Prophylactic and therapeutic anticoagulation for thrombosis-major issues in oncology. *Nature Clinical Practice* 2009; 6(2): 74-84.
9. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.*, Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th

- Edition). Chest 2008; 133(6): 381-453.
10. National cancer comprehensive network clinical practice guidelines in oncology: Venous Thromboembolic Disease V.1.2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 5 June 2011.
 11. Adamson D.J.A., Currie J.M. Occult malignancy is associated with venous thrombosis unresponsive to adequate anticoagulation. Br J Clin Pract 1993; 47(4): 190-1.
 12. Lars J, Petersen LJ. Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: A review of current guidelines. Cancer Treatment Reviews 2009; 35(8): 754-64.
 13. Lee BK, Lee JY, Jeong YM, *et al.*, Analysis of Factors Affecting Nontherapeutic INRs in Korean Outpatients with Mechanical Heart Valves. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 38: 746-60.
 14. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: and update. J Thromb Thrombolysis 2011; 31(3): 326-43.
 15. Lacy CF. Lexi-Comp's Drug Information Handbook, 17th ed. Lexi-Comp Inc. 2008.
 16. Lee AY, Levine MN, Baker RI, *et al.*, Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349: 146-53.
 17. Jones KL, Barnett C, Gauthier M, *et al.*, Clinical outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service for breast cancer patients. J Oncol Pharm Pract 2012; 18(1): 122-7.
 18. Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, *et al.*, Effectiveness of warfarin among patients with cancer. J Gen Intern Med 2007; 22(7): 997-1002.
 19. Song HS, Chang BC, Gwak HS. Analysis of warfarin-induced complications in patients with mechanical heart valve replacement in emergency center. Kor J Clin Pharm 2007; 17 (2): 70-5.
 20. Prandoni P, Piccioli A, Lensing AW, *et al.*, Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and thrombosis. Blood 2002; 100(10): 3484-8.
 21. Grogan KM, Wong C, Nutescu EA, *et al.*, Examining differences in weekly warfarin dose in patients with and without cancer. Ther Drug Monit 2007; 29(5): 638-43.
 22. Camidge R, Reigner B, Cassidy J, *et al.*, Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4719-25.
 23. Davis DA, Fugate SE. Increasing warfarin dosage reductions associated with concurrent warfarin and repeated cycles of 5-fluorouracil therapy. Pharmacotherapy 2005; 25(3): 442-7.
 24. Pangilinan JM, Percival H, Pangilinan Jr, *et al.*, Use of warfarin in the patient with cancer. J support Oncol 2007; 5(3): 131-6.
 25. Warfarin-indications, risks and drug interactions. Aust Fam Physician 2010; 39(7): 476-9.
 26. Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, *et al.*, Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. South Med J 2000; 93(5): 448-54.
 27. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, *et al.*, Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. Expert Opin Drug Saf 2006; 5(3): 433-51.