항 응고약물의
복약지도 실례

박 향 미 약사
삼성서울병원 약제부

2005 한국임상약학회 추계 학술대회

항응고약물의 복약지도 사례

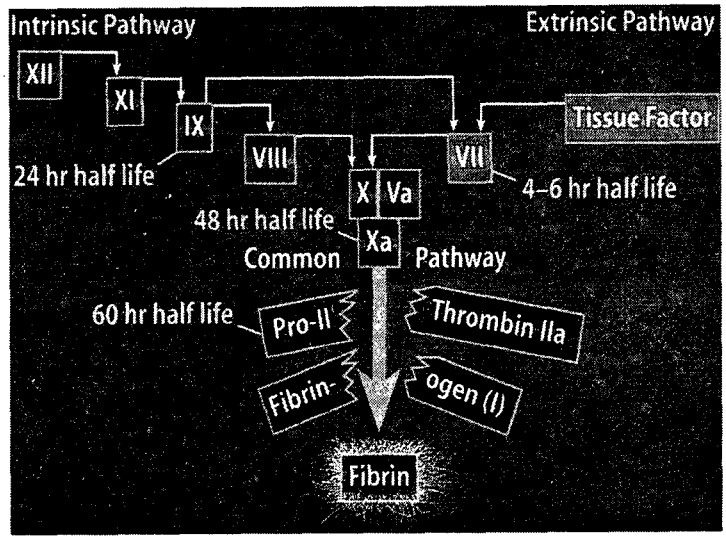
2005. 12. 10
삼성서울병원 약제부
항응고약물 상담실 박향미

항응고약물 상담실
(Anticoagulation Service; ACS)

- 질환 및 Warfarin에 대한 환자 교육
- 혈액응고 검사 결과 확인
- 환자상담
  - ◆ 치료효과 확인, 부작용 발현 여부, 약물상호작용, 복약이행도, 일상 생활지도
- Warfarin 용량 결정과 변경 용량 교육
- 다음 혈액응고 검사 지시
- 상담내용 보고

WARFARIN

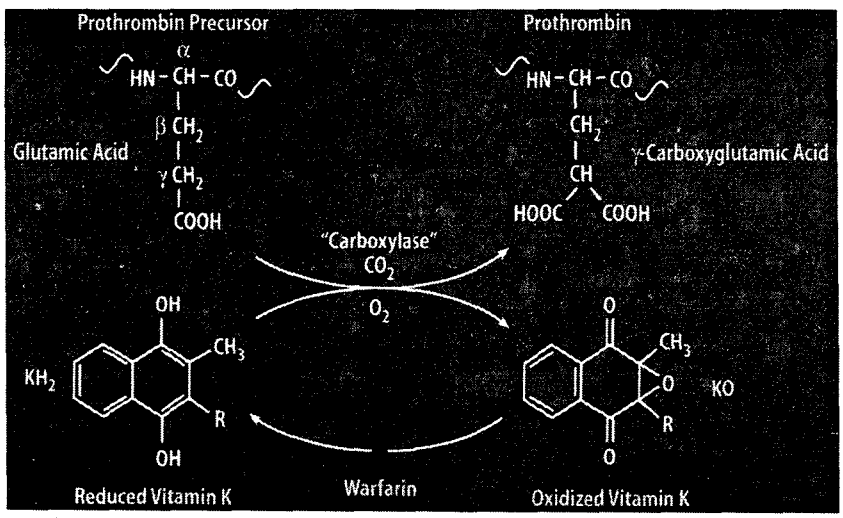
Clotting Cascade



Ref) American Heart Association: Mangement of oral anticoagulante therapy

WARFARIN

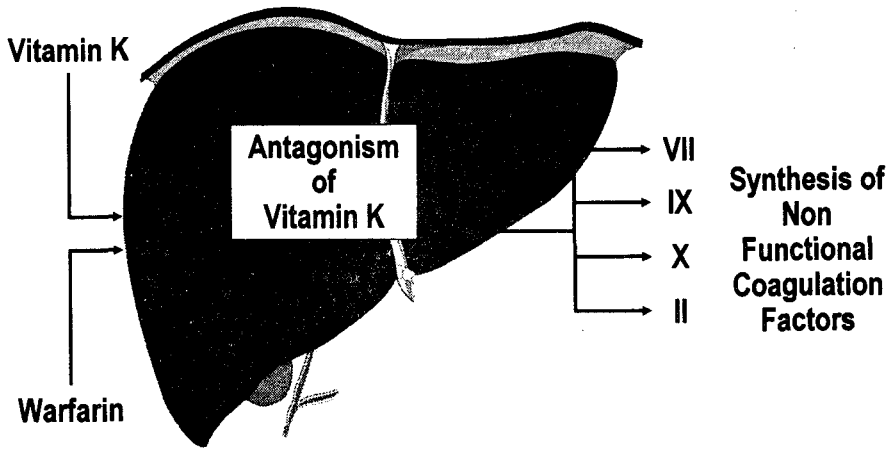
MECHANISM OF ACTION(I)



Ref) American Heart Association: Mangement of oral anticoagulante therapy

WARFARIN

MECHANISM OF ACTION(II)



Ref) American Heart Association: Mangement of oral anticoagulante therapy

WARFARIN

INDICATIONS

- Prophylaxis and/or treatment of:
  - Venous thrombosis and its extension
  - Pulmonary embolism
  - Thromboembolic complications associated with AF and cardiac valve replacement
- Post MI, to reduce the risk of death, recurrent MI, and thromboembolic events such as stroke or systemic embolization
- Prevention and treatment of cardiac embolism

PATIENT EDUCATION

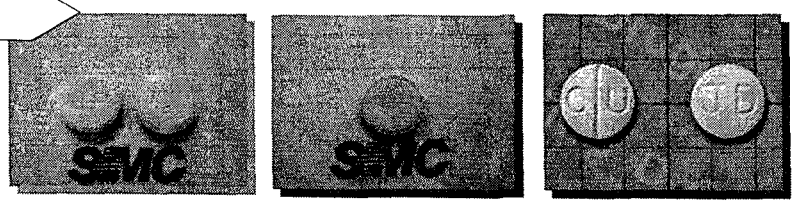
- 약물명 및 성상
- 적응증
- 복용시간,복용방법, 복용량
- 혈액검사
- 약물과의 상호작용
- 음식물과의 상호작용
- 기타 주의사항
- 부작용 및 응급시 대처방법

PATIENT EDUCATION

WARFARIN 약물명 및 성상

2 mg

5 mg



와르파린
대화제약

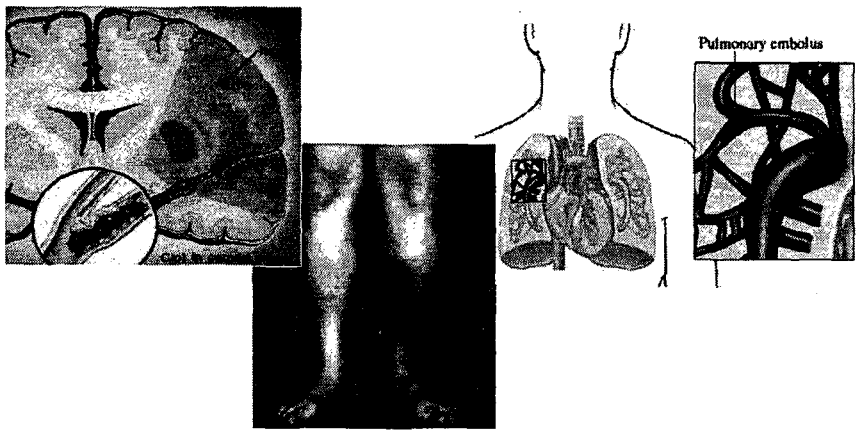
왈파
한국유나이티드

쿠마딘
제일약품

PATIENT EDUCATION

적응증

- 혈전 생성 예방 (항응고제) – 피를 묽게 하는 약
  뇌졸중, 심부정맥색전증, 폐색전증 등 예방



PATIENT EDUCATION

복용시간, 복용방법, 복용량

- **1일 1회**, 저녁 일정한 시간
  (예, 저녁 7시 또는 8시)

- 정해진 시간에 복용을 잊었다면?
  당일 → 생각난 즉시 복용
  다음날 → 전날 약 복용하지 말고
  다음날에 해당하는 하루 용량만 복용 **(빠진 날짜 기록)**

- 와파린 복용량
  - 의사, 약사가 혈액검사 결과를 기본으로 결정
  - 혈액검사 결과가 환자마다 다르므로 복용량도 다름
  - 한 환자에서도 혈액검사의 변화가 있을 경우 복용량 변경됨.

PATIENT EDUCATION

혈액검사

- Prothrombin time test (PT test)
  - 프로트롬빈 타임은 피가 응고되는 데 걸리는 시간으로 **INR**로 표기함.

$$INR = \left(\frac{\text{PT Patient}}{\text{PT Mean normal}} \right)^{ISI}$$

INR = International Normalized Ratio
ISI = International Sensitivity Index

- 검사간격: 와파린 복용시작 후
  - 입원시에는 매일
  - 외래에서는 의사진료와 무관하게 **3~7**일에 한번정도 측정, 상태가 안정화되면 **1**주, **2~4**주, **8**주에 한번 정도로 측정간격이 늘어남

PATIENT EDUCATION

약물과의 상호작용

- 약국이나 병원에 가면 '와파린 복용하고 있음'을 꼭 알릴 것
- 타병원 처방약은 와파린 상담실이나 진료과와 상담후 복용

- 복용 가능한 약
  - 타이레놀, 종합감기약, 소화제, 변비약, 아목시실린(항생제)

- 병용을 피해야 하는 약
  - 비스테로이드성 진통제 **(NSAIDS)**, 아스피린**(500 mg)**
  - 시메티딘, 박트림, 메트로니다졸, 옥솔라민 시럽, 스테로이드 등

PATIENT EDUCATION

음식물과의 상호작용

- **Vitamin K** 함유 음식
  - 녹색채소류: 시금치, 브로콜리, 케일, 상추
  - 콩류, 콩제품(청국장, 콩비지, 콩국수 등)
  - 기타: 양배추, 오이(껍질), 순무 등
- 건강식품 또는 **Herbal medicine**과의 상호작용
  - 항응고효과 감소: 인삼, 녹차
  - 항응고효과 또는 출혈경향 증가: 당귀, 마늘, 양파, 생강, 은행잎 추출물, 대추, 영지버섯, **fish oil** 등

PATIENT EDUCATION

기타 주의사항

- 근육 주사, 침, 부항 등은 출혈성 부작용을 증가시킬 수 있으므로 반드시 의사나 약사와 상의토록 함.
- 치과치료 받기 전 담당 의사와 상의
- 금주, 금연

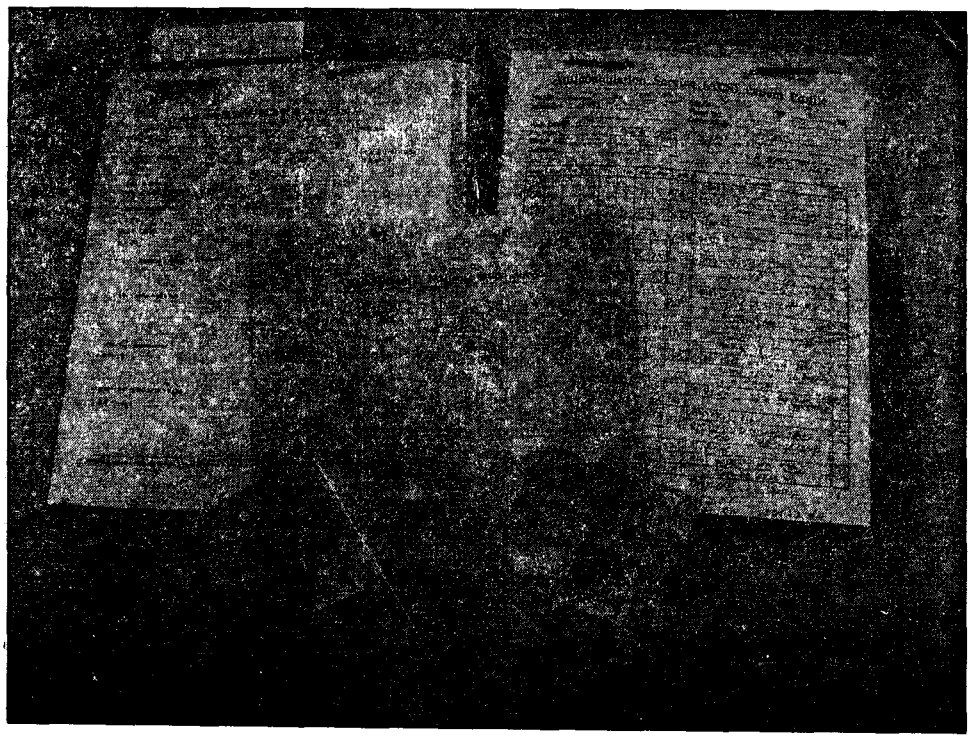
PATIENT EDUCATION

부작용 및 응급시 대처방법

- 특별한 원인 없이 피부에 검거나 푸른 반점이 갑자기 나타날 경우
- 코피 또는 상처로 인한 출혈이 멈추지 않을 때
- 칫솔질을 할 때 평소보다 많은 출혈이 있을 경우
- 소변이나 대변의 색이 평소보다 붉거나 검을 경우
- 생리기간동안 평소보다 생리량이 많아지거나 생리기간이 길어질 경우
- 머리를 심하게 부딪혔거나, 심하게 넘어졌을 때
- 심한 열, 구토, 기침, 설사가 있거나 피를 토하는 경우
- 심한 두통이나 부종이 있을 경우
- 어지러움, 호흡곤란, 또는 흉통이 있는 경우

➡ 심할 경우 가까운 응급실 방문

➡ 와파린 복용 중임을 알려야 함.



DOSAGE ADJUSTMENT

INITIATION OF THERAPY

- Transition from heparin/LMWH therapy
- 항응고효과 발현시간: 5-7일
- 용량은 사람마다 다름. (초기용량 2-5 mg/day)
- 고려인자
  - 나이
  - 체중
  - 인종
  - 간기능
  - 신기능
  - 갑상선 기능 항진증
  - 비타민K 섭취량
  - 병용약물 유무

DOSAGE ADJUSTMENT

RECOMMENDED THERAPEUTIC RANGE FOR ORAL ANTICOAGULATION THERAPY IN USA

Indication	INR
Prophylaxis of venous thrombosis (high-risk surgery) Treatment of venous thrombosis Treatment of PE Prevention of systemic embolism Tissue heart valves AMI (to prevent systemic embolism) Valvular heart disease Atrial fibrillation	2.0 - 3.0
Mechanical prosthetic valves (high risk) Certain patients with thrombosis and the antiphospholipid syndrome AMI (to prevent recurrent AMI)	2.5 - 3.5

DOSAGE ADJUSTMENT

DOSAGE ADJUSTMENT INDICATORS

- INR results but with caution for potential lab error
- Patient compliance
- Bleeding/Thrombotic events
- Concurrent medications
- Diet changes
- Alcohol intake
- Other criteria that may affect anticoagulation therapy

DOSAGE ADJUSTMENT

MAINTENANCE DOSING PROTOCOL for GOAL INR 2-3

- Target INR : 2.0-3.0

INR<2.0 : Increase by 5-15%
INR 2.0-3.0 : Continue same dose
INR 3.1-3.5 : Decrease by 0-15%
INR 3.6-4.0 : Hold 0-1 dose,
Decrease by 5-15%
INR >4.0 : Hold 1-2 doses,
Decrease by 10-20%

DOSAGE ADJUSTMENT

MAINTENANCE DOSING PROTOCOL for GOAL INR 2.5-3.5

- Target INR : 2.5-3.5

INR<2.5 : Increase by 5-15%
INR 2.5-3.5 : Continue same dose
INR 3.6-4.0 : Decrease by 0-15%
INR 4.1-4.5 : Hold 0-1 dose,
Decrease by 5-15%
INR >4.5 : Hold 1-2 doses,
Decrease by 10-20%

DOSAGE ADJUSTMENT

PATIENT FOLLOW-UP PERIOD

Classifications	Period
Discharged Non steady-state	< 4 days
Dosage adjustment > 20%	< 7 days
Dosage adjustment < 20%	10 - 14 days
Stabilized	1 monthly

DOSAGE ADJUSTMENT

INITIATION DOSING CASE

- 58/F, 147 cm/53 kg, Mitral stenosis
- Target INR : 2.0-3.0, Duration: indefinite
- Medication : Atenolol, Hydrochlorothiazide

Date	Dosage	TWD (mg)	INR	
4/19 - 4/25	2.5 mg QD	17.5	1.31	*40% ↑*
4/26 - 5/2	3.5 mg QD	24.5	1.74	*14.3% ↑*
5/3- 5/9	4 mg QD	28	2.26	
5/10 - 5/16	4 mg QD	28	2.26	
5/17 - 6/6	4 mg QD	28	2.38	
6/7 - 7/3	4 mg QD	28	2.94	
7/4 - 8/17	4 mg QD	28	2.88	

DRUG-DRUG INTERACTIONS(1)

Drug that Increase PT

- Increased metabolism of Vitamin K-dependent clotting factors
  - androgens, thyroid hormones
- Inhibition of warfarin metabolism
  - allopurinol, amiodarone, cimetidine, erythromycin, alcohol (acute), fluconazole, metronidazole, fenofibrate, sulfamethoxazole, ciprofloxacin
- Additive anticoagulant effect
  - heparin

DRUG-DRUG INTERACTIONS(2)

Drug that Decease PT

- Increased synthesis of vitamin K- dependent clotting factors
  - vitamin K
- Decreased absorption of warfarin
  - cholestyramine, sucralfate
- Induction of warfarin metabolism
  - barbiturates, carbamazepine, rifampin, alcohol (chronic)

Increased Risk of Bleeding

- aspirin, NSAIDs, salicylates, dipyridamole, ticlopidine, clopidogrel

INTERACTION CASE

AMIODARONE

- 58/F, 68kg, DVR / AF
- Target INR : 2.0-3.0, Duration : indefinite
- Medication : Furosemide, Spironolactone, Digoxin, Atenolol, Indapamide, Amiodarone

Date	Dosage	TWD* (mg)	INR		
3/21 - 5/9	8mg QD	56	2.26	4/18 결과	*12.5%↓*
5/10 - 5/17	7mg QD	49	2.14	5/11~ AMIO 600mg/d	*9.2%↓*
5/18 - 5/28	6.5mg QD	45.5	2.29	5/18~ AMIO 400mg/d	
5/29 - 6/11	6.5mg QD	45.5	2.74	5/25~ AMIO 200mg/d	*7%↓*
6/12 - 6/26	6mg QD	42	1.94		*(25%↓)*
6/27 - 7/25	6mg QD	42	2.59		

*TWD: Total weekly dose

▶ Amiodarone과 병용시 warfarin의 대사가 억제되어 warfarin의 항응고 효과가 상승됨. 상호작용은 amiodarone이 고용량일수록 크게 나타나고, 4주까지 현저히 발현되므로 병용초기 첫달은 주의깊은 모니터링이 필요함.

INTERACTION CASE

CIMETIDINE

- 66/M, 166 cm/58.25 kg, Rheumatic aortic insufficiency s/p AVR
- Target INR : 2.0-3.0 Duration : indefinite
- Medication : Losartan/Hydrochlorothiazide

Date	Dosage	TWD (mg)	INR	
5/19 - 6/24	4mg QD	28	2.30	
6/25 - 9/29	4mg QD	28	3.73	감기약 5일간 복용 (CIME, AMBR, ACET)
9/30 - 10/14	1day hold, 4-4-4-4-4-4-2mg QD	26	2.26	
10/15 - 11/11	4mg QD	28	2.41	

▶ Cimetidine은 Warfarin의 대사를 저해하여 Warfarin의 효과를 증가시킬 수 있으므로, 사용할 경우 주의깊은 f/u이 필요함. H2-blocker중 되도록 영향이 거의 없는 famotidine, ranitidine 처방이 추천됨.

INTERACTION CASE

OXOLAMINE

Pt	Oxolamine dose	Baseline		During oxolamine therapy		Changes in INR (%)
		WWD (mg)	INR	WWD (mg)	INR	
1	100 mg tid × 4 days	27	2.82	27	6.45	228
2	100 mg tid × 7 days	21	2.22	21	3.88	174
3	100 mg tid × 7 days	18	2.76	18	4.68	170
4	100 mg tid × 7 days	35	1.58	35	3.24	205
5	150 mg tid × 6 days	32.5	1.51	32.5	4.38	290
6	100 mg tid × 10 days	32.5	2.41	32.5	4.35	180

▶ Oxolamine은 Warfarin의 효과를 증가시킬 수 있으므로, 다른 진해제로 대체하는 것이 추천됨.

INTERACTION CASE

RIFAMPIN

Date	Dosage	TWD(mg)	INR	
10/15 - 11/11	4mg QD	28	2.41	
11/12 - 1/5	4mg QD	28	1.06	12/3 IM3- INH, RFP4, PZA5, EMB, B6 *37.5 %↑*
1/6 - 1/13	5-6mg alternate QD	38.5	1.41	1/6 RFP6로 증량, 1/6,7 8 mg 복용지시 *9 %↑*
1/14 - 1/19	6mg QD	42	2.22	1/14 8 mg 복용지시
1/20 - 1/26	6mg QD	42	1.79	*4.8 %↑*
1/27 - 2/3	6-8-6-6-6-6-6mg QD	44	1.50	*9.1 %↑*
2/4 - 2/10	7-7-7-6-7-7-6mg QD	48	1.94	6-7mg alternate 복용함
2/11 - 2/18	6-7 mg alternate QD	45.5	2.67	
2/19 - 3/1	6-7 mg alternate QD	45.5	2.22	
3/2 - 3/29	6-7 mg alternate QD	45.5	1.24	*7.7 %↑*
3/30 - 4/12	7 mg QD	49	1.85	*(75 %↑)*
4/13 - 4/20	7 mg QD	49	2.05	
4/21 - 4/29	7 mg QD	49	1.96	

▶ Rifampin은 warfarin의 간대사를 유도함으로써 항응고효과를 감소시키므로 rifampin과 병용할 경우 주의깊은 모니터링이 필요함.

INTERACTION CASE

한약

- 72/M, 63.95 kg/162 cm, Lt thalamic infarction
- Target INR : 1.7-2.5 Duration : indefinite
- Medication : Amlodipine, Atenolol, Metformin, Glimepiride, Pravastatin

Date	Dosage	TWD (mg)	INR	
5/3 - 5/22	4 mg QD	28	2.41	
5/23 - 6/29	4 mg QD	28	2.81	
6/30 - 8/3	4 mg QD	28	1.41	한약복용
8/4 - 9/5	4 mg QD	28	1.96	(8/4 6 mg 복용지시)

▶ 한약 또는 건강식품을 복용할 경우 warfarin 효과가 감소 또는 증가될 수 있으므로 가능한 복용하지 않도록 의사 및 약사에게 미리 상담하도록 해야 함.

INTERACTION CASE

청국장

- 70/F, 64kg, Cerebral infarction / AF
- Target INR : 2.0-3.0, Duration : indefinite
- Medication : Dimenhydrinate, Nicergoline, Aspirin, Atorvastatin

Date	Dosage	TWD (mg)	INR	
7/10 - 8/8	5-5-5-5-5-5-2.5mg QD	32.5	3.09	
8/9 - 10/31	5-5-5-5-5-5-2.5mg QD	32.5	2.75	
11/1 - 3/29	5-5-5-5-5-5-2.5mg QD	32.5	1.08	2달전부터 청국장가루복용
3/30 - 4/29	5-5-5-5-5-5-2.5mg QD	32.5	2.88	

▶청국장의 주 발효균인 ***Bacillus subtilis***는 bioactivity가 높은 vitamin K2를 생합성하고 장내에 들어간 ***Bacillus subtilis*** 자체도 vitamin K2를 생산함 으로써 청국장의 warfarin에 대한 억제 작용은 훨씬 커진다고 볼 수 있으므로 병용을 피하는 것이 추천됨.

INTERACTION CASE

ALCOHOL(ACUTE)

- 52/M, 70 kg, AF / HTN
- Target INR : 2.0-3.0, Duration : indefinite
- Medication : Carvedilol, Irbesartan

Date	Dosage	TWD (mg)	INR	
4/6 - 5/9	6-5 mg alternate QD	38.5	2.35	
5/10 – 7/18	6-5 mg altenate QD	38.5	3.42	음주
7/19 – 8/1	7/19 hold, 6-5 mg altenate QD	38.5	2.18	
8/2 – 9/5	6-5 mg altenate QD	38.5	2.09	

▶음주는 Warfarin 약효가 영향을 줄 수 있으므로 과음은 피하도록 해야 함.

NONCOMPLIANCE CASE

- 57/F, 61.45kg, Cerebral infarction / DM/ Hyperlidemia / previous stroke
- Target INR : 1.7-2.5, Duration : indefinite
- Medication : Metformin, Pravastatin, insulin (XINHT3)

	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
DATE						9/10	9/11
INR					(In)	1.05	1.04
DOSE						8	8
DATE	9/12	9/13	9/14	9/15	9/16	9/17	
INR	1.46	1.93	1.94	1.98	2.01	2.06	
DOSE	5	4	4	4	4	(out)	

9/17~20 4 mg QD 28 2.18

9/21~28 4 mg QD 28 12.13 재검(11.85) ➡ER(K1투여) ➡ 3.67

Incorrect dose(21 일부터 4 mg tid로 복용)

MANAGEMENT OF EXCESSIVE ANTICOAGULTION

- Hold
- FFP (Fresh Frozen Plasma)
- Vitamin K

INR above therapeutic range but < 5.0	Hold warfarin
5.0 < INR < 9.0 without bleeding	Hold warfarin and consider K1(1.0-2.5 mg) orally
9.0 < INR < 20 without bleeding	Hold warfarin and give K1(3.0-5.0mg) orally
INR > 20	Hold warfarin and consider K1(10mg) IV

EFFECTIVE PATIENT EDUCATION

- Teach basic concepts of safe, effective anticoagulation
- Discuss importance of regular INR monitoring
- Counsel on use of other medications, alcohol
- Develop creative strategies for improving compliance