

병원 외래환자를 대상으로 한 항응고임상약학업무의 개발과 평가에 대한 연구

최수임[†] · 신현택 · 최해미* · 김정선* · 안정순* · 최경업*
숙명여자대학교 약학대학, 삼성의료원 약제부

Development and Evaluation of Anticoagulation Clinical Pharmacy Service for Ambulatory Patients in a Community Hospital.

Soo Im Choi[†], Hyun Taek Shin, Hae Mi Choi*, Jung Sun Kim,
Jung Soon An*, Kyoung Eob Choi*

College of Pharmacy, sookmyung Women's University.
*Department of Pharmacy, Samsung Medical Center.

Pharmacist-managed Anticoagulation Service(ACS) was established and the effectiveness of warfarin monitoring by ACS in maintaining therapeutic INR was evaluated. The primary goal of ACS is to maximize the control of therapy, to maintain therapeutic INR and to decrease morbidity and hospitalization caused by inadequate dosage regimen. Clinical pharmacists performed chart-review, laboratory interpretation, recommendations for warfarin dosage adjustments, physician and patient education, and coordination of follow-up in ACS. Patients receiving warfarin sodium were evaluated via retrospective chart review. Sixty-two patients were referred to ACS by primary physicians were compared with 117 patients in the physician-controlled group. The ACS patients maintained 88.6% in the therapeutic range for anticoagulant therapy and the control group maintained 63.7%, where the difference was statistically significant($P<0.001$) The ACS improved warfarin dose determination, PT stability, patient compliance and provided improved therapy compared with the control group. ACS offers safe and efficient anticoagulant therapy in the ambulatory setting.

서 론

임상약학업무의 목적은 환자치료에 있어서 안전하고 효과적인 약물요법을 보장해 주는 데 있다. Hepler와 Strand는 약과 관련된 문제점들을 알아 내어 해결하고 이를 방지하기 위해 노력하는 것이 21세기 약사의 임무이며 책임이라고 하였다.¹⁾ 또한, 외래환경에서 환자치료의 질을 향상시키기 위해 각 전문분야 의료인들의 team approach

필요성이 요구되었다. 환자진료 중 일어난 유해사건들(adverse events)의 원인과 종류에 대해서 조사한 연구결과에 따르면, 약물부작용이 모든 연령에 걸쳐서 가장 흔하게 나타났으며 환자의 입원기간을 연장시키고 환자가 재입원하게 되는 가장 큰 원인으로 보고되었다.²⁾ 입원환자에 있어서 입원하게 된 원인을 분석한 연구에서는 그 원인 중 약물부작용에 의한 입원이 19%로 가장 많은 부분을 차지하였고 그중 18%는 예상되는 부작용들을 모니

터링하지 않은 결과인 것으로 보고하였다.³⁾

혈전증의 예방과 치료에 주로 사용되고 있는 항응고약물인 warfarin은 부작용 발생사례가 상당히 많은 것으로 보고되었다.⁴⁾¹²⁾ Warfarin에 의한 출혈이 심각할 경우, 전문의료인에 의한 신속한 처치가 필요하므로 사전에 세심한 모니터링을 통하여 예방하는 것이 중요하다. Warfarin으로 인한 부작용인 출혈을 감소시킬 수 있는 방법은 정기적인 혈액검사를 통해 약물의 효과와 부작용발생 여부를 계속적으로 관찰하여 환자 개개인에게 적절한 warfarin의 용량과 복용기간을 결정하고 환자가 복용하는 다른 약물들과의 상호작용을 감시하는 것이다. 또한, 충분한 환자교육을 통하여 복용순도를 향상시켜야 한다. 입원환경에서는 환자치료에 있어서 의사, 간호사 등 여러 의료진들에 의한 집중관리가 이루어질 수 있으나 외래환자의 경우 환자상태의 변화에 대해서 입원환경에서와 같은 치료의 지속성을 유지할 수 없다. 특히, warfarin 치료시 이 약물을 복용하는 환자들에게 일어날 수 있는 부작용을 방지하기 위한 대책은 아직도 미비한 실정이므로 약사에 의한 일관적인 모니터링이 요구되어졌다. 이와같이 warfarin 모니터링의 필요성이 대두되자, 미국의 일부병원에서는 1960년대 중반부터 항응고약물치료의 적절한 치료범위를 유지하여 치료효과를 높이고 출혈, 혈전생성 등의 부작용들을 방지하기 위해 Anticoagulation Service (ACS)라는 프로그램을 개발하여 외래환자에 대해 warfarin의 모니터링을 실시하게 되었으며 이는 약물요법에 관한 모니터링과 환자교육이므로 약물치료학, 약물학, 약물동력학에 전문적 지식과 기술을 지닌 약사가 그 일을 담당하게 되었다.¹³⁾²²⁾

Davis와 Estruch¹⁶⁾는 1968년부터 1974년까지의 ACS에서 추적한 263명 환자들의 의무기록과 ACS profile을 검토한 결과 ACS가 외래환자에게 안전하고 일관성 있고 효과적인 항응고약물의 치료를 제공하였다고 보고하였다. 1983년 Frank와

Thomas의 연구에서는¹⁷⁾ 입원환자에게 대한 항응고약물의 모니터링에 대해서 비교한 결과 ACS를 통한 약사의 역할을 지지해 주는데 충분한 자료가 되었으며 Garabedian-Ruffalo등의 연구결과는¹⁸⁾ 비록 26명의 적은 환자수에 대해서 조사하였지만 ACS를 통해 추적받은 환자군이 치료적 prothrombin time을 유지하는 비율이 대조군보다 통계학적으로 유의성 있게 높은 것으로 보고되었다.($p<0.001$) 또한, 출혈이나 혈전생성 등으로 인한 입원을 방지하는데도 유의성있는 차이를 보였다.($p<0.01$) 이와같은 ACS 평가에 대한 여러 논문에서 보고되었듯이,¹⁴⁾²²⁾ ACS를 통해 외래환자에게 항응고약물의 모니터링을 하는 것이 효과적인 환자치료에 도움이 된다고 판단하여 현재는 ACS를 통한 환자의 모니터링은 외래환경에서 약사가 하는 중요한 임상업무중의 하나로 자리잡게 되었으며 입원환자에까지 ACS업무를 확대하게 되었다.²¹⁾ 국내에서도 외래환자에 대한 warfarin 모니터링의 필요성이 대두되어 약사에 의해 운영되는 Anticoagulation Service(ACS) 프로그램을 개발하게 되었다. 따라서, 본 연구에서는 우리나라 처음으로 Anticoagulation Service를 개발하여 운영한 결과에 대해 평가하였다.

연구목적

외래환자에게 항응고약물치료시 적절한 치료효과를 유지하고 부작용의 발생을 예방하기 위해 약사에 의한 정기적인 모니터링을 실시한 ACS 환자군과 의사에 의해 매 진료시에 모니터링된 대조군의 혈액검사결과(INR=International Normalized Ratios)를 조사하여 각 군의 환자들이 적절한 치료범위를 유지한 비율을 비교함으로써 ACS의 운영결과에 대해 평가하고 warfarin 복용환자에게 Anticoagulation Service(ACS)를 제공하는 것이 치료효과를 향상시킨다는 것을 증명하고자 한다.

연구방법

1. Anticoagulation Service(ACS)의 개발

삼성의료원에서는 warfarin을 가장 많이 복용하는 순환기 내과 환자들을 대상으로 1994년 12월 1일부터 1995년 3월 14일까지 warfarin 모니터링 실정에 대해서 조사해 본 결과, warfarin 복용환자의 52%가 ACCP-NHLBI(Committee on Antithrombotic Therapy of the American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung and Blood Institute)에서 정한 적절한 치료범위 (INR 2.0-3.0)보다 낮은 INR를 유지하고 있었으며

warfarin 복용중에도 62%의 환자에게 warfarin 재 처방시 추적을 안하고 있는 실정이었다. 이에 약사와 의사가 함께 ACS 프로그램을 개발하여 95년 5월부터 warfarin 복용환자의 모니터링을 시도하게 되었다. ACS의 운영에 있어서는 미국에서 pharmacist-managed anticoagulation clinic 경험이 있는 약사(Pharm D) 1명과 일반 약사 2명이 참여하였다. ACS의 운영에 대한 여러 논문들의 운영지침을 근거로 해서 부록과 같은 업무흐름에 따라 ACS를 진행하였다.

그동안 항응고약물치료의 적절한 치료범위에 대해서 연구된 여러 논문²³⁾⁵¹⁾이 보고되었다.

Table 1. Studied in which oral anticoagulants have been shown to be effective using a clinically relevant end point.

| Study | Indication | INR |
|-------------------------------------|---|-----------------|
| Sevitt and Innes ⁴³⁾ | Prophylaxis-venous thrombosis | 2.0-3.0 |
| Bjerkelund Orning ³⁸⁾ | DC Conversion of atrial fibrillation | 1.45-2.0 |
| Medical Research council | Reduction of stroke in acute myocardial infarction | 1.6-2.1 |
| Cooperative VA trial ⁴⁷⁾ | Reduction of stroke in acute myocardial infarction | 2.0-2.3 |
| Tarnberner ³⁶⁾ | Venous thrombosis periop/postop | 2.0-2.5/2.0-4.0 |
| Moschos ³⁹⁾ | Ischemic heart disease | 1.6-3.8 |
| Hull ³⁴⁾ | Treatment of postoperative venous | 2.0 |
| Turpie ³¹⁾ | Tissue heart valves | 2.0-2.5 |
| Saour ³²⁾ | Mechanical heart valves | 1.9-3.6 |
| Petersen ⁴⁹⁾ | Reduction of systemic embolism in atrial fibrillation | 2.2-4.2 |

그 연구 결과들을 정리하여 1986년²³⁾과 1989년²⁴⁾ 두 차례에 걸쳐서 ACCP-NHLBI에서는 항응고

약물치료의 각 적응증에 대한 적절한 치료범위에 대한 지침(Table 2)을 발표하게 되었다.

Table 2. Recommended therapeutic range for oral anticoagulant therapy by ACCP-NHLBI^{(27), (28)}

| 적응증 | INR |
|---|-----------|
| Venous thrombosis Pulmonary embolism Systemic embolism · Tissue heart valves · Acute myocardial infarction · Valvular heart disease · Atrial fibrillation | 2.0 - 3.0 |
| Mechanical heart valves Recurrent systemic embolism | 2.5 - 3.5 |

INR 2.0-3.0으로 유지하는 것이 항응고약물치료의 대부분의 적응증에 있어서 효과적이며 부작용의 발현도 감소시킨다고 하였으며(Table 3.) 판막

이식수술환자 등 색전증의 위험이 높은 환자에게는 2.5-3.5의 높은 INR을 유지하는 것이 효과적이라고 하였다.

Table 3. Relationship between bleeding and intensity of anticoagulant therapy⁽²⁷⁻²⁸⁾

| 적응증 | INR 범위 | 출혈경향(%) | p value |
|--|---------------------|--------------|---------|
| DVT 치료 (Hull et al 1982) ⁽³⁰⁾ | 3.0-4.5 2.0-2.5 | 22.4 4.3 | 0.015 |
| Tissue heart valves (Turpie et al 1988) ⁽³¹⁾ | 2.5-4.0 2.0-2.5 | 13.9 5.9 | p<0.002 |
| Mechanical heart valves (Saour ea al 1990) ⁽³²⁾ | 7.4-10.8 1.9-3.6 | 42.4 21.3 | p<0.002 |
| Mechanical heart valves (Altman ea al 1991) ⁽³³⁾ | 3.0-4.5 2.0-2.9 | 24 6.0 | p<0.002 |

본 연구에서는 의사의 임상경험상 우리나라 환자들에게는 INR 2.0-3.0으로 유지할 경우 출혈경향이 더 높다고 간주하여 1.5-2.0의 INR도 적절한 치료범위라고 결정하였으며 각 적응증에 따라 전체적으로 1.5-3.5의 INR을 항응고약물치료시의 적절한 치료범위로 보았다.

따라서, ACS를 통해 환자를 모니터링한 결과 적절한 치료범위를 유지한 정도를 비교분석하여 3개월간 ACS 운영의 성과로 평가하였다.

2. 연구대상

연구기간은 ACS을 운영한 95년 5월 1일부터

95년 7월 31일까지의 3개월간이며 이 기간동안 삼성의료원 순환기 내과에서 warfarin 처방을 받은 외래환자를 대상으로 실시하였다. 연구대상은 의사에 의해 ACS로 의뢰되어 약사에 의한 warfarin의 효과와 부작용에 대해서 정기적인 추적이 이루어진 환자군(ACS군)과 약사가 추적하지 않고 매 진료시 의사에 의해 추적받는 환자군(대조군)으로 분류하였다.

3. 자료수집

자료는 95년 5월 1일부터 7월 31일 사이에 warfarin을 처방받은 환자의 외래에서 측정된 총 INR

병원 외래환자를 대상으로 한 항응고임상약학업무의 개발과 평가에 대한 연구

결과치를 조사하였다. Exclusion criterias에 따라 Table 4의 INR 결과는 제외시켰다.

Table 4. Exclusion criterias

| Criteria | ACS군 | 대조군 |
|------------------------------------|------|-----|
| · ACS에 처음 의뢰되었을때 및, 초진시 INR | 45 | 2 |
| · Warfarin 치료를 시작후 7일 이내에 측정 한 INR | 4 | 8 |
| · 퇴원후 7일 이내에 측정 한 INR | 10 | 6 |
| · 다른 곳에서 측정 한 INR | 4 | 0 |
| · 제외된 환자의 INR | 5 | 0 |
| | 68 | 16 |
| 합계(단위: 건) | 84건 | |

본 연구에서는 환자의 성별, 나이, warfarin치료를 시작하게 된 주 적응증, 각 환자군의 환자가 평균 측정 한 INR횟수, 약처방을 받고도 INR측정을 하지 않은 횟수, 각 환자군에서 환자를 모니터링한 추적 간격, 연구기간 동안 각 환자군의 INR결과가 적절한 치료범위를 유지한 정도 등에 대해서 의무 기록과 ACS profile의 검토를 통하여 모든 사항을 정리하였으며 항정상태에서의 INR(warfarin 복용한지 1주일 후의 INR)결과에 대해서 각각의 범위에 들어가는 INR 건수를 %로 정리하였다.

4. 통계학적 분석

연구 기간동안 warfarin을 처방받은 환자들의

명단을 뽑아서 정리한 후 그 기간동안 각 환자의 INR 결과를 조사하여 INR이 적절한 치료범위안에 포함된 정도를 백분율로 산출하여 통계학적으로 해석하였다. 통계학적으로 Chi square method를 이용하여 검증하였으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 보았다.

결 과

본 연구에서 조사된 총 환자수는 179명이며 총 INR건수는 316건이다. 각 군의 환자수와 INR건수는 ACS군이 62명, 165건, 대조군이 117명, 151건이다.(Table 5)

Table 5. Total numbers of patients and INR results

| Group | 총 환자수 | 제외된 환자수 | 총 INR건수 | 제외된 INR건수 | 실제 INR건수 |
|-------|-------|---------|---------|-----------|----------|
| ACS군 | 62 | 3 | 165 | 68 | 97 |
| 대조군 | 117 | 0 | 151 | 16 | 135 |
| 합 계 | 179명 | 3명 | 316건 | 84건 | 232건 |

자료정리시 exclusion criteria에 따라 제외된 INR결과는 ACS군이 68건, 대조군이 16건으로 총 84건의 INR이 제외되었으며 따라서 실제로 정리된 INR결과는 ACS군에서는 97건, 대조군에서는 135건이었다. ACS group의 총 62명 환자 중 환자 스스로가 혈액검사를 위해 병원에 오는 것을 거부한 환자가 2명, 용량조절을 할 수 없었던 환자가 1명이었다. 제외된 INR결과는 ACS와 대조군이 각각 ACS에 처음 의뢰된 때, 병원에 초진시의

INR이 45건, 2건이고, 항정상태에 도달하기전 (warfarin 치료를 시작하고 1주일 이내, 퇴원후 7일 이내) INR 각각 14건으로 동일하였고, 거리상의 문제로 다른 병원에서 측정된 5건의 INR과 제외된 환자의 INR 5건이었다. ACS와 대조군의 성별 분포는 각각 남자:여자 비율이 59:41%, 57:43%이고, 평균 연령은 59세, 58세로 거의 동일하였다.

Table 6. Demographic datas

| | ACS군 | 대조군 |
|---------------|-------------|-------------|
| 나이(범위, 평균 연령) | 35-75세(59세) | 21-78세(58세) |
| 성별(명, 남자 %) | 37명(59%) | 67명(57%) |
| (명, 여자 %) | 25명(41%) | 50명(43%) |

각 군의 환자들이 warfarin 치료를 받게 된 주적응증을 정리해 보면 심방세동(atrial fibrillation)이 warfarin 치료를 가장 많이 하는 적응증이었고, 그

다음으로 판막질환(valvular heart disease), 협심증(angina pectoris)의 순서였다.

Table 7. Indications for oral anticoagulant therapy¹

| Indications | ACS군 | | 대조군 | |
|------------------------|------|------|-----|------|
| | 명 | % | 명 | % |
| Angina pectoris | 15 | 13.5 | 21 | 9.7 |
| Myocardial infarct | 7 | 6.3 | 12 | 5.5 |
| Atrial fibrillation | 23 | 20.7 | 82 | 37.8 |
| Valvular heart disease | 16 | 14.4 | 48 | 22.1 |
| Valve replacement | 6 | 6.3 | 10 | 4.6 |
| Deep vein thrombosis | 3 | 2.7 | 4 | 1.8 |
| Pulmonary embolism | 1 | 1.0 | 1 | 0.5 |
| Cerebral infarct | 4 | 3.6 | 11 | 5.0 |
| PTCA ² | 22 | 19.8 | 13 | 6.0 |
| Stent insertion | 3 | 2.7 | 7 | 3.2 |
| 기타 | 8 | 9 | 8 | 3.8 |
| 합계 | 108 | 100 | 217 | 100 |

¹ 실제 환자수 보다 주 적응증수가 많은 이유는 한 환자가 대부분 1개 이상의 질환을 가지기 때문

² Percutaneous transluminal coronary angioplasty

병원 외래환자를 대상으로 한 항응고임상약학업무의 개발과 평가에 대한 연구

각 군의 추적 현황에 대해 비교해 보면, ACS군은 3개월동안 평균 한 환자당 2.8회의 혈액검사를 하여 최소한 1개월에 한번은 정기적인 추적을 한 것으로 나타났으며 대조군은 한 환자당 평균 1.3회의 혈액검사를 한 것으로 보여졌다. 각 군에서 PT 측정을 한 환자들의 INR결과에 대해 각 PT 측정 간격을 조사해 본 결과 4주 이내에 추적한 비율이 ACS군 79%, 대조군 58%로 나타났다. 이 결과에 대한 비교는 대조군의 3개월동안 한번도 PT 측정 하지 않은 환자들의 자료는 반영하지 못하였으므로

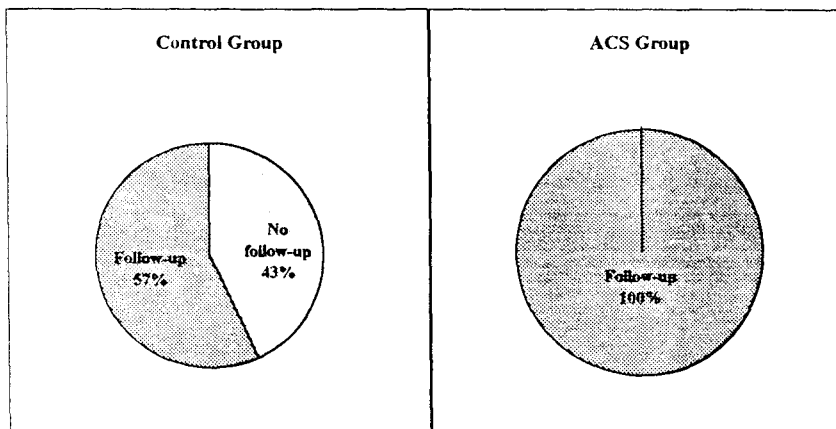
로 추적을 안 한 경우에 대해서도 기간을 분류하여 조사하여 보았다. 전체 warfarin 처방 건수에 대한 warfarin 처방시 PT 측정된 건수를 백분율로 표시하면 ACS군은 100%로 최소한 warfarin 처방 시에는 반드시 PT 측정을 한 것으로 나타났으며 대조군은 전체 처방 중 57%는 PT 측정하였으며 43%는 약 처방받기 위해 병원에 왔을때에도 추적을 하지 않은 것으로 나타났다. 이 결과는 warfarin을 복용하는 외래환자에 대한 모니터링이 미흡한 실정임을 보여주고 있다.

Table 8. Follow - up results

| | ACS군 | 대조군 | |
|----------------------|------|---------|-------|
| 총 환자수 | 59명 | 117명 | |
| warfarin 처방 횟수 | 160건 | 264건 | |
| PT test횟수 | 160회 | 151회 | |
| 약 처방시 PT test 안 한 횟수 | 0 | 113회 | |
| 기간 ¹⁾ | | 1개월 이내 | 26.5% |
| | | 1-2개월사이 | 16% |
| | | 2개월 이상 | 57.5% |
| Follow-up% | 100% | 57% | |
| 환자1명당 PT측정횟수 | 2.8회 | 1.3회 | |

¹⁾ 기간 : 2개월 이상이 57.5%라 함은 2개월후 warfarin 재처방시에도 PT 측정 안한 기간.

Fig 1. Follow-up cases per prescription refill



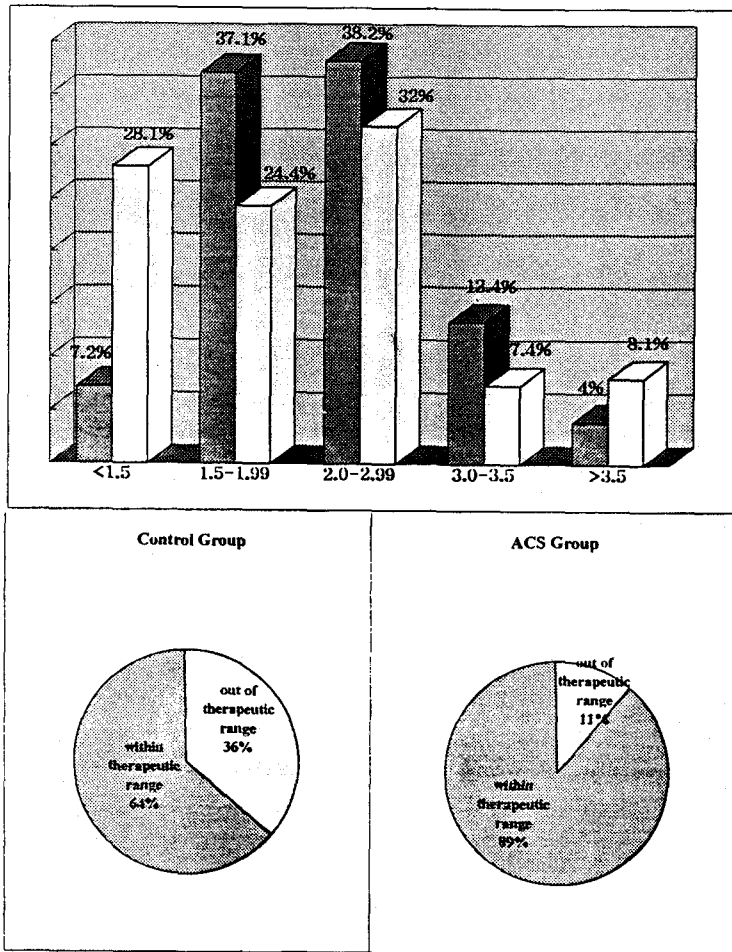
이런 추적 현황에 대한 차이를 보인 두 환자군에서 PT 측정결과가 적절한 치료범위안에 들어간 %를 비교해 보았는데, ACS군이 88.6%, 대조군이 63.7%로 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보였다.

다.($p < 0.001$) 또한, 적절한 치료범위를 벗어난 결과로 볼 수 있는 1.5이하와 3.5이상의 INR 결과를 유지한 비율은 ACS군이 7%, 4%, 대조군이 28%, 8%로 현저한 차이를 보였다.

Table 9. INRs distribution in both ACS and control groups

| Ranges | ACS군 | | 대조군 | |
|----------|------|------|------|------|
| | 건수 | % | 건수 | % |
| <1.5 | 7 | 7.2 | 38 | 28.1 |
| 1.5-1.99 | 36 | 37.1 | 33 | 24.4 |
| 2.0-2.99 | 37 | 38.2 | 43 | 32 |
| 3.0-3.5 | 13 | 13.4 | 10 | 7.4 |
| >3.5 | 4 | 4.1 | 11 | 8.1 |
| 합계 | 97건 | 100% | 135건 | 100% |

Fig. 2 Comparison of INRs between ACS(black bar) and control group(white bar)



ACS 환자에서 INR이 3.5 이상을 나타낸 경우는 4건이었는데 2건은 약물상호작용에 의해 INR이 상승된 경우로 그중 1건은 warfarin과 상호작용이 있는 다른 약물을 환자 임의로 복용한 결과로 환자가 위장병으로 인해 cimetidine을 복용하여 INR이 4.21로 상승하였으며 ACS 방문시 환자교육을 통해 cimetidine을 중단하도록 하였다. 다른 1건은 ACS에서 환자와 상담하면서 cholestyramine을 warfarin과 같은 시간에 복용함을 알게 되어 두 약물의 복용시간을 최소 30분 이상의 간격을 두고 복용하도록 교육한 후 혈액검사 결과 실제로 그 환자의 warfarin에 대한 효과는 INR 5.07로 나타났는데 이는 cholestyramine이 warfarin의 효과를 저해하므로써 일어난 약물상호작용의 결과라 하겠다. 1건은 복용순응도가 매우 안 좋은 환자로 환자와의 충분한 복용상담으로 복용순응도를 향상시킨 후 측정된 결과가 4.44였다. INR이 1.5이하인 환자 7명 중 복용상담을 통하여 복용순응도를 향상시켜 치료범위안에 들어가게 된 경우가 5건이었다.

고 찰

ACS의 운영결과에 대한 평가¹⁹⁾는 3가지 측면에서 고려해 볼 수 있는데, 첫째 약사가 운영한 ACS를 통하여 모니터링받은 환자가 얼마나 안전하고 효과적인 항응고약물의 치료를 유지하였는가를 혈액검사 결과인 INR수치가 적절한 치료범위를 유지한 정도로 평가해 보는 것이고, 둘째 ACS를 통해 개개인 환자에 맞는 적절한 용량을 투여하므로써 항응고약물 복용시 우려되는 혈전증의 재발이나 출혈 등의 부작용을 얼마나 감소시켰는가를 조사하고 또한 그로 인한 환자의 입원기간을 감소시킨 정도를 비교하여 평가하는 것이다. 마지막으로 ACS 운영결과에 대해 평가할 수 있는 것은 위와 같은 ACS를 통한 환자들의 치료효과를 비교하므로써 궁극적으로 환자의 의료비를 얼마나 감소시

켰는가의 비용효과(cost-effectiveness)를 측정하는 것이다. 이런 의료비 절감에 대한 비교가 약사가 운영하는 ACS의 업무를 더욱 확장하고 활성화시키는 데 필요한 자료가 될 수 있다. 그러나, 본 연구는 ACS를 시작하고 처음 3개월 동안의 운영결과에 대해 평가하는 것이므로 부작용발현의 감소율이나 그로 인한 입원기간의 단축 및 의료비절감 등을 비교하기에는 너무 짧은 기간으로 사료된다. 따라서, 3개월간의 운영결과에 대해서는 ACS에서 모니터링받은 환자가 어느 정도나 적절한 치료범위를 유지하였는지를 조사하였다.

ACS 프로그램을 운영한후 ACS군과 대조군 환자들을 대상으로 적절한 치료범위를 유지한 정도를 비교해 본 결과 ACS군이 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보이며 더 높은 비율로 치료범위를 유지하였다. 그 이유에 대해서 고찰해 보면, ACS에서는 충분한 시간동안 환자와의 대화를 통해 그 동안의 복용순응도, 약물상호작용, 부작용 발현 등에 관하여 상담함으로써 단지 혈액응고검사결과에만 의존하는 것이 아니라 항응고약물치료에 영향을 줄 수 있는 환자의 여러 상태를 자세히 파악하여 warfarin의 용량을 조절하고 그에 따른 정기적인 추적을 했기 때문이라고 생각한다. 또한, 환자와의 상담을 통하여 환자의 상태에 대해서 담당의사와 지속적인 토론을 함으로써 환자치료의 질을 향상시켰기 때문이라고 본다. warfarin은 환자의 약물에 대한 반응성, 그에 따른 효과와 부작용에 대한 모니터링이 필요한 약물이므로 외래환경에서 warfarin치료를 시작하는 것은 불가능하였다. 그러나, ACS를 통해 환자를 모니터링하여 7명이나 warfarin부하용량을 시작하므로써 warfarin 치료를 시작하기 위한 입원기간을 단축시켰다.

본 논문에서 warfarin 복용환자에게 흔히 발생하게 되는 혈전증의 재발이나 출혈 등의 부작용에 관해 언급하지 못한 이유는 첫째, 본 연구는 부작용의 발생율을 조사하기 위해서 환자의 의무기록

만을 검토하였는데 여기에는 이런 부작용의 발생에 대한 기록이 미비한 경우가 많았기 때문이라고 볼 수 있으며 둘째, 환자에게 warfarin에 의한 부작용을 관찰하기에는 3개월이라는 연구기간이 매우 짧은 기간이라고 생각된다. 따라서, 본 논문에서와 같이 retrospective evaluation으로 부작용 발현율에 대해 조사하는 것은 한계가 있는 것으로 보이며 앞으로 ACS군과 대조군과의 부작용 발현 등의 비교는 prospective study로 연구되어야 할 것으로 생각된다. 마지막으로, 한국인에게 항응고약물치료의 적절한 치료범위가 문헌상의 연구결과와 실제로 다를 수 있다는 점이다. 즉, 여러 논문들에서 언급한 항응고약물치료를 위한 적절한 치료범위 INR 2.0-3.0은 시행 착오를 거치며 수십년간의 여러 연구를 통해 각 적응증의 환자들에게 맞는 범주를 결정한 것이지만 한국 환자들을 대상으로 연구한 결과는 아니므로 확실한 연구자료 없이 INR 2.0-3.0을 한국인에게도 적절한 치료범위로 간주하는 것은 무리가 있으며, 실제로 본 논문에서는 한국인에게는 출혈경향이 더 심하다는 의료진들의 경험상의 이유로 ACCP-NHLBI 지침에서는 subtherapeutic range로 분류한 INR 1.5-2.0도 적절하다고 결정하여 치료범위를 더 낮게 유지하였기 때문에 출혈 등의 부작용 발현이 적었을 가능성도 있다. 이에 반해 3개월동안 1.5-2.0 사이의 INR을 유지한 환자들의 혈전증 재발의 위험은 얼마나 되는지도 고려해 볼 필요가 있다고 생각된다. INR 1.5-2.0이라는 범위는 확실한 연구를 통해 밝혀진 사실이 아니므로 항응고약물치료를 한국인에게 맞는 최적 INR 범위에 대해 연구하는 것이 앞으로 ACS를 계속 운영해 나가면서 해야 할 중요 과제중의 하나라고 생각한다.

본 논문에 있어서 몇가지 고려해야 될 점을 지적하면, ACS을 통한 warfarin 모니터링이 약사에 의한 임상약학업무의 하나로 간주할 수 있고, 또 본 논문에서는 그 약사에 의한 모니터링이 환자에

대한 약물치료효과를 향상시켰다는 점에 더 큰 의의로 두지만 일반적인 모든 약사에게 적용시킬 수 있는 것은 아니고 항응고약물치료에 대해서 많은 경험과 교육으로 잘 훈련된 약사에 의해 모니터링 되어야 한다는 점이다. ACS와 대조군에서 단지 치료범위를 유지한 비율의 비교만으로 warfarin을 복용하는 환자에 대해서 ACS를 통해 약사가 모니터링해 주는 것이 더 환자 치료에 도움을 준다고 결론 내리기에는 아직 부족한 점이 있으며 따라서, 환자의 모든 상태를 고려하여 그 환자에게 적절한 치료범위를 유지하므로써 항응고약물복용으로 나타날 수 있는 큰 부작용인 출혈을 감소시킬 수 있다는 것을 보다 장기간의 연구를 통해 증명할 필요가 있다.

결 론

warfarin 모니터링을 위해 Anticoagulation Service(ACS)라는 임상약학업무를 개발하여 운영한 결과, 적절한 치료범위를 유지한 비율이 ACS에서 추적받은 환자군에서는 88.6%, 대조군에서는 63.7%로 통계학적으로 유의성있는 차이를 보이므로써 ACS를 통한 정기적인 환자의 모니터링이 항응고약물복용환자에게 효과적인 치료를 한 것으로 나타났다. 따라서, 앞으로 항응고약물치료 환자에게는 ACS와 같은 모니터링 프로그램이 필요하다고 하겠다.

항응고약물복용환자에게 정기적인 warfarin 모니터링을 제공하는 Anticoagulation Service(ACS)의 장점에 대해서 정리하면 첫째, 외래에서 warfarin 치료를 시작하게 될 경우 정기적인 추적을 통해 적절한 치료범위를 유지하므로써 부적절한 치료로 인한 부작용의 발현을 감소시키고 warfarin 부하용량을 위한 입원기간을 단축시킬수 있다.

둘째, 약물치료에 대한 환자교육을 충분히 하여 복약순응도를 향상시키고 warfarin의 효과에 영향

병원 외래환자를 대상으로 한 항응고임상약학업무의 개발과 평가에 대한 연구

을 줄 수 있는 요인, 특히 약물상호작용에 대해 조기에 발견하여 조치함으로써 적절한 약물요법을 유지할 수 있다.

세째, 환자와의 상담시간을 충분히 가지므로써 짧은 진료시간동안 의사에게는 미처 언급하지 못했던 부작용이나 기타 사항들에 대한 상담을 하고 환자의 상태에 영향을 끼칠 수 있는 사항에 대해서는 의사와의 토론을 통하여 team care의 차원에서 환자치료에 도움을 줄 수 있다.

네째, 환자의 모든 상태에 대해 재검토하여 진료시 발생할 수 있는 오류, 철저한 복약상담을 통해 투약시의 오류 등을 방지할 수 있다.

다섯째, ACS를 통해 모니터링한 사실을 요약정리하여 계속적으로 보고하여 외래환자에 있어서도 입원시와 같은 치료의 지속성을 유지할 수 있다. 따라서, 효과적인 항응고약물치료는 정기적인 추적을 통해 환자에게 적절한 용량조절을 하고 복약상담을 통해 복약순응도를 향상시키므로써 부작용을 최소화하고 약물의 최대효과를 유지하는 것이라고 하겠다.

ACS를 통한 환자의 모니터링은 약사가 직접 환자치료에 참여할 수 있는 기회를 제공하여 약사의 임상약학업무 활성화에 기여한 점에도 큰 의의를 둘 수 있다. 따라서, 앞으로도 모니터링과 충분한 환자교육이 필요한 약물에 대해서는 약사도 의료인의 일원으로써 환자치료에 참여할 수 있는 임상약학업무를 개발하는 것이 중요한 과제라고 하겠다.

참고문헌

1. Hepler CD Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;7:533-543.
2. Leape LL, Brennan TA, Laird N. The nature of adverse events in hospitalized patients : results

of the Havard medical practice. *N Engl J Med*. 1991;324:377-384.

3. Caranasos GJ, Stewart RB, Leighten EC. Drug induced illness leading to hospitalization. *JAMA*. 1974;228:713-717.
4. Landfield CS, Cook EF, Flatty M, Weisberg M. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1987;82:703-713.
5. Forfar JC. A 7 year analysis of hemorrhage in patients in long term anticoagulant treatment. *Br Heart J* 1979;42:128-132.
6. Coon WW, Willis PW. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1974;133:386-392.
7. Landfield CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin : incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-152.
8. Pollard JW, Hamilton MJ, Christensen NA et al. Problems associated with long term anticoagulant therapy : observations in 139 cases. *Circulation* 1962;25:311-317.
9. Mosley DH, Schatz IJ, Breneman GM. Long term anticoagulation therapy complications and control in a review of 979 cases. *JAMA* 1963;186:914-916.
10. Tulloch J, Wright JS. Long term anticoagulant therapy : further experiences. *Circulation* 1954;9:823-834.
11. Husted S, Andreassen F. Problems encountered in long term treatment with anticoagulants. *Acta Med Scand* 1976;200:379-384.
12. Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic

- complications of long term anticoagulant therapy. *CHEST* 1986;89(Suppl):16S-25S.
13. Gray DB, Chretien SD, Schultz H. Development of an anticoagulation clinic. *QRB* 1983;9: 6-10
 14. Davis FB, Sczupak CA. Outpatient oral anticoagulation. Guidelines for long term management. *Postgrad Med* 66(1) 100-109 Jul 1979.
 15. Davis FB, Estruch MT, Samson-Corvera EB. Management of anticoagulation in outpatients : experience with an anticoagulation service in a municipal hospital setting. *Arch Intern Med.* 1987; 137:197-202.
 16. Reinders TP, Steinke WE. Pharmacist management of anticoagulant therapy in ambulant patients. *Am J Hosp Pharm.* 1979;36:645-648.
 17. Chenella F, Klotz T, Gill M et al. Comparison of physician and pharmacist management of anticoagulant therapy of inpatients. *Am J Hosp Pharm* 1983;49(10):1642-1645.
 18. Garabedian-Ruffalo SM, Gary DR, Sax MJ. Retrospective evaluation of pharmacist-managed warfarin anticoagulation clinic *Am J Hosp Pharm.* 1985;42:304-308.
 19. Gary DR, Garabedian-Ruffalo SM, Chretien SD. Cost-justification of a clinical pharmacist managed anticoagulation clinic. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985; 19:575-580.
 20. Conte RR, Kehoe WA, Nielson N. Nine year experience with a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43: 2460-2464.
 21. Ellis RF, Stephen MA, Sharp GB. Evaluation of a pharmacy-managed warfarin monitoring service to coordinate inpatients and outpatients therapy *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:387-394.
 22. Mark McCurdy. Oral anticoagulation monitoring a community pharmacy. *Am Pharm.* 1993; NS(10):61-70.
 23. Hirsh J, Deykin D, Poller L. "Therapeutic Range" for Oral anticoagulant therapy in ACCP-NHLBL national conference on antithrombotic therapy. *CHEST* 1986;89 (February Suppl):11S-15S.
 24. Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine MN. Optimal Therapeutic range for Oral anticoagulants. *CHEST* 1989;95(February Suppl):5S-11S.
 25. Loeliger EA. Laboratory control, Optimal therapeutic ranges and Therapeutic Quality Control in Oral anticoagulation. *Acta Haemat* 1985;74: 125-131.
 26. Hirsh J, Levine MN. The optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *JAMA* 1987;258; 19:2723-2726.
 27. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants. Mechanism of Action, Clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *CHEST* 1992; 102(October Suppl);312S-326S.
 28. Howard PA. Monitoring warfarin therapy with the international normalized ratio *Annals of Pharmacotherapy.* 1994 Feb. 28;242-244.
 29. Hirsh J. Optimal intensity and monitoring warfarin. *Am J Cardiol.* 1995;75:39B-42B.
 30. Hull R, Delmore T, Carter C et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.
 31. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J et al, Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1:1242-1245.
 32. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR et al, Trial of

- different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves *N Engl J Med* 1990;322:428-432.
33. Altman P, Rouvier J, Gurfinkel E et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:427-431.
34. Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of anticoagulation in the long term treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-1681.
35. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low dose heparin in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.
36. Taberner DA, Poller L, Burslem RW et al. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low dose heparin in prophylaxis of deep venous thrombosis. *Br Med J* 1978;272-274.
37. Medical Research Council. Assessment of short term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J* 1969;1:335-342.
38. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208-216.
39. Moschos CF, Wong PC, Sise HS. Controlled study of the effective level of long term anticoagulation. *JAMA* 1964;190:799-805.
40. Duxbury B, McD. Therapeutic control of anticoagulant treatment *Br Med J* 1982;284:702-704.
41. Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anti-coagulants : an international survey *Br J Haematol* 1982;51:479-485.
42. Wright IS, Beck DF, Marple CD. Myocardial infarction and its treatment with anticoagulants *Lancet* 1954:92-92.
43. Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients *Lancet* 1959;2:981-989.
44. Francis CW, Marder VJ, Evarts CM et al. Two-step warfarin therapy : prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983;249:374-378.
45. Power PJ, Gent M, Jay RM et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med*. 1989;149:771-774.
46. Poller L, McKernan A, Thomson JM et al. Fixed minidose warfarin : a new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *BMJ* 1987;295:1309-1312.
47. Veterans Administration Cooperative Study. Anticoagulants in acute myocardial infarction: result of a cooperative clinical trial. *JAMA* 1973;225:724-729.
48. Drapkin A, Merskey C. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction *JAMA* 1972;222:541-548.
49. Petersen P, Boysan G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation : the Copenhagen AFASAK study *Lancet* 1989;1:175-179.
50. Preliminary report of the stroke prevention in atrial fibrillation study. *N Engl J Med* 1990;322:863-868.
51. The Boston Area anticoagulation Trial for Atri-

al Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;32:1505-1511.

부 록

1. Anticoagulation service(ACS)의 운영

1.1 ACS 운영의 목적

항응고약물복용환자에게 정기적인 혈액검사를 통해 환자치료에 적절한 therapeutic INR을 유지하여 효과적인 항응고약물치료를 하며 warfarin 복용시에 예상되는 부작용인 출혈이나 혈전증을 방지하여 질환의 재발이나 환자의 사망율을 감소시킬 뿐 아니라 그로 인한 입원기간도 감소시킨다. 또한, ACS를 통해 입원환경에서와 같이 외래환자에게도 치료의 지속성을 유지하는데 있다.

1.2 ACS의 책임과 기능

ACS를 운영하는데 있어 ACS 전문약사가 숙지하여야 할 책임은 ACS에 환자를 처음 의뢰받았을 때, ACS 전문약사는 다음과 같은 사항에 대해 반드시 알고 환자에게 상담해야 한다.

- 1) 환자의 과거 병력
- 2) 과거에 warfarin 복용유무
- 3) 출혈과 혈전증의 경험 유무
- 4) 현재 warfarin을 복용하게 된 주 적응증
- 5) 현재 warfarin과 함께 복용중인 약물

ACS 전문약사는 다음과 같은 항목에 대해 환자에게 상세히 warfarin에 관한 복용상담을 하여야 한다.

- 1) 약물명과 약물의 작용기전
- 2) 복용시간과 복용방법

매일 일정한 시간(다른 약물과의 상호작용이 많으므로 취침전에 복용하도록 하는 것이 좋다. 그러나, 약물상호작용이 없는 약물을 복용중이라면 환자가 기억하기 쉬운 시간)에 복용하도록 하며, 약

복용하는 것을 잊었을 경우 절대로 한번에 두배의 용량은 복용하지 않도록 한다. 적절한 약물효과를 유지하기 위해서는 매일 잊지않고 복용하는 것이 중요하다는 것을 설명한다.

3) Warfarin을 복용해야 하는 이유와 적응증

Warfarin은 혈액응고시간을 지연시켜 주는 약물로 혈전생성을 방지하므로써 그로 인한 deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke 등을 예방할 수 있음을 설명한다.

4) 음식물과의 상호작용

Warfarin은 환자의 식이 상태에 따라 변할 수 있으므로 식사는 일정하게 해야 한다고 설명한다. 이 약물은 녹색채소에 많이 들어있는 vitamin K(혈액응고인자 합성의 보조요소)에 의해 약물의 효과가 지연될 수 있음을 설명하여 식사시 항상 일정한 양의 녹색채소를 섭취하도록 한다.

5) 약물과의 상호작용

Warfarin은 특히 다른 약물과의 상호작용이 많기 때문에 다른 약물을 복용하게 될 경우 반드시 약 이름을 알아 ACS 전문약사에게 연락하도록 한다. 감기, 진통, 해열 등의 목적으로 흔히 복용하게 되는 aspirin은 warfarin과 함께 복용하게 되면 출혈경향을 증가시킬수 있으므로 진통, 해열제의 용량으로 aspirin의 복용은 삼가하고 필요하다면 acetaminophen을 복용하도록 설명한다.

6) 부작용과 응급시 대처방법

Warfarin 복용시 가장 문제가 되는 출혈 부작용에 대해 환자에게 충분히 설명하고 혹시 부작용 발현시에는 즉시 ACS로 연락하도록 한다. 환자가 주의해야 할 부작용으로는 잇몸에서 피가 나거나, 코피가 나는 경우, 멍이 들었는데 점점 색이 심해지거나 커지는 경우, 혈뇨가 보이거나, 대변색이 검어지는 경우, 다리가 붓고 멍기는 경우 등이다.

7) 혈액검사의 필요성

환자의 혈액검사 결과가 적절한 치료범위를 벗어났을 경우에는 용량조절 후 1주일 또는 10일 후

에 다시 혈액검사를 해야하며 검사결과가 적절한 치료범위안에 들어갔을때도 정기적으로 1개월에 1번은 검사를 하여 이 약물에 관한 부작용을 최소화하고 약효를 최대화해야한다는 혈액검사의 필요성에 대해 환자에게 설명하므로써 빈번한 혈액 검사에 대해 환자가 거부하지 않도록 충분히 교육한다.

8) 치과진료를 받게 되거나 다른 외과적 치료를 받게 될때는 반드시 미리 의사에게 알리도록 하여 치료시 일어날 수 있는 출혈 경향에 대해 방지하도록 한다.

ACS 전문약사가 환자에게 적절한 용량을 결정할 때에는 INR결과 뿐 아니라 INR결과, Laboratory error가능성, 혈전증의 재발, 출혈 등 부작용의 발생, 같이 복용하는 약물, 병원에서 처방된 약 이외에 복용한 약물, 복용순응도, 기타 warfarin치료에 영향을 주는 다른 요소 등을 반드시 고려하여 환자의 모든 상태를 파악한후 용량 조절과 다음 추적시기를 정한다. 또한, ACS 전문약사는 환자의 INR결과와 부작용, 복용순응도 등 환자와 상담한 내용에 대해서 상세히 ACS profile에 기록하고 의사 진료시 도움이 될 사항은 요약 정리하여 진료시 의사에게 보고하도록 한다.

1.3 ACS의 업무흐름

항응고약물 복용하는 외래환자에 대해 효과적으로 약물효과를 monitoring하고 최대한의 부작용을 방지하기 위해 운영하게 된 ACS의 업무흐름은 Fig.3과 같다.

Fig.3 Flow chart of Anticoagulation Service (ACS)

