

원 저

腦梗塞 환자의 Warfarin(Coumadin®, Warfar®) 복용시 한약물이 INR에 미치는 영향

김은주, 이상호, 김이동, 윤상필, 이준우, 홍진우, 박영민, 정우상, 조기호

경희대학교 한의과대학 부속 한방병원 심계내과학교실

Influence of Herbal Medicine Coadministration on the INR in Stroke Patients Taking Warfarin

Eun-Ju Kim, Sang-Ho Lee, Lee-Dong Kim, Sang-Pil Yun, Jun-Woo Rhee,
Jin-Woo Hong, Young-Min Park, Woo-Sang Jung, Ki-Ho Cho

Department of Cardiovascular and Neurologic Disease(Stoke Center)
College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objectives : Warfarin is a representative anticoagulant, and it has been the preferred drug for treating thromboembolic diseases and preventing ischemic stroke. It should be administered in a delicate manner, because combined therapy with other drugs could affect the INR (International Normalized Ratio), thus bleeding tendency might occur. Interaction with herbal medicines still remains controversial. We aimed to examine the effect of herbal medicine on INR in patients being treated with warfarin. We aimed to examine the effect of herbal medicine on INR in the patients being treated with warfarin.

Methods : We enrolled subjects being treated with a combined therapy of warfarin and herbal medicine from 1 October, 2002 to 20 November, 2003 at the Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), Hospital of Oriental Medicine, Kyung Hee Medical Center. INR was monitored per 1 to 2 weeks and the significance of change was examined by Wilcoxon signed rank test or repeated measure analysis

Results : Eighty-three subjects were included in the final analysis. As a whole, their INR was not significantly changed. There were only 9 cases in which INR changed more than 1.0; 7 showed increasing tendency, and 2 showed decreasing tendency of INR. Among the 9 cases, only 5 were suspected to have a relation to herbal medicine.

Conclusions : We suggest that there was no strong evidence that herbal medicine has an influence on INR, but there is a need to perform further evaluation on larger samples to reach a concrete conclusion.

Key Words: combined therapy, warfarin, herbal medicine, INR

서 론

· 접수 : 2003년 4월 27일 · 논문심사 : 2003년 4월 30일
· 채택 : 2003년 5월 4일
· 교신저자 : 김은주, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원
한방병원 2내과교실
(Tel: 02-958-9129, 011-9018-4625, E-mail:
weaver108@dreamwiz.com)

Warfarin은 경구용으로 가장 많이 사용되는 항응고제로 간장에서 주로 만들어지는 II, VII, IX, X 인자의 혈청농도를 감소시켜 혈액응고를 방지하는 약물이다.

한방병원에 내원하는 환자 중에는 기존의 질환 즉, 정맥혈전증이나 폐색전증의 치료, 인공심장판막이식, 심근경색, 판막 질환, 심방세동³⁾으로 인한 혈전색전성 질환의 예방 및 조절을 위해 항응고제를 복용하는 경우가 있으며, 뇌졸중의 일차적 예방 목적으로 항응고 요법을 시행하거나 뇌졸중 이후 항응고 요법²⁾을 시행하는 경우가 많다. 이러한 환자들에 한약을 병용 투여하는 경우가 늘고 있으며, 양약과 한약을 병용 투여하여 좋은 치료 결과를 가져오는 경우가 드물지 않다.

뇌졸중 환자에서 한약 복용의 유용성은 여러 논문^{3,4)}에서 언급된 바 있으나 국내 몇몇 병원에서 실시 중인 ACS(Anticoagulation Service)에서는 한약 복용 시 엄격한 모니터링을 요구하고 있다.⁵⁾

Warfarin은 치료 영역이 매우 좁고, 약물 또는 식품 등과의 상호작용이 폭넓게 일어나는 약물이다. 또한 한약의 병용 투여 시, 이질적인 약제를 병용하게 되므로 단독으로 투여하는 경우에 비해서 흡수·분포·대사·배설 거동이 다르게 나타날 가능성이 예상되며⁶⁾, 투여 시 반드시 고려해야 할 약물 상호 작용에 대한 지침이 필요할 것으로 보인다.

이러한 맥락에서 warfarin 투여 시 한약물이 INR에 미치는 영향을 검토하고자 경희의료원 한방병원 2내과에 내원한 뇌경색 환자 중 warfarin과 한약이 병용 투여된 83명을 대상으로 INR을 지표로 추적 검사하여, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상 및 기간

2002년 10월 1일부터 2003년 11월 20일까지 경희대학교 부속한방병원 2내과에 입원하여 CT나 MRI를 통해 허혈성 뇌졸중으로 진단 받은 환자 중 warfarin을 복용하면서 동시에 한약이 투여된 환자를 대상으로 case series로 진행하였다.

2. 약 제

1) 한약

경희의료원 한방병원 약제과에서 조제한 것을 사용하였다. 관찰 기간 중 환자들은 한약을 지속적으로 복용하였으며, 식이나 운동 등에 특이한 변화가 없도록 유지하였다.

2) warfarin

쿠마딘(coumadin[®], 제일약품 warfarin 5mg/tab)이나 왈파(warfar[®], 한국유나이티드 warfarin 2mg/tab)을 동서협진과에 의뢰하여 투여하였다.

Warfarin 용량은 동서협진과에서 조절하였고, INR의 증가 혹은 감소시에는 warfarin의 용량 변경으로 조정하며, 한약 처방의 변경은 없도록 하였다. Warfarin 용량이 변경된 경우는 용량 변경 이전까지의 내용만을 본 연구 결과에 포함시켰다.

3)기타 약제

연구 기간 중 warfarin 외의 약물이 투여될 경우, 평가기간 동안 동일 용량이 유지되도록 하였으나, 다른 질병의 이환으로 약물 투여가 불가피한 경우는 투약을 허용하였고, 다른 질병의 호전으로 투약이 중단된 경우는 포함시켰다.

3. 평가 방법

7-14일 단 위 로 PT(Prothrombin time), INR(International normalized ratio), aPTT (activated partial thromboplastin time), Hct (hematocrit), Hb (hemoglobin), Platelet count를 2-3회 측정하였다. INR을 주된 평가 지표로 하고, 그 외의 항목도 아울러 검토하였다.

4. 통계 방법

2회 측정된 경우는 Wilcoxon signed rank test로, 3회 측정된 경우는 Repeated measure로 분석하여 p-value 0.05이하를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 배경인자의 비교

총 83명(남자 43명, 여자 40명)을 대상으로 하였고, 평균나이는 63.7(44-85)세였고, 뇌경색은 Oxfordshire

Table 1. Baseline Characteristics (n=83)

Characteristics	Frequency	Percent, %
Female	40	48.2
Mean age, yr (years-range)	63.7±10.0 (44-85)	
Type of infarction, n (TACI/PACI/LACI/POCI*)	23/34/6/20	27.7/41.0/7.2/24.1
Mean observation period, days	17.5±9.9	
Comorbidity	Hypertension	50 60.2
	Diabetes Mellitus	24 28.9
	Dyslipidemia	27 32.5
	Atrial fibrillation	19 22.9
	Prosthetic valve	1 1.2
Warfarin dose	Valvular disease	2 2.4
	1mg	4 4.8
	2mg	65 78.3
	3mg	3 3.6
	4mg	1 1.2
5mg	10 12.0	

* : Oxfordshire community stroke project classification
 TACI : Total anterior circulation infarction
 PACI : Partial anterior circulation infarction
 LACI : Lacunar infarction
 POCI : Posterior circulation infarction

community stroke project classification에 따라 분류하였으며, 평균 관찰 기간은 17.5±9.9일이었다. 고혈압을 동반한 환자는 전체의 60.2%, 당뇨를 동반한 환자는 전체의 28.9%, 고지혈증을 동반한 환자는 32.5%, 심방세동을 동반한 환자는 22.9%, 판막질환을 동반한 환자는 2.4%, prosthetic valve를 가진 환자는 1.2%이었다. 환자의 78.3%에서 warfarin 2mg이 사용되었으며, 평균적으로 2.37±1.04mg이 사용되었다(Table 1).

2. 2회 측정 및 3회 측정 결과 비교

2회 측정(Table 2) 및 3회 측정(Table 3)에서 PT(Prothrombin time), INR(International normalized ratio), Hct (hematocrit), Hb (hemoglobin), Platelet count 수치의 변화는 통계적 유의성이 없었다. aPTT (activated partial thromboplastin time)은 2회 측정에서는 통계적 유의성이 있는 것으로 나왔으나, 3회 측정에서는 유의성이 없었다.

따라서, 이상 83명의 환자에서는 한약의 병용 투여가 warfarin의 항응고 작용에 유의한 변화를 주지 못하는 것으로 나타났다.

Table 2. Changes of Laboratory Findings, Two Times Follow-up (n=83)

Laboratory findings	First	Second	p
INR(%)	1.37±0.57	1.48±88	0.385
PT(sec)	13.7±2.81	14.1±3.77	0.433
aPTT	1.33±0.38	1.36±0.37	0.037*
Platelet count(×10 ⁴)	27.7±9.81	28.3±11.8	0.946
Hemoglobin(g/dl)	13.4±1.37	13.3±1.33	0.671
Hematocrit(%)	39.0±4.04	38.7±3.81	0.543

Values are mean±SD, statistically Wilcoxon signed rank test
 INR : International normalized ratio
 PT : Prothrombin time
 aPTT : Activated partial thromboplastin time
 * : p<0.05

Table 3. Changes of Laboratory Findings, Three Times Follow-up (n=46)

Laboratory findings	First	Second	Third	p
INR(%)	1.35±0.55	1.38±0.63	1.39±0.63	0.870
PT(sec)	13.5±2.73	13.7±3.00	13.7±3.11	0.842
aPTT	1.32±0.40	1.30±0.27	1.30±0.31	0.575
Platelet count(×10 ⁴)	26.5±6.74	27.7±8.42	25.4±5.28	0.230
Hemoglobin(g/dl)	13.6±1.21	13.3±1.11	13.2±1.22	0.217
Hematocrit(%)	39.4±3.51	38.6±3.07	38.6±3.77	0.528

Values are mean±SD, statistically Repeated measure
 INR : International normalized ratio
 PT : Prothrombin time
 aPTT : Activated partial thromboplastin time

3. INR이 증가 혹은 감소한 예

2회 측정에서 INR이 ±1.0이상 변동한 경우는 세 종류로 나타났는데, 1.0이상 증가한 경우가 7례, 1.0이상 감소한 경우가 2례로 전체의 10.8%였다.

감소한 경우에 한약 복용이 원인일 가능성이 있는 경우는 1례, 불분명한 경우는 1례로 나타났다(Table 4).

증가한 경우에 초기 warfarin 용량 자체가 문제가 된 경우는 1례, 다른 양약의 사용으로 변동이 있었던 경우는 4례, 한약 복용이 원인일 가능성이 있는 경우는 4례로 나타났다(Table 5).

INR을 증가시키는 경향이 있는 것으로 추정된 처방은 白何烏官桂理中湯加味, 既濟丸, 調胃升清湯, 祛風湯, 升陽益氣附子湯, 補中益氣湯 加 陳皮로 나타났다.

INR을 감소시키는 경향이 있는 것으로 추정된 처방은 清心地黃湯으로 나타났다.

INR이 증가한 경우의 약물 사용 빈도수를 살펴보면, 當歸(Angelicae Gigantis Radix), 陳皮(Aurantii

Table 4. Decreased INR (2 cases)

	INR1	INR2	INR3	Herbal prescription	Concomitant medications	Warfarin dose	가능성 추정
N1	3.78	1.42	1.28	清心地黃湯	Acetyl-L-carnitine HCl	2mg	한약의 영향 불분명
N2	2.67	1.40	1.15	萬金湯 加 附子 人蔘加味大補湯	Levofloxacin Sparfloxacin	2mg	(Levofloxacin과 Sparfloxacin 투여 증단후 INR 감소)

Table 5. Increased INR (7 cases)

	INR1	INR2	INR3	Herbal prescription	Concomitant medications	Warfarin dose	가능성 추정
N1	3.78	6.61		清肺瀉肝湯 小柴胡湯加味	Valproic acid Diltiazem Aspirin	5mg	한약 연관성 불분명 초기 warfarin dose 문제
N2	1.82	2.23	3.01	八味地黃湯加味 加味大補湯	Vancomycin	2mg	Vancomycin
N3	2.17	3.78		補中益氣湯 麥冬 白朮散	Levofloxacin	2mg	Levofloxacin
N4	2.17	3.42	2.86	白何烏官桂理中 湯加味	Digoxin Furosemide Aldactone	3mg	한약의 영향
N5	1.23	3.06	3.19	清心蓮子湯 既濟丸	Cilnidipine Losartan Fludex	5mg	한약의 영향
N6	1.74	3.28	3.24	補中益氣湯 加 陳皮 祛風湯	Aspirin Aspirin	2mg	Aspirin, 한약의 영향
N7	1.15	2.83		升陽益氣附子湯	Tosufloxacin	2mg	Aspirin, Tosufloxacin 한약의 영향

Nobilis Pericarpium), 炙甘草(Glycyrrhizae Radix), 生薑(Zingiberis Rhizoma Recens), 香附子(Cyperus Rhizoma)가 4차례, 人蔘(Ginseng Radix), 黃耆(Astragali Radix), 白朮(Atractylodis Macrocephalae Rhizoma), 藿香(Pogostemonis Herba), 大棗(Jujubae Fructus), 白芍藥(Paeoniae Radix Alba), 白何首烏(Polygoni Multiflori Radix)가 3차례, 蘇葉(Perillae Foliolum), 桂枝(Cinnamomi Ramulus), 肉桂(Cinnamomi Cortex Spissus), 半夏(Pinelliae Rhizoma), 茯苓(Poria), 五味子(Schizandrae Fructus), 枳殼(Aurantii Fructus), 細辛(Asiasari Radix), 良薑(Alpiniae Officinari Rhizoma), 酸棗仁(Zizyphi Spinosi Semen), 木香(Saussureae Radix)이 2차례 반복 사용되었으며, 靑皮(Aurantii Immaturi Pericarpium), 烏藥(Linderae Radix), 南星(Arisaematis Rhizoma), 巴戟(Morindae Radix), 杜仲(Eucommiae Cortex), 山楂(Crataegi Fructus), 麥芽(Hordei Fructus Germinatus), 竹茹(Bambusae Calulis in Taeniam), 枳實(Ponciri Fructus), 川芎(Cindii Rhizoma), 蒼朮(Atractylodis Rhizoma), 厚

朴(Magnoliae Cortex), 砂仁(Amomi Semen), 神麩(Massa Medicata Fermentata), 益母草(Leonuri Herba), 枇杷葉(Eriobotryae Foliolum), 澤蘭(Lycopi Herba), 草果(Amomi Tsao-ko Fructus), 丹參(Salviae Radix), 肉豆蔻(Myristicae Semen), 薏苡仁(Cocicis Semen), 乾栗(Castaneae Semen), 萊菔子(Raphani Semen), 麻黃(Ephedrae Herba), 桔梗(Platycodi Radix), 遠志(Polygalae Radix), 天門冬(Asparagi Radix), 石菖蒲(Acori Graminei Rhizoma), 龍眼肉(Longanae Arillus), 菟絲子(Cuscutae Semen), 益智仁(Alpiniae Fructus), 肉蓯蓉(Cistanchis Herba), 蓮子肉(Nelumbinis Semen), 牡蠣(Ostreae Testa), 炮附子(Acontii Tuber), 山藥(Dioscoreae Radix), 澤瀉(Alimatis Rhizoma), 枸杞子(Lycii Fructus), 獨活(Araliae Cordatae Radix), 防風(Ledebouriellae Radix)은 1차례씩 사용되었다.

INR이 감소한 경우는 清心地黃湯 1례로 山茱萸(Corni Fructus), 山藥(Dioscoreae Radix), 牡丹皮(Moutan Radicis Cortex), 澤瀉(Alimatis Rhizoma), 茯苓(Poria), 五味子(Schizandrae Fructus), 麥門冬

(Liriopsis Tuber), 熟地黄(Rehmanniae Radix Preparata), 知母(Anemarrhenae Rhizoma), 黃柏(Phellodendri Cortex), 枸杞子(Lycii Fructus), 獨活(Araliae Cordatae Radix), 防風(Ledebouriellae Radix)으로 구성되어있다.

INR이 증가한 경우와 감소한 경우에 동시 사용된 약물은 茯苓(Poria), 五味子(Schizandrae Fructus), 麥門冬(Liriopsis Tuber), 熟地黄(Rehmanniae Radix Preparata), 知母(Anemarrhenae Rhizoma), 黃柏(Phellodendri Cortex), 山茱萸(Corni Fructus) 7종으로 나타났다.

고 찰

경구용 항응고제는 비타민 K의 길항제로서 비타민 K-의존 혈액 응고 인자(Ⅱ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ), 즉 prothrombin, proconvertin, Christmas factor(PTC) 및 Stuart factor의 간장 내 합성을 억제하여 혈액 응고를 방지한다. 이 중 대표적 약물은 racemic warfarin sodium이고 가장 많이 쓰이고 있다.

허혈성 뇌졸중의 치료, 일차적 예방 및 이차적 예방을 위해 항응고제가 사용되고 있으며, warfarin은 임상에서 많은 약물들과 상호작용을 일으키므로 꾸준한 모니터링이 요구된다. 이러한 상호작용을 일으키는 약물에는 한약물도 포함되기 때문에 한방의료기관에서의 뇌졸중 치료 시 이에 대한 주의가 필요하다.

본 연구에서 warfarin의 항응고 작용에 영향을 미칠 수 있는 요소는 다양하다.

첫째, 개별 환자에 처방된 한약 자체가 여러 성분으로 구성되어 있으며 매우 많은 약물상호작용을 일으킬 수 있다는 점이다(Table 6).

현재까지 빈용되는 한약과 warfarin의 상호작용에 대한 증례 보고가 매우 제한적인 상태이며, warfarin과 함께 사용된 경우에 당귀(*Angelica sinensis*)의 INR 증가 효과, 단삼(*Salvia multiorrhiza*)의 PT과 INR 증가 보고, 마늘(*Allium sativum*)의 INR 증가 보고, 은행(*Ginkgo biloba*)과 warfarin 사용으로 대뇌내 출혈 발생 보고, 생강(*Zingiber officinale*)의 출혈 경향 증가 보고, 인삼(*Panax ginseng*)의 INR 감소 보고 등이 있으며, warfarin과의 상호작용을 Vitamin K 유도체 함유, Coumarin 유도체 함유, 혈소판 응집 억제, Salicylate 유도체 함유물 등으로 구분하고 있으나 그 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다⁷⁹⁾.

그러나 본 연구는 이러한 개별 한약과의 상호작용을 본 것이 아니라 실제로 사용되는 복합 처방과 병용 투여되었을 때의 전체적인 경향성을 확인하고자 한 것으로 2회 추적 검사 결과, 1회 짜 1.37±0.57에서 2회 짜 1.48±0.88로 늘어나는 경향을 보였고 ($p=0.385$), 3회 추적 검사 결과, 1회의 1.35±0.55에서 2회 짜 1.38±0.63, 3회 짜 1.39±0.63로 증가하는 양상을 보였다 ($p=0.870$).

이는 통계적으로는 유의한 변화가 없었음을 보여준다.

둘째, 한약뿐 아니라 다른 기저 질환이나 병발된 질환으로 인해 기타 약약을 복용하여 이러한 약물의 상호작용으로 항응고 작용에 변화를 일으킬 수 있다

Table 6. Herb-Warfarin Interactions

Herb	Potential interaction	Evidence	Management
<i>Salvia multiorrhiza</i>	Increased INR, prolonged PT/PTT, decreases elimination of warfarin ¹⁰	Multiple case reports, animal studies	Contraindicated
<i>Angelica sinensis</i>	Increased INR ¹¹	Single case report	Caution
<i>Allium sativum</i>	Increased INR	Theoretic on antiplatelet activity of allicin and anecdotal reports ¹²⁻¹³	Contraindicated at high doses, unless PT and INR closely monitored
<i>Ginkgo biloba</i>	Increased INR	Single case ¹⁴ report	Contraindicated, unless PT and INR closely monitored
<i>Panax ginseng</i>	Decreased INR	Single case report ¹⁵ , conflicting evidence ¹⁶	Caution

Table 7. Warfarin-Drug Interactions

Inhibition of warfarin metabolism		Additive anticoagulant effect	
Alcohol(acute)	Allopurinol	Cefamandole	Cefmetazole
Amiodarone	Chloramphenicol	Cefoperazone	Cefotetan
Chlorpropamide	Cimetidine	Moxalactam	
Ciprofloxacin	Co-trimoxazole	Other	
Disulfiram	Erythromycin	Danazole	Chloral hydrate
Fluconazole	Ketoconazole	Clofibrate	Glucagon
Metronidazole	Miconazole	Gemfibrozil	Lovastatin
Nalidixic acid	Norfloxacin	Oxalamine	Influenza vaccine
Phenylbutazone	Propafenone	Propranolol	Tamoxifen
Increase of clotting factor metabolism		Tetracycline	
AndrogensThyroid hormones			

는 점이다(Table 7).

본 연구 중에 다른 질환으로 인해 복용을 지속한 약물 중에서 nicetile, aspirin, ramipril, manidipine, cilnidipine, losartan, metformin, glimepiride, voglibose 이 가장 많았으며, 이 약물들은 동반된 고혈압 및 당뇨로 인하여 병용 투여되었고, antiplatelet agent 및 circulatory agent는 용량에 변화 없이 유지하였다.

심장순환계 약물 중 안지오텐신 전환 효소 억제제(angiotension converting enzyme inhibitors), 칼슘 길항제(calcium antagonists), 베타 차단제(beta-blockers), 심장 배당체(cardiac glycosides)등은 warfarin과 비교적 상호작용이 없는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾.

병용 투여된 복용 약물 중 밝혀진 상호작용을 가진 약물은 aspirin¹⁷⁾ 51례, amiodarone¹⁸⁾ 2례, levofloxacin^{19,20)} 3례, propafenone¹⁸⁾ 2례, diltiazem²¹⁾ 3례, valproic acid²²⁾ 1례, manidipine²³⁾ 13례로 나타났다.

Levofloxacin의 병용투여가 hypoprothrombotic response를 보였다는 보고가 있으며, fluoroquinolones을 병용투여 할 경우 prolonged prothrombin response가 발생한다는 그간의 여러 보고가 있었으나 새로운 항생제 출현에 따라 지속적인 monitoring이 필요한 상태이다²⁰⁾.

Procainamide를 제외한 class I antiarrhythmic agent들은 cytochrome 450 system으로 대사되어 수많은 약물 상호 작용을 가지며, warfarin, theophylline, tricyclic antidepressants 및 codeine에 영향을 준다. 또

한 class III antiarrhythmic agent 중에서 amiodarone은 여러 cytochrome 450 enzyme에 강력한 억제제로 작용한다¹⁸⁾.

Diltiazem은 warfarin 단백질 결합 치환은 발생하지 않으며, warfarin의 간에서의 대사과정을 억제한다고 알려져 있으나, 적절한 투여로 warfarin의 항응고 효과를 증대시키지는 않는 것으로 밝혀졌다²¹⁾.

Valproic acid는 hepatic enzyme의 대사를 유도하지는 않으나, 병용 투여할 경우 phenytoin, diazepam, warfarin, amitriptyline 및 chlorpromazine의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다²²⁾.

Nicardipine, benidipine, manidipine, barnidipine은 CYP2C9 (S-warfarin 7-hydroxylation)를 경쟁적으로 억제하나 nicardipine을 제외한 1,4-dihydropyridine calcium antagonists의 human CYP isoform에 대한 억제 작용은 임상적으로 중요하지 않다²³⁾.

이러한 약물 사용을 고려하여 INR이 ± 1.0 이상 변화한 경우를 조사한 결과, 폐렴 병발로 인한 퀴놀론계 항생제인 vacomycin, levofloxacin, tosufloxacin 사용 이후 INR이 증가한 경우가 3례, 초기 부적절한 warfarin 투여로 인한 INR 증가 1례, 한약 복용으로 INR이 증가했을 가능성이 있는 경우가 4례, aspirin을 함께 사용하여 INR이 증가한 경우가 3례, 한약 복용으로 INR이 감소했을 가능성이 있는 경우가 1례, 한약의 영향이 불분명한 경우가 1례로 나타났다.

그러나 본 연구에서 warfarin 사용 시 추천되는 치

료 목표인 INR 2.0-3.0보다 낮은 수준으로 유지된 군을 대상으로 한 점은 문제로 제기될 수 있으며, 향후 적정 INR을 유지하면서 한약을 병용 투여한 경우의 추적 검사를 통하여 유효하고 안전한 병용 요법을 위한 지침의 마련이 필요하다고 생각한다.

결론

Warfarin은 좁은 치료 영역을 지닌 항응고 약물로 널리 이용되고 있으며 한약이나 음식물 등과의 약물 상호작용으로 인한 출혈이나 혈전 등의 유발과 같은 이상 반응의 위험이 높은 것으로 알려져 있어 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 2내과에 내원한 환자를 대상으로 INR을 지표로 하여 warfarin과 한약의 병용 투여 시 INR의 변화를 추적 조사한 결과는 다음과 같다.

1. 본 연구는 총 83례로 남자 43례, 여자 40례, 평균 연령 63.7 ± 10.0 세, 평균 관찰 기간 17.5 ± 9.9 일이었다.
 2. 본 연구는 INR 1.37 ± 0.57 로 유지된 군이 대상이 되었다.
 3. INR의 변동은 전체 83례 중 74례에서 ± 1.0 범위의 변동을 나타냈다.
 4. INR이 1.0 이상 증가한 경우는 7례로 이 중 한약이 원인일 가능성이 있는 경우는 4례로 나타났다.
 5. INR이 1.0 이상 감소한 경우는 2례로 이 중 한약이 원인일 가능성이 있는 경우는 1례로 나타났다.
- 이상의 결과에서 warfarin을 복용한 환자의 INR에 대한 한약물의 직접적인 영향의 가능성은 희박하나 완전히 배제하기 힘들므로 꾸준한 모니터링이 필요한 것으로 나타났다.

그러나 본 연구에서는 warfarin 사용 시 추천되는 치료 목표인 INR 2.0-3.0보다 낮은 수준으로 유지된 군을 대상으로 한 점이 문제가 있으며, 향후 INR 2.0-3.0 유지 환자에서의 한약물 추적 조사를 통하여 심도 있게 규명할 필요가 있는 것으로 생각한다.

참고문헌

1. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*. 2001;104:2118-2150.
2. Toth C. The use of a bolus of intravenous heparin while initiating heparin therapy in anticoagulation following transient ischemic attack or stroke does not lead to increased morbidity or mortality. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(5):463-8.
3. 최동준, 구본수, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭. 급성기 중풍환자에 대한 성향정기산의 임상적 효능. *대한한방내과학회지*. 2002;23(3):440-446.
4. 조기호, 문상관. 뇌졸중발증초기환자에 대한 양격산화당의 유효성의 검토. *일본동양의학잡지*. 2002;53(6):199.
5. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. Daemen Collage, Amherst, NY, USA. *Crit Nurse* 2002;22(2):22-8, 30, 32.
6. 조기호. *동서의학 진료 가이드 북*. 서울:고려의학. 2001:15-32.
7. Wittkowsky AK. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. *J Thrombolysis*. 2001;12(1):67-71.
8. Leon PJ Vaes, Peter A Chyka. Interactions of Warfarin with Garlic, Ginger, Ginkgo, or Ginseng: Nature of the Evidence. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2000;34:1478-82.
9. Adriane Fugh-Berman, & E. Ernst. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. Blackwell Science Ltd Br *J Clin Pharmacol*. 2001;52:587-595.
10. Chan TY. Interaction between warfarin and danshen(*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother*. 2001;35:501-3.
11. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of wafarin by dong quai. *Pharmacotherapy*. 1999;19:870-6.
12. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product-drug interactions. *AJHP*. 2002;59:339-47.
13. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother*. 2000;34:1478-82.
14. Matthews MK Jr. Association of Ginkgo biloba with

- intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1998;50:1933-4.
15. Janetzky K, Morreale AP. Probable interactions between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54:692-3.
 16. Zhu M, Chan KW, Ng LS, Chang Q, Chang S, Li RC. Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51:175.
 17. Harder S, Thurmman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30(6):416-44.
 18. Trujillo TC, Nolan PE. Antiarrhythmic agents: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 2000;23(6):509-32.
 19. Yamreudeewong W, Lower DL, Kilpatrick DM, Enlow AM, Burrows MM, Greenwood MC. Effect of levofloxacin coadministration on the international normalized ratios during warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2003;23(3):333-8.
 20. Jones CB, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1554-7.
 21. Stoysich AM, Lucas BD, Mohiuddin SM, Hilleman DE. Further elucidation of pharmacokinetic interaction between diltiazem and warfarin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34(2):56-60.
 22. Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging*. 2003;20(2):141-52.
 23. Katoh M, Nakajima M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;55(11-12):843-52.