

인공심장판막 치환환자의 치료범위를 벗어난 INR 원인분석

이병구* · 이주연** · 정영미* · 이명구*** · 김기봉**** · 안 혁****

Analysis of Factors Affecting Nontherapeutic INRs in Korean Outpatients with Mechanical Heart Valves

Byung Koo Lee, Ph.D.*, Ju Yeun Lee, M.S.**, Young Mi Jeong, M.S.*
Myung Koo Lee, Ph.D.***, Ki-bong Kim, M.D., Ph.D.****, Hyuk Ahn, M.D., Ph.D.****

Background: Following the implantation of heart valve prostheses, it is important to maintain therapeutic INR to reduce the risk of thromboembolism. The objectives of this study were to determine the causes of nontherapeutic INRs, and to identify the factors associated with nonadherences to warfarin therapy in Korean outpatients with prosthetic heart valves managed by a pharmacist-run anticoagulation service (ACS). **Material and Method:** A retrospective chart review was completed for all patients enrolled in the ACS at Seoul National University Hospital from March, 1997 to September, 2000. The data on 868 patients (5,304 visits) who were at least 6 months post-valve replacement were included. All possible causes of nontherapeutic INRs were documented for each patient visit. The association of covariates to noncompliance was investigated by univariate analysis. **Result:** The reasons for nontherapeutic INRs were identified as follows: inadequate dosage adjustment (21%), nonadherences to dosing regimen (13%), drug/herbal interactions (12%), changes in diet (7%), and indeterminate cause (42%). Younger age, shorter duration of ACS and longer duration of warfarin therapy were associated with nonadherence. **Conclusion:** In this study, nonadherence and interactions between diet and medications were found to be important factors influencing nontherapeutic INRs. Longer duration of enrollment in the ACS affected the adherence to warfarin therapy positively whereas younger age and longer duration of warfarin therapy affected negatively.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:746-760)

Key words: 1. Anticoagulants
2. Blood coagulation
3. Heart valve prosthesis

*분당서울대학교병원 약제부

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital

**서울대학교병원 약제부

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital

***충북대학교 약학대학

College of Pharmacy, Chungbuk National University

****서울대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

†본 논문은 제34차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

논문접수일 : 2005년 7월 11일, 심사통과일 : 2005년 9월 9일

책임저자 : 이병구 (463-707) 경기도 성남시 분당구 구미동 300, 분당서울대학교병원 약제부

(Tel) 031-787-2214, (Fax) : 031-787-4034, E-mail: bklee@snubh.org

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

인공심장판막 치환술은 판막질환 환자들의 혈동학적 증상(hemodynamic symptom)을 현저하게 완화시키고 생명연장 측면에서도 개선된 결과를 보여주고 있으나, 합병증으로 판막 혈전증(valve thrombosis)이나 전신적인 색전(systemic embolism)이 나타날 수 있다. 이때 항응고약물인 warfarin은 이러한 문제를 해결하고 사망률(mortality)과 유병률(morbidity)을 개선시키는데 큰 역할을 하고 있다[1,2].

Warfarin은 약리학적 특성 및 다양한 약물상호작용, 식이, 질병상태 등 환자의 여러 요인에 의하여 항응고효과가 변할 수 있으므로 특별히 모니터링이 필요하다[1-3]. 인공심장판막 치환술을 시행받은 환자에서 적절한 항응고요법의 필요성은 잘 나타나 있으며, 특히 이들 환자군은 warfarin에 대한 민감성이 증가되는 군이므로 규칙적으로 prothrombin time (PT), International Normalized Ratio (INR) 등의 혈액응고검사 모니터링이 필요하다[4]. 인공심장판막 치환술을 시행받은 환자에서의 warfarin의 적정 치료범위는, ACCP (American College of Chest Physicians)는 대동맥 판막치환술(Aortic Valve Replacement: AVR) 환자의 경우 INR 2.0~3.0, 고위험군인 승모판막 치환술(Mitral Valve Replacement: MVR) 환자와 이중판막 치환술(Double aortic-mitral Valve Replacement: DVR) 환자 및 삼첨판막 치환술(Tricuspid Valve Replacement: TVR) 환자는 INR 2.5~3.5를 권고하고 있으나[2], 우리나라 환자군에 대해서는 아직 특별한 지침이 설정되지 않은 상태이다. 최근의 연구 결과에 의하면 적정 치료범위는 환자 개개인의 위험요인에 따라 결정되어야 하며, 동일 환자(inpatient)에서도 INR이 자주 변하는 경우 혈전색전증의 위험성이 크기 때문에 INR의 변동 원인을 파악하여 실제적이고도 단순한 관리방법이 필요하다는 보고가 많다[1-3,5]. 장기간 warfarin을 투여 받고 있는 일부 환자들은 예기치 않은 항응고효과의 변동이 나타나 관리가 어렵게 되는 경우가 있다. 그 원인은 부정확한 PT 검사, vitamin K 섭취의 변화, vitamin K 또는 warfarin의 흡수 변화, warfarin의 대사 변화, vitamin K 의존성 응고인자의 합성 또는 대사 변화, 밝혀지지 않은 다른 약물의 사용 및 환자의 복용순응도 등 다양한 요인이 있다. 이러한 요인을 잘 관리하려면 숙련된 전문가와, 조직화된 사후관리(follow-up) 시스템, 신뢰할 만한 PT 모니터링 및 환자와의 대화와 교육이 필요하다[6]. INR은 치료범위 안에 있는 것이 이상적이나 목표를 벗어나게 하는 많은 요인이 있다. 이러한 요인 중 일부는 문헌을 통하

여 이미 알려진 것도 있으나 한국인의 음식과 한약, 건강식품 등 외국인과는 다른 독특한 문화로 인하여 INR이 변동되는 요인이 발생하므로 한국인을 대상으로 INR이 치료범위를 벗어난 요인분석 필요성이 대두되었다. 이에 저자들은 인공심장판막 치환술을 시행받은 외래환자 중 INR이 치료범위를 벗어난 환자를 대상으로 요인분석(나이, 성별, 판막의 종류, 복용이행도, 약물이나 음식과의 상호작용, 식사량 및 수술경과 기간 등)을 통하여 한국인에게서 나타날 수 있는 특성을 분석하여 INR을 치료범위 내에 적절하게 유지하도록 하여 항응고효과의 변동으로 인한 혈전색전증 및 출혈 위험을 감소시켜 효과적인 항응고치료 서비스를 하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구 대상환자 및 제외환자

1997년 3월부터 2000년 9월까지 42개월 간 인공심장판막 치환술을 시행받고 6개월 이상 경과된 외래환자로 ACS에서 관리하고 있는 환자 중 INR이 치료범위를 벗어난 환자 868명, 총 INR 측정건수(total number of INR measurement) 5,434건을 대상으로 하였으며, 항응고치료가 안정화되기 이전인 수술 후 6개월 미만 환자, 15세 미만의 소아 환자, warfarin의 복용기간이 3개월로 한정된 조직판막 환자, 목표 INR이 다른 삼첨판막 치환술 환자는 대상에서 제외하였다. 환자 특성은 Table 1에 나타내었다.

2) 자료 수집

환자의 의무기록지를 근거로 ACS에서 작성된 복용상당 기록지에서 적정 INR 2.0~3.0 (Lab error 10%를 감안한 INR 1.95~3.04)을 벗어난 환자 정보를 ACS follow up sheet를 통하여 후향적으로 조사하였다. Warfarin 사용의 최초 적응증, 환자 등록번호, 나이, 성별, 체중, 연구 시점 INR, 용량 스케줄, 병용질환, 수술경과 기간, 입원 경력, 출혈 경향, ACS 기간, 병용약물, 식이, 건강식품, 음주, 복용불이행(noncompliance)에 관한 자료가 수집되었다. 적정 INR 범위 2.0~3.0은 ACS 시행 당시 진료과인 흉부외과의사와 협의하여 정한 프로토콜에 따른 것이다.

3) 자료 분석

인공심장판막수술 후 warfarin 유지요법을 받고있는 ACS 환자에서 INR이 치료범위를 벗어난 원인을 원인분명, 용량조절 중, 복용불이행(noncompliance), 부작용으로

Table 1. Demographic characteristics of patients

Variable	No. of patients (%)		
	Total	Underanticoagulated	Overanticoagulated
No. of patients	868	837	646
Gender			
Male	361 (41.6)	346 (41.3)	254 (39.3)
Female	507 (58.4)	491 (58.7)	392 (60.7)
Age (years)			
Mean age (yrs)	50.85	50.78	51.42
≤40	165 (19.0)	161 (19.3)	108 (16.7)
41~50	234 (27.0)	226 (27.0)	170 (26.3)
51~60	283 (32.6)	272 (32.5)	226 (35.0)
61~70	162 (18.7)	154 (18.4)	123 (19.0)
≥70	23 (2.7)	23 (2.08)	19 (3.0)
Weight (kg)			
Mean	58.34±9.50	58.37±9.49	57.71±9.38
Median	57	57	56
Range	36~95	36~95	36~87
Indications for warfarin (overall target range of INR 1.95~3.04)			
AVR	201 (23.2)	196 (23.4)	123 (19.0)
MVR	438 (50.4)	420 (50.2)	343 (53.1)
DVR	229 (26.4)	221 (26.4)	180 (27.9)
Years after operation			
≤1 yr	56 (6.5)	50 (6.0)	29 (4.5)
1~3 yrs	188 (21.7)	186 (22.2)	162 (25.1)
3~5 yrs	141 (16.2)	137 (16.4)	106 (16.4)
5~10 yrs	309 (35.6)	295 (35.2)	217 (33.6)
≥10 yrs	174 (20.0)	169 (20.2)	132 (20.4)
Duration of ACS			
≤1 yr	34 (3.9)	34 (4.1)	10 (1.6)
1~2 yrs	286 (33.0)	269 (32.7)	144 (22.3)
2~3 yrs	401 (46.2)	388 (46.4)	351 (54.3)
3~4 yrs	147 (16.9)	146 (17.4)	141 (21.8)
Hospitalizations	66 (7.6)	64 (7.6)	52 (8.0)

ACS=Anticoagulation service.

인한 복용 중단, 약물상호작용 영향, 한약 및 건강식품의 영향, 식이습관의 변화, 질병치료·질병상태 영향, 알콜 영향, 복합 요인 및 기타로 분석하였으며 요인분석에 사용된 용어 정의는 부록과 같다. 동일한 환자에서도 INR 2.0~3.0을 벗어난 경우 각각 별개로 취급하였고, 요인분석 결과를 전체(total), INR이 치료범위보다 낮은 경우(underanticoagulated), INR이 치료범위보다 높은 경우(overanticoagulated)로 분류하여 평가하였다.

치료범위를 벗어난 INR에 영향을 주는 요인을 분석하기 위하여 복용불이행, 한약 및 건강식품의 영향, 식이습관의 변화 등이 환자의 성별, 나이, 수술년도, ACS 등록일과의 연관성을 조사하였다.

치료범위를 벗어난 INR에 영향을 주는 요인 분석 통계 방법으로는 Wilcoxon's rank sum test를 사용하였으며, 분석 프로그램으로는 Statistical Analysis System (SAS) for Windows, release 6.12를 사용하였다.

Table 2. Causes of nontherapeutic INRs

Variable	No. of patients (%)		
	Total	Underanticoagulated	Overanticoagulated
Total	5,434 (100.0)	3,427 (100.0)	2,007 (100.0)
Unknown	2,302 (42.4)	1,398 (40.8)	904 (45.1)
Recent dose control	1,162 (21.4)	752 (21.9)	410 (20.4)
Recent dose increase	749 (13.8)	566 (16.5)	183 (9.1)
Excessive dose	413 (7.6)	186 (5.4)	227 (11.3)
Noncompliance	705 (13.0)	608 (17.7)	97 (4.8)
Skipping the dose	439 (8.1)	439 (12.8)	0 (0.0)
Taking old dose	25 (0.5)	19 (0.6)	6 (0.3)
Self-adjusted dosing	97 (1.8)	69 (2.0)	28 (1.4)
Wrong dose	125 (2.3)	63 (1.8)	62 (3.1)
Taking drug look alike	19 (0.3)	18 (0.5)	1 (0.0)
Adverse reaction	10 (0.2)	10 (0.3)	0 (0.0)
Drug interaction	644 (11.8)	306 (8.9)	338 (16.8)
Herb & health foods	234 (4.3)	169 (4.9)	65 (3.2)
TS drugs	168 (3.1)	97 (2.8)	71 (3.5)
Other clinic drugs	76 (1.4)	22 (0.7)	54 (2.7)
Self medication	166 (3.0)	18 (0.5)	148 (7.4)
Dietary change	370 (6.8)	232 (6.8)	138 (6.9)
Wt loss, decreased vit K inges.	138 (2.5)	0 (0.0)	138 (6.9)
Wt gain, increased vit K inges.	232 (4.3)	232 (6.8)	0 (0.0)
Changes in health status	105 (1.9)	71 (2.1)	34 (1.7)
Dental care	69 (1.3)	69 (2.0)	0 (0.0)
Concomitant disease	36 (0.6)	2 (0.1)	34 (1.7)
Alcohol use	41 (0.7)	6 (0.2)	35 (1.8)
Confounding factor	80 (1.5)	34 (1.0)	46 (2.3)
Others	15 (0.3)	10 (0.3)	5 (0.2)

INR=International normalized ratio; TS=Department of thoracic surgery; Wt=Body weight.

결 과

1) INR이 치료범위를 벗어난 원인

Table 2는 INR이 치료범위를 벗어난 환자들의 INR 측정 건수(total number of INR measurement)를 총건수인 전체, INR이 치료범위보다 낮은 경우 및 INR이 치료범위보다 높은 경우로 분류한 표이며 Appendix 1 용어 정의에 따라 결과를 집계하였다. 총 INR 측정건수 5,434건 중 INR이 치료범위보다 낮은 경우가 3,427건으로 63.1%, INR이 치료범위보다 높은 경우가 2,007건으로 36.9% 이었다.

(1) **복약불이행(noncompliance)**: 복약불이행 705건 중 복용을 잊어버린 경우가 439건(62.3%)으로 가장 많았고,

용량을 잘못 복용한 경우 125건(17.7%), 임의로 용량을 조절한 경우 97건(13.8%), 이전 용량으로 복용한 경우 25건(3.5%), 다른 약을 잘못 복용한 경우 19건(2.7%) 순이었다. 치료범위보다 낮은 INR을 나타낸 608건과 치료범위보다 높은 INR을 나타낸 97건의 요인은 Fig. 1과 같다.

치료범위보다 높은 INR을 나타낸 군(OVER군)과 치료범위보다 낮은 INR을 나타낸 군(UNDER군)을 비교시 OVER군에 비하여 UNDER군은 복용을 잊은 경우($p=0.0001$), 임의로 용량을 조절하여 복용하는 경우($p=0.02$), 다른 약을 잘못 복용한 경우($p=0.0009$) 유의한 차이를 나타내었고, UNDER군에 비하여 OVER군은 용량을 잘못 복용한 경우($p=0.02$) 유의한 차이를 나타내었다.

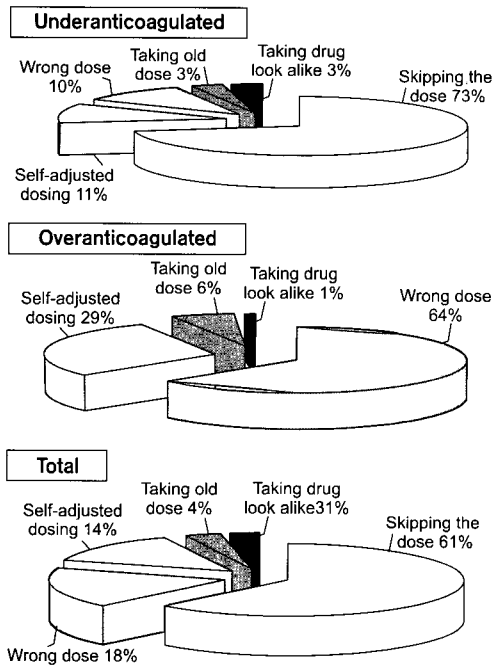


Fig. 1. Types of noncompliances.

(2) **약물상호작용:** 약물 병용으로 인한 상호작용으로 추정되는 약물을 warfarin과 상호작용이 있다고 보고된 문헌을 중심으로 warfarin의 효력을 증가시키는 약물과 효력을 감소시키는 약물로 분류한 후(Table 3), 주 진료과인 흉부외과에서 처방한 약물과 타 진료과에서 처방한 약물 및 환자가 임의로 복용한 약물로 분류하였다.

약물로 추정되는 상호작용으로 INR이 변동한 총 410건 중 warfarin의 효력을 증가시키는 약물로 인한 상호작용은 384건이었고, warfarin의 효력을 감소시키는 약물로 인한 상호작용은 26건이었다(Fig. 2, 3).

① **진료과에서 처방한 약물과의 상호작용;** 진료과인 흉부외과에서 처방한 약물로 추정되는 상호작용은 168건으로 4건을 제외한 164건(97.6%)이 항부정맥약물 amiodarone이 원인이 되었다. 이 중 70건은 amiodarone이 처음 시작될 때 또는 용량이 증가되었거나 중단 후 재시도된 경우로 평균 INR 4.24를 나타내었다. INR이 치료범위보다 낮은 94건은 amiodarone 사용 중단과 감량에 의한 것으로 평균 INR 1.65를 나타내었다.

② **타 진료과에서 처방한 약물과의 상호작용;** 흉부외과 이외에 타 진료과에서 처방한 약물로 추정되는 상호작용은 76건으로 aceclofenac 10건, piroxicam 2건 등 NSAIDs 13건, erythromycin 1건, fluconazole 4건, clarithromycin 4건,

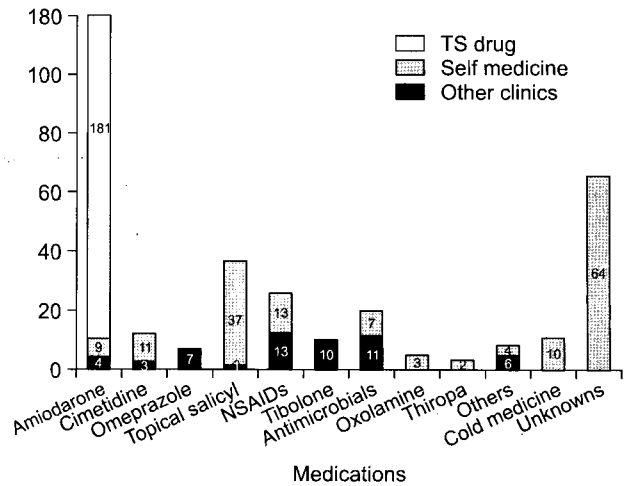


Fig. 2. Medications interacting with warfarin to increase INR (n=384).

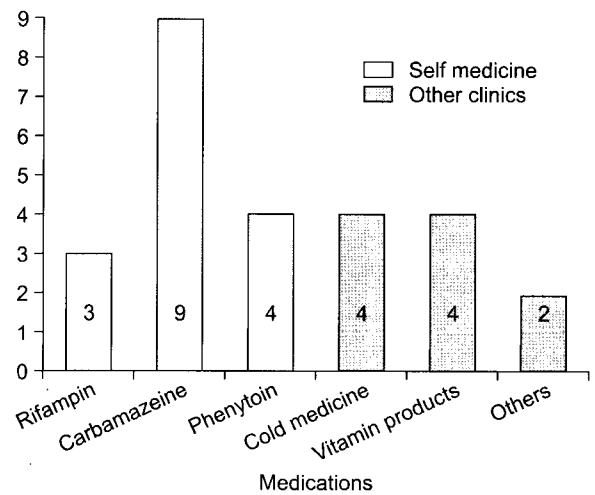


Fig. 3. Medications interacting with warfarin to decrease INR (n= 26).

ciprofloxacin 2건 등 항균제 11건, tibolone 10건, omeprazole 7건, amiodarone 4건, cimetidine 3건, antispasmodic 약물인 tiropramide 4건, 항경련제인 valproic acid 2건 및 진해제인 oxolamine, 국소용 소염진통제 각각 1건, 기타 4건, 총 60건이 INR을 올리는 요인으로 추정되었다. 반면 warfarin의 효력을 감소시키는 약물로 보고된 rifampin 3건, phenytoin 4건, carbamazepine 9건은 이 연구에서도 INR을 낮추는 요인으로 추정되었다.

③ **임의 복용약물에 의한 상호작용;** 환자가 임의로 복용 또는 중단한 약물에 영향을 받은 것으로 추정된 경우는

Table 3. Number of cases with drug interaction on warfarin

Potentiation		Inhibition	
Drug	No (%)	Drug	No (%)
Amiodarone	181 (47.1)	Rifampicin	3 (11.6)
Lovastatin	1 (0.3)	Phenytoin	4 (15.4)
Gastrointestinal drugs	27 (7.0)	Carbamazepine	9 (34.6)
Cimetidine	14	Cold medicines	4 (15.4)
Omeprazole	7	Vitamin products	4 (15.4)
Tiropramide	6	Unknown drugs	1 (3.8)
Antimicrobials	18 (4.7)	Others	1 (3.8)
Fluconazole	4		
Cotrimoxazole	3		
Ciprofloxacin	3		
Ofloxacin	2		
Erythromycin	1		
Minocycline	1		
Clarithromycin	4		
Topical salicylates	38 (9.9)		
NSAIDs	26 (6.8)		
Diclofenac	3		
Aceclofenac	11		
Piroxicam	4		
Flubiprofen	1		
Mefenamic acid	3		
Other NSAIDs	3		
Allopurinol + IDMS*	1		
Tibolone	10 (2.6)		
Oxolamine	4 (1.0)		
Valproic acid	2 (0.5)		
Cold medicines	6 (1.6)		
Unknown drugs	71 (18.5)		
Total	384 (100.0)		26 (100.0)

NSAIDs=Nonsteroidal antiinflammatory drugs; *IDMS=Indomethacin.

INR이 치료범위보다 높은 군이 148건으로 INR이 치료범위보다 낮은 군 18건에 비하여 유의하게 많았다($p < 0.001$).

Warfarin의 효력을 증강시키는 것으로 추정되는 약물 중 가장 많은 약물은 국소용 소염진통제로 제놀, 몰파스 등 파스류 31건, 맨소래담 4건, 안티프라민, 박하유 등 37건이었으며, INR은 3.1~7.85 범위였다. 그 다음으로는 diclofenac, mefenamic acid, aceclofenac, piroxicam 등 NSAIDs 13건, cimetidine 11건, 항균제 7건, amiodarone 9건(5건 복용, 4건 감량 또는 중단), oxolamine 3건, tiropramide 2건, 감기약 6건, 피부과약, 치통약 등 성분을 알지 못하는 약 59건

이었다.

Warfarin의 효력을 감소시키는 약물로 추정되는 약물은 vitamin K 함유 영양제 4건, 감기약 4건, 기타 2건 등 총 10건이었다.

(3) **한약 및 건강식품:** Warfarin 치료를 방해할 가능성이 있다고 알려진 한약제 및 건강식품 중 인삼이 43건(25.1%)으로 인삼 복용으로 인한 41건은 평균 INR 1.62(1.16~1.92), 인삼 복용중단 2건은 각각 INR 3.25, 3.54이었다. 녹즙 17건(9.9%)의 평균 INR은 1.66(1.22~1.85), 콩물 등 대두 함유제품 7건(4.1%)은 평균 INR

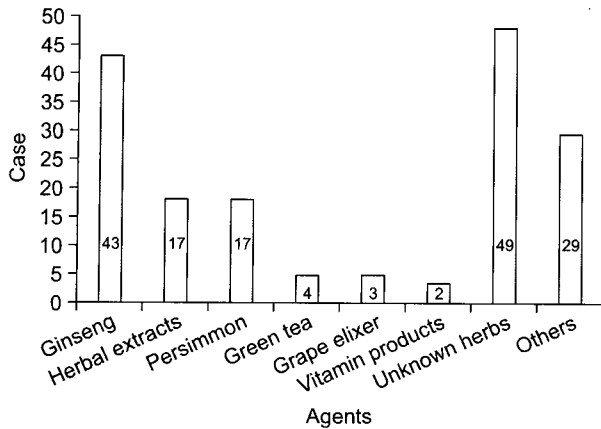


Fig. 4. Herbs and health foods interacting with warfarin to decrease INR (n=171).

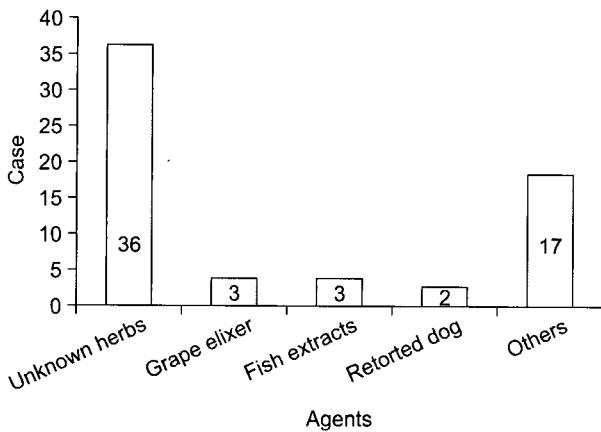
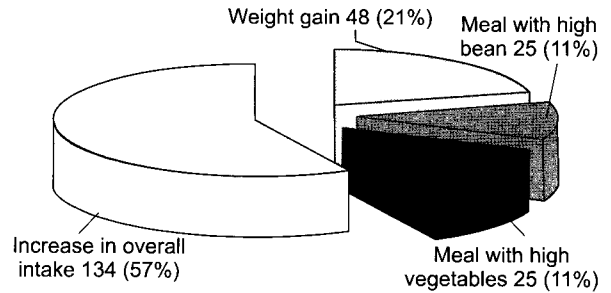


Fig. 5. Herbs and health foods interacting with warfarin to increase INR (n=63).

1.72(1.28~1.91), 녹차 4건(2.3%) 평균 INR 1.81(1.71~1.91), 성분이 알려지지 않은 한약 49건(28.7%), 앞서 보고된 적은 없으나 감 17건(9.9%)은 평균 INR 1.61(1.48~1.94), 그 외 포도 또는 포도즙 3건(1.8%), vitamin K 함유 영양제 2건(1.2%), 기타 녹용 등 29건(17.0%) 등 총 171건이 warfarin의 효과를 감소시키는 것으로 추정되었다(Fig. 4).

Warfarin의 효과를 증가시키는 것으로 추정되는 63건은 성분이 알려지지 않은 한약 36건(57.1%), 한약성분이 함유되었으리라고 추측되는 붕어엑기스 3건(4.8%), 포도 또는 포도즙 4건(6.3%), 개소주 2건(3.2%), 은행 1건(1.6%), 기타 흑염소, 사슴피 등 17건(27.0%)이었으며, 개소주 복용시 INR은 8.19와 7.63이었다(Fig. 5).

Decrease (n=232)



Increase (n=138)

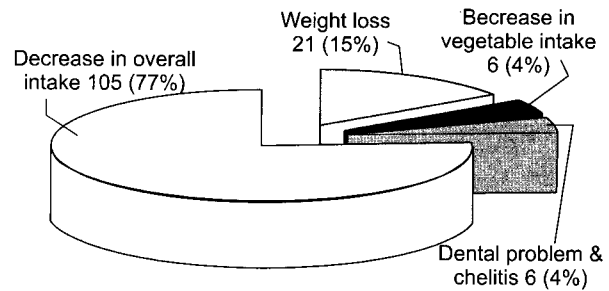


Fig. 6. Dietary changes interacting with warfarin to decrease or to increase INR.

(4) 식이변화: 치료범위보다 낮은 INR을 나타낸 요인과 높은 INR을 나타낸 요인은 Fig. 6과 같다.

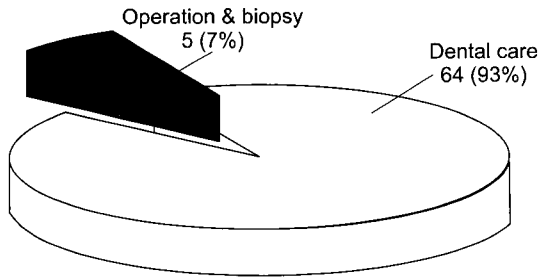
(5) 질병치료에 의한 영향: 최근에 받은 치료로 인한 영향으로 추정되는 69건은 모두 INR이 치료범위보다 낮은 결과를 보였으며, 환자가 가진 질환이 원인이 되는 경우는 수술 후 2건(5.6%)을 제외하고 34건이 INR 3.12~8.29로 치료범위보다 높은 INR을 나타내었다(Fig. 7).

(6) 알코올: 음주 영향으로 추정되어 높은 INR을 나타낸 경우가 35건(85.4%)이었고, 음주 후 술을 끊은 이유 등으로 낮은 INR을 나타낸 경우가 6건(14.6%)이었다.

(7) 복합요인: INR이 치료범위보다 높은 46건 중 1차 원인이 약물상호작용으로 추정되는 경우가 15건(32.6%), 식사량 감소가 10건(21.8%), 한약·건강식품 7건(15.2%), 음주 6건(13.0%), 기존 질환에 의한 경우와 복약불이행이 각각 4건(8.7%)이었고, 평균 INR 4.87(3.12~8.4)을 나타내었다. INR이 치료범위보다 낮은 34건 중 1차 원인이 복용을 잊거나 잘못 복용한 경우가 18건(52.9%), 약물상호작용으로 추정되는 경우가 5건(14.7%), 한약·건강식품 및 식사량 감소가 각각 4건(11.8%), 음주 2건(5.9%), 치과 치료 1건(2.9%)이었고, 평균 INR 1.65(1.01~1.91)를 나타내었다.

(8) 기타: Lab error 추정 4건, 타 진료과 또는 타 병원에

Decrease (n=69)



Increase INR (n=34)

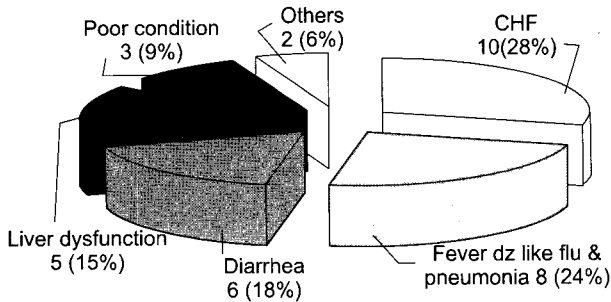


Fig. 7. Concomitant disease interacting with warfrin to decrease or to increase INR.

서 조절 중인 경우 5건, 복용량이나 복용시간이 불확실한 경우나 토한 경우, 유효기간이 지난 약 복용이 4건 등 총 15건이었다.

2) 치료범위를 벗어난 INR에 영향을 주는 요인

복약불이행, 한약 및 건강식품의 영향, 식이습관의 변화가 환자의 성별, 나이, 수술년도, ACS 등록일과의 연관성을 조사한 결과는 다음과 같다.

(1) 복약불이행: 복약불이행에 영향을 미치는 요인은 나이, 수술경과 기간, ACS 기간은 유의성 있는 결과를 나타내었고, 성별은 영향이 없는 것으로 나타났다.

복약불이행 요인으로는 젊고($p < 0.01$), ACS 기간이 짧고(1.7년 vs 2.1년, $p < 0.01$), 수술경과 기간이 오래된 경우(7.0년 vs 6.5년, $p < 0.01$) 이었고 성별의 영향은 받지 않는 것으로 나타났다(Table 4).

복약불이행 원인 각각의 항목에 대하여 살펴보면 약 복용을 잊은 경우는 젊은 사람($p < 0.01$), ACS 기간이 짧은 경우($p < 0.01$) 이었고, 수술경과 기간이나 성별의 영향은 받지 않는 것으로 나타났다. 약용량을 임의로 조절한 경우는 수술경과 기간이 오래되고($p < 0.01$), ACS 기간이 짧은 경우 ($p < 0.01$) 이었고, 성별이나 나이의 영향을 받지

Table 4. Factors affecting noncompliance

Variable	Noncompliance (n=705)	Control (n=2,302)	p-value
Gender			0.8633
Male	282	921	
Female	423	1,381	
Mean age (yrs)	50.0 ± 11.8	51.4 ± 11.1	0.0052
Years after operation	7.0 ± 4.0	6.5 ± 4.0	0.0010
Duration of ACS	1.7 ± 0.7	2.1 ± 0.7	0.0001

ACS=Anticoagulation service.

Table 5. Factors affecting herbs and health foods

Variable	Herbs /Health Foods (n=232)	Control (n=2,302)	p-value
Gender			0.8633
Male	93	921	
Female	139	1,381	
Mean age (yrs)	52.0 ± 10.9	51.4 ± 11.1	0.3722
Years after operation	7.3 ± 3.9	6.5 ± 4.0	0.0013
Duration of ACS	1.9 ± 0.7	2.1 ± 0.7	0.0021

ACS=Anticoagulation service.

않는 것으로 나타났다. 약용량을 잘못 복용한 경우는 젊은 사람인 경우 ($p < 0.01$)로, 성별, 수술경과 기간, ACS 기간에는 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

(2) 한약 및 건강식품: 한약 및 건강식품 복용에 영향을 미치는 요인은 나이와 성별의 영향은 받지 않는 것으로 나타났으나, ACS 기간이 짧고($p < 0.01$), 수술경과 기간이 긴 경우($p < 0.01$) 한약 및 건강식품을 많이 복용하는 것으로 나타났다(Table 5).

(3) 식이변화: 식이변화에 영향을 미치는 요인 중 식사량 감소와 관련있는 요인은 여자가 많았고($p < 0.01$), 식사량 증가로 영향을 받는 요인도 남자보다 여자가 많았다($p < 0.05$)(Table 6).

고 찰

인공심장판막 치환술을 시행받은 환자는 평생 항응고 치료가 필요하므로 적절하고도 안전한 항응고치료가 출혈 등의 합병증을 감소시키고, 비용 효과면에서도 우수하

Table 6. Factors affecting dietary changes on warfarin anticoagulation

Variable	Control (n=2,302)	Dietary changes			
		Decreased (n=138)	p-value	Increased (n=232)	p-value
Gender			0.0001		0.0236
Male	921	28		70	
Female	1,381	110		162	
Mean age (yrs)	51.4±11.1	51.7±10.5	0.7440	52.4±10.6	0.1359
Years after operation	6.5±4.0	6.1±3.9	0.2306	5.7±3.6	0.0066
Duration of ACS	2.1±0.7	2.3±0.7	0.0040	2.1±0.7	0.1903

ACS=Anticoagulation service.

다. 환자가 합병증에 노출되는 기회와 기간을 최소화하려면 주기적으로 외래방문을 하고 warfarin 복용을 잘 하도록 계속 지도하여 환자의 복약순응도를 높이는 동시에 INR값을 엄격하게 적정범위 내에 일관되게 유지하여야 한다. 특히 합병증의 위험요소가 있는 환자와 INR값의 변동폭이 지나치게 넓은 환자에서는 자주, 세밀하게 모니터링하는 것이 필요하다[7].

ACS는 완전한 약료를 제공하고 환자의 성과(outcome)에 초점을 맞추는 데 큰 역할을 하고 있다. 약사가 주관하는 ACS는 외래환자에게 표준화된 방법으로 항응고치료를 제공함으로써 의사들의 업무를 경감시키기 위한 목적으로 1968년 미국에서 개발되었다[8]. 우리나라에서 약사에 의한 항응고치료 상담서비스는 1995년 8월 삼성 서울병원에서 최초로 순환기내과, 일반외과 환자를 대상으로 실시한 이후, 서울대학교병원을 비롯하여 여러 병원에서 실시되고 있다[9].

이 연구에서, 42개월간 치료범위를 벗어난 INR의 총 건수는 5,434건이었다. 이 기간동안 INR이 치료범위를 벗어난 경우에 한하여 조사하였으므로 전체 INR 측정 건수에 대한 비율을 알 수 없었으나, 연구 병원에서 ACS 시작 당시 조사결과[10]에 의해 26.4%에 해당함을 추정할 수 있었다.

Tiede 등[1]에 의하면 실제 INR과 적정 INR과는 17~40% 차이가 있음이 보고되었고, 우리나라에서는 김 등[11]이 1984년부터 1995년까지 썬트쥬드판막으로 심장판막을 치환한 209예(승모판치환 122, 대동맥판치환 48, 중복판막치환 48)의 환자에서 warfarin으로 치료를 개시하고 원칙적으로 월 1회의 외래를 방문하여 INR 검사(목표 INR 1.5~2.5) 결과에 의하면 치환 판막군 간에 유의한 차이 없이 총 측정횟수의 65%에서의 INR이 목표범위 이내

에 있었으며, 각 환자에서 추적기간 중 시행한 프로트롬빈시간 70%이상의 목표범위에 포함되었던 환자는 77예(37%)에 불과하여, 출혈의 위험성을 고려한 낮은 항응고 치료(underanticoagulation) 경향임을 보고하였다.

장기간 warfarin을 투여받고 있는 환자들은 항응고효과가 예기치 않게 변동되어 관리가 어렵게 되는 경우가 있는데, 그 원인으로는 부정확한 PT 검사, 용량 regimen에 대한 불이행(잘못 이해하는 경우) 또는 복용을 하지 않은 경우, warfarin과 상호작용이 있는 약물의 일시적인 사용 및 환자의 입의 복용 약물, vitamin K 섭취의 변화, vitamin K 또는 warfarin의 흡수 변화(예: 위장관계 요인이나 약물의 영향), warfarin의 대사 변화(예: 간질환이나 약물의 영향), vitamin K 의존성 응고인자 합성 또는 대사의 변화(예: 간질환, 약물 영향, 다른 의학적 문제) 등 다양한 요인이 있음이 밝혀진 바 있으나 각각의 수치는 제시된 바 없다[3,6].

반면 INR 6.0 이상의 과도한 항응고효과가 나타난 환자의 원인분석에서는 Malcolm 등[12]이 외래환자 65명을 대상으로 연구한 결과에서 약물상호작용이 43%, 뚜렷한 원인 없이 INR이 상승한 경우 32%, 복약순응도 문제가 28%, 알코올 중독, 간질환 등 환자의 질환이 원인이 되는 경우가 12%, 새로운 치료시작이 6%. 환자가 다른 질환을 치료 중인 경우 6%, 부적절한 용량으로 시작한 경우 3%, 식이 관련 3%로 나타난 바 있다. 또한 Tammy 등[13]의 연구에서는 뚜렷한 원인 없이 INR이 상승한 경우 41.0%, warfarin 치료초기 20.5%, 약물상호작용 14.1%, 최근 용량 증가 10.0%, excessive compliance 5.6%, hemodynamic compromise 3.2%, 간기능 저하 2.0%, 위염/설사 1.2%, 감염 1.2%, 음주 0.4%, 갑상선기능항진 0.4%, vitamin K 저하 0.4%라고 보고하고 있다.

이 연구 결과 뚜렷한 원인 없이 INR이 변동된 경우의 42.4%는 위에서 인용한 결과와 유사한 경향으로 나타났으며, Fihn 등[14]이 보고한 warfarin 용량은 연간 3~4회 변동이 있을 수 있다는 점이 이를 뒷받침하고 있다. 용량조절 중으로 치료범위에 도달하지 못한 경우나 용량조절이 과하여 치료범위를 벗어난 경우 21.4%는 앞으로 더욱 연구가 필요한 부분이다.

1) 복약불이행(Noncompliance)

Kumar 등[16]은 외래환자의 복약불이행은 warfarin 치료의 불안정 요인이 된다고 보고하였다. 이 연구에서는 환자가 처음 ACS 방문시 복약지시문과 필요한 경우 와파린 정 복용에 관한 환자지침서를 제공하고 있음에도 치료범위를 벗어난 원인 중 복용을 잊어버린 경우가 12.8%로 가장 많았는데, 이 부분의 개선을 위해서는 초기 교육 뿐 아니라 반복적인 교육이 필요함을 알 수 있었다. 1주 단위를 기본으로 요일마다 용량이 변경되는 경우에는 약통(pill box)이 아주 유용하다는 보고가 있다[8]. 잘못 복용한 원인으로서는 시판되는 warfarin의 함량단위가 5 mg과 2 mg, 2종류로서 2종류를 혼용하여 교대로(alternate) 복용토록 처방하는 경우(예: 5 mg[1정]과 4 mg [2 mg 2정]을 교대로 복용하는 것을 5 mg과 2 mg 각각 1정씩 잘못 복용), 또는 환자가 2 mg과 5 mg을 착각하여 용량을 적게 복용하거나 또는 2배량을 복용하는 경우가 있었다. 임의로 약용량을 조절된 경우는 약이 부족하거나, 적절하지 않은 함량 단위를 복용하는 경우(예: 4 mg을 5 mg으로 적당히 복용), 과도한 월경 등을 이유로 자의로 용량을 조절된 것이 원인이었고, 다른 약을 복용한 경우는 모양이 비슷한 digoxin, furosemide, hydroxyzine 또는 다른 회사 제품의 warfarin 등이 요인이 되었다.

Wong W. 등[17]에 의하면 매일 같은 용량의 warfarin regimen과 교대로 복용(alternate-day) regimen을 비교할 때 혼동의 우려는 0% vs 7%, 용량을 잘못 복용하는 경우는 3.3% vs 14%로 유의한 차이를 보인다고 보고하였으므로, 환자가 교대로 복용하는 regimen으로 warfarin을 투약받는 경우 처방이나 약사는 새로운 regimen을 주의깊게 검토하여 환자가 잘못 복용하지 않도록 해야 한다.

그 외 용량 잘못 복용의 빈번한 사례는 warfarin과 약 모양이 비슷한 경우이거나, 새로운 용량지시의 경우, 1주 단위에서 1일 또는 2일 용량이 변경될 때 또는 첫 번째 주만 변경하고 다음 주부터는 제대로 복용하도록 하는 경우 흔하다는 보고가 있는데[8] 이 경우 환자에게 새로 변경된

용량을 정확하게 반복해서 말할 수 있도록 하는 것이 필요하며, INR의 변동을 감소시키는 방법으로 2 mg, 5 mg의 정제 외에 약 색깔이 다른 1 mg, 3 mg 정제 등의 추가적인 생산이 필요하다고 생각한다.

복약불이행 요인에 관하여 Arnsten 등[18]은 젊은 사람, 남자, 유색인(non-white), 뇌졸중이나 허혈성 심장발작 경험 없는 경우 복약불이행의 요인이 됨을 보고하였다.

이 연구에서는 젊은 사람, ACS 기간이 짧고, 수술 경과 기간이 오래된 경우 복약불이행 요인이 많았으나 성별의 영향은 받지 않는 것으로 나타났으므로 젊은 사람, 수술 받은 지 오래된 사람, ACS에 등록된 기간이 짧은 사람은 복약불이행이 일어나지 않도록 특히 주의하여야 할 것으로 생각한다.

2) 약물상호작용

Warfarin과 amiodarone의 상호작용은 잘 확립된 연구방법에 의하여 문헌에 보고된 바 있는 임상적으로 중요한 상호작용으로 대부분의 환자에게서 나타난다. 상호작용 기전은 amiodarone이 cytochrome P450 2C9 억제하여 warfarin 대사가 감소하는 것으로 보고된 바 있고, Kerin 등[19]은 30명 환자를 대상으로 controlled study한 결과 amiodarone이 warfarin의 free fraction을 증가시켰고 부가적으로 warfarin clearance를 약 65% 감소시키며 warfarin clearance 방해는 용량 의존적임을 보고하였다.

Cimetidine은 병·의원 또는 약국에서 위장질환이나 감기약 또는 NSAIDs에 병용되어 많이 처방되는 위장약으로 14건 중 11건이 임의로 복용한 경우 발생하였다. Cimetidine은 1~2주에 걸쳐 warfarin의 간대사를 저해하고 농도를 20~30% 증가시키면서 프로트롬빈 시간을 연장시키며, cimetidine 중단시에도 투약이전 상태로 회복하는데 약 1주 소요된다.

Warfarin과 aspirin, NSAIDs의 병용에 대한 광범위한 임상적인 경험에도 불구하고 아직도 그 안정성이 확립되지 않은 상태이나, 상복부 출혈의 위험성은 모든 NSAIDs 병용시 저용량보다 고용량 사용시 증가되는데, 고 위험군 약물로는 apazone, ketoprofen, 중등도 위험군 약물로는 indomethacin, naproxen, piroxicam, 낮은 위험군 약물로는 ibuprofen, diclofenac 등이 있다[20]. 국소용 소염진통제의 과도한 사용시 위험성은 잘 알려져 있지 않으나, 승모판막 치환술 후 warfarin을 복용하던 환자 사례들에서 통증 때문에 연고제 등을 과도하게 사용한 결과 혈중 salicylate의 농도 증가 및 INR 상승(4.2~5.5)하여 출혈 발생한 것

을 보고된 바 있다. 이 연구에서는 국소용 소염진통제가 환자가 임의로 사용한 약물 중 가장 많은 비율을 나타내고 있고 INR 5.0 이상인 경우도 4건 있었으므로 국소용이라도 과도하게 사용하지 말 것을 재차 알려주어야 할 것으로 생각된다.

폐경기 여성의 호르몬대체요법을 위해 사용되는 tibolone은 호르몬제로서 estrogen, progesterone 효과와, 약한 androgen 효과가 있으며 잘 연구된 문헌은 없으나, 제조회사에 의하면 fibrinogen 농도를 저하시키고, antithrombin III, plasminogen, fibrin 분해 활성을 증가시킬 수 있으므로 항응고제의 작용을 증강시킬 수 있다고 한다.

항경련제로 처방된 carbamazepine 투약 초기와 증량시 warfarin의 효과가 감소된 7건은 평균 INR 1.39 (1.11~1.62)로 과도하게 저하되어 있었다. Carbamazepine과 warfarin과의 병용은 warfarin 대사증가로 warfarin의 효과가 감소된다고 보고되었다[21]. 이 연구에서도 carbamazepine과 warfarin의 상호작용을 예측하여 용량을 조절하였음에도 INR이 감소하였다. 저린감 (tingling sense) 때문에 신경과에서 처방된 phenytoin과 warfarin 병용으로 INR 1.16~1.75을 나타내었고, phenytoin의 중단 시점에서 INR 3.07인 경우가 1건 있었다. Warfarin과 phenytoin을 병용했을 때 초기에는 warfarin의 효과가 상승하나 계속 병용하면 warfarin 대사증가로 warfarin 효과가 감소된다. 약물 상호작용 발현 가능한 기전으로는 복용 초기 phenytoin에 의해 warfarin의 단백 결합율이 감소하여 warfarin의 혈중 비결합형 약물 분율(free fraction)이 증가한 결과 항응고효과가 상승하고, 병용이 지속되면 phenytoin에 의한 간 효소 유도도 warfarin 대사가 증가하여 항응고효과가 감소하는 것으로 예측된다.

심내막염 또는 결핵으로 처방된 rifampin과 warfarin과의 상호작용은 3건이 발생하였다. Rifampin과 warfarin의 상호작용은 잘 확립된 연구방법에 의하여 보고된 바 있는 임상적으로 중요한 상호작용으로 병용시 대부분의 환자에게서 상호작용이 나타난다.

Warfarin과 병용한 항균제에 의하여 위장관 세균총의 변화를 가져오고, 위장관 세균총은 vitamin K 합성 요인을 제공하므로, 이로 인해 상대적으로 vitamin K 결핍을 초래하나 항응고효과에 미치는 영향의 정도는 명확치 않다.

조갑백선, 질염 등의 이유로 fluconazole을 병용한 3건의 경우에서 INR 3.23, 4.29, 6.29를 나타내었고, 중단에 의한 1건은 INR 1.42를 나타내었다. Fluconazole은 warfarin과 병용시 warfarin 대사를 저해하여 PT시간을 약간 또는 2배

정도 증가시켜 출혈 위험성이 증가된다는 보고가 있다. Warfarin 복용환자가 항진균제 병용 시작 또는 중단 시 INR의 세심한 모니터링이 필요하고, 처방기간 중에도 주기적으로 재평가가 필요하다고 사료된다. 환자가 복용한 감기약에는 정확한 성분은 알 수 없으나 NSAIDs, cimetidine 등의 위장약 및 warfarin의 효과에 영향을 미치는 항균제가 포함되어 있을 것으로 추정되어 warfarin의 효과를 낮추기도 하고, 높이기도 하였다.

약물상호작용은 warfarin의 효력을 저하시키거나 증강시키는 중요한 요인이므로 약물이 새로 추가되거나 사용이 중지될 때 세심한 모니터링과 용량 변경이 필요하다.

3) 한약 및 건강식품

한약 및 건강식품은 대부분 성분을 모르기 때문에 warfarin과의 상호작용에 관하여는 밝혀진 바가 거의 없다. 일부 한약들은 warfarin 치료를 방해할 가능성이 있다고 알려졌으나, 이들의 약물학적 활성, 치료적 효과, 부작용에 대한 정보가 제한되어 있기 때문에 상호작용이 임상적으로 얼마나 의미가 있을지는 알 수 없다. 인삼, 홍삼, 홍삼 추출액 및 인삼, 호박, 꿀 등의 혼합물이 43건으로 성분이 알려지지 않은 한약 49건을 제외하고는 가장 많이 복용되었다. 인삼은 warfarin의 항응고효과를 길항한다고 보고되었고[22], 상호작용의 기전은 밝혀지지 않았으나 ginsenoside 혹은 ginsenosides와 관련이 있을 것으로 알려져 warfarin 복용 중인 환자에게 인삼을 피하도록 하는 것이 좋다고 권고한다[23]. 케일, 신선초, 삼지구엽초, 익모초, 쑥물 등의 단독 혹은 혼합즙이나 당근즙 등을 섭취한 경우가 17건, 콩물 등 대두 함유제품 8건은 vitamin K가 함유되어 있어 치료범위보다 낮은 INR을 나타낸 것으로 추정되었다. 많은 양의 녹차를 섭취하면 warfarin의 효과에 길항할 수 있다고 알려졌으며[24], 이 연구에서도 4건이 나타났고 INR 1.71~1.91 범위로 정상범위를 약간 벗어난 정도였다. 특이하게 감을 많이 먹었다는 18건이 치료범위보다 낮은 INR을 나타내었는데 이는 보고된 적은 없으나 앞으로 연구할 필요성이 있는 것으로 사료된다. 한약 및 건강식품 복용에 영향을 미치는 요인은 ACS 기간이 짧을수록 많았고, 수술경과 기간이 오래될수록 많이 복용하는 것으로 나타났으므로 반복적인 교육의 필요성이 있음을 알 수 있었다.

4) 식이변화

섭취하는 고용량의 vitamin K에 의하여 항응고효과가

영향을 받을 수 있으며[25], 식이 중 vitamin K가 부족하거나, 항생제 투여를 받는 환자가 질 나쁜 식이를 하는 경우 Factor II, VII, IX, X가 완전히 카르복실화되지 못해 응고 인자가 phospholipid에 결합할 수 없어 출혈이 발생한다[26]. 일상적인 식사시 한국인이 많이 섭취하는 상추, 야채류 및 청국장, 콩밥 등 콩 종류에는 vitamin K가 많이 함유되어 있을 뿐 아니라, 밥맛을 좋게 하여 식사량이 늘게 되는 원인이 되어 50건에서 치료범위보다 낮은 INR로 나타났고, 야채류를 적게 먹거나 생채식을 중지한 6건은 치료범위보다 높은 INR을 나타내었으며 이는 계절적인 영향이 있는 것으로 보인다. 식이습관에 영향을 미치는 요인은 남자보다 여자가 유의하게 높았으므로 여자 환자들은 특히 주의해서 확인해야 할 것이며, 일정한 식습관을 유지하도록 알려준다.

5) 질병 · 치료에 의한 영향

Landefelt 등에 의하면 warfarin 복용 외래환자의 과도한 항응고효과의 위험성은 치료 초기 1개월간과 심혈관계질환, 신장질환, 간질환 등 심각한 질환이 동반된 경우라고 보고하였다. 최근에 받은 치료로 인한 영향은 92%가 발치 등 치과치료의 영향으로 INR이 치료범위보다 낮은 결과를 나타내었다. 이 연구 대상환자는 치과치료시 warfarin을 감량하거나 중단하고 있는데[27], Souto 등에 의하면[28] 치과치료가 필요한 환자도 지혈제인 tranexamic acid 혹은 epsilon amino caproic acid 등을 구강세척제를 사용하여 항응고제를 감량하거나 중단 없이 치과치료를 행함으로써 혈전생성의 위험성에 노출되지 않을 수 있다는 보고가 있으므로 우리나라에서도 이에 대한 적극적인 검토가 필요할 것으로 생각된다. 심부전환자의 경우 안정한 심부전인 경우에는 warfarin 투여로 과도한 항응고의 위험도가 증가되지 않으나, 간울혈이나 부종이 있는 악화된 울혈성 심부전환자에서는 출혈 위험성이 증가될 수 있으므로 주의깊게 항응고제를 사용하여야 한다고 보고하고 있다. 열성질환과 warfarin의 반응에 대한 연구는 아직 보고되지 않았으나 폐렴과 warfarin에 대한 반응사이에는 잠재적인 연관성이 있을 것으로 예측되고 있다. 발열이 warfarin에 영향을 줄 가능성에 대한 기전은 warfarin의 대사를 감소시키고, vitamin K 의존성 응고인자의 분해를 3~4배 증가시킨다는 보고가 있다[29]. 심한 설사(1일 5~6회, watery stool)가 수일간 지속되는 경우 PT 증가하는데, 이는 설사로 인한 vitamin K 흡수저하와 장관내 세균의 vitamin K 합성저하로 인한 것이며 반복성 설사가 있는 환자는 war-

farin 치료를 안정화하기 어렵다. 간질환 자체가 혈액응고 인자 생성에 영향을 주어 PT 연장을 유발할 수 있으며, 간부전 환자에서는 항응고제의 반응이 증강될 수 있다. Brigden 등[12]의 warfarin을 복용하는 외래환자에서 INR 6.0 이상의 환자 65명과 INR 6.0 이하인 환자로 나이, 성별을 대조군으로 설정하여 비교한 연구에서 간질환 또는 알코올 중독 여부가 INR 상승 요인이 되었으며, 다른 원인으로는 상호작용, 빈번한 용량조절, 항응고제 시작 6개월 이하인 경우였다고 보고하고 있다. 그 외 갑상선질환, 신부전, 종양, 편두통, 철 결핍성 빈혈 등이 warfarin의 반응을 변화시킨다는 보고가 있으나 이 연구환자에서는 해당되지 않았다.

6) 알코올

장기간의 음주(만성적으로 알코올 복용)는 warfarin의 대사를 유도시키며, 급성 알코올 복용은 warfarin 대사를 감소시킨다. 이 연구에서는 음주로 높은 INR을 나타낸 경우가 35건(INR 3.08~6.1), 음주 후 술을 끊은 6건은 낮은 INR(1.26~1.82)을 나타내었다. Warfarin 복용환자는 금주를 하도록 지도하고 있는데, 이는 INR의 변동 뿐 아니라 음주로 인한 낙상이나 외상의 우려, 위장관 출혈(알코올에 의한 위염) 위험성, 복약이행도에도 영향을 미칠 수 있다는 보고에 의한 것이다[1].

7) 복합요인

2가지 이상의 요인이 복합되어 확실치 않은 경우 주된 원인을 기준으로 분석하였다. 치료범위를 벗어난 INR은 1, 2차 원인을 통합한 경우 식사량 감소가 45.7%로 가장 많은 결과를 나타내었는데, 특히 음주를 한 경우나 동반된 질환이 있는 경우 식사량이 줄어 INR이 상승될 수 있으므로 주의 깊은 모니터링이 필요하고, 동반된 질환이 있는 경우 임의로 약물을 복용한 결과 INR 8.4를 나타낸 경우도 있으므로 임의로 약 복용을 하지 않도록 더욱 강화된 교육이 필요하다고 생각된다.

결 론

인공심장판막 치환술을 시행받은 후, 약사가 주관하고 있는 ACS실에서 관리하고 있는 외래환자 중 INR이 치료범위 2.0~3.0을 벗어난 환자를 대상으로 INR이 치료범위를 벗어난 원인 및 복약불이행, 한약·건강식품, 식이습관이 환자의 성별, 나이, 수술년도, ACS 등록일과의 연관성

을 조사한 후, warfarin의 용량 변경시 필요한 유지용량 조절 가이드라인을 설정하고, 유효성을 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. INR이 치료범위를 벗어난 원인은 뚜렷한 원인 없이 INR이 변동된 경우 2,302건(42.4%) > 용량조절 중인 경우 21.4% > 복용불이행 13.0% > 약물, 한약·건강식품에 의한 상호작용 11.8% > 식이변화 6.8% 순이었고, 그 외 치과치료 중이거나(1.3%), 음주 영향(0.7%), 환자가 가지고 있는 질환에 의한 영향(0.6%), 경미한 출혈로 인한 투약 중단(0.2%) 및 2가지 이상의 요인이 복합된 경우(1.5%), 기타(0.3%) 이었다.

2. 복용불이행 요인은 젊은 사람($p < 0.01$), ACS 기간이 짧고(1.7년 vs 2.1년, $p < 0.01$), 수술경과 기간이 오래된 경우(7년 vs 6.5년, $p < 0.01$)이었고 성별의 영향은 받지 않는 것으로 나타났다.

3. 한약 및 건강식품의 복용은 나이와 성별의 영향은 받지 않는 것으로 나타났으나, ACS 기간이 짧고($p < 0.01$), 수술경과 기간이 오래된 경우($p < 0.01$) 많이 복용하는 것으로 나타났다.

4. 식이 변화에 영향을 미치는 요인 중 식사량 감소 요인은 남자보다 여자의 경우가 많았고($p < 0.01$), 식사량 증가의 요인도 남자보다 여자가 많았다($p < 0.05$).

참 고 문 헌

1. Tiede DJ, Nishimura RA, Gastineau DA, et al. *Modern management of prosthetic valve anticoagulation*. Mayo Clin Proc 1998;73:665-80.
2. Jack Hirsh. *Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. Chest 2001; 119:8S-21S.
3. Gage BF, Fihn SD, White RH. *Management and dosing of warfarin therapy*. Am J Med 2000;109:481-8.
4. Rose JP, Rihn TL, Long SF. *Warfarin sensitivity after mechanical heart valve replacement*. Pharmacotherapy 1998;18: 856-9.
5. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. *The optimal intensity of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: the Leiden artificial valve and anticoagulation study*. N Engl J Med 1995;333:11-7.
6. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, Deykin D. *Managing oral anticoagulant therapy*. Chest 2001;119:22S-38S.
7. Chong Whan Kim, Young Tae Kim. *Anticoagulation management after mitral valve replacement with St. Jude medical prosthesis*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:1172-82.
8. Davis FB, Estruch MT, Samson-Cervera EB, et al. *Management of anticoagulation in outpatients: Experience with an anticoagulation service in a municipal hospital setting*. Arch Intern Med 1977;137:197-202.
9. Lee BK. *The current state and future plans of anticoagulation service (ACS)*. Proceedings of the 7th Midyear Clinical Meeting of The Korean Society of Health-system Pharmacists 2001
10. Jeong YM, Lee BK, Ahn H. *Quality assurance program for anticoagulation service*. Proceedings of the 3rd Quality Assurance Conference, Seoul National University Hospital 1997
11. Kim CW, Kim YT. *Anticoagulation in patients with St. jude medical prosthesis*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:684-91.
12. Brigden ML, Kay CLA, Graydon C, McLeod B. *Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an out-patient population*. Am J Hematol 1998;59:22-7.
13. Lousberg TR, Witt DM, Beall DG, et al. *Evaluation of excessive anticoagulation in a group model health maintenance organization*. Arch Intern Med 1998;158:528-34.
14. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoffs, Vermes D, Kent D, White RH. *Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multicenter study*. Ann Intern Med 1993;118:511-20.
15. Lee HJ, Hahn HJ, Park KH, Lee BK, Cho NC, Shin WG. *The degree of patient's understanding and teaching & counseling for warfarin therapy*. J Korean Health-System Phrm 1996;13:341-6
16. Kumar S, Haigh JR, Rhodes LE, et al. *Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy*. Thromb Haemost 1989;62:729-32.
17. Wong W, Wilson NJ, Wittkowsky AK. *Influence of warfarin regimen type on clinical and monitoring outcomes in stable patients in an anticoagulation management services*. Pharmacotherapy 1999;19:1385-91.
18. Armsten JH, Gelfand JM, Singer DE. *Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study*. Am J Med 1997;103:11-7.
19. Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L, Fattel K, Rubenfire M. *The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction*. Arch Intern Med 1988;148: 1779-81.
20. Thomas YK Chan. *Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: Mechanisms, clinical significance, and avoidance*. Ann Pharmacother 1995;29: 1274-83.
21. Cropp JS, Bussey HI. *A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management*. Pharmacotherapy 1997;17:917-28.

22. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. *Potential interactions between alternative therapies and warfarin*. Am J Health Syst Pharm 2000;57:1221-7.
23. Janetzky K, Morreale AP. *Probable interaction between warfarin and ginseng*. Am J Health-syst Pharm 1997;54:692-3.
24. Taylor JR, Wilt VM. *Probable antagonism of warfarin by green tea*. Ann Pharmacother 1999;33:426-8.
25. Booth SL, A. Centurelli MA. *Vitamine K: A practical guide to the dietary management of patients on warfarin*. Nutrition Reviews 1999;57:288-96.
26. Goodnight SH. *Physiology of coagulation and the role of vitamin K. Managing oral anticoagulation therapy: Clinical and operational guidelines*. Gaithersburg, Maryland; An Aspen Publication, 1997:1B-1:1-1B-1:9.
27. Seo JA, Jeong YM, Chung SY, Kim YJ, Lee BK, Cho NC, Ahn H. *Management of warfarin in patients with prosthetic heart valves before dental procedure*. The 19th Annual Convention of the Korean Society of Hospital Pharmacists 1999:266-7.
28. Souto JC, Olover A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Foncuberta J. *Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study*. J Oral Maxillofac Surg 1996;54:27-32.
29. Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH. *Response to warfarin and other oral anticoagulants: Effects of disease states*. South Med J 2000;93:448-54.

=국문 초록=

배경: 인공심장판막 시술 후에 환자들은 혈전색전증의 위험성을 감소시키기 위해서 평생 warfarin 투여를 받게 된다. 한국인 환자에서 목표 INR 2.0-3.0을 유지하는 것은 여러 가지 이유로 어려움이 따른다. 이 연구의 목적은 약사에 의해서 운영되는 anticoagulation service (ACS)을 받는 한국 인공심장판막 외래환자에서 치료 범위를 벗어난 INR의 원인을 분석하고 warfarin 치료에의 복용불이행과 관련된 요인들을 확인하고자 하였다. 대상 및 방법: 1997년 3월에서 2000년 9월까지 서울대학교병원에서 ACS를 방문한 모든 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 수술 후 6개월이 경과된 환자로 INR 2.0 미만과 INR 3.0 초과가 한 번 이상 있는 환자 866명(5,304회 방문)을 대상으로 치료 범위를 벗어난 INR의 가능한 모든 원인들을 환자 방문 때마다 분석하였다. 성별, 연령, ACS 상담을 받은 기간 및 warfarin 치료 기간과 복용불이행과의 상관성은 단변수 분석으로 확인하였다. 결과: 비치료범위의 INR의 원인은 다음과 같았다: 부적절한 용량 조절(21%), 복용불이행(13%), 약물-약물/한약 상호작용(12%), 식이의 변화(7%), 확인불가(42%). 낮은 연령, 짧은 ACS 상담 기간, 장기간의 warfarin 치료가 복용불이행과 관련이 있었다. 결론: 이 연구에서 복용불이행, 약물과 식이의 상호작용이 비치료범위의 INR의 중요한 요인임이 확인되었다. 낮은 연령과 장기간의 warfarin 치료 기간이 복용불이행과 상관성이 있었던 반면 ACS 등록된 기간이 길수록 warfarin에 대한 치료 순응도가 높아졌다.

- 중심 단어 : 1. 항응고제
2. 혈액응고
3. 인공심장판막

Appendix 1. Definition of terminology

1. **원인불명:** 뚜렷한 이유없이 INR이 변동된 경우
 2. **용량조절 중:** 용량조절 중으로 INR이 치료범위에 도달하지 못한 경우 및 용량이 과하여 치료범위 이상으로 벗어난 경우
 3. **복약불이행(Noncompliance)**
 - skip: 단순히 잊어버린 경우나 잊어버린 이유가 불명확한 경우
 - 용량을 잘못 복용한 경우: 환자의 이해 부족으로 용량을 잘못 복용한 경우(2배량, 중복 복용, 5 mg과 2 mg 정제를 혼동, 번갈아(alternate) 복용을 잘못 이해), 용량변경 후 이전용량으로 복용, 환자가 임의로 조절한 경우(약 부족, 부작용 우려 등)
 - 다른 약(warfarin 대신 모양이 비슷한 다른 약, 다른 회사 warfarin 등)을 복용한 경우
 4. **부작용으로 인한 복용 중단:** 코피, 잇몸 출혈, 혈담, 하혈 등 출혈로 인해 자의로 복용 중단
 5. **약물상호작용:** warfarin과의 약물상호작용이 있다고 알려지거나 의심되는 약물 복용
 - 진료과 약물: amiodarone, propafenone 등 심혈관계약물
 - 타 진료과약물: 심혈관계 이외의 질환으로 1주 이상 장기 복용한 약물
 - 임의복용 약물: 감기약, 파스, 종합영양제 등
 6. **한약 및 건강식품:** warfarin 효과를 변하게 할 가능성이 있다고 알려진 한약 및 건강식품
한약, 쑥쑥리, 느릅나무 등 생약제제, 인삼, 녹즙, 붕어추출액, 과일, vitamin K 함유 영양제 등
 7. **식이변화**
 - 식사량 감소: 체중감소, 야채를 적게 섭취, 치아부실 등
 - 식사량 증가: 체중증가, 야채, 청국장 등 많이 섭취
 8. **질병치료 영향**
 - 치과치료 등 치료, 검사로 인한 영향
 - 질병상태(갑상선질환, 간질환, 중증 심부전, 신부전이 있는 경우, 설사, 감기, 교통사고 등)
 9. **알콜 영향: 과음, 금주 등의 영향**
 10. **기타:** Lab error, 다른 병원이나 다른 과에서 용량조절 중
 11. **복합 요인:** 2가지 이상의 요인이 복합
-