

인공심장판막 치환환자의 Warfarin 용량결정

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

Determination of Practical Dosing of Warfarin 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 objective of this study was to suggest a practical dosing guideline for 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. Patients who were at least 6 months post-valve replacement and had nontherapeutic INR value (less than 2.0 or greater than 3.0) were included. The data on 688 patients (1,782 visits) requiring dosing adjustment without any known drug or food interaction with warfarin were analyzed. The amount of adjusted dose and INR changes based on the INR at the time of the event were calculated. Aortic valve replacements (AVR) patients and mitral or double valve replacement (MVR/DVR) patients were evaluated separately. **Result:** Two methods for the warfarin dosage adjustment were suggested: Guideline I (mg-based total weekly dose (TWD) adjustment), Guideline II (percentage-based TWD adjustment). The effectiveness of Guideline I was superior to Guideline II overall in patients with both AVR and MVR/DVR. **Conclusion:** The guideline suggested in this study could be useful when the dosage adjustment of warfarin is necessary in outpatients with mechanical heart valves.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:761-772)

- Key words:**
1. Warfarin
 2. Dose response relationship, drug
 3. Heart valve prosthesis
 4. Anticoagulants

*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 2002년도 대한약학회 춘계총회 및 학술대회에서 우수포스터상을 수상하였음.

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

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

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

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

인공심장판막술을 시행받은 환자들은 합병증으로 판막 혈전증(valve thrombosis)이나 전신적인 색전(systemic embolism)이 나타날 수 있으므로 항응고약물인 warfarin을 복용하여 사망률과 유병률을 개선시키고 있다[1,2].

Warfarin은 좁은 치료역을 가진 약물로 용량-반응 면에서 개체간 차이뿐만 아니라 개체내 차이도 큰 약물이며, 다양한 약물과의 상호작용, 식이, 질병상태 등 환자의 여러 요인에 의하여 항응고효과가 변할 수 있으므로 특별히 모니터링이 필요한 약물이다[1-3]. 인공심장판막을 갖는 환자군은 warfarin에 대한 민감성이 증가되는 군이므로 효과를 최대화하고, 부작용을 최소화하기 위하여 규칙적으로 prothrombin time (PT), International Normalized Ratio (INR) 등의 혈액응고검사 모니터링이 필요하다[4].

인공심장판막 치환술을 시행받은 환자에서의 warfarin의 적정 치료범위로, 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. 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]. Warfarin의 용량 변경은 INR 값이 적정 치료범위를 벗어난 경우 시행되며, 이 때 원인을 분석하고 이전 용량의 5~20% 범위[6-9]에서 용량변경을 시행하고, 용량변경 후 1~2주 내에 PT 검사를 다시 하도록 권고하고 있다[3]. 용량 결정방법은 임상적 경험에 의하거나, Formula[10], 컴퓨터 프로그램[11,12], 노모그램에 의한 방식[6,13-15]이 이용되나 우리나라에서는 주로 임상적 경험에 의한 방법이 사용되고 있다.

서울대학교병원에서는 흉부외과에서 인공심장판막 치환술을 시행받고 평생 warfarin을 복용해야 하는 환자를 대상으로 의사와 미리 정한 프로토콜에 따라 약사가 항응고치료 상담업무를 시행하고 있다. ACS는 환자를 치료에 적극적으로 참여하도록 유도하고, 복약이행률을 향상시키며, 혈전생성 방지에 충분한 적절한 INR 치료범위를 유지

하고, warfarin으로 인한 출혈 발생 등의 부작용을 최소화하는 것을 목표로 하고 있다. INR은 치료범위 안에 있는 것이 이상적이나 목표를 벗어나게 하는 많은 요인이 있다. 이러한 요인 중 일부는 문헌을 통하여 이미 알려진 것도 있으나 한국인의 음식과 한약, 건강식품 등 외국인과는 다른 독특한 문화로 인하여 INR이 변동되는 요인이 발생하고, 용량 결정에서도 외국의 용량조절 프로토콜과는 차이를 보이므로 한국인을 대상으로 warfarin 용량 가이드라인의 필요성이 대두되었다. 이에 저자들은 인공심장판막 수술 후 warfarin 투여 중 특별한 원인 없이 INR이 치료범위를 벗어난 환자가 용량 변경이 필요할 때, 보다 정확하게 한국인에 대한 용량을 결정할 수 있는 warfarin 유지용량 조절 가이드라인을 설정하여 이를 ACS 용량설정에 활용함으로써 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 서울대학교병원에서 인공심장판막 치환술을 시행받고 6개월 이상 경과된 ACS에서 관리하고 있는 외래환자로서, INR이 치료범위를 벗어난 환자 중 용량조절 후 INR이 치료범위 내에 해당한 환자 688명(총 INR 측정 건수 1,782건)을 대상으로 하였다(Table 1). 적정 INR(therapeutic INR)은 서울대학교병원 흉부외과에서 적용하고 있는 기준으로 다음과 같이 정하였으며, 대동맥판막 치환환자를 AVR 환자군으로, 승모판막 치환환자 및 이중판막 치환환자를 MVR 환자군으로 하였다.

- AVR 환자군: 적정 INR 2.0~2.5

- MVR 환자군: 적정 INR 2.3~2.8

대상환자의 제외기준으로는 수술 후 6개월 미만 환자, 15세 미만 환자, 조직판막 환자, 삼첨판막 치환술 환자, 최근 일주일 내에 warfarin 복용을 중단한 적이 있는 환자, 약물상호작용이 가능한 약물 등을 복용한 환자였다.

2) 자료 수집

ACS follow up sheet를 통하여 warfarin 사용의 최초 적응증(primary indication for warfarin), 나이, 성별, 체중, 변경 전 용량(일주일 총투여량, total weekly dose: TWD), 변

Table 1. Demographic characteristics of patients (AVR, MVR)

Variable	No of patients (%)	
	AVR	MVR/DVR
No. of patients	151	537
Male	89 (58.9)	182 (33.9)
Female	62 (41.1)	355 (66.1)
Age (yrs)		
Mean age (yrs)	52.5	50.5
≤40	27 (17.9)	99 (18.4)
41~50	30 (19.9)	152 (28.3)
51~60	49 (32.4)	190 (35.4)
61~70	39 (25.8)	88 (16.4)
≥71	6 (4.0)	8 (1.5)
Range	23~74	21~75
Weight (kg)		
Mean	62±10.5	57.3±9
Median	60	56
Range	40~95	38~86
Years after operation		
≤1 yr	14 (9.3)	20 (3.7)
1~3 yrs	32 (21.2)	124 (23.1)
3~5 yrs	22 (14.6)	88 (16.4)
5~10 yrs	63 (41.7)	182 (33.9)
≥10 yrs	20 (13.2)	123 (22.9)
Duration of ACS		
≤1 yr	4 (2.6)	12 (2.2)
1~2 yrs	48 (31.8)	137 (25.5)
2~3 yrs	70 (46.4)	280 (52.2)
3~4 yrs	29 (19.2)	108 (20.1)
Hospitalizations	12 (7.9)	42 (7.8)

AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement; ACS=Anticoagulation service.

경 전 INR, 변경 용량(일주일 총투여량, total weekly dose: TWD), 변경 후 INR을 후향적으로 조사하였다.

3) 자료 분석 및 평가

(1) 가이드라인 설정: 환자의 최초 적응증에 따라 AVR 환자군과 MVR/DVR 환자군으로 구분하였으며, 각각의 환자군을 초기의 INR에 따라 세분하여 그룹별로 나눈 후 각 그룹별로 초기 용량과 INR을 치료 범위에 들게 하기 위한 용량을 아래의 기준에 따라 변경용량의 평균 및 표준편차

를 구하여 이를 토대로 가이드라인(I, II)을 설정하였다.

가이드라인 I 기준: 1주일 총투여량의 변화량 (mg/week)

가이드라인 II 기준: $\frac{\text{변경용량}}{\text{1주일 총 투여량}} \times 100$ (%/week)

(2) 가이드라인의 유효성 평가: 설정된 가이드라인 I, II를 기준으로 대상 환자에서의 예상 변경 후 투여량의 범위 중 가장 가까운 값과 실제 변경 후 투여량의 오차를 구하여 이 가이드라인의 유효성을 평가하였다. 또한 환자의 투여 용량에 따라 가이드라인 I과 가이드라인 II를 비교하였다.

결 과

1) AVR 환자의 유지용량 조절 가이드라인 설정

Warfarin의 항응고효과에 영향을 줄 수 있는 요인의 변화 없이 용량 조절한 총 358건에 대해서 INR 별로 구분하여 분석하였다. 대상환자의 특성은 Table 1에 요약하였다. 각 INR 그룹별로 변경전 평균 1주 용량(total weekly dose: TWD), 변경 전 평균 INR, 변경후 평균 1주 용량, 변경 후 평균 INR은 Table 2에 나타내었으며, 이 데이터를 기본으로 하여 계산한 변경용량 및 변경용량 %는 Table 3에 있다. Table 3의 결과를 바탕으로 평균과 표준편차를 고려하여 설정한 용량조절 가이드라인은 Table 4와 같다.

2) AVR 환자의 유지용량 조절 가이드라인 평가

동일한 대상환자군에서 실제 변경 후 투여량과 가이드라인에 따른 예측 투여용량의 범위를 비교하여 오차를 구하였다. 실제 변경 후 투여량이 예측 투여용량의 범위와 일치한 경우가 가이드라인 I (mg 단위를 기준으로 용량조절)의 경우는 총 358건 중 242건(67.6%)이었으며, 가이드라인 II (% 용량을 기준으로 용량조절)의 경우는 169건(47.2%)로 가이드라인 I이 유의성 있게 높았다($p < 0.05$). 또한 실제 투여량이 예측 투여용량의 0.5 mg/week, 1 mg/week의 오차 범위를 기준으로 평가한 경우에도 가이드라인 I이 각각 299건(83.5%), 340건(95%)이었으며, 가이드라인 II가 각각 265건(74%), 318건(88%)로 가이드라인 I이 우수함을 볼 수 있었다($p < 0.05$). 그러나 오차 범위 2 mg/week로 평가할 경우 두 가이드라인 사이에는 유의한 차이가 없었다(98.6% vs 98%)(Table 5).

Table 2. Adjusted and previous mean INR and warfarin dose in AVR patients

INR	No. of cases	Mean INR		Mean weekly dose of warfarin (mg)	
		Previous	Adjusted	Previous	Adjusted
< 1.50	23	1.37	2.21	34.01	37.46
1.50~1.74	88	1.64	2.32	32.45	34.61
1.75~1.99	121	1.85	2.35	32.38	33.96
2.51~2.99	26	2.86	2.35	38.29	36.97
3.00~3.49	63	3.24	2.39	34.47	32.44
3.50~3.99	22	3.66	2.39	33.97	31.05
4.00~4.99	7	4.55	2.41	34.07	30.43
≥5.00	3	5.21	2.54	35.78	30.33

AVR=Aortic valve replacement; INR=International normalized ratio.

Table 3. Adjusted weekly warfarin dose in AVR patients (mg vs %)

INR	Weekly dose change (mg)		Weekly dose change (%)	
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
< 1.50	3.44 ± 1.25	1.5~7.5	11.63 ± 6.81	5.88~30.61
1.50~1.74	2.15 ± 0.98	0.67~6.7	7.43 ± 4.40	1.64~22.50
1.75~1.99	1.59 ± 0.63	0.67~3.50	5.34 ± 2.58	1.97~14.29
2.51~2.99	-1.32 ± 0.65	-3.5~-0.5	-3.72 ± 2.06	-10~-0.84
3.00~3.49	-2.03 ± 1.13	-7~-0.58	-6.35 ± 3.75	-19.97~-1.91
3.50~3.99	-2.93 ± 1.65	-7~-1	-9.10 ± 5.04	-20~-2.38
4.00~4.99	-3.64 ± 1.63	-7~-2	-11.37 ± 4.89	-20.0~-6.10
≥5.00	-5.44 ± 2.70	-7~-2.33	-14.78 ± 6.37	-20.0~-7.68

AVR=Aortic valve replacement; INR=International normalized ratio; SD=Standard deviation.

Table 4. Guidelines for warfarin dosage adjustment in AVR patients

INR	Guideline I	Guideline II
< 1.50	Increase TWD by 3~4 mg	Increase TWD by 8~15%
1.50~1.74	Increase TWD by 2~3 mg	Increase TWD by 5~10%
1.75~1.99	Increase TWD by 1~2 mg	Increase TWD by 4~7%
2.00~2.50	No change	No change
2.51~2.99	Reduce TWD by 1~2 mg	Reduce TWD by 3~5%
3.00~3.49	Reduce TWD by 1~3 mg	Reduce TWD by 4~8%
3.50~3.99	Reduce TWD by 2~4 mg	Reduce TWD by 7~12%
4.00~4.99	Hold 1 dose, Reduce TWD by 3~4 mg	Hold 1 dose, Reduce TWD by 9~14%
≥5.00	Hold 2 dose or more, Reduce TWD by 4~7 mg	Hold 2 dose or more, Reduce TWD by 12~18%

AVR=Aortic valve replacement; INR=International normalized ratio; TWD=Total weekly dose.

Table 5. Assessment of guideline I vs guideline ilwarfarin dose in AVR patients

Error (mg)	Guideline I		Guideline II		p value
	n	Effectiveness %	n	Effectiveness %	
0	242	67.6	169	47.2	0.0001
≤0.5	299	83.5	265	74.0	0.0009
≤1	340	95.0	318	88.8	0.0013
≤2	353	98.6	351	98.0	0.2810
>2	5	1.4	7	2.0	

AVR=Aortic valve replacement.

Table 6. Comparison of dosing errors between guideline I and guideline II in AVR patients

Group	Errors (mg)	Guideline I		Guideline II		p value
		n	Effectiveness %	n	Effectiveness %	
Lower dose (<23 mg)	0	28	60.9	23	50.0	0.1492
	≤0.5	36	78.3	29	63.0	0.0548
	≤1	45	97.8	38	82.6	0.0071*
	≤2	46	100.0	45	97.8	0.1587
	>2	0	0	1	2.2	0.1587
Intermediate dose (23~43 mg)	0	174	68.0	131	51.2	0.0001
	≤0.5	217	84.8	209	81.6	0.1736
	≤1	243	94.9	238	93.0	0.1788
	≤2	253	98.8	253	98.8	Same
	>2	3	1.2	3	1.2	Same
Higher dose (>43 mg)	0	40	71.4	15	26.8	0.0001*
	≤0.5	46	82.1	27	48.2	0.0001*
	≤1	52	92.9	42	75.0	0.005*
	≤2	54	96.4	54	96.4	Same
	>2	2	3.6	2	3.6	Same

*p<0.05 level; AVR=Aortic valve replacement.

Table 6은 1주 총투여량에 따른 가이드라인의 유효성을 비교한 결과이다. AVR 대상환자군의 평균 1주 총투여량은 33±10 mg이었으며, 이에 따라 저용량, 중간용량, 고용량 그룹을 각각 23 mg 미만, 23~43 mg, 43 mg 초과로 나누어 가이드라인 I과 가이드라인 II의 유효성을 1 mg/week의 오차범위 이내인 경우를 비교한 결과, 중간용량에서는 94.9% vs 93.0%로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 저용량에서는 97.8% vs 82.6%, 고용량의 경우에는 92.9% vs 75.0%로 가이드라인 I이 더 우수한 것을 확인할 수 있었

다(p<0.01).

Fig. 1은 환자 별로 실제 투여량과 가이드라인 I으로 설정된 투여량 간의 오차를 plot 한 결과이고, Fig. 2는 가이드라인 II의 결과로 가이드라인 I이 1 mg/week의 오차범위 내의 환자수가 많음을 알 수 있었다.

3) MVR 환자의 유지용량 조절 가이드라인 설정

Warfarin의 항응고효과에 영향을 줄 수 있는 요인의 변화 없이 용량 조절한 총 1,399건에 대해서 INR 별로 구분

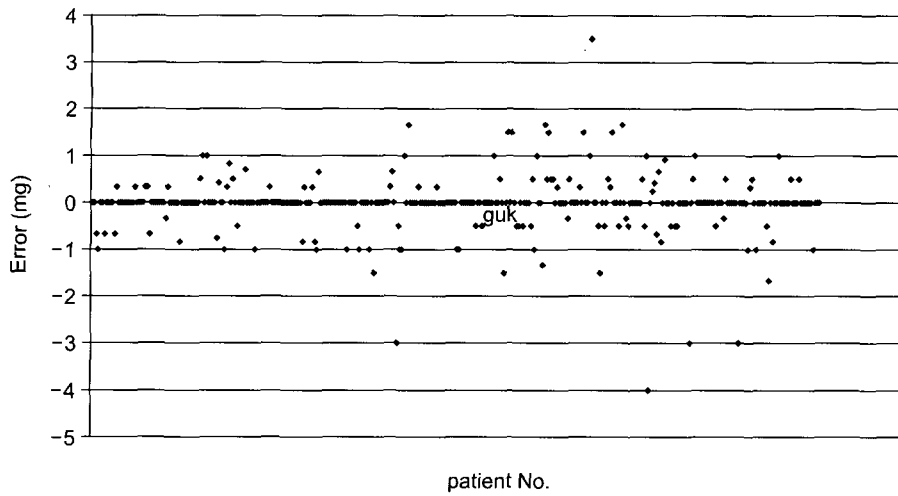


Fig. 1. Distribution of errors caused by Guideline I in aortic valve replacement (AVR) patients.

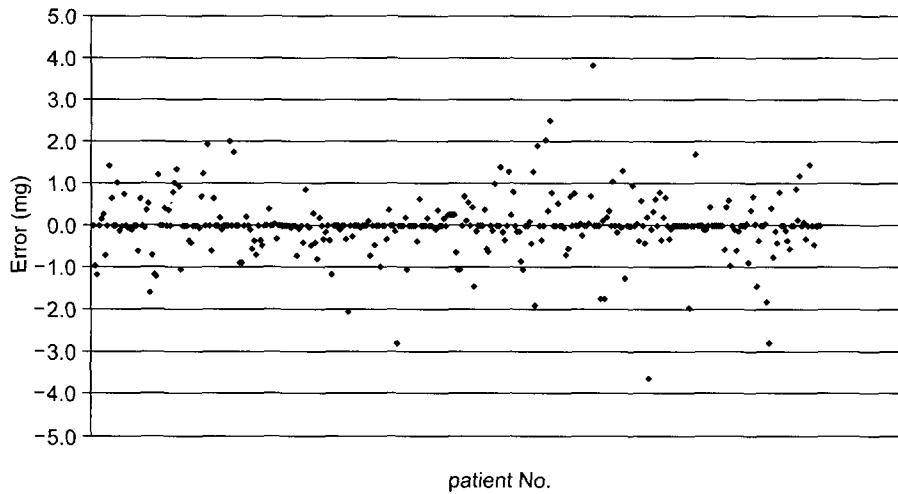


Fig. 2. Distribution of errors caused by Guideline II in aortic valve replacement (AVR) patients.

Table 7. Adjusted and previous mean INR and warfarin dose in MVR patients

INR	No. of cases	Mean INR		Mean weekly warfarin dose (mg)	
		Previous	Adjusted	Previous	Adjusted
< 1.50	59	1.39	2.35	33.56	36.83
1.50~1.74	262	1.64	2.38	33.16	35.64
1.75~2.25	538	1.91	2.40	35.17	36.94
2.85~3.49	304	3.23	2.47	35.81	34.13
3.50~3.99	113	3.72	2.53	36.15	33.83
4.00~4.49	70	4.21	2.49	35.53	32.70
4.50~4.99	23	4.72	2.50	31.48	27.42
≥ 5.00	30	5.53	2.39	36.85	31.42

MVR=Mitral valve replacement; INR=International normalized ratio.

Table 8. Adjusted weekly warfarin dose in MVR patients (mg vs %)

INR	Weekly dose change (mg)		Weekly dose change (%)	
	Mean ± SD*	Range	Mean ± SD	Range
< 1.50	3.44 ± 1.69	0.5 ~ 10.5	11.73 ± 6.37	2.4 ~ 31.6
1.50 ~ 1.74	2.48 ± 1.12	1 ~ 7	8.38 ± 4.74	1.8 ~ 33.3
1.75 ~ 2.25	1.77 ± 0.81	0.33 ~ 7	5.61 ± 3.39	0.9 ~ 25.0
2.85 ~ 3.49	-1.64 ± 0.73	-5 ~ -0.5	-4.98 ± 2.54	-19.2 ~ -0.95
3.50 ~ 3.99	-2.28 ± 0.99	-7 ~ -0.5	-7.00 ± 3.71	-23.8 ~ -1.8
4.00 ~ 4.49	-2.83 ± 1.25	-7 ~ -0.6	-8.51 ± 4.06	-20 ~ -2.5
4.50 ~ 4.99	-4.06 ± 2.14	-11 ~ -1.5	-13.43 ± 6.06	-28.2 ~ -6.3
≥ 5.00	-5.43 ± 2.31	-12.8 ~ -2	-14.83 ± 4.96	-28.2 ~ -6.8

MVR=Mitral valve replacement; SD=Standard deviation.

Table 9. Guidelines for warfarin dosage adjustment in MVR patients

INR	Guideline I	Guideline II
< 1.50	Increase TWD by 3~4 mg	Increase TWD by 9~15%
1.50~1.74	Increase TWD by 2~3 mg	Increase TWD by 5~10%
1.75~2.25	Increase TWD by 1~2 mg	Increase TWD by 4~7%
2.26~2.84	No change	No change
2.85~3.49	Reduce TWD by 1~2 mg	Reduce TWD by 4~6%
3.50~3.99	Reduce TWD by 2~3 mg	Reduce TWD by 5~9%
4.00~4.50	Hold 1 dose, Reduce TWD by 2~3 mg	Hold 1 dose, Reduce TWD by 6~11%
4.50~4.99	Hold 1 dose, Reduce TWD by 3~5 mg	Hold 1 dose, Reduce TWD by 10~16%
≥ 5.00	Hold 2 dose or more, Reduce TWD by 4~7 mg	Hold 2 dose or more, Reduce TWD by 12~17%

MVR=Mitral valve replacement; INR=International normalized ratio; TWD=Total weekly dose.

하여 분석하였으며, 대상환자의 환자 특성은 Table 1에 요약 하였다. 각 INR 그룹별로 변경전 평균 1주 용량(total weekly dose: TWD), 변경 전 평균 INR, 변경후 평균 1주 용량, 변경 후 평균 INR은 Table 7에 정리되었으며, 이 데이터를 기본으로 하여 계산한 변경용량 및 변경용량 %는 Table 8에 정리하였다. Table 8의 결과를 바탕으로 평균과 표준편차를 고려하여 설정한 용량조절 가이드라인은 Table 9와 같다.

4) MVR 환자의 유지용량 조절 가이드라인 평가

동일한 대상환자군에서 실제 변경 후 투여량과 가이드라인에 따른 예측 투여용량의 범위를 비교하여 오차를 구

하였을 때 실제 변경 후 투여량이 예측 투여용량의 범위와 일치한 경우는 가이드라인 I으로 용량조절 한 경우가 총 1,424건 중 854건(61.0%)이었으며, % 용량을 기준으로 한 경우가 579건(41.4%)이었다. 실제 투여량이 예측 투여용량의 0.5 mg/week, 1 mg/week의 오차 범위 이내인 경우가 mg 단위를 기준으로 한 경우는 각각 1,176건(84.1%), 1,298건(92.8%)이었으며, % 용량을 기준으로 한 경우는 각각 1,015건(72.6%), 1,225건(87.6%)이었다(Table 10). Table 11은 1주 총투여량에 따른 가이드라인의 유효성을 비교한 결과이다. MVR 대상환자군의 평균 1주 총투여량은 35 ± 12 mg이었으며, 이에 따라 저용량, 중간용량, 고용량 그룹을 각각 23 mg 미만, 23~43 mg, 43 mg 초과로 나누어 가

Table 10. Assessment of guideline I vs guideline II warfarin dose in MVR patients

Error (mg)	Guideline I		Guideline II		p value
	n	Effectiveness %	n	Effectiveness %	
0	854	61.0	579	41.4	0.0001
≤0.5	1176	84.1	1015	72.6	0.0001
≤1	1298	92.8	1225	87.6	0.0001
≤2	1375	98.3	1358	97.1	0.0166
>2	24	1.7	41	2.9	0.0166

MVR=Mitral valve replacement.

Table 11. Comparison of dosing errors between guideline I and guideline II in MVR patients

Group	Errors (mg)	Guideline I		Guideline II		p value
		n	Effectiveness %	n	Effectiveness %	
Lower dose (<23 mg)	0	102	60.9	53	31.5	0.0001*
	≤0.5	140	83.3	108	64.3	0.0001*
	≤1	154	91.7	133	79.2	0.0006*
	≤2	165	98.2	160	95.2	0.063
	>2	3	1.8	8	4.8	0.063
Intermediate dose (23-47 mg)	0	656	63.1	468	45.0	0.0001*
	≤0.5	877	84.4	814	78.3	0.0002*
	≤1	979	94.2	944	90.9	0.0018*
	≤2	1032	99.3	1022	98.4	0.0202*
	>2	7	0.7	17	1.6	0.0202*
Higher dose (>47 mg)	0	96	50.0	64	33.3	0.0005*
	≤0.5	158	82.3	100	52.1	0.0001*
	≤1	173	90.1	151	78.6	0.0010*
	≤2	187	97.4	178	92.7	0.0170*
	>2	5	2.6	14	7.3	0.0170*

*p<0.05 level; MVR=Mitral valve replacement.

이드라인 I과 가이드라인 II의 유효성을 1 mg/week의 오차 범위 이내인 경우를 비교한 결과, 저용량에서는 91.7% vs 79.2%, 중간용량에서는 94.2% vs 90.9%, 고용량의 경우에는 90.1% vs 78.6%로 용량과 관계없이 유의하게 가이드라인 I이 더 우수한 것을 확인할 수 있었다(p<0.01).

Fig. 3은 환자 별로 실제 투여량과 가이드라인 I으로 설정된 투여량 간의 오차를 plot 한 결과이고, Fig. 4은 가이드라인 II의 결과로 가이드라인 I과 가이드라인 II는 1

mg/week의 오차범위 내에서 환자수의 차이가 없음을 알 수 있었다.

고 찰

이 연구에서는 인공심장판막 치환술을 받은 환자의 적정 INR(therapeutic INR)을 서울대학교병원 흉부외과에서 경험적으로 적용하고 있는 기준으로 AVR 환자군은 2.0~

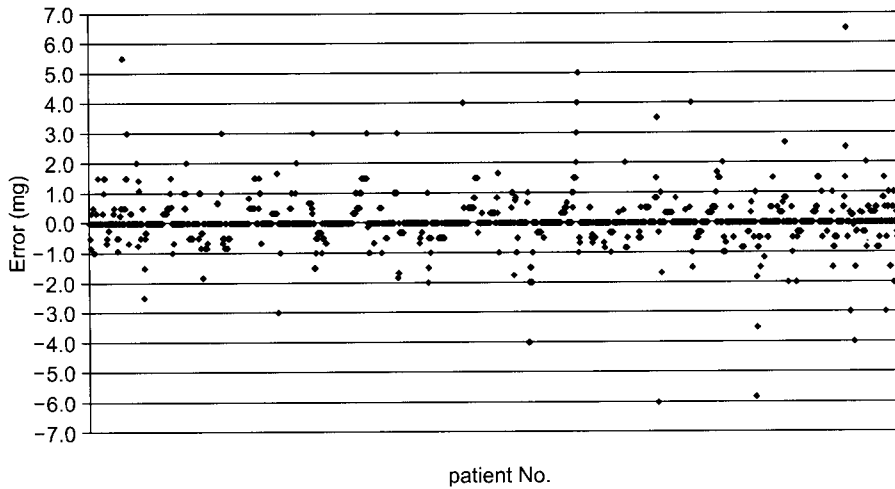


Fig. 3. Distribution of errors caused by Guideline I in mitral valve replacement (MVR) patients.

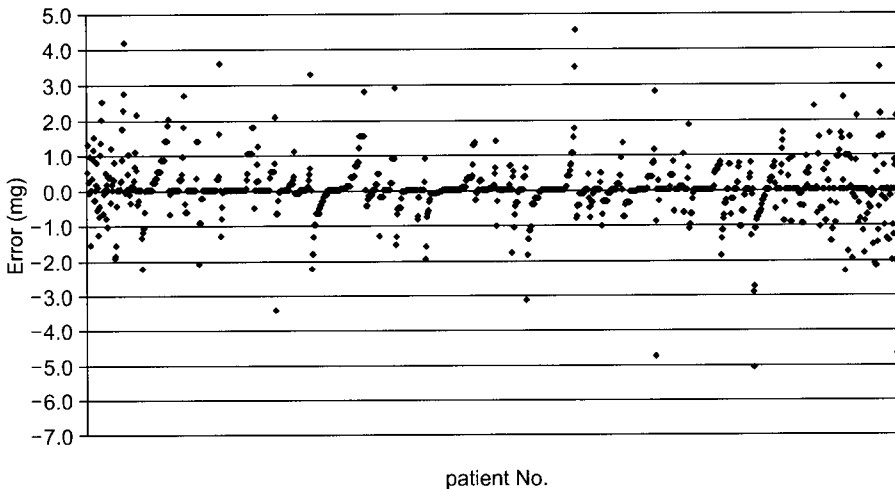


Fig. 4. Distribution of errors caused by Guideline II in mitral valve replacement (MVR) patients.

2.5, MVR 환자군은 2.3~2.8로 설정하였다. 인공심장판막 치환술 환자에서의 적정 INR은 미국 ACCP 에서는 AVR 2.0~3.0, 고위험군인 MVR 및 DVR은 2.5~3.5이라 하였고 [2], 영국의 BCSH(British Committee for Standards in Hematology)는 INR 3.5로 하였으나 판막 위치나 나이를 고려한 결정이 필요하다는 지침을 정하였다[16]. 우리나라의 경우 김종환 등[17]은 썬트쥬드판막으로 심장판막을 치환한 후 warfarin을 투여받는 환자의 적정 INR을 1.5~2.5로 설정하고 평가한 결과, 대동맥판 치환인 경우는 낮은 강도의 치료적 목표범위가 적절하였지만, 승모판을 치환한 환자에서 특히 심방세동을 동반할 때에는 보다 높은 INR 2.0~3.0을 치료적 목표범위로 하는 임상적 결과의 축적이 필요하다고 보고한 바 있다.

Warfarin 용량 결정방법으로는 임상적인 경험에 의한 방법, formula, 컴퓨터 프로그램에 의한 방법, 노모그램에 의한 방법 등이 제시되고 있다. Formula에 의한 방법은[10] 특별한 장점이 없는 것으로 평가되었고, 컴퓨터 프로그램은[11,12] 환자의 특수성을 고려하지 않았으므로 8~26%의 오차가 있음이 제시되고 있다. 제시된 warfarin 용량 결정방법이 대부분 광범위한 적응증과 서양인을 대상으로 하였고, 이는 인종, 식이습관, 한국인의 독특한 문화 등의 차이로 인해 국내 인공심장판막 치환술을 받은 환자에게 적용하기에 한계가 있어 현재는 ACS 담당 약사의 임상적, 경험적 방법에 의해 용량을 조절하고 있다. 임상적 경험에 의한 용량결정 중 ACS 담당약사간의 개인적인 오차를 감소시키기 위해 주 대상환자에게 적용할 수 있는 적절한

프로토콜의 확립의 필요성이 대두되어 이 연구에서 인공심장판막 치환술을 받은 외래환자에서의 유지용량 조절 가이드라인을 설정하고자 하였다.

인공심장판막 치환술을 받은 경우에 혈전색전의 합병증을 예방하기 위해 수술 직후부터 warfarin 복용을 시작하여 평생 복용하게 된다. 수술 직후의 warfarin 용량조절에 있어서는 이 연구에 앞서 시행한 '인공심장판막 치환술 후 초기 warfarin 용량조절 가이드라인'에서는 한국인 인공심장판막 치환술 후 warfarin에 대한 초기 민감도, 유지용량에 영향을 주는 요인 분석 결과, baseline INR 1.35 이상, 수술 후 혈청 알부민 농도 <3.0 g/dL, amiodarone 등과 같이 warfarin의 효과를 상승시킬 수 있는 약물을 병용투여하는 경우에는 3 mg 이하의 저용량으로 투여하고, 이들 환자를 제외하고는 5 mg으로 투여를 시작할 것을 권장하였고, 제4일 측정된 INR을 근거로 유지용량을 예측하는 프로토콜을 제시하였다[18].

이번 연구에서는 수술 후 6개월이 경과한 환자만을 대상으로 하였는데 이는 이 연구에 앞서 시행한 급속판막교체술후 초기 6개월간 warfarin 유지용량 변화와 이에 미치는 요인 분석에서 인공심장판막 치환술 환자들의 warfarin 용량 변화는 퇴원 6개월 후의 용량이 퇴원시 용량보다 52% 증가함과 항응고치료가 안정화되기까지는 약 6개월 정도가 필요하며, 특히 처음 3개월간은 follow-up 빈도 및 용량증가 폭이 더욱 두드러진다는 결과[19]를 근거로 하였다.

외국에서 제시된 대부분의 프로토콜은 목표 INR과 측정된 INR에 따라 1주 총투여량의 %를 기준으로 용량을 증량하거나 감량하는 방법을 제시하였다. 대부분의 경우 1주 총투여량의 5~20%로 넓은 범위의 용량 조절하도록 권고하고 있으나, 실제 임상에서는 이러한 용량조절 방법보다는 1주 총투여량의 변화량인 mg 단위로 용량을 조절하고 있다.

이 연구에서는 적정 INR 범위에 따라 세분화하여 AVR 군과 MVR 군으로 나누었으며, 용량조절 가이드라인을 1주 총투여량의 변화량을 기준으로 하는 방법과 1주 총투여량의 %를 기준으로 하는 방법을 모두 제시하였다. 1주 총투여량의 변화량을 기준으로 하는 방법은 Lynn의 연구에서도 제시된 바 있다.

Lynn[20]은 warfarin 유지용량의 실제적인 변경 방법으로 1주 총투여량의 변화량을 mg(mg/week)을 기준으로 하는 방법과 1주 총투여량의 약 10%를 추가 또는 감량하는 '10% Rule of thumb'을 제시하였다. 그러나 노인환자에서

1 mg/day 복용시 10% 적용은 변화가 심하므로 5%만 변화시키는 것이 합리적이라고 하였다. 반면에 10 mg/day 복용시에는 10%로는 계속하여 치료범위에 도달하지 못하므로(persistent subtherapeutic) 20% 증량이 필요하다고 하였다.

인공심장판막 치환술 외래환자에서의 ACS 시행에 있어서 INR이 적정 범위에 들지 않을 경우 그 원인을 찾고, 원인이 없을 경우 가이드라인에 따라 용량조절하는 것이 필요하다[3,21,22]. 이 연구에서 조사된 원인으로는 복용불이행, 약물, 한약 및 건강식품에 의한 약물상호작용, 식이변화, 치과치료 중이거나, 음주 영향, 환자가 가지고 있는 질환에 의한 영향 등으로 나타났으며, 뚜렷한 이유 없이 INR이 치료범위를 벗어난 경우에 한하여 적용될 수 있는 용량 가이드라인을 제시하였다.

동일한 대상환자군에서 실제 변경 후 투여량과 가이드라인에 따른 예측 투여용량의 범위를 비교하여 오차를 구한 결과 AVR, MVR군 모두 가이드라인 I (mg 단위를 기준으로 용량조절)의 경우가 우수한 것으로 나타났으나, 오차 범위가 커질 경우에는 유의한 차이가 없으므로 필요에 따라 가이드라인 I과 II를 각각 사용할 수 있다. 이 연구에서 제시된 용량 가이드라인은 뚜렷한 이유 없이 INR이 치료범위를 벗어난 경우에 한하여 적용될 수 있는 용량 가이드라인이므로 warfarin과 상호작용을 나타내는 약물과 병용투여 시에는 별도의 용량 가이드라인이 필요하며, 일부 환자의 경우에는 예측 용량을 벗어 날 수 있는 가능성이 있으므로 용량변경 후에는 적어도 2주 이내에 PT 측정이 필요하다[3].

INR이 6이상 (ACCP 기준 INR >5)으로 상승된 경우 출혈의 위험성이 급격하게 증가된다. 뚜렷한 이유없이 INR이 6 이상일 때는 담당의사에게 진료를 받도록 권유하고 있으며, INR을 낮추는 원칙은 출혈증상 여부에 따라 warfarin을 중단하거나, Vitamin K1 내복약 또는 주사약의 투여, fresh-frozen plasma와 같은 응고인자를 투여한다[23, 24].

이번 연구에서는 INR 측정시기에 대해서는 조사하지 않았으나 용량 조절을 시행한 경우 여러 문헌에서 권고하고 있는 바와 같이 1~2 주 후에 재측정해야 하며, 용량조절을 하지 않은 경우에도 매 4~6주마다 모니터링하여야 하고 환자의 건강상태의 변화, 약물상호작용이 있다고 알려진 새로운 약을 병용할 때 더욱 자주 혈액응고검사가 필요하다[3].

결 론

인공심장판막 치환술을 시행받은 후, 약사가 주관하고 있는 ACS실에서 관리하고 있는 외래환자 중 INR이 치료 범위 2.0~3.0을 벗어난 환자를 대상으로 warfarin의 용량 변경시 필요한 유지용량 조절 가이드라인을 설정하고, 유효성을 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대동맥판막 치환술(AVR)환자와 승모판막 치환술(MVR) 및 이중판막 치환술(DVR) 환자의 warfarin 용량조절 가이드라인을 INR 별로 세분하여 1주일 총 투여용량의 변화량(mg/week)을 기준으로 한 가이드라인 I과 1주일 총 투여량의 % 변경 용량을 기준으로 한 가이드라인 II를 제시하였다.

2. 가이드라인 I과 가이드라인 II의 유효성을 평가한 결과 가이드라인 I이 AVR 환자군과 MVR 환자군 모두에서 우수한 것으로 나타났으나 실제적으로 가장 많이 적용되는 중간용량(1주당 23~43 mg)에서는 가이드라인 I, II 모두 적용 가능한 것으로 사료된다.

이 연구에서 Warfarin 용량조절 가이드라인에 대한 유효성 평가는 후향적으로 이루어 졌기 때문에 추후 설정된 가이드라인이 인공심장판막 치환술을 시행 받고 warfarin을 복용하는 환자에게 적용하는 재평가가 필요한 한계점을 가지고 있다.

참 고 문 헌

- Tiede DJ, Nishimura RA, Gastineau DA, et al. *Modern management of prosthetic valve anticoagulation*. Mayo Clin Proc 1998;73:665-80.
- Jack Hirsh. *Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range*. Chest 2001; 119:8S-21S.
- Gage BF, Fihn SD, White RH. *Management and dosing of warfarin therapy*. Am J Med 2000;109:481-8.
- Rose JP, Rihn TL, Long SF. *Warfarin sensitivity after mechanical heart valve replacement*. Pharmacotherapy 1998; 18:856-9.
- 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.
- Triplett DA. *Current recommendations for warfarin treatment, use and monitoring*. Med Clin North Am 1998;82:601-11.
- Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, Knowlton CH. *Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management*. Anticoagulation Guidelines Task Force. Ann Pharmacother 1997;31:604-15.
- Michelson AD, Bovill E, Monagle P, Andrew M. *Anti-thrombotic therapy in children*. Chest 1998;114(Suppl):748-69.
- Petty GW, Lennihan L, Mohr JP, et al. *Complications of long-term anticoagulation*. Ann Neurol 1988;23:570-4.
- Ryan PJ, Gilbert M, Rose PE. *Computer control of anticoagulant dose for therapeutic management*. Br Med J 1989; 299:1207-9.
- White RH, Zhou H, Romano P, Mungall D. *Changes in plasma warfarin levels and variations in steady-state prothrombin times*. Clin Pharmacol Ther 1995;58:588-93.
- Britt RP, James AH, Raskino CL, Thompson SG. *Factors affecting the precision of warfarin treatment*. J Clin Pathol 1992;45:1003-6.
- Fredriks DA, Coleman RW. *Nomogram for dosing warfarin at steady state*. Clin Pharm 1991;10:923-7.
- Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, et al. *Long-term patient self-management of oral anticoagulation*. Arch Intern Med 1995;155:2185-9.
- Hathaway WE, Goodnight SH. *Disorders of hemostasis and thrombosis: a clinical guide*. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1993.
- Haemostasis and thrombosis task force for the british committee for standards in haematology. Guideline, Guidelines on oral anticoagulation*: 3rd ed. Br J Haematol 1998;101: 374-87.
- Kim CW, Kim YT. *Anticoagulation in Patients with St. Jude medical prosthesis*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 31:684-91.
- Lee JY. *Prediction of warfarin maintenance dose from initial response in Korean cardiac valve surgery patients*. Thesis for the degree of Master of Science in Pharmacy at Seoul National University. 1999
- Choi SA, Jeong YM, Chung SY, et al. *Anticoagulant control in the first six months after mechanical heart valve replacement and Analysis of affecting factors*. J Korean Health-syst Pharm 2000;17: 281-5.
- Oertel LB. *Managing maintenance therapy*. In: Ansell JE, Oertel LB, Wittkowsky AK. *Managing oral anticoagulation therapy: Clinical and operation guidelines*. Gaithersburg, Maryland: An Aspen Publication, 1997:4B-2:1~4B-3:21.
- 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.
- Wieland KA. *Initiation of therapy and estimation of maintenance dose*. In: Ansell JE, Oertel LB, Wittkowsky AK. *Managing oral anticoagulation therapy: Clinical and operation guidelines*. Gaithersburg, Maryland: An Aspen Publication, 1997:4B-2:1~4B-3:21.

23. Brigden ML, Kay CLA, Graydon C, McLeod B. *Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anti-coagulation in an out-patient population.* Am J Hematol 1998;59:22-7.
24. 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.

=국문 초록=

배경: 인공심장판막 시술 후에 혈전색전증의 위험성을 감소시키기 위해서 치료범위의 INR을 유지하는 것이 중요하다. 이 연구의 목적은 약사에 의해서 운영되는 anticoagulation service (ACS)을 받는 한국 인공심장판막 외래환자에서 실제적인 용량 가이드라인을 제시하고자 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 환자의 자료를 대상으로 하였으며 이전의 INR이 안정화되었고, 복약순응도가 확인되고, warfarin과 알려진 약물 또는 상호작용이 없는 경우로 목표 INR에 도달하기 위해서 용량 조절을 필요로 한 증례(총 688명, 1,782회 방문)를 분석하였다. Warfarin 용량 조절 가이드라인을 제시하기 위해서 대동맥 판막치환술과 승모판 또는 이중판막 치환술을 받은 환자를 구별하여 각각 용량 조절 전의 INR, 평균 조절된 용량, 조절 후의 INR을 조사하였다. 결과: 이 연구에서는 1주일 총 투여량의 변화량(mg)에 근거한 warfarin 용량 조절(가이드라인 I)과 비율에 근거한 1주일 총 투여량 조절 가이드라인(가이드라인 II)을 제시하였고 가이드라인 I과 가이드라인 II의 유효성도 평가하였다. 모든 환자 군에서 가이드라인 I이 가이드라인 II보다 우수하였지만 가장 흔히 사용되는 중등도의 용량(1주 총 투여량 23~47 mg)을 투여받는 환자에서는 두 가이드라인 사이에 유의한 차이가 없었다. 결론: 이 연구에서 제시된 가이드라인은 심장판막수술을 받은 외래 환자에서의 warfarin 용량 조절에 유용할 것으로 생각된다.

- 중심 단어 : 1. 와파린
2. 용량조절
3. 인공 심장판막
4. 항응고제