

이엽성 기계 심장판막 환자에 대한 낮은 강도의 항응고제 요법의 결과에 대한 임상분석

정성철* · 김미정* · 송창민* · 김우식* · 신용철* · 김병열*

Low-intensity Oral Anticoagulation Versus High-intensity Oral Anticoagulation in Patients with Mechanical Bileaflet Prosthetic Heart Valves

Seong Cheol Jeong, M.D.*, Mi Jung Kim, M.D.*, Chang Min Song, M.D.*, Woo Shik Kim, M.D.*,
Yong Chul Shin, M.D.*, Byung Yul Kim, M.D.*

Background: All the patients with mechanical valves require warfarin therapy in order to prevent them from developing thromboembolic complications. According to the ACC/AHA practice guidelines, after AVR with bileaflet mechanical prostheses in patients with no risk factors, warfarin is indicated to achieve an INR of 2.0 to 3.0. After MVR with any mechanical valve, warfarin is indicated to achieve an INR of 2.5 to 3.5. But in our clinical experience, bleeding complications (epistaxis, hematuria, uterine bleeding, intracerebral hemorrhage etc.) frequently developed in patients who maintained their INR within this value. So, we retrospectively reviewed the patients with bileaflet mechanical heart valve prosthesis and we determined the optimal anticoagulation value. **Material and Method:** From January 1984 to February 2007, 311 patients have been followed up at a national medical center. We classified the AVR patients (n=60) into three groups as follows: an INR from 1.5 to 2.0 in Group I, an INR from 2.0 to 2.5 in Group II and an INR from 2.5 to 3.0 in Group III. We classified the MVR (n=171) and DVR (n=80) patients into four groups as follows: an INR from 1.5 to 2.0 in Group I, an INR from 2.0 to 2.5 in Group II, an INR from 2.5 to 3.0 in Group III and an INR from 3.0 to 3.5 in Group IV. We compared the groups for their thromboembolic and bleeding complications by means of the Kaplan Meier method. **Result:** In the AVR patients, 2 thromboembolic complications and 4 bleeding complications occurred and the log rank test failed to identify any statistical significance between the groups for the thromboembolic complication rate, but groups I and II had lower bleeding complication rates than did group III. Thirteen thromboembolic complication and 15 bleeding complication occurred in the MVR and DVR patients, and the log rank test also failed to identify statistical significance between the groups for the thromboembolic complication rate, but groups I and II had lower bleeding complication rates than did groups III and IV. **Conclusion:** The thromboembolic complication rate was not statistically different between groups I and II and groups III and IV, but the bleeding complication rates of groups I and II were lower than those of groups III and IV. So this outcome encouraged us to continue using our low intensive anticoagulation regime, that is, an INR of 1.5 to 2.5.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:430-438)

- Key words:**
1. Anticoagulants
 2. Mechanical heart valve
 3. Thromboembolism
 4. Hemorrhage

*국립의료원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, National Medical Center

† 위 논문은 제39차 대한흉부외과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

논문접수일 : 2008년 2월 13일, 심사통과일 : 2008년 3월 20일

책임저자 : 정성철 (100-799) 서울시 중구 을지로 6가 18-79, 국립의료원 흉부외과

(Tel) 02-2260-7178, (Fax) 02-2273-7508, E-mail: ice-bar@hanmail.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

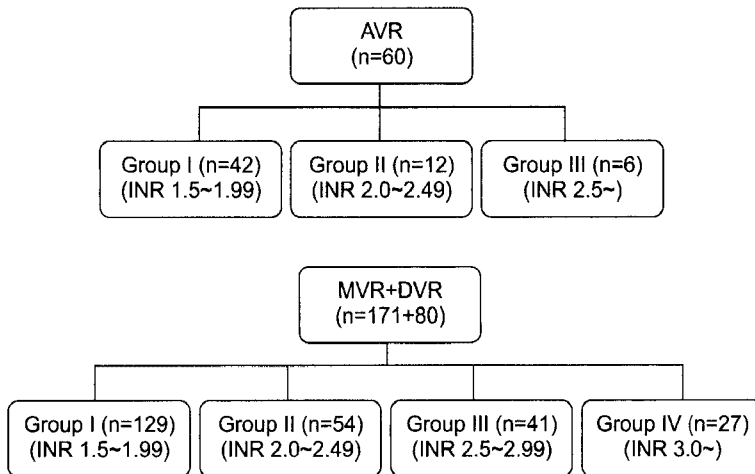


Fig. 1. Classifying into 3 groups in AVR patients and 4 groups in MVR and DVR patients. AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement; INR=International normalized ratio.

서론

기계 심장판막 대치술 후 발생하는 혈전성 합병증을 방지하기 위해 항응고제 치료로써 와파린을 환자에게 투여한다. 이때 환자에 따른 적절한 와파린 용량을 결정하기 위한 지표로서 INR을 참고하는데 2006년도 ACC/AHA guideline에서는 이엽성 기계 대동맥 판막 치환술을 받은 환자에서 심방세동, 혈전성 합병증의 기왕력, 좌심실 부전 또는 과응고 경향 등의 위험인자가 없을때 INR을 2.0에서 3.0 사이로 유지하고 위험인자가 있다면 2.5에서 3.5로 유지하길 권장하였고 이엽성 기계 승모판막이나 이중 판막 치환술을 받은 경우 2.5에서 3.5로 유지하기를 권장하였다[1]. 그러나 본원 임상 경험상 이 수치는 때때로 중요한 혹은 경한 출혈을 초래하여 실제로는 INR을 guideline보다 낮게 유지하고 있는 실정이다. 따라서 이런 이엽성 기계 판막 대치술을 받은 환자들의 INR과 합병증의 관계를 조사하였다.

대상 및 방법

1984년 1월부터 2007년 2월까지 531명의 환자에서 이엽성 기계 판막 대치술을 시행하였다. 이 환자들 중 타병원 추적관찰 중인 환자 50명(9.4%), 조기사망한 환자 21명(4.0%), 항응고제와 관련은 없지만 심장과 관련된 만기사망 61명(11.5%)(심인성 쇼크 2명(3.3%), 심부전 54명(88.5%), 급성 심근경색 5명(8.2%)), 심장과 관련없는 만기사망 5명(0.9%), 사인이 부정확한 만기사망 15명(2.8%), 추적 관찰 탈락된 환자 68명(12.8%)을 제외한 311명(58.6%)의 환자를 대상으로 의무기록을 토대로 후향적으로 조사하였다. 대

동맥 판막 치환술은 60명, 승모판막 치환술은 171명, 이중 판막 치환술은 80명에서 시행되었다.

이 환자들의 INR은 추적 기간동안 시행한 모든 INR 수치에 대한 평균을 내어 구하였고 합병증이 발생한 환자들에 대해서는 그 시점에서의 INR을 구하였다. 환자 1명의 평균 INR 검사횟수는 41.5±30.9회였다. 대동맥 판막 치환술을 받은 60명의 환자들 중 INR에 따라 분류를 하였는데 INR이 1.5~2.0을 1군(Group I, 42명), 2.0~2.5를 2군(Group II, 12명), 2.5 이상을 3군(Group III, 6명)으로 나누고 승모 판막 치환술을 받은 171명의 환자와 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환한 환자들 80명은 합쳐서 INR에 따라 1.5~2.0을 1군(Group I, 129명), 2.0~2.5를 2군(Group II, 54명), 2.5~3.0을 3군(Group III, 41명), 3.0 이상을 4군(Group IV, 27명)의 네 군으로 나누어(Fig. 1) 각 군 간 혈전성 합병증과 출혈성 합병증이 발생하지 않을 확률을 카플란 마이어 생존함수에서 Log-rank test를 이용하여 비교하였다. 추적기간의 종점은 혈전성 합병증과 주요 출혈성 합병증의 발생한 시점으로 하였고 혈전성 합병증은 뇌혈관의 색전으로 부분적인 운동기능약화, 시각의 손실, 또는 언어장애의 신경학적 합병증이 발생하고 동시에 뇌단층촬영상 출혈의 증거가 없을 때 뇌혈관 합병증으로 정의하였고 또한 심장투시촬영상 대치된 기계판막의 판엽움직임의 각도가 제한되어 있고 수술적으로 혈전이 관찰되었거나 혈전용해제로 치료된 경우 판막혈전증으로 정의하였다. 말초혈관의 색전증은 발생하지 않았다. 출혈성 합병증의 경우 뇌단층촬영상 보이는 경우 또는 수혈이나 입원 치료가 필요한 위장관 출혈이나 말초 혈종이라고 정의하였다. 대동맥 판막이 치환된 환자들의 나이는 각 군에 따라 평균 44.6세, 46.1세, 49.0세였고 INR 중앙값이 그룹에

Table 1. AVR patient characteristics

Characteristics	Group I (n=42)	Group II (n=12)	Group III (n=6)
Mean age±SD (years)	44.6±15.0	46.1±15.5	49.0±13.5
Male : Female	26 : 16	4 : 8	6 : 0
Follow up months (Min~Max)	66.8 (1.0~173.9)	66.3 (1.5~167.0)	77 (3.93~137.1)
INR	1.67 (1.5~1.99)	2.23 (2.04~2.38)	2.79 (2.5~3.09)
Valve type			
St. Jude Medical	17 (40.5%)	8 (66.7%)	3 (50.0%)
Carbomedics	19 (45.2%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)
ON-X	5 (11.9%)	1 (8.3%)	2 (33.3%)
Baxter Mira	1 (2.4%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Cardiac rhythm			
Regular sinus	39 (92.9%)	11 (91.7%)	5 (83.3%)
Atrial fibrillation/flutter	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (16.7%)
Pacemaker	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Aspirin (100 mg/daily)	12 (28.6%)	4 (33.3%)	2 (33.3%)

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

Table 2. MVR and DVR patient characteristics

Characteristics	Group I (n=129)	Group II (n=54)	Group III (n=41)	Group IV (n=27)
Mean age±SD (years)	43.9±12.3	43.8±12.4	43±12.3	44±12.4
Male : Female	51 : 78	17 : 37	14 : 27	8 : 19
Follow up months (Min~Max)	64 (1.7~230)	76.2 (2.83~222)	151 (30.5~229)	131 (5.5~170)
INR	1.69 (1.5~1.99)	2.23 (2~2.49)	2.7 (2.51~2.95)	3.2 (3.05~4.67)
Valve type				
St. Jude Medical	56 (43.4%)	27 (50.0%)	13 (31.7%)	10 (37.0%)
Carbomedics	59 (45.7%)	22 (40.7%)	25 (70.0%)	16 (59.3%)
ON-X	8 (6.2%)	4 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Baxter Mira	6 (4.7%)	1 (1.9%)	3 (7.3%)	1 (3.7%)
Cardiac rhythm				
Regular sinus	48 (37.2%)	16 (29.6%)	13 (31.7%)	12 (44.4%)
Atrial fibrillation/flutter	76 (60.0%)	37 (68.5%)	24 (58.5%)	15 (55.6%)
Pacemaker	5 (3.9%)	1 (1.9%)	4 (9.8%)	1 (3.7%)
Aspirin (100 mg/daily)	60 (46.5%)	26 (48.1%)	26 (63.4%)	23 (85.1%)

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

따라 각각 1.67, 2.23, 2.79이었고 판막의 종류는 St. Jude Medical이 40.5~66.7%, Carbomedics가 16.7~45.2%로 대부분을 차지하였다. 심장리듬은 83.3~92.9%로 대부분이 동성리듬이었고 아스피린(aspirin)은 약 30% (28.6~33.3%) 정도의 환자에서 투여하였다(Table 1). 승모판막 단독과 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자들의 나이는 각군에 따라 평균 43.9세, 43.8세, 43.0세, 44.0세였고 INR 중앙값이 그룹에 따라 각각 1.69, 2.23, 2.7, 3.2이었다.

판막의 종류는 역시 St. Jude Medical과 Carbomedics가 대부분을 차지하였다. 심장리듬은 55.6~68.5%로 대부분이 심방세동이나 심방조동이었고 아스피린(aspirin)은 약 46.5~85.1%의 환자에서 투여하였다(Table 2). 항응고제 요법의 낮은 강도라고 생각되는 1군과 2군의 환자들만 분리하여 INR 1.5부터 0.1간격으로 환자수의 분포를 보았을 때 모든 구간에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 오히려 1.5에 가까운 환자의 수가 수치상으로 많은 분

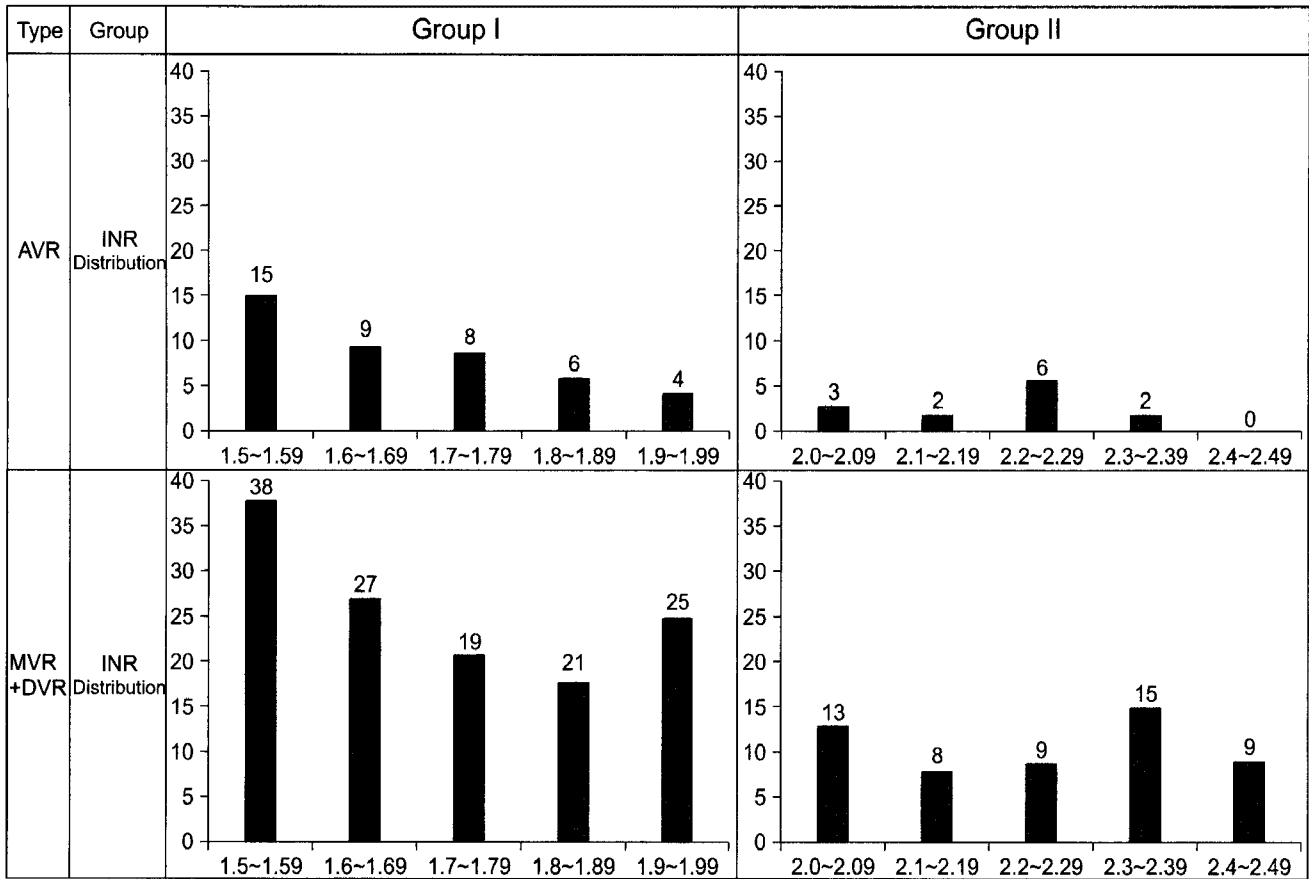


Fig. 2. INR distribution of Group I & Group II. AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement; INR=International normalized ratio.

포를 보였다(Fig. 2).

결 과

1) 혈전성 합병증

대동맥 판막을 치환한 환자 60명 중 후유증을 남긴 뇌혈관 합병증의 경우 1군에서 만 2명이 발생하여 4.8% (2/42)의 비율을 보였고 승모판막 단독과 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자 251명 중 후유증을 남긴 뇌혈관 합병증과 판막 혈전증이 발생한 수는 1군에서 각각 4명과 2명으로 4.7% (6/129), 2군에서 각각 4명과 1명으로 9.3% (5/54)가 발생하였고 3군과 4군에서는 후유증을 남긴 뇌혈관 합병증만 1명씩(3군 2.4%, 4군 3.7%) 발생하였다(Table 3).

이를 Kaplan-Meier 생존도표로 나타내면 Fig. 3과 같고 대동맥 판막을 치환한 환자에서 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 승모판막 단독과 승모판막

과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자에서도 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

2) 출혈성 합병증

대동맥 판막을 치환한 환자 60명 중 뇌출혈의 경우 1군에서는 발생하지 않았지만 2군에서 1명으로 8.3% (1/12)가 발생하였고 3군에서는 뇌출혈 1명과 위장관 출혈 1명으로 33.3% (2/6)가 발생하였다. 승모판막 단독과 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자 251명 중 1군에서 뇌출혈 1명, 위장관출혈 1명으로 1.6%, 2군에서 위장관 출혈 1명으로 1.9% (1/54)가 발생하였고 3군에서는 뇌출혈 3명, 위장관출혈 2명, 우측 경골주위 혈종 1명으로 14.6% (6/41), 4군에서 뇌출혈 2명, 복강내 혈종 1명으로 11.1% (3/27)가 발생하였다(Table 4).

이를 Kaplan-Meier 생존도표로 나타내면 Fig. 4와 같고 대동맥 판막을 치환한 환자에서 1군과 3군, 2군과 3군 간에 통계적으로 유의하게 1군과 2군에서 출혈성 합병증이

Table 3. Thromboembolic complication rate

Characteristics	AVR (n=60)			MVR+DVR (n=251)			
	Group I n=42	Group II n=12	Group III n=6	Group I n=129	Group II n=54	Group III n=41	Group IV n=27
Cerebral with sequelae	2	0	0	4	4	1	1
Valve thrombosis	0	0	0	2	1	0	0
Rate	4.8%	0%	0%	4.7%	9.3%	2.4%	3.7%

AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement.

Table 4. Bleeding complication rate

Characteristics	AVR (n=60)			MVR+DVR (n=251)			
	Group I n=42	Group II n=12	Group III n=6	Group I n=129	Group II n=54	Group III n=41	Group IV n=27
Intracranial	0	1	1	1	0	3	2
Gastrointestinal	0	0	1	1	1	2	0
Hematoma	0	0	0	0	0	1	1
Rate	0%	8.3%	33.3%	1.6%	1.9%	14.6%	11.1%

AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement.

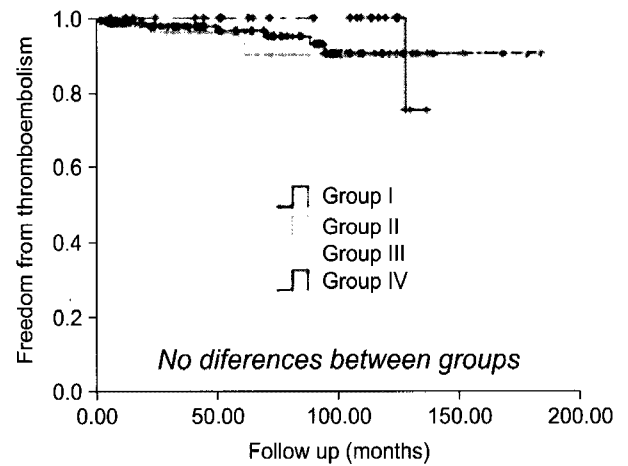
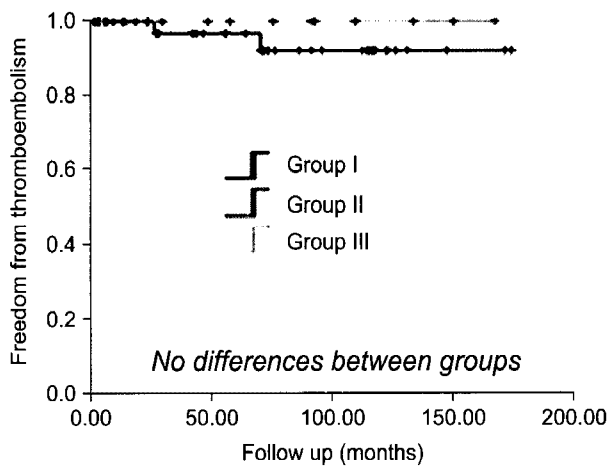


Fig. 3. Freedom from thromboembolism.

적게 발생하였고 1군과 2군 간에는 차이를 보이지 않았다. 승모판막 단독과 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자에서는 1군이 3군과 4군보다 2군이 4군보다 더 낮은 출혈성 합병증의 발생률을 보였으나 1군과 2군 간, 2군과 3군 간에는 차이를 보이지 않았다.

3) 아스피린의 사용유무에 따른 합병증 비교

항응고제 요법의 낮은 강도라고 생각되는 1군과 2군의 환자들 중에서 아스피린의 복용유무에 따른 합병증의 발생빈도를 보면 대동맥 판막을 치환한 환자에서는 혈전성 합병증에 있어서 카플란 마이어 생존함수에서 Log-rank test를 이용하여 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이

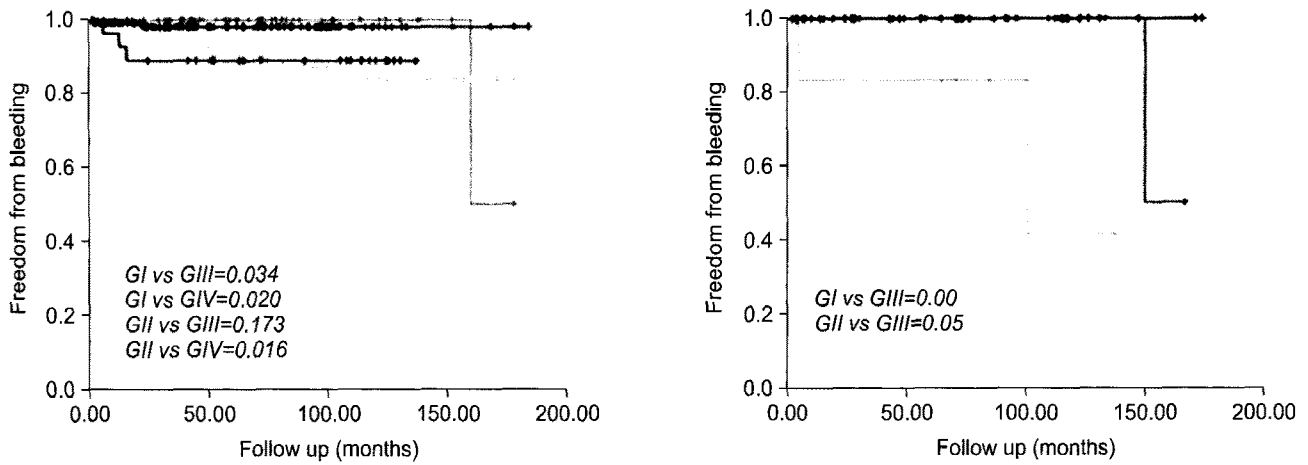


Fig. 4. Freedom from bleeding complication.

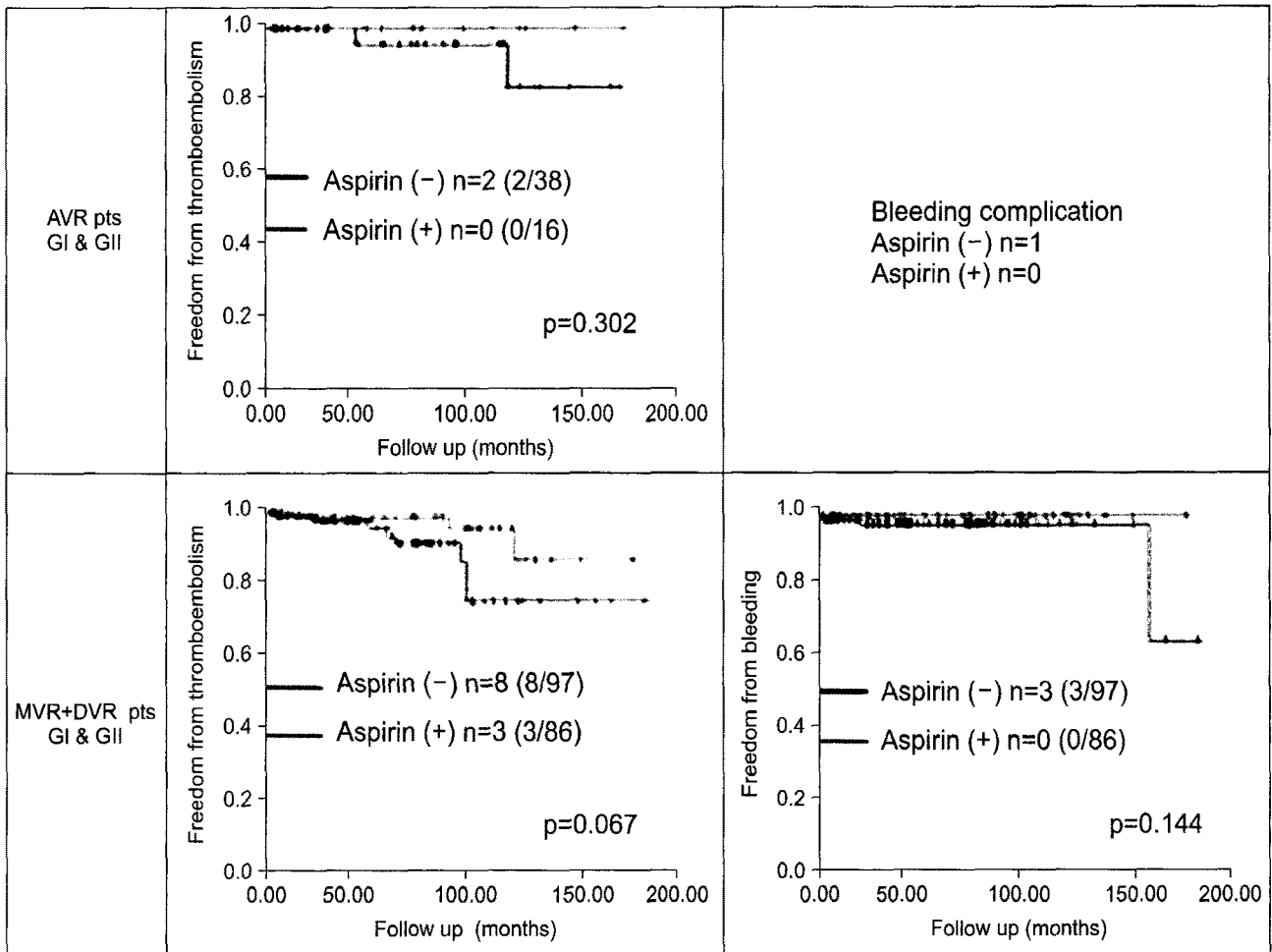


Fig. 5. Comparison of Aspirin taking patients in Group I & II. AVR=Aortic valve replacement; MVR=Mitral valve replacement; DVR=Double valve replacement.

지 않았고 출혈성 합병증에 있어서는 아스피린을 복용한 환자가 전체 12명 중 4명이었고 이중 복용한 환자에서 출

혈성 합병증이 발생하지 않았으나 복용하지 않는 환자에서 1명이 발생하였고 전체 환자수가 적어 통계적인 의미

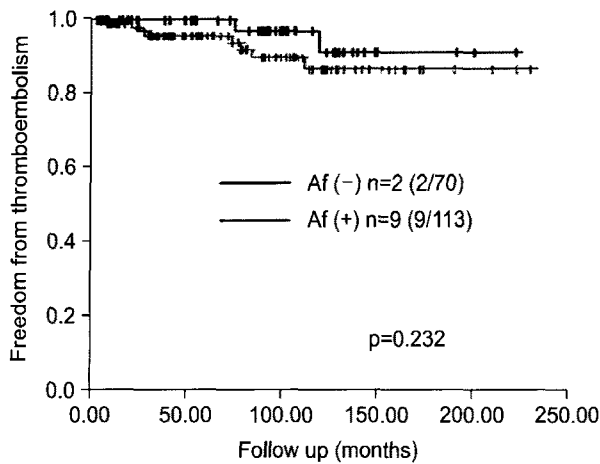


Fig. 6. Freedom from thromboembolism in MVR and DVR patients with Af or not. Af=Atrial fibrillation or flutter.

는 찾지 못했다. 승모판막 단독과 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 혈전성 합병증에 있어서 아스피린을 복용한 환자가 p-value 0.067로 더 낮은 발생 경향을 보였고(Fig. 5) 출혈성 합병증에 있어서 아스피린 복용유무가 통계적으로 영향을 끼치지 못했다.

4) 심방세동과 동물동에 따른 혈전성 합병증 비교

심방세동에 있어서 대동맥 판막을 치환한 환자와 승모판막 단독과 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환받은 환자 모두에서 혈전성 합병증 발생률에 차이가 없었다(Fig. 6).

고 찰

볼-케이저 판막이 아닌 기계판막에서 항응고 요법의 최근의 경향은 INR을 2.5에서 3.5로 유지하는 것이 추천되고 있다. 이 추천 수치는 문헌고찰을 토대로 이루어진 것으로 이에 대한 대규모 무작위 임상연구가 시행되지는 않은 실정이다[2-11].

와파린의 적절한 용량은 개인별로 다양하고 유지용량을 예측하기가 어렵다. 그중 인종적인 요소가 와파린용량에 영향을 미친다고 보고되어 지고 있다. Dang 등[12]은 후향적 코호트 연구를 통하여 와파린 요구량이 여러 인자들 중 특히 인종에 따라 통계적으로 영향을 미치며 아시안계가 INR 목표치를 맞추기 위한 유지용량이 낮은 것을 보고하였다. 이런 인종적인 차이를 유전학적인 차이로 설명하는 보고들도 있는데 와파린의 대사에 중요한 역할을

하는 Cytochrome P4502C9 (CYP2C9)의 유전형과 VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase complex 1)의 유전형의 차이가 와파린을 유지용량의 차이를 설명한다고 최근 많이 보고되고 있다[13-15]. INR 목표치에 도달하기 위한 와파린 용량의 차이뿐만 아니라 이에 덧붙여 아시안계에서 와파린의 용량에 관계없이 저강도의 INR로써 출혈성 합병증을 낮추고 또한 혈전성 합병증까지도 고강도의 INR에 비하여 높지 않다는 결과를 도출한 보고도 있다. You 등[16]은 중국계 환자를 대상으로 INR을 1.8~2.4로 유지하는 것이 출혈성과 혈전성 합병증을 가장 낮출 수 있다고 보고하였고 이진구등은 St. Jude Medical 기계판막대치술을 시행받은 환자를 대상으로 INR을 2.1~2.3으로 유지하는 것이 안전하다고 보고하였다. 본 연구에서도 INR을 1.5~2.5가 고강도 항응고요법과 비교하였을 때 비교적 안전한 수치로 판단이 된다.

항혈소판제재와 항응고제재를 병행투여하였을 때 INR의 수치를 조절해야 하는지는 아직까지 확실히 받아들여지고 있지는 않으나 항응고제재와 아스피린의 병행투여가 혈전성 합병증의 발생률을 의미 있게 줄인다는 보고들이 있다[17,18]. 하지만 매일 두 번 250 mg, 또는 매일 1 g 복용시 위장관 출혈의 발생률이 높아진다는 보고도 있다[18]. Altman 등은 고강도 항응고요법보다 두 가지 항혈소판제재와 병행한 저강도 항응고 요법이 더 안전하고 효과적이라고 하였다. 저용량 아스피린은 심혈관합병증을 줄인다는 것이 증명되었고 Turpie 등[19]은 와파린(INR 3~4.5)에 100 mg 아스피린 병행투여가 같은 강도에서 와파린 단독투여와 비교하였을 때 혈전성 합병증을 의미 있게 감소시킨다고 보고하였다. Susana 등[20]도 전향적 무작위 연구를 통하여 저강도 항응고요법(INR 2.5~3.5)과 아스피린(매일 100 mg)과 고강도 항응고 단독 요법(INR 3.5~4.5)을 시행한 환자들을 비교하여 두 군 간에 비슷한 항응고 효과를 보였고 저용량 아스피린이 위장관출혈을 의미 있게 증가시키지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서도 승모판막 단독과 이중판막을 대치한 환자들 중 아스피린을 병행투여한 환자군이 와파린 단독 환자군보다 혈전성 합병증 발생률이 낮은 경향을 보였다. 승모판막 단독 및 이중판막 치환한 환자의 4군에서 아스피린 사용량이 85.1%로 높은 빈도를 보이며 또한 1, 2군보다 더 많은 출혈성 합병증 발생률을 보였다. 이는 아스피린의 사용이 출혈성 합병증의 발생을 높였다고 볼 수도 있으나 위장관 출혈의 합병증 발생이 없었고 뇌혈관 출혈 환자 2명의 합병증 발생 당시의 INR 값이 각각 5.6, 6.3로 전 검사 대비 급격한

증가 소견을 보였고 경골 앞 근육의 혈종으로 입원한 1명은 아스피린 복용을 자가로 약 두 달 간 끊은 경우로 모든 경우가 아스피린과 관계가 없는 것으로 판단된다.

심방세동과 조동의 경우 높은 혈전성 합병증의 발생위험으로 인하여 더 높은 INR을 유지할 것을 보고한 논문들도 있으나[6,7] 이 보고들에서 추천하는 2.5에서 3.5 사이의 INR은 중요 출혈성 합병증뿐만 아니라 비출혈과 혈뇨, 잇몸출혈 등의 비율이 높아 저자들은 이 경우 역시 1.5에서 2.5사이로 INR을 유지하고 저용량 아스피린을 같이 투여하고 있다.

결론

혈전성 합병증에 있어서 대동맥 판막, 승모판막, 이중 판막을 치환한 환자 모두에서 항응고제 요법의 낮은 강도라고 생각되는 1군, 2군과 높은 강도라고 생각되는 3, 4군 사이에는 그 발생률에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 출혈성 합병증에 있어서 대동맥 판막, 승모판막, 이중 판막을 치환한 환자 모두에서 3군, 4군이 1군, 2군보다 그 발생률에 있어서 통계적으로 유의하게 높았다.

1군과 2군의 아스피린을 복용하는 환자에서 혈전성 합병증 발생률은 통계적으로는 유의하지 않지만 승모판막, 이중판막을 치환한 환자에서 낮은 추세를 보였고 심방세동과 심방조동은 그 발생률을 높이지 않았다.

이엽성 기계 심장판막 대체술을 시행한 환자에서 INR 수치는 심방세동과 조동의 유무에 관계없이 아스피린과 같이 사용하면서 1.5~2.5로 유지하는 것이 추천될 수 있다고 사료된다.

참고 문헌

1. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.
2. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. *Optimal oral anticoagulant therapy in patients with*

- mechanical heart valves*. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
3. Butchart EG, Lewis PA, Grunkemeier GL, et al. *Low risk of thrombosis and serious embolic events despite low-intensity anticoagulation: experience with 1,004 Medtronic Hall valves*. *Circulation* 1988;78:166-77.
4. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, et al. *Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves*. *N Engl J Med* 1990;322:428-32.
5. Vogt S, Hoffmann A, Roth J, et al. *Heart valve replacement with the Bjork-Shiley and St Jude Medical prostheses: a randomized comparison in 178 patients*. *Eur Heart J* 1990;11:583-91.
6. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, et al. *Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors: recommendations for the Medtronic Hall valve*. *Circulation* 1991;84:III61-9.
7. Horstkotte D, Schulte H, Bircks W, et al. *Unexpected findings concerning thromboembolic complications and anticoagulation after complete 10 year follow up of patients with St. Jude Medical prostheses*. *J Heart Valve Dis* 1993;2:291-301.
8. Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, et al. *Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1136-45.
9. Jegaden O, Eker A, Delahaye F, et al. *Thromboembolic risk and late survival after mitral valve replacement with the St. Jude Medical valve*. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1721-8.
10. Acar J, Iung B, Boissel JP, et al. *AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves*. *Circulation* 1996;94:2107-12.
11. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. *Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves*. *Chest* 2001;119:220S-7S.
12. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. *The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement*. *Ann Pharmacother* 2005;39:1008-12.
13. Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. *A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity*. *Hum Mol Genet* 2005;14:1745-51.
14. Cho HJ, Sohn KH, Park HM, et al. *Factors affecting the interindividual variability of warfarin dose requirement in adult Korean patients*. *Pharmacogenomics* 2007;8:329-37.
15. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. *Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans*. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:101-10.

16. You JH, Chan FW, Wong RS, et al. *Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation?* Br J Clin Pharmacol 2005;59:582-7.
17. Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. *Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves.* Am Heart J 1977;94:101-11.
18. Altman R, Bouillon F, Rouvier J, et al. *Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves.* J Thorac Cardiovasc Surg 1976;72:127-9.
19. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, et al. *A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement.* N Engl J Med 1993;329:524-9.
20. Susana SM, Carlos GF, Juan F, et al. *Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:910-6.

=국문 초록=

배경: 기계 심장판막 대치술 후 발생하는 혈전성 합병증을 방지하기 위해 항응고제 치료로써 와파린을 환자에게 투여한다. 이때 환자에 따른 적절한 와파린 용량을 결정하기 위한 지표로서 INR을 참고하는데 통상 대동맥판막은 2.0~3.0, 승모판막은 2.5~3.5가 참고치로서 받아들여지고 있다. 하지만 임상 경험상 대부분의 환자에서 이 수치로 유지하였을때 출혈성 합병증(비출혈, 혈뇨, 자궁출혈, 뇌출혈 등)이 빈번하게 발생하여 참고치보다 더 낮게 유지하는 경우가 많다. 이에 본원에서는 기계 심장판막 환자들을 후향적으로 조사하여 혈전성 합병증의 빈도가 낮은 적절한 INR을 알아보려고 한다. 대상 및 방법: 1984년 1월부터 2007년 2월까지 이엽성 기계 심장판막 대치술을 받고 생존한 311명의 환자를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 대동맥판막치환 환자들(60명)은 INR 1.5~2.0 (1군), 2.0~2.5 (2군), 2.5 (3군) 이상의 세 군으로 나누고 승모판막치환(171명)이나 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환한 환자들(80명)은 INR 1.5~2.0 (1군), 2.0~2.5 (2군), 2.5~3.0 (3군), 3.0 (4군) 이상의 네 군으로 나누어 혈전성 합병증 발생률, 중요출혈성합병증 발생률을 조사하여 각각의 생존함수를 비교하였다. 결과: 대동맥 판막치환 환자 중 혈전성 합병증은 2명, 출혈성합병증은 4명이 발생하였고 세 군의 혈전성 합병증의 생존함수의 차이는 관찰되지 않았고 출혈성 합병증의 생존곡선에서 1, 2군과 3군의 차이가 관찰되었다. 승모판막치환이나 승모판막과 대동맥판막을 동시에 치환한 환자들 중 혈전성 합병증은 13명, 출혈성 합병증은 15명이 발생하였고 네 군의 혈전성 합병증의 생존함수의 차이는 관찰되지 않았고 출혈성 합병증은 1, 2군과 3, 4군에서 차이를 보였다. 결론: 모든 판막에서 INR이 1.5~2.5 (1군과 2군)로 유지한 환자들보다 그 이상으로 유지한 환자들보다 혈전성 합병증에서 차이를 보이지 않았고 출혈성 합병증에서 유의하게 감소하는 양상을 보여 이엽성 기계판막에서 적절한 INR은 1.5~2.5로 유지하는 것이 바람직하다고 판단된다.

- 중심 단어 : 1. 항응고요법
2. 기계판막
3. 혈전성합병증
4. 출혈성합병증