

원저

## 와파린 항응고 유지요법 중 발생한 급성출혈의 임상소견과 사망관련 인자

울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급의학과

이세호 · 김남규 · 손창환 · 김종헌 · 김 원 · 임경수 · 오범진

### The Clinical Characteristics and Mortality Factors of Patients with Hemorrhagic Complications after Anticoagulation Therapy with Warfarin

Se Ho Lee, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Chang Hwan Sohn, M.D., Jung Hun Kim, M.D.,  
Won Kim, M.D., Kyung Soo Lim, M.D., Bum Jin Oh, M.D.

Department of Emergency Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Purpose:** The number of patients who take warfarin is growing and so is the number of complications. Hemorrhage is the major complication, but the clinical characteristics and outcomes have not been determined for Korean patients. Therefore, we tried to evaluate the characteristics of the patients with hemorrhagic complications after taking warfarin as anticoagulation therapy.

**Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of the patients who visited the emergency room with bleeding complications after taking warfarin anticoagulation at the out-patient clinic for 1 year from 1st January 2008. We compared between two groups (the major hemorrhage group vs. the minor hemorrhage group) according to the clinical criteria, the unstable vital signs that required blood transfusion, transfusion more than 2 units of blood, the need for further laboratory follow-up, the need for interventional treatment and the development of critical complications or death due to bleeding.

**Results:** There were 150 patients who met the criteria and had acute hemorrhagic complications (the major group: 90 patients and the minor group: 60 patients). In the major hemorrhage group, the frequent sites of bleeding were the gastro-intestinal system (40 patients), lung (14 patients) and intracranium (7 patients). At the emergency room, the major group showed a higher initial INR of the activated prothrombin time than did the minor group ( $p=0.02$ ). The bleeding sites of the fatal cases were the gastro-intestinal system (3 patients), lung (3 patients) and intracranium (3 patients), but the percentage of fatality was the highest for intracranium bleeding.

**Conclusion:** In the major hemorrhage group, gastrointestinal bleeding was the most frequent complication and fatality was the highest for intracranium bleeding. An initially higher INR showed a greater risk of major bleeding, but not more fatalities.

**Key Words:** Warfarin, Hemorrhage, Toxicity

## 서론

최근 심혈관계 및 뇌혈관계 질환이 증가함에 따라 급성 혈전색전증의 치료와 장기적인 항응고제를 이용한 재발 방지를 위한 치료가 증가하고 있으며 사회가 노령화 됨에 따른 예방적 항응고제 유지요법의 처방도 점차 증가하고

투고일: 2009년 10월 19일 1차 교정일: 2009년 10월 26일  
게재승인일: 2009년 10월 28일

책임저자: 오 범 진  
서울특별시 송파구 풍납2동  
서울아산병원 응급의학과  
Tel: 02) 3010-3350, Fax: 02) 3010-3360  
E-mail: bjoh@amc.seoul.kr

있다<sup>1)</sup>. 다양한 항응고 제제가 있지만 급성 혈전색전증의 위험인자를 가진 환자들은 와파린을 이용한 항응고제 유지요법이 필요하다. 와파린을 대체할 다양한 제제들이 개발되어 일부 사용되고 있지만 와파린은 미국에서 해마다 약 1,600만 건 이상이 처방 될 정도로 지금도 흔히 사용되는 경구용 항응고제이다. 와파린을 이용한 항응고 유지요법은 각 질환과 환자의 임상소견에 따라 원하는 치료 효과를 가질 수 있도록 주기적인 혈액응고 검사로 목표한 혈액응고검사 수치를 좁은 범위 내에서 유지할 수 있도록 투여량을 조절해야 한다. 항응고 치료의 임상 효능을 감시하는 검사실 소견으로 일반적으로 프로트롬빈시간(prothrombin time) 검사의 국제정상화비율(International Normalized Ratio; INR)을 사용한다. 와파린은 치료안전계수가 좁고 다양한 임상적 요인들에 의해 약효가 영향을 받으므로 약물투여에 주의 깊은 감시가 필요하다. 때때로 원하지 않는 항응고제의 심각한 부작용인 급성 출혈성 합병증이 발생할 수 있는데 혈뇨, 비출혈, 치은 출혈 등의 경미한 출혈에서부터 사망에 이를 수 있는 두개강 내 출혈, 위장관 출혈과 심막 출혈 등의 중증 출혈까지 다양하게 보고되었다<sup>2-4)</sup>. 외국의 경우 외래 환자 및 입원 환자를 통한 출혈성 합병증에 관한 연구가 많이 보고되었으나, 국내에서는 항응고제 급성 출혈성 합병증에 대한 연구는 증례 보

고 수준에 머물러 왔다<sup>5)</sup>. 이에 저자들은 와파린을 예방적 항응고제 유지요법으로 복용하는 환자들에서 발생한 급성 출혈성 합병증의 중증도를 구분하고, 중증도 또는 사망을 예측할 수 있는 인자를 알아보려고 하였다.

### 대상과 방법

프로트롬빈시간 검사의 국제정상화비율 수치 2.0~3.0을 와파린 유지요법의 안정적 항응고 수준으로 정의하여, 2008년 1월 1일부터 2008년 12월 31일까지 서울 아산 병원 응급실로 내원한 환자들 중 초기 국제정상화비율이 3.0 이상인 환자들 중에서 항응고 유지요법으로 와파린을 복용하는 환자들을 연구 대상으로 하였다<sup>6)</sup>. 그 중 출혈성 합병증이 없는 환자, 와파린의 항응고 효과에 영향이 있다고 알려진 간질환, 패혈증에 의한 다발성 장기 부전 환자, 투약여부가 불분명하거나 의무 기록이 미비한 경우와 응급실 내원 후 입원 전 사망한 경우는 연구대상에서 제외하였다<sup>7-9)</sup>. 자료는 전자 의무기록을 이용해 성별, 나이, 기저질환, 내원 시 주 증상, 항응고 효과에 영향을 주는 약제(아스피린, 항혈소판제제, 그리고 비스테로이드 항염증제)의 복용여부, 혈액 검사 결과를 후향적으로 조사분석하였다. 와파린에 대해서는 출혈 발생 전 일일 복용량, 복

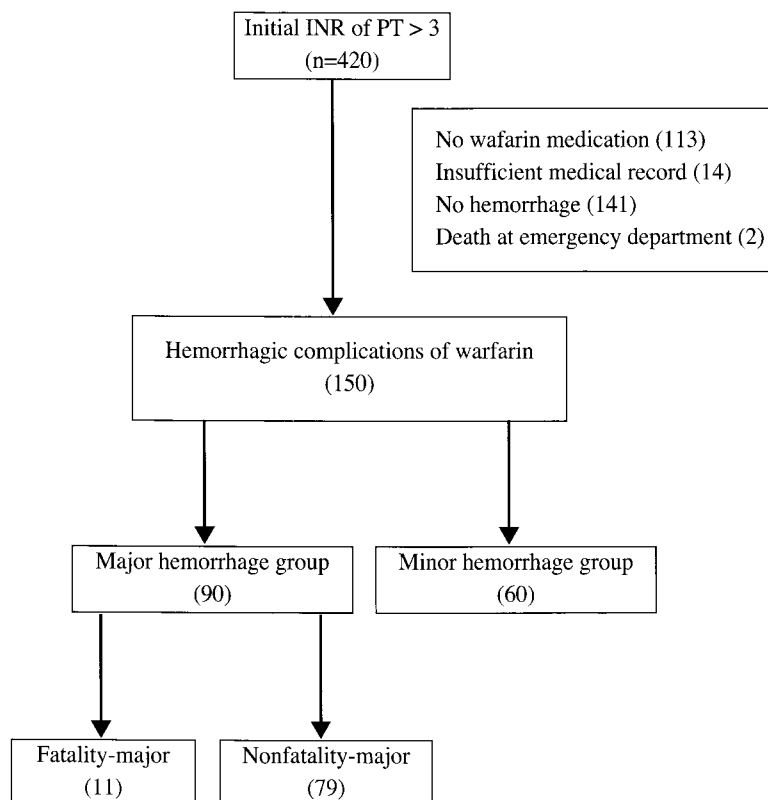


Fig. 1. Study enrollment diagram of hemorrhagic complications during warfarin anticoagulation treatment.

용 기간을 조사하였다. 분석 대상환자를 중증 출혈군과 경증 출혈군으로 나누었는데, 중증 출혈군은 생체 징후에 영향을 줄 수 있는 출혈을 보여 치료가 요구되거나, 혈색소 9.0 g/dL미만, 2 단위 이상의 수혈을 시행한 경우, 수축기 혈압 90 mm Hg미만, 혹은 사망이나 치명적인 후유증이 발생한 경우들 중 한 가지 이상 해당되는 환자들로 정의하였으며, 경증 출혈군은 중증 출혈군의 기준에 포함되지 않으며 특별한 치료를 필요로 하지 않은 환자들로 정의하였다<sup>10)</sup>. 연구 대상자의 인구학적 특성 및 위험인자들은 평균과 표준편차 그리고 백분율로 표시하였고 소수 둘째 자리에서 반올림하였다. 통계 분석은 SPSS for Windows (ver.15.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 와파린 복용량과 복용기간은 정규분포를 따르지 않아 중앙값과 사분위 값으로 기술하였다. 군간 비교에서 범주형 변수는 Pearson's chi square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였고, 연속변수는 Student's t test 혹은 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였다. *p*값

이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다 판정하였다.

## 결 과

연구기간 동안 응급실로 내원한 환자들 중 프로트롬빈 시간 검사의 국제정상화비율 값이 3 이상인 환자는 총 420 명이였다. 항응고 유지요법으로 와파린을 복용하지 않는 113 명, 출혈성 합병증이 없는 141 명, 의무기록이 미비한 14 명, 그리고 응급실 내원 당시 사망한 2 명은 연구대상에서 제외하였다. 급성 출혈성 합병증이 있었던 환자는 총 150명이였다. 중증 출혈군은 90 명(60.0 %) 이었고 경증 출혈군은 60 명(40.0 %) 이였다(Fig. 1). 전체 환자의 평균 연령은 62.1±15.0 세였고, 중증 출혈군 61.5±14.0 세와 경증 출혈군 61.2±16.4 세로 유의한 차이가 없었다. 성별은 여자가 85 명(56.7 %)로 더 많았지만 중증 출혈군 51 명(56.7 %)과 경증 출혈군 34 명(56.7 %)간에는 유의한 차이가 없었다.

**Table 1.** Comparison of clinical characteristics and laboratory findings between major and minor hemorrhage groups during the anticoagulation treatment with warfarin (n=150)

	Major hemorrhage group n=90	Minor hemorrhage group n=60	<i>p</i> -value
Sex (M:F)	39:51	26:34	0.57
Age (year)	61.5±14.0	61.2±16.4	0.57
Underlying diseases			
Prosthetic heart valve surgery	29	23	0.48
Atrial fibrillation/flutter	29	17	0.72
Stroke	10	6	1.00
Pulmonary embolism	7	6	0.77
Deep vein thrombosis	9	1	0.05
Others*	6	7	0.38
Warfarin			
Medication duration (month)	60.0 (27.0, 117.0)	36.0 (11.7, 99.0)	0.06
Daily amount (mg)	4.0 (2.5, 6.0)	3.6 ( 2.5, 5.0)	0.31
Medication history			
Aspirin	11	14	0.66
Clopidogrel	5	4	0.49
NSAID	19	26	0.72
Vital signs			
Initial systolic BP (mmHg)	117.4±27.8	134.7±21.1	<0.01
Initial diastolic BP (mmHg)	68.1±17.7	80.5±15.4	<0.01
Heart rate (rate/min)	90.6±27.1	87.9±16.6	0.44
Hemoglobin (g/dL)	9.2±2.8	12.2±2.0	<0.01
Prothrombin time			
Mean of initial PT(sec)	67.0±35.0	55.5±27.1	0.03
Mean of Initial INR	6.1±3.1	5.0±2.4	0.01

Data are mean ± SD

\* Others: superior vena cava syndrome, heart transplantation, pacemaker insertion, dextrocardia operation, superior mesenteric thrombosis.

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, BP: blood pressure, PT: prothrombin time, INR: international normalized ratio

전체 환자에서 기저질환으로는 인공판막 수술 52 명 (46.0%), 심방세동 혹은 심방조동 46 명(30.7%), 뇌졸중 16 명(10.7%)의 순이었고, 이는 중증 출혈군과 경증 출혈군에서도 같은 양상을 보였다(Table 1). 기저질환에 따른 중증 출혈군과 경증 출혈군의 비교에서는 심부정맥혈

전증 환자가 중증 출혈군에서 더 많았다( $p=0.05$ , Table 2). 그러나, 중증 출혈군의 사망군과 생존군간 비교에서는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

전체 환자에서 아스피린을 복용한 환자는 25 명(16.7%)이었고, 항혈소판제제(clopidogrel)를 복용한 환자 수

**Table 2.** Comparison of the type of hemorrhages between major and minor hemorrhage groups during the anticoagulation treatment with warfarin (n=150) (%)

	Major hemorrhage group n=90	Minor hemorrhage group n=60	p-value
GI bleeding	40 (44.4)	0	<0.01
Hematuria	2 ( 2.2)	14 (23.3)	<0.01
Gum bleeding	0	16 (26.7)	<0.01
Hemoptysis	14 (15.6)	0	<0.01
Hematoma on extremities	3 ( 3.3)	8 (13.3)	0.03
Bruise on skin	3 ( 3.3)	8 (13.3)	0.03
Vaginal bleeding	5 ( 5.6)	3 ( 5.0)	0.60
Intracranial hemorrhage	7 ( 7.8)	0	<0.01
Epistaxis	1 ( 1.1)	6 (10.0)	0.02
Intramural hematoma of bowel	5 ( 5.6)	0	<0.01
Others*	10 (11.2)	5 ( 8.3)	0.36

\* Others: pleural effusion, pericardial effusion, superior mesenteric artery rupture, subconjunctival hemorrhage, intramural hematoma of aorta, op site bloody discharge, hematoma of chest wall

**Table 3.** Comparison of clinical characteristics and laboratory findings between death and survivor patients of major hemorrhage group during the anticoagulation treatment with warfarin (n=90)

	Fatal-major n=11	Nonfatal-major n=79	p-value
Sex (M:F)	8:3	31:48	0.05
Mean age (year)	58.0±20.3	63.4±13.0	0.23
Underlying diseases			
Prosthetic heart valve surgery	2	27	0.49
Atrial fibrillation/flutter	4	25	0.74
Stroke	1	9	1.00
Pulmonary thromboembolism	2	5	0.23
Deep vein thrombosis	1	8	1.00
Others*	1	5	0.54
Warfarin			
Medication duration (month)	36.0 (12.0, 108.0)	10.8 (1.2, 24.0)	0.02
Daily amount (mg)	3.5 ( 2.8, 4.5)	3.8 ( 2.5, 5.0)	0.63
Vital signs			
Initial systolic BP (mm Hg)	119.7±28.1	117.1±27.9	0.77
Initial diastolic BP (mm Hg)	66.3±17.9	68.3±17.8	0.73
Heart rate (rate/min)	97.9±32.4	89.6±26.3	0.34
Hemoglobin (g/dL)	9.3±2.5	9.1±2.9	0.91
Prothrombin time			
Mean of initial PT (sec)	62.0±28.8	67.7±35.8	0.62
Mean of Initial INR	5.6±2.7	6.2±3.1	0.56

\* Others: superior vena cava syndrome, heart transplantation, pacemaker insertion, dextrocardia operation, superior mesenteric thrombosis  
BP: blood pressure, PT: prothrombin time, INR: international normalized ratio

는 9 명(6.0 %) 이었으며, 비스테로이드 항염증제를 복용한 환자는 45 명(30.0 %) 이었다. 중증 출혈군과 경증 출혈군의 비교에 있어 아스피린, 항혈소판제제, 비스테로이드 항염증제의 동반 복용 여부는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

전체 환자에서 출혈 형태는 위장관 출혈, 혈뇨, 잇몸출혈, 그리고 객혈의 순서로 많았다. 중증 출혈군에서는 위장관 출혈이 40명으로 가장 많았고, 객혈과 두개 내 출혈 순이었고, 경증 출혈군에서는 잇몸출혈이 가장 많았고 혈뇨가 그 다음 이었다. 중증 출혈군에서는 위장관 출혈, 객혈, 두개 내 출혈, 그리고 장관벽 내 출혈이 경증 출혈군에서 보다 유의하게 많았다( $p < 0.01$ ) (Table 2).

와파린의 복용기간은 중증 출혈군에서 중앙값 60.0 개월(사분위값 27.0, 117.0 개월) 이었으며, 경증 출혈군에서는 중앙값 36.0 개월(11.7, 99.0 개월)이었다. 와파린의 일일 복용량은 중증 출혈군에서 중앙값 4.0 g (2.5 g, 6.0 g)을 나타냈으며, 경증 출혈군에서는 중앙값 3.6 g (2.5 g, 5.0 g)을 보였다. 와파린의 일일 복용기간과 복용량에 있어 중증 출혈군과 경증 출혈군 간에 유의한 통계적 차이는 없었다(Table 1).

중증 출혈군에서 와파린 복용기간은 사망군에서 중앙값 36.8 개월(12.0, 108.0 개월)을 보였으며, 생존군에서 중앙값 10.8 개월(1.2, 24.0 개월)을 보였다. 중증 출혈군에서 와파린 복용기간은 사망군에서 생존군 보다 유의하게 길었다( $p=0.02$ ) (Table 3). 중증 출혈군에서 와파린 일일

복용량은 사망군에서 중앙값 3.5 g (사분위값 2.8, 4.5 g)을 보였으며, 생존군에서 중앙값 3.8 g (2.5, 5.0 g)으로 차이가 없었다.

초기 프로트롬빈시간 검사의 국제정상화비율 평균값은 중증 출혈군 6.12±3.06과 경증 출혈군 4.99±2.35로 유의한 차이를 보였다( $p=0.01$ ). 중증 출혈군에서 국제정상화비율 값의 증가와 사망률의 관련성을 확인하기 위해 문헌에 따라 프로트롬빈시간 검사의 국제정상화비율 값을 3.0 부터 9.0까지 세 단계의 구간으로 나누었을 때, 국제정상화비율 3.0~5.0 구간 43 명(47.8 %), 5.0~9.0 구간 31 명(34.4 %), 그리고 9.0 이상 구간 16 명(17.8 %)이었고, 각 구간별 사망률은 3.0~5.0 구간 14.0 %(6/43), 5.0~9.0 구간 9.7 %(3/31), 그리고 9.0 이상 구간 12.5 %(2/16)으로 구간별 유의한 차이는 없었다. 그러나, 구간별 사망률을 중증 출혈군과 경증 출혈군 사이에서 비교하였을 때는 국제정상화비율 값이 3.0~5.0 구간에서만 통계적인 차이를 보였다( $p=0.02$ , Fig. 2).

사망환자는 중증 출혈군에서만 11명이 있었고, 사망한 환자들 중 남자가 8 명으로 남자가 여자보다 많았지만 통계학적으로는 유의한 차이는 없었다. 중증 출혈군에서 사망환자들의 평균 연령은 생존한 환자들보다 젊었고(58.0 ±20.3, 63.4±13.0 세), 와파린을 복용한 기간이 길었으며 [36.0(12.0, 108.0), 10.8(1.2, 24.0)], 초기 국제정상화비율 값은 생존한 환자들보다 짧았으나(5.61±2.68, 6.19 ±3.12) 모두 통계학적으로 유의하지는 않았다. 사망의

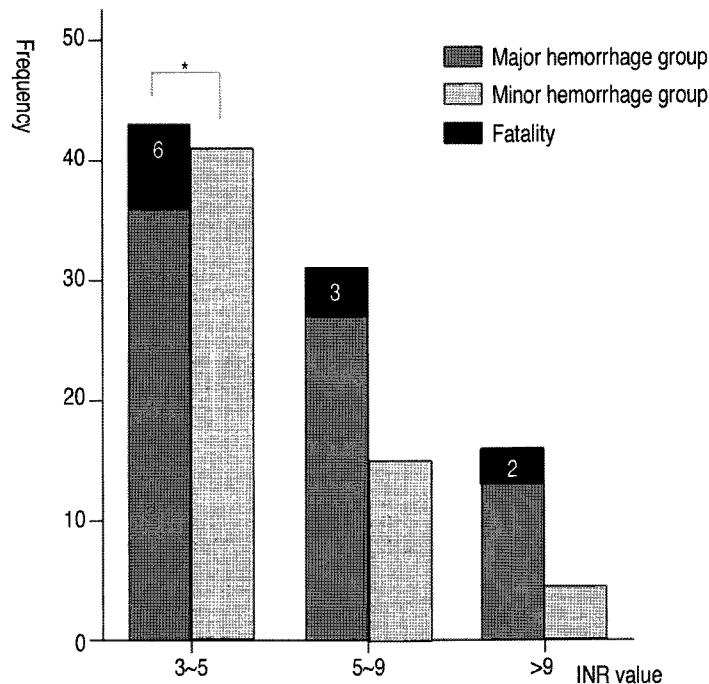


Fig. 2. Comparison of fatality rate between major and minor hemorrhagic groups according to INR categories (\*  $p=0.02$ ).

원인으로는 위장관 출혈 3명, 두개 내 출혈 3명, 객혈 3명, 상장간막동맥 파열 1명, 그리고 혈흉 1명이었고, 발생 부위에 따른 사망률은 두개 내 출혈에서 7명 중 3명(42.9%)으로 가장 높았다(Table 4).

**고 찰**

와파린 유지요법을 받던 환자 중에서 중증 출혈군을 경증 출혈군과 비교 하였을 때, 중증 출혈군에서 국제정상화 비율의 평균값이 경증 출혈군 보다 컸다. 출혈 형태는 위장관 출혈, 객혈, 그리고 두개 내 출혈이 중증 출혈군에서 경증 출혈군 보다 더 많았다. 중증 출혈군의 사망환자들에 서 생존환자들 보다 와파린 복용 기간이 더 길었다.

중증 출혈이나 혈액학적으로 불안정한 경우에는 비타민-K 10 mg과 신선동결혈장을 즉시 투여 하고, 중심정맥압과 혈압을 모니터한다. 처음 24시간 동안은 치료적 목적으로 투여 중이던 와파린의 복용을 일시적으로 중단 하지만, 24 시간 후부터는 국제정상화 비율을 감시하면서 치료 목적의 항응고 효과를 유지 하기 위해 헤파린이나 저분량 헤파린을 투여 한 후 3~4 일 후 와파린으로 서서히 교체한다. 와파린에 대한 저항 시기가 최대 3주까지 진행 될 수 있어 교체는 서서히 진행하는 것이 좋다<sup>11)</sup>. 와파린을 복용하는 항응고 유지요법의 합병증으로 발생한 급성출혈의 형태는 위장관 출혈과 혈뇨가 많았다는 보고가 있었고, 본 연구에서도 전체 환자의 출혈 형태는 위장관 출혈과 혈뇨가 가장 빈도가 많았다<sup>4)</sup>.

특히 다른 연구들에서는 일반적으로 경증 출혈 사례가 더 많이 보고 되고 있는데 반하여 본 연구에서는 중증 출혈 사례가 더 많은 것으로 나타났다. 그 이유로는 연구대

상 선정의 과정에서 항응고 검사결과를 기준으로 연구대상을 선정하였다는 점과 기존의 연구에서 고혈압, 뇌혈관 질환, 심장 질환, 신부전 등의 동반 질환을 가진 환자에서 출혈 경향이 증가하는 것으로 보고된 바를 고려할 때 본원의 경우 3차 의료기관으로 기존의 심장 및 뇌혈관 질환을 가진 중증의 환자들이 보다 많이 내원하기 때문인 것으로 생각된다<sup>12-14)</sup>. 출혈 합병증은 항응고 치료를 받기 시작한 초기 첫 한 달에 증가하며, 후기로 갈수록 감소한다는 연구와 투여기간과 관련이 없다는 연구가 동시에 있어 투여기간과 출혈 발생에 대해서는 논란이 있다<sup>4,10,15-18)</sup>. 일개 연구결과에 따르면 와파린 복용 환자에서 매년 1.0~3.0 % 정도의 중증 출혈과 4.8~9.5 % 정도의 경증 출혈이 발생한다고 보고 하였으며, 다른 연구에서는 중증 출혈의 경우 주로 와파린 복용 후 2년 이내에 발생한다고 하였다<sup>19,20)</sup>. 본 연구에서는 유의하지는 않았지만 중증 출혈군이 경증 출혈군에 비해 상대적으로 와파린 복용기간이 긴 경향을 보였다( $p=0.06$ ). 또한 중증 출혈군에서 사망환자들이 생존환자들에 비해 와파린 복용기간이 길었다( $p=0.02$ ). 이는 와파린 복용환자에서 약물 복용 기간이 길어짐에 따라 기저질환의 중증도 변화나 약물 상호 작용에 의해 출혈 합병증이 중증으로 발생하여 사망률의 증가가 일어났을 가능성이 있다. 와파린의 장기간 복용여부와 출혈경향의 연관에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요하겠다. 기존의 여러 연구에서 국제정상화비율의 치료안전계수로 2.0~3.0을 권유하고 있으며, 또한 5 이하의 수치에서는 크게 출혈 경향이 증가하지는 않는다고 보고가 되고 있고, 국제정상화비율 수치가 5를 넘으면서 급격히 출혈 합병증의 위험도가 증가한다고 하였다<sup>2,21-23)</sup>. 기존 연구들에서 초기 국제정상화비율 수치는 환자의 출혈 중증도와 관련이

**Table 4.** Comparison of the type of hemorrhages between death and survivor patients of major hemorrhage group during the anticoagulation treatment with warfarin (n=90).

	Fatal-major (%) n=11	Nonfatal-major (%) n=79	p-value
GI bleeding	3 (27.3)	37 (44.3)	0.33
Hemoptysis	3 (27.3)	11 (13.9)	0.37
Intracranial hemorrhage	3 (27.3)	4 ( 5.0)	0.04
Vaginal bleeding	0	5 ( 6.3)	<0.01
Intramural hematoma of bowel	0	5 ( 6.3)	<0.01
Hemothorax	1 ( 3.7)	3 ( 3.8)	0.41
Hematoma on extremities	0	3 ( 3.8)	<0.01
Bruise on skin	0	3 ( 3.8)	<0.01
Hematuria	0	2 ( 2.5)	<0.01
Epistaxis	0	1 ( 1.3)	<0.01
SMA rupture	1 ( 3.7)	0	<0.01

GI: gastrointestinal, SMA: superior mesenteric artery

없다는 결과들이 있었으며, 국내 연구에서도 국제정상화 비율 수치에 따른 출혈성 경향의 차이는 보이지 않았다고 보고되었다<sup>24,25</sup>.

본 연구에서는 중증 출혈군에서 경증 출혈군에 비해 국제정상화비율이 증가되었지만 국제정상화비율의 증가와 출혈의 중증도 간의 연관성은 확인할 수 없었다. 가장 사망률이 높은 출혈 합병증은 두개 내 출혈로 보고되었는데, 본 연구에서도 사망 환자의 경우 위장관 출혈, 객혈, 그리고 두개 내 출혈일 때 사망에 이르는 경우가 많았다<sup>26</sup>. 출혈부위 별 사망환자의 숫자가 적었지만 특히 두개 내 출혈의 경우 7명 중 3명이 사망해서 가장 사망 위험성이 큰 것으로 나타났다. 즉 중증 출혈군 중 출혈부위에 따라 사망에 이를 수 있는 가능성이 다름을 고려해야 할 것으로 생각된다. 본 연구의 한계점들은 첫 번째로 연구대상 환자의 선정과정에 검사실 소견을 우선 고려하였기 때문에 경증의 환자들이 많이 연구대상에서 배제되었을 것이라 짐작하고 파린과 함께 복용하는 다른 약물들에 대한 의무기록의 검토에 따른 누락 및 기타 상호작용 이 가능한 복용제제들에 대한 정확한 고려를 할 수 없었다는 점이었다. 두 번째로 후향적 연구로 인한 중증 출혈과 검사실 소견 이상의 연관성의 선후 관계를 밝힐 수 없었다는 것이고 사망환자의 숫자가 적어 사망과 관련된 통계적으로 유의한 요인들을 밝힐 수 없었다는 점이다. 세 번째로 환자 대상에 INR이 3.0 미만이며 출혈성 합병증을 보이는 환자와 출혈성 합병증이 없는 환자가 모두 제외 되어 와파린 복용에 따른 출혈성 합병증의 중증도를 정확히 비교 할 수 없었다는 점이다. 이는 향후 전향적 연구로서 외래에서 와파린 치료를 시행하는 환자 전체를 대상으로 연구 할 필요가 있겠다.

## 결 론

항응고 유지요법으로 와파린을 복용하고 있는 환자가 응급실에 급성 출혈 합병증으로 내원할 때 중증 출혈군에서는 위장관출혈이 가장 흔했고 두개내 출혈이 있을 경우에는 사망에 이를 가능성이 가장 높았다. 프로트롬빈시간 검사의 국제정상화비율 수치가 높을수록 임상적 소견에 근거한 중증 출혈이 증가하였지만 사망률의 증가는 없었다. 응급실로 내원하는 와파린 항응고 유지요법 중 발생한 급성 출혈 합병증 환자에서는 출혈의 위치와 프로트롬빈시간 연장에 대해 보다 집중적인 주의를 기울일 필요가 있다.

## 참고문헌

1. Taylor DM, Walsham N, Taylor SE, Wong L. Potential

- interactions between prescription drugs and complementary and alternative medicines among patients in the emergency department. *Pharmacotherapy* 2006;26:634-40.
- van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandembroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-62.
- Newman DH, Zhitomirsky I. The prevalence of nontherapeutic and dangerous international normalized ratios among patients receiving warfarin in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006;48:182-9, 9.e1.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-8.
- Song HS, Kwak HS, Chang BC. Analysis of Warfarin-induced Complications in Patients with Mechanical Heart Valve Replacement in Emergency Center korean college of clinical pharmacy 2007;17:70-5.
- Florell SR, Rodgers GM. The PT and the pendulum. *Am J Clin Pathol* 1996;106:699-700.
- Donaldson GW, Davies SH, Darg A, Richmond J. Coagulation factors in chronic liver disease. *J Clin Pathol* 1969;22:199-204.
- Gallus AS, Lucas CR, Hirsh J. Coagulation studies in patients with acute infectious hepatitis. *Br J Haematol* 1972;22:761-71.
- Attar S, Mansberger AR Jr., Irani B, Kirby W, Jr., Masaitis C, Cowley RA. Coagulation changes in clinical shock. II. Effect of septic shock on clotting times and fibrinogen in humans. *Ann Surg* 1966;164:41-50.
- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-9.
- Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:43-55.
- Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44:1086-90.
- O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, Saposnik G, Eikelboom JW, Oczkowski W, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *Neurology* 2008;71:650-5.
- Cohen M. Predictors of bleeding risk and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *Curr Med Res Opin* 2005;21:439-45.
- Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin

- anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986;81:255-9.
16. Lundstrom T, Ryden L. Haemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med* 1989;225:137-42.
  17. Schulman S. Quality of oral anticoagulant control and treatment in Sweden. Duration of Anticoagulation (DURAC) Trial Study Group. *J Intern Med* 1994;236:143-52.
  18. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
  19. Cruickshank J, Ragg M, Eddy D. Warfarin toxicity in the emergency department: recommendations for management. *Emerg Med (Fremantle)* 2001;13:91-7.
  20. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1988;148:1733-6.
  21. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
  22. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
  23. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-98S.
  24. Lee JH, Park JS, Chung SW, Sohn DK, Kim SH, Lee HS. Warfarin Toxicity Patients in the Emergency Department. *J Korean Soc Emerg Med* 2003;14:145-9.
  25. Buller H. A higher international normalized ratio may be better for your patient. *CMAJ* 2008;179:217.
  26. Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1989;95:26S-36S.