

## 뇌졸중 환자군의 Warfarin Nomogram 설정을 위한 실제 처방전 평가

장주영\* · 고경미\* · 윤지연\* · 한옥연\* · 임성실\*\*.#

\*가톨릭대학교 강남성모병원 약제팀, \*\*충북대학교 약학대학

(Received February 12, 2009; Revised February 28, 2009; Accepted March 4, 2009)

### Evaluation of Prescription Data for Development of Warfarin Nomogram in Korean Patients with Cerebral Infarction

Ju Young Jang\*, Kyung Mi Ko\*, Ji Yeon Yoon\*, Ok Yeon Han\* and Sung Cil Lim\*\*.#

\*Department of Pharmacy, Kangnam ST, Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

\*\*College of Pharmacy, CBITRC, Chungbuk National University, 410 Sungbong-ro, Heungduk-gu, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

**Abstract** — Warfarin is the most widely used oral anticoagulant in the world but maintenance of proper therapeutic range and prevention of adverse drug events always need to be careful. Especially, in Korea, warfarin dosing for patients with cerebral infarction is currently based on the nomogram which is done by foreign clinical trials not for the Korean. Therefore we evaluate warfarin dose of patients in the neurology and eventually get the base data of warfarin nomogram for Korean with stroke. We performed this study retrospectively on reviewing the medical charts to evaluate the prescribed loading dose (LD) and maintenance dose (MD) of warfarin and each responding International Normalized Ratio (INR) with any bleeding adverse drug reaction including of patient's characteristics for total 75 patients with stroke in the department of neurology of Kangnam ST. Mary's Hospital from January 2005 to June 2008. All evaluated patients should not be treated with warfarin in the past at all and should be initiated warfarin therapy first.ly at this time. All evaluated patients were divided as two classes by wafarin LD which is; 1) HDG - a high loading dosing group prescribed over 5mg, and 2) LDG - a low loading dosing group prescribed 5mg or below. As a result, average LD was  $9.34 \pm 0.22$  mg ( $p=0.000$ ) in HDG and  $4.25 \pm 0.39$  mg ( $p=0.000$ ) in LDG. Average baseline INR was  $0.91 \pm 0.05$  ( $p=0.161$ ) in HDG and  $1.26 \pm 0.14$  ( $p=0.002$ ) in LDG. On the first and second week, daily MD was  $4.21 \pm 0.14$  mg ( $p=0.000$ ) and  $2.96 \pm 0.19$  mg ( $p=0.696$ ) in HDG and also in LDG,  $2.95 \pm 0.29$  mg ( $p=0.000$ ) and  $3.14 \pm 0.36$  mg ( $p=0.696$ ). Also average reacting daily INR was respectively  $2.53 \pm 0.12$  ( $p=0.141$ ) and  $2.51 \pm 0.16$  ( $p=0.678$ ) in HDG, and in LDG,  $2.11 \pm 0.17$  ( $p=0.141$ ) and  $2.42 \pm 0.14$  ( $p=0.678$ ). After the second week, INR was not measured in regularly. Also most of underlying diseases were hypertension ( $n=38$ ), diabetes mellitus ( $n=14$ ), dyslipidemia ( $n=8$ ) in order. Four ADRs with simple hemorrhage were occurred and those were due to drug interaction by co-medication. In the conclusion, proper starting LD for Korean with stroke is 10 mg if baseline INR is around 1.0 or 5 mg if over 1.3. Proper MD need to be more evaluated in the future for setting up warfarin nomogram to make prospective study.

**Keywords** □ warfarin, INR, nomogram, dosing

Warfarin은 coumarin 유도체로서 실제 임상에서 혈전이 과도하게 많이 생기는 질환(심부 정맥 혈전, 폐 색전, 심장판막 질환, 심장판막 치환술 환자, 심방세동, 급성 심근 경색 등)에서 혈전 및 색전증의 치료와 예방을 위해 사용되는 항응고제이다.<sup>1-5)</sup> 이 약물은 치료학적 범위가 좁아 적정 용량보다 적게 복용할 경우 혈전 생성의 위험이 있으며, 과량 복용 시 출혈 등과 같은 위험한 부작용이 발생할 수 있으므로 증상과 함께 반드시 INR

(International Normalized Ratio) monitoring 을 해야 한다.<sup>2-5)</sup> 또한 해당 질환과 환자의 상태에 따라 반응이 다르기 때문에 반드시 투약 시 INR monitoring 결과에 따른 개별화된 용량 설정이 필요하다.<sup>6,7)</sup> 지금까지 이전의 국내 연구를 살펴보면 warfarin의 용량설정에 대한 평가는 주로 순환기 내과에서의 심장 및 판막 질환 환자, 외래 환자를 대상으로 한 연구가 대부분이었다.<sup>8-11)</sup> 이에 반해 현재 우리나라 사망원인 2위를 차지하고 있는 뇌졸중 환자의 warfarin 치료에 있어서는 순환기 환자 못지 않게 많이 사용하고 있음에도 불구하고 연구가 매우 부족한 실정이다. 즉 한국인 뇌졸중 환자의 치료 시 warfarin 용량 설정 및 적용은 현재 외국의 경우를 적용하여 사용하므로 적절한 치료효과에 도달

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 043-261-3590 (팩스) 043-268-2732  
(E-mail) slim@chungbuk.ac.kr

하지 못하거나 출혈 등과 같은 위험한 부작용을 초래할 수 있다.<sup>12)</sup> 이에 본원 뇌졸중 환자에게 처방된 warfarin Loading Dose(LD) 및 Maintenance Dose(MD)를 검토하고 실제 반응 INR과 부작용 발생 및 약물 상호 작용 기전에 대한 조사를 실시하여, warfarin nomogram 작성을 위한 기초 자료로 삼아 뇌졸중 환자의 치료의 질을 높이고자 하였다.

## 실험 방법

### 연구 대상 환자 및 자료 수집 방법

2005년 1월~2008년 6월까지 뇌졸중으로 본원 신경과에 입원한 환자 중에서 처음으로 warfarin 복용을 시작한 환자 163명을 선정하고 그들의 의무기록지를 후향적으로 검토하여 평가하였다. 단, 대상 환자들 중 2005년 이전부터 warfarin 복용 경력이 있는 환자, 타 임상과에서 warfarin을 복용하다가 뇌졸중으로 입원한 환자(warfarin 복용으로 인한 INR 변화의 영향을 배제하기 위함), 외래에서 warfarin 복용을 이미 시작했던 환자(초기 15일 동안의 daily INR 측정값이 없음), 퇴원 후 외래진료 기록이 없는 환자(투여 12주까지의 warfarin 투여용량과 반응 INR값을 알 수 없음), 외국인 환자(한국인의 warfarin 용량에 따른 반응 INR값을 보기 위함), 사망한 환자는 괄호 안에 나열한 이유로 인해 연구 대상에서 제외하였다.

### 자료 수집 내용

수집내용은 크게 환자의 특성들, Loading dose(LD), 투여 12주까지의 Maintenance dose(MD), 각 용량에 따른 반응 INR 및 출혈증상과 같은 부작용 발생, 부작용 발생 시 병용한 약물의 종류와 warfarin의 antidote인 비타민 K투여 여부이다. 조사된 환자의 특성들에는 나이, 성별, 체중, 기저 질환, 흡연 유무, 음주 유무, 최근 2개월 이내 수술 경력 등이 있다. LD는 첫날 복용한 용량으로 5 mg 초과하여 복용한 경우를 High Dose Group (HDG)으로 분류하고 5 mg 이하의 용량으로 복용한 경우는 Low Dose Group(LDG)으로 분류하여 평가하였고 MD는 복용 이틀째부터의 용량으로 daily dose와 weekly dose로 나누어 조사하였다. 특히 MD는 warfarin 복용 둘째 날부터 복용 15일째까지만 조사하였고 복용 15일째가 되기 전에 퇴원한 경우는 퇴원 시까지만 MD를 조사하였다. Weekly dose는 LD를 제외하고 둘째 날부터 복용한 용량을 기준으로 7일 간격으로 정하였으며 투여 1주부터 투여 12주까지 조사하였다. 평가한 반응INR은 복용 전 초기 INR(baseline INR), 첫 번째 복용 12시간 후 INR, 첫 번째 복용 36시간 이후 INR, 퇴원 시까지 매일 아침 측정한 INR, 퇴원 이후 투여 12주까지 외래 방문 시 마다 측정한 INR 로 나누어 조사하였다.

조사된 부작용의 발생과 양상은 약물의 투여 시작일부터 투여

Table I - Mechanism of drug interaction by warfarin

Mechanism of interaction with warfarin
Stimulating decomposition of coagulants
Inhibiting metabolism of warfarin
Increasing anti-coagulate effect
Stimulating synthesis of coagulants
Stimulating metabolism of warfarin
Inhibition absorption of warfarin
Increasing risk of hemorrhage
Unknown

12주째까지 에서 혈전 생성과 출혈 증상들이다. 즉, warfarin 저용량 투여에 기인한 혈전 생성으로 발생되는 다리 통증 또는 빈맥이며 또한 warfarin 과용량 투여에 기인된 멍, 잇몸출혈, 혈뇨, 잠혈, 코피, 인구 또는 점막출혈 등을 살펴보았다. 추가로 warfarin 과 상호 작용이 있는 병용 약물들을 조사하되 상호 작용 기전에 따라 분류 조사하였다. 즉, 응고 인자의 분해를 촉진하는 경우, warfarin의 대사를 저해하는 경우, 항 응고 효과를 상승시키는 경우, 응고인자의 합성을 촉진하는 경우, warfarin 대사를 촉진하는 경우, warfarin의 흡수를 저해하는 경우, 출혈 위험을 증가시키는 경우와 그 기전이 밝혀지지 않은 경우의 8가지로 나누어 분류하였다.<sup>12-14)</sup> 이때 위험성 출혈 부작용이 발생시 처치법인 비타민 K투여의 여부도 조사하여 반영하였다(Table I).

### 통계

자료 분석은 SPSS Ver.12(for windows) 이용하여 통계처리 하였고 데이터분석을 위해 사용한 통계분석방법은 빈도분석 및 교차분석 및 Student t-test를 이용하였고 유의수준 p값이  $p < 0.05$  인 경우에 유의한 것으로 통계처리 하였다.

## 연구 결과 및 고찰

### 연구 대상 환자들의 특성

연구 대상으로 선정된 환자들은 총 75명이었으며 총 75명 중 남성이 45명, 여성이 30명이었다.

HDG의 수는 61명, LDG는 14명이었다. 성별, 연령, 체중, 기저질환 등의 특성을 살펴보면, 연령의 분포는 HDG의 경우에는 평균  $69.10 \pm 1.51$ 세, LDG의 경우에는 평균  $62.29 \pm 4.61$ 세로 고령화 연령이 많았다. 그룹별 평균 체중은  $64.06 \pm 1.51$  kg(HDG)와  $58.23 \pm 2.482$  kg(LDG)로, 특별히 warfarin투여 시 체중을 고려해야 할 만큼의 과체중자나 저체중자는 없었다. 또한 warfarin 투여 시 반드시 monitoring을 해야 하는 기저질환인, 출혈의 위험을 높일 수 있는 고혈압, 혈전 생성의 위험이 높은 당뇨, 지질이 상승을 앓고 있는 환자들을 조사하였는데 고혈압을 가진 대상자가 38명, 당뇨를 가진 사람이 14명 이었고 8명은 지질이상증을 가지고 있었다(Table II).

**Table II** – Demographic characteristics of patients

Variable	HDG (n <sup>‡</sup> =61)	LDG (n <sup>‡</sup> =14)
The number of patient (n <sup>‡</sup> )	Male 39 Female 22	Male 6 Female 8
Age (years)	69.10±1.51	62.29±4.61
Average weight (kg)	64.06±1.518	58.23±2.482
Underlying Disease* (n <sup>‡</sup> )	Stroke (4) Hypertension (34) Hyperlipidemia (7) Diabetes (12) Hyperthyroidism (1) Cardiomegaly(1) Myocardial (1) Parkinson disease (1) Lung cancer (1) Coronary Arterial Disease (1) Congestive Heart Failure (1) Heart failure (1) Valve disease (1) Myocardial Infarction(+) =1 Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (1) Tuberculosis (1) Varix (1) A-fib(1) Intra-Cerebral Hemorrhage (1) Acute Myocardial Infarction (1) Mitral obstruction(1)	Hypertension (4) Pulmonary hypertension (1) Hyperlipidemia (1) Diabetes (2) Myocardial (1) Gastric cancer (1) Valve disease (1) Febrile seizure(1)

\* Duplication count  
‡ n=number

**Table III** – LD and Baseline INR\*\* per each dosing group

	Loading dose	Baseline INR	p
HDG (n=61)	9.34±0.22	0.91±0.05	0.161
LDG (n=14)	4.25±0.39	1.26±0.14	0.002

\*\*INR=International Normalized Ratio

**Group별 warfarin 용량 및 INR**

**Loading Dose(LD)와 baseline INR** – 연구결과 HDG와 LDG의 그룹간의 baseline INR 의 차이가 있었다. Baseline INR 은 HDG에서 0.91±0.05(p=0.161)이고 LDG에서는 1.26±0.14 (p=0.002)로 평균적으로 LDG가 높은 baseline INR을 보였다. 두 그룹간 평균 LD를 살펴보면 HDG의 LD는 평균 9.34±0.22 mg이고 LDG의 경우에는 4.25±0.39 mg 였다(Table III).

**Weekly MD와 반응 INR**

복용 첫 주의 Group별 평균 weekly dose는 HDG와 LDG가 각각 29.49±0.96 mg, 20.68±2.00 mg이었고 이것을 하루 용량으로 환산한 MD는 HDG의 경우 4.21±0.14 mg이고 LDG는 2.95±0.29 mg이었다(P=0.00). 복용 둘째 주의 경우에는 HDG의 평균 weekly dose는 20.75±1.35 mg, daily dose 2.96±0.19 mg 이었고 LDG의 평균 weekly dose는 21.96±2.55 mg, daily

dose는 3.13±0.36 mg이었다(p=0.696). 즉, HDG의 경우 첫 주 약 4 mg, 둘째 주 3 mg의 MD를 투여하고 있었고 LDG 경우 첫 주와 둘째 주 모두 약 3 mg의 MD를 투여하고 있었다. 또한 이에 따른 반응 INR을 HDG의 경우 첫 주 2.52±0.12 mg, LDG의 경우에는 2.10±0.17 mg이었다(p=0.141). 둘째 주는 HDG와 LDG가 각각 2.50±0.16 mg, 2.41±0.14 mg이었다(p=0.678). 둘째 주 이후부터 12주까지의 값들은 INR 결측값이 많아 투여 용량과 그에 따른 반응 INR값을 정확히 나타낼 수 없었으나 첫 주와 둘째 주의 값들과 함께 Table IV에 정리하였다. 또한 Weekly INR을 나타내었다(Table IV)(Fig. 1).

**부작용과 약물 상호 작용**

대상 환자들 중 warfarin 저용량 투여에 기인된 혈전 생성으로 다리통증이나 빈맥을 호소한 환자는 없었으며, 과용량 투여로 인한 멍, 잇몸출혈, 혈뇨, 잠혈, 코피, 안구 또는 점막출혈 등만 총 4명의 환자들에서 발생하였다. 세부적으로 살펴보면 멍이 든 환자가 1명, 혈뇨가 있었던 환자가 2명, 가래에 피가 섞여 나온 환자가 1명이었으며 또한 이때 이들 부작용 발생 환자들의 병용약물을 조사한 결과 Warfarin과 상호 작용의 기전은 다음과 같다. 멍이 있었던 환자의 경우에는 warfarin 흡수를 저해하는 약물(1종류)과 출혈 위험을 증가시키는 약의 병용(1종류), 혈뇨가 있었던 2명의 환자들에서는 warfarin 대사를 저해하는 약의 병

Table IV – Weekly dose and each responding INR

	MD***						P	responding INR				P
	High dosing group			Low dosing group				High dosing group		Low dosing group		
	n	Weekly dose	Daily dose	n	Weekly dose	Daily dose		n	Weekly INR	n	Weekly INR	
W1	n=61, non=0	29.49± 0.955	4.21± 0.14	n=14, non=0	20.68± 2.00	2.95± 0.29	0.000	n=60, non=1	2.53± 0.12	n=13, non=1	2.11± 0.17	0.141
W2	n=61, non=0	20.75± 1.35	2.96± 0.19	n=14, non=0	21.96± 2.55	3.14± 0.36	0.696	n=46, non=15	2.51± 0.16	n=13, non=1	2.42± 0.14	0.678
W3	n=61, non=0	20.49± 1.33	2.93± 0.19	n=14, non=0	21.46± 2.53	3.07± 0.36	0.749	n=34, non=27	2.24± 0.14	n=13, non=1	1.95± 0.35	0.503
W4	n=61, non=0	21.45± 1.36	3.06± 0.19	n=14, non=0	22.29± 2.22	3.18± 0.32	0.785	n=35, non=26	2.04± 0.11	n=7, non=7	2.33± 0.38	0.320
W5	n=60, non=1	22.07± 1.43	3.15± 0.20	n=14, non=0	22.46± 2.08	3.21± 0.30	0.902	n=24, non=37	2.10± 0.20	n=6, non=8	2.12± 0.46	0.961
W6	n=60, non=1	22.39± 1.43	3.20± 0.20	n=14, non=0	23.21± 2.31	3.32± 0.33	0.796	n=21, non=40	1.68± 0.24	n=5, non=9	2.26± 0.36	0.181
W7	n=60, non=1	23.19± 1.41	3.31± 0.20	n=14, non=0	23.14± 2.23	3.31± 0.32	0.988	n=29, non=32	2.05± 0.12	n=5, non=9	1.85± 0.26	0.515
W8	n=60, non=1	23.9± 1.43	3.41± 0.20	n=14, non=0	24.00± 2.17	3.43± 0.31	0.977	n=19, non=42	2.24± 0.32	n=7, non=7	2.11± 0.22	0.691
W9	n=60, non=1	23.87± 1.45	3.41± 0.21	n=14, non=0	24.07± 2.25	3.44± 0.32	0.949	n=10, non=51	2.20± 0.26	n=4, non=10	1.78± 0.36	0.391
W10	n=60, non=1	24.25± 1.49	3.46± 0.21	n=14, non=0	24.66± 2.30	3.52± 0.33	0.901	n=16, non=45	2.35± 0.17	n=4, non=10	2.12± 0.23	0.543
W11	n=59, non=2	24.25± 1.53	3.46± 0.22	n=14, non=0	24.44± 2.30	3.49± 0.33	0.954	n=17, non=44	2.10± 0.20	n=4, non=10	2.42± 0.59	0.53
W12	n=57, non=4	23.95± 1.51	3.42± 0.22	n=14, non=0	24.96± 2.29	3.56± 0.33	0.764	n=17, non=44	2.09± 0.21	n=4, non=10	2.19± 0.07	0.827

\*\*\*MD=Maintenance dose

non; no measuring laboratory result

Wn; each week number from the dosing

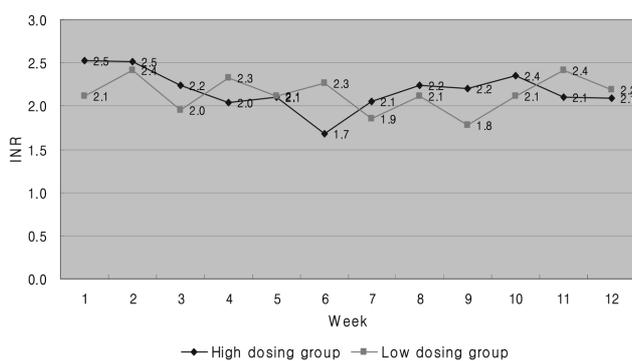


Fig. 1 – Weekly international normalized ratio (1<sup>st</sup>~12<sup>th</sup> week) between HDG and LDG groups. HDG: High loading dose group; LDG: Low loading dose group.

용(1종류), warfarin의 항응고 효과를 상승시키는 약의 병용(2종류), warfarin 흡수를 저해하는 약의 병용(1종류) 등이 있었으며, 가래에 피가 나왔던 한명의 환자의 경우는 warfarin 대사를 저해

하는 약물의 병용(3종류), warfarin의 항응고 효과를 상승시키는 약의 병용(2종류), warfarin의 흡수를 저해하는 약의 병용(1종류)이 있는것으로 조사되었다. 비타민 K의 투여가 필요한 위험한 출혈의 경우는 없었던 것으로 조사되었다(Table V).

## 결론

본 연구 결과에서도 현재 본원에서 뇌졸중환자에게 LD로 처방되고 있는 10 mg이 적절한 용량으로 평가 되었다. 지난 연구의 결과는 신경과 뇌졸중 환자의 경우 흉부외과 환자의 평균 LD인 4 mg에 비해 고용량인 10 mg을 사용하고 있으며 목표 INR 2~3에 도달하는 시간이 흉부외과 환자의 경우 평균 6일이 걸리는데 반해 신경과 뇌졸중 환자의 경우에는 3~4일만에 도달함을 보여주었다. 또한 채원일수도 흉부외과보다 신경과 환자들이 짧아서 10 mg 사용이 적절하다는 결론을 내렸었다. 이번 연구에서도 HDG의 평균 반응 INR이 일주일안에 목표치에 도달하여 그

**Table V** – Mechanism of drug interaction and type of adverse drug reaction per each patient with adverse effect

Total numbers of patients with ADR****	Type of ADR (n=numbers of patient)	Mecahnism of drug interaction each patient with ADR (n=numbers of co-medication)
Numbers of patient =4	Bruise (n=1)	Decrease absorption of warfarin (n=1) Drugs that increase risk of bleeding (n=1)
	Hematuria (n=2)	Inhibition warfarin metabolism (n=1) Additive anticoagulant effect (n=3) Decreased absorption of warfarin (n=1)
	Blood tingled sputum (n=1)	Inhibition warfarin metabolism (n=3) Additive anticoagulant effect (n=2) Decreased absorption of warfarin (n=1)

\*\*\*\*ADR: Adverse drug reaction

적절성을 보여주었다.<sup>8-12)</sup> MD는 HDG의 경우 첫 주 4 mg/일, 둘째 주 3 mg/일, LDG의 경우 둘째 주까지 3 mg/일로 유지하여 복용했을 때 그 반응 INR이 목표 INR 2~3에 모두 도달하였으므로 적절하게 사용되고 있는 것으로 보인다.<sup>13-16)</sup>

또한 그룹별 평균 연령과 LD의 관계를 보면 HDG의 평균 나이가 69.10±1.51세, LDG의 평균 62.29±4.61세로 두 그룹 모두 고령화 연령층이었으며 이것은 뇌졸중 발생 평균 연령에 일치하는 결과였다. 특이한 사항으로는 연령이 좀 더 낮은 그룹에서 LD가 오히려 더 적은 것으로 보여져 이전의 연구들의 결과와는 다른 결과를 보였다.<sup>15-19)</sup> 이 결과는 LDG의 n수가 적은 것으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 용량 설정에 있어서 특별히 체중을 조절해야 할 정도로 과체중이나 저체중이 심할 경우 warfarin 용량에 따른 반응 INR에 영향을 미칠 수 있기 때문에 대상 환자의 체중을 모두 살펴보았지만 모두 실제 체중(actual body weight)이 이상체중(ideal body weight)의 ±20% 범위 안에 들어, 이번 연구에서 체중에 의한 영향은 없었다. 부작용 평가에 있어서는 이전 결과에서 Vit. K 투여 환자의 명수로 부작용 발현을 조사했던 것과는 달리 더 구체적으로 혈뇨, 멍, 피쉬인 가래 등 생명을 위협하는 수준의 부작용이 아닌 경미한 부작용이 발현하였다는 것과 부작용 발현 환자들이 warfarin과 상호작용이 있는 약물들을 병용하고 있었다는 것이 밝혀짐으로 부작용 발현이 고용량 복용으로 인한 것으로 보기 어려워 10mg의 적절성이 더욱 명확히 확인되었다.<sup>12-15)</sup>

특히 이번 연구를 통해 baseline INR이 환자의 LD를 결정하는 기준이 될 수 있는 의미 있는 수치를 얻어내었는데, 한국인 뇌졸중 환자에서 초기 용량 투여 시 baseline INR 1.0 전후 일 때 10 mg, baseline INR 1.3 이상 이면 5 mg로 투여하는 것이 적절하다는 결과는 이전 연구에서는 없었던 것으로서 한국인 뇌졸중 환자의 용량 설정 시 매우 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.<sup>11,16)</sup> 그러나 본 연구 수행 시 대상 환자의 n수가 적고, 후향적 연구의 특성상 조사 자료의 INR 결측값이 많아 자료를 분석하는데 한계가 있었으므로 앞으로 더 넓은 범위의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료되며 또한, 반응 INR은 특정 유전

자들에 의해 개인마다 다르게 나타나므로 간혹 개인간의 이상 반응성을 설명할 수 있는 pharmacogenomics의 측면도 고려해야 할 것으로 사료된다.<sup>14,15,17-22)</sup> 본 연구의 결과가 한국인 뇌졸중 환자의 warfarin 용량 설정에 도움이 되기를 기원한다.

### 감사의 말씀

"이 논문 또는 저서는 2008년 교육과학기술부로부터 지원받아 수행된 연구임"(지역거점연구단육성사업/국문사업단명).

"This work was supported by the grant of the Korean Ministry of Education, Science and Technology"(The Regional Core Research Program/Chungbuk BIT Research-Oriented University Consortium).

### 참고문헌

- 1) American Society of Health-system. AHFS Drug Information, *Iron Preparations*. 1458 (2008).
- 2) David, A. Garcia MD, Elaine M. Hylek MD, MPH. : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Clin. Geriatr. Med.* 22, 155 (2006).
- 3) Furie, K. L., Rosenberg, R., Thompson, J. L., Bauer, K., Mohr, J. P., Rosner, B., Sciacca, R., Barzegar, S., Thornell, B., Costigan, T. and Kistler, J. P. : Thrombin generation in non-cardioembolic stroke subtypes: the hemostatic system activation study. *Neurology* 63, 768 (2004).
- 4) Garcia, D. A. and Hylek, E. : Reducing the risk for stroke in patients who have atrial fibrillation. *Cardiol. Clin.* 26, 267 (2008).
- 5) Goldstein, J. N., Thomas, S. H., Frontiero, V., Joseph, A., Engel, C., Snider, R., Smith, E. E., Greenberg, S. M. and Rosand, J. : Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke. Jan.* 37, 151 (2006).
- 6) Hankey, G. J. and Warlow, C. P. : Treatment and secondary

- prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* **354**, 1457 (1999).
- 7) Ng, P. W. : The stroke epidemic. *Hong Kong Med. J.* **13**, 92 (2007).
  - 8) Anderson David R, Wilson S. Jo-Anne, Blundell Jennifer, Petrie David, Leighton Ross, Stanish William, Allexander David, Robinson K. Sue, Burton Erica, Gross Michael. : Comparision of a nomogramand physician-adjusted dosage of warfarin for prophylaxis against deep-vein thrombosis after Arthroplaty. *J. Bone Joint Surg Am.* **84**, 1992 (2002).
  - 9) Kovacs, M. J., Rodger, M., Anderson, D. R., Morrow, B., Kells, G., Kovacs, J., Boyle, E. and Wells, P. S. : Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann.* **138**, 714 (2003).
  - 10) Wada, Y., Mizushige, K., Ohmori, K., Iwado, Y., Kohno, M. and Matsuo, H. : Prevention of cerebral thromboembolism by low-dose anticoagulant therapy in atrial fibrillation with mitral regurgitation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **37**, 422 (2001).
  - 11) Lee, B. K. : Analysis of factors affecting nontherapeutic INRs and determination of practical dosing of warfarin in Korean outpatients with mechanical heart valves. *Dept. of Pharmacy graduate school, Chungbuk National University Cheong ju, Korea* (2002).
  - 12) Yamaguchi, T. : Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation : a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese nonvalvular atrial fibrillation-embolism secondary prevention cooperative study group. *Stroke* **817** (2000).
  - 13) Zhou, J.-M., Liu, S.-W., Lin, J.-X., Nie, Z.-N., Wu, H.-Y., Zhou, J., Hao, Y., Cai, N.-S. and Ge, J.-B.. : Thromboembolic event rate in patients with persistent or paroxysmal atrial fibrillation post circumferential pulmonary vein isolation: a single center experience in China. *China Med. J.* **120**, 956 (2007).
  - 14) Banet, G. A., Waterman, A. D., Milligan, P. E., Gatchel, S. K. and Gage, B. F. : Warfarin dose reduction vs watchful waiting for mild elevations in the international normalized ratio. *Chest.* **123**, 499 (2003)
  - 15) Franke, C. A., Dickerson, L. M. and Carek, P. J. : Improving anticoagulation therapy using point-of-care testing and a standardized protocol. *Ann. Fam. Med.* **1**, 28 (2008).
  - 16) Kim, H. J., Pak, H. M., Kim, J. M. and Sohn, K. H. : Evaluation of warfarin initial dosing in korean patients. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm.* **23**, 104 (2006).
  - 17) Hertzberg, V., Chimowitz, M., Lynn, M., Chester, C., Asbury, W. and Cotsonis, G. : Use of dose modification schedules is effective for blinding trials of warfarin: evidence from the WASID study. *Clin Trials* **5**, 23 (2008).
  - 18) Nam, J. Y., Choi, K. S., Jeong, Y. M., Namgung, H. W. and Lee, B. K. : Warfarin maintenance dosages in very elderly Korean patients. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm.* **24**, 196 (2007).
  - 19) Roberts, G. W., Herboe, T., Nilsen, C. B. M., et al. : Assessment of an age-adjusted warfarin initiation protocol. *Annals of Pharmacotherapy* **37**, 799 (2003).
  - 20) Caldwell, M. D., Berg, R. L., Zhang, K. Q., Glurich, I., Schmelzer, J. R., Yale, S. H., Vidaillet, H. J. and Burmester, J. K. : Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin. Med. Res.* **5**, 8 (2007).
  - 21) Lee, S.-Y., Nam, M.-H., Kim, J. S. and Kim, J.-W. : A case report carrying CYP2C9\*3/4 genotype with extremely low warfarin dose resuirement. *J. Korean Med. Sci.* **22**, 557 (2007).
  - 22) Veenstra, D. L., You, J. H., Rieder, M. J., Farin, F. M., Wilkerson, H. W., Blough, D. K., Cheng, G. and Rettie, A. E. : Association of Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenet Genomics* **10**, 687 (2005).