

Warfarin 복용시 人蔘이 포함된 한약처방이 PT INR에 미치는 영향 - 10 증례보고 -

권승원, 박주영, 변형식, 윤승규, 서유리, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석
경희의료원 한방병원 한방2내과(심계내과학교실)

Influence of Herbal Medicines which include Ginseng Co-administration on the PT INR in Patients Taking Warfarin : 10 Case Series

Seung-won Kwon, Joo-young Park, Hyung-sik Byeon, Seung-kyu Yoon,
Yu-ri Seo, Woo-sang Jung, Sang-kwan Moon, Ki-ho Cho, Young-suk Kim

Dept. of Cardiovascular and Neurologic Diseases(Stroke Center) College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objective : Interaction of warfarin with herbal medicines still remains controversial. The aim of this study was to examine the effect of herbal medicines which contain ginseng on PT INR in patients being treated with warfarin.

Method : We studied patients who take herbal medicines which contain ginseng with warfarin during their hospitalization. We retrospectively investigated the effect of herbal medicines which contain ginseng, 10 patients were assigned to receive one of the following adjuncts: Group A ($n=4$) that received *Bojungikkittang-gagam*, Group B ($n=2$) that received *Ukgunjatang-gagam*, and Group C ($n=4$) that received *Shihogveji-tang*, *Gamiondam-tang*, *Gwininaanshim-tang*, and *Saengpe-san* together. We then investigated changes of PT INR in each group.

Result : In group A, there were diminutions of PT INR in 3 cases, and increment in 1 case. In group B, there were increments of PT INR in both cases. In group C, there were increments of PT INR in 3 cases and there was no big change in 1 case.

Conclusion : In this study, we found that the interaction of combined herbal medicine is very complicated. So, we must study further more study about interactions of combined herbal medicine on PT INR.

Key words : Ginseng Radix, Warfarin, Combined therapy, Prothrombin Time, Herbal medicine

1. 서론

Warfarin은 혈액응고인자 중 II, VII, IX, X 인자의 혈청농도를 감소시키는 항응고제로서 현재 뇌졸중, 정맥혈전증, 폐색전증, 인공심장판막이식, 심근경색, 판막 질환, 심방세동에 대한 일차적 예방

목적 뿐 아니라 이차 예방에도 활용되고 있다.

한방병원 주 입원 환자인 뇌졸중 환자는 뇌졸중 자체 또는 심인성 색전에 대한 예방, 장기간 외상 생활에 의한 심부 정맥 혈전증, 심방세동 등의 부정맥에 대하여 Warfarin을 복용하고 있다. 이 경우 한방병원에서는 한약처방과 Warfarin을 병용하게 된다.

· 교신저자: 권승원 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방병원 한방2내과 의사실
TEL: 02-958-9128 FAX: 02-958-9132
E-mail: kkokkottung@hanmail.net

Warfarin은 식품, 약물 등과 상호작용이 넓게 일어나는 약물이다. 따라서 Warfarin 복용 시 음식 및 기타 약물에 대한 신중한 복용이 필요하며 이

것은 Warfarin을 처방하는 의사의 고충 중 하나이다. 한약 역시 예외는 아니다. 여러 한약 중 人蔘은 Warfarin의 항응고작용을 약화시킨다는 보고가 있다¹⁻³. 반대로 當歸, 丹蔘은 항응고작용을 증강시킨다는 보고가 있다⁴⁻⁸. 하지만 이 연구들은 單方을 활용하여 이루어진 것으로서 임상에서 대부분 한약처방이 다른 약제와 함께 복합처방으로 활용되는 현실을 반영하지 못했다.

복합한약처방과 Warfarin과의 상호작용에 대한 연구도 있었다. 김 등은 한방병원에 입원하여 한약과 Warfarin을 병용한 환자를 상대로 PT INR (Prothrombin Time Internatinal Normalized Ratio)의 변화를 측정하여 대부분 한약처방이 유의하게 PT INR 변화를 초래하지는 않는다는 결론을 발표하였다⁹. 하지만 이 연구는 Warfarin과 한약을 병용하기 전 PT INR이 Therapeutic dose에 미치지 못한 상태였기 때문에 실제 Warfarin의 작용에 대해 한약처방이 미치는 영향을 대변하지 못했다.

상기 연구들을 볼 때, Warfarin과 한약 처방 간의 관련성에 대해 연구하기 위해서는 Warfarin의 적절한 복용이 이루어졌는지(예를 들어 PT INR의 1.5이상)에 대한 고려가 필요하며, 동시에 單方에 대한 연구 뿐 아니라 복합처방이 투약되었을 때의 효과를 고려해야만 한다고 생각한다.

이에 저자는 한의사들이 빈용하며, 동시에 일반 건강보조식품으로 시장이 확대되고 있는 人蔘이 복합처방으로 활용되었을 때 Warfarin과의 상호작용을 알아보기 위하여, 人蔘이 포함된 처방과 Warfarin을 병용 투여 시 PT INR의 변화를 관찰하였다.

이에 경희의료원 한방병원 한방2내과에 내원한 뇌졸중 환자 중 총 10 증례의 PT INR 변화를 관찰하여 아래와 같이 보고한다.

II. 본 론

증례 선정의 기준은 다음과 같다.

2009년 1월 1일부터 2010년 6월 30일까지 경희의료원 한방2내과에 입원하여 치료받은 환자 중,

1. 人蔘이 포함된 한약처방을 복용한 자
 2. 1.의 한약 처방이 시작되기 직전 PT INR이 > 1.5% 인 자
 3. 1.의 한약 처방이 시작되기 1주일 내 Warfarin 복용량의 변화가 없는 자
 4. 1.의 한약 처방이 시작되기 전 PT INR이 0.5% 이내에서 큰 변화 없이 유지된 자 또는 유지되었다고 확인된 자
 5. 1.의 한약 처방을 병용한 후, PT INR 수치에 영향을 줄 만한 제반 증상의 변화가 없는 자(예를 들어, 빈혈 설사 발열 감염증 등)
 6. 1.의 한약 처방을 병용하기 1주일 전 및 병용한 후 PT INR 수치 및 체내 응고작용에 영향을 줄 만한 약을 복용하지 않은 환자
- 상기 1~6의 조건을 모두 충족하는 증례를 선정했다. 그 결과 2009년 1월 1일부터 2010년 6월 30일까지 경희의료원 한방병원 한방2내과에 입원하여 한약 처방과 Warfarin을 동시에 복용한 62명의 증례 중 상기 조건을 충족시키는 이하 10 증례를 확인하였다(Table 1).

Table 1. Basic Information of Patients

Case	Sex	Age	Main diagnosis	Other diagnosis	Cause of arfarinization
1-1	F	79	Cerebral infarction	Diabetes Mellitus Hypertension Atrial fibrillation Colon cancer	Cardiac embolism
1-2	F	83	Multiple cerebral infarction	Hemorrhoid	Multiple embolism
1-3	F	73	Cerebral infarction	Atrial fibrillation Hyperlipidemia Hypertension	Cardiac embolism
1-4	M	69	Midbrain infarction Cerebellar infarction	Atrial fibrillation Deep vein thrombosis	Cardiac embolism Deep vein thrombosis
2-1	F	79	Cerebral infarction	Atrial fibrillation Hypertension Urinary tract infection	Cardiac embolism
2-2	F	64	Traumatic subdural hemorrhage	Hydrocephalus Hypertension Pulmonary thromboembolism	Pulmonary thromboembolism
3-1				Atrial fibrillation	
3-2	M	59	Anoxic brain damage	Old myocardial infarction Hyperlipidemia	Cardiac embolism
3-3					
3-4	F	82	Cerebral infarction	Atrial fibrillation Neurogenic bladder	Cardiac embolism

1. 補中益氣湯 및 補中益氣湯加減方 증례
<CASE 1-1>

1) 성 명 : 이○○ (F/79)

2) 진단명

Cerebral infarction Diabetes Mellitus HTN Atrial fibrillation Colon cancer

3) 현병력

2009년 4월초 현훈이 발생하였으며, 1주일 후 보행장애, 실어증 발생하여 2009년 4월 9일 동국대학교 일산한방병원에 입원하여 치료하다가 본원 치료 원하여 2009년 11월 4일 경희의료원 한방병원에 입원하여 한방치료 시작하였음. 본원 입원 전 동국대학교 병원에서는 PT INR 일정 수준으로 잘 유지되었음.

4) 병용투약 기간 : 2009.11.06~2009.11.21

5) Warfarin Dose : 3-4-4mg 유지

6) 한약 처방

補中益氣湯-東武(11/6~11/12)-香砂養胃湯-東武(11/13~11/15)-補益養胃湯加遠志石菖蒲

(11/16~11/21) : 모든 처방에 人蔘 4g(Table 2)

7) 양약 처방 : 11/6~11/21

Donepezil(Drugs for Alzheimer's Disease) 10mg 1회/일

Levetiracetam(Antiepileptics) 400mg 2회/일

Erdosteine(Expectorants) 300mg 2회/일

Trimetazidine 2HCl(Other Circulatory Agents) 35mg 2회/일

Amlodipine besylate(Antihypertensive Drugs) 5mg 1회/일

Digoxin(Cardiants) 0.125mg 2회/일

Glimepiride 4mg 1회/일, Metformin HCl 500mg 2회/일, Voglibose(Antidiabetics) 0.3mg 3회/일

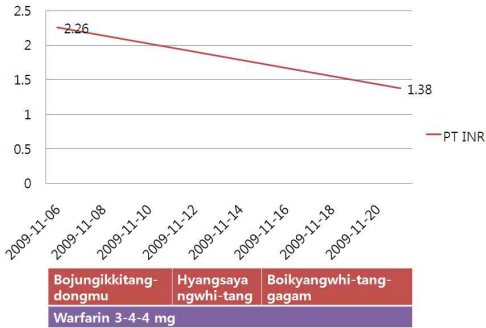
Nicorandil(Drugs for Angina Pectoris) 5mg 2회/일

8) PT INR 변화

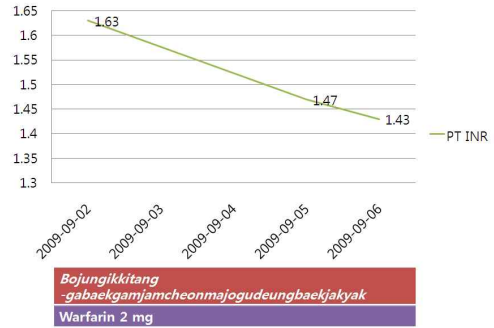
2009.11.6 PT INR 측정시 2.26에서 2009.11.21 PT INR 측정시 1.38으로 감소하였다(Fig. 1).

Table 2. Patients' Prescription

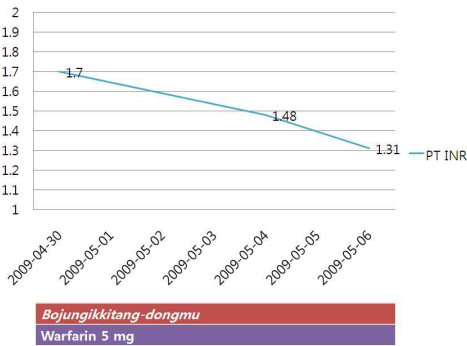
Case No.	Herbal prescription	Ginseng Radix(g)	Other contents(g)
1-1	<i>Bojungikki-tang-dongmu</i>	12	Glycyrrhizae Radix 4 Astragali Radix 12 Perillae Folium 2 Atractylodis Rhizoma Alba 4 Agastaches Herba 2 Angelicae Gigantis Radix 4 Zingiberis Rhizoma Recens 6 Citri Pericarpium 4 Zizyphi Fructus 6
	<i>Hyangsayanwhi-tang</i>	4	Zingiberis Rhizoma Siccus, Atractylodis Rhizoma Alba, Cragaegi Fructus, Paeoniae Radix, Amomi Xanthioides Fructus, Pinelliae Tuber, Amomi Crdamomi Fructus, Cyperi Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Citri Pericarpium 4
	<i>Boikyangwhi-tang-gagam</i>	2	Astragali Radix 6 Amomi Crdamomi Fructus, Poria, Massa Medicata Fermentata, Hordei Germinatus Fructus, Cyperi Rhizoma, Magnoliae Cortex, Citri Pericarpium, Pinelliae Tuber 3 Atractylodis Rhizoma Alba, Dioscoreae Rhizoma, Amomi Xanthioides Fructus, Crataegi Fructus, Glycyrrhizae Radix 4 Alpiniae Fructus, Saussureae Radix 2 Zingiberis Rhizoma Recens, Zizyphi Fructus 6 Polygalae Radix, Acori Graminei Rhizoma 4
1-2	<i>Bojungikki-tang-gabaekgamjamcheonm ajogudeungbaekjakyak</i>	4	Astragali Radix 6 Angelicae Gigantis Radix, Citri Pericarpium, Cimicifugae Rhizoma, Bupleuri Radix 2 Atractylodis Rhizoma Alba, Glycyrrhizae Radix, Bombyx Corpus, Gastrodiae Rhizoma, Uncariae Ramulus cum Uncis, Paeoniae Radix 4
1-3	<i>Bojungikki-tang-dongmu</i>	12	Glycyrrhizae Radix 4 Astragali Radix 12 Perillae Folium 2 Atractylodis Rhizoma Alba 4 Agastaches Herba 2 Angelicae Gigantis Radix 4 Zingiberis Rhizoma Recens 6 Citri Pericarpium 4 Zizyphi Fructus 6
1-4	<i>Boikyangwhi-tang</i>	2	Astragali Radix 6 Amomi Crdamomi Fructus, Poria, Massa Medicata Fermentata, Hordei Germinatus Fructus, Cyperi Rhizoma, Magnoliae Cortex, Citri Pericarpium, Pinelliae Tuber 3 Atractylodis Rhizoma Alba, Dioscoreae Rhizoma, Amomi Xanthioides Fructus, Crataegi Fructus, Glycyrrhizae Radix 4 Alpiniae Fructus, Saussureae Radix 2 Zingiberis Rhizoma Recens, Zizyphi Fructus 6
2-1	<i>Hyangsaukgun-jatang</i>	3	Cyperi Rhizoma, Magnoliae Cortex, Atractylodis Rhizoma Alba, Poria, Pinelliae Tuber, Citri Percarpium, Amomi Crdamomi Fructus 6 Amomi Xanthioides Fructus, Saussureae Radix, Alpiniae Fructus, Glycyrrhizae Radix 3
2-2	<i>Ukgunja-tang</i>	4	Pinelliae Tuber, Atractylodis Rhizoma Alba, Zingiberis Rhizoma Recens, Zizyphi Fructus 6 Glycyrrhizae Radix 2 Citri Percarpium, Poria 4
3-1	<i>Shihogyeeji-tang</i>	4	Bupleuri Radix, Pinelliae Tuber 8 Cinnamomi Ramulus, Scutellariae Radix, Zingiberis Rhizoma Recens, Zizyphi Fructus 4 Glycyrrhizae Radix 2
3-2	<i>Gamiondam-tang</i>	3	Cyperi Rhizoma 10 Citri Percarpium 5 Pinelliae Tuber, Ponciri Fructus, Bambusae Caulis in Taeniam, Poria, Bupleuri Radix, Ophiopogonis Radix, Platycodi Radix 3 Glycyrrhizae Radix 2 Zingiberis Rhizoma Recens, Zizyphi Fructus 6
3-3	<i>Gwininaanshim-tang</i>	3	Zizyphi Semen 20 Cyperi Rhizoma 9 Citri Percarpium 5 Angelicae Gigantis Radix, Longanae Arillus 4 Pinelliae Tuber, Ponciri Fructus, Bambusae Caulis in Taeniam, Glycyrrhizae Radix, Poria, Bupleuri Radix, Platycodi Radix, Ophiopogonis Radix, Polygalae Radix 3 Zingiberis Rhizoma Recens, Zizyphi Fructus 6
3-4	<i>Saengpe-san</i>	10	Ophiopogonis Radix 20 Schizandriae Fructus, Scutellariae Radix 1



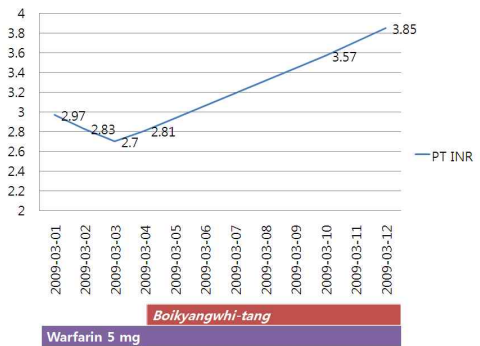
CASE 1-1.



CASE 1-2.



CASE 1-3.



CASE 1-4.

Fig. 1. Progress of PT INR* (CASE 1-1, 1-2, 1-3, 1-4)

*PT INR : Prothrombin Time Internatinal Normalized Ratio

<CASE 1-2>

- 1) 성 명 : 황○○ (F/83)
- 2) 진단명
Multiple Cerebral infarction(due to embolism)
Hemorrhoid s/p TKR(Lt. Knee joint)
- 3) 현병력
15년전 Appendicitis 외 별 무대병 중 2~3년 발생한 Osteoarthritis로 2009.7.17 삼성서울병원에서 수술시행하던 중 multiple embolism으로 Mental stuporous state, Dysphagia, Dysuria, Quadriplegia, Seizure 발생하여 치료받다가 한방치료 위해 경희의료원 한방병원으로 전원함. 본원 입원 전 삼성서울병원에서는 PT INR 일정 수준으로 잘 유지되었음.
- 4) 병용투약 기간 : 2009.9.2~2009.9.6

5) Warfarin Dose : 2mg 유지

- 6) 한약 처방
補中益氣湯加白殭蠶天麻鈞鉤藤白芍藥(9/2~9/6)
: 人蔘 4g(Table 2)
- 7) 양약 처방 : 9/2~9/6
Baclofen(Skeletal Muscle Relaxants) 20mg 3회/일
Phenytoin(Antiepileptics) 200mg 3회/일
Ranitidine(Agents for Peptic Ulcer) 150mg 2회/일
- 8) PT INR 변화
2009.9.2 PT INR 측정시 1.63에서 2009.9.5 1.47, 2009.9.6 1.43로 감소하였다(Fig. 1)

<CASE 1-3>

- 1) 성 명 : 이○○ (F/73)
- 2) 진단명

Cerebral infarction Atrial fibrillation Hyperlipidemia Hypertension

3) 현병력

2009.2.28 기상시 Rt. hemiplegia, Aphasia 발생하여 동인병원 입원하여 치료받다가 2009.3.3 강릉아산병원 전원하여 치료받은 후 2009.4.30 한방치료 원하여 본원 입원하였으며, 입원 당시 Warfarin 용량 일정하게 유지하면서 PT INR 원활히 유지되고 있었음.

4) 병용투약 기간 : 2009.04.30~2009.05.06

5) Warfarin Dose : 5mg 유지

6) 한약 처방

補中益氣湯-東武(4/30~5/6) : 人蔘 12g(Table 2)

7) 양약 처방 : 4/30~5/6

Saccharomyces cerevisiae Hansen CBS 5926 (Intestinal Antiseptics) 250mg 3회/일

Citrulline malate(Other Metabolic Agents) 3g 3회/일

VitamedinTM(Multivitamins) 50mg 3회/일

Carduus marianus ext.(Agents for Liver Disease) 339.4mg 3회/일

Acetylcysteine(Expectorants) 200mg 3회/일

Pregabalin(Anticonvulsants) 75mg 3회/일

Milnacipran HCl(Serotonin Norepinephrine Reuptake) 50mg 1회/일

Acetyl-L-carnitine(Other CNS Drugs) 500mg 2회/일

Lansoprazole 15mg 1회/일, Ecabet sod.(Agents for Peptic Ulcer) 1g 2회/일

Triazolam(Hypnotic & Sedatives) 0.25mg 1회/일

8) PT INR 변화

2009.4.30 PT INR 측정시 1.7에서 2009.05.04 1.48, 2009.05.06 1.31로 **감소**하였다(Fig. 1).

<CASE 1-4>

1) 성 명 : 정○○ (M/69)

2) 진단명

Midbrain & Cerebellar infarction Atrial fibrillation Deep Vein Thrombosis

3) 현병력

2009.2.1 Midbrain & Cerebellar infarction 발생하여 순천 성가톨릭병원 ICU에서 치료 받은 후 2009.2.17 퇴원 후 경희의료원 한방병원에 입원. 입원 이후 바로 심부전 발생하여 2009.2.21 순환기내과 Transfer 이후 증세 호전하여 2009.3.4 한방병원 재입원함. 순환기내과 입원 당시 Warfarin 용량 일정하게 유지하면서 PT INR 원활히 유지되고 있었음.

4) 병용투약 기간 : 2009.03.04~2009.03.12

5) Warfarin Dose : 5mg 유지

6) 한약 처방

補益養胃湯(3/4~3/12) : 人蔘 4g(Table 2)

7) 양약 처방 : 3/4~3/12

Amiodarone HCl(Antiarrhythmics) 400mg 1회/일

Alprazolam(Tranquilizers) 0.25mg 3회/일

Atenolol(Antihypertensive Drugs) 25mg 1회/일

Aspirin(Antiplatelets) 100mg 1회/일

UnasynTM(Antibiotics) 375mg 3회/일

8) PT INR 변화

2009.3.4 PT INR 측정시 2.81에서 2009.3.10 3.57, 2009.3.12 3.85로 **증가**하였다(Fig. 1)

2. 六君子湯加減方 증례

<CASE 2-1>

1) 성 명 : 김○○ (F/79)

2) 진단명

Cerebral infarction Hypertension Atrial fibrillation Urinary Tract Infection

3) 현병력

2009.9.4 Lt. hemiplegia, Dysestheisa, Dysarthria 발생하여 강남성심병원 방문하여 Rt. MCA infarction 진단받고 입원 치료 후 RCA의 stenosis 발견되어 stent insertion 시행 후 2009.9.25 퇴원하여 한방치료 받고자 입원하였으며, 입원 후 약 2달

간 Warfarin 4.5mg 복용하며 PT INR 잘 유지되었고, 2009.11.16~2009.11.20 麻黃湯, 小青龍湯과 병용하면서도 PT INR 1.8~1.84로 잘 유지되고 있었고, 2009.11.20~2009.11.24에는 小青龍湯과 복용하면서 2.15로 약간 증가하였으나 그 정도는 미미하였다.

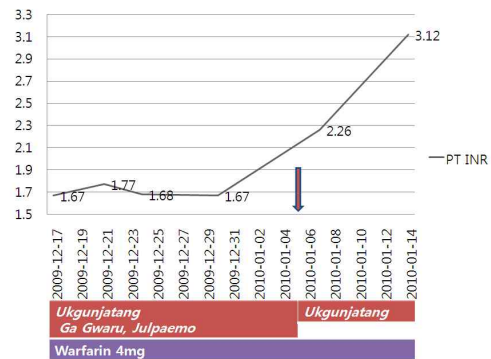
- 4) 병용투약 기간 : 2009.11.24~2009.11.30
- 5) Warfarin Dose : 4.5mg 유지
- 6) 한약 처방
香砂六君子湯(11/24~11/30) : 人蔘 3g(Table 2)
- 7) 양약 처방 : 11/24~11/30
Tamsulosin HCl(Agents for Benign Prostatic Hyperplasia) 0.2mg 1회/일

- Bethanechol CI(Autonomic Nervous System Drugs) 50mg 2회/일
- Cilnidipine 10mg 1회/일, Carvedilol(Antihypertensive Drugs) 6.25mg 1회/일
- Acetyl-L-carnitine(Other CNS Drugs) 500mg 2회/일
- Atorvastatin(Agents for Arteriosclerosis) 10mg 1회/일

- 8) PT INR 변화
小青龍湯을 복용하던 2009.11.20 1.84에서 香砂六君子湯을 복용 개시한 2009.11.24 2.15, 그리고 2009.11.30까지 복용한 후에는 2.99로 **증가**하였다(Fig. 2).



CASE 2-1.



CASE 2-2.

Fig. 2. Progress of PT INR* (CASE 2-1, 2-2)

*PT INR: Prothrombin Time Internatinal Normalized Ratio

<CASE 2-2>

- 1) 성 명 : 최○○ (F/64)
- 2) 진단명
Subdural Hematoma Hydrocephalus Hypertension
Pulmonary thromboembolism
- 3) 현병력
2009.7.4 자전거에 치여 쓰러진 후 경희의료원 응급실에 방문하여 Traumatic SDH 진단 받고 수술 시행 후 2009.10.13 한방치료 위하여 한방

병원으로 입원하였음. 입원 당시에는 Warfarin 복용하지 않았으나, Pulmonary thromboembolism에 대하여 2009.10.23부터 호흡기 내과 처방으로 Warfarin을 복용하기 시작했으며, 이 후 조정기간을 거쳐 2009.11월 중순 이후 六君子湯加浙貝母括藜仁 병용하면서도 PT INR의 급격한 변화 없었음(2009.12.17 1.67, 2009.12.21 1.77, 2009.12.25 1.68, 2009.12.31 1.67).

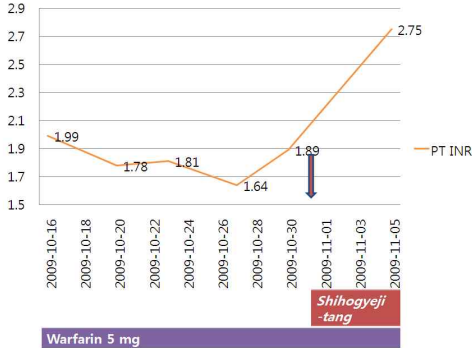
- 4) 병용투약 기간 : 2009.12.30~2010.01.07

- 5) Warfarin Dose : 4mg 유지
- 6) 한약 처방
六君子湯加浙貝母(12/28~1/4)-六君子湯(1/5~1/14) : 人蔘 4g(Table 2)
(비고 : 이전 1개월간 六君子湯加浙貝母括藁仁 병용시 PT INR 잘 유지되었음)
- 7) 양약 처방 : 12/28~1/14
Dried ivy leaf ext.(Antitussives) 21mg 3회/일
Sod. valproate(Antiepileptics) 360mg 3회/일
Acetyl-L-carnitine(Other CNS Drugs) 500mg 1회/일
Saccharomyces cerevisiae Hansen CBS 5926 (Intestinal Antiseptics) 500mg 3회/일
Amlodipine besylate 5mg 2회/일, Valsartan (Antihypertensive Drugs)160mg 1회/일
- 8) PT INR 변화
六君子湯加浙貝母括藁仁 병용하던 2009.12.30 1.67에서 2009.12.21 1.77, 2009.12.25 1.68, 2009.12.31 1.67로 잘 유지되다가 2010.01.05 六君子湯으로 변경한 후 2010.01.07 2.26, 2010.01.14 3.2로 **증가**하였다(Fig. 2).
3. 기 타
〈柴胡桂枝湯〉
- 1) 성 명 : 유○○ (M/59)
- 2) 진단명
Anoxic brain damage Hyperlipidemia Atrial fibrillation. Old Myocardial Infarction
- 3) 현병력
2008.9.8 MI로 쓰러져 삼성의료원에서 CPR 시행 후 Anoxic brain damage 진단받고 아산병원으로 전원하였다가 경희의료원 재활의학과에서 재활치료 받던 중 한방치료 원하여 2009.10.30 전원함. 전원 전 재활의학과 입원 당시 Warfarin 용량 일정하게 유지하면서 PT INR 큰 변화 없었음.
- 4) 병용투약 기간 : 2009.10.31~2009.11.05

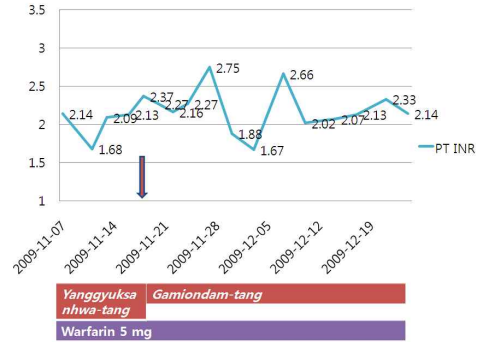
- 5) Warfarin Dose : 4mg 유지
- 6) 한약 처방
柴胡桂枝湯(10/31~11/05) : 人蔘 4g(Table 2)
- 7) 양약 처방 : 10/31~11/05
Digoxin(Cardiants) 0.125mg 1회/일
Diltiazem HCl(Antihypertensive Drugs) 90mg 1회/일
Omega-3-acid ethyl ester(Agents for Arteriosclerosis) 1000mg 1회/일
- 8) PT INR 변화
본원 입원 전 재활의학과에서 측정한 PT INR 결과 2009.10.16 1.99, 2009.10.18 1.78, 2009.10.24 1.81, 2009.10.28 1.64, 그리고 입원 다음날인 2009.10.31 1.89 였으나, 입원 후 柴胡桂枝湯을 병용한 후 2009.11.05 2.75로 **증가**하였다(Fig. 3)
- 〈加味溫膽湯〉
- 1) 성 명 : 유○○ (M/59)
- 2) 진단명 : 3-1. 柴胡桂枝湯과 同一.
- 3) 현병력
3-1. 柴胡桂枝湯과 同一. 柴胡桂枝湯 복용 후 2009.11.07부터 涼膈散火湯으로 변경한 후 2009.11.18까지 Warfarin 용량을 일정하게 유지하며 병용하였으나, PT INR의 큰 변화가 없었음.
- 4) 병용투약 기간 : 2009.11.19~2009.12.24
- 5) Warfarin Dose : 4mg 유지
- 6) 한약 처방
加味溫膽湯(11/19~12/24) : 人蔘 3g(Table 2)
- 7) 양약 처방 : 11/19~12/24
Digoxin(Cardiants) 0.125mg 1회/일
Diltiazem HCl(Antihypertensive Drugs) 90mg 1회/일
Omega-3-acid ethyl ester(Agents for Arteriosclerosis) 1000mg 1회/일
- 8) PT INR 변화
2009.11.07~2009.11.18까지 涼膈散火湯을 병용하면서 PT INR이 2009.11.07 2.14, 2009.11.11 1.68,

2009.11.13 2.09, 2009.11.16 2.13, 2009.11.18 2.37로 큰 변화 없이 Therapeutic dose를 유지하면서 유지되었다. 2009.11.19 加味溫膽湯을 복용하기 시작한 후 PT INR이 2009.11.20 2.27, 2009.11.22 2.16,

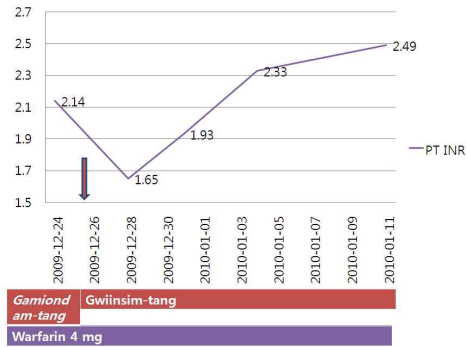
2009.11.24 2.27, 2009.11.27 2.75, 2009.11.30 1.88, 2009.12.03 1.67, 2009.12.07 2.66, 2009.12.10 2.02, 2009.12.14 2.07, 2009.12.17 2.13, 2009.12.21 2.33, 2009.12.24 2.14로 큰 변화 없이 유지되었다(Fig. 3).



CASE 3-1.



CASE 3-2.



CASE 3-3.



CASE 3-4.

Fig. 3. Progress of PT INR* (CASE 3-1, 3-2, 3-3, 3-4)

*PT INR: Prothrombin Time Internatinal Normalized Ratio

<歸仁安心湯>

- 1) 성 명 : 유○○ (M/59)
- 2) 진단명 : 3-1. 柴胡桂枝湯과 同一.
- 3) 현병력
3-1. 柴胡桂枝湯과 同一. 이 후 3-2의 내용과 같이 Warfarin과 한약처방을 복용하면서 PT INR이 큰 변화 없이 유지되었음.
- 4) 병용투약 기간 : 2009.12.25 ~ 2010.01.11

- 5) Warfarin Dose : 4mg 유지
- 6) 한약 처방
歸仁安心湯(12/25~01/11) : 人蔘 3g(Table 2)
- 7) 양약 처방 : 12/25~01/11
Digoxin(Cardiants) 0.125mg 1회/일
Diltiazem HCl(Antihypertensive Drugs) 90mg 1회/일
Omega-3-acid ethyl ester(Agents for Arteriosclerosis) 1000mg 1회/일

8) PT INR 변화

Warfarin과 加味溫膽湯을 복용하면서 PT INR이 큰 변화 없이 유지되던 중 2009.12.25 歸仁安心湯을 복용하기 시작한 후 2009.12.28 1.65로 잠시 감소양상을 보였으나, 결국 2009.12.31 1.93, 2010.01.04 2.33, 2010.01.11 2.49로 점차 **증가**하는 양상을 보였다(Fig. 3).

경향을 보였으나, 이 후 2009.9.19까지 큰 차이를 보이지 않으며 유지되었다. 그러나 이후 2009.9.19부터 生肺散을 복용하기 시작한 후 2009.9.23 3.14로 급격히 증가하였다(Fig. 3).

III. 고찰

본 연구는 Warfarin과 人蔘이 포함된 처방 간 상호작용을 확인하기 위해 경희의료원 한방2내과에 입원하여 Warfarin과 人蔘이 포함된 처방을 병용한 환자들 중 한약 처방이 시작되기 전 PT INR (Prothrombin Time Internatinal Normalized Ratio) 1.5%이상이며, 한약 처방이 시작되기 전 1주일 내 Warfarin 복용 농도의 변화가 없고, 한약 처방이 시작되기 전 PT INR이 0.5% 이내에서 큰 변화 없이 유지된 자 또는 유지되었다고 확인되며, 한약 처방을 병용한 후 PT INR 수치에 영향을 줄 만한 제반 증상의 변화가 없는 자, 동시에 PT INR에 영향을 줄 수 있는 양약을 동시에 복용하지 않은 자를 대상으로 PT INR의 변화를 관찰하였다. 그 결과 총 10 증례가 관찰되었다. 補中益氣湯加減方 복용군은 증례1-1에서 補中益氣湯-東武, 香砂養胃湯-東武, 補益養胃湯加遠志石菖蒲를 병용한 후 PT INR의 감소가 있었고, 증례 1-2는 補中益氣湯加白僵蠶天麻鈞藤白芍藥을 병용한 후 PT INR이 감소했으며, 증례 1-3은 補中益氣湯-東武를 복용한 후 PT INR이 감소하였으나, 증례 1-4에서는 補中益氣湯을 복용한 후 오히려 PT INR이 증가하여, 補中益氣湯加減方 군에서는 PT INR 감소 3례와 증가 1례가 확인되었다. 六君子湯加減方 복용군은 香砂六君子湯을 병용한 증례 2-1에서 PT INR 증가를 보였고, 六君子湯加浙貝母括蕪仁을 병용한 증례 2-2에서도 PT INR 증가를 보였다. 이 외 柴胡桂枝湯, 加味溫膽湯, 歸仁安心湯을 병용했던 증례에서는 柴胡桂枝湯 병용시 PT INR 증가소견을 보였으나, 加味溫膽湯에서는 별 무 대 변화, 歸仁安心湯 병용 시에는 증가소견을 보였다. 마지막으로

<補益養胃湯 및 生肺散>

1) 성 명 : 김○○ (F/82)

2) 진단명

Cerebral infarction Atrial fibrillation Neurogenic bladder

3) 현병력

2000년 심근경색 병력 있던 것외 병력 없던 중 2009.8.5 체한 느낌 호소 후 2009.8.6 오후 4시경 노인정에서 쓰러진 후 원병원 방문하여 Cerebral infarction 진단받고 한방치료 원하여 2009.8.19 경희의료원 한방병원에 입원함. 입원 후 Warfarin 및 한약 병용 치료 시작하였고, 生肺散을 복용하기 전 3주간 補益養胃湯 복용 시에는 PT INR 안정적이었음.

4) 병용투약 기간 : 2009.09.19~2010.09.24

5) Warfarin Dose : 3mg 유지

6) 한약 처방

補益養胃湯(9/19~9/21)-生肺散(9/22~9/24) : 人蔘 10g(Table 2)

7) 양약 처방 : 9/19~9/24

Choline alphoscerate(Other CNS Drugs) 400mg 3회/일

Digoxin(Cardiants) 0.25mg 1회/일

Diltiazem HCl(Antihypertensive Drugs) 180mg 1회/일

8) PT INR 변화

2009.8.30~2009.9.19 간 補益養胃湯을 복용하면서 2009.8.30 2.14, 2009.9.11 2.74, 2009.9.13 2.36, 2009.9.19 2.41로 2009.8.30~2009.9.11에서는 상승

補益養胃湯과 生肺散을 복용한 증례에서는 PT INR의 증가를 확인하였다(Fig. 1~3).

본 연구는 人蔘이 포함된 처방을 복용한 환자를 대상으로 하였다. 이것은 실제 임상에서 대부분 人蔘이 單方이 아닌 複合處方으로 처방되고 있다는 현실을 반영하고자 함이었다. 기존연구에서는 人蔘 單方이 Warfarin의 항응고작용을 저해한다는 결론¹⁻³을 내었으나, 실제 한의사 처방을 통해 처방되는 한약의 경우, 대부분 복합처방이라는 현실을 제대로 반영할 수 없었고, 그 결과 실제 진료현장에서 人蔘과 Warfarin의 상호작용에 대해 인식하고 진료에 임하기에 장애물이 될 수 밖에 없었다는 점을 고려하였다.

또한 이번 연구는 Warfarin을 복용하고 있던 환자가 한약 병용 처방을 실시하기 이전, PT INR 1.5 이상을 보인 환자만을 대상으로 하였다. 이것은 실제 임상에서 Warfarin의 실제 효과농도에 대한 人蔘이 포함된 한약 처방의 영향을 알아보기 함이었다. Warfarin의 경우 항응고제로서 실제 체내에서 항응고효과를 나타내기 위해서 적절한 농도 유지가 필요하다. 하지만 PT INR 1.5 미만이라면 아직 Warfarin의 항응고효과를 볼 수 없는 농도이며, 그렇기 때문에 이러한 조건 하에서의 항응고작용에 대한 상호작용은 임상적 의미가 적을 수 밖에 없다. 이전 연구에서는 총 83례의 Warfarin과 한약처방 병용 투여시 PT INR 변화를 측정하였다. 하지만 이전 연구에서는 연구 시작시 평균 PT INR이 1.37±0.57이었다. Warfarin의 농도가 Therapeutic dose에 오르지 못한 상태였다⁹. 따라서 이번 연구에서는 人蔘이 포함된 처방을 병용하기 전 PT INR 1.5 이상인 환자만을 대상으로 하였다.

결과를 통해 의의를 살펴보면 補中益氣湯加減方を 활용한 경우 총 4증례 중 3증례에서 PT INR 감소를 보였고, 1증례에서 PT INR 증가를 보였다. 단순 증례 나열이지만, 補中益氣湯加減方は Warfarin과 병용시 PT INR을 감소시키는 경향을 보였다. 六君子湯加減方の 결과는 좀 다르다. 六君

子湯加減方は 총 2증례 중 2증례 모두 PT INR 증가를 보였다. 기타 처방인 柴胡桂枝湯, 加味溫膽湯, 歸仁安心湯, 生肺散은 각기 다른 결과를 보였다. 하지만 柴胡桂枝湯은 PT INR 증가, 加味溫膽湯은 별 무 변화, 歸仁安心湯은 증가, 生肺散 역시 증가 소견을 보여 人蔘 單方과 Warfarin을 병용했던 기존 연구 결과와는 다른 양상을 보였다. 전체적으로 보았을 때, 補中益氣湯加減方 증례를 제외하고는 人蔘을 Warfarin과 병용하더라도 기타 다른 韓藥材와 병용 투여함으로써 PT INR을 감소시켜 Warfarin의 항응고작용을 억제하는 증례는 관찰되지 않았다(Fig. 1~3).

이 결과는 人蔘과 Warfarin과의 상호작용과 마찬가지로 人蔘과 기타 韓藥材의 상호작용 역시 존재함을 보여준다. 앞서 언급하였듯이 실제 임상에서는 人蔘을 기타 다른 약재들과 병용하여 하나의 복합처방형식으로 활용하고 있다. 따라서 복합처방으로 처방되는 한약의 현실을 반영했을 때 Warfarin을 복용하는 환자에게 일률적으로 人蔘을 사용하지 않도록 권고하는 것은 그 근거가 미약하다고 판단된다. 하지만 그렇다고 해서 人蔘을 복합처방으로 활용하는 것이 Warfarin의 항응고작용을 방해하지 않는다고 단언할 수는 없다. 이번 증례를 살펴보면, 六君子湯加減方 계열, 柴胡桂枝湯, 歸仁安心湯, 生肺散은 오히려 안정화되어 있던 PT INR을 증가시켜 Warfarin의 항응고작용이 일정한 정도로 유지할 수 없도록 만들었다. 이러한 상호작용은 Warfarin의 주 부작용인 출혈 경향성 증대를 초래할 수 있으므로 이 역시 유의해야 할 대상이다. 결국, 人蔘 자체는 Warfarin의 항응고작용을 저해하지만 人蔘과 어떤 한약재를 같이 활용하는가에 따라 그 항응고작용에 대한 영향이 달라질 수 있음을 인식하고, 人蔘과 각기 한약의 상호작용에 의한 항응고작용에 대한 영향을 고려, 연구해야할 필요가 있다.

더 나아가 Warfarin의 항응고작용에 영향을 미침에 있어 人蔘 자체의 양이 아닌, 人蔘과 기타 韓

藥材 간의 배합이 더 중요할 수 있음을 추정할 수도 있었다. Warfarin과 병용 투여하여 PT INR을 감소시킨 補中益氣湯加減方 들에서의 人蔘 함유량은 다양했다. 적게는 2g에서 많게는 12g에 해당했다. 반면 병용 투여시 PT INR의 상승 결과를 보인 生肺散 역시 10g의 人蔘을 함유하고 있었다. 人蔘이 2g만 포함된 補益養胃湯을 복용해도 PT INR이 감소하던 것이 人蔘이 10g 포함된 生肺散 복용시에는 오히려 감소가 아닌 증가를 보였던 것이다. 따라서 人蔘을 대량으로 활용하더라도 그 배합만 맞춘다면 Warfarin의 항응고작용 저해 없이 복합처방의 응용이 가능할 것을 추정할 수 있다. 물론 절대적인 숫자가 부족한 증례만을 보고 추정한 것이므로 그 한계가 있다.

또한 이번 결과에서 人蔘의 복용에 있어 한의사 복약지도의 필요성을 확인할 수 있다. 人蔘은 현재 여러 형태로 일반인들에게 건강보조식품으로서 판매되고 있다. 하지만 이번 증례와 기존 연구를 종합해 볼 때, 人蔘은 單方으로 활용되었을 때와 복합처방으로 활용되었을 때 그 작용이 달라진다. 따라서 人蔘의 상호작용과 그 약효에 대해 구체적으로 알지 못하는 일반인이 Warfarin과 병용할 경우, 항응고작용의 저해나 항응고작용의 과다로 인한 출혈 등 심각한 부작용이 발생할 수 있으므로 항상 주의가 필요하다. 그러므로 전문가인 한의사를 통한 철저한 복약지도가 병행되어야 할 것으로 생각한다.

고전을 살펴보면, 중국 清代 종합의서인 『醫宗金鑑』에서는 出血과 관련하여 人蔘 單方인 獨蔘湯에 대해 다음과 같이 설명하고 있다. [刪補名醫方論]“治元氣大虛, 昏厥, 脈微欲絕, 及婦人崩產, 脫血, 血暈.”[編輯婦科心法要訣·胎前諸證門·墮胎下血不止血瘀不出證治]“妊娠胎墮後血暴下不止, 面黃唇白者, 名脫營. 宜用獨蔘湯峻補其氣, 以生其血, 所謂無形能生有形也.”¹⁰내용을 정리하면 심한 출혈로 氣가 극도로 허해진 경우, 人蔘을 대량으로 활용함으로써 지혈 시키며 동시에 소진한 氣력을 보충한

다는 내용이다. 기존 單方 人蔘에 대한 Warfarin 항응고작용 억제에 대한 내용은 위의 내용과 일맥상통한다 할 수 있다. 복합처방인 補中益氣湯 역시 『醫宗金鑑』을 살펴보면 獨蔘湯과 비슷한 내용의 出血證에서 활용되었음을 확인할 수 있다. [編輯婦科心法要訣·崩漏門]“崩漏日久, 脾胃傷食少, 中氣下陷, 不能載血者, 宜用補中益氣湯·益胃升陽湯升舉之. 補中益氣湯即人蔘·黃芪·甘草·保元湯加升麻·柴胡·當歸·陳皮也. 益胃升陽湯即補中益氣湯加黃芩·新麴也. …”[編輯正骨心法要旨·內治雜證法]“傷損之證, …若中氣虛弱, 血無所附以妄行, 用加味四君子湯·補中益氣湯, 或元氣內脫不能攝血, 用獨蔘湯加炮薑以回陽.”¹⁰내용을 살펴보면 中氣下陷의 出血 상황에서 활용한다는 것으로 獨蔘湯의 활용과 비슷하다. 하지만 香砂六君子湯, 六君子湯의 경우 出血에 활용한다는 것을 찾아보기 힘들며, 加味溫膽湯, 柴胡桂枝湯, 歸仁安心湯, 生肺散 모두 그 적응증에서 出血을 찾아볼 수 없다. 이러한 고전 속 내용이 이번 증례 결과와 상통하는 면이 있으며, 이것은 人蔘 자체가 항응고작용을 저해하는 효능을 가지고 있고, 그 人蔘의 효능을 촉진하는 韓藥配合과 그 효능을 억제하는 韓藥配合이 존재한다는 것을 시사한다고 생각한다.

하지만 이번 결과는 증례보고 수준으로 일반화에는 무리가 있다. 또한 증례 선정 역시 후향적으로 이루어졌기 때문에 각 증례의 변인통체에 무리가 있었다. 따라서 이 결과 만으로 어떤 처방이 Warfarin의 항응고작용을 약화시킨다는 결론을 내기에는 무리가 있다. 앞으로 Warfarin과 人蔘이 포함된 처방 간의 상호작용에 대한 보다 수준 높은 연구가 필요할 것으로 보이며, 더 많은 수의 각 처방별 증례가 필요할 것으로 생각한다. 또한 처방뿐 아니라 구체적인 韓藥材별 상호작용에 대한 연구를 통한 항응고작용에 대한 영향을 밝혀낼 필요가 있다고 생각한다. 이러한 연구를 통해 한방병원의 주 환자층인 중풍환자 그리고 Warfarin을 복용하고 있으며 人蔘을 복용하고자 하는 외래 환자들

에 대한 보다 객관적이고 과학적, 그리고 합리적인 치료가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

IV. 결 론

2009년 1월 1일부터 2010년 6월 30일까지 경희의료원 한방병원 한방2내과에 입원하여 人蔘이 포함된 한약 처방과 Warfarin을 동시에 복용한 10 증례의 PT INR 변화를 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 補中益氣湯加減方 군에서는 PT INR 감소 3례와 증가 1례가 확인되었다.
2. 六君子湯加減方 군에서는 2 증례 모두 PT INR 증가를 보였다.
3. 柴胡桂枝湯은 PT INR 증가, 加味溫膽湯은 별무 변화, 歸仁安心湯은 증가, 生肺散 역시 증가 소견을 보였다.
4. 각 복합처방 별 Warfarin과의 반응에 차이가 있었으므로 추후 개별 한약재별 상호작용과 그 상호작용과 Warfarin 간의 상호작용에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Yuan CS, Gang W, Dey L, Karrison T, Nahlik L, et al. Brief communication: American Ginseng

Reduces Warfarin's Effect in Healthy Patients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:23-7.

2. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997;54:692-3.
3. Rosada MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology.* 2003;99:111.
4. Cheng TO. Warfarin danshen interaction. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:894.
5. Cheng TO. Herbal remedies. *Am Fam Phys* 1999;60:1661.
6. Cheng TO. Interaction of herbal medicine with coumadin. *J Emerg Med.* 2000;18:122.
7. Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by 'Danshen'. *J Intern Med.* 1997;241:337-9.
8. Ellis GR, Stephens MR. *Minerva.* BMJ. 1999; 319:652.
9. Kim EJ, Lee SH, Kim LD, Yun SP, Rhee JW, et al. Influence of Herbal Medicine Coadministration on the INR in Stroke Patients Taking Warfarin. *J Korean Oriental Med.* 2004;25(2):165-72.
10. 吳謙 等 編. 標點·索引 御纂·醫宗金鑑. 法仁文化社; 2006, p. 403, 597, 605, 617, 1154, 1155.