



약물사용에 대한 최신지견

경구용 항응고제 I: Warfarin

저자 **곽혜선**

이화여자대학교 약학대학 교수

약학정보원 학술자문위원

개요

경구용 항응고제의 대표적 약물은 coumarine계 항응고제인 warfarin이다. Warfarin은 비타민 K가 활성형으로 전환하는 것을 억제하여 항응고작용을 나타낸다. Warfarin은 정맥혈전색전증의 예방 및 치료 뿐 아니라 심방세동 환자들의 뇌졸중 예방에도 널리 사용된다. 용량은 5 mg 하루 한번이나 노인이나 저체중의 환자에게는 2.5 mg이 투여되기도 한다. 약물 투여 후 모니터링은 prothrombin time (PT)나 international normalized ratio (INR)이 사용된다. 목표 INR은 2-3으로 치료영역이 좁아서 모니터링과 용량조절이 빈번히 요구된다.

키워드

warfarin, 정맥혈전색전증, 심방세동, 뇌졸중, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR)

서론

Warfarin은 오랫동안 가장 널리 사용되어온 경구용 항응고제이다. S체와 R체의 두 광학이성질체의 혼합물로서 S-warfarin이 R-warfarin에 비해 3-5배 강력하다. Warfarin은 비타민 K를 활성화하는 효소인 vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1)을 저해하여 응고인자 II, VII, IX, X과 Protein C, S의 합성을 억제한다. 항응고효과는 비타민 K 의존적 응고인자들이 고갈되면서 발현되므로 보통 2-7일이 소요되고 정상상태에 도달하는 데에는 가장 반감기가 긴 응고인자 II(반감기: 60-100시간)의 고갈이 완료되는 12-14일이 걸린다.

경구로 투여 시 완전히 흡수되고 99.5%정도 albumin과 결합하며 혈중 반감기는 36-42시간이다. 투여 후 간에서 cytochrome P-450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 등에 의해 대사를 받는다. 특히 강력한 작용을 하는 S-warfarin은 CYP2C9에 의해 대사를 받기 때문에 CYP2C9을 억제하거나 유도하는 약물들과의 병용

여부를 모니터링 해야 한다. (그림 1)

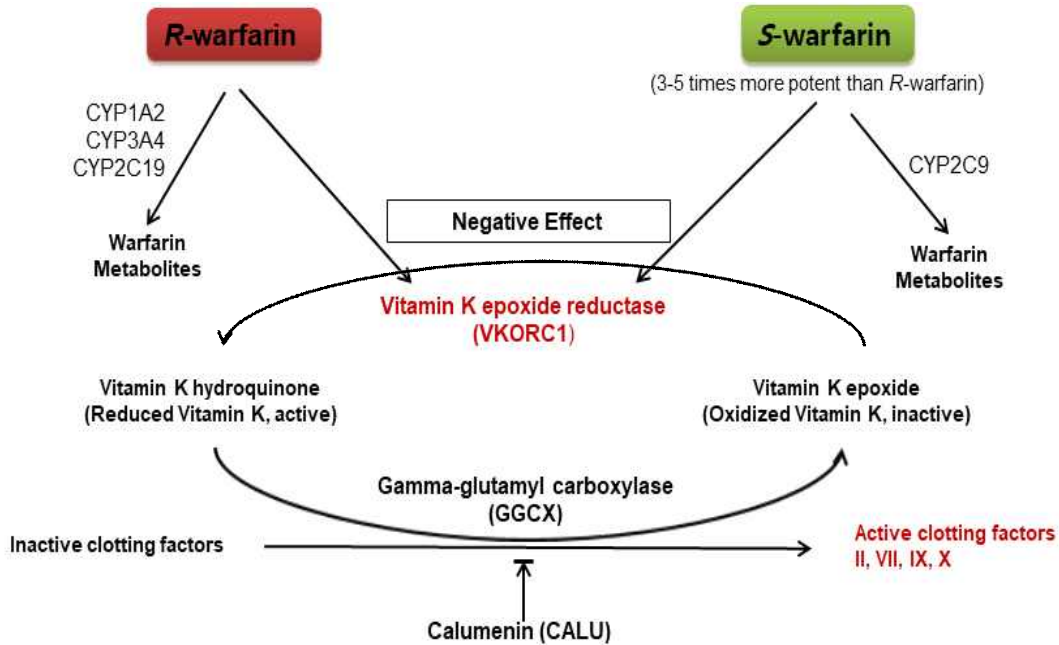


그림 1. Warfarin의 작용기전

환자의 임상적 특성 이외에 CYP2C9과 VKORC1의 특정 유전적 변이에 따라 warfarin의 반응성에 차이가 있는 것으로 밝혀져 VKORC1 1173C allele이나 3730A allele을 갖는 경우 유지용량이 증가하고 CYP2C9*3 (42614C allele)을 갖는 경우 유지용량이 감소하는 경향을 보였다. 이에 따라 국내 허가사항에는 PT/INR 및 CYP2C9, VKORC1의 유전형에 따라 개인별로 차이가 있음을 명시하고 있고 미국 FDA package insert에는 유전형에 따른 용량을 제시하고 있다(표 1).

표 1. CYP2C9과 VKORC1 유전형에 따른 치료용량

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

Warfarin의 사용

Warfarin은 심방세동 환자에서 뇌졸중 예방에 가장 효과적인 치료제로 1950년대부터 사용되어 왔다. CHA2DS2-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke 또는 transient ischemic attack 또는 thromboembolism, Vascular disease, Age 54~74 years, Sex category) 점수법(75세 이상의 연령과 뇌졸중 혹은 일과성뇌허혈의 병력은 2점, 나머지는 1점 부여)에 의거한 계산결과 남자의 경우 1점, 여자의 경우 2점일 때 경구 항응고제 사용을 고려해야 한다. 출혈위험을 평가하고 환자의 임상상태 및 선호도를 고려하여 warfarin이나 direct oral anticoagulant (DOAC)를 선택하되 판막성 심방세동 환자는 반드시 warfarin을 투여해야 한다. 또한 warfarin은 정맥혈전색전증의 예방과 치료제로도 사용된다.

용량은 5 mg 하루 한번이나 노인이나 저체중의 환자에게는 2.5 mg이 투여되기도 한다. 약물 투여 후 모니터링은 prothrombin time (PT)이나 international normalized ratio (INR)이 사용되는데 목표 INR은 2-3으로 치료영역이 좁아서 모니터링과 용량조절이 빈번히 요구된다. 이 약물은 태반을 통과하므로 임신 중에는 금기이다(Category X).

부작용으로는 출혈이 가장 흔하게 나타나는 이상반응이고 기타 purple toe syndrome, 발진, 탈모, 복부팽만, 설사 등이 나타나기도 한다. Warfarin 대사효소인 CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 효소를 저해하거나 유도하는 약물은 warfarin의 반응성을 변화시킬 수 있다. 또한 비타민 K함유 음식의 섭취를 일정하게 유지하지 않는 경우 INR이 변화할 수 있으므로 일관성있는 식단을 유지하는 것이 필요하다. 단백결합치환에 의한 상호작용이 valproic acid와 병용 시 보고된 바 있고 항생제의 사용은 장내세균감소에 의한 PT연장을 초래하므로 주의해야 한다. 기타 간기능 손상이나 울혈성심부전, 갑상선기능 항진증과 같은 질환들은 warfarin의 작용에 영향을 줄 수 있으므로 세심한 관찰이 필요하다.

출혈시 해독제

Warfarin을 과량 투여하였거나 INR이 비정상적으로 높을 때 우선 warfarin 투여를 중단하고 필요 시 비타민 K를 투여해 항응고작용을 길항한다. 출혈이 없으면서 INR이 5.0~9.0정도로 상승한 경우에는 warfarin 투여를 중단하고 경구용 비타민 K를 투여하고 INR이 9 이상인 경우에는 더 고용량의 경구용 비타민 K를 투여하거나 정맥주사를 투여한다. 치명적 출혈이 발생한 경우에는 비타민 K정맥주사와 더불어 신속냉동혈장이나 응고인자농축액을 사용할 수 있다.

복약정보 주의사항

- 1) Warfarin 복용목적, 복용방법, 개개인의 용량, 정기적인 혈액채취를 통한 INR검사의 필요성을 교육한다.
- 2) Warfarin의 부작용 증상에 대해 교육하여 부작용 발생 시 의사나 약사에게 알릴 수 있도록 한다.
- 3) 비타민 K 함유량이 많은 음식에 대해 교육하여 섭취량을 일정하게 유지할 수 있도록 한다.
- 4) 건강기능식품, 한약제제 및 일반의약품 사용 시 의사, 약사와 미리 상의할 수 있도록 교육한다.

참고문헌

1. Hart RG, Benevente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with arterial brillation: A meta-analysis. *Am Intern Med* 1999;131:492-501.
2. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial brillation aer transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest* 2008;133:160S-198S.
4. Holbrook AMMDPMF, Pereira JAM, Labiris RP, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-106.
5. Fengler BT, Brad WJ. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med.* 2009;27:84-95.