

와파린 - 리팜핀 병용 시 용량 조절

김동현* · 김경환* · 최경희* · 이광자* · 이혜숙* · 손인자* · 김기봉* · 이재웅** · 안 혁*

Dosage Adjustment before and after Warfarin - Rifampin Combination Therapy

Dong Hyun Kim, M.D.*, Kyung-Hwan Kim, M.D.*, Kyung Hee Choi, M.D.*, Kwang Ja Lee, M.D.*, Hye Suk Lee, M.D.*, In Ja Son, M.D.*, Ki-Bong Kim, M.D.*, Jae Woong Lee, M.D.**, Hyuk Ahn, M.D.*

Background: Warfarin is used as an anticoagulant and it is mainly excreted by the liver metabolism (the R-form is mainly metabolized by cytochrome p450 3A4, and the S form by cytochrome p450 2C9). Rifampin is usually used for tuberculosis or endocarditis, and it is a representative drug that induces the CYP families, including 3A4 and 2C9. The anticoagulation effect of warfarin decreases through the increased metabolism that's due to the induction of enzymes, and this is caused by rifampin when patients take these two medicines together. No one has suggested appropriate guidelines regarding this drug interaction even though an appropriate adjustment of warfarin's dosage is needed. We examined the drug interaction in patients who received warfarin - rifampin combination therapy according to the time interval, and the factors affecting drug interaction were analyzed. Based on the data, we tried to determine the clinically available warfarin dosage guidelines before and after taking this drug combination. **Material and Method:** We reviewed the OO University Hospital anticoagulation service team's follow up sheets that were filled out from Jan 1998 to Sep 2006 for the patient who took warfarin - rifampin combination therapy (n=15). **Result:** The average INR of all the patient before rifampin administration was 2.25 ± 0.52 (mean \pm SD), and that value for the first 100 days after rifampin administration was 1.98 ± 0.28 . The p value for these two sets of data showed no correlation (paired t-test, $p > 0.05$). The average INR of all the patient before rifampin cessation was 2.19 ± 0.34 , and the value after rifampin cessation was 2.49 ± 0.43 . The p value of these two showed correlation (paired t-test, $p < 0.05$) but the average INR falls between the therapeutic INR range. **Conclusion:** The warfarin dose adjustment equation of before and after warfarin - rifampin combination therapy was derived based on this study's results because the warfarin dosage adjustment of the anticoagulation service team was considered appropriate.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:354-359)

Key words: 1. Anticoagulants
2. Warfarin
3. Rifampin
4. Drug interaction

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine

**한림대학교 의과대학 성심병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiothoracic Surgery, Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine

논문접수일 : 2007년 8월 13일, 심사통과일 : 2008년 4월 30일

책임저자 : 김경환 (110-744) 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 흉부외과

(Tel) 02-2072-3971, (Fax) 02-764-3664, E-mail: kkh726@snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

와파린은 항응고제로 사용되는 약물로 S 이성질체는 주로 사이토크롬 P450 (CYP450) 2C9, R 이성질체는 주로 CYP450 3A4에 의해 대사가 된다[1]. 리팜핀은 결핵이나 심내막염의 치료에 쓰이는 약물로 CYP-450 중 3A4와 2C9을 모두 유도한다[2]. 따라서 와파린과 리팜핀을 동시에 투여하는 경우 리팜핀이 와파린의 대사를 유도하여, 결과적으로 와파린의 항응고 효과가 감소하게 된다. 이러한 상호작용은 1970년대부터 알려져 있던 것으로 O'Reilly는 리팜핀이 와파린의 청소율(clearance)을 증가시켜서 와파린의 혈중 농도를 감소시키고 이를 통해 와파린의 항응고 효과를 떨어뜨린다는 사실을 밝혔다[3,4]. 또한 Heimark 등은 리팜핀이 CYP450을 유도함으로써 와파린의 clearance를 증가시킨다고 보고하였다[5]. 그러나 상기 연구는 건강한 지원자들을 대상으로 한 연구로 와파린의 증량과 리팜핀을 중단하고 난 이후의 변화에 대해서는 많은 언급이 없었다[3-5]. 이에 이 연구를 통하여 두 약물의 상호작용에 따른 용량 조절식을 도출하고 이를 통해 약물 병용으로 인해 일어나는 부작용의 발생 빈도를 감소시켜 효과적이고 안전한 항응고 치료를 유지하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구의 대상은 1998년 1월 1일부터 2006년 9월 1일까지 00병원 항응고 치료 상담 팀(ACS team: anticoagulation service team)에서 상담을 받던 성인 환자 중 리팜핀을 병용한 환자이면서 리팜핀 병용 전후의 와파린 용량 조절 기록이 남아있던 환자였으며 제외 기준은 연구 기간 중 리팜핀과 와파린의 약물 상호작용에 영향을 줄 수 있는 약물이 연구 기간 내에 추가 투여된 환자, 리팜핀 병용 시작 시점을 기준으로 3개월 이내에 수술 받은 환자, 리팜핀 병용 이후 항응고 효과에 영향을 줄 수 있는 질환(간질환, 신장질환, 갑상선 이상)이 나타난 환자로 하였다(n=15, Table 1).

조사한 환자의 목록을 참고하여 EMR (electronic medical record), 항응고 치료 상담 팀 환자추적조사 내역, 투약 내역 등을 후향적으로 조사하고 투약 당시 나이, 키, 몸무게, 성별, 환자 번호, INR (international normalized ratio), 병용 전후 와파린 용량, 투여된 리팜핀용량, 두 약물의 적응증에 대해 조사하였다. 이중 통계 처리한 자료는 리팜핀 병용 전후 INR의 평균으로 paired t-test를 이용했으며 유의한

Table 1. Basic patient information

Number of patient (n=15)	Male	6
	Female	9
Age (Mean: 50.8±10.9)	Male	48.1±13.9
	Female	52.6±8.8
Warfarin indication	Aortic valve replacement: 26.7%	Mitral valve replacement: 53.3%
	Tricuspid valve replacement: 6.7%	Double valve replacement: 13.3%
Rifampin indication	Tuberculosis: 80%	Endocarditis: 20%

차이의 기준은 $p < 0.05$ 으로 하였다. 리팜핀 추가 시 와파린의 항응고 효과가 적절히 유지되었는지 여부를 PT INR (prothrombin time INR)로 평가하였다. 적정 항응고 치료 영역은 INR 2.0~3.0으로 보았고, INR의 표준 편차가 0.2로 알려진 것을 감안하여 INR 1.8~3.2를 적정 항응고 치료 영역으로 인정하였다[6].

결 과

와파린과 리팜핀을 병용한 환자 중 추적 조사한 환자는 모두 15명이었다. 이들은 모두 심장 판막 치환술을 받아 와파린을 복용하는 환자였으며 이중 12명은 결핵, 3명은 심내막염으로 리팜핀을 처방 받았다. 결핵으로 리팜핀을 처방 받은 환자의 경우 모두 isoniazid도 함께 투약 받았다.

연구기간 내 전체 환자의 INR은 치료 유효 범위 내에서 변동되는 양상을 보였으며 병용 이후에는 INR이 낮게 유지되며 병용 중단 이후의 정보는 편차가 컸다(Fig. 1, 2). 리팜핀 병용 전 전체 환자의 평균 INR은 2.25 ± 0.52 이며 병용 초기 100일의 평균 INR은 1.98 ± 0.28 이었다. 병용 시작 전과 병용 후 초기 100일의 평균은 유의한 차이가 없었다(paired t-test, $p > 0.05$). 리팜핀 병용 중단 직전 2회 측정된 환자 INR의 평균은 2.19 ± 0.34 이고 병용 중단 후 INR의 평균은 2.49 ± 0.43 이었다. 병용 중단 전과 병용 중단 후 평균은 유의한 차이가 있었다(paired t-test, $p < 0.05$). 그러나 병용 중단 전과 후의 평균 INR이 모두 치료유효역 범위 이내였기 때문에 00병원 항응고 치료 상담 팀의 와파린 용량 조절이 적절하다고 판단하여 항응고 치료 상담 팀의 조절을 근거로 병용 시작 시와 병용 중단 시의 와파린 용량 조절 수식을 도출해냈다. 도출된 수식은 리팜핀 병용 시작 시 $y = 48.973 \ln(x) + 12.329$ ($R^2 = 0.9174$)였으며 리팜핀 병용 중단 시 $y = -44.893 \ln(x) + 291.91$ ($R^2 = 0.9427$)이었다.

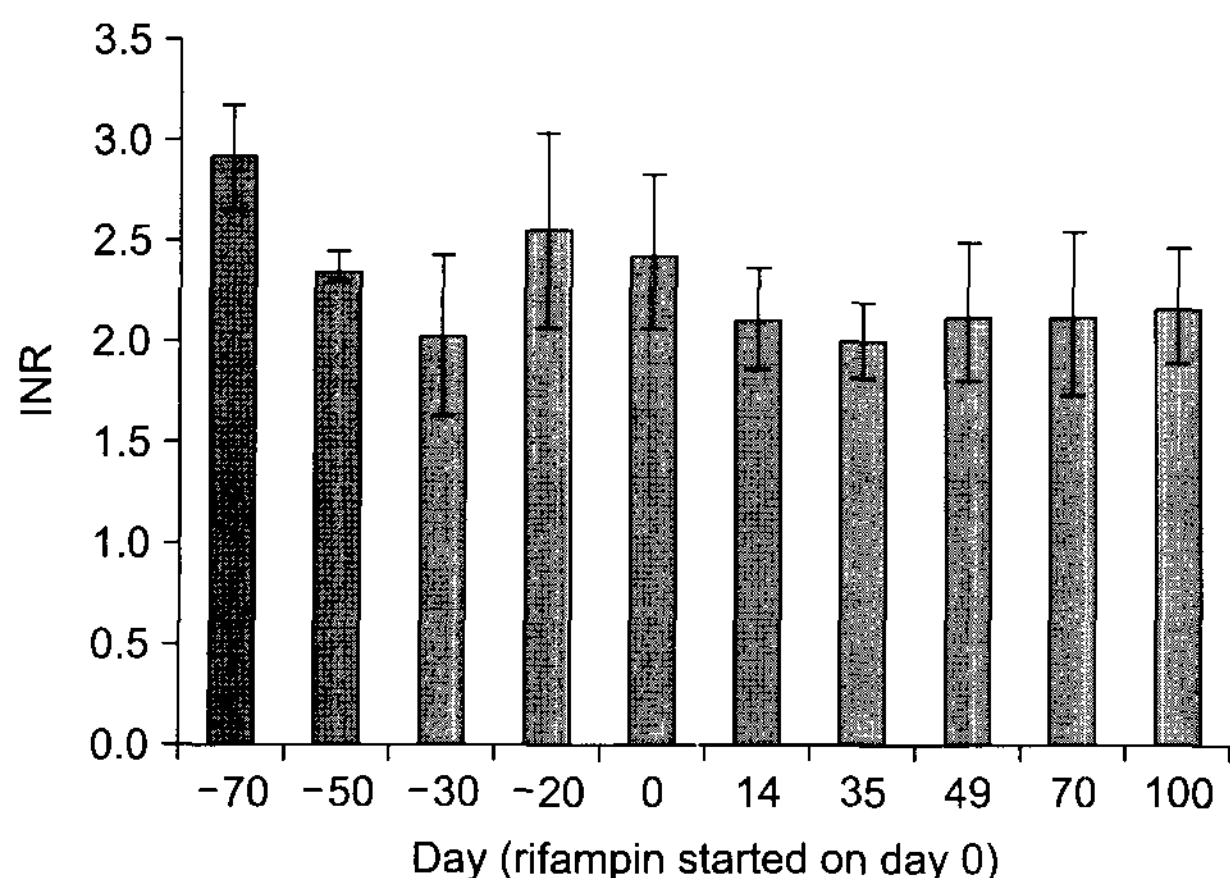


Fig. 1. Change of average INR with time interval when rifampin is started (Warfarin dosage on adjustment).

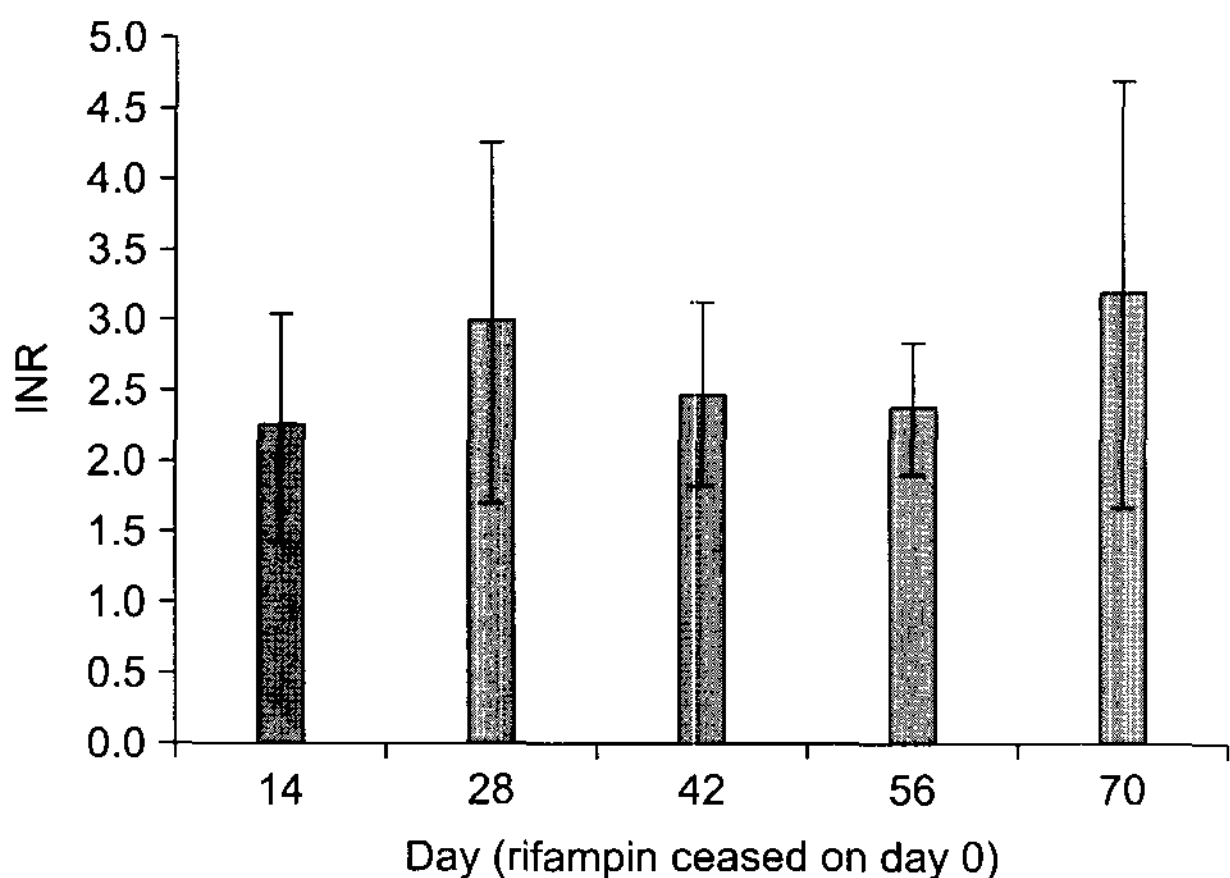


Fig. 2. Change of average INR with time interval when rifampin is ceased (Warfarin dosage on adjustment).

리팜핀 병용 이후 와파린의 주당 복용량이 증가하였고 병용 중단 이후에는 와파린의 주당 복용량이 감소하는 양상을 볼 수 있었다(Fig. 3, 4). 와파린은 개인간 유지 용량에 차이가 많은 약물이기 때문에 와파린 용량 조절 데이터를 이용하여 와파린 용량 조절 수식을 구하였다. 두 경우 모두 일정 기간 이후에는 유지 용량에 도달하였기 때문에 와파린 용량 조절 수식을 도출하는 과정에서 병용 초기 100일까지와 병용 중단 초기 60일까지의 정보를 이용하였다.

또한 전체 환자의 80%인 결핵 환자에서는 와파린의 항응고 작용을 증가시킨다고 알려져 있는 isoniazid를 복용하고 있었기 때문에 나머지 20%와의 정보를 두 군으로 나누어 비교해보았다(t-test). Isoniazid복용 군에서는 평균 최

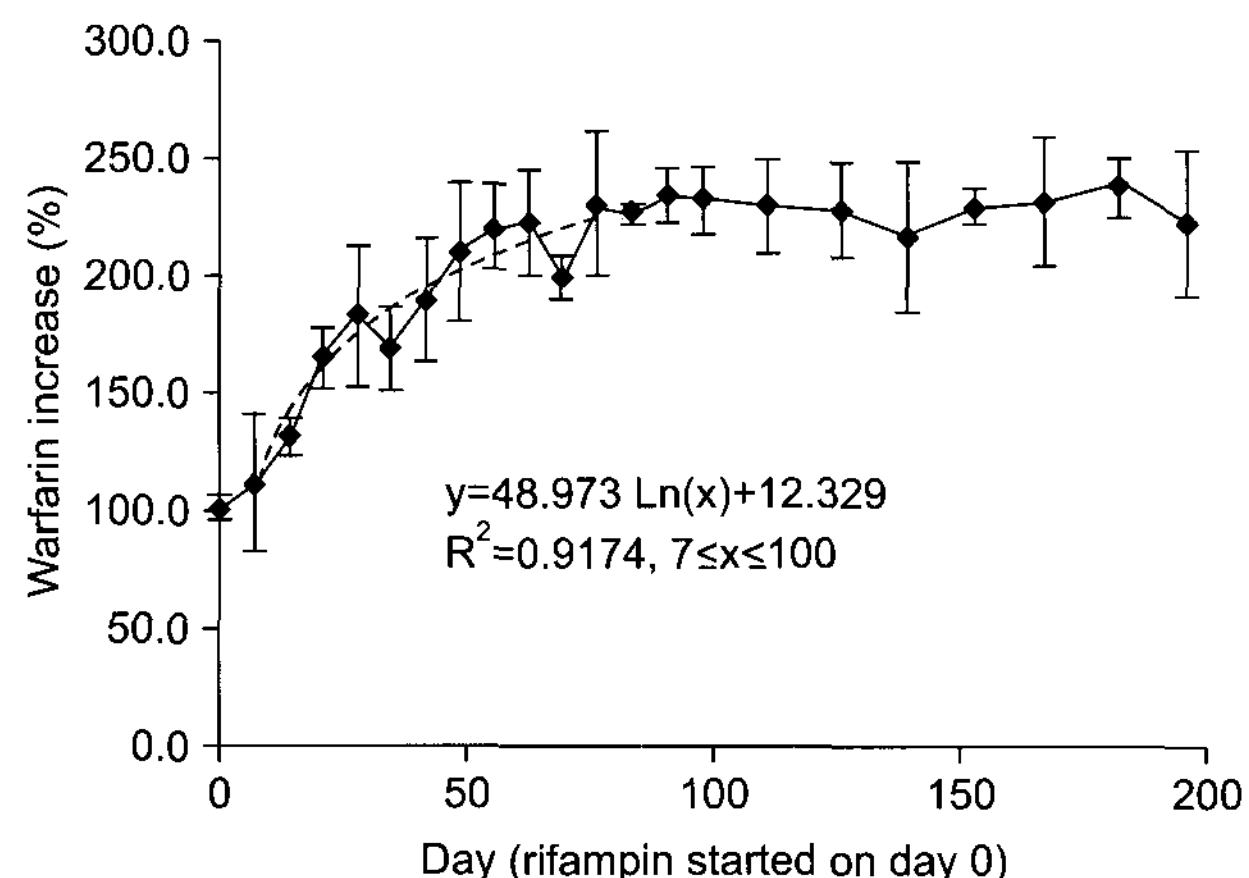


Fig. 3. Change of warfarin increase ratio with rifampin start.

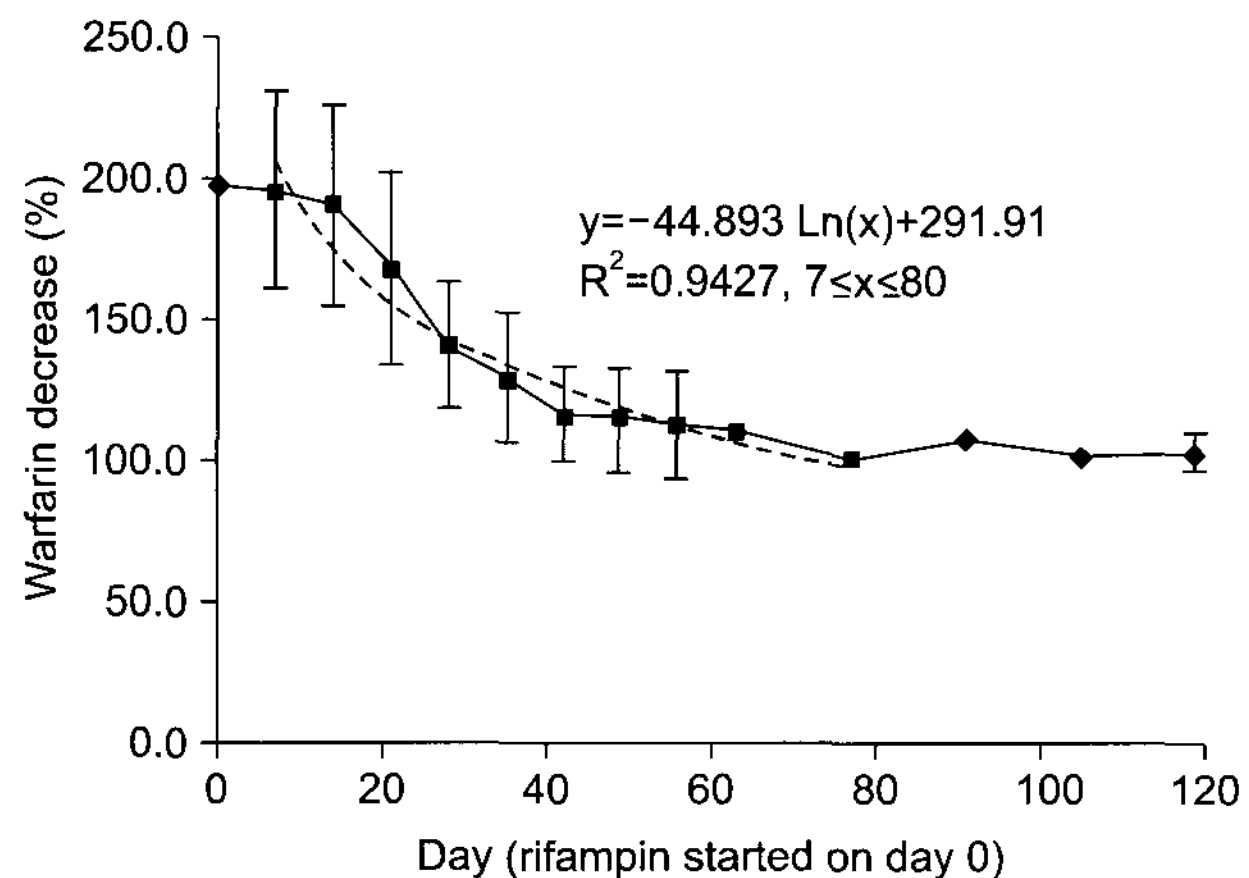


Fig. 4. Change of warfarin increase ratio with rifampin cessation.

대 와파린증량율이 $226 \pm 24.4\%$ 였으며 isoniazid 비사용군에서는 평균 최대 와파린증량율이 $204.5 \pm 58.9\%$ 로 t-test결과 $p=0.165$ 로 유의하지 않은 차이를 보였다.

외국의 증례 보고에서 리팜핀의 용량은 600 mg qd로 모두 동일하였으나 본 연구의 대상환자에서 6명은 리팜핀을 450 mg qd로, 6명은 600 mg qd로 복용하고 있었다. 상기 12명 외 3명의 환자는 외부 처방 등의 이유로 리팜핀용량을 정확히 확인할 수 없는 경우였다. 이에 리팜핀의 용량에 따른 와파린 용량변화율의 차이가 있는 지 알아보기 위하여 두 군의 정보를 t-test를 통해 비교해보았다. 450 mg qd군에서는 평균 최대 와파린증량율이 $220.2 \pm 45.0\%$ 였으며 600 mg qd군에서는 평균 최대 와파린증량율이 $224.4 \pm 27.5\%$ 로 t-test결과 p 값이 0.885로 유의하지 않은 차이를

보였다.

고 찰

와파린은 hepatic microsomal enzymes (CYP)에 의해 대사되며 S형과 R형의 대사체는 다른 비율로 나타난다. S형은 90%가 산화되어 6-, 7-hydroxy와파린으로, R형은 60%가 산화되어 4-, 6-, 7-, 8-, 10- hydroxy와파린으로 대사된다. 이 때 S형은 CYP 2C9에 의해 주로 대사되는 데 비해 R형은 CYP 3A4에 의해 주로 대사되게 된다[1].

리팜핀은 합성 rifamycin B 유도체로 DNA의존성 RNA polymerase의 beta subunit에 결합하여 RNA합성을 억제함으로써 RNA전사를 방해하여 항균작용을 나타낸다. 리팜핀이 항균제로 쓰일 경우 체내에서 CYP계열 효소를 유도하는 것으로 알려져 있어 많은 약물과 상호작용을 일으키는데 이 때 CYP 2C9과 3A4가 함께 유도되는 것으로 알려져 있어 와파린과 심각한 약물 상호작용이 예상되며 이러한 상호작용에 대한 증례 보고 및 논문들이 있었다[2, 7-16].

그 동안 발표되었던 와파린과 리팜핀의 상호작용에 대한 외국의 증례 보고들은 와파린을 복용하던 환자가 리팜핀을 복용하였을 때 일어나는 변화에 대해 보고한 O'Reilly RA, 와파린과 리팜핀의 상호작용이 일어나는 메커니즘을 약동학적인 방법으로 보고한 Heimark LD 등, 와파린을 복용하던 환자가 리팜핀을 복용하게 되는 경우 상호작용이 언제쯤 최고조에 이르는 지에 관해 보고한 Romankiewicz 등, 와파린을 복용하던 환자가 리팜핀을 병용할 때 항응고 효과를 유지하기 위해서 와파린을 어느 정도 증량해야 하는지에 대해 보고한 Almog 등이 있었다. 국내에서도 와파린을 복용하던 환자가 리팜핀을 병용하는 경우 적정 항응고 치료영역을 유지하기 위해 와파린을 어느 기간 동안 얼마나 증량했어야 하는지와 리팜핀을 중단하는 경우에 대한 사례 보고가 있었다[3-19]. 상기 논문들은 와파린 유지용량을 복용할 때 리팜핀을 병용하기 시작하는 경우 혈중 와파린 농도, prothrombin time, INR, pharmacokinetic factor 등이 어떻게 변화하는가에 주로 초점을 맞춘 연구들이었다[3-19]. 이에 본 연구에서는 00병원항응고 치료상담 팀에서 상담을 받던 중 리팜핀을 병용하게 된 환자를 대상으로 환자의 INR을 기준으로 와파린 용량 조절을 하는 경우 와파린 용량 변화율이 평균적으로 어떻게 변화하는지 알아보려고 하였다. 특히 외국의 보고들이 리팜핀 병용 시점을 위주로 다루었으나 Almog 등, 오연목 등

의 연구에서 볼 수 있듯이 리팜핀 중단 시 적절한 와파린 용량 조절이 병행되지 않는 경우 출혈 위험성이 커질 수 있으므로 이번 연구에서는 리팜핀 병용 중단 시의 변화양상을 함께 다루었다[18,19]. 이때 용량 조절 정도는 와파린이 개인간 유지 용량의 차이가 큰 약물로서 실제 증가량을 기준으로 하여 얻은 정보에서는 조절 용량의 편차가 큰 편이었기 때문에 본 연구에서는 와파린 용량의 평균 변화율을 이용하였다.

리팜핀 병용 이전에 적절한 항응고 치료를 유지하던 환자의 경우 리팜핀 병용 이전의 평균 INR과 병용 시작 이후 평균 INR이 유의한 수준으로 달라지지 않는 경우 병용 시작 이후에 적절한 항응고 치료를 유지하였다고 볼 수 있다. 그리고 이는 리팜핀 병용 중에 적절한 항응고 치료를 유지하던 환자의 경우에도 동일할 것이다. 따라서 00병원항응고 치료 상담 팀의 와파린 용량 조절이 적합한지를 알아보기 위하여 paired t-test를 사용하여 리팜핀 병용 시작과 병용 중단 두 가지 경우 모두 전후의 평균 INR을 비교해보았다. 전자의 경우 p값이 0.13으로 유의하지 않은 수준을 보여주었으므로 적절한 용량 조절이라 판단하였다. 후자의 경우 p값이 0.007으로 유의한 수준의 차이를 보였으나 병용 중단 전후의 평균 INR이 모두 치료 유효범위 내에 들어가기 때문에 적절한 용량 조절이라 판단하였다.

리팜핀 병용 초기 와파린이 증가하는 부분에서 얻은 와파린 증량율에 대한 와파린 용량 조절 수식은 $y=48.973 \ln(x)+12.329$ ($R^2=0.9174$)였으며 리팜핀 병용 중단 초기 와파린이 감소하는 부분에서 얻은 와파린 감량율에 대한 와파린 용량 조절 수식은 $y=-44.893 \ln(x)+291.91$ ($R^2=0.9427$)이었다. 결과에서 도출한 와파린 용량 조절 수식을 감안하였을 때 리팜핀 병용 시작 시, 초기 1개월 간은 매주마다 와파린 용량이 약 20%, 1개월 이후부터 2개월까지는 매주마다 약 7~10%, 2개월 이후부터 3개월까지는 약 5% 정도 증가하는 양상을 보였다. 이는 병용초기에 와파린의 절대용량이 급격히 증가하다가 시간이 지남에 따라 증가량이 줄어드는 것을 의미한다. 이 때 평균적으로 병용 전 유지 용량의 221±31.2% (평균±표준 편차)에 도달하면서부터 와파린 복용량 증가 양상이 현저히 줄어들어 새로운 유지 용량에 도달하는 것을 볼 수 있었다. 리팜핀 병용 중단 시, 초기 3주째까지는 매주 약 20%, 4주째부터 8주째까지는 매주마다 10%정도의 와파린감량이 있었으며 평균적으로 병용 전 유지 용량과 비슷한 수준에 도달하면서부터 감소 양상이 현저히 줄어들었다. 현재 00병원 항응고

치료 상담 팀에서는 와파린을 복용하는 환자가 리팜핀을 병용하게 되는 시점을 전후로 하여 초기에는 거의 1주 간격으로 추적 조사를 하고 있다. 추적 조사를 통해 얻은 정보를 이용하여 리팜핀 병용 시작 시점에 대한 Fig. 1과 리팜핀 병용 중단 시점에 대한 Fig. 2를 비교해 보았을 때 Fig. 2에서 편차가 더 큰 것을 볼 수 있었다. 이를 감안하면 리팜핀 병용 중단 시 INR의 변동 폭을 리팜핀 병용 시작 시와 비교하였을 때 병용 중단 시의 INR변동 폭이 큰 것을 알 수 있었다. 따라서 리팜핀 병용 중단 시에는 치료 유효 범위내의 INR을 유지하기 위하여 더욱 자세한 관찰이 필요하며 위에서 제시한 와파린 용량 조절 수식은 단지 INR의 평균적인 변화를 보여주는 것이기 때문에 와파린 용량 조절을 함에 있어서 자세한 관찰을 통해 개인 차를 고려하면서 유효 치료역을 유지하는 것이 중요함을 알 수 있었다. 그 예로 대상 환자 중에서 와파린과 리팜핀을 병용하기 시작하였을 때 와파린 용량 조절 기간이 짧았던 환자에서는 리팜핀 병용을 중단하였을 때에도 와파린 용량 조절 기간이 짧게 나타나는 경향을 보였기 때문에 와파린 용량 조절 수식을 이용하여 계산된 와파린 복용량과 측정된 INR을 기준으로 하여 조절되는 용량을 비교할 때 차이가 나는 경우가 있었다.

실제 환자 중 리팜핀을 병용하기 전에 주당 42 mg의 와파린을 복용했을 때 INR이 1.91을 보였던 환자가 리팜핀을 병용하기 시작하면서 주당 와파린 용량을 7 mg 증량하여 49 mg을 복용하였음에도 일주일 뒤에 다시 검사했을 때 1.26까지 INR이 떨어진 경우도 있었다. 이와는 반대로 리팜핀을 병용할 때 주당 96 mg의 와파린을 복용하면서 2~3정도의 안정적인 INR을 유지하던 환자가 리팜핀 병용을 중단하면서 주당 복용량을 5 mg 낮추어 91 mg을 복용하였음에도 열흘 이후에 측정한 INR은 3.24로 증가했던 경우도 있었다. 이 환자의 경우 주당 복용량을 계속해서 7 mg 더 낮추어 84 mg을 복용하였으나 리팜핀 병용 중단 19일째 측정한 INR은 4.83까지 상승했었다. 이 사례들이 리팜핀과 와파린 사이에 일어나는 상호작용을 단적으로 나타내며 리팜핀 병용 시작 시와 중단 시 모두에서 적절한 와파린 용량 조절이 필요함을 보여주고 있다.

이번 연구에서 항결핵약물인 INAH를 복용한 군과 복용하지 않은 군에 대해 와파린 증량을 비교해보았으나 유의한 차이가 나타나지는 않았다. 그렇지만 상호작용이 알려진 모든 약제에 대한 대조군 연구를 하는 것은 현실적으로 어려우며 그 상호작용의 정도에 대한 개인차가 크게 나타나므로 와파린을 복용하는 환자가 다른 약물을 처방

받는 경우 우선 그 처방이 꼭 필요한지 검토하고 약물 병용을 시작할 때와 중단할 때 환자의 INR 검사빈도를 높이는 것이 중요하리라 생각된다[20-22].

결 론

본 연구에서는 현재 00병원 항응고 치료 상담 팀의 용량 조절을 참고하여 후향적인 방법으로 조사한 정보를 사용하여 와파린 용량 조절 수식을 도출해내었고 환자의 n 수가 적기 때문에 대규모의 전향적인 연구에 비하여 한계가 존재한다고 보인다. 그러나 조사한 정보를 사용해 와파린 용량 조절 수식을 도출하여 환자가 리팜핀을 병용하게 되었을 시 임상적으로 적용 가능한 개략적인 와파린 용량 조절 방법을 제시하였으며 정확한 상호작용의 정도를 평가하기 위하여 향후 필요할 전향적 연구의 기초 자료로서 사용될 수 있는 점에서 의미를 둘 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Management oral anticoagulation therapy-ASPEN & ACCP 7th guideline.
2. Gerbal-Chaloin S, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos* 2001;29:242-51.
3. O'Reilly RA. Intercation of chronic daily warfain therapy and rifampin. *Ann Intern Med* 1975;83:506-8.
4. O'Reilly RA. Interaction of sodium warfarin. *Ann Intern Med* 1974;81:337-40.
5. Heimark LD, Gibaldi M, Trager WF, et al. The mechanism of the warfarin-rifampin drug interaction in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:388-94.
6. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. *Managing oral anticoagulant therapy*. *Chest* 2001;119:22S-38S.
7. Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, et al. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:401-11.
8. Pessayre D, Mazel P. Induction and inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by rifampin. *Biochem Pharmacol* 1976;25:943-9.
9. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
10. Casner PR. Inability to attain oral anticoagulation: warfarin-rifampin interaction revisited. *South Med J* 1996;89:1200-3.
11. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997;17:917-28.

12. Lee CR, Thrasher KA. *Difficulties in anticoagulation management during coadministration of warfarin and rifampin.* Pharmacotherapy 2001;21:1240-6.
13. Self TH, Mann RB. *Interaction of rifampin and warfarin.* Chest 1975;67:490-1.
14. Gage BF, Fihn SD, White RH. *Management and dosing of warfarin therapy.* Am J Med 2000;109:481-8.
15. Harder S, Thurmman P. *Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update.* Clin Pharmacokinet 1996;30:416-44.
16. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, et al. *Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range.* Chest 2001;119:8S-21S.
17. Romankiewicz JA, Ehrman M. *Rifampin and warfarin: a drug interaction.* Ann Intern Med 1975;82:224-5.
18. Almog S, Martinowitz U, Halkin H, et al. *Complex interaction of rifampin and warfarin.* South Med J 1988;81:1304-6.
19. Sansoki CA, Bauman JL. *Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy.* Chest 2002;121:19-23.
20. Lee J, Lee B, Kim K, et al. *Factors affecting warfarin therapy following cardiac valve surgery.* Ann Pharmacother 2002;36:1845-50.

=국문 초록=

배경: 와파린은 항응고제로 쓰이는 약물로서 주로 간 대사에 의해 배설되는 약물이다. 리팜핀은 결핵 혹은 심내막염 등에 쓰이는 항생제로 2C9과 3A4를 포함한 CYP계열 효소 유도를 일으키는 대표적인 약물이다. 따라서 두 약물을 병용할 경우 리팜핀의 효소 유도에 의한 와파린 대사율 증가로 와파린의 항응고 효과는 감소한다. 이에 따라 와파린의 적절한 용량 조절이 요구되나 정확한 증량과 감량 정도는 제시되지 못하고 있는 실정이다. 이에 본 연구에서는 와파린 복용 환자 중 리팜핀을 병용하게 된 환자를 대상으로 두 약물의 병용 전후, 상호작용의 정도를 시간 경과에 따라 평가하고, 상호작용에 영향을 미치는 요인을 분석하고 또한 이를 토대로 두 약물의 병용 전후, 임상에서 활용할 수 있는 와파린 용량 결정 방법을 설정하고자 하였다. 대상 및 방법: 00병원 항응고 치료 상담 팀의 상담기록지를 1998년 1월부터 2006년 9월까지 후향적으로 검토하여 리팜핀을 병용하게 된 환자를 대상으로 하였다(n=15). 결과: 리팜핀 병용 전 전체 환자의 평균 INR은 2.25 ± 0.52 이며 병용 초기 100일간의 평균 INR은 1.98 ± 0.28 이었다. 이 경우 병용 전과 병용 초기의 평균 INR은 유의한 차이가 없었다(paired t-test, $p > 0.05$). 리팜핀 병용 중단 직전 2회 측정된 INR의 평균은 2.19 ± 0.34 이고 병용 중단 이후 INR의 평균은 2.49 ± 0.43 으로 병용 중단 전과 후의 INR 평균은 유의한 차이를 보였으나(paired t-test, $p < 0.05$) 모두 치료유효역 범위 내에 있었다. 결론: 항응고 치료 상담 팀의 용량 조절이 적절하다고 판단하여 항응고 치료 상담 팀의 조절을 근거로 병용 시작 시와 병용 중단시의 와파린 용량조절 수칙을 도출해냈다.

중심 단어 : 1. 항응고제
2. 와파린
3. 리팜핀
4. 약물 상호작용