

기계식 인공 심장판막 치환술 후 낮은 강도 항응혈 관리의 적정성에 관한 연구

김종우* · 이상호* · 김영춘* · 양준호* · 장인석* · 최준영*

Acceptability of Low Intensity Anticoagulation Therapy after Mechanical Heart Valve Replacement

Jong-Woo Kim, M.D.*, Sang-Ho Rhie, M.D.*, Young-Chun Kim, M.D.*, Junho Yang, M.D.*,
In Seok Jang, M.D.*, Jun-Young Choi, M.D.*

Background: The long-term administration of oral anticoagulant to the patients with a mechanical heart valve prosthesis is mandatory. However, the appropriate intensity of oral anticoagulant therapy to prevent thromboembolic or hemorrhagic complications is still controversial. We tried to apply low intensity anticoagulant therapy for which the International Normalized Ratios ranged between 1.5 and 2.5, and we analyzed the anticoagulation-related long term outcomes. **Material and Method:** From January 1992 to December 2002, 144 patients who underwent a single cardiac valve replacement were included in the study, and their ages ranged from 15 to 72 years (mean age: 47.4±15.1); there were 49 aortic valve replacements (AVR) and 95 mitral valve replacements (MVR). The patients were followed up monthly or bi-monthly at the outpatient clinic with clinical examinations and measuring the prothrombin time to adjust the International Normalized Ratios (INRs) within the low-intensity target range between 1.5 and 2.5. **Result:** The follow-up period was 835.3 patient-years (mean: 5.9±3.5) and the INRs of 7,706 measurements were available for evaluation. The mean INRs of the aortic and the mitral valve replacement groups were significantly different ($p < 0.01$). All the patients' INRs were within the target range in 61.9% of the measurements. The mean INRs (2.16±0.23) of the patients with atrial fibrillation, which was found in 30.3% of the patients, were definitely higher than those (2.03±0.27) measured in the patients with regular rhythm ($p < 0.01$). Thromboembolic episodes occurred in 9 patients with an incidence of 1.08%/patient-year. Major bleeding occurred in 2 patients (MVR) with an incidence of 0.24%/patient-year. The patients who displayed better compliance showed a lower incidence of complications ($p=0.000$). **Conclusion:** The anticoagulation therapy with a low-intensity target range after MVR or AVR seems to be effective and feasible, and increasing the patients' compliance should be done for achieving more effective anticoagulation therapy.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:193-200)

- Key words:**
1. Anticoagulation
 2. Heart valve prosthesis
 3. Thromboembolism
 4. Hemorrhage

*경상대학교 의학전문대학원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gyeongsang National University Graduate School of Medicine

논문접수일 : 2008년 11월 10일, 심사통과일 : 2008년 11월 28일

책임저자 : 이상호 (660-702) 경남 진주시 철암동 90, 경상대학교 의학전문대학원 흉부외과학교실

(Tel) 055-750-8124, (Fax) 055-750-8124, E-mail: sangho@gnu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

기계식 인공 심장판막 치환술 후 혈전형성, 혈전전색을 예방하기 위하여 평생 항응혈 치료가 필요하다. 항응고제 투여는 환자가 출혈 위험성에 노출되어 있음을 의미하며 따라서 양자의 발생을 최소화할 수 있는 범위의 프로트롬빈 시간(INR)으로 항응혈 강도를 유지하는 것이 이상적이다. 기계식 인공 심장판막의 존재뿐 아니라 여러 해부학적, 생리학적 변화에 의한 이상혈류가 혈전형성의 주요 기전으로 알려져 있다[1,2]. 기계판막은 종류가 많고 설계, 재료 면에서도 많은 발전을 하였지만 혈색전을 피하지는 못하고 있으며 이것을 예방할 유일한 방법은 항응혈치료이다.

항응혈치료의 감시목적으로 프로트롬빈 시간과 프로트롬빈 활성도를 측정하는데, 측정에 쓰이는 시약의 종류, 측정방법 등의 차이에 의하여 측정결과에 차이가 있다. 이 문제를 해결하기 위하여 WHO에서 권장한 International Normalized Ratio (INR)[3]를 항응혈치료의 감시 수치로 사용하고 있다. INR 값은 환자와 정상인의 프로트롬빈 시간의 비율값에 ISI (International Sensitivity Index) 수치를 승하여 얻어지는데, 여기서 ISI는 WHO 표준시약에 대한 측정에 사용되는 시약의 감수성 지수이다. 즉, $INR = (\text{환자의 프로트롬빈 시간} / \text{정상인의 프로트롬빈 시간})^{ISI}$ 로 표시할 수 있다.

경구용 항응고제는 약리생물학적 제한점이 있고 환자 순응도의 차이, 음식물과 기타 약물의 영향 등 복합적인 조건이 작용하므로 INR의 적정범위를 유지하려면 주기적인 검사와 환자에 대한 항응혈치료의 전반적인 교육이 필요하다. 또한 항응혈치료에서 효과적이고 안전한 INR 적정범위를 결정하는 데는 아직도 적절한 합의가 없이 혼선이 지속되고 있는 실정인데 높은 강도의 INR 범위는 4 ± 0.5 , 보통 강도의 INR 범위는 3 ± 0.5 , 낮은 강도의 INR 범위는 2 ± 0.5 로 인정되고 있다[4-6].

본 연구는 단일 승모판막 치환술과 단일 대동맥판막 치환술을 받은 환자 총 144명의 장기추적을 통하여 낮은 강도의 INR 목표범위의 타당성 여부를 평가하고 항응혈치료에 영향을 주는 요소를 분석하여 효과적이고 동시에 안전한 항응혈치료에 참고하고자 하였다.

대상 및 방법

1992년 1월부터 2002년 12월까지 단일 기계식 인공 심

장판막 치환술 환자 총 179예 중 2004년 9월까지 추적 관리가 가능하였던 144예를 대상으로 후향적으로 연구하였다.

술 후 경구용 항응고제인 쿠마딘[®]을 사용하였고 월 일 회 혹은 2개월에 일회의 외래 방문을 통하여 INR 값을 측정, 기록하고 INR 값의 변화에 따라 항응고제의 투여량을 조절하였다. 환자에게 치환한 기계판막의 종류에 불문하고 낮은 강도의 치료적 목표범위(low intensity target range)인 1.5~2.5를 유지하도록 노력하였으며 대동맥판막 치환술 환자와 정상 동물동인 환자군에서는 INR 값을 목표범위 하한에 가깝게 유지하고 승모판막 치환술 환자와 심방세동 또는 좌심방혈전이 있던 환자군은 목표범위의 상한 쪽으로 유지하도록 하였다. 환자에게는 정기적으로 항응고제의 약물효과, 부작용, 복용법, INR 검사의 중요성 등에 대한 전반교육을 진행하였다. 추적기간 동안 매회의 INR 값과 중요 합병증 발생을 수집하여 분석하였다. 본 연구에서 혈색전 합병증은 인공 판막 혈전증, 심장내 혈전, 뇌경색 및 말초혈관 색전증 등으로 혈전용해술이나 수술적 치료가 필요한 질환으로, 출혈합병증은 수술이 필요하거나 입원치료가 필요한 위출혈, 뇌출혈, 등 중대한 출혈로 정의하였다[7-9]. 관찰결과의 통계학적 처리는 평균과 표준편차, student t-test, Wilcoxon rank sum test, Kruskal-Wallis Test를 사용하였으며 통계학적 유의성 판정은 유의확률 5%를 기준으로 하였고 분석방법은 SPSS Version 10.0k (SPSS inc. USA) 통계프로그램을 사용하였다.

결 과

총 144 환자 중 단일 승모판막 치환술 95예, 단일 대동맥판막 치환술 49예이고 수술 당시 환자 연령은 승모판막 치환군은 45.4 ± 14.6 세(15~71), 대동맥판막 치환군은 51.3 ± 15.6 세(16~72)였고, 남자는 65예였다. 심방세동이 있는 환자는 승모판막 치환군에서 42예(44.2%), 대동맥판막 치환군에서 2예(4%), 총 44예(30.3%)로 승모판막 치환군에서 현저히 많았다($p < 0.01$). 모든 환자에서 심방세동에 대한 외과적 치료는 시술되지 않았다. 술전 좌심방 혈전이 승모판막 치환군에서 7예 있었다. 수술 전 좌심방 크기는 승모판막 치환술 환자군이 대동맥판막 치환군에 비해 통계적으로 유의하게 컸다($p < 0.001$). 수술전 좌심실 구출율은 두 군 간에 차이가 없었다. 추적기간은 승모판막 치환군에서 평균 5.9 ± 3.7 년이고 대동맥판막 치환군에서는 평균

Table 1. Patients characteristics

	MVR (n=95)	AVR (n=49)	Total (n=144)	p-value*
Gender (M/F)	29/66	36/13	65/79	<0.01
Age (years)	45.4±14.6	51.3±15.6	47.4±15.1	<0.05
Atrial fibrillation	42	2	44	<0.01
Left atrial thrombus	7	0	7	<0.01
Preoperative LA size (mm)	51.5±12.7	42.7±9.2	48.6±12.3	<0.001
Preoperative LVEF (%)	59.7±14.3	57.4±18.9	58.9±16.0	NS
Follow-up (year)	5.9±3.7	5.8±3.1	5.9±3.5	NS

Mean±SD; MVR=Mitral valve replacement; AVR=Aortic valve replacement; n=Number of patients; LA=Left atrium; LVEF=Left ventricular ejection fraction; NS=Non-significant. *=Chi-square test and unpaired student's test.

Table 2. Prothrombin time measurement: INR

	MVR	AVR	Total
Number of test	5,142 (54±33.8)	2,564 (51±25.2)	7,706 (53±31.3)
INR	2.13±0.25*	1.96±0.25	2.07±0.26
Within target range (%)	61.4	62.8	61.9

*p<0.01. Mean±SD; MVR=Mitral valve replacement; AVR=Aortic valve replacement; INR=International Normalized Ratio.

5.8±3.1년이였다(Table 1). 치환한 판막종류는 ATS (ATS Medical, Inc., USA) 38예, CarboMedics (CarboMedics, Inc., USA) 42예, On-X (On-X Life Technologies, Inc., USA) 6예, St. Jude (St. Jude Medical, Inc., USA) 27예, Sorin (Sorin biomedical, Inc., USA) 31예였다.

평균 외래 방문 주기는 1.3개월이었다. INR 측정회수는 승모판막 치환군은 5,142회(평균 54.1±33.8회), 대동맥판막 치환군은 2,564회(평균 51.3±31.3회), 총 7,706회(평균 53.1±31.3회)였다. INR 평균값은 승모판막 치환군에서 2.13±0.25, 대동맥판막 치환군이 1.96±0.25로 두 군 간에 유의한 차이(p<0.01)를 보였으며, 전체 환자군 INR 평균값은 2.07±0.26이었다. INR 값이 목표범위에 있는 회수는 승모판막 치환군이 3,157회(61.4%), 대동맥판막 치환군이 1,610회(62.8%)이고 전체 군에서는 총 4,767회(61.9%)였다(Table 2).

심방세동이 있는 환자의 평균 INR 값은 2.16±0.23으로

Table 3. INR and thromboembolism according to the cardiac rhythm

	Regular sinus rhythm	Atrial fibrillation
Patients (N)	100	44
INR	2.03±0.27	2.16±0.23*
Thromboembolism (%/PY)	5 (0.85)	4 (1.61) [†]

*p<0.01; [†]p=0.423. Mean±SD; N=Number of patients; INR=International Normalized Ratio; %/PY=Percent per patient year.

정상 동율동인 환자군의 평균 INR 값 2.03±0.27에 비하여 유의하게 높은 차이(p<0.01)를 보였다. 정상 동율동 환자 100예 중 5예에서 혈색전이 발생하여 0.85%/환자년의 발생율을 경험하였고 심방세동 환자 44예 중 4예에서 혈색전이 발생하여 1.16%/환자년의 발생율을 경험하였다(p=0.423) (Table 3). 혈색전이 발생한 환자군의 좌심방 크기(49.14±12.29)와 혈색전이 발생하지 않은 군의 좌심방 크기(48.53±12.38)는 유의한 차이가 없었다(p=0.898). 심방내 혈전이 있던 환자 7예 중 6예(86%)가 심방세동을 동반하였다. 정상 동율동 환자는 Kaplan-Meier 분석법에 의하여 수술 후 5년에서 96.5±3.4%, 10년에서 90.2±4.7%가 무혈색전율을 보였으며 심방세동이 있는 환자는 수술 후 5년에서 91.0±4.9%, 10년에서 87.1±6.1%의 무혈색전율을 보였으나 두 군 간에 통계학적 유의성은(p=0.376) 없었다(Fig. 1).

항응혈관리의 성공여부는 혈색전 합병증과 출혈 합병증의 예방으로 평가하게 되는데, 본 연구에서는 9예의 혈색전 합병증을 경험하여 1.08%/환자년의 혈색전율을 보였고 2예의 출혈 합병증을 경험하여 0.24%/환자년의 출혈율을 보였다. 혈색전 환자군의 평균 INR 값은 2.15±0.29이고 출혈 합병증 환자군의 평균 INR 값은 2.28±0.18이며 합병증이 없는 환자군의 평균 INR 값은 2.06±0.26이었다. 혈색전 환자군의 평균 INR 값과 합병증이 없는 환자군의 평균 INR 값 사이에 통계학적 유의성은 없었으며(p=0.35), 출혈 합병증 환자군의 평균 INR 값과 합병증이 없는 환자군의 평균 INR 값 사이에도 통계학적 유의성은(p=0.24) 없었다. 그러나 혈색전 발생 시점의 발생환자들의 평균 INR 값은 1.65±0.4로 그 환자들의 전체 추적기간의 평균 INR 값보다 유의(p=0.03)하게 낮았으며, 출혈 발생 시점의 평균 INR 값에 있어서는 2.91±0.95로 그 환자들의 전체 추적기간의 평균 INR 값보다는 수치상 차이는 있지만 통계학적 유의성(p=0.18)은 없었다(Table 4).

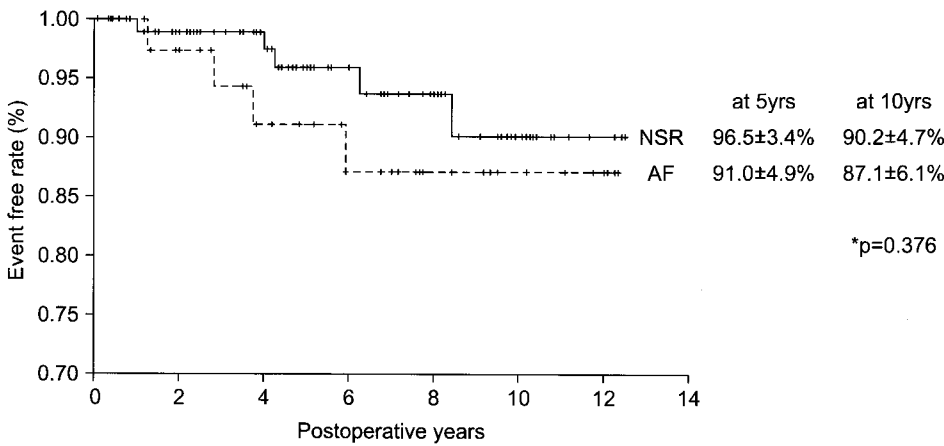


Fig. 1. Freedom from thromboembolism according to the cardiac rhythm (*Log rank test). NSR=Normal sinus rhythm; AF=Atrial fibrillation.

Table 4. Anticoagulation-related events

	MVR	AVR	%/PY	INR	INR at event
Event free Pts.	86	47	-	2.06±0.26	
Thromboembolism (cerebral/valve)	7 (3/4)	2 (1/1)	1.08	2.15±0.29*	1.65±0.4 [†]
Major bleeding (cerebral)	2 (2)	-	0.24	2.28±0.18 [‡]	2.91±0.95 [§]

*p=0.35; [†]p=0.24; [‡]p=0.03; [§]p=0.18. Mean±SD; MVR=Mitral valve replacement; AVR=Aortic valve replacement; %/PY=Percent per patient year; INR=International Normalized Ratio.

혈색전 합병증 환자 중 뇌경색 환자는 수술 후 각각 14, 20, 72 그리고 75개월째 발병하였고 이 중 수술 후 72개월째 뇌경색이 발병한 환자는 응급실에 내원하여 사망하였으며 나머지 3명은 입원하여 보존적 치료를 하였다. 인공 판막 혈전증 환자 5명은 판막치환술 후 각각 45, 51, 70, 84 및 101개월째에 발병하였고 모두 판막 재치환술을 받았으며 현재까지 각각 혈색전의 재발은 없었다. 혈색전 합병증 환자는 가능한 한 목표 범위 상한을 유지하려 하였다. 뇌출혈 합병증 환자는 각각 수술 후 53개월과 72개월째 발병하였다. 이 중 53개월째에 심한 경막하 출혈이 발병한 환자는 응급실에 내원하여 사망하였고 다른 한 명은 두개 천공술을 시행하였다.

환자의 항응혈치료에 대한 순응도를 평가하는 지표의 하나가 될 수 있는 목표범위 내에 귀속한 비율과 합병증 발생빈도와의 상관관계를 분석하였다. 전체 측정회수 중 INR 값이 목표범위 안에 있는 비율이 55% 이하인 환자 37예 중 6예에서 합병증이 발생하여 2.349%/환자년의 발생률을, 55~59%인 환자 8예 중 1예에서 합병증이 발생하

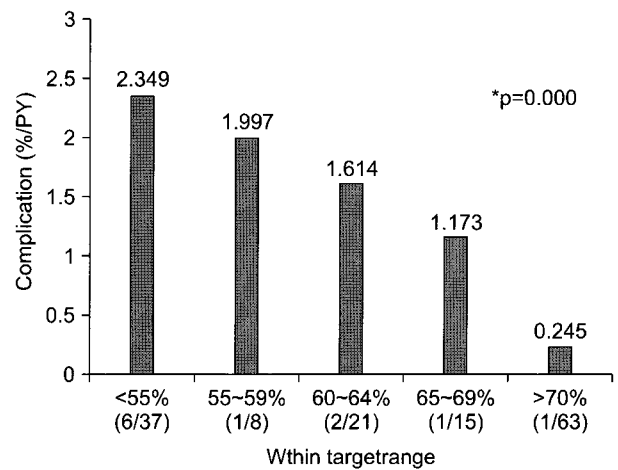


Fig. 2. Complication rates according to the patient's compliance (within target range) (*Kruskal-Wallis Test). %/PY=Percent per patient year.

여 1.997%/환자년의 발생률을, 60~64%인 환자 21예 중 2예에서 합병증이 발생하여 1.614%/환자년의 발생률을, 65~69%인 환자 15예 중 1예에서 합병증이 발생하여 1.173%/환자년의 발생률을, 70%이상인 환자 63예 중에서는 1예에서 합병증이 발생하여 0.245%/환자년의 발생률을 경험하였다. 이를 Kruskal-Wallis Test로 검증한 결과(p=0.000) 환자의 순응도가 좋을수록 합병증 발생률이 유의하게 낮았음을 나타내고 있다(Fig. 2).

고 찰

항응혈요법의 추적감시에 사용되는 INR은 1983년 WHO에서 권장된 방법이며[3] 그 당시 항응혈치료의 INR 적정

Table 5. Comparison of thromboembolism and bleeding incidence according to the different intensity target range

	Target range (INR)	TE (%/PY)	MB (%/PY)
Cannegieter et al. (1999)[16]	3~4	1~2	1~7
Areva study (1996)[8]	2.0~3.0	3.1	4.0
	3.0~4.5	2.4	5.6
Pengo et al. (1997)[9]	2.5~3.5	1.8	1.2
	3.5~4.5	2.1	3.8
Hassouna et al. (2000)[7]	2.5~3.5	1.60	1.10
	2.0~2.5	0.42	0.28
Soga et al. (2002)[6]	1.5~2.8	1.5	1.4

TE=Thromboembolism; MB=Major bleeding; %/PY=Percent per patient year; INR=International Normalized Ratio.

범위는 영국에서 진행된 임상결과에 기초한 것으로 인공판막 치환술 후 INR 적정범위를 3.0~4.5로 정하였다. 그 후 1989년 ACCP (American College of Chest Physicians)에서도 INR 적정범위를 3.0~4.5로 정하기도 하였다[10].

인공판막의 재료, 설계 등에서 많은 발전이 이루어지면서 인공판막의 혈전형성성이 점차 개선되어왔고, 따라서 보다 낮은 INR 적정범위를 유지하려는 노력들을 시도해왔다[11-13]. Butchart 등[14]은 혈전형성성이 개선된 인공판막은 낮은 강도로도 안전한 치료가 가능하다고 보고한 바 있다. 2004년에 ACCP (American College of Chest Physicians)는 인공판막 치환술 후 INR 적정범위를 대동맥 판막의 경우 2.0~3.0, 승모판막의 경우는 2.5~3.5, 심방세동 등의 혈전전색의 위험이 있는 경우는 0.5정도의 가중치를 두거나 항혈소판 제제의 추가를 권유하고 있다[4]. 2006년도 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 지침에서 기계 대동맥 판막 치환술을 받은 환자의 경우 심방세동, 혈전성 합병증의 기왕력, 좌심실 부전 또는 과응고 경향 등의 위험인자가 없을 때 INR을 2.0에서 3.0 사이로 유지하고 위험인자가 있다면 2.5에서 3.5로 유지하길 권장하였고 기계 승모판막이나 이중 판막 치환술을 받은 경우 2.5에서 3.5로 유지하기를 권장하였다[15].

인종에 따른 혈전형성성의 차이로 서양권에서는 높은 강도와 보통강도의 목표범위를 높게 적용[8,16] 하고 있지만 최근에는 낮은 강도의 목표범위를 유지하면서 항혈소판 약물을 함께 복용하여 좋은 결과를 경험하였다고 한다[7]. 동양권인 일본에서는 낮은 강도와 보통 강도의 목표범위를

적용하고 있다[12,13].

저자들은 병원 개설 초창기부터 항응혈치료를 표준화하려는 목적으로 국제정상화비(INR)를 적용하였으며 모든 환자는 INR 값으로 항응고제 투여량을 조절하였다. 본 병원이 위치한 지역적 특성상 국내의 여러 병원에서 다양한 종류의 기계판막으로 수술 받은 환자들을 관리하게 되었으며 각 병원에서 의뢰된 프로트롬빈 시간의 활성화도에 현격한 차이가 존재하였으므로 INR 수치의 조기 도입이 필수적이었다. INR 적정범위는 당시의 임상경험과 국내외 연구결과에 기초하여 1.5~2.5로 설정하였는데 이는 당시 주장된 일반적 INR 적정범위[10] 보다 낮은 표준이었고 따라서 신중하고 조심스럽게 항응혈 관리를 진행하였다. 그럼에도 불구하고 1.08%/환자년의 혈전전색율과 0.24%/환자년의 출혈율을 경험하였는데 이는 INR 목표범위를 높게 정한 다른 연구결과[6-9,16] 보다 혈색전율에서는 비견할만한 수치이며 출혈 발생률에서는 현저히 낮은 수치이다(Table 5). 그러나 사용된 기계 판막 종류도 같지 않고 환자 수, 추적기간 등에 차이가 있기 때문에 단순 비교에는 무리가 있을 수 있다.

본 연구의 결과에서는 승모판막 치환술 환자군이 대동맥판막 치환술 환자군에 비해 높은 INR 값이($p < 0.01$) 유지되었고 심방세동 환자의 평균 INR 값은 정상 동율동 환자에 비하여 유의($p < 0.01$)하게 높게 유지되었는데 이는 항응혈치료를 있어서 치환판막군 간에 실제적 차이를 두지 않는 일률적인 관리지침에 따랐지만 승모판막 치환군과 심방세동 환자군에서 목표범위 상한을 유지하였기 때문이라고 사료된다. 일부 연구 결과에서는 혈색전 위험요인의 유무와 관계없이 승모판막 치환술 환자의 INR 값을 3.0으로, 대동맥판막 치환술 환자의 INR 값을 2.5로 완전히 다른 관리지침에 따르려는 경향도 있다[4,17].

항응혈치료의 효과성은 혈색전율로 반영되고 항응혈치료의 안전성은 출혈 발생율로 반영된다. 임상에서 이 두 가지 합병증을 최소화할 수 있는 항응혈 강도를 결정하는 것은 쉽지 않기에 지금까지도 논란의 여지가 있다. 본 연구에서 혈색전이나 출혈 합병증이 발생한 환자군과 합병증이 없었던 환자군과의 평균 INR 값에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 혈색전 발생군에서 혈색전 발생시점의 INR 평균값은 그 환자들의 총 추적기간의 평균 INR 값보다 유의($p = 0.03$)하게 낮았다. 이는 혈색전 발생은 점진적인 것이 아니라 돌발적인 항응혈 강도의 하강으로 인해 발생하는 것으로 추정된다[1]. 중대한 출혈 발생은 INR 값이 INR 목표범위를 크게 초과하거나 출혈의

소인을 동반한 환자에서 빈번하였다고 한다[18,19]. 본 연구에서 2예의 출혈 합병증 환자의 출혈 발생시점의 INR 평균값은 그 환자들의 총 추적기간의 평균 INR 값 보다 조금 높았지만 통계학적 유의성(p=0.18)은 없었다.

Saour 등[20]은 평균 INR 값을 중강도로 유지한 군과 고강도로 유지한 군간의 혈색전율은 유의한 차이가 없었지만 출혈 발생율은 고강도군에서 현저하게 높았다고 보고하였다. 이는 과도한 강도의 INR 값은 출혈 위험성만 증가시키지 혈색전의 예방에는 더 큰 효과가 없음을 의미한다.

혈색전 발생 위험요소에는 심방세동, 좌심방 혈전, 큰 좌심방, 혈색전의 과거력 등 여러 가지 요소가 있다. 본 연구에서 심방세동이 있는 환자의 평균 INR값은 정상 동물동인 환자의 평균 INR 값에 비하여 유의하게 높게 유지되었기 때문에 혈색전 발생에 의미있는 차이가 없었다. 따라서 심방세동이 있는 환자에서도 저자들의 낮은 강도의 INR 범위에서 상한에 가깝게 유지한다면 출혈 위험의 증가는 없이 혈색전 발생은 효과적으로 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 심방세동 뿐만 아니라 기타 혈색전의 위험요인에 대한 분석은 추가적인 연구가 필요할 것이다.

주기적인 외래 방문은 합병증 발생에 중대한 영향을 주는데 주기적인 외래 방문의 지연, 장기 탈락 등은 강력한 위험 요소이다[1]. 본 연구 결과에서도 목표범위 안에 있는 비율 즉 환자의 순응도가 좋을수록 합병증 발생율이 낮은 것을 알 수 있다(Fig. 2). 따라서 환자에게 항응혈치료의 전반적인 교육을 실시하여 주기적으로 외래를 방문하게 함으로써 항응고제의 강도가 목표범위에서 벗어나는 일탈율을 최소화하려는 노력이 필요하다.

항응고제는 약리생물학적 제한점이 있고 항응혈 효과는 기타 약물과 음식물 등 여러 가지 요소의 영향을 받기에 동일한 환자가 동일한 투여량의 항응혈제를 복용 중이라도 INR 변동 폭이 크다. 따라서 임상적으로 항응혈 강도를 적정범위 내에서 계속 유지하는 것은 매우 어렵다[21]. 본 연구에서도 전체 측정회수의 38.1%가 목표범위 밖에 있었다. 그러므로 환자에 대한 지속적이고 세심한 관리와 반복적인 INR 측정이 필요하며 요즘에는 자가 감시법도 보고 되고 있어 도움이 되리라 생각된다[22,23].

결 론

단일 승모판막 치환술과 단일 대동맥판막 치환술 환자 총 144명을 연구대상으로 낮은 강도의 치료적 목표범위

(INR 1.5~2.5)를 적용한 결과 좋은 성적을 경험하였다. 낮은 강도의 INR 목표범위를 적용하였을 때 낮은 출혈 발생율을 경험하였고 높지 않은 혈색전율을 경험하였다. 심방세동이 있는 환자에서도 낮은 강도의 INR 범위에서 상한에 가깝게 유지하여 출혈 위험의 증가는 없이 혈색전 발생은 효과적으로 예방할 수 있었다. 또한 목표범위를 벗어나는 비율이 높을수록 합병증 발생율이 유의하게 높았다. 이러한 결과는 인공판막 치환술 후 항응혈 치료에서 낮은 강도의 INR 목표범위로도 효과적이고 안전한 항응혈 치료가 가능하다는 것을 시사하며 더 효과적인 항응혈 치료를 위해서는 환자의 순응도를 높여야 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Kim CW, Kim YT. Anticoagulation in patients with the St. Jude Medical prosthesis. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:684-91.
2. Butchart EG. Rationalizing antithrombotic management for patients with prosthetic heart valves. J Heart Valve Dis 1995;4:106-13.
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Requirements for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulation therapy. 33rd Report, Tech Rep Ser 687, Geneva, World Health Organization. 1983;81-105.
4. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: in Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):457s-82s.
5. Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, Strauer BE. Low intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1136-45.
6. Soga Y, Okabayshi H, Nishina T, et al. Up to 8-year follow-up of valve replacement with carbomedics valve. Ann Thorac Surg 2002;73:474-9.
7. Hassouna A, Allamt H, Awadt A, Hassadallaht F. Standard versus low-level anticoagulation combined to low-dose dipyridamole after mitral valve replacement. Cardiovasc Surg 2000;8:491-8.
8. Acar J, Iung B, Boissel JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. Circulation 1996;94:2107-12.
9. Pengo V, Barbero F, Banzato A, et al. A comparison of a moderate with moderate-high intensity oral anticoagulant treatment in patients with mechanical heart valve prostheses. Thromb Haemost 1997;77:839-44.

10. 2nd ACCP Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 1989;95(Suppl):1s.
11. Hirsh J, Levien MN. *The optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. JAMA 1987;258:2723.
12. Chikada M, Yagyu K, Kotsuka Y, Furuse A. *Anticoagulation therapy after mechanical prosthetic heart valve replacement with special reference to international normalized ratio (INR)*. Kyobu Geka 1994;47:895-8
13. Ishibashi Y, Aoki H, Ohba J, Kamikubo Y, Morimoto K, Kumasaka A. *PT-INR as a parameter for anticoagulant therapy after valve replacement surgery*. Kyobu Geka 1996; 49:906-8
14. Butchart EG, Payne N, Li HH, et al. *Better anticoagulation control improves survival after valve replacement*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:715-23.
15. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2006;48: e1-148.
16. Cannegieter SC, Torn M, Rosendaal FR. *Oral anticoagulation with mechanical heart valve: how to reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications*. J Intern Med 1999;245:369-74.
17. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, Breckenridge IM. *Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendation for the medtronic hall valve*. Circulation 1991;84(5 Suppl):III61-9.
18. Langefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. *Bleeding in outpatient treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions*. Am J Med 1989;87: 153-9.
19. Langefeld CS, Beyth RJ. *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction and prevention*. Am J Med 1993;95:315-28.
20. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. *Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves*. N Engl J Med 1990;322:428-32.
21. Kim CW. *Long-term clinical results of the St. Jude Medical valve in mitral position*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1994;27:664-8.
22. Körtke H, Körfer R. *International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous?* Ann Thorac Surg 2001;72:44-8.
23. Sidhu P, O'Kane HO. *Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients*. Ann Thorac Surg 2001;72:1523-7.

=국문 초록=

배경: 기계식 인공 심장판막 치환 수술을 받은 환자들에 있어서 장기간의 경구 항응고제 투여는 반드시 필요하다. 그러나 이러한 환자들에 있어서 혈색전증의 발생을 예방하는 동시에 출혈을 방지하기 위한 적절한 항응고제의 용량에 관해서는 아직까지 논의의 소지가 있다. 저자들은 INR (International Normalized Ratios)을 1.5에서 2.5사이에 두는 낮은 강도 항응혈 관리를 적용하여 장기 추적관찰 결과를 분석하였다. 대상 및 방법: 1992년 1월부터 2002년 12월까지 144명의 단일 심장판막 치환 수술을 받은 환자를 대상으로 하였다. 평균연령은 47.4세였고(15~72), 대동맥판막 치환수술을 받은 환자는 49명, 승모판막 치환수술을 받은 환자는 95명이었다. 이들의 항응고 수치와 임상 결과를 분석하였다. 환자들은 본원 외래로 1~2개월에 한번씩 임상관찰 추적하고 prothrombin time을 측정하여 INR을 낮은 강도 항응혈 목표치인 1.5와 2.5사이에 유지하려 하였다. 결과: 총 144명의 환자에서 추적관찰 기간은 835.3 환자년(평균 5.9±3.5)이었으며 7,706개의 INR 측정치가 평가의 대상이었다. 승모판막 치환수술군과 대동맥판막 치환수술군 간에 INR 수치는 유의한 차이를 보였다($p < 0.01$). 모든 환자의 INR 측정 수치의 61.9%가 목표 범위 내에 있었다. 심방세동이 있는 환자는 전체의 30.3%였으며 그들의 INR 측정치(2.16 ± 0.23)는 동율동 환자들의 INR 측정치(2.03 ± 0.27) 보다 유의하게 높았다($p < 0.01$). 혈색전증은 9명의 환자에서 보였으며 1.08%/환자년의 발생율을 보였다. 주요 출혈은 2명의 환자에서 발생하였고 발생율은 0.24%/환자년이었다. 환자의 순응도가 좋을수록 합병증 발생율이 유의하게 낮았다($p=0.000$). 결론: 단일 대동맥판막 또는 승모판막 치환술 후 항응혈 치료에서 낮은 강도의 INR 목표범위로도 효과적이고 안전한 항응혈 치료가 가능하다는 것을 시사하며 더 효과적인 항응혈 치료를 위해서는 환자의 순응도를 높여야 될 것으로 사료된다.

- 중심 단어 : 1. 항응혈요법
2. 인공심장판막
3. 혈색전증
4. 출혈