항응고제 사용 환자의 주술기 관리

서론 ····· 3

Aspirin 복용 환자의 술전 관리

Key Questions

1. Aspirin의 항혈소판 작용 기전은? ····· 4
2. Aspirin을 심장질환에서 사용하는 경우는? ····· 4
3. Aspirin을 뇌신경질환에서 사용하는 경우는? ····· 5
4. 혈전성 정맥질환의 예방에서 aspirin의 역할은? ····· 5
5. Aspirin은 술 후 출혈량을 증가시키는가? ····· 6
6. Aspirin 치료를 받는 환자에서 말초신경차단이 가능한가? ····· 6
7. Aspirin 치료를 받는 환자에서 중추신경축차단이 가능한가? ····· 7
8. Aspirin을 중단하는 것이 바람직한가? 중단하는 기간은? ····· 7
참고문헌 ····· 8

항혈소판제 복용 환자의 술전 관리

Thienopyridine derivatives: clopidogrel (Plavix®), ticlopidine (Ticlid® or Ticlodone®)
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists: abciximab, eptifibatide, tirofiban

Key Questions

1. 약리학적 특성은? ····· 9
2. 적응증은? ····· 9
3. 항혈소판제제의 금기는? ····· 11
4. 약의 효능과 출혈 위험에 대한 평가방법은? ····· 11
5. 부작용은? 주술기 외과적 출혈의 위험을 증가시키는가? ····· 12

6. 출혈 위험이 높은 수술과 최소한의 출혈도 허용될 수 없는 수술은? ····· 13
7. 수술 시 투여 중단 시기는? 또는 수술시기는? 투여 중단 시 대치요법을 시행해야 하나? ····· 13
8. 수술 시 투여 중단에 의한 위험은? ····· 14
9. 수술 후 투여 재 시작은 언제 하나? ····· 15
10. 말초신경차단이 가능한가? ····· 15
11. 중추신경축차단이 가능한가? ····· 16
12. 항혈소판제 투여에 의한 술 중 혹은 술 후 출혈 합병증은 어떻게 피할 수 있나? ····· 17
참고문헌 ····· 19

Warfarin 복용 환자의 술전 관리

Key Questions

1. Warfarin의 작용기전은? ····· 24
2. Warfarin의 효능에 대한 감시방법은? ····· 24
3. Warfarin의 금기사항은? ····· 25
4. Warfarin의 부작용은? ····· 26
5. Warfarin 치료 시 출혈의 위험요소는? ····· 27
6. Warfarin 치료 시 사용되는 용량은? ····· 28
7. Warfarin 치료 시 시작은 어떻게 하나? ····· 30
8. Warfarin에 의한 과도한 항응고 시에 어떻게 교정해야 하나? ····· 31
9. 수술 전에 warfarin 중단 시 발생할 수 있는 문제점은 무엇인가? ····· 33
10. Warfarin 복용 환자에서 수술 전 항응고 관리는 어떻게 해야 하나? ····· 33
11. Warfarin을 복용하고 있는 환자에서 부위마취가 가능한가? ····· 36
12. Warfarin 치료 중단 시에 사용되는 항응고제 연결(bridging) 치료는 어떻게 해야 하나? ····· 36
13. 연결(bridging) 치료에서 사용되는 저분자량 heparin의 치료 및 예방적 용량은? ····· 39
참고문헌 ····· 40

서 론

최근 들어 노인환자의 증가에 따라 수술 전에 항응고제를 복용하는 환자의 수가 증가하고 있다. 이에 따라 이들 환자에서 수술 전에 복용중인 항응고제를 적절히 관리하는 것이 수술 및 마취의 안전한 진행을 위해 중요한 과제가 되고 있다. 본 임상진료지침에서는 이것을 aspirin, clopidogrel 계열 항응고제, warfarin의 세 종류로 나누어 지침을 제시하였다. 각 부문에 핵심질문을 먼저 제시하였는데, 여기에는 술 전 관리 이외에 각 약제의 약리학적 특성 및 용법, 적응증 및 금기증 등을 포함시켰다. 또한 술전 관리의 흐름을 전체적으로 파악할 수 있도록 약제별로 흐름도를 추가하였다.

Aspirin 복용 환자의 술전 관리

1. Aspirin의 항혈소판 작용 기전은?

Aspirin은 혈소판의 cyclooxygenase를 비가역적으로 억제하여, 혈소판에서 강력한 혈소판 응집 인자인 thromboxane A2의 생성을 막아 항혈소판 작용을 나타낸다.

2. Aspirin을 심장질환에서 사용하는 경우는?

1) 최소 용량인 160 mg의 aspirin을 급성 심근경색의 초기 치료 시 사용하면 사망률을 20% 낮출 수 있으며, 75－325 mg의 aspirin을 매일 복용하여야 한다(A).

2) Aspirin의 다른 적응은 acute coronary syndrome (불안정형 협심증, Q파가 없는 심근경색)과 안정형 협심증이다(**A**).

3) 스텐트를 이용한 경피적 관상동맥 성형술의 경우 스텐트의 막힘을 방지하기 위하여 매일 clopidogrel 75 mg과 함께 aspirin 100－350 mg을 한 달간 처방하여야 한다(**A**). 이 조합은 aspirin이나 ticlopidine의 단독 치료보다 효과적이다(Bertrand 2000: **1**). 관상동맥우회로술에서 수술 이전에 사용하던 치료를 중단해서는 안 되고, 수술 중 또는 수술 후 몇 시간 동안 지속하여야 한다(**C**).

4) 50세 이상의 환자에서 고혈압과 같은 혈관질환의 위험인자를 적어도 하나 이상 가지고 있다면 75－100 mg의 소량의 aspirin을 복용하는 것이 도움이 될 수 있고, 사망이나 심근경색의 위험을 예방하는 주요한 방책이 될 수 있다(**B**).

5) 65세 이하의 다른 위험인자가 없고 색전성 심장병이 없는 심방세동 환자에서 aspirin 325 mg은 항응고제를 대체할 수 있다(**A**). 항응고제 치료가 금기이거나 감시할 수 없는 경우에도 aspirin으로 대체할 수 있다(**B**).

6) 판막치환술을 받고 vitamin K 길항제로 치료 받는 환자에서 적절한 항응고제 치료에도 불구하고 색전이 발생한 적이 있거나, 관상동맥 질환이 있는 경우에는 aspirin을 사용하지 않는다(**C**). 75－100 mg의 소량이 권고되기도 하나 관례적인 사용에 대한 근거는 없다.

3. Aspirin을 뇌신경질환에서 사용하는 경우는?

1) 혈전용해제로 치료 받을 수 없는 뇌경색 환자에서, 주요 금기사항이나 다른 질병의 원인에 해당되지 않으면 매일 aspirin 160－325 mg을 사용하는 것이 권장된다(International Stroke Collaborative Group 1997: **1-A**).

2) 뇌졸중의 주요한 예방법으로, 뇌졸중의 위험도가 낮다면 항혈소판제를 복용할 필요가 없다(**C**).

3) 이차적인 뇌졸중의 예방을 위해 색전성 심장병이 없는 환자는 매일 75－325 mg의 aspirin을 복용하거나(**A**), 50 mg의 aspirin과 400 mg의 dipyridamole 또는 thienopyridine 유도체를 복용하여야 한다(Diener 1996: **1-A**). Aspirin과 dipyridamole의 조합은 각각 단독으로 사용했을 때 보다 더 효과적이다(**A**).

4) 항혈소판제는 경동맥 수술 후에 경부혈종이나 뇌출혈의 가능성을 증가시키지 않는다(**B**). 항혈소판제를 중단하고 경동맥 수술을 진행하는 것은 술 후 심근경색에 의한 사망률을 증가시킬 수 있으므로(**B**) 계속해서 aspirin으로 치료하는 것이 권장된다(**B**).

4. 혈전성 정맥질환의 예방에서 aspirin의 역할은?

1) 수술의 종류에 상관없이 혈전성 정맥질환의 예방을 위하여 술 후 첫 2주 동안 aspirin을 사용하는 것은 추천되지 않는다(Geerts 2001: **1-A**).

2) 그러나 심부정맥혈전과 폐색전의 위험성을 감소시키는 aspirin의 예방적 효과는 labeled fibrinogen과 phlebography에 의해 증명되었다(**A**).

3) 심부정맥혈전의 예방 효과에서 aspirin을 heparin 또는 간헐적 공기압축기와 같은 방법과 병행하는 것은 적절하지 않다(**B**).

4) Aspirin을 heparin의 예방적 용량과 병용 투여하는 것은 술 중 또는 술 후 출혈의 위험을 증가시킨다(Anonymous 1994: **1**).

5) Aspirin은 정형외과 환자에서 수술 후 첫 번째 예방치료제로 권장되지 않는다(**A**). Heparin이나 다른 항응고제가 금기이거나 사용할 수 없다면 술

후 폐색전증 연구결과에 근거하여 대체제로 사용할 수 있다(**B**).

5. Aspirin은 술 후 출혈량을 증가시키는가?

1) 수술과 연관된 출혈의 위험도는 항혈소판제와 수술의 종류에 따라 다양하다(Ferraris 1983: **1**).

2) 고관절수술에서 160 mg의 저용량 aspirin과 low-molecular weight heparin의 수술 전 사용은 출혈과 수혈의 가능성을 높인다. 고관절과 무릎 수술 후에 aspirin을 단독으로 사용하는 것은 출혈과 수혈의 가능성을 높이지 않는다. 편도절제술에서 술 전 또는 술 후 처방된 nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID)이나 aspirin은 주술기 출혈의 발생과 지혈을 위한 재수술의 가능성을 증가시킨다.

3) 안과 수술에서 술 전 투여된 aspirin은 출혈의 가능성을 미약하게 증가시킨다. 사시 수술에서는 출혈 가능성이 커지지 않는다(**B**).

4) 복부절제에 의한 전립선 수술 후에 NSAIDs는 출혈량을 미약하게 증가시키나, 수혈량에는 영향이 없다. TURP (transurethral resection of prostate) 시 출혈량과 수혈에 aspirin이나 NSAIDs의 술 전 사용은 영향을 미치지 않는다(**B**).

5) 임신 중 aspirin의 사용은 자연분만 시 출혈의 가능성을 증가시키지 않는다. 제왕절개술 시에도 NSAIDs는 출혈량에 영향이 없다(**B**).

6) 심장수술에서 술 전 NSAIDs와 aspirin의 사용은 출혈량을 증가시키나 수혈에는 영향이 없다고 한다(**B**).

7) 뇌수술에서 수술 전에 항혈소판제를 사용하는 것은 주술기 출혈의 위험성을 증가시킨다.

8) 75세 이하의 소화기관 수술을 받는 환자에서 술 후 5일 이상 NSAIDs를 사용하더라도 주술기 출혈과 지혈을 위한 재수술의 가능성을 증가시키지 않는다.

6. Aspirin 치료를 받는 환자에서 말초신경차단이 가능한가?

1) Aspirin과 NSAIDs의 말초신경차단에 대한 위험성은 무시할 수 있을 정도로 작다(**C**).

2) 경동맥 수술 환자에서 마취방법에 상관없이 aspirin을 중단하는 것은

적절하지 못하다(**2-B**)(Taylor 1999; Self 1999).

7. Aspirin 치료를 받는 환자에서 중추신경축차단이 가능한가?

1) Aspirin이나 NSAIDs의 사용이 경막외나 척수강 내 혈종을 발생시킬 가능성은 매우 작다(Urmey 1998: **3**).

2) 정형외과 수술이나 산부인과 수술을 받는 환자에서 aspirin을 사용할 때 combined spinal/epidural에 대한 대규모 연구에서 척수강 내 혈종발생의 보고는 없었다(CLASP 1994: **2**).

3) 메타분석 결과 사망률의 관점에서 부위마취의 장점이 더 많은 것으로 나타났다 (Rogers 2000: **2**). 하지만, 마취 방법은 각 환자의 경우에 따라 결정하여야 한다.

4) Aspirin과 NSAIDs의 사용은 출혈의 위험성이 있는 다른 항혈소판제와는 달리 고려되어야 한다. 다른 항혈소판제 사용 환자에서는 경막외마취나 척추마취가 권장되지 않는다.

5) 경막외마취나 척추마취에서 aspirin과 NSAIDs는 금기가 아니다(Horlocker 1995: **3**). 다음의 조건만 갖추어져 있다면, 위험성에 비해 이득이 클 수 있다.

i. 마취 전 항응고제 치료를 받지 않았어야 한다.

ii. 지속적으로 도관을 통한 주입보다 일회성 투여가 선호된다.

iii. 혈액응고장애가 없어야 한다.

iv. 수술 후 신경학적 검사가 엄격하게 시행되어야 한다.

8. Aspirin을 중단하는 것이 바람직한가?

1) 뇌혈관 질환이나 관상동맥 질환자에서는 장기간 aspirin과 같은 항혈소판제 치료가 권장되며(Kackson 2001: **1-A**), 수술에 의한 출혈의 위험성이 항혈소판제 중단의 위험성보다 큰 경우에만 항혈소판제는 중단되어야 한다(Collect 2000: **1**).

2) 항혈소판제의 중단에 따른 위험성은 중단 기간에 따라 증가한다. 따라서 수술에 따라 일시적인 중단을 결정할 때는 가역성과 더불어 중단의 기간도 고려하여야 한다. Aspirin의 경우 10일간 중단할 수 있다. 하루 혈소판의 재생률이 10%이므로 혈소판의 수명은 10일로 보기 때문이다.

참 고 문 헌

Anonymous: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 1994; 308: 235-46.

Bertrand MF, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH: CLASSICS Investigators:Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation 2000; 102: 624-9.

CLASP: A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention of pre-eclampsia among 9364 pregnant woman. CLASP (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet 1994; 343: 619-29.

Collect JP, Himbet F, Steg PG: Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary arterial disease patients. Int J Cardiol 2000; 76: 257-8.

Diener HC, Cunba L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European stroke prevention study, 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143: 1-13.

Ferraris VA, Swanson E:Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. Surg Gynecol Obstet 1983; 156: 439-42.

Geerts WH, Heit JA, Clagget GP, Pineo GF, Colwell CF, Anderson FA Jr, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119: 132S-75S.

Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al: Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. Anesth Analg 1995; 80: 303-9.

International Stroke Trial Collaborative Group:The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569-81.

Kackson MR, Clagett GP: Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. Chest 2001; 119: 283S-99S.

Rodgers A, Walker N, Schug S, Mckee A, Kehlet H, van Zundert A, et al: Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results form overview of randomised trials. BMJ 2000; 321: 1493-504.

Self DD, Bryson GL, Sullivan PJ: Risk factors for post-carotid endarterectomy hematoma formation. Can J Anesth 1999; 46: 635-40.

Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thrope KE, et al:Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial collaborators. Lancet 1999; 353: 2179-84.

Urmey WP, Rowlingson PJ: Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? Reg Anesth Pain Med 1998; 23: 146-51.

항혈소판제 복용 환자의 술전 관리

Thienopyridine derivatives: clopidogrel (Plavix®),
ticlopidine (Ticlid® or Ticlodone®)
Glycoprotein IIb/IIIa antagonists: abciximab, eptifibatide, tirofiban

1. 약리학적 특성은?

1) Thienopyridine 유도체: adenosine diphosphate (ADP)에 의해 유도되는 혈소판응집을 강력하게 억제하고 또한 혈소판-섬유소원(fibrinogen) 결합과 이어지는 혈소판-혈소판 상호작용을 또한 억제하는 항혈소판제이다.
Clopidogrel은 7일 이내에, ticlopidine은 14－21일에 항정상태에 도달한다. 항혈소판 효과의 역전에는 새로운 혈소판의 형성이 필요하며 이는 5－7일 정도 걸린다.
Ticlopidine은 무과립구증(agranulocytosis), 혈전저혈소판혈증자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura), 재생불량빈혈(aplastic anemia) 등의 심각한 혈액학적 부작용을 일으키고(Bhatt 2002: **1**; Elias 1993: **4**; Yeh 1998: **4**), 허혈 발생 감소에 있어 clopidogrel이 ticlopidine보다 효능이 약간 더 좋으므로, clopidogrel이 더 선호된다(Bhatt 2002: **1-A**).
2) Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: 수용체에 fibrinogen이 결합하는 것을 차단함으로써 혈소판응집을 억제하는 강력한 혈소판기능 억제제로, 비경구로 투여하며, abciximab, tirofiban, eptifibatide가 있다.

2. 적응증 및 용량은?

1) Clopidogrel

(1) 경피적 관상동맥중재술 전에 clopidogrel 부하용량(loading dose)을 투여해야 한다. 300－600 mg의 부하량은 빠른 효능을 보인다(**1-A**)(Savcic 1999; Von Beckerath 2005).

(2) 경피적 관상동맥중재술 시행 전 적어도 6시간 전에 부하량 300 mg을 투여한다. 만일 clopidogrel 투여 후 6시간 내에 시술할 경우에는 clopidogrel 600 mg을 투여한다(**B**)(Kandzari 2004: **1**; Savcic 1999: **2**; Müller 2001: **2**; von Beckerath 2005: **1**).

(3) 경피적 관상동맥중재술을 받은 환자에서, aspirin에 추가로 clopidogrel 75 mg/d를 9－12개월 동안 투여할 것을 권장한다(**1-A**)(Mehta 2001; Steinhubl 2002). Bare-metal 스텐트 삽입 후 출혈의 위험이 없다면 적어도 1개월 동안 clopidogrel 75 mg을 매일 투여하고, 출혈의 위험이 있으면 최소한 2주 동안 투여해야 하며(Smith 2006: **A**), sirolimus drug-eluting stent (DES) 삽입 후 2－3개월 동안(**1-B**)(Morice 2002; Moses 2003; Schofer 2003), paclitaxel DES 삽입 후 6개월 동안 투여하고(**1-B**)(Stone 2004; Colombo 2003), 출혈의 위험이 높지 않은 환자에서는 12개월 동안 투여하는 것이 이상적이다(Smith 2006: **B**). DES를 시술 받은 후 스텐트혈전 예방을 위해 12개월 동안 aspirin과 thienopyridine을 병용 투여하는 dual antiplatelet therapy를 한다(**2-B**)(Spertus 2006; Pfisterer 2006; Eisenstein 2007).

(4) 불안정성 협심증 또는 non-ST-elevation 심근경색을 가진 환자가 aspirin에 대한 과민반응이 있거나 위장관 내성(intolerance)으로 Aspirin을 복용할 수 없는 경우에는 clopidogrel 75 mg/d를 투여한다(Braunwald 2002: **A**).

(5) 불안정성 협심증 또는 non-ST-elevation 심근경색을 가진 환자에서 초기에 비중재적 시술이 계획된 경우 aspirin에 추가로 clopidogrel을 적어도 1개월 동안(Braunwald 2002: **A**), 그리고 9개월까지 투여해야 한다(Braunwald 2002: **B**). 또한 aspirin과 병용치료 시 aspirin 단독치료 시 보다 ischemic stroke, 심근경색증 혹은 혈관성 사망의 위험을 20% 감소시킨다(Yusuf 2001: **1**; Peters 2003: **1**).

(6) 관상동맥우회술을 시행 받는 환자가 aspirin에 알레르기가 있는 경우 술 후 6시간에 clopidogrel 300 mg 부하용량을 투여 후 75 mg/d을 경구 투여한다(Stein 2004: **B**).

(7) Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome인 환자가 관상동맥우회술을 받는 경우 술 후 9－12개월 동안 aspirin에 추가로 clopidogrel 75 mg/d 투여한다(**1-A**)(Steinhubl 2002; Yusuf 2001).

(8) Clopidogrel은 죽상경화 혈관질환 환자에서 ischemic stroke, 심근경색

증 혹은 혈관성 사망의 위험을 감소시키는데 있어서 aspirin 보다 더 효과적이다(CAPRIE Steering Committee 1996: **1**).

(9) 심장에서 발생한 색전증이 아닌 ischemic accident의 이차적인 예방에 clopidogrel 75 mg qd를 투여하며, clopidogrel은 aspirin 보다 좀 더 효과적이다(CAPRIE Steering Committee 1996: **1-A**).

2) Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

(1) Eptifibatide and tirofiban: Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome 환자에서 사망 및 심근경색 위험을 예방한다(Topol 1999: **1-A**).

(2) Abciximab: 관상동맥 혈관성형술의 합병증을 예방한다(**1-A**)(Topol 1999; Topol 2001).

3. 항혈소판제제의 금기는?

1) 경구 항혈소판제제의 금기

(1) 대출혈

(2) 과민반응

(3) 혈소판 수(platelet count) < 50,000/mm^3

(4) 천식, 비염, 코폴립의 증후군

2) 비경구 항혈소판제제(Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors)의 금기

(1) 출혈체질 또는 7일 이내 경구 항응고제 사용

(2) 2년 이내의 뇌혈관사고(cerebrovascular accident: CVA)

(3) 과거력 상 혈관염

(4) 두개강내 종양, 동정맥기형 또는 동맥류

(5) 대수술 또는 외상

(6) 조절되지 않은 심한 고혈압

(7) 저혈소판증

(8) 최근에 발생하였거나 현재 진행 중인 내출혈

4. 약의 효능과 출혈 위험에 대한 평가방법은? 항응고효과가 과한 경우 교정방법은?

1) 항혈소판 활성도를 감시하는 효과적인 검사법은 없다. 대부분의 임상

적 상황에서 감시는 필요치 않다. 출혈의 위험이 있는 경우 CBC/platelet count, fecal blood testing, template bleeding time test를 시행한다.

2) Ticlopidine 치료 시 첫 3개월 동안 15일 마다 polynuclear neutrophil count를 시행한다. GP IIb/IIIa antagonist 치료 시작 후 2－4시간, 24시간 후에 platelet count를 시행한다(Samama 2002: **5-D**).

3) 출혈시간(bleeding time)은 항혈소판제에 의한 출혈 위험을 평가하는데 사용될 수 없다(Rodgers 1990: **1**).

4) Dual therapy (aspirin ＋ clopidogrel)를 받고 있는 환자가 응급수술을 받아야 하는 경우 부위마취가 꼭 필요한 경우를 제외하고는 중추 신경축차단은 추천되지 않는다. 만일 부위마취가 꼭 필요한 경우 혈소판기능 이상이 의심되면 혈소판기능검사를 시행해야 하며, 만일 이 검사를 시행할 수 없으면 혈소판을 수혈한다(Self 2007: **5-D**).

5) 항응고효과가 과도한 경우는 혈소판을 투여한다.

6) Dual therapy (aspirin ＋ clopidogrel)를 받는 경우 혈소판기능 이상을 역전시키기 위해서는 clopidogrel 부하량 300 mg을 투여한 경우 혈소판 농축물(platelet concentrate) 10 단위를, 600 mg을 투여한 경우에는 혈소판 농축물 12.5 단위를 투여하며, 추가로 2.5 단위를 투여 시 혈소판의 기능을 완전히 정상화할 수 있다(Vilahur 2007: **5-D**).

5. 부작용은? 주술기 외과적 출혈의 위험을 증가시키는가?

1) 부작용

(1) 혈전저혈소판혈증자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura): 때때로 생명에 위협이 될 수 있으며, 보통 치료 시작 2주 내에 발생한다(Bennett 2000: **4**).

(2) 출혈: 9%

(3) 저혈소판혈증

(4) 알레르기성 발진

(5) 설사

2) 주술기 외과적 출혈의 위험을 증가시키는가?

(1) 수술 전에 thienopyridine으로 치료받는 환자에서 일반 수술의 출혈 위험은 크다(Samama 2005: **3**; Lecompte 2006: **4**).

(2) Abciximab 중단 후 12시간 이내에 수술을 받는 경우에 출혈 위험과

수혈 필요성이 매우 증가하며(Gammie 1998: **4**), 혈소판 수혈로 출혈 위험과 수혈 필요성을 감소시킬 수 있다(Lecompte 2006: **5**).

(3) 경구 항응고제, unfractionated heparin, low-molecular weight heparin 등과 함께 사용 시 출혈 위험이 증가한다(**1**)(Samama 2005; Lecompte 2006).

(4) Thienopyridine을 투여받는 환자가 심장수술을 받는 경우 출혈 위험과 수혈 필요성이 증가한다(**4**)(Samama 2005; Lecompte 2006).

(5) Glycoprotein IIb/IIIa antagonist와 aspirin을 함께 복용하는 경우 출혈 위험과 수혈 필요성이 증가할 가능성이 있다(**3**)(Samama 2005; Lecompte 2006).

(6) 항혈소판제 투여 받는 환자가 두개강내 수술을 받는 경우 출혈 위험이 증가한다(Samama 2005: **3**; Lecompte 2006: **4**).

(7) 경요도 전립선 절제술 전 또는 후에 투여한 ticlopidine은 출혈 위험과 수혈 필요성을 높인다(**2**)(Samama 2005; Lecompte 2006).

6. 출혈 위험이 높은 수술과 최소한의 출혈도 허용될 수 없는 수술은?

1) 출혈 위험이 높은 수술: 관상동맥 우회술, 편도선 절제술, 고관절수술, 경요도 전립선절제술, 부인과 종양수술(Lecompte 2006: **5**)

2) 최소한의 출혈도 허용될 수 없는 수술: 신경외과수술, 안과수술(posterior segment of eye), 이비인후과수술(Lecompte 2006: **5**)

7. 수술 시 투여 중단 시기는? 또는 수술 시기는?

1) Acute coronary syndrome으로 clopidogrel로 치료받고 있었던 환자가 관상동맥우회술을 받아야 하는 경우 수술 전 적어도 5일 전에, 더 바람직하게는 7일 전에 clopidogrel투여를 중단해야 한다(**1-A**)(Antman 2004; Stein 2004; Yusuf 2001).

2) Labeling recommends (Physician's Desk Reference): 선택수술을 받을 예정이고 항혈소판 효과가 필요치 않다면 clopidogrel은 수술 7일 전에, ticlopidine은 10－14일 전에 투여를 중단한다(Horlocker 2003: **5-D**).

3) 백내장 수술을 받는 환자나 vascular patient를 제외하고는 수술 7일전

에 clopidogrel 투여를 중단한다(Roizen 2005: **5-D**).

4) 선택수술의 경우 abciximab 투여 후 24－48시간 동안 수술을 연기하고, eptifibatide나 tirofiban은 투여 후 4－8시간 후에 수술을 한다(**5-D**) (Shlansky-Goldberg 2002; Horlocker 2003).

5) 수술 시 혹은 수술 후 출혈의 심각한 위험성이 있는 예정수술은 drug eluting stent (DES) 삽입 후 12개월 동안 (출혈 고위험군이 아니라면), bare-metal stent 삽입 후 최소 1개월 동안은 수술을 연기해야 한다(Grines 2007: **1-A**).

6) Acute coronary event로 aspirin과 clopidogrel을 투여 받고 스텐트 삽입을 하지 않은 환자에서는 수술을 1개월 후로 연기해야 하고, 주술기에 적어도 한 개의 항혈소판제(주로 aspirin)는 계속 투여해야 한다(**1-A**)(Lecompte 2006; Braunwald 2002).

7) Dual therapy를 받는 환자가 선택수술 받는 경우 clopidogrel은 중추신경축차단 7일 전에 중단하고, aspirin은 안전하게 사용할 수 있다(Self 2007: **5-D**).

8. 수술 시 투여 중단에 의한 위험은? 이러한 위험을 고려한 추천사항?

1) 관상동맥스텐트(특히 drug-eluting stent)를 삽입한 환자에서 dual anti-platelet therapy(aspirin ＋ clopidogrel)를 12개월 이전에 중단하는 경우에는 스텐트 혈전, 심근경색증, 사망의 위험이 매우 증가한다(Grines 2007; Spertus 2006: **2**; Pfisterer 2006: **2**; Eisenstein 2007: **2**; Kaluza 2000: **4**; Nasser 2005: **4**; Sharma 2004: **3**).

2) 관상동맥스텐트 환자에 대한 추천사항(Grines 2007: **2-B**)

(1) 스텐트 삽입 전에 dual antiplatelet therapy 필요성에 대한 논의를 하여 만일 환자가 경제적 혹은 다른 이유로 인하여 12개월 동안 thieno-pyridine투여를 할 수 없는 경우에는 drug-eluting stent (DES)삽입을 피해야 한다.

(2) 경피적 관상동맥중재술이 필요한 환자에서 향후 12개월 내에 침습적 또는 외과 시술을 요하는 경우 DES 삽입 대신 bare-metal stent의 삽입을 고려하거나 임시적 stent 삽입과 함께 balloon angioplasty 시행을 고려해야 한다.

(3) 의료진들은 환자가 stent 삽입 후 퇴원하기 전에 처방된 thienopyridine 복용의 중요성, 즉 12개월 내에 치료 중단 시 위험성에 대해 철저히 교육해야 한다.
(4) 다른 의료진에 의해 thienopyridine 치료 중단이 지시되었을 경우라 하더라도 치료 중단 전에 자신을 치료한 심장의사를 만나야 한다는 것을 퇴원 전에 교육해야 한다.
(5) 침습적 또는 외과 시술을 시행하는 의사는 적절한 치료 전략을 논의하기 위하여 환자의 심장의사를 만나야 한다.
(6) 수술 시 혹은 수술 후 출혈의 심각한 위험성이 있는 예정수술은 DES 삽입 후 12개월 동안(출혈 고위험군이 아니라면), bare-metal stent 삽입 후 최소 1개월 동안은 수술을 연기해야 한다.
(7) DES 삽입 후 thienopyridine 치료를 중단해야 하는 수술을 받아야 하는 경우에는 가능한 한 aspirin을 계속 투여 받아야 하며 late-stent thrombosis를 예방하기 위하여 술 후 가능한 한 빨리 thienopyridine 투여를 다시 시작해야 한다.

9. 수술 후 투여 재 시작은 언제 하나?

1) 항혈소판제 투여 중단으로 인한 심혈관계 위험성 때문에 관상동맥재개통술 후에는 4－6시간에 치료를 다시 시작하는 것이 이상적이다(Samama, 2002: **4**).

2) DES 삽입 후 thienopyridine 치료를 중단해야 하는 수술을 받아야 하는 경우에는 가능한 한 aspirin을 계속 투여 받아야 하며 late-stent thrombosis를 예방하기 위하여 술 후 가능한 한 빨리 thienopyridine 투여를 다시 시작해야 한다(Grines 2007: **B**).

10. 말초신경차단이 가능한가?

1) 말초신경차단 시 항혈소판제제에 의한 출혈 위험성은 aspirin과 NSAIDs의 경우 매우 작거나 무시할 정도로 미약하나 thienopyridine은 이보다 좀 더 높다. 약제의 투여 중단에 대해서는 환자 개개인의 상태에 기초하여 위험성과 유익성에 대한 정확한 평가를 하여 결정한다(Samama 2002: **3-B**).

2) 안과수술을 위한 신경차단에 대해서는 thienopyridine 치료 시에는

aspirin이나 NSAIDs와는 다르게 치료 중단이 선호되나 치료를 중단할 수 없는 경우에는 가능하다면 점안마취를 선택하는 것이 좋다. 전신마취와 신경차단의 위험성과 유익성을 고려하여 신경차단이 유리하다고 판단되면 하외측 사분역(inferior external quadrant)으로 단 한번의 주사를 이용한 눈둘레마취(peribulbar anesthesia)가 추천된다(**4-C**)(Shuler 1992; Samama 2002).

3) 경동맥수술을 위한 목신경 얼기차단(cervical plexus block)을 시행하는 경우 시행 전에 보통 치료를 중단하나 수술 당일까지 thienopyridine 치료를 한 경우에는 국소마취를 선택하는 것이 좋으며 만일 신경차단을 하려면 깊은목신경 얼기차단(deep cervical plexus block) 보다는 얕은목신경 얼기차단(superficial cervical plexus block)이 더 좋다(Samama 2002: **5-D**).

11. 중추 신경축차단이 가능한가? 경막외/척추 혈종의 위험성은? 경막외/척추 혈종의 위험이 높은 환자에서 중추 신경축차단 시 주의점은?

1) Clopidogrel, ticlopidine과 glycoprotein IIb/IIIa antagonists에 의한 척추혈종에 대한 실제 위험성은 잘 알려져 있지 않다(Horlocker 2003: **5**; Benzon 1999: **5**; Mayumi 1983: **4**).

2) 중추신경축차단 시 투약 중단은 ticlopidine의 경우 차단 전 14일, clopidogrel의 경우 차단 전 7일에 해야 한다(**5-D**)(Horlocker 2003; Self 2007).

3) Glycoprotein IIb/IIIa antagonists: profound effect on platelet aggregation

A. 투여 후 platelet aggregation이 정상으로 되는데 걸리는 시간: 24－48 h for abciximab, 4－8 h for eptifibatide and tirofiban (Horlocker 2003: **5**).

B. 중추신경축차단 및 선택적 수술은 혈소판기능이 회복되기 전에는 피할 것, 즉 약제에 따라 8－48시간 전에 투약 중단한다(Horlocker 2003: **5-D**).

C. 수술 후 4주 내에는 사용금지 해야 하나, 중추신경축차단 수술 후 투여해야 하는 경우 신경학적으로 주의 깊은 감시가 필요하다 (Horlocker 2003: **5-D**).

4) 수술 후 anti-inflammatory therapy를 필요로 하는 환자에서는 COX-2 inhibitor의 사용을 고려해야 한다 (Horlocker 2003: **5-D**).

5) 항혈소판제의 재 시작은 경막외카테터 제거 후에 실시한다.

6) 중추신경축차단 시 주의점 (Horlocker 1996: **5-D**)

(1) 천자 시 손상이 없게 한다. 즉, 바늘에 의한 손상을 감소시키기 위해 작은 크기의 바늘과 정중접근법을 사용하고, 경막외카테터는 3－4 cm 이상 삽입하지 않아 손상을 최소화한다.

(2) 작용시간이 짧은 국소마취제를 사용하여 수술 직후 신경학적 상태를 평가할 수 있게 한다.

(3) 술 후 경막외지속진통을 위해 국소마취제를 사용하는 경우에는 차단 높이가 감소한 후 신경학적 상태를 평가한 다음에 경막외강으로 국소마취제를 투여하도록 한다.

(4) 술 후 통증관리를 위해 국소마취제 보다는 마약을 사용하여 신경학적 상태를 지속적으로 감시할 수 있도록 한다.

(5) 혈종으로 인한 증상(초기 증상은 통증)과 징후(신경학적 결함)를 면밀히 감시하여 의심이 되면 myelography나 MRI로 진단하여 증상 발현 후 8－12시간 이내에 즉각적으로 감압후궁절제술(decompressive laminectomy)을 시행하도록 한다(**C**)(Lawton 1995: **4**; La Rosa 1999: **4**; Vandermeulen, 1994: **3**).

12. 항혈소판제 투여에 의한 술 중 혹은 술 후 출혈 합병증은 어떻게 피할 수 있나?

1) 항혈소판제 치료를 받는 환자에서 주술기 출혈 증가를 감소시키거나 없애기 위한 스테로이드 사용은 추천되지 않는다(Samama 2002: **5-D**).

2) 항혈소판제 치료를 받는 환자에서 주술기 출혈 증가를 감소시키거나 없애기 위한 예방적인 혈소판수혈은 추천되지 않으나 필요한 경우 사용할 수 있도록 준비되어야 한다(Samama 2002: **2-B**).

3) 주술기 출혈을 감소시키기 위해 다음과 같은 비특이적 방법들이 추천된다(Samama 2002: **5-D**).

(1) 가장 효과적인 지혈을 할 수 있는 수술 방법을 선택한다.

(2) 가능하다면 유도저혈압을 사용한다.

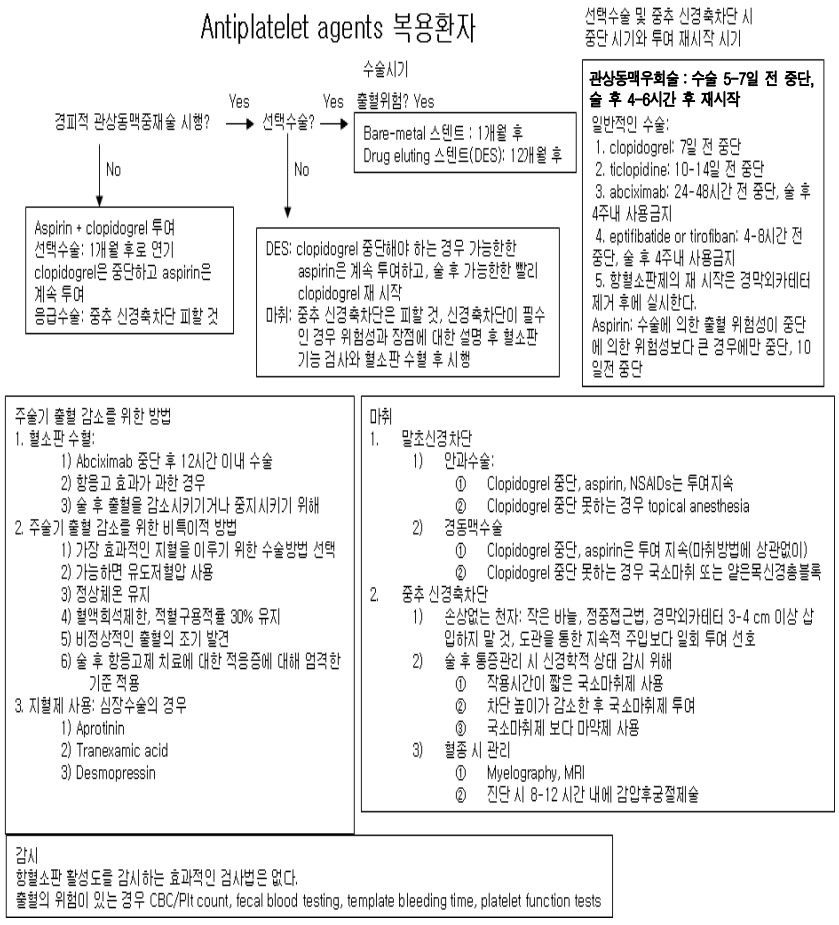
(3) 정상체온을 유지한다.

(4) 혈액희석을 제한하고 정상적인 생물학적 지혈을 확보하기 위해 적혈구용적률을 보통 30% 정도로 유지한다.

(5) 지혈을 요하는 비정상적인 출혈을 조기에 발견한다.

(6) 술 후 항응고제 치료에 대한 적응증에 대해 엄격한 기준을 적용한다.

4) 항혈소판제 투여를 받는 환자가 심장수술을 받을 경우 tranexamic acid나 aprotinin의 예방적 사용은 술후 출혈을 감소시키고 수혈 기회를 감소시킨다(**1-A**)(Murkin 1994; Casati 2001; Laupacis1997). Aprotinin사용으로 인한 혈전 위험은 매우 낮은 것으로 보고되었으나 알레르기반응을 일으킬 수 있으며 아나필락시스쇼크가 첫번째 노출에서 0.3%, 그 후부터는 2.5－3%에서 발생할 수 있다(Alderman 1998: **1**). Tranexamic acid는 알레르기반응의 위험이 없으며 비용효과 면에서 더 유리하다.



5) 다른 종류의 수술에서는 예방적 추천사항에 대한 자료가 부족하다.

6) 항혈소판제 투여를 받는 환자가 심장수술 시 술 후 출혈을 감소시키기 위해 효과적인 약물치료로 aprotinin과 desmopressin을 투여할 수 있다. Desmopressin은 대출혈 환자에서만 효과적이며(Beck 1995: **3**), 이 경우 혈전의 위험성을 고려해야 한다.

7) 항혈소판제 투여를 받는 환자에서 술 후 출혈을 감소시키거나 중지시키기 위한 혈소판수혈은 효과적이다(Samama 2005: **4-C**).

8) 지혈제의 용량은 다음과 같다(Samama 2002).

(1) Aprotinin: 2,000,000 KIU (kallikrein inhibitory units)을 20분에 걸쳐 정주하고 수술 전 기간에 걸쳐 500,000 KIU를 지속 정주한다. 심장수술인 경우 2,000,000 KIU를 우회로 시동 수액(priming fluid)에 첨가하거나 이 용량의 1/2도 효과적이다(**1-A**).

(2) Tranexamic acid: 피부절개 전에 10 mg/kg을 정주하고 그 후 10시간 동안 1 mg/kg을 지속 정주하거나 1.5 mg/kg을 4－6시간 후에 반복 투여한다(**1-A**).

(3) Desmopressin: 0.3 μg/kg을 정주하고 4시간 후에 반복 투여한다(**2-B**). 노인이나 2세 이하 소아, 심혈관계 질환이 있는 환자에서는 용량을 반으로 줄여 투여한다.

참 고 문 헌

Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 483S-512S.

Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Schaff H, et al: Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 716-30.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 588-636.

Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, Schweer H, Kretschmer V: Desmopressin effect on acetylsalicylic acid impaired platelet function. Semin Thromb Hemost 1995; 21: 32-9.

Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al: Thrombotic

thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000; 342: 1773-7.

Benzon HT, Wong HY, Siddiqui T, Ondra S: Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs. Anesthesiology 1999; 91: 1558-9.

Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al: Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 9-14.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation 2002; 106: 1893-900.

CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996; 348: 1329-39.

Casati V, Bellotti F, Gerli C, Franco A, Oppizzi M, Cossolini M, et al: Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesthesiology 2001; 94: 8-14.

Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al: Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003; 108: 788-94.

Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al: Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 2007; 297: 159-68.

Elias M, Reichman N, Flatau E: Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy. Am J Hematol 1993; 44: 289-90.

Gammie JS, Zenati M, Kormos RL, Hattler BG, Wei LM, Pellegrini RV, et al: Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. Ann Thorac Surg 1998; 65: 465-9.

Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al; Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation 2007; 115: 813-8.

Horlocker TT: Concurrent medical problems and regional anesthesia. In: Regional Anesthesia and Analgesia. edited by Brown DL, Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 423-45.

Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 172-97.

Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE: Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1288-94.

Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, et al; Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2133-6.

La Rosa G, d'Avella D, Conti A, Cardali S, La Torre D, Cacciola F, et al: Magnetic resonance imaging-monitored conservative management of traumatic spinal epidural hematomas. Report of four cases. J Neurosurg. 1999; 91: 128-32.

Laupacis A, Fergusson D: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Anesth Analg 1997; 85: 1258-67.

Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE, Jacobowitz R, Sonntag VK, Dickman CA: Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. J Neurosurg 1995; 83: 1-7.

Lecompte T, Hardy JF: Antiplatelet agents and perioperative bleeding. Can J Anaesth. 2006; 53: S103-12.

Mayumi T, Dohi S: Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy. Anesth Analg 1983; 62: 777-9.

Mehta S, Yusuf S, Peters R, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patientsundergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.

Morice M, Serruys P, Sousa J, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.

Moses J, Leon M, Popma J, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349: 1315-23.

Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, et al: Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. Heart 2001; 85: 92-3.

Murkin JM, Lux J, Shannon NA, Guiraudon GM, Menkis AH, McKenzie FN, et al: Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 554-61.

Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W: Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 65: 516-9.

Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al: Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003; 108: 1682-7.

Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al: Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of

drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2584-91.

Physician's Desk Reference: Clopidogrel package insert. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2756.

Rodgers RP, Levin J: A critical reappraisal of the bleeding time. Semin Thromb Hemost 1990; 16: 1-20.

Roizen MF, Fleisher LA: Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller's Anesthesia. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone. 2005, pp 1126-7.

Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al: Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001--summary statement. Can J Anaesth 2002; 49: S26-35.

Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF; Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santéexpert group: Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. Can J Anaesth 2005; 52: 30-7.

Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R: Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 15-9.

Schofer J, Schluter M, Gershlick A, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; 362: 1093-9.

Self RE: Regional anaesthesia in patients treated with aspirin and clopidogrel. Br J Anaesth 2007; 99: 594; author reply 594-6.

Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, et al: Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? Catheter Cardiovasc Interv 2004; 63: 141-5.

Shlansky-Goldberg R: Platelet aggregation inhibitors for use in peripheral vascular interventions: What can we learn from the experience in the coronary arteries? J Vasc Interv Radiol 2002; 13: 229-46.

Shuler JD, Paschal JF, Holland GN: Antiplatelet therapy and cataract surgery. J Cataract Refract Surg 1992; 18: 567-71.

Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 2006; 113: e166-286.

Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al: Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. Circulation 2006; 113:

2803-9.

Stein PD, Schünemann HJ, Dalen JE, Gutterman D: Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 600S-608S.

Steinhubl S, Berger P, Mann J, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al: Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.

Stone G, Ellis S, Cox D, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350: 221-31.

Topol EJ, Byzova TV, Plow EF: Platelet GPIIb-IIIa blockers. Lancet 1999; 353: 227-31.

Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al: Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 1888-94.

Tyagi A, Bhattacharya A: Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. Eur J Anaesthesiol 2002; 19: 317-29.

Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994; 79: 1165-77.

Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al: Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. J Thromb Haemost 2007; 5: 82-90.

von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A: Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. Circulation 2005; 112: 2946-50.

Wiviott SD, Tantry US, Gurbel PA: American College of Cardiology; American Heart Association: Clinical applications of antiplatelet therapy. Rev Cardiovasc Med 2006; 7: 130-46.

Yeh SP, Hsueh EJ, Wu H, Wang YC: Ticlopidine-associated aplastic anemia. A case report and review of literature. Ann Hematol 1998; 76: 87-90.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.

Warfarin 복용 환자의 술전 관리

1. Warfarin의 작용기전은?

Warfarin은 혈전성 질환을 가진 환자의 장기관리를 위해서 사용된다. Warfarin은 vitamin K-의존성 혈액 응고인자인 II, VII, IX, X, protein C, protein S의 생산을 방해함으로써 항응고 효과를 나타낸다. Warfarin은 초기에 작용이 나타나는데 며칠이 걸리므로, 활동성 혈전증(급성 깊은 정맥 혈전증, deep vein thrombosis, DVT)이나 혈전증의 고위험인 경우에는 즉각적으로 작용이 나타나는 항응고제들(unfractionated heparin [UFH], low-molecular weight heparin [LMWH], foudaparinux, direct thrombin inhibitors)을 warfarin과 동시에 사용해야 한다(**5-D**)(Ansell 2004; Hirsh 1991).

2. Warfarin의 효능에 대한 감시방법은?

(1) Warfarin 치료의 감시는 The International Normalized Ratio (INR)가 사용된다.

INR = (환자의 PT / Mean Normal PT)^{ISI}

PT = prothrombin time in seconds

ISI = international sensitivity index supplied by reagent manufacturer

(2) INR의 정상 범위는 0.8－1.2이며, 임상에서 목표로 하는 INR은 심근경색 후, 대부분의 치료 및 예방으로 INR은 2.0－3.0을, 기계적 심장 판막은 INR을 2.5－3.5로 유지하여야 한다. Warfarin 항응고 치료를 시작한 후에 항응고의 치료수준에 도달하는데 시간이 소요되므로 warfarin 사용 후 적어도 16시간 후에 측정하여야 한다. INR은 치료가 안정된 환자에서는 매달 시행하여야 하고 6주를 넘겨서는 안 된다(Fairweather 1998: **5-D**).

(3) INR의 제한점은 ISI에 대한 장비 효과와 제조자에 의해 잘못 보고된 ISI에 의해 오차가 발생한다(Ansell 2004: **5-D**).

3. Warfarin의 금기사항은?

모든 금기사항들은 항응고 치료를 하는 동안 출혈과 혈전의 상대적인 위험을 고려해야 한다.

(1) Warfarin 알레르기나 비내성(intolerance)

급성 발진, 간염, 설사, 구역질이 나타난다.

(2) 출혈

급성 출혈인 경우에 warfarin 사용이 금기이나, 암으로 인한 파종 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)는 예외이다. 비 중추성 출혈의 경우는 4－6주 동안 항응고제의 사용을 멈추어야 한다. 중추성 출혈은 계속해서 항응고제를 사용하고 경우에 따라 각각 평가하여야 한다.

(3) 임신

Warfarin은 임신 시에 금기사항인데, 태반을 통과하여 기형성(teratogenicity)을 나타낼 수 있다. 임신 6－12주에 복용 시, 특이적인 배아병증(embryopathy)을 나타내는데, 태아의 4－5%에서 비강 형성 저하증(nasal hypoplasia)이나 골단 분리증(stippled epiphyses)이 나타난다. 임신 1기(1st trimester)에 warfarin을 복용 시 태아의 3%에서 중추 신경계의 이상이 발생하는데, 이는 저응고 상태로 인한 뇌출혈에 의한다. 분만 시에 warfarin을 복용하는 경우에도 태아의 12%에서 뇌출혈이 발생하며, forceps이나 다른 산과 조작을 하는 경우에는 더 증가한다. 임신 기간 동안 warfarin을 사용 시, 자연 유산, 사산, 신생아 사망의 빈도는 15%이다.

UFH나 LMWH는 태반을 통과하지 않아 기형과 태아 출혈을 유발하지 않으므로, warfarin 대신에 UFH나 LMWH을 사용하여야 한다.

기계판막을 가진 산모는 고위험군으로 항응고 전문가에 의해서 관리되어야 한다(**5-D**)(Bates 2004; Robin 1999).

(참고) 모유에 있는 warfarin의 양은 너무 적어서 아기에게 영향을 주지 않으므로, warfarin을 복용하는 엄마의 모유 수유는 안전하다.

4. Warfarin의 부작용은?

(1) 출혈

Warfarin 치료의 가장 흔한 부작용은 출혈이다. Warfarin 상용량을 투여하는 환자에서 수혈을 필요로 하는 출혈의 빈도는 연간 2－4%이고, 이 중 치명적인 출혈은 0.2%이다. 출혈의 위험요소는 환자 또는 치료와 관련된 요소로 나뉜다.

a. 환자와 관련된 요소들

고령, 출혈의 과거력, 빈혈(Hematocrit ＜30%), 고혈압, 심장 질환, 뇌혈관 질환, 신장 질환, 소화기 출혈의 병력, 활동성 소화기 궤양, 간질환, 최근의 수술, 외상, 과다한 알콜 복용, 비 신뢰성, 잦은 낙상, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)의 규칙적 사용, 다른 투약이나 자연 치료제를 사용하는 경우이다(Beyth 2005: **2-B**), (**5-D**)(Landefeld 1993; Levine 2004; Sebastian 2000).

미국 식의약청은 두개의 특정 변형유전자를 가진 사람(CYP2C9 and VKORC1)에게서 warfarin에 대한 반응이 다르게 나타난다고 하였고, 이는 warfarin 이상 반응의 35－50%을 차지한다(Woods 2007: **5-D**). 이런 환자에서는 warfarin의 초기 용량을 조절해서 주어야 한다(Caraco 2008: **1-A**).

고령과 고혈압은 항응고제를 투여 받지 않는 환자에서 뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)의 위험도를 높이는 예측인자이다(Hart 1995: **5-D**). 고령에서 뇌내출혈의 위험도는 연간 1.85배씩 증가하며 특히 75세 이상인 경우에 주의해야 한다(**5-D**)(Hart 1995: ; Hart 1998; Hart 2005). 65세 이상(평균 77세)의 환자를 대상으로 시행한 후향적 분석에서 항혈소판제제나 warfarin 치료를 받는 환자에서 뇌내출혈의 위험이 3배나 증가하였다(Hart 2005: **5-D**).

b. 치료와 관련된 요소들

Warfarin 치료의 기간, 강도, 다양성, aspirin의 동시 사용, 치료에 대한 경제적 도움의 여부를 포함한다(**B**)(Fihn 1996: **2**; Fihn 1993: **2**; Hylek 1994: **3**; Landefeld 1989b: **3**; Palareti 2000: **3**), (Launbjerg 1991: **4-C**), (**5-D**)(Landefeld 1993; Levine 2004; Sebastian 2000).

(2) 피부 괴사

심각한 합병증을 유발하나 매우 드물게 발생한다. Warfarin 치료 시작 후 3-8일에 발생하며, 심한 경우에는 warfarin을 중단해야 한다. 피부 괴사는

국소적인 통증을 유발하며, 피하 지방에 존재하는 세정맥이나 모세혈관의 혈전과 관련된다. Protein C나 protein S 부족과 관련이 있다(Makris 1996: **4-C**), (**5-D**)(Beitz 2004; Chan 2000).

(3) Purple toe 증후군

말초성 색전증으로 드물게 나타나며, 치료 시작 후 3－10주에 발생한다. 이것은 혈관염, 색전증에 의한 급성 심경색, 당뇨를 유발한다(**4-C**)(Abdelmalek 1995; Hyman 1987; Talmadge 2003), (**5-D**)(Ansell 1993; Sallah 1997).

(4) 기타 합병증

탈모, 골다공증, 위장관 불쾌감, 발진이 발생한다(**2-B**)(Caraballo 1999; Jamal 1998), (**4-C**)(Cornbleet 1957; Kwong 1978; Ulmas 1988).

5. Warfarin 치료 시, 출혈의 위험요소는?

출혈의 위험요소는 연령, 심실 세동, 고혈압이며, 이는 또한 혈전증의 위험요소이기도 하다. 위험요소는 환자 또는 항응고 치료와 관련된 위험요소로 나뉜다.

(1) 환자와 관련된 위험요소

- 연령: 65세 이상
- 심장: 최근의 심근경색, 심실 세동, 고혈압
- 내분비: 당뇨
- 소화기: 소화기 출혈의 병력, 활동성 위궤양 질환, 간부전
- 혈액/종양: 빈혈(적혈구 용적율＜30%), 저혈소판증(혈소판 ＜50,000/mm^3), 혈소판 기능장애, 응고장애, 선행 악성 종양
- 신경계: 뇌졸증의 병력, 치매, 인식 또는 심리장애
- 신장: 신부전, 최근의 요독증
- 외상: 최근의 외상, 추락(falls)의 병력
- 알콜: 과도한 알콜 복용
- 투약/자연 치료제(natural remedies): NSAID 등과 같은 다른 투약을 하거나 항응고에 영향을 미치는 자연 치료제를 사용하는 경우

(2) 항응고 치료와 관련된 위험요소

- 기간: 치료를 시작하는 처음 세달 동안 위험이 증가한다.
- 강도: INR이 4.0 이상인 경우
- 조절의 다양성: 교육, 보조 감시 장치 및 추적의 적절성(**B**)(Fihn 1993: **2**; Fihn 1996: **2**; Hylek 1994: **3**; Landefeld 1989a: **2**; Palareti 2000: **3**), (Launbjerg 1991: **4-C**), (**5-D**), (Landefeld 1993; Levine 2004; Sebastian 2000).

(3) Warfarin 치료를 받고 있는 환자에서 출혈의 위험도 산출 원칙

외래에서 warfarin치료를 안정되게 받고 있는 환자에서, 다음 4가지 위험요소는 개개인 환자의 출혈의 위험을 평가하는데 도움이 된다. ① 65세 이상, ② 뇌졸증의 병력, ③ 소화기 출혈의 병력, ④ 최근의 심근경색, hematocrit < 30%, creatinine >1.5 mg/dl, 당뇨병 등이다.

표 1. 출혈의 위험요소

위험요소의 합	0	1-2	3-4
위험 분류	저	중	고
주요 출혈의 위험			
3개월 이내	2%	5%	23%
12개월 이내	3%	12%	48%

(Beyth 2005: **2-B**), (**5-D**)(Landefeld 1993; Levine 2004; Sebastian 2000)

6. Warfarin 치료 시 사용되는 용량은?

(1) Warfarin을 처음으로 복용하는 환자는 하루 평균 용량(5 mg/day: 범위 2.5－7.5 mg/day)으로 시작하고 2－3회 용량을 복용 후에 INR을 재검사해야 한다. 항정상태(steady-state)의 INR 값은 3주 정도 후에 얻을 수 있다 (Nicholas-English 2000: **5-D**).

(2) Warfarin치료를 시작하기 전에 다음의 검사를 시행하여야 한다.

CBC, 혈소판, PT/INR, aPTT, creatinine, 간기능 검사(ALT, AST, GGT), albumin

(3) Warfarin 치료의 일반원칙

Warfarin의 빠른 효과를 얻기 위해 부하량을 사용하는 것은 피해야 한다. Warfarin은 INR과 무관하게 일부 혈액 응고인자의 감소 후에 치료의 효과

가 나타난다. 부하량은 과치료(supratherapeutic) 수준의 INR에 도달할 위험을 증가시키고 항정상태의 용량을 결정하기 어렵게 만든다(Crowther 1999: **1-A**), (Beyth 1998: **2-B**).

혈전증의 고위험도 환자(정맥 혈전색전증이나 암을 동반한 경우)는 즉각적으로 작용하는 항응고제(UFH, LMWH, fondaprinux)와 warfarin을 함께 사용해야 한다. 혈전증의 위험이 적은 환자(재발성 혈전색전증이 없는 심실세동)는 warfarin을 단독으로 사용한다.

대부분의 경우 목표 INR는 2.5이며, 허용범위는 2.0－3.0이다. 다른 혈전상태(즉, 승모판 기계 판막)의 경우 목표 INR은 3.0이며 허용범위는 2.5－3.5이다. 경구용 항응고 치료에서 권고되는 치료범위는 다음과 같다(White 1995: **4-C**).

표 2. Warfarin 치료 시 권고되는 치료범위

적응증	목표 INR	허용범위
기계인공판막 (고위험도)	3.0	2.5－3.5
대동맥 bileaflet 기계판막 조직 심장판막 판막성(류마치스성) 심장질환 심실 세동 정맥 혈전색전증(DVT) 혈전증/폐 색전증 정형외과수술 시 예방책	2.5	2.0－3.0

(4) Warfarin 치료 시 출혈의 위험은 INR이 4.0 이상 일 때 증가한다. 출혈의 위험은 위험요소가 1개 이상 일 때 더 크며, warfarin의 용량 조절 시에 이를 고려해야 한다(참조: Key question 5). INR 값이 1.7 이하일 때 혈전색전증의 위험이 증가한다.

대부분의 경우 수술 전에 4일 정도 warfarin을 중단하면 INR이 1.2 이하가 된다. 고령이거나 다른 약과의 상호작용이 있는 경우에는 서서히 감소할 수 있다. 혈전색전증의 고위험군은 이 시기에 heparin으로 대체치료를 해 주어야 한다(참조: Key Question 12).

(5) 기타 약제나 일반매약(over-the-counter medications)도 warfarin에 대한

INR 반응에 영향을 미칠 수 있다(acetaminophen, alcohol, amiodarone, antacids, aspirin, barbiturates, carbamazepines, celecoxib, cephalosporins 등등). 다른 약제와 유사하게 약초나 기타 보조제들도 다양한 경로를 통해서 warfarin의 제거율을 변화시키는데, vitamin K 의존성 응고 인자의 합성을 방해하거나 vitamin K가 식사 시 섭취가 증가되어서 warfarin의 효과를 감소시키기도 하고, 또한 혈소판 기능을 방해해서 출혈의 위험을 증가시킬 수 있으므로 INR의 추가적인 감시가 필요하다(Ansell 2004: **5-D**). Vitamin K를 포함한 음식은 warfarin에 대한 INR 반응을 감소시키므로 warfarin을 복용하는 동안 매일 섭취하게 되는 vitamin K를 포함한 음식의 양을 변화시키지 말아야 한다.

(6) Warfarin과의 내인성 상호작용으로 인해 INR에 영향을 미치기도 하는데, PT 반응을 감소시키는 요소들(INR의 감소)로는 부종, 선천성 warfarin 저항, 고지혈증, 갑상선 기능 저하증이 있으며, PT 반응을 증가시키는 요소들(INR의 증가)로는 암, 콜라겐 질환, 심부전, 설사, 체온의 증가, 간질환(감염성 간염, 황달), 갑상선 기능항진증, 영양실조, 지방변(steatorrhea), vitamin K 부족, CYP2C 또는 VKORC1 genotype이 있다.

7. Warfarin 치료 시 시작은 어떻게 하나?

(1) Heparin을 사용하지 않는 경우, 일일 용량의 결정

선행된 응고장애를 배제시키기 위해서 기본 INR을 측정하여야 한다. 처음으로 warfarin을 사용하는 환자는 하루에 평균 용량 5 mg으로 시작하고, 2－3회를 복용한 후에 INR을 재검사한다. 다음에 해당되는 환자는 초기 용량을 감량한다(75세 이상, 다발 중복 이환 상태[multiple comorbid condition], 영양실조[저알부민], warfarin을 끊은 후에 INR이 상승한 경우, 간기능 검사가 올라간 상태, 갑상선 상태의 변화). 체중이 80 kg 이상인 경우에는 초기 용량으로 7.5 mg을 사용한다. 부하용량(loading dose)은 환자의 과치료(supratherapeutic) INR의 위험을 증가시키고 항정상태 용량을 결정하기 어렵게 하므로 사용하지 않는 것이 좋다(Crowther 1999: **1-A**), (Beyth 1998: **5-D**).

미국 식의약청에서 두개의 유전자, CYP2C9과 VKORC1는 warfarin의 다양한 용량 반응에 대해 35－50%를 차지한다고 보고하였다(Wood 2007: **5-D**).

초기에 용량을 3회 복용한 후에 INR이 2.0 이상이라면 용량을 반으로 줄이는 것을 고려해야 한다. INR이 빠르게 증가하는 경우에는 영양상태의 불량, 감염, 전신 질환 과정 등을 고려해야 한다. INR은 연속적으로 검사를

하는데 1－2주 까지는 일주일에 2－3회 씩 검사를 시행한다. 항응고제의 항정상태는 6－12일 사이에 도달하나, 비만이 있거나 고령인 경우에는 더 오랜 시간이 걸린다(**4-C**)(Blann 1999; O'Connell 2000), (Ansell 2004: **5-D**).

(2) Heparin을 사용하는 경우 일일 용량의 결정

선행된 응고장애를 배제시키기 위해서 기본 INR을 측정하여야 한다. 환자에게 일주일 용량이 결정될 때까지 매일 측정한 INR에 따라 warfarin의 용량을 조절한다(Fennerty 1984: **2-B**). 용량-반응의 관계는 복용과 검사 사이에 적어도 16시간의 간격이 있어야 한다.

(3) Warfarin의 유지용량

INR에 영향을 미치는 임상 변수(환자 충실성[adherence]의 변화, 다른 투약의 변화[예, amiodarone], 음식이나 알콜 소비의 변화, 활동 수준의 변화)를 고려하여 용량을 정해야 한다. 용량 결정하기 전에 항상 허용범위에서 벗어나게 된 원인을 찾아보아야 한다. 15%의 용량은 INR을 대략 1 정도 변화시키고 10%는 약 0.7－0.8을 변화시킨다. 항정상태 INR은 용량이 적응된 3주 후에 얻을 수 있다. INR이 ± 0.5 정도의 범위에서 벗어나면 7일 마다 자주 INR을 측정해서 감시하여야 한다. 두 번 연속 측정한 INR이 상기 범위 내이면 임상적 변수들이 INR에 미치지 않는다고 볼 수 있으며, 검사를 매달 시행해야 하며 6주 이상 미루지 않는다.

8. Warfarin에 의한 과도한 항응고 시에 어떻게 교정해야 하나?

(1) Vitamin K는 warfarin의 효과를 역전시키는데 사용될 수 있다. 그러나 vitamin K는 warfarin에 대한 저항성을 유발하고 혈전색전증의 위험도를 증가시킨다. Warfarin의 저항성은 INR이 치료범위에서 약간 증가되어 있을 때에 소량의 vitamin K를 추가하여 예방할 수 있다(Crowther 2000: **1-A**), (**B**) (Shields 2001: **2**; Whitling 1998: **3**), (Reigert-Johnson 2002: **4-C**), (**5-D**)(Ansell 2004; Butler 1998).

(2) Vitamin K의 용량을 결정 시 고려할 사항은 다음과 같다. 외래에서 치료를 받는 경우에는 경구 vitamin K가 적당하다. 그러나 병원에 입원해 있고 경구 복용이 불가능한 환자는 정맥 vitamin K를 사용한다. 아나필락시스 반응을 피하기 위해서 5% 포도당용액 50 ml와 혼합하여 30분 동안 서

표 3. Warfarin에 의한 과치료 시 항응고의 교정

출혈의 정도	INR	Vitamin K	FFP (15 ml/kg)	Warfarin	Next INR
심한 출혈이 없으며, 긴급수술을 필요하지 않는 경우	5.0 이하	none	none	생략하거나 용량을 줄인다.	
	5.0−8.9	출혈의 위험이 있으면, 경구로 2−4 mg을 준다. 만약 INR이 여전히 높으면, 경구 1−2 mg을 준다.	none	1−2회 용량을 생략하거나, 용량을 줄인다.	다음날
	9.0 이상	경구로 5 mg을 준다.	none	INR이 치료수준에 이를 때까지 생략하거나, 용량을 줄인다.	24시간
출혈의 위험이 있으나, 긴급 수술을 필요한 경우	5.0−8.9	출혈의 위험이 있으면, 경구로 2−4 mg을 준다. 만약 INR이 여전히 높으면, 경구로 1−2 mg을 준다.	none	1−2회 용량을 생략하거나, 용량을 줄인다.	24시간
심각한 출혈	5.0 이상	정맥으로 천천히 10 mg을 매 12시간마다 반복 투여한다. 피하주사로는 주입하지 않는다.	FFP*	생략한다.	6−24 시간

*Vitamin K와 FFP는 동시에 주어야 한다. 만약 FFP만 주고 vitamin K를 주지 않은 경우에 INR이 다시 올라간다(Ansell 2004: **5-D**).

서히 정주해야 한다. 스테로이드나 항히스타민제 등의 전처치를 할 필요는 없다. Vitamin K는 피하나 근육주사 시에는 흡수를 예측할 수 없으므로 목표 INR과 차이가 날 수 있으며 또한 warfarin의 저항성을 유발할 수 있으므로 사용이 추천되지 않는다(**B**)(Shields 2001: **2**; Whitling 1998: **3**), (Ansell 2004: **5-D**).

9. 수술 전에 warfarin 중단 시 발생할 수 있는 문제점은 무엇인가?

(1) 항응고제를 복용 중 수술이 예정된 환자에서 주요 문제점은 항응고제의 효과에 의한 수술 중의 출혈을 줄이고, 항응고제 복용의 중단으로 인한 혈전색전증의 위험을 줄이면서 수술을 시행하는 것이다.

(2) Warfarin의 치료를 멈춘 후에도 항응고 효과가 감소하는데 시간이 걸리므로 긴급수술이 지연될 수 있으며, warfarin의 중단으로 인한 반동성 과응고(rebound hypercogulability)가 나타날 수 있고, 수술 후에 warfarin 치료를 다시 도달하는데 시간이 걸린다. 연구에 의하면 항응고제의 복용을 중단한 후에 INR이 1.6으로 떨어지는데 2.7일이, INR이 1.2로 떨어지는데 4.7일이 걸렸다고 하고 항응고제를 다시 복용한 후 3－4일 후에 INR이 2.0으로 상승하였다고 한다(White 1995: **4-C**).

(3) Warfarin 중단 후에 혈전색전증의 위험은 반동성 과응고 상태와 수술에 의한 prothrombotic effect에 의해서 증가할 수 있다. 그러나 반동성 과응고에 의해서 thrombin, fibrin formation이 증가하였지만 임상적으로 혈전색전증의 빈도가 증가하였다는 증거는 없다(**B**)(Palareti 2000: **3**; Genewein 1996: **2**).

10. Warfarin 복용 환자에서 수술 전 항응고 관리는 어떻게 해야 하나?

표 4. Warfarin 치료 시 시술, 출혈 및 혈전색전의 위험도에 따른 술전 항응고의 관리

수술 전후 항응고		시술, 출혈 위험도	
		낮음	높음
혈전색전 위험도	낮음	Warfarin을 계속 사용한다.	시술 전에 4일 동안 warfarin을 중단한다.
	높음	Warfarin을 계속 사용한다.	연결(bridging) 치료

(1) 항응고제를 중단할지 아니면 계속해서 사용하는지의 여부는 각 환자에 따라 수술의 종류, 혈전색전증의 위험, 출혈의 위험 등을 고려하여 결정

한다. 위험도가 적은 시술인 치과 시술, 관절/연조직의 주입, 관절 천자(arthrocentesis), 백내장 수술, 위장관 내시경 등을 시행하는 경우에는 항응고제 치료를 중단하지 않는다.

(2) 수술에 적합한 INR은 수술 전 24시간 이내에 측정하여, 중한 수술의 경우에는 1.5 이하로 유지해야 하고 경한 수술의 경우에는 2.0 이하로 유지해야 한다(Kearon 1997: **5-D**). 수술이 계획된 환자의 INR이 2.0－3.0이면 warfarin을 4일 중단하고 수술 전에 INR이 1.5－2.0 이하로 떨어지기를 기다린다. 만약 INR이 3.0 이상이면 오랜 기간 동안 warfarin을 끊고 INR이 1.5 이하가 될 때까지 기다려야 한다. 대부분의 경우 warfarin 치료를 멈춘 후 4일이 경과하면 INR이 1.5에 도달하여 안전하게 수술을 시행할 수 있고, 수술 후에 warfarin 복용을 다시 시작하게 되면 3일 후에 2.0이 된다(White 1995: **4-C**).

Warfarin을 수술 전에 4일 정도 끊고 수술 후 항응고 치료를 다시 시작하게 되면 치료하 수준(subtherapeutic level)의 INR이 술전 2일 정도와 술후 2일정도 유지되게 된다(Kearon 1997: **5-D**).

(3) 긴급 수술이나 출혈이 많은 수술의 경우에는 warfarin에 의한 만성 항응고 효과를 역전시키기 위해서 신선 냉동 혈장(FFP) 6－7단위, vitamin K 1.5 mg iv 또는 2.5 mg 경구로 준다. Vitamin K는 경구로 줄 경우 24－36시간 내에 INR을 역전시키며, 간혹 아나필락시스를 유발하므로 주의가 필요하고, 근육주사는 근육출혈의 위험이 있으므로 시행하지 않으며, 고용량 사용 시 술후 INR의 역전에 시간이 오래 걸릴 수 있으므로 주의해야 한다(**5-D**)(Ansell 2004; Heit 2001).

(4) Warfarin 중단 시 혈전색전증이 발생할 가능성이 높은 고위험군은 대체 예방책으로 UFH이나 LMWH을 사용하여 연결(bridging) 치료를 시행한다. LMWH가 UFH 보다 나은데, 반응이 예측 가능하여 사용이 편리하고 출혈의 부작용이 적으며 입원이 필요하지 않아서 비용이 적게 든다. LMWH은 대개 수술 12시간 전에 끊는데 출혈이 예상되는 경우에는 24시간 전에 끊는다. UFH는 적어도 수술 6시간 전에 끊는다(Hirsh 2004: **5-D**).

Warfarin 복용 환자의 술전 관리

출혈의 위험성이 큰 경우	혈전 색전증의 위험성이 큰 경우
* 65세 이상의 고령 * 최근에 발생한 심근경색, 심실세동, 고혈압 * 당뇨 * 소화기관의 출혈 병력, 활동성 위궤양 질환, 간부전 * Hct＜30%, 혈소판＜50,000/mm^3, 혈소판 기능장애, 선행 악성종양 * 뇌졸증의 병력, 치매 * 신부전, 최근의 요독증 * 최근의 외상, 추락(falls)의 병력 * 과다한 알코올 복용 * 다른 NSAIDs를 사용하거나 지혈에 영향을 미치는 자연 치료제의 사용 * Warfarin 치료의 초기 3개월 이내 * INR ＞4.0 * 교육이나 주변의 보조가 적절하지 않을 때	* 정맥 혈전색전증이 최근 3개월 이내에 발생한 경우(위험요소: 65세 이상, 당뇨, 고혈압, 관상동맥 질환) * Warfarin의 사용에도 불구하고 정맥 혈전색전증이 재발하는 경우 * 심장에서 발생한 심실성 색전증이 1개월 이내에 발생한 경우 * 심장 기계 밸브 * 선행된 악성 종양이 존재 시

출혈의 위험이 적다. 혈전색전증의 위험이 적다.	출혈의 위험이 적다. 혈전색전증의 위험이 크다.	출혈의 위험이 크다. 혈전색전증의 위험이 적다.	출혈의 위험이 크다. 혈전색전증의 위험이 크다.
* 계속해서 warfarin을 사용한다.	* 계속해서 warfarin을 사용한다.	* 시술 전 4－5일 동안 warfarin을 끊는다.	* 시술 전 4－5일 동안 warfarin을 끊는다. * Bridging therapy with full dose of LMWH or therapeutic dose of UFH * 수술 6시간 전에 UFH를 끊는다. 수술 12시간 전에 LMWH를 끊는다. * 목표 INR: 1.5－2.0

11. Warfarin을 복용하고 있는 환자에서 부위마취가 가능한가?

Warfarin을 복용하는 환자에서 부위마취 시술에 의한 조작 또는 카테터의 제거 시에 척수 혈종(spinal hematoma)이 발생하여 이에 의한 척수 압박으로 하지 마비를 유발하여 응급 감압후궁절제술(decompressive laminectomy)을 시행한 증례가 있다(**4-C**)(Badenhorst 1996; Woonson 1998). 이와 같이 warfarin을 복용하는 환자에서 부위마취는 심각한 합병증을 초래할 수 있으므로 시술 전에 응고기능이 회복된 상태에서 시행하여야 한다.

일반적으로 warfarin의 복용을 중단한 후에 응고작용이 정상으로 돌아오기까지는 5일 정도가 걸리므로, 부위마취는 warfarin을 4－5일 중단한 후에 시행하는 것이 안전하다.

만약 aspirin, NSAIDs, ticlopidine, clopidogrel 등과 같이 출혈을 유발하는 약제가 동시에 투여되고 있다면 이 약제들도 중단해야 한다. 또한 부위마취를 시술하기 전에 PT/INR을 측정하여 정상적인 지혈이 유지되는 수준인 INR < 1.5가 된 것을 확인하고 부위마취를 실시한다.

부위마취 후에 발생할 수 있는 척수 혈종 등의 신경학적 합병증의 발생을 예방하기 위해서 부위마취를 시행한 후에 주기적으로 감각과 운동신경 기능에 대한 신경학적 검사를 시행해야 하며, 정확한 검사 및 평가를 위해서 진통제의 용량을 가능한 한 적게 사용해야 한다. 부위마취 카테터의 제거는 INR < 1.5로 유지될 때 실시한다(Horlocker 2003; **5-D**).

12. Warfarin 치료 중단 시에 사용되는 항응고제 연결(bridging) 치료는 어떻게 해야 하나?

출혈과 혈전색전증의 위험도가 높은 경우에는 항응고 연결 치료를 시행한다.

심실 세동 및 기계적 심장 판막을 가진 환자에서 항응고 치료를 하지 않는 경우 혈전 합병증의 위험도는 다음과 같다.

표 5. 항응고 치료를 하지 않는 경우의 혈전 합병증의 위험도

상 태	연간 혈전 위험도(%)
심실 세동(저위험)	1
심실 세동(중위험)	5
심실 세동(고위험)	12
인공 대동맥 판막(dual-leaflet-St. Jude)	10－12
인공 대동맥 판막(single-leaflet-Bjork-Shiley)	23
인공 승모판 판막(dual-leaflet-St. Jude)	22
다중 인공 판막(St. Jude)	91

(Ansell 2004: **5-D**)

(1) 출혈의 위험이 적은 수술

대부분의 치과시술 시에 warfarin의 용량을 변화시킬 필요는 없으며, 출혈의 위험이 큰 치과시술은 INR의 치료범위 하한에 도달하도록 하는 것이 합리적이다(Ansell 2004: **5-D**).

국소적인 출혈은 다양한 방법에 의해서 조절될 수 있다(압박, 젤라틴 스폰지, thrombin 도포). 국소 지혈의 다른 방법은 tranexamic acid 구강 세척제나 epsilon aminocaproic acid packing을 사용할 수 있다(Wahl 1998: **5-D**; White 1995: **4-C**).

출혈의 위험이 적은 시술의 예로 피부 생검과 백내장 수술이 있는데, 이는 warfarin의 용량 조절 없이 그대로 warfarin 항응고 치료를 지속한다.

출혈의 위험이 높은 부인과와 정형외과 수술의 경우에는 warfarin의 용량을 수술 4－5일 전에 줄여서 수술시 INR을 1.3－1.5로 낮춘 후에 수술을 시행한다. 수술 후에 warfarin의 용량은 이전의 용량으로 올려야 한다(Ansell 2004: **5-D**).

(2) 혈전색전의 위험이 적은 수술

뇌출혈이나 혈전색전증의 병력이 없는 심실 세동 환자는 혈전색전증의 위험이 낮으므로 시술 전에 warfarin의 4회 용량을 중단하고, 수술 당일 저녁에 warfarin을 다시 사용한다. 수술 전후로 UFH나 LMWH을 필요로 하는 시술을 시행 받는 혈전색전증의 고위험 환자는 정맥 혈전색전증 예방을 위해서 warfarin과 함께 권고 예방책을 시행하여야 한다(Tinmouth 2001: **4-C**), (**5-D**)(Ansell 2004; Heit 2001; Kearon 1997).

(3) 출혈과 혈전색전증의 고위험도 환자 – 연결 치료를 시행한다.

일반적으로 대개 침습적인 시술 이전에 warfarin의 4회 용량을 중단한다.

표 6. 권고되는 연결(bridging) 치료

시술 전 날자	Warfarin	INR	Full dose** LMWH* 또는 Therapeutic UFH
시술 전 5일	마지막 용량	2주 이내 검사하지 않은 경우에 검사한다.	시술 4−5일 전에 준다. 만약 혈전증의 고위험도 환자인 경우, 첫 번째 warfarin 용량을 중단한 후에 준다.
시술 전 4일	None	None	시술 4−5일 전에 준다. 만약 혈전증의 고위험도 환자인 경우, 첫 번째 warfarin 용량을 중단한 후에 준다.
시술 전 3일	None	None	아침 용량과 저녁 용량
시술 전 2일	None	None	아침 용량과 저녁 용량
시술 전 1일	None	INR 검사를 시행하여 만약 INR이 1.5 이상이면, 경구 vitamin K 1−2.5 mg을 준다.	아침 용량과 저녁 용량 만약 UFH를 정주 주입 시에는 수술 5시간 전에 중단한다. 만약 UFH나 LMWH을 피하주사를 주는 경우에는 수술 12시간 전에 중단한다.
시술	저녁에 정규 용량을 다시 준다.	None	시술 후 12시간에 시작한다.
시술 후 1일	정규 용량 (regular dose)	필요시(as indicated)	지혈이 이루어지면 다시 시작한다.
시술 후 2일	정규 용량	필요시	지혈이 이루어지면 다시 시작한다.
시술 후 3일	정규 용량	필요시	INR이 2일 동안 허용범위의 최소치에 도달할 때까지 계속해서 사용한다.
시술 후 4일	정규 용량	INR이 2.0 이상이 될 때까지 매일 시행한다. 필요시 시행	중단한다.

*LMWH으로 Enoxaparin을 사용 시에는 하루에 2회 투여하고, Tinzaparin이나 Dalteparin인 경우에는 하루에 1회 투여한다. **Therapeutic dose는 full-dose UFH나 LMWH을 말하며, 이는 정맥 혈전증을 예방할 수 있으나 심장 색전증은 예방하지 못한다.

13. 연결(bridging) 치료에서 사용되는 저분자량 heparin의 치료 및 예방적 용량은?

표 7. 저분자량 heparin의 치료 용량

FDA 허가 적응증	Enoxaparin	Dalteparin
DVT 또는 폐색전증	1 mg/kg every 12 hrs for 5days or more with transition to warfarin; (FDA; 입원, 외래에 사용허가) 1.5 mg/kg daily for 5 days or more with transition to warfarin; (FDA: 입원에만 허가)	100 units/kg SC every 12 hrs for 5 days or more transition to warfarin (FDA: VTE의 치료에 허가하지 않음)
불안정 협심증/non-Q-wave 심근경색	1 mg/kg every 12 hr plus aspirin (100-325 mg) for 2-8 days	120 units/kg SC every 12 hrs plus aspirin for 5－8 days
심한 신장 장애 (creatinine clearance: 30 mL/min 이하)	1 mg/kg 하루에 한번	감량을 추천한다. 제조자가 추천한 용량을 구할 수 없다.

표 8. 저분자량 heparin의 예방적 용량

FDA 허가 적응증	Enoxaparin	Dalteparin
고관절 치환술	30 mg을 매 12시간 마다 사용하며 술후 12시간 후에 시작해서 술후 최소 10일 동안 사용 (최대 28－35일 사용 고려) 또는 40 mg을 매 24시간 마다 사용하며 술전 9－15시간 전에 시작해서 술후 최소 10일 동안 사용 (최대 28－35일 사용 고려)	2,500 units를 술전 2－8시간 전에 사용하고, 5,000 units를 매 24시간마다 술후 최소 10일 사용(최대 28－35일 사용고려) 또는 5,000 unit를 술전 10－14시간 전에 사용하고, 매 24시간마다 술후 최소 10일 사용 (최대 28－35일 사용고려)

표 8. Continued

슬관절 치환술	30 mg을 매 12시간 마다 사용하며 술후 12시간 후에 시작해서 술후 최소 10일 동안 사용	2,500 units를 술전 2－8시간 전에 사용하고, 5,000 units를 매 24시간 마다 술후 최소 10일 사용 또는 5,000 unit를 술전 10－14시간 전에 사용하고, 매 24시간마다 술후 최소 10일 사용 (FDA 승인이 없음)
복부수술 (일반외과)	40 mg을 술전 2시간 전에 사용하고 매 24시간 마다 퇴원할 때까지 사용	2,500－5,000 units를 술전 1－2시간 전에 사용하고, 매 24시간 마다 퇴원할 때까지 사용
심한 신장 장애 (creatinine clearance: 30 mL/min 이하)	30 mg을 매 24시간마다 사용	감량을 추천한다. 제조자가 추천한 용량을 구할 수 없다.
심한 비만 환자 (BMI 35이상)	용량을 25% 증량한다.	용량을 25% 증량한다.

참 고 문 헌

Abdelmalek MF, Spittell PC: 79-year-old woman with blue toes. Mayo Clin Proc 1995; 70: 292-5.

Ansell JE: Oral anticoagulant therapy-50 years later. Arch Intern Med 1993; 153: 586-96.

Ansell J: Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E: The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 204S-33S.

Antithrombotic therapy supplement. 6th ed. Institute for clinical systems improvement (ICSI). Bloomington (MN), 2007, pp 1-64.
Available at: www.icsi.org/.../antithrombotic_therapy_supplement_guideline.html

Badenhorst CH: Epidural hematoma after epidural pain control and concomitant postoperative anticoagulation. Reg Anesth Pain Med 1996; 21: 272-3.

Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS: Use of antithrombotic agents during pregnacy: the Sevesth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 627S-44S.

Beitz JM: Anticoagulant-induced skin necrosis. Am J Nurs 2004; 104: 31-2.

Beyth RJ: Patient self-management of anticoagulation: an idea whose time has come. Ann Int Med 2005; 142: 73-4.

Beyth RJ, Quinn LM, Queinn LM, Landefeld CS: Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 1998; 105: 91-9.

Blann A, Hewitt J, Siddiqui F, Bareford D: Racial background is a determinant of average warfarin dose required to maintain the INR between 2.0 and 3.0. Br J Haematol 1999; 107: 207-9.

Butler AC, Tait RC: Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. Blood Rev 1998; 12: 35-44.

Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, et al: Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. Arch Intern Med 1999; 159: 1750-6.

Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M: CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Clinic Pharmacol Ther 2008; 83: 460-70.

ChanYC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G: Warfarin induced skin vecrosis. Br J Surg 2000; 87: 266-72.

Cornbleet T, Hoit L: Alopecia from coumarin. AMA Arch Dermatol 1957; 75: 440-1.

Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, et al: A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. Arch Intern Med 1999; 159: 46-8.

Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, et al: Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a radonmized controlled trial. Lancet 2000; 356: 1551-3.

Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar A, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, et al: College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 768-81.

Fennerty A, Dolben J, Thomas P, Backhouse G, Bentley DP, Campbell IA, et al: Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. Br Med J 1984; 288: 1268-70.

Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al: Risk factors for complications of chronic anticoagulation: A multicenter study. Ann Intern Med 1993; 118: 511-20.

Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH: The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Ann Intern Med 1996; 124: 970-9.

Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH: Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: The biochemical evidence. Br J Haematol 1996; 92: 479-85.

Hart RG, Boop BS, Anderson DC: Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: Facts and hypotheses. Stroke 1995; 26: 1471-7.

Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA: Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 1998; 51: 674-81.

Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA: Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke 2005; 36: 1588-93.

Heit JA: Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. J Thromb Thrombolysis 2001; 12: 81-7.

Hirsh J: Oral anticoagulant drugs. N Engl J Med 1991; 324: 1865-75.

Hirsh J, Raschke R: Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.

Horlocker TT, Wedal DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks (The second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 172-97.

Hylek EM, Singer DE: Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern Med 1994; 120: 897-902.

Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, Schelper RL, Robinson RA: Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. Am J Med 1987; 82: 1233-7.

Jamal S, Browner W, Bauer D, Cummings SR: Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1998; 128: 829-32.

Kearon C, Hirsh J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997; 336: 1506-11.

Kwong P, Roberts P, Prescott SM, Tikoff G: Dermatitis induced by warfarin. JAMA 1978; 239: 1884-5.

Landefeld CS, Beyth RJ: Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. Am J Med 1993; 95: 315-28.

Landefeld CS, Goldman L: Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989a; 87: 144-52.

Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L: Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. Am J Med 1989b; 87:

153-9.

Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fuglenolm AM, Ladefoged K: Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. J Intern Med 1991; 229: 351-5.

Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulaman S: Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 287S-310S.

Makris M, Bardhan G, Preston FE: Warfarin induced skin necrosis associated with activated protein C resistance. Thromb Haemost 1996; 75: 523-4.

Nichols-English G, Poirier S: Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. J Am Pharm Assoc 2000; 40: 475-85.

O'Connell MB, Kowal PR, Allivato CJ, Repka TL: Evaluation of warfarin initiation regimens in elderly inpatients. Pharmacotherapy 2000; 20: 923-30.

Palareti G, Hirsh J, Legnanai C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo A, et al: Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 470-8.

Reigert-Johnson DL, Volcheck GW: The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K_1): a 5-year retrospective review. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 400-6.

Robin F, Lecuru F, Desfeux, Boucaya V, Tanrelle R: Anticoagulant therapy in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83: 171-7.

Sallah S, Thomas DP, Roberts HR: Warfarin and heparin-induced skin necrosis and the purple toe syndrome: infrequent complications of anticoagulant treatment. Thromb Haemost 1997; 78: 785-90.

Sebastian JL, Tresch DO: Use of oral anticoagulants in older patients. Drugs Aging 2000; 16: 409-35.

Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, Li H, Heit JA: Efficacy and safety of intravenous phytonadione (vitamin K_1) in patients on long-term oral anticoagulant therapy. Mayo Clinic Proc 2001; 76: 260-6.

Talmadge DB, Spyropoulos AC: Purple toes syndrome associated with warfarin therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. Pharmacotherapy 2003; 23: 674-7.

Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK, Moore PM, Kovacs MJ: Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. Ann Pharmacother 2001; 35: 669-74.

Umlas J, Harken DE: Warfarin-induced alopecia. Cutis 1988; 42: 63-4.

Wahl MJ: Dental Surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med 1998; 158: 1610-6.

White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J: Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. Ann Intern Med 1995; 122: 40-2.

Whitling AM, Bussey HI, Lyons RM: Comparing different routes and doses of phytonadione for reversing excessive anticoagulation. Arch Intern Med 1998; 158: 2136-40.

Wood S: New warfarin labeling reminds physicians about genetic tests to help guide initial warfarin dosing. August 17, 2007.
Available at: www.fda.gov/cder/infopage/warfarin/default.htm

Woonson ST, Robinson RK, Khan NQ, Rogers BS, Maloney WJ: Deep vein thrombosis prophylaxis for knee replacement: Warfarin and pneumatic compression. Am J Orthop 1998; 27: 299-304.