

Coumadin을 복용중인 환자의 치주치료 후 발생한 술 후 과다출혈

조지현, 방난심, 김기덕, 정복영, 박원서*

연세대학교 치과대학 통합진료학과

ABSTRACT

Excessive Bleeding after Periodontal Treatment in the Patient who Takes Coumadin

Ji Hun Jo, Nan-Sim Pang, Kee-Deog Kim, Bock-Young Jung, Wonse Park*

Department of Advanced General Dentistry, Yonsei University College of dentistry, Seoul, Korea

치과치료 후 환자의 지혈에 문제가 발생했다면 우선 국소적으로 지혈을 방해하는 요소가 있는지, 전신적인 문제인지를 감별하는 것이 중요하다. 만약 전신적인 원인이 존재한다면 국소적인 압박지혈만으로는 출혈을 조절하기 힘든 상황이 발생할 수 있다. Coumadin은 대표적인 항응고제 약물로 관막수술, 부정맥 등에 사용된다. 그러나 이 약물의 safe zone이 매우 좁아서 투약방법, 환자의 식습관, 약물투여 등에 민감하게 영향을 받을 수 있고 Coumadin toxicity가 발생할 가능성이 높다. 본 증례에서는 관막수술 후 Coumadin을 복용중인 환자에서 치주치료 후 발생한 술 후 과다출혈 증례를 경험한바, 술 후 출혈의 원인과 예방법에 대해 정리하고자 한다.

Key Words : Coumadin toxicity, INR, 출혈, 지혈

서론

Coumadin은 1954년에 처음으로 시판되기 시작하여 현재까지 많이 사용되고 있는 항응고제 약물이다. 이 약물은 vitamin K의 antagonist 및 vitamin K 의존성 항응고인자 II(Prothrombin), VII, IX, X의 생성을 방해함으로써 항응고 효과를 나타낸다. Coumadin 한 알 복용 후 최대 효과는 복용 48시간 뒤에 나타나며 5일간 지속된다¹⁻³.

위와 같은 효능 때문에 thrombosis를 예방해야하는 부정맥, 협심증, 심근경색 같은 심장질환 및 심장관막수술 그리고 뇌경색, 폐색전증의 경우에 Coumadin은 널리 사용 되고

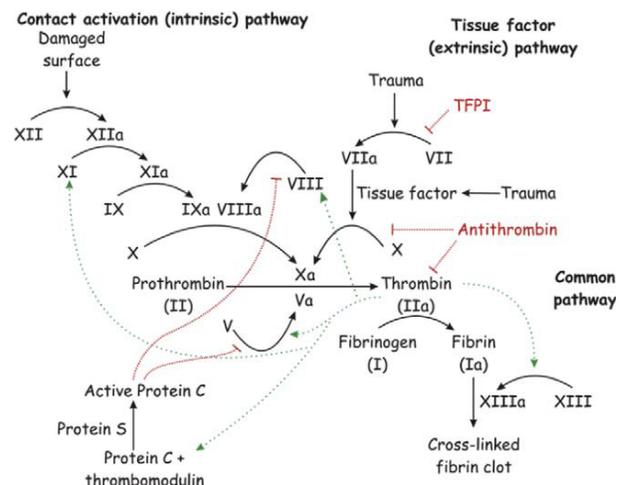


Figure 1. Sites of anticoagulation action, Coagulation cascade of 2ndary hemostasis and site of action of drugs in the cascade. Adapted from <http://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>.

Correspondence : Wonse Park
 Department of Advanced General Dentistry, Dental Hospital of Yonsei University 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul, Korea.
 Tel: +82-2-2228-8980, Fax: +82-2 2227-8906, E mail: WONSE@yuhs.ac
 Received: Jan. 20, 2013; Revised: Feb. 21, 2013; Accepted: Mar. 8, 2013

있다. 그러나 narrow therapeutic index 및 출혈의 위험성 때문에 정기적으로 INR을 확인하며 주의 깊게 사용해야 하는 약물이다.

최근 우리나라가 고령화 사회로 들어가면서 부정맥, 판막 질환, 심뇌혈관질환자들이 치과에 내원하는 빈도가 증가하고 있다. 이에따라, 항혈소판제와 항응고제를 예방 혹은 치료의 목적으로 복용하는 환자수도 많아지고 있다. 본 증례에서는 Coumadin을 복용중인 환자에서 치과시술 후 발생한 Coumadin toxicity, 즉 술 후 출혈이 발생한 예를 보고하면서, Coumadin을 복용하는 환자를 치료하기 전과 후에 치과 의사로서 생각해봐야 하는 점들에 대해서 살펴보고자 한다.

증례보고

본 77세 여환은 이틀 전 개인치과에서 아래 앞니 부분에 치료를 받은 후 피가 멈추지 않는다는 주소로 연세대학교 치과대학병원 통합진료과에 내원하였다. 환자의 과거 병력 상 1986년 세브란스병원 심장혈관병원 심장혈관외과에서 심내막염, 부정맥 치료를 위한 판막수술을 받았으며 1991년에 다시 판막 수술을 받은 후 현재 본원 심장내과에서 정기검진 중이었다. 투약중인 약물은 강심제(Concor[®] 2.5mg/T), 혈압강하제(Kanarb[®] 60mg/T), 이뇨제(Lasix[®] 40mg/T), 동맥경화용제(Livalo[®] 2mg/T)였으며 Coumadin

[®]을 5mg/daily로 복용 중이었다. 내원 당시 아래 앞니 부분에 거즈를 물고 있는 상황이었으나 출혈은 계속되고 있었으며 지속적인 oozing 양상을 보였다(Fig. 2,3).

환자분 진술에 의하면 이틀 전 개인치과에서 마취를 하고 아래 앞니 부분에 잇몸치료를 받았다고 하였으므로 curettage를 한 것으로 추정되었다. 그 당시 임의로 Coumadin을 하루 끊었으며 처음 거즈를 물고 있는 동안에는 지혈이 되는듯 하였으나 그 이후로 시간이 지나니 다시 출혈이 되기 시작했다고 하였다. 시술 받은 당일 저녁에 다시 Coumadin을 한번 복용하였으며 본원에 내원당시에는 Coumadin을 복용하지 않은 상태였다.

본 환자는 2008년 본원에 처음으로 내원하였고 그 당시 심장내과와 협진결과 다수의 치아를 발치하는 경우에는 입원 후 Heparinization을 하며 치료 하도록 권고 받았고, 출혈 경향이 높지 않은 치료를 하는 경우에는 Kymoxin 2.0g으로 premedication 후 치료 5일전에 3일간은 Coumadin 복용을 중단하고 2일전부터는 다시 복용하고 치료 하는 것이 추천되었다.

2008년 5월부터 2009년 6월까지 다수의 치아를 발치하기 위해 입원한 경우를 제외하고 치주치료, 신경치료 및 보철치료를 시행하는 동안은 후자의 협진내용에 준하여 치료를 시행하였으며 큰 문제없이 치료가 진행되었고 마무리되었다.

그 이후 내원하지 않다가 2012년 12월에 위아래 부분틀니가 맞지 않는다는 주소로 본과에 재내원 하였으나 다음번



Figure 2. Oral frontal photograph during the patient's initial visit. Uncontrolled bleeding is observed in mandibular anterior region.

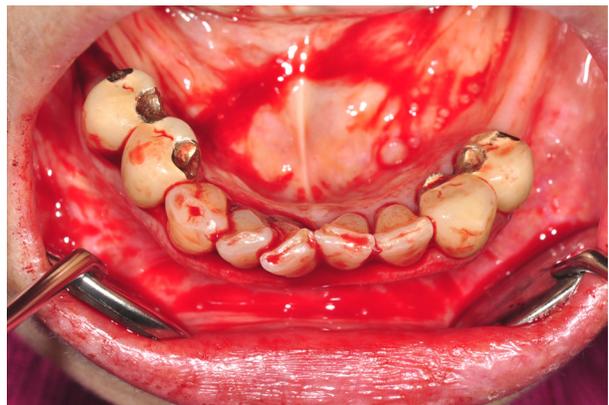


Figure 3. Mandibular Occlusal photograph during the patient's initial visit. Uncontrolled bleeding is observed.

약속에 내원하지 않았고 2013년 2월에 아래 앞니 출혈을 주소로 다시 내원하였다. 이 당시 심장내과에서 권고한 지침을 지키지 않고 임의로 Coumadin을 중단 및 복용하였으며 예방적 항생제도 복용하지 않고 치과치료를 받은 후 지속적 출혈이 발생하고 있는 상황이었다.

에피네프린이 포함된 국소마취제를 주사하고 압박거즈를 적용하면서 국소적으로 지혈을 방해하는 요소가 있는지 아래 앞니 periapical X-ray를 촬영하였다. 방사선 사진상으로 지혈을 방해할 정도로 문제가 있어 보이는 소견은 발견되지 않았다(Fig. 4).

압박지혈 등 국소적인 지혈법이 효과적이지 않았으므로



Figure 4. Periapical radiograph of mandibular incisors during the initial visit. No local insults was visible, which may have contributed to the uncontrolled bleeding.

전신적인 출혈 원인이 있을 것으로 추측되어 시행한 혈액응고 검사결과, PT(sec)=83.4, PT(INR)=7.20으로, Coumadin Toxicity가 의심되어 본원 심장내과로 의뢰하였다. 이전 INR은 2.0~3.0 사이로 유지되고 있었다.

심장내과 기록을 확인해본 결과, 몇 주 전부터 어깨가 아파서 개인병원에서 진통제를 처방받아 복용하였으며 일주일전부터는 약국에서 개인적으로 진통제를 사서 복용하였다고 했다. 심장내과에서는 Coumadin toxicity로 진단하여 Coumadin 2일간 복용 중단 및 Vitamin K 처방, Coumadin 복용법 지도를 하였으며 1일 및 1주일 정기접진을 하였다.

환자분께 전화로 지혈 잘 유지되고 있음을 확인 후 다음번 심장내과 내원시 본원에 내원하여 구강내 출혈 여부를 확인하기로 하였다. 1주일 후 내원 당시 특별한 치과적 처치 없이 지혈이 잘된 모습을 확인할 수 있었다 (Fig. 5,6).

토 론

Coumadin(Warfarin) toxicity는 INR이 목표치(2.0~3.0)를 벗어나 증가한 상태를 말하며 출혈경향이 증가하여 지혈에 문제가 발생할 가능성이 높아진다. INR 수치가 2.0이상 올라가면 출혈 경향이 증가하기 시작하며 5.0이상 증가하면



Figure 5. Oral frontal photograph taken 1 week after the patient's initial visit. Bleeding has stopped without additional treatment in mandibular anterior region.



Figure 6. Mandibular occlusal photograph taken 1 week after the patient's initial visit. Bleeding has stopped with no additional treatment.

INDICATION	INR GOAL
DVT prophylaxis	2.0~3.0
Treatment of DVT	2.0~3.0
Treatment of PE	2.0~3.0
Prevention of systemic embolism	
Tissue heart valves	
Acute MI	2.0~3.0
Valvular heart disease	
Atrial fibrillation	
Mechanical prosthetic valves	2.5~3.5
Bileaflet mechanical valve in aortic position	2.0~3.0

Figure 7. Indication and INR goal

Ref: Horton J and Bushwick BM, Warfarin Therapy: Evolving strategies in anticoagulation, Am Fam Physician 1999; 59 (3):635-646.

Medication	Effect on INR (International Normalized Ratio)	Proposed Mechanism
acetaminophen	increase	inhibition of metabolism
allopurinol	increase	inhibition of metabolism
aprepitant/fosaprepitant	decrease	induction of CYP2C9 metabolism
azathioprine	decrease	decrease in absorption, increase on metabolism
azithromycin	increase	inhibition of CYP3A4
carbamazepine	decrease	induction of metabolism
celecoxib	increase	inhibition of CYP2C9
clprofloxacin	increase	inhibition of CYP3A4 & CYP1A2
clarithromycin	increase	inhibition of CYP3A4
corticosteroids	increase/decrease	direct pharmacologic action
cyclosporine	decrease	inhibition of CYP3A4
direct thrombin inhibitors (argatroban, lepirudin)	additive anti-coagulant activity	direct pharmacologic action
erythromycin	increase	inhibition of CYP3A4
fluconazole	increase	inhibition of CYP3A4 and CYP2C9
fluoroquinolones	increase	inhibition of CYP1A2
heparin/ low molecular weight heparin	additive anti-coagulant activity	direct pharmacologic action
itraconazole	increase	inhibition of CYP3A4
metronidazole	increase	inhibition of CYP2C9
NSAIDs	no effect	increase bleeding risk
omeprazole	increase	inhibition of CYP2C19
phenytoin/fosphenytoin	increase/decrease	changes in metabolism of CYP2C9,CYP2C19 and CYP3A4
rifampin	decrease	induction of metabolism
SSRIs	increase	changes in metabolism
sulfamethoxazole	increase	inhibition of CYP2C9

Figure 8. List of medications which may interfere with the normal actions of coumadin.

Ref: Lisa K. Lohr, PharmD, BCPS, BCOP, Warfarin drug interactions can affect INR values, HemOnc Today, June 25, 2008.

OVERDOSE/TOXICITY GUIDELINES			
INR		PATIENT SITUATION	ACTION
>3.0 & ≤5.0	AND	No bleeding, No need for rapid reversal (i.e. Surgery)	Omit next and restart at lower dose when INR approaches 3.0
>5.0 & ≤9.0	AND	No bleeding	If no risk factors for bleeding : a. Omit next 1 or 2 doses b. Monitor INR frequently c. Reinstitute at lower dose OR If increased risk for bleeding : Vit K PO 1.0~2.5mg
	AND	Need rapid reversal for urgent surgery or dental extraction	Vit K PO 2.0~4.0mg (expected INR ↓ within 24hrs) If still high at 24hrs, may give additional Vit K PO 1.0~2.0mg
>9.0 & ≤20.0	AND	No bleeding	Vit K PO 3.0~5.0mg (expected INR ↓ within 24~48hrs)
>20.0	AND	Serious bleeding or major warfarin overdose	Vit K 10mg slow IV infusion with supplemental fresh plasma transfusion or prothrombin complex concentrate depending on urgency

Figure 9. Guidelines for coumadin toxicity or overdose.

Ref: Hirsch J, Dalen, JE, Deykin D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998;114 (5): 445S-469S.

기하급수적으로 증가하게 된다¹. 일반적인 INR 목표치는 Fig. 7과 같다⁴.

이러한 현상은 Coumadin의 overdose, 음식물의 상호작용, 약물간의 상호작용 등에 의해서 나타날 수 있다. Coumadin은 narrow therapeutic index 및 유전적으로 개인차가 큰 약물이라 사용시 정기적으로 INR을 확인해야 하며 overdose에 유의해야 한다. 또한 여러 다른 약물과 상호작용에 의해서 INR 수치가 올라갈 수 있다². 상호작용 가능한 대표적인 약물은 Fig. 8에 나와 있다⁵.

올라간 INR을 낮추기 위해 크게 3가지 방법으로 접근 가능하다. 첫 번째로 Coumadin 복용을 중단하고, 두 번째로 vitamin K를 섭취하고, 세 번째로 fresh plasma 혹은 prothrombin complex concentrate를 주입하는 것이다¹. Coumadin toxicity가 발생한 상황에 대한 적절한 Guideline은 Fig. 9에 나와 있다⁶.

Coumadin을 복용하고 있는 환자에서 제일 큰 합병증은 출혈 경향의 증가라고 할 수 있다. 그러므로 담당 주치의에게 협진을 보내고 답장을 확인한 후에 진료를 시작해야

한다. 특히 협진결과 전신적인 상태를 고려시 Coumadin을 유지하며 치과진료를 해야하는 상황이라면 더욱 조심해야 할 것이다. 가능하면 입원 후 Heparinization을 하며 치료하거나, 외래로 LMWH(Low Molecular Weight Heparin) 요법을 사용하는 것이 적절하겠지만 상황이 그렇지 못하다면 국소적인 지혈을 위한 만반의 준비를 하고 시작해야 한다(지혈제, fresh plasma 혹은 prothrombin complex concentrate).

지혈은 국소적인 부분과 전신적인 부분으로 나뉘서 생각해보아야 한다. 국소적으로 시술 부위의 염증정도, 치석의 유무 등을 고려해야하고 전신적으로는 항혈소판제 혹은 항응고제 약물을 복용 중인지 확인해야 한다. 본 증례의 환자처럼 Coumadin을 복용 중인 환자는 치료를 시작하기 전에 Coumadin과 상호작용 가능한 약물이나 음식을 섭취한 적이 있는지 병력청취를 하고 반드시 INR을 검사한 후 적절한 수치를 유지하고 있음을 확인할 필요가 있다. INR이 적절하게 유지된다는 전제하에 국소적으로 지혈을 시도해야만 성공적인 치료의 마무리가 될 수 있다.

본 증례의 경우 약물 상호작용에 의해서 INR 수치가 상승한 Coumadin toxicity 상태에서 출혈이 발생할 수 있는 치과 치료를 시행한 것이다. 초반에 압박지혈로 지혈이 되는 듯하나 시간이 지남에 따라 지속적인 출혈이 발생하게 되었다. Coumadin을 복용중인 환자에서 치과시술 후 지속적인 출혈이 발생하는 경우에는 혈액검사를 통해 INR 수치를 확인하는 것이 필수적이다. INR 수치가 목표치에 포함된다면 국소적인 출혈원인을 제거 후 압박지혈만으로도 지혈이 가능하겠지만, 본 증례처럼 INR 수치가 비정상적으로 높아져 있다면 국소적인 압박지혈만으로는 지혈이 불가능하며 근본적으로 INR 수치를 낮추기 위한 적절한 조치가 필요한 상황이 된다.

결론

Coumadin을 복용하는 환자에서 치과 시술 직전의 PT(INR) 값을 미리 측정하는 것이 만에 하나 발생할 수 있는 출혈 등 Coumadin toxicity에 의해 발생 가능한 문제점을 예방할 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. Subir Kumar Banerjee, Kaushik Saha, Somnath Maitra, Kolkata: WARFARIN TOXICITY MANAGEMENT, Medicine update 2012;Vol.22:10:6.
2. Irina Piatkov, Colin Rochester, Trudi Jones and Steven Boyages, Warfarin Toxicity and Individual Variability-Clinical Case, Toxins 2010;2:2584-92.
3. James O'Donnell, Anticoagulants: Therapeutics, Risks, and Toxicity--Special Emphasis on Heparin-Induced Thrombocytopenia(HIT), Journal of Pharmacy Practice 2012;25:22.
4. Horton J and Bushwick BM. Warfarin Therapy: Evolving strategies in anticoagulation, Am Fam Physician 1999;59(3):635-46.
5. Lisa K. Lohr, PharmD, BCPS, BCOP, Warfarin drug interactions can affect INR values, HemOnc Today, June 25, 2008.
6. Hirsch J, Dalen, JE, Deykin D, et al. Oral anti-coagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998;114(5): 445S-69S.