

와파린(Warfarin) 투여 환자의 치과 치료

인제대학교 상계백병원 구강악안면외과
박관수

ABSTRACT

Management of Dental Patients taking Warfarin

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Inje University Sanggye-Paik Hospital

Kwan-Soo Park, DDS, MSD, Ph.D

Warfarin is an anticoagulant involved in the production of vitamin K dependent blood clotting factors. Dentists should be familiar with the appropriate assessment methods and considerations for the treatment of patients taking warfarin. Dental surgery with the moderate risk of bleeding can be performed without stopping the drug through preoperative examination of the INR(international normalized ratio) value and evaluation. When performing a surgery with a high risk of bleeding, it is necessary to evaluate whether the drug can be discontinued, what the duration is, and the risk of discontinuation. Hemostasis can be obtained by local methods in most cases of postoperative bleeding in patients taking appropriately adjusted doses of warfarin.

Key words : Anticoagulants, Vitamin K antagonist, Warfarin, Hemostasis, Dental Surgery

Corresponding Author : 박관수 Kwan-Soo Park
서울시 노원구 동일로1342 인제대학교 상계백병원 구강악안면외과
E-mail : OMS_kspark@paik.ac.kr

I. 배경

혈관이 손상을 받아 출혈이 생기면 혈관 수축, 1차 지혈, 2차 지혈의 단계로 지혈 과정이 일어나게 된다¹⁾. 1차 지혈은 혈소판의 부착 및 응집에 의해 혈소판 마개가 형성되는 과정을 말하며 2차 지혈은 혈액 응고인자의 활성화를 통해 섬유소(fibrin)가 만들어지고 섬유소는 서로 교차 결합하여 혈소판이나 혈구, 혈장을 감싸면서 혈병이 생성됨으로써 이루어진다. 이러한 2차 지혈 과정은 1964년 처음 보고된 혈액 응고 모델로 혈액 자체에서 시작하는 내인성 경로와 혈관 및 주위 조직의 손상에서 시작하는 외인성 경로가 있다. 혈액 응고 이상을 검사하기 위한 혈액 검사 방법 중 activated partial thromboplastin time (aPTT) 검사는 내인성 경로의 이상을 알아보는 검사이고, prothrombin time (PT) 검사는 외인성 경로의 이상 유무를 확인하는 검사이다²⁾. 다만 최근에는 이러한 내인성, 외인성 경로를 통한 모델로 모든 지혈 과정을 완벽하게 설명하지는 못하여 새로운 모델이 소개되고 있다. 발치나 치주 수술과 같은 치과 치료시에 발생하는 출혈도 내인성, 외인성 경로로 대표되는 혈액 응고 과정을 거쳐 생성된 혈병이 손상된 혈관을 막은 후 상처는 수축을 일으키면서 혈병이 유지됨으로써 향후 창상 치유의 과정을 거치게 된다.

혈전 생성을 막아주는 항혈전제(anti-thrombotic agents)는 심혈관계 또는 뇌혈관계 질환의 예방을 위해 사용되며 항혈소판제(antiplatelet agent)와 항응고제(anticoagulative agent)로 나눌 수 있다. 이중 경구용 항응고제는 비타민 K 길항제(비타민 K 의존성 항응고제)와 비타민 K 비의존 항응고제로도 불리는 새로운 경구용 항응고제로 나뉜다³⁾. 와파린은 가장 널리 그리고 오랜 기간 사용되어온 경구용 항응고제로서 1950년대부터 심방세동 환자에게 뇌졸중을 예방하는 목적으로 사용되기 시작하였고 다양한 혈전색전증(thromboembolism)의 예방과 치료를 위해 널리 사용된다. 치과 진료실에서는 뇌혈관 질환(뇌졸중, cerebrovascular accident), 동맥경화성 혈관 질환(athero-

sclerotic vascular disease), 부정맥(arrhythmias), 허혈성 심질환(ischemic heart disease), 심근경색(myocardial infarction), 협심증(angina pectoris), 신장 투석(renal dialysis), 폐색전증(pulmonary embolism), 심부 정맥 혈전증(deep vein thrombosis) 등 와파린을 투여 받는 다양한 환자를 만날 수 있다.

와파린은 비타민 K 활성화 효소인 vitamin K epoxide reductase complex 1을 저해하여 비타민 K 의존성 응고 인자인 인자 II(prothrombin), VII, IX, X, 항혈전 인자 단백질 C, S의 생합성을 저해함으로써 항응고 효과를 나타내는데, 이미 생성되어 혈액내로 순환되고 있는 응고 인자에는 영향을 주지 않는다⁴⁾. 와파린의 이러한 항응고 효과는 비타민 K와 관련된 응고 인자들이 혈액에서 고갈되면서 발현되기 시작하므로 투약후 보통 2~7일이 경과하면 나타나기 시작하며 최대의 효과에 도달하려면 응고인자 II의 고갈이 완료되는 12~14일이 소요된다.

II. 와파린 투여 환자의 항응고 상태 조절, 그리고 새로운 약제의 등장

와파린 투여 환자의 항응고 상태 관찰을 위해 PT(prothrombin) 검사가 오랜 기간 동안 이용되어 왔다. 이는 칼슘과 트롬보플라스틴을 구연산염화 혈액(citrated blood)에 첨가할 때 응고 형성에 필요한 시간을 측정함으로써 얻어진다. 하지만, 트롬보플라스틴 시약들 간에 감도 차이로 인해 검사실 마다 다소 다른 결과가 얻어져 항응고 상태의 적정성 평가에 의문이 제기되어 왔다. 표준화된 감시 방법의 필요성이 대두됨에 따라 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 검사 기관 간에 차이를 보정하기 위해 트롬보플라스틴 시약의 감도 차이를 고려한 국제 표준화 비율(international normalized ratio, INR)을 1982년 제정하고 그 사용을 권고하였다. INR 수치의 정상 범위는 0.85~1.15로 그 값이 높을수록 강한 항

응고 상태를 나타낸다고 할 수 있고, 와파린 치료를 하는 환자의 항응고 상태의 평가를 위해 널리 사용된다. 치료를 위한 INR 목표값은 환자의 위험도 평가후에 결정되는데 대개 2~3.5 범위로 고강도 치료 범위를 목표로 할 때에는 2.5~3.5, 저강도 치료범위를 목표로 할 때에는 2.0~3.0 으로 하게 된다^{5,6)}. 이러한 목표값을 얻기 위해 와파린을 처방하는 의사들은 검사와 투여량의 조절을 반복함으로써 환자 개개인에 맞는 적정량을 찾게 된다. 또한 비타민 K 함유 음식의 섭취 정도에 따라 INR 값이 변화할 수 있어 식단의 일관성을 유지하는 것도 필요하다.

INR 값을 유지하기 위한 정기적 검사, 용량의 조절, 식단의 조절과 같은 불편함으로 인해 와파린을 대체할 수 있는 약제에 대한 요구가 꾸준히 대두되어 왔다. 비타민 K 비의존 항응고제가 그 역할을 할 수 있는 약제로 각광 받게 되는데 2010년 FDA 승인을 받은 dabigatran 이란 약물을 필두로 하여 rivaroxaban, apixaban, edoxaban 등의 약물이 등장하여 점차 점유율을 높여가고 있는 상태이다. 이러한 약물들은 DOAC(direct oral anticoagulant) 또는 NOAC(non vitamin K antagonist oral anticoagulant, new oral anticoagulant) 이란 약자로 널리 알려지고 있다. 이중 dabigatran 은 응고인자 IIa 를 억제하며 rivaroxaban, apixaban, edoxaban은 응고인자 Xa 를 억제하여 그 효과를 발휘한다.

Ⅲ. 치과 치료를 위한 고려 사항

위에서 언급한 새로운 약제가 널리 사용되기 시작되었지만 아직도 와파린은 항응고 효과를 얻기 위해 널리 사용되고 있다. 치과 수술시 예기치 않은 출혈이나 지혈 이상은 치과의사들을 당황하게 한다. 대개의 출혈은 복잡하지 않은 압박을 통해 지혈을 얻을 수 있다. 하지만, 와파린과 같은 항응고제를 투여 받는 환자에게 수술을 시행하였을 때 수술 후 지혈에 문제가 생기지 않을까 하는 우려는 많

은 치과의사들이 공통적으로 느끼는 일이다.

이러한 우려를 반영하듯 INR 값으로 침습적 치과 치료 후에 출혈의 정도를 예견할 수 있는지 또는 침습적 치과 치료를 하기 위한 INR 값의 최대치가 얼마인지에 대한 논란이 있어 왔다⁷⁾. 와파린의 투여를 중지하거나 투여량을 줄인 후 치료하는 방법에 대하여는 심한 출혈의 위험성을 줄이는 효과와 낮은 가능성이라 하더라도 혈전 색전에 의한 심각한 후유증을 일으킬 수 있는 위험성을 비교 평가하여야 할 것이다. 수술전 INR 값에 대한 정보를 얻는 것이 필요한데 평소 안정적인 INR 값을 보이던 환자라면 치료전 72시간 이내에 검사한 INR 값을 알고 있는 것이 좋고 불안정한 경우에는 24시간 이내에 검사한 INR 값에 대한 정보를 가지고 있는 것이 좋다. 직접 검사할 수 없는 경우에는 처방 주치의의 적절한 조언을 얻어야 할 것이다.

1. 중등도 이하의 출혈 위험성을 가진 치과 수술과 관련된 고려 사항

와파린을 투여 받는 환자의 치과 치료와 출혈 위험성에 대한 여러 연구에서 INR 값이 3.5 이하 일 때에는 중간 정도의 출혈 위험성을 가진 치과 수술(난발치나 매복 발치가 아닌 발치 정도의 수준)은 출혈의 위험성으로부터 안전하다고 보고하고 있다. 일부 연구에서는 동일한 위험도의 치과 수술에서 INR 값 4.0 까지도 안전한 것으로 판단하고 있다^{8,9,10)}. 저자는 INR 3.5를 초과하는 수준에서의 발치는 지혈 시간의 지연으로 치과의사와 환자 간의 관계를 어렵게 할 수 있고 적절한 국소적 지혈 조치가 마련된 상태에서 시행되어야 한다고 생각한다.

2. 높은 출혈 위험성을 가진 치과 수술과 관련된 고려 사항

외래 근간으로 시행하는 치과 수술 중 높은 출혈 위험성을 가진 치과 수술에 대한 정의를 찾아보기는 쉽지 않다.

스코틀랜드 치과의사회에서는 판막을 거상하고 골을 삭제하는 수준의 발치 또는 3개 이상의 연속된 치아를 발치하는 경우, 골을 포함한 보철전 수술, 판막을 거상하는 임플란트 수술, 치은 박리 소파 수술 등을 높은 출혈 위험성을 가진 수술로 분류하기도 하였다. 입원이 필요한 구강악안면외과 수술은 대개 높은 출혈 위험성을 가진 것으로 분류할 수 있을 것이다.

미국 흉부 영역 의사 협회(American association of chest physician)에서는 수술 후 출혈 위험성에 관하여 사용할 수 있는 여러 가지 방안을 제시하였는데 그 중 와파린과 관련된 일부를 소개하면 다음과 같다¹¹⁾.

1) 출혈 위험성이 높은 수술시 와파린과 같은 비타민 K 의존성 항응고제를 중지할 수 있는 경우 5일간 중지하고 수술 후 12시간에서 24시간 이내에 다시 투여를 시작한다.

2) 소규모의 치과 수술에서는 비타민 K 의존성 항응고제를 중지할 수 있는 경우 2~3일간 중지하거나 항응고제를 계속 투여하면서 구강 지혈제(예: 5% tranexamic acid mouth wash, 국내에서 구입은 불가능)를 사용한다.

3) 인공 판막을 가진 환자, 심방 세동 환자, 정맥 혈전색전증의 위험이 높은 환자는 헤파린 교락 치료(heparin bridging therapy)를 하면서 수술을 시행한다.

여기서 헤파린 교락 치료란 항응고제 투여 환자에게 수술 전후 항응고제의 투여를 중지한 기간 동안 혈전 생성에 의한 합병증을 예방하기 위해 저분자량 헤파린 제제를 투여하고 수술 직전 직후 일정 시간 동안에는 헤파린 투여도 중지하여 수술 중이나 직후 발생하기 쉬운 출혈로 인한 위험성을 감소시키는 방법으로 항응고 효과가 감소되어 있는 시간을 최소한으로 줄이기 위한 방법이다.

3. 국소 마취와 관련된 고려 사항

하지조 신경 전달 마취와 같이 심부까지 주사침을 자입하는 경우 보이지 않는 곳에서의 혈관 손상에 의한 출혈에 대하여 우려하는 치과의사들이 있었으나 이와 같은 술식은 출혈에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.

4. 와파린 투여 환자의 약물 처방에 관한 고려 사항

와파린은 치과 수술 전후 투여하는 약물과 상호 작용을 일으킬 수 있다. 많은 종류의 항생제가 와파린의 효과를 증대 시킴으로서 INR 값을 높임으로써 출혈 경향을 늘릴 수 있는 것으로 보고되었다¹²⁾. 그 중 메트로니다졸은 INR 값의 상승에 영향이 많아 사용에 특히 유의하여야 한다. 치과에서 많이 처방하는 항생제 중에는 페니실린 계열, 세팔로스포린 계열의 항생제나 독시사이클린도 INR 값의 상승을 일으킬 수 있으나 일주일 이내로 짧게 사용할 경우 크게 문제가 되지는 않는다. 클린다마이신이나 아미노글리코사이드 계열의 항생제는 영향이 없는 것으로 알려져 있고, 리팜핀과 같은 항생제는 INR 값을 낮출 수 있다. 항생제 외에azole계 항진균제(예: Fluconazole, Ketoconazole 등)도 INR 값을 높일 수 있다.

비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDs) 역시 와파린과 상호 작용함으로써 출혈 성향을 높일 수 있고 위장관 출혈로 나타나기 쉽다. 일주일에 40mg 이상의 와파린을 투여 받는 환자의 경우 INR 값의 상승이 더 현저하게 나타날 수 있어 처방에 주의를 기울여야 하며 다른 종류의 진통제 처방을 고려하여야 한다¹³⁾.

아세트아미노펜과 같은 진통제는 와파린과 같은 항응고제를 투여 받는 환자에게 대체로 안전하다고 인정받아 왔다. 다만, 일부 연구에서는 두 약물간의 상호작용이 존재하므로 하루에 4g 이상 아세트아미노펜을 투여하는 경우 INR 값의 상승을 가져올 수 있어 주의가 필요하다는 보고가 있다^{14,15)}.

5. 와파린 투여 환자의 지혈을 위한 고려 사항

지혈을 위한 방법은 거즈를 이용한 국소 압박과 적절한 봉합과 같은 기본적 방법을 최우선으로 고려한다. 기본적 방법으로 지혈이 잘 되지 않을 때에는 추가적인 국소적 지혈 재료의 사용으로 적절한 지혈이 가능하다. 흡수성 젤라틴 스폰지, 산화 재생 셀룰로오스, 콜라겐 플러그, 피브린 접착제 등이 그 예인데 이러한 재료들은 출혈이 있는 부분을 물리적으로 압박 또는 밀봉하거나 혈소판의 응집을 위한 매트릭스로 작용함으로써 지혈의 효과를 얻을 수 있다.

지혈을 위해 와파린을 중지하는 기간을 늘리는 것은 일차적 고려사항이 아니며 그 결정도 약물을 처방하는 주치의와의 협의 없이 치과의사 단독으로 이루어져서는 안된다. 와파린을 5일 이내로 중지하였을 때에는 혈전 색전증의 발생이 0.4% 보고 되었지만 7일 이상으로 늘어났을 때에는 혈전 색전증의 발생도 2.2%로 급격히 증가하였다는 보고가 있을 정도로 중지 기간의 증가는 환자에게 치명적일 수 있다⁶⁾.

국소적 방법으로 지혈이 되지 않을 때에는 INR 값의 검사를 통한 환자 상태의 평가가 필요할 수 있다. 다만 1차 의료 기관에서 적절한 검사나 평가가 어려울 수 있어 항응고제를 투여하는 주치이나 상급 의료기관으로의 의뢰가 필요한데, INR 값의 측정을 통한 환자 상태의 평가, 국소적 지혈 방법의 추가 시도 및 비타민 K 의 투여를 통해 와파린의 작용을 역전 시키는 방법을 쓰거나 생명의 위협이 있는 심한 출혈의 경우는 혈액 응고 인자를 함유한 신선 냉동 혈장 수혈을 시행하여야 할 수 있다.

6. 그 외 고려사항

INR 값이 높은 경우에만 치과 치료 시 주의해야 하는 것은 아니다. 와파린 투여 환자가 와파린 중지나 투여량 조절이 없었는데도 불구하고 치료 목표 범위보다 낮은 INR 값을 보인다면 치과 치료 중 혈전 색전 발생에 의한 심각한

위험성의 증가를 유발할 수 있으므로 치과 치료는 보류하고 약을 처방하는 주치의와 협의하여야 한다.

전신 질환을 가진 환자의 일반적 치료 원칙과 같이 출혈의 위험성이 높을 것으로 예상 되거나 영향을 줄 수 있는 약물을 복용하고 있는 환자의 침습적 치과 치료는 오전에 이루어지는 것이 좋다. 치료 후 환자의 상태를 감시하고 처치할 수 있는 충분한 시간적 여유가 있어야 하고 상급 병원으로의 이송이 필요한 경우에도 이송에 시간이 필요할 수 있으며 이송 후 적절한 응급 대처 역시 일과 시간 중일 때가 여러 가지 측면에서 유리하기 때문이다.

IV. 결론

와파린과 같은 비타민 K 의존성 항응고제 치료를 받고 있는 환자의 경우 중등도 이하의 출혈 위험성을 가진 치과 수술은 수술 전 INR 값의 검사와 평가를 통해 약물의 중지 없이 시행할 수 있다. 출혈의 위험성이 높은 수술을 시행할 때에는 약물의 중지가 가능한지, 그 기간은 어떠한 지 여부와 중지로 인한 위험성에 대한 평가가 필요하다. 적절히 조절된 용량의 와파린 투여 환자의 수술 후 발생할 출혈에 대하여는 대부분 국소적 방법으로 지혈을 얻을 수 있다. 치과의사는 와파린과 같은 항응고제 투여 환자의 수술 시 적절한 지식을 가지고 치료에 임하면 출혈과 관련한 합병증을 최소화 할 수 있다.

참 고 문 헌

1. 유철주. 혈액응고 기전에 대한 고찰. J Kor Soc Neonatol 2011;18:1-5.
2. Robert HR et al. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J, editors. Williams hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:1655-93.
3. 정경원, 박무인. 새로운 경구용 항응고제 중에 어떤 약이 가장 안전한가?: 위장관 출혈을 기준으로. Korean J Gastroenterol 2017; 69:328-331.
4. Febbo A. et al. Postoperative Bleeding Following Dental Extractions in Patients Anticoagulated With Warfarin. J Oral Maxillofac Surg 2016; 74:1518-1523.
5. Lockhart PB et al. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part II. Coagulopathies from drugs. Br Dent J. 2003; 195:495-501.
6. Ansell et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(suppl 3):204S-233S.
7. Brennan MT et al. Utility of an international normalized ratio testing device in a hospital-based dental practice. J Am Dent Assoc. 2008; 139:697-703.
8. Nematullah A et al. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. J Can Dent Assoc. 2009; 75:41-41i.
9. Bacci C et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment: results from a large, multicentre, prospective, case-control study. Thromb Haemost. 2010; 104:972-975.
10. Hong CH et al. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a Retrospective Study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; 114:464-468.
11. Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 ;141(2 Suppl):e326S-e350S.
12. Jacques Baillargeon et al. Concurrent Use of Warfarin and Antibiotics and the Risk of Bleeding in Older Adults. Am J Med. 2012; 125:183-189.
13. Kyung Hee Choi et al. Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. J Kor Med Sci. 2010; 25:337-341.
14. Lopes RD et al. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. Blood. 2011; 118:6269-6273 epub.
15. Caldeira D, Costa J, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2015;135(1):58-61.
16. Eisenstein DH. Anticoagulation management in the ambulatory surgical setting. AORN J. 2012; 95:510-521.