

□ 원 저 □

리팜핀이 와파린의 항응고 효과에 미치는 영향

부천 세종병원 내과

오 연 목

= Abstract =

Interaction of Rifampin and Warfarin

Yeon Mok Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, Boochun Sejong Hospital, Boochun, Korea

Background : It is well known that rifampin decreases the hypoprothrombinemic effect of warfarin by induction of cytochrome P-450 enzyme in healthy volunteer. However, in patients the dosage schedule of warfarin during rifampin therapy is not established. Therefore, patients taking both rifampin and warfarin were reviewed to find out the adequate dosage schedule of warfarin in addition to side effects by interaction of two drugs.

Method : Patients taking both rifampin and warfarin were retrieved from patients who were admitted due to heart disease and tuberculosis at Boochun Sejong Hospital from January of 1995 to August of 1999. To decide the adequate dosage of warfarin, the dosage of warfarin before, during, and after rifampin was evaluated in patients who kept adequate hypoprothrombinemic effect of warfarin during rifampin. To decide the adequate dosage schedule of warfarin, the time interval from the beginning of rifampin to normalization of prothrombin time ($INR \leq 1.1$) was evaluated. And, the side effects by interaction of two drugs were reviewed.

Results : All 12 patients taking both rifampin and warfarin were retrieved. Among them only 6 kept adequate hypoprothrombinemic effect of warfarin during rifampin. The dosage of warfarin during rifampin was 2.4 ± 0.6 (mean \pm standard deviation) times as much as that before rifampin but the dosage after rifampin was the same as that before rifampin. The time interval from the beginning of rifampin to normalization of prothrombin time was 5.8 ± 2.9 (mean \pm standard deviation) days. 2 out of 12 had complication related to the interaction of

Address for correspondence :

Yeon-Mok Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, Boochun Sejong Hospital

91-121, Sosabon-2nd-dong, Sosa-gu, Boochun City, 422-232, Korea.

Phone : 032-340-1115 Fax : 032-349-3005 E-mail : change52@medikorea.net

rifampin and warfarin, one cerebral embolism just after the beginning of rifampin and the other cerebral hemorrhage just after the discontinuation of rifampin.

Conclusion : When both rifampin and warfarin are prescribed, it would be a possible method to be confirmed by prospective study that warfarin be gradually increased about 2 times more than that without rifampin over 1 week or so after the beginning of rifampin and be tapered to the same dosage as that before rifampin when rifampin is discontinued. And, it would be prudent that prothrombin time be monitored frequently during rifampin and warfarin therapy, especially the beginning or discontinuation of rifampin. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 768-774)

Key words : Rifampin, Warfarin, Interaction.

서 론

항결핵제나 심내막염 치료에 쓰이는 리팜핀(rifampin)은 간의 시토크롬(cytochrome) P-450 효소를 유도(induction)하여 시토크롬 P-450 효소에 의해서 대사되는 여러 약제의 효과에 영향을 미친다. 항응고제인 와파린(warfarin)은 간에서 시토크롬 P-450 효소에 의해서 대사된다. 따라서, 리팜핀과 와파린을 동시에 투여하는 경우 리팜핀이 와파린의 대사를 촉진하여 와파린의 항응고 효과를 감소시킨다. 이와 같은 리팜핀과 와파린의 약제 상호작용에 대해서는 이미 연구가 많이 되어 있다. 리팜핀이 와파린의 항응고 효과를 감소 시킨다는 것은 1970년대에 알려졌는데 O'Reilly는 리팜핀이 와파린의 혈중 청소율(clearance)을 증가 시켜서 혈중 농도를 감소 시키고 이를 통해서 와파린의 항응고 효과를 떨어뜨리는 것을 밝혔다^{1,2}. 그리고, 와파린의 혈중 청소율이 증가하는 것은 리팜핀이 간의 시토크롬 P-450 효소를 유도함으로써 일어난다고 Heinmark 등이 보고하였다³. 그렇지만, 상기의 연구는 건강한 지원자를 대상으로 한 연구들이고 환자를 대상으로 한 연구는 중례 보고만 몇 예 있을 뿐이다⁴⁻⁶. 따라서, 저자는 심장 전문 병원인 부천 세종병원에서 리팜핀과 와파린을 함께 복용하는 환자들을 대상으로 하여 다음과 같은 의문에 답하고자 본 연구를 수행하게 되었다. 첫째, 와파린을 투여하는 환자에게 리팜핀을 추가할 경우 리팜핀 투여 전, 중, 후에

항응고 효과를 적절히 유지하기 위해서 필요한 와파린의 용량이 어떻게 다른가? 둘째, 리팜핀을 추가하면 와파린 용량을 증량해야 하는데 어떤 시간 계획으로 증량해야 하는가? 셋째, 와파린과 리팜핀을 함께 투여하는 경우 합병증은 무엇인가?

대상 및 방법

1995년 1월부터 1999년 8월까지 부천 세종병원에 입원한 환자 중 와파린과 리팜핀을 동시에 투여한 환자를 대상으로 하였다. 한국표준질병사인 분류 상 '세균학적 및 조직학적으로 확인된 호흡기 결핵'(A15.0~A15.9) 또는 '세균학적 및 조직학적으로 확인되지 않은 호흡기 결핵'(A16.0~A16.9)과 함께 '심장 및 혈관 삼입물 및 이식편의 존재'(Z95.0~Z95.9)나 '달리 분류되지 않은 큰 수술의 개인력'(Z92.4)를 갖고 있는 환자, 그리고 심장 내과 및 호흡기 내과에서 관리하는 환자 명단에서 심장 질환과 결핵이 함께 있는 환자를 찾아서 질병 기록을 후향적으로 확인하였다.

1. 리팜핀 투여 전, 중, 후의 와파린 필요량

리팜핀 추가시 와파린의 항응고 효과가 적절히 유지되었는지 아닌지를 prothrombin time (INR, international normalized ratio)으로 평가하였다. 리팜핀 투

여 중에 prothrombin time이 INR 1.5보다 작거나 또는 리팜핀 투여 전 3개월간의 평균 INR에 비해서 0.5이상 감소한 기간이 4주 이상 되면 '부적절한 항응고'로 정의하였고 그렇지 않은 경우를 '적절한 항응고'로 정의하였다. 그리고, '적절한 항응고' 상태를 유지한 환자를 대상으로 리팜핀 투여 전, 중, 후의 와파린 양을 비교하였다.

2. 리팜핀 추가시 와파린 증량 방법 (시간 계획)

리팜핀 추가 후 와파린을 증량하는데 시간 계획을 어떻게 해야 할지 두 가지 방법으로 평가하였다. 먼저, 리팜핀 투여 후 prothrombin time이 INR 1.1이하로 떨어지는데 걸리는 시간을 측정하여 간접적으로 평가하였다. 추가로 리팜핀 시작 후 초기에도 INR이 떨어

Table 1. Clinical findings of the subjects with the lists of administered drugs other than warfarin or rifampin

No	Sex	Age	Anti-coagulation*	TB	Administered drugs	
					Anti-TB	Others
1	f	70	Af & ASR	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine, aspirin, digoxin, furosemide, spironolactone, theophylline, ranitidine, MgO
2	m	35	Bentall op	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine, digoxin, captopril
3	f	43	AVR & Bentall op	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine, digoxin, furosemide
4	f	62	Bentall op	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine, aspirin, digoxin, furosemide, spironolactone, ramipril
5	m	48	AVR & MVR	Pleurisy	H, E, Z	Pyridoxine, digoxin, furosemide, spironolactone, diltiazem, ranitidine
6	f	51	MVR	Cervical LN	H, E, Z	Metoclopramide, sucralfate
7	m	64	Af & cerebral infarction	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine, digoxin, furosemide, isosorbide mononitrate, levodopa, bromhexine
8	m	61	AVR	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine
9	m	44	AVR & MVR	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine, aspirin, ranitidine, almagate
10	m	44	MC & AVP	Pleurisy	H, E, Z	Pyridoxine, digoxin, furosemide, spironolactone
11	m	30	AVR	Pulmonary	H, E, Z	Pyridoxine
12	f	49	MVR	Pleurisy	H, E, Z	Digoxin, furosemide, spironolactone, captopril, bromhexine, ranitidine, almagate

Abbreviations : No=serial number of cases, f=female, m=male, Af=atrial fibrillation, ASR=aortic stenoregurgitation, Bentall op=Bentall operation, AVR=aortic valve replacement, MVR=mitral valve replacement, MC=mitral commissurotomy, AVP=aortic valvuloplasty, TB=tuberculosis, LN=lymph node, H=isoniazid, E=ethambutol, Z=pyrazinamide

*Reason for anticoagulation

지지 않고 적절히 항응고 효과가 유지된 1명을 평가하였다.

3. 리팜핀과 와파린 동시 투여 시 합병증

항응고 효과가 부족하여 생길 수 있는 색전(embolism)과 항응고 효과가 과도하여 생길 수 있는 출혈 여부를 확인하였다.

결 과

와파린과 리팜핀을 함께 사용한 환자는 모두 12명이었다. 이들 중 10명은 심장 수술을 받았고 나머지 2명은 심방세동이 있었다. 또한, 12명 중 8명은 폐결핵, 3명은 결핵성 늑막염, 그리고 1명은 결핵성 경부 림프절염이 있었다. 이들은 모두 리팜핀 외에 이소니아지드(isoniazid), 에탐부톨(ethambutol)과 피라진아마이드(pyrazinamide)를 사용하였으며 대부분 digoxin, furosemide 등의 심장 약을 함께 사용하였다(Table 1).

1. 리팜핀 투여 전, 중, 후의 와파린 필요량

리팜핀 투여 중에 '적절한 항응고' 상태를 유지한 환

자는 6명이었고 '부적절한 항응고' 상태인 경우가 5명이었다. 나머지 1명은 항결핵제 부작용으로 7일만에 항결핵제를 중단하였다. '적절한 항응고' 상태를 유지한 6명의 와파린 용량은 리팜핀 투여 중에 증가하여($p < 0.05$) 리팜핀 투여 전과 비교하여 2.4 ± 0.6 (평균 \pm 표준편차) 배이었다. 그리고, 리팜핀을 증지한 후의 와파린 용량은 다시 감소하여 거의 리팜핀 사용 전의 용량으로 돌아갔다(Table 2).

2. 리팜핀 추가 시 와파린 증량 방법

리팜핀 투여 후 prothrombin time이 INR 1.1이하로 떨어지는데 걸리는 시간은 5.8 ± 2.9 (평균 \pm 표준편차) 일이었다(Table 3).

리팜핀 시작 후 초기에도 INR이 떨어지지 않고 적절히 항응고 효과가 유지된 1명(중례 번호 12)은 리팜핀을 시작하고 첫 6일 동안에 와파린을 3mg에서 8mg까지 단계별로 증량하였다.

3. 리팜핀과 와파린 동시 투여 시 합병증

12명 중 2명이 리팜핀과 와파린 동시 투약과 관련되어 합병증이 발생하였다. 한 명(중례 번호 9)은 리팜핀을 추가한 후 6일 만에 뇌색전증이 발생하였고 이

Table 2. Dosage of warfarin before, during, and after rifampin in patients with adequate anticoagulation

No	Dosage(mg) of warfarin			Rifampin(mg)	Body weight(kg)
	Before	During	After		
5	4.5	5.5	4.5	450	57
8	7.5	16	Now rifampin*	600	53
9	3	8.5	4	450	56
10	After rifampin†	8.5	3	600	64
11	3.5	9.5	3.75	600	54
12	3	8	Death	600	55

*He is taking rifampin and warfarin now.

†He started warfarin after rifampin.

Table 3. The time interval during which rifampin normalize prothrombin time despite warfarin therapy

No	Time interval (days)
3	4
4	10
5	8
6	5
8	2
9	6

때 prothrombin time은 INR 1.0이었다. 다른 한 명 (증례 번호 12)은 뇌출혈로 사망하였다. 병원을 다른 곳으로 옮기는 과정에서 항결핵제를 갑자기 중단하였고 리팜핀 중단 23일만에 뇌출혈이 발생하였으며 이 때 prothrombin time은 INR 14.2이었다.

고 찰

저자는 실제 와파린을 쓰는 환자에게 리팜핀을 추가할 때 부딪힌 의문점을 해결하고자 본 연구를 구상하게 되었다. 본 연구 결과, '적절한 항응고' 상태를 유지한 환자에서 리팜핀 투여 중에 와파린 용량이 평균 2.4

배 증가하였고 리팜핀을 끊으면 와파린 필요량이 리팜핀 투여전 용량으로 돌아갔다. 또한 전체적으로는 '적절한 항응고' 상태를 유지한 6명중 5명은 리팜핀 투여 초기에 일시적으로 prothrombin time이 정상화 되었는데 이들 환자에서 리팜핀 시작 후 prothrombin time이 INR 1.1이하로 떨어지는데 걸리는 시간은 5.8 ± 2.9 (평균 \pm 표준편차) 일이었다. 이는 외국 의 증례 보고와도 유사하다⁴⁻⁶ (Table 4).

본 연구 결과에서 알 수 있듯이 리팜핀을 와파린과 함께 사용하는 환자 중 반 가까이(12명 중 5명)는 리팜핀 사용 기간 중 적절한 항응고 상태를 유지하지 못하였다. 6명은 리팜핀 사용 기간 중 전체적으로 보았을 때는 비교적 적절한 항응고 상태를 유지하였지만 이 중 한 환자는 리팜핀 시작 6일만에 prothrombin time이 INR 1.0이 되면서 뇌색전증이 왔고 다른 한 환자는 갑자기 rifampin을 중단하면서 prothrombin time이 증가하여 뇌출혈로 사망하였다. 이렇듯 리팜핀을 와파린과 같이 사용하는 경우 고 항응고 상태 또는 저 항응고 상태에 빠지기 쉽고 또한 이에 의해서 합병증이 생길 위험이 있으므로 자주 prothrombin time을 감시하는 것이 필요하리라 사료되며, 특히 리팜핀을 시작하거나 중단할 때 더욱 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

Table 4. Dosage of warfarin before, during, and after rifampin in patients with adequate anticoagulation from world reports

Author	Sex	Age	Dosage(mg) of warfarin			Time interval (days)*	Anti-coagulation†	TB	Other drugs
			before	during	after				
Shelf ⁴	m	72	After rifampin [‡]	20	7.5	-	Pulmonary embolism	Pulmonary	H, E, digitalis, diuretics
Romankiewicz ⁵	m	48	7.5	20	-	5	Pulmonary embolism	Urinary	H, pyridoxine
Almog ⁶	f	30	After rifampin [‡]	15.3	8.7	-	Pulmonary embolism	Pulmonary	?

Abbreviations : f=female, m=male, female, TB=tuberculosis, H=isoniazid, E=ethambutol

*The time interval during which rifampin normalize prothrombin time despite warfarin therapy

†Reason for anticoagulation

‡He and she started warfarin after rifampin.

연구 대상이 된 12명의 환자는 대부분 Table 1에서 보듯이 와파린과 리팜핀 외에도 기타 항결핵제 및 심혈관계 약제와 소화기계 약제를 같이 복용하였다. 이중 저용량 aspirin, digoxin, furosemide, spironolactone, sucralfate 등은 와파린의 항응고 효과에 영향을 주지 않는다⁷. ranitidine은 와파린의 혈중 청소율을 30% 줄인다는 보고와 혈중 청소율에 영향이 없고 항응고 효과에도 영향이 없다는 상반된 보고가 있다⁷. 항결핵제 중 이소니아지드는 과량(600mg/일) 투여한 경우 와파린의 항응고 효과를 증가 시켜서 출혈을 일으켰다는 증례 보고가 1예 있다⁸. 그러나, 기타 여러 약제가 와파린의 항응고 효과에 어떤 영향을 미치는지 아직 알려져 있지 않다. 그렇다고 모든 약제에 대해서 대조군 연구(controlled study)를 하는 것은 현실적으로 어려워 와파린을 사용하는 환자에게 다른 약을 첨가할 경우 우선 꼭 필요한지 검토하고 약을 시작하고 끊을 때 자주 항응고 상태를 감시하는 것이 중요하리라 생각된다.

본 연구는 '와파린 투여 환자에게 리팜핀을 추가할 경우 적절한 항응고 상태를 유지하려면 와파린 용량을 어떻게 증량하는 것이 좋은가?'에 답하고자 수행되었다. 본 연구 목적을 잘 달성하기 위해서는 몇 가지의 와파린 증량 방법을 적절한 대상 수의 환자에게 적용하고 그 결과 항응고 상태를 가장 적절히 유지하는 방법이 어떤 것인지 확인하는 전향적인 연구가 필요하다. 그렇지만, 아직 전향적인 연구가 수행된 적이 없고 증례 보고만 있을 뿐이다. 본 연구는 후향적 연구로서 전향적 연구만큼 증거의 수준(level of evidence)이 높지는 않지만 낮은 수준으로서의 임상적 의의를 부과할 수 있을 것이고 향후 전향적 연구의 기초 자료로 이용될 수 있으리라 생각된다. 본 연구에서 리팜핀 추가 후 와파린을 증량하는데 시간 계획을 어떻게 하는 것이 좋은지에 대한 연구 방법으로 리팜핀 투여 후 prothrombin time이 INR 1.1 이하로 떨어지는데 걸리는 시간으로 간접적으로 평가하였다. 이는 본 연구의 제한점으로 지적 받을 수 있는 것으로 정확한 연구 방법은 리팜핀 투여 초기에도 적절한 항응고

상태를 잘 유지한 환자들의 와파린 증량 방법을 모아서 평가해야 한다. 그런데, 리팜핀 투여 초기에도 항응고 상태가 잘 유지된 환자는 1명 뿐이었고(이 환자의 리팜핀 증량 방법은 본 연구 결과에 제시하였다) 나머지 환자들은 비록 전체적으로 보아서 '적절한 항응고' 상태를 유지하였더라도 리팜핀 투여 초기에는 5명에서 INR이 1.1 이하로 감소하였으며 바로 이들 5명에 대해서 리팜핀 투여 후 prothrombin time이 INR 1.1 이하로 떨어지는데 걸리는 시간을 측정하여 간접적으로 연구를 수행하였다.

요 약

연구배경 :

리팜핀(rifampin)은 간의 시토크롬 P-450 효소를 유도하여 이 효소에 의해서 대사되는 와파린(warfarin)의 항응고 효과를 감소시킨다. 이와 같은 리팜핀과 와파린의 약제 상호작용에 대해서 건강한 지원자가 아닌 환자를 대상으로 아래의 문제를 해결하고자 본 연구를 수행하였다. 첫째 와파린을 투여하는 환자에게 리팜핀을 추가할 경우 리팜핀 투여 전, 중, 후에 항응고 효과를 적절히 유지하기 위한 와파린 용량, 둘째 리팜핀 추가 후 적절한 와파린 증량 방법(시간 계획), 셋째 와파린과 리팜핀을 함께 투여하는 경우 합병증 등을 살펴 보았다.

방 법 :

1995년 1월부터 1999년 8월까지 부천 세종병원에 입원한 환자 중 와파린과 리팜핀을 동시에 투여한 환자를 찾아서 질병 기록을 후향적으로 확인하였다. 리팜핀 투여 전, 중, 후의 와파린 필요량을 '적절한 항응고' 상태를 유지한 환자를 대상으로 조사하였다. 그리고, 리팜핀 추가 시 와파린 증량 방법(시간 계획)을 리팜핀 투여 후 prothrombin time이 INR 1.1 이하로 떨어지는데 걸리는 시간을 측정하여 간접적으로 평가하였다. 마지막으로 리팜핀과 와파린 동시 투여 시 합병증을 조사하였다.

결 과:

리팜핀과 와파린을 동시에 투여한 환자는 모두 12명이었고 이 중 리팜핀 투여 기간 중에 '적절한 항응고' 상태를 유지한 환자는 6명이었다.

이 6명 환자의 와파린 용량은 리팜핀 투여 중에 증가하여($p < 0.05$) 리팜핀 투여 전과 비교하여 2.4 ± 0.6 (평균 \pm 표준편차) 배이었다. 그리고, 리팜핀을 중지한 후의 와파린 용량은 다시 감소하여 거의 리팜핀 사용 전의 용량으로 돌아갔다.

리팜핀 투여 후 prothrombin time이 INR 1.1이하로 떨어지는데 걸리는 시간은 5.8 ± 2.9 (평균 \pm 표준편차) 일이었다.

2명이 리팜핀과 와파린 동시 투약과 관련되어 합병증이 발생하였다. 한 명은 낮은 항응고 상태 때문에 뇌색전증이 발생하였고, 다른 한 명은 높은 항응고 상태 때문에 뇌출혈이 발생하여 사망하였다.

결 론:

와파린과 리팜핀을 동시에 투약하는 경우, 적절한 항응고 효과를 유지하기 위해서 리팜핀 추가 시 와파린을 약 1주에 걸쳐서 단계적으로 약 2배 증량하고 리팜핀 중단 시 리팜핀 투여 전의 와파린 용량으로 감량하는 방법을 시도해 볼 수 있겠고, 이를 향후 전향적 연구를 통해서 확인하는 것이 필요하다. 또한, 리팜핀을 추가하거나 중단할 때 합병증이 발생하지 않도록 항응고 상태를 자주 감시하는 것이 필요하리라 생각된다.

감사의 글

환자의 자료를 모으는데 도움을 주신 부천 세중병원

내과 임병성 선생님께 감사 드립니다.

참 고 문 헌

1. O'Reilly RA. Interaction of sodium warfarin and rifampin. *Ann Intern Med* 1974;81:337-40.
2. O'Reilly RA. Interaction of chronic daily warfarin therapy and rifampin. *Ann Intern Med* 1975;83:506-8.
3. Heinmark LD, Gibaldi M, Trager WF, O'Reilly RA, Goulart DA. The mechanism of warfarin-rifampin drug interaction in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:388-94.
4. Self TH, Mann RB. Interaction of rifampin and warfarin. *Chest* 1975;67(4):490-1.
5. Romankiewicz JA, Ehrman M. Rifampin and warfarin: a drug interaction. *Ann Intern Med* 1976;82:224-5.
6. Almog S, Martinowitz U, Halkin H, Bank HZ, Farfel Z. Complex interaction of rifampin and warfarin. *South Med J* 1988;81(10):1304-6.
7. Harder S, Theurmann P. Clinical important drug interactions with anticoagulants. *Clin Pharmacokinetics* 1996;30(6):416-44.
8. Rosenthal AR, Shelf TH, Baker ED, Liden RA. Interaction of isoniazid and warfarin. *JAMA* 1977;238(20):2177.