

개심술시 Aprotinin의 지혈효과에 관한 고찰

홍민수*·차경태*·안옥수*·허용*·김병열*·이정호*

=Abstract=

The Effect of Aprotinin for Hemostasis in Open Heart Surgery

Min Su Hong, M.D.*, Kyung Tai Cha, M.D.*, Wook Su Ahn, M.D.*

Yong Hur, M.D.*, Byung Yul Kim, M.D.*, Jeong Ho Lee, M.D.*

The 26 patients were randomly selected among patients who underwent valve replacement from February 1992 through September 1993 at National Medical Center. They were divided into two groups, one control group (n=13), the other aprotinin group (n=13). The aprotinin group received 15000 KIU/kg aprotinin in the CPB priming volume and 35000 KIU/kg aprotinin intravenously during operation. We checked preoperative and postoperative hemoglobin, platelet, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, creatinine phosphokinase and lactic dehydrogenase. There was no difference in the patient's above clinical parameters between both groups. The platelet count in both groups decreased after operation. These findings demonstrated that the effectiveness of aprotinin was not associated with platelet number but probably associated with a protection of platelet function and a prevention of hyperfibrinolysis. The intraoperative and postoperative blood loss and requirement of blood components were significantly reduced in aprotinin group.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1993; 26:749-52)

Key words: Aprotinin, Hemostasis

서론

개심술에 있어서 다량의 출혈은 많은 수혈을 필요로 한다. 이에 따르는 후천성 면역결핍증과 바이러스성 간염의 감염가능성으로 인해 타인의 혈액을 수혈 받는 것을 최소한으로 줄이고자 하는 것이 우리 나라는 물론 전세계적인 최근 추세이다. 나아가서는 다량출혈로 인한 재개흉술로 인해 환자에게 중격동염, 흉골융합부전 등의 문제를 일으키며 심지어는 생명을 위협하기도 한다. 이러한 문제를 일으키는 출혈을 방지하기 위해 Desmopressin, Epoprostenol (prostacyclin, PGI₂) 등을 사용했으나¹⁾ 합병증, 효과, 경제

적 문제 등 때문에 요즘은 aprotinin을 사용하는 추세이다²⁾.

국립의료원 흉부외과에서는 aprotinin의 지혈효과, aprotinin투여와 혈액학검사 결과의 관련 등을 분석 보고한다.

대상 및 방법

1992년 2월부터 1993년 9월 사이에 인공체외 순환하에 판막 치환 수술을 받은 환자중 주로 재치환 수술 환자 및 NYHA functional class가 좋지 않고 과거에는 aprotinin을 투여 받은 경험이 없는 환자 26명을 선정하여, 이 환자들중 13명을 대조군으로 두고, 나머지 13명은 aprotinin을 투여하였고, 이들에게 시술한 수술 방법은 도표 1과 같다. aprotinin을 투여한 방법은 Kawasuji 등³⁾이 사용한 low dose aprotinin 방법을 변형시켜서 체외순환 충전액에 15000 KIU/kg로 섞고, 수술동안 생리 식염수 500ml에

* 국립의료원 흉부외과 의국

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, National Medical Center

† 본 논문은 국립의료원 임상연구비 보조에 의해 쓰여졌음.

도표 1. 각 군의 수술 방법

	Aprotinin 군	대조군
MVR	3	6
Redo-MVR	7	2
MVR + TAP + LA plication	1	
Redo-MVR + AVR	1	1
Redo-MVR + TAP		1
Redo-AVR		2
Redo-DVR	1	1

MVR: Mitral Valve Replacement,
TAP: Tricuspid valve AnnuloPlasty,
AVR: Aortic Valve Replacement, LA: Left Atrium

도표 2. Oxygenator 사용 비교

	Aprotinin group	대조군
Membrane	9	7
Bubble	4	6

도표 3. 임상적 특징과 혈액학적 수치

	Aprotinin 군 (n=13)		대조군 (n=13)	
나이(년)	42.4 ± 10.3	NS	42.1 ± 4.4	
성별(남/녀)	7/6	NS	5/8	
수술시간(분)	316.2 ± 60.9	NS	350.0 ± 62.0	
ACC time(분)	63.9 ± 22.0	NS	65.6 ± 20.9	
체외순환시간(분)	111.5 ± 30.7	NS	112.2 ± 32.5	
혈소판(×10 ³ /ml)	202.6 ± 100.1	NS	229.5 ± 52.6	
혈색소(g/dl)	13.8 ± 2.0	NS	12.7 ± 2.7	
PT(초)	12.8 ± 1.7	NS	12.5 ± 0.9	
aPTT(초)	31.0 ± 5.1	NS	32.7 ± 5.2	
CPK(U/L)	47.2 ± 31.9	NS	69.1 ± 47.5	
LDH(U/L)	233.9 ± 62.5	NS	252.6 ± 123.8	

각 수치는 "평균 ± 표준편차"로 표시됨.
ACC = Aortic cross clamping time
PT = Prothrombin time
aPTT = Activated partial thromboplastin time
CPK = Creatinine Phosphokinase
LDH = Lactic Dehydrogenase
NS = Not Significant

35000 KIU/kg를 섞어 정맥으로 투여하였다. 마취는 통상적인 경구기도 삽관하에 Enthran을 주로 사용하였고, 인공 체외 순환은 Aorto-bicaval cannulation하에, Heparin sodium을 300 Units/kg로 투여하여 ACT(Activated clotting time)이 400초 이상이 되었을 때 심장을 정지시키고 수술을 시작하였다. 수술동안 ACT를 400초 이상 계속 유지시키고 필요시에는 heparin을 더 투여하였다. 체외순환

도표 4. 출혈

	Aprotinin 군	대조군	p value
술중(ml)	1199.3 ± 540.0	2050.6 ± 1624.5	< 0.05
술후(ml)			
수술당일	570.8 ± 269.7	1360.0 ± 1052.6	< 0.05
1일째	260.8 ± 117.9	524.5 ± 737.8	> 0.05
총량(ml)	1992.3 ± 727.4	3935.9 ± 2602.4	< 0.05

각 수치는 "평균 ± 표준편차"로 표시됨.
p < 0.05: significant, p > 0.05: not significant

시간이 오래 걸릴 것으로 예상되는 환자나, NYHA class III 이상 인 경우, 그리고 Cardiac index가 2.0 l/min/m² 이하인 환자는 Membrane oxygenator(Maxima-1300, Medtronic, USA)를 사용하였고, 그렇지 않은 환자는 Bubble oxygenator(VT-5000, polystan, Denmark)를 사용하였다(도표 2). Moderate hypothermia하에서 관류 혈류 속도는 2.4 l/min/m²로 하였고 체외순환중 평균동맥압은 60 mmHg 정도로 유지하였다. Prime solution은 환자의 hematocrit가 30%가 이하인 환자에서는 전혈이나 농축 적혈구를 더하였고, 30% 이상의 환자는 mannitol(25%) 3~4 ml/kg, 50% D/W(Dextrose Water) 25~50ml, albumin(25%) 100ml, 10% CaCl₂ 1ml/100ml(Blood), sodium bicarbonate 2mEq/100ml(prime solution), KCl 0.45mEq/100ml(prime solution), heparin sodium 600 units/100ml(prime solution)와 Hartman's solution을 더하여 전체량이 대략 1800ml가 되도록 하였다. 냉동 생리식염수로 국소적 심장 저체온법을 사용했고 cold St. Thomas sloution(15~25 ml/kg)을 심근 보호액으로 사용하여 Aortic cross clamping 동안 매 30분마다 반복적으로 사용하였다.

이 논문에서 검사된 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 통계적 분석은 SPSS/PS+ 4.01 판을 사용하여, 측정된 두변수간 차의 유의성을 T-test(p < 0.05)로 구했다.

결 과

환자의 특징 및 수술전 혈액학적 검사에 있어서 Aprotinin 군과 대조군 사이에 유의한 차이는 없었다(도표 3). 수술중 출혈은 aprotinin 군에서는 대조군과 비교할 때 상당히 감소되었고, 수술당일 출혈도 aprotinin 군은 매우 감소되었다. 그러나 술후 1일째는 수치상으로는 aprotinin 군이 출혈이 적었으나 통계학적인 유의성은 없었다(도표 4). 각군에 있어서 체외순환이 끝난후, 수술중에도 필요한 상황에 따라 전혈, 농축 적혈구등을 주었기 때문에 수술후

도표 5. 수술후 검사치

	Aprotinin 군		대조군		p value
혈색소 (g/dl)	11.0 ± 1.2	10.8 ± 1.2	10.8 ± 1.2	10.8 ± 1.2	> 0.05
혈소판 (×10 ³ /mm ³)	140.2 ± 31.7	158.8 ± 59.2	158.8 ± 59.2	158.8 ± 59.2	> 0.05
PT(초)	13.7 ± 1.5	13.9 ± 1.9	13.9 ± 1.9	13.9 ± 1.9	> 0.05
aPTT(초)	34.5 ± 10.9	32.2 ± 6.3	32.2 ± 6.3	32.2 ± 6.3	> 0.05
CPK (U/L)	958.0 ± 480.1	1189.5 ± 1073.4	1189.5 ± 1073.4	1189.5 ± 1073.4	> 0.05
LDH(U/L)	457.0 ± 85.9	460.6 ± 89.9	460.6 ± 89.9	460.6 ± 89.9	> 0.05

각 수치는 "평균 ± 표준편차"로 표시됨.

PT = Prothrombin time

aPTT = Activated partial thromboplastin time

CPK = Creatinine Phosphokinase

LDH = Lactic Dehydrogenase

p < 0.05 : significant, p > 0.05 : not significant

혈색소와 혈소판의 수치는 큰 의미는 없을 것으로 생각된다. CPK, LDH가 심근의 손상여부를 나타낸다고 할때 aprotinin을 사용한 군이나 대조군이 수치에 있어 통계적 유의성이 없는 것으로 보아 myocardial protection의 효과는 없는 것으로 생각된다(도표 5). 체외 순환이 끝난후 수술중에서 부터 수술후 1일째까지 들어가 혈액 성분과 통계적 유의성은 다음과 같다(Fig. 1). 전혈은 혈액은행 사정에 따라 준비 되는데로 환자에게 주었기 때문에 통계적으로 별 의미가 없을것 같다. 혈소판은 양쪽군에 있어 모두 감소 되었기 때문에 혈소판이 들어간 량은 통계적인 유의성은 없었다. 신선 냉동혈장은 출혈시에도 주었지만 술후 소변 량이 다량일 때나 hypovolemia 상태에서도 주었기 때문에 통계적 유의성은 없는 것 같다.

고 찰

체외순환후 비정상적인 출혈이 약 3% 정도의 환자에서 생긴다고 한다⁴⁾. 지난 4~5년 동안 유럽과 미국에서 보고된 논문에 의하면 aprotinin을 사용한 결과 수술후 출혈이 약 30~50% 감소했고, 필요한 수혈 요구량 역시 상당히 감소한 것으로 보고되었다^{1, 5-7)}.

Aprotinin의 작용기전은 아직 확실히 밝혀지지는 않았으나, aprotinin은 체외순환동안 혈소판이 기계적 충격 때문에 혈소판 자체기능에 문제가 생기는 것을 방지하고³⁾, 체외순환동안 전신의 염증작용의 부산물로서 생겨난 plasmin과 kallikrein의 inhibitor로써 체외 순환동안 kallikrein system의 activation을 억제하여 intrinsic clotting system 또는 hyperfibrinolysis를 예방해 지혈효과를 내는것 같다³⁾.

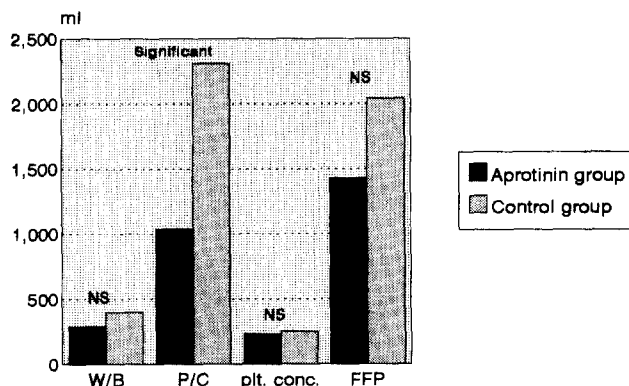


Fig. 1. Requirement of Blood components

W/B : Whole blood, P/C : Packed red cell, Plt. conc. : Platelet concentrate, FFP : Fresh frozen plasma, NS : not significant

heparin의 높은 혈중농도에도 불구하고 체외순환동안 intrinsic clotting system의 활성화가 생긴다. aprotinin은 intrinsic clotting system의 초기단계에서 생기는 kallikrein의 활성화를 방해하고, clotting system의 활성화 뒤에 따르는 fibrinolysis의 활성화도 억제하는 것 같다. aprotinin을 사용하지 않은 환자들에서는 α -plasmin inhibitor level이 체외순환동안 정상의 50% 미만으로 감소되는데 이것은 hyperfibrinolytic bleeding의 발생가능성이 상당히 높다는 것을 의미한다. 체외순환동안 과도한 fibrinolytic activity는 심지어 extrinsic plasminogen activator에 의해서도 야기된다. 그리고 aprotinin 투여시 fibrin(ogen) degradation products의 감소는 hyperfibrinolysis가 억제된다는 위 언급을 뒷받침 한다. aprotinin을 충전액에 섞어 주는 이유는 platelet adhesive receptor (glycoprotein Ib)의 손상이 체외순환 첫 5분간 생긴다고 한다⁸⁾. 따라서 체외순환시 충전액에 섞어 줌으로써 환자의 혈액이 체외순환계를 첫 통과시 생기는 손상으로 유발되는 출혈을 줄일 수 있다.

Aprotinin을 주는 용량은 저자들 마다 다양하다. Royston 등은 2 × 10⁶ KIU를 정맥으로 한꺼번에 주면서 2 × 10⁶ KIU를 충전액에 섞어주고, 시간당 정맥으로 5 × 10⁶ KIU를 준다고 하였다⁵⁾. Van Oeveren 등은 single dose regimen (2 × 10⁶ KIU aprotinin in the prime)으로써 출혈방지에 동일한 효과를 얻을 수 있다고 하였다. Carrel 등도 체외순환 충전액에 2 × 10⁶ KIU를 넣음으로써 Royston 등에 제시된 high dose aprotinin을 투여받은 환자와 다르지 않았다⁹⁾. Covino 등은 Royston이 제시한 량의 1/2를 사용하여 동일한 효과를 보았고, 1/4 량에서는 동일한 지혈효과를 얻을 수 없었다고 했다¹⁰⁾. Kawasuji 등은 30000

KIU/kg를 체외순환 충전액에 넣고, 시간당 7500 KIU/kg를 체외순환동안 정맥으로 투여함으로써 high dose aprotinin을 투여한 것과 동일한 효과를 낼 수 있다고 한다³⁾. 논문의 저자들간에 이렇게 주는 용량과 방법에 있어서 많은 차이를 보이는 것은 aprotinin의 정확한 작용 기전이 알려지지 않았기 때문이다¹¹⁻¹⁴⁾. 그러나 aprotinin의 가격을 고려해 볼 때 같은 효과만 얻을 수 있다면 low dose aprotinin의 방법을 사용하는 것이 좋을 것 같다.

결 론

국립의료원 흉부외과에서는 low dose aprotinin 투여 방법을 사용해 수술후 출혈을 aprotinin 군과 대조군을 비교해 보았을 때 약 45%의 출혈을 줄일 수 있었다. 그리고 수술후에 aprotinin이 혈소판, PT, aPTT, LDH와 CPK 미치는 영향은 양군간 검사결과의 유의성은 없는 것으로 나타났다.

References

1. *Can Drugs Reduce Surgical Blood Loss?* Lancet 1988;1:155-6
2. 홍용우. 개심술시 aprotinin의 지혈효과. 개심 수술시 자가수혈. 1판. 서울:연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장혈관센터. 1992;48-54
3. Kawasuji M, Ueyama K, Naoki S, et al. *Effect of Low-Dose Aprotinin on Coagulation and Fibrinolysis in Cardiopulmonary Bypass.* Ann Thorac Surg 1993;55:1205-9
4. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. *Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: a double-blind randomized trial.* N Engl J Med 1986;314:1402-6
5. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. *Effect of Aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery.* Lancet 1987;2:1289-91
6. Bidstrup D, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. *Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol).* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:364-72
7. van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildveuur CRH. *Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1991;51:936-41
8. van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildveuur CR. *Aprotinin products platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:788-97
9. Carrel T, Bauer E, Laske A, von Segesser L, Turina M. *Low-dose aprotinin for reduction of blood loss after cardiopulmonary bypass.* Lancet 1991;337:673
10. Covino E, Pepino D, Iorio D, Marino L, Ferrara P, Spampinato N. *Low dose aprotinin on blood saver in open heart surgery.* Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:414-8
11. van Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, et al. *Effect of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1987;44:640-5
12. De Smet AAEA, Joen MCN, van Oeveren W, et al. *Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:520-7
13. Havel M, Teufelsbauer H, Knobel P, et al. *Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:968-72
14. Blauhut B, Gross C, Necek S, Doran JE, Speth P, Lundsgaard-Hansen P. *Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101: 958-67