

# 개심술후 암리논과 도파민의 효과에 대한 임상 비교

이 성 호\* · 이 현 재\* · 김 광 택\* · 이 인 성\* · 김 형 목\*

=Abstract=

## The Clinical Comparison of Amrinone and Dopamine after Open Heart Surgery

Sung Ho Lee, M.D.\*, Hyeon Jae Lee, M.D.\*, Kwang Taik Kim, M.D.\*,

In Sung Lee, M.D.\*, Hyoung Mook Kim, M.D.\*

Amrinone is a non-glycosidic, non-adrenergic positive inotropic agent with peripheral and coronary vasodilator effect. It inhibits phosphodiesterase F-III, the cardiac cyclic-AMP specific phosphodiesterase, selectively and potently. In this study, the effects of IV administered amrinone and dopamine were compared in 40 patients who had open heart surgery. Amrinone was administered as a bolus of 1.5~2mg/kg for several minutes, followed by continuous infusion at 5~10 $\mu$ g/kg/min. The hemodynamic measurements including heart rate, systolic and diastolic pressure, cardiac index, pulmonary wedge pressure, and systemic vascular resistance were recorded immediately for 12~24 hours and 7th day following operation.

In amrinone group, cardiac index increased from  $3.73 \pm 1.39$  L/min/m<sup>2</sup> to  $5.44 \pm 2.65$  L/min/m<sup>2</sup> at the time of postoperative 48 hours (n=20, p<0.05). The decrease in systemic vascular resistance from  $1237.5 \pm 637.7$  dyne/sec/cm<sup>5</sup> to  $1000.8 \pm 608.5$  dyne/sec/cm<sup>5</sup> (p<0.05). In Dopamine group, the heart rate increased from  $92.1 \pm 13.0$ /min to  $101.0 \pm 13.1$ /min and the cardiac index decreased from  $3.40 \pm 0.50$  L/min/m<sup>2</sup> to  $2.53 \pm 1.15$  L/min/m<sup>2</sup> at the time of postoperative 12 hours (p<0.05). Systemic vascular resistance increased from  $1058.5 \pm 234.6$  dyne/sec/cm<sup>5</sup> to  $1979.7 \pm 759.2$  dyne/sec/cm<sup>5</sup>. The comparison of the hemodynamic effects of amrinone and dopamine, both drugs improved cardiac performance. But the administration of amrinone results in a higher cardiac index, diastolic blood pressure and lower systemic vascular resistance than those achieved with dopamine (p<0.05). The uniqueness of the action of amrinone on the heart and its sustained hemodynamic effect suggest it has clinical promise, postoperative care of cardiac surgery

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 191-8)

**Key words** : 1. Amrinon  
2. Postoperative care

\* 고려대학교 의과대학부속 안암병원 흉부외과

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University College of Medicine

논문접수일: 1995년 7월 14일 심사통과일: 1995년 11월 23일

통신저자: 김형목, (136-705) 서울시 성북구 안암동 5가 126-1, Tel. (02) 920-5307, Fax. (02) 928-8793

## 서 론

개심술후 인공 심폐기 이탈 과정 및 술후 회복과정에서 발생한 저심박출증(low cardiac output syndrome)은 술후 사망과 후유증의 원인으로 가장 빈번히 발생하고 심각한 합병증이다. 이것은 임상적에서 산소 관류가 떨어져 말초 장기에 허혈상태가 나타날 때로 정의할 수 있으며, 수술중 심근 허혈상태 및 기간, 심근 보호액의 저류정도, 수술전 심부전 상태에 따라 결정된다. 술후 이 합병증의 발생은 집중적인 감시장치로 빨리 알아내고 대동맥내 발룬펌핑(IABP), 바이오 펌프, 심근 수축촉진제(inotropic agent) 들을 사용한 강력한 처치로 정상적으로 회복시켜야 한다. 주로 사용되는 약물로 도파민(dopamine), 도부타민(dobutamine) 같은 카테콜아민(catecholamine)계통의 심근 수축촉진제와 나이프라이드(nipride), 나이트로비드(nitroglycerine) 같은 혈관 확장제 그리고 비카테콜아민 계통의 심근 수축촉진제 들도 사용된다. 카테콜아민계의 심근 수축촉진제는 많은 양을 사용시 심한 빈맥, 악성 부정맥, 혈관수축으로 인한 불안정한 혈압 등의 부작용이 있어 사용에 제약을 받게 된다<sup>1)</sup>. 바이페리딘(Biperidine)유도체인 암리논(Amrinone)은 비배당체(non glycoside), 비아드레날린성(non adrenergic) 심근 수축촉진제중 임상에서 가장 많이 사용되는 약물이다. 이 약물의 포스포다이에스테라제 억제제(phosphodiesterase F-III inhibitor)로, 심근 세포 내에 환식 AMP(cyclic adenosine monophosphate, c-AMP)를 증가시켜 세포내 칼슘양을 증가시킴으로써 심근 수축이 강화되어 심박출량이 증가하고, 말초 혈관의 평활근을 확장시켜 좌심실 이완기말 압력과 체혈관 저항을 저하시켜서 후부하(afterload)를 떨어뜨려 좌심실 기능을 동시에 호전시킬 수 있다<sup>2)</sup>. 또한 카테콜아민계의 약물의 부작용이 없어 술후 저심박출증의 예방과 치료에 더 좋은 결과를 보일 수 있다. 본 연구는 개심술후 저심박출증의 예방 및 치료에 심근수축촉진제로 암리논을 사용하여 심혈관 및 혈역학 동태, 여러 장기에 미치는 영향과 안정성에 대해 도파민과 비교하였다.

## 대상 및 방법

1993년 10월부터 1994년 8월까지 고려대학교 안암 병원에서 개심술 시행받은 환자중 성인 40명을 대상으로하여 A군(20명)과 D군(20명)으로 분류하여 A군에서는 암리논을, D군에서는 도파민을 술후 심근 수축촉진제로 사용하여 환자의 회복과정에 미치는 영향을 비교 분석하였다

Table 1. Operative procedure

	A group	D group
Congenital heart disease		
Atrial septal defect	3	3
Ventricular septal defect	2	2
Atrioventricular septal defect	1	
Tetralogy of Fallot	1	3
Patent ductus arteriosus	1	
Acquired heart disease		
Mitral valve replacement	2	6
Mitral valve replacement with Tri-cuspid annuloplasty	1	3
Aortic valve replacement	3	0
Double valve replacement	3	2
Coronary artery bypass graft	3	1
Coarctation of aorta	0	1
SUM	20	20

(Table 1). 수술전 모든 환자들에게서 연령, 성별, 체중, 신장, 체표면적의 특징과 혈액 및 응고인자, 간기능, 신기능, CPK, LDH, 혈장 혈색소(Plasma Hb)와 좌심실 기능 평가를 위한 NYHA 기능평가, 초음파상의 심박출계수 등을 조사하였다. 환자에 따라 수술 24시간 전까지는 필요한 심혈관계 약물 투여를 계속하였다. 수술 전처치로 몰핀(morphine; 0.1~0.15mg/kg), 로비놀(glycopyrrolate; 0.02mg/kg)을 사용하였고, 마취는 경막의 마취와 전신마취를 병행하였다. 술중 얇은 전신마취와 경막의 마취를 병행하여 하였으며, 술중 및 술후 집중적인 감시를 위해 요골동맥삽관 및 내경정맥이나 쇄골하 정맥을 통한 Swan-Ganz 카테타(Arrow)를 삽관하였다. 수술은 정중 흉골절개후 헤파린(3mg/kg)투여로 활성화응고시간을 400초이상 유지하여 체외순환을 시작하였고 충전용액으로 전혈, 하트만액, 20%알부민, 20%만니톨 등의 용액과 염화칼슘, 염화칼륨 등의 전해질을 두군에서 같이 사용하였다. 심근보호액으로 St. Thomas 병원용액을 대동맥 차단후 30분마다 재관류시키며 수술을 진행하였고 체외 순환 이탈직전부터 도파민(영진약품, Kali-Chemie)과 암리논(Sanofi, Korea)을 각각 사용하기 시작하였다. 도파민은 초회량/loading dose)을 준 후 최소 5mg/kg/min 이상을, 암리논은 초회량으로 1.5~2mg/kg을 3~5분에 걸쳐 서서히 주사후 최소 5g/kg/min을 투여하였고, 이것으로 체외순환 이탈이 안될때에는 에피네프린(Epinephrine)을 활력(vital sign)이 안정될 때까지 같이 사용하였다. 각 군의 체외순환 시간, 대동맥차단 시간 등을 조사하였고, 술후 회복 과정에의 기계호흡시간과

**Table 2.** Clinical features of each group

	A group	D group
Sex (Male/Female)	7/13	9/11
Age (year)	42.1 ± 15.9	35.0 ± 15.3
Weight (kg)	51.8 ± 9.0	54.4 ± 7.6
Height (cm)	160.5 ± 9.41	162.4 ± 8.7
BSA (m <sup>2</sup> )	1.52 ± 0.17	1.56 ± 0.12
Intraoperation		
Ecc time (min)	120.4 ± 58.8	109.1 ± 40.6
ACC time (min)	77.8 ± 37.6	76.7 ± 36.7
Postoperation		
Postoperative Hospital stay (day)	21.1 ± 17.3	16.9 ± 15.8

\*: p<0.05: 두군사이의 비교  
BSA = Body surface area  
ECC = Extracorporeal circulation  
ACC = Aortic cross clamp

술후 30분, 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간때의 각각 심박수, 수축기 및 확장기 혈압, 심박출 지수, 폐동맥 췌기압, 체혈관 저항 등의 혈액학 검사를 측정하여 비교하였고 심박출계수는 Edward COM-2(Baxter)를 이용하여 열희석법(thermodilution)법으로 세 번 연속 측정하여 평균값을 택하였다. 심근 수축촉진제와 여러 심혈관계 약물과 신신냉동혈장, 적혈구농축액, 전혈 등을 투여하여 혈액학 동태를 수축기 혈압을 90mmHg이상, 심박출지수는 2.1L/min/m<sup>2</sup>이상으로-안정화시키며 환자 상태에따라 기계호흡에서 이탈시킨다음 최소 술후 48시간 동안 중환자실에서 집중관리를 하였다. 수술직후 혈액검사 및 술후 1, 2, 7일째의 간기능, 신기능, 혈액검사, 응고인자, CPK(creatin phosphokinase), LDH(lactic dehydrogenase), 혈장 혈색소 등을 측정하였고, 술후 7일째에 다시 심초음파를하여 심박출계수를 측정하였다. 입원일수는 술후 퇴원 시까지 조사하였고 합병증 및 사망률 등을 비교하였다. 자료의 통계처리는 각 변수들에 대한 두 군 사이의 비교를 위한 unpaired t-test와 각 군내 변수들에 대한 변화를 비교하기 위해 repeated measure ANOVA를 사용하였고 모든 측정값은 '평균 표준편차'로 표시하였다. 이러한 통계적 처리는 SPSS/PC Version 4.0을 이용하였고 유의수준 5%로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 각 군의 임상 특징

A군(암리논 사용군)과 D군(도파민 사용군)의 성별, 연

령, 체중, 신장, 체표면적에서 유의한 차이는 없었으며, 술후 예후에 큰 영향을 주는 수술중 대동맥 차단 시간은 차이가 없었고 체외 순환시간은 A군에서 120.4 ± 58.8분, D군에서 109.1 ± 40.6분으로 암리논 사용군에서 더 길었으나 유의성은 없었다. 술후에서 퇴원까지의, 입원기간은 A군에서 21.1 ± 17.3일, D군에서 16.9 ± 15.8일로 A군에서 길었으나 유의한 차이는 없었다(Table 2).

### 2. 혈액학 변화(Table 3)

A군에서 술후 시간경과에 따른 심박수의 큰 변화는 없었으나 D군에서는 술후 24시간에 101.0 ± 13.0회/분으로 술전 92.1 ± 13.0회/분보다 유의하게 증가되며 빈맥이 발생하였다. 두 군 사이 비교에서는 D군에서 계속 빨랐으나 임상으로 의의는 없었다. 이완기 혈압은 관상동맥의 혈류공급및 각 기관의 관류 혈압을 나타내는 평균 동맥압에 수축기 혈압보다 더 큰 기여를 하고 있다. 두 군 모두 점차 증가하는 양상을 띠었으나 A군은 수술전과 비교하여 유의한 변화가 없었고 D군에서는 12시간에 67.4 ± 9.0mmHg로 술전 57.3 ± 3.5mmHg 보다 유의한 증가를 보였다. 두군사이 비교에서는 수술 직후(A: 65.5 ± 7.9mmHg, D: 57.3 ± 3.5mmHg), 술후 1시간(A: 64.9 ± 6.8mmHg, D: 57.1 ± 10.7mmHg), 24시간(A: 67.9 ± 10.3mmHg, D: 63.1 ± 4.5mmHg), 48시간(A: 71.3 ± 9.5mmHg, D: 57.3 ± 3.5mmHg)에 A군에서 유의하게 높았으며, 술후 12시간(A: 64.3 ± 6.0mmHg, D: 67.4 ± 9.0mmHg)에는 D군에서 유의하게 높았다. 심박출 지수는 술후 회복과정에서 모두 안정되게 유지 되었으며 A군에서는 수술 직후 3.73 ± 1.39L/min/m<sup>2</sup>보다 48시간후 5.44 ± 2.65L/min/m<sup>2</sup>으로 유의성 있게 증가되었으나 D군에서는 수술직후 3.40 ± 0.50L/min/m<sup>2</sup>보다 점차 감소하여 술후 12시간에 2.53 ± 1.15L/min/m<sup>2</sup>로 유의한 감소를 보였다가 다시 증가하였다. 두군사이의 비교에서는 술후 6시간부터 유의하게 A군에서 D군보다 더 높은 심박출지수를 보여주고 있다. 심장 초음파 평가상 심박출계수는 술전에 D군에서 A군보다 높았으나 유의성은 없었고 술후 일주일에는 심실 기능이 거의 술전과 비슷하게 회복되었고 두군사이의 차이도 유의성이 없었다(Table 4).

좌심실의 확장기말 압력(end-diastolic pressure)을 반영하는 폐동맥 췌기압은 A군에서는 술후 경과에 별 차이가 없었으나 D군에서는 수술직후 13.2 ± 5.1mmHg보다 술후 1시간 9.0 ± 6.2mmHg, 3시간대의 8.5 ± 3.1mmHg로 유의하게 감소하였으나 6시간대부터 계속 10mmHg이상을 유지하였다. 두 군 사이에서는 술후 1시간대에 A군에서는 10.9 ± 3.3mmHg D군 에서는 8.5 ± 3.1mmHg, 3시간대에서는 A군 11.2 ± 4.2mmHg D군 8.5 ± 3.1mmHg, 24시간대

**Table 3.** Hemodynamic change

		post-Op	1 hour	3 hour	6 hour	12 hour	24 hour	48 hour
HR	A군	100.3 ± 19.7	96.9 ± 12.5	95.8 ± 11.7	90.4 ± 13.5	89.1 ± 14.7	92.3 ± 12.1	89.6 ± 8.2
	D군	92.1 ± 13.0	99.6 ± 14.1	97.4 ± 10.4	99.5 ± 25.3 <sup>a</sup>	90.7 ± 11.9	101.0 ± 13.1 <sup>ab</sup>	94.0 ± 5.7
SBP	A군	114.6 ± 14.7	114.0 ± 16.9	112.2 ± 21.3	109.9 ± 21.3	113.5 ± 10.3	121.9 ± 19.1	117.4 ± 22.6
	D군	114.5 ± 14.0	113.1 ± 21.9	115.1 ± 17.2	115.5 ± 17.2	125.4 ± 21.1 <sup>a</sup>	122.9 ± 4.5	119.8 ± 9.7
DBP	A군	65.6 ± 7.9 <sup>a</sup>	64.9 ± 6.8 <sup>a</sup>	64.3 ± 7.9	61.8 ± 10.4	64.3 ± 6.0	67.9 ± 10.3 <sup>a</sup>	71.3 ± 9.5 <sup>a</sup>
	D군	57.3 ± 3.5	57.1 ± 10.7	61.9 ± 10.2	61.0 ± 9.7	67.4 ± 9.0 <sup>ab</sup>	63.1 ± 4.5	62.6 ± 7.2
CI	A군	3.73 ± 1.39	3.55 ± 1.23	3.58 ± 1.40	3.92 ± 1.59 <sup>a</sup>	3.85 ± 1.86 <sup>a</sup>	4.43 ± 1.28 <sup>a</sup>	5.44 ± 2.65 <sup>ab</sup>
	D군	3.40 ± 0.50	3.31 ± 1.33	2.89 ± 1.48	2.88 ± 1.41	2.53 ± 1.15 <sup>b</sup>	3.00 ± 0.70	3.20 ± 1.11
PWP	A군	12.3 ± 4.1	10.9 ± 3.3 <sup>a</sup>	11.2 ± 4.2 <sup>a</sup>	11.3 ± 3.7	10.6 ± 2.7	12.6 ± 2.7 <sup>a</sup>	14.7 ± 4.9
	D군	13.2 ± 5.1	9.0 ± 6.2 <sup>b</sup>	8.5 ± 3.1 <sup>b</sup>	12.0 ± 1.8	10.3 ± 5.1	11.0 ± 3.5	10.2 ± 4.0
SVR	A군	1237.5 ± 637.7	1204.8 ± 419.9	1269.0 ± 503.5	1103.8 ± 409.3	1338.5 ± 833.4	1091.4 ± 619.8	1000.8 ± 608.5
	D군	1058.5 ± 234.6	1290.4 ± 887.7	1739.3 ± 1025.0 <sup>ab</sup>	1368.3 ± 980.9	1979.7 ± 759.2 <sup>ab</sup>	1365.3 ± 386.5	1410.3 ± 468.3

a: p<0.05; 두군사이의 비교    b: p<0.05; 각군내 수술 직후값과의 비교  
SBP: systolic blood pressure (mmHg)    HR: heart rate (회/분)    DBP: diastolic blood pressure (mmHg)  
C.I.: cardiac index (L/min/m<sup>2</sup>)    PWP: pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)  
SVR: systemic vascular resistance (dyne/sec/cm<sup>5</sup>)

**Table 4.** Change of cardiac Index (%)

	pre Op	post Op 7th day
A group	53.4 ± 11.1	51.8 ± 6.0
D group	56.5 ± 7.6	55.6 ± 6.0

**Table 5.** Change of NYHA classification

	A group		D group	
	pre Op	post Op	pre Op	post Op
I	3	6		11
II	7	11	11	8
III	5	2	6	
IV	5		3	

에서는 A군 12.6 ± 2.7mmHg D군 11.0 ± 3.5mmHg)로 A군에서 유의하게 D군보다 높게 유지되었으나 임상적 의의는 없었다.

체혈관저항은 D군에서는 수술직후에는 정상이었으나 수술 후 3시간에 1739.3 ± 1025.0dyne/sec/cm<sup>5</sup>, 12시간대에 1979 ± 759.2 dyne/sec/cm<sup>5</sup>으로 유의하게 증가되었다. 두군 사이에서는 역시 3시간대에 A군은 1269.0 ± 503.5dyne/sec/cm<sup>5</sup> D군에서는 1739.3 ± 1025.0dyne/sec/cm<sup>5</sup>, 12시간대에서는 A군은 1338.5 ± 833.4dyne/sec/cm<sup>5</sup> D군에서는 1368.3 ± 980.9dyne/sec/cm<sup>5</sup>로 유의하게 A군에 비

해 D군에서 증가되었다.

NYHA 기능 평가에서는 술전 II가 A군 7명, D군 11명, III도가 A군 5명, D군 6명, IV도가 A군 5명, D군 3명에서 수술 후 I도가 A군 6명, D군 11명, II도가 A군 11명, D군 8명, III도는 A군에서는 2명으로 현저히 호전되었다(Table 5).

### 3. 간기능 및 신기능의 변화

암리논은 약 2.4%에서 간 효소(hepatic enzyme: aspartate transaminase, alanine transaminase)의 이상증가가 나타난다. 수술전 심부전이 있어 심인성 간경변증(cardiac cirrhosis)이 나타난 환자들이 있었으나 수술전까지 심부전을 약물 치료하여 간효소치를 정상으로 교정한 후 수술을 시행하였다. AST는 술전에 두군 모두 정상 범위였으나 A군에서 수술 후 첫날 100.4 ± 60.1IU/L, 2일에 218.9 ± 189.7IU/L로 유의한 증가를 보였고 D군에서도 수술 후 1일 89.5 ± 26.3IU/L, 2일에 61.9 ± 26.0IU/L로 모두 유의하게 증가하였으나(p<0.05) 수술 후 7일에는 두군 모두 정상으로 회복되었다. 두군 사이 비교에서는 유의한 차이가 없었다. 간기능에 더 특이성(specificity)을 나타내는 ALT는 술전 및 수술 후 1일째에는 두군 모두 정상이었으나, A군에서 수술 후 2일째에는 95.2 ± 283.2, 수술 후 7일에도 50.6 ± 80.0IU/L로 증가되었으나 유의성은 없었다. D군은 수술 후 회복과정에서 계속 정상범위를 유지하며 유의한 변화가 없었다. 두군사이의 비교에서도 유의한 차이는 없었다(Table 6). 혈중 요소질산치(BUN)는 A군 D군 모두 술전에 정상 범위

**Table 6.** Change of Liver function test

	pre Op	post Op 1 day	post Op 2 day	post Op 7 day
AST A group	46.6±29.3	100.4±60.0 <sup>b</sup>	218.9±189.7 <sup>b</sup>	36.5±13.1
D group	28.5± 7.7	89.5±26.3 <sup>b</sup>	61.9± 26.0 <sup>b</sup>	37.4±15.6
ALT A group	31.7±21.9	29.6±19.4	95.2±283.2	50.6±42.7
D group	19.1± 8.2	34.2±11.8	32.4± 12.7	29.2±16.0
TB A group	1.1± 0.6	1.7± 0.9 <sup>b</sup>	1.5± 0.9	1.1± 0.6
D group	1.0± 0.3	1.5± 0.6 <sup>b</sup>	1.1± 0.4	0.9± 0.2
DB A group	0.4± 0.2 <sup>a</sup>	0.5± 0.3 <sup>a</sup>	0.6± 0.4 <sup>a</sup>	0.4± 0.3 <sup>a</sup>
D group	0.1± 0.1	0.3± 0.5	0.3± 0.5	0.1± 0.1

a: p<0.05: 두군사이의 비교 b: p<0.05: 두군내 술전 값과의 비교  
AST: aspartate transaminase (IU/L) ALT: alanine transaminase (IU/L)  
TB: total bilirubin DB: direct bilirubin

**Table 7.** Change of Kidney function

	pre Op	post Op 1 day	post Op 2 day	post Op 7 day
BUN A group	16.2±8.1	16.1±4.5	16.6±7.2	17.4±9.3
D group	14.3±3.8	16.6±5.0	15.0±4.3	13.9±3.0
Cr A group	0.9±0.3	1.1±0.5 <sup>b</sup>	1.0±0.4	0.8±0.3 <sup>b</sup>
D group	0.8±0.2	1.0±0.3 <sup>b</sup>	1.0±0.4 <sup>b</sup>	0.8±0.2

b: p<0.05: 두군내 술전 값과의 비교  
BUN: blood urea nitrogen (mg/dl) Cr: creatinine (mg/dl)

이고 두 군 사이의 유의한 차이는 없었으며 크레아티닌 (Creatinine)치는 D군 A군 모두 술후 1일째 증가하였으나 (0.9±0.2mg/dl 1.14±0.5mg/dl) 정상 범위였으며 술후 7일째에는 술전치와 같아졌고 두 군 사이에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 7).

#### 4. 혈액응고인자, 혈소판 및 혈중 CPK, LDH의 변화

출혈시간은 술전, 술후 회복과정에서 모두 정상범위였고 두 군 사이의 비교는 술후 2일째에 A군에서 유의하게 증가되었다. PT는 A군에서 술후 첫날, 7일째에 유의하게 길어졌으며, D군에서는 술후 유의한 변화가 없었고, 두군 사이 비교에서는 술전, 술후 1일째, 술후 7일째에 유의하게 A군에서 길었다. PTT는 두군 모두 술전, 술후 큰 변화가 없었고 모두 정상범위였다. 혈소판 감소가 암리논의 중요한 합병증으로 알려져 있다. 술전에는 A군 211±110×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, D군 269±66×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>으로 A군에서 유의하게 낮았다. 술후 A군에서는 술후 1일 (105±62×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), 2일 (119±45×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)에 술전보다 유의하게 저하 하였으나 7일째에는 260±104×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>로 유의성있게 증가

**Table 8.** Change of Coagulation factors and platelet

	pre Op	post Op 1 day	post Op 2 day	post Op 7 day
PLT(x10 <sup>3</sup> )A군	211±110	105± 62 <sup>b</sup>	119± 45 <sup>b</sup>	260± 104 <sup>b</sup>
D군	267± 66 <sup>a</sup>	134± 33 <sup>ab</sup>	137± 29 <sup>b</sup>	344± 64 <sup>b</sup>
BT A군	2.49± 0.56	3.01± 1.92	3.71± 2.23 <sup>ab</sup>	2.53± 0.78
D군	2.2± 0.58	2.52± 0.15 <sup>ab</sup>	2.38± 0.54	2.25± 0.01
PT A군	91.3± 8.3 <sup>a</sup>	82.9± 11.5 <sup>ab</sup>	93.4± 10.1	82.8± 17.8 <sup>ab</sup>
D군	98.2± 4.1	95.2± 5.4	97.8± 4.4	97.5± 7.5
PTT A군	24.1± 2.9	24.8± 7.5	25.1± 4.0	24.1± 1.9
D군	24.4± 3.3	25.0± 3.1	25.6± 2.0	24.4± 2.5
Fibrinogen (mg/dl)	A군 336.1±106.0	332.1±117.6	483.5±133.1 <sup>b</sup>	578.3±134.1 <sup>b</sup>
D군	335.3±123.2	351.3±135.6 <sup>b</sup>	510.2±130.6 <sup>b</sup>	566.5±130.0 <sup>b</sup>

a: p<0.05: 두군사이의 비교 b: p<0.05: 각군내 술전값과의 비교  
PLT: Platelet (/mm<sup>3</sup>) BT: bleeding time (분)  
PT: prothrombin time (%)  
PTT: activated partial thromboplastin time (초)

**Table 9.** Change of CPK, LDH and Hemoglobin

	pre Op	post Op 1 day	post Op 2 day	post Op 7 day
CPK A군	89.8±50.9	1399.6±894.4 <sup>ab</sup>	1122.4±686.6 <sup>ab</sup>	184.7±161.8
D군	111.5±69.6	696.7±278.7 <sup>b</sup>	393.6±246.2 <sup>b</sup>	121.8± 79.0
LDH A군	175.8±88.8	428.2±122.2 <sup>b</sup>	687.1±841.6	236.9±142.4
D군	157.0±68.5	454.3±141.2 <sup>b</sup>	406.8±135.5 <sup>b</sup>	279.3± 99.6 <sup>b</sup>
Plasma Hb (mg/dl)	A군 2.5± 1.7	6.5± 5.7 <sup>ab</sup>	6.3± 5.9 <sup>ab</sup>	4.0± 2.4 <sup>a</sup>
D군	2.4± 2.4	3.1± 2.1	2.0± 1.1	1.5± 1.0 <sup>b</sup>

a: p<0.05: 두군사이의 비교 b: p<0.05: 각군내 술전값과의 비교  
CPK: creatine phosphokinase (IU/L)  
LDH: lactic dehydrogenase (IU/L)

하였다. D군에서도 똑같은 양상을 보였으며, 두 군 사이의 비교에서는 술후 전과정에서 유의성있게 D군에서 더 높았으나 7일째에는 두 군 모두 정상 범위였고 이것으로 인한 출혈 등의 임상적 의의는 없었다 (Table 8). CPK는 술전값과 비교하여 A군과 D군 모두 술후 1, 2일에 유의하게 증가하였고 술후 7일에도 증가하였으나 유의성은 없었다. 두 군간 비교에서도 술후 1일에 A군 1399.8±894.4IU/L, D군 393.6±246.2IU/L로 A군에서 유의성 있게 더 높았다. LDH는 A군에서 술전 (175.8±88.8IU/L)에 비해 술후 1일 (428.2±122.2IU/L), 2일 (687.1±841.6IU/L)에 유의하게 증가하였고, 7일에는 236.9±142.4IU/L로 증가하였으나 유의성은 없었고, D군에서는 술후 1일 (454.3±141.

Table 10. Complications and Mortality

	A group		D group	
Complication	Pulmonary Embolism	1	Compleat AV block	1
	Pneumonia	1	Cholecystitis	1
	Mediastinitis	1	PVC	1
	PVC	1	Occipital headache	1
	Pruritus	1	Wound infection	2
	SUM	5 (25%)	SUM	6 (30%)
Mortality	Low cardiac output	1 (5%)	Bleeding	1 (5%)

2IU/L), 2일 ( $406.8 \pm 135.5$  IU/L), 7일 ( $279.3 \pm 99.6$  IU/L) 모두 유의하게 증가하였다. 두 군 사이에서는 술후 2일째에서 유의성있게 A군에서 더 높았다 (Table 9).

#### 5. 합병증 및 사망율 (Table 10)

A군에서는 심한 승모판 협착과 좌측 주관상동맥협착이 있던 환자, D군에서는 상행 대동맥죽상증 (Dissecting Aortic Aneurysm type II)인 환자 1 명씩 수술중 사망하였으며, 술후 합병증으로 A군에서는 폐색전증 1명, 폐렴 및 호흡부전 1명, 전신적 소양감 1명, 창상감염 및 종격동염 1명이었다. 폐색전증환자는 유로키나제와 헤파린을 병용 투여하여 치료하였고, 호흡부전환자는 기계호흡과 강력한 항생제 투여로 회복시켰다. D군에서는 완전 방실블록으로 영구 심박동기를 거치한 환자가 1명, 담낭염 1명, 부정맥 1명, 후두부 신경통 1명, 합성감염 1명이었다.

### 고 찰

도파민을 높은 용량으로 사용할 경우 심부전 환자에서는 심근의 산소 소비량을 증가시키고<sup>3)</sup>, 말초 장기로의 관류가 떨어져 사용에 제한을 받을 수 있다. 심한 빈맥, 악성 부정맥 등도 유발 될 수 있고<sup>1)</sup> 장기간 사용하거나 체외순환후 배타 수용체의 탈감작 현상이 나타나 효과가 떨어지기도 한다<sup>4)</sup>. 개심술에서는 체외순환후 칼슘 파라독스 (Ca paradox)로 인한 재관류 손상 (reperfusion injury) 등을 일으키기도 한다. 암리논은 Opalka 등에 의해 합성된 비카테콜아민 계통의 약물로<sup>5)</sup> 환식-AMP분해 효소인 포스포다이에스트라제-F-III를 선택적으로 차단하는 것으로, 심근 세포내 환식-ATP의 양을 증가시켜 심근 수축을 촉진한다. 대부분의 심근 수축촉진제가 말초혈관의 수축도 같이 일으키지만, 암리논은 작용기전은 명확하지 않으나 직접 평

활근세포에 작용하여 혈관확장을 시키는 것으로 알려져 있다<sup>6)</sup>. 이 외에도 심전도계에서는 심방-심실 전도를 쉽게하고 His-Purkinje 전도와 관련된 부작용이 없다고 알려져있다<sup>7)</sup>. 카테콜라민 계통의 약물과 기전이 전혀 달라  $\beta$ -blocker에 의해 방해 받지 않으며, 심근 내의 카테콜아민의 저장을 저하시키지 않는다<sup>8)</sup>.

본 연구는 개심술후 회복과정에서 암리논과 도파민을 각각 심근 수축 촉진제로 사용하여 그 혈역학적 변화를 비교하였다. 심박수는 암리논군에서 유의성있는 변화가 없었고 도파민군은 술후 1일에, 카테콜아민계 약물의 주요부작용인 빈맥이 나타났다. 심박수와 수축기 혈압의 증가는 심근 산소 소비량을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 따라서 카테콜아민계 심근 수축촉진제 약물은 허혈성 심근 손상후 산소 소모량과 공급량에 불균형을 가져올 가능성이 있다<sup>9, 10)</sup>. 암리논은 심근의 긴장도를 낮추어 산소요구량을 감소시켜, 심폐우회술로 허혈상태에서 회복되는 심근 수축력에 더욱 도움을 줄 수 있으나<sup>11, 12)</sup>, 본 연구에서는 이러한점을 직접 확인할 수는 없었다. 암리논을 계속 사용하면 좌심실의 이완기 기능 (diastolic performance)을 향상시켜 심근벽의 움직임이 떨어져도 빠른 확장기 이완성 (early diastolic relaxation)을 보여 좌심실의 수축력을 증가시킨다<sup>13)</sup>. 본 연구에서는 이완기혈압이 도파민군에서 점차 증가하였고 암리논 사용군에서는 수술직후와 비슷하게 유지되었으며 임상적인 차이는 없었다. 심박출지수는 암리논 사용군에서 시간에따라 증가하였으나, 도파민 사용군에서는 수술직후보다 술후 12시간까지 계속 감소하였다가 증가하였다. 암리논은 산소 소비량 증가없이 심박출량을 증가시키고<sup>14)</sup> 개심술후 회복과정에서도 심박출량이 증가에 다른 약물보다 좋은 결과를 보인다고 알려져있다<sup>15, 16)</sup>. 본 연구에서 암리논은 심박수에 변화없이 심박출지수가 증가하였으며, 도파민군은 빈맥이 나타나며 심박출지수가 증가하기 시작하였기때문에 간접적으로 심근의 산소소비량이 도파민군에서 더 클것이라고 생각할 수 있다. 평활근에 대한 직접이완 작용으로, 암리논은 강력한 폐혈관 및 말초 혈관 이완 효과를 가져<sup>17)</sup> 폐동맥 폐기압과 폐혈관 저항, 전신혈관저항을 감소시킨다<sup>18)</sup>. 심박출량을 결정하는 요소중 전부하는 좌심실의 이완기말 심근 섬유질의 길이나 이완기말 압력으로 나타낼수 있고 술후 이것을 간접적으로 알수 있는 법으로 좌심실 총만압, 즉 폐동맥 폐기압으로 알수있다. 본 연구에서는 폐혈관 저항은 측정하지 않았고, 폐동맥 폐기압은 암리논군에서는 사용에따른 변화가 없었고 도파민군에서 술후 감소하였다가 다시 증가하였으나 모두 정상범위내였다. 암리논은 폐동맥 폐기압의 저하없이도

심박출지수의 유의한 증가가 있을수 있다<sup>19)</sup>. 전신혈관저항은 암리논군에서 시간에따라 약간 감소하였으나 통계적 유의성은 없었고 도파민군에서 유의하게 크게 증가되었다. 이러한 말초혈관 수축작용을 완화시키기위해 카테콜아민계의 심근 수축촉진제를 사용할 경우엔 혈관확장제를 같이 사용하는것이 좌심실 기능을 보다 증가시킨다. 본 연구에도 나이프라이드 등의 혈관확장제를 같이 투여하였다.

혈소판이 10만 이하로 떨어지는 경우가 2.4%에서 발생하기도<sup>19)</sup> 하는데 이것은 면역체계에 의한 이상이나 혈소판활성 인자(platelet activating factor)에 의한 것이 아니라 직접 혈소판에 작용하여 혈소판의 생존 시간을 떨어뜨려 발생하는 것으로, 용량에 비례한다고 알려져 있다<sup>20)</sup>. 술전 및 술후 전과정에서 도파민군에서 암리논군보다 유의하게 혈소판이 많았으며, 암리논군에서는 10만 이하로 떨어지기도 하였으나 -체외순환후 발생한것으로 임상적 의미가 크지않다. 이것으로인한 출혈은 없었다. 술후 7일에도 통계적으로 두 군에서 유의한 차이가 있었으나, 정상범위로 임상적 의미는 없었다. 개심술후 출혈의 원인이 될수 있는 여러 다른 응고 인자들을 조사하였다. 출혈시간 및 PTT(partial thromboplastin time)는 술전 및 술후 전과정에서 정상범위였고, PT(prothrombin time)는 암리논군에서 술후 유의하게 길어졌으나 판막 치환술후 항응고제투여로 인한것으로 오히려 도파민군에서 조절이 안되었다고 볼수 있다. 간 기능의 이상은 0.2%에서 발생하는 것으로 보고되고 있는데 그 기전은 특발성 과민반응(idiopathic hypersensitivity reaction)과 약용량에 비례한 독성(toxicity)의 두가지 이다. 본연구에서는 암리논군에서 호흡부전에 빠진 환자 1명에서 허혈성 간손상으로 간 효소가 1000 IU/L이상 증가하였으나 호흡부전이 회복되면서 정상으로 되었으며 약물로인한 간세포괴괴는 나타나지 않았다. 신기능은 양군에서 술전 술후 모두 정상이었고, 심근의 허혈성 손상정도를 알수 있는 CPK, LDH는 개심술후 일반적으로 증가하나 암리논군에서 유의하게 술후 1일, 2일에 도파민군보다 증가하였으나 심박출지수와 술후 일주일에 행한 초음파상에서 심근손상이 더심하다는 증거는 없었다. 오심, 구토, 설사 등의 소화기계 작용도 2%에서 보고되고는 있으며 그 기전은 포스포다이에스테라제의 차단으로 소화액 분비 증가와 장운동이 증가하여 나타난다고 하나, 저심박출증으로 인한 심부전에서조차 비슷한 증상이 일어날수 있다. 본 연구에서는 암리논으로 인한 이러한 증상을 호소한 환자는 없었다. 이외에 주사자리에 과민 상태, 빈맥, 흉통, 이상 저혈압 등의 보고가 있으나 본 연구내에는 없었으며, 다만 과민 반응으로 생각되는, 전신적인 가려움

증을 호소하는 환자가 한 명 있었으나 약을 끊은후 만 1일 만에 증상은 완전히 회복되었다. 폐색전증에도 암리논이 좋은 효과를 보이는데<sup>21)</sup> 본 연구에서도 1명이 발생하여 혈전용해제와 함께 암리논을 투여하여 유의한 심박출지수의 증가를 보이며 회복되었다.

## 결 론

비 카테콜아민계, 비 배당체 심근 수축 촉진제인 암리논은 포스포다이에스테라제 억제제로 심근 세포내 환식 AMP의 분해를 막아 양을 증가시켜, 세포내 칼슘의 양을 증가시켜서 심근 수축 작용을 하고 말초 혈관 및 관상동맥에서 직접 작용하여 혈관 확장을 유도하는 약물이다.

암리논은 술후 회복과정에서 심근수축력증가, 심근 산소 소모량 감소, 말초혈관 및 관상동맥 확장 등의 효과를 보여 보통사용하는 카테콜아민계통의 도파민보다 혈역학 동태에서 더 좋은 효과를 볼수 있었으며 혈압저하, 혈소판 감소증, 간기능이상, 발열, 소화장애 등의 특별한 부작용 없이 사용할수 있었다. 따라서 술후 저심박출증 발생시 많은양의 카테콜아민계통의 약물사용보다는 작용 기전이 다른 암리논이 심근 보호 및 기능 회복에 이점이 있으리라 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. LeJentel TH, Keung E, Sonnenblick E, et al. *Amrinone: A new non-glycosidic, non-adrenergic cardiotonic agent effective in the treatment of intractable myocardial failure in man.* Circulation 1979; 59:1098-104
2. Oslen KH, Kluger J, Fieldmann A. *Combination of high dose amrinone and dopamine in the management of cardiogenic shock after open heart surgery.* Chest 1988; 94: 503-6
3. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. *New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure.* N Engl J Med 1986; 314: 290-9
4. Fabiato A. *Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum.* Am J Physiol 1983; 245: C1-14
5. Sperelaskis N. *c-AMP and phosphorylation in regulating of Ca<sup>++</sup> influx into myocardial cell and blockade Ca antagonist drug.* Am Heart J 1984; 107: 347-57
6. Solaro RJ, Ruegg JC. *Stimulation of Ca<sup>++</sup> binding and ATPase activity of dog cardiac myofibrils by AR-L 115BS, a novel cardiotonic agent (abstr).* Circ Res 1982; 51: 290-4
7. Goldberg LI. *Dopamine-clinical use of endogenous catecholamine.* N Engl J Med 1974; 291: 707-10
8. Komai H, Yamamoto F, Tanaka K. *Harmful effects of inotropic agents on myocardial protection.* Ann Thorac Surg 1991; 52: 27-33

9. Aloasi A, Farah AE, Leshy GY, et al. *Cardiotonic activity of amrinone (WIN 40680)*. Fed Proc 1978; 37:914
10. Guyton AC. *Contraction and excitation of smooth muscle*. In: Guyton A.C. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia. 1991:87-95
11. Rude RE, Kloner KA, Macoko PR, et al. *Effects of amrinone on experimental acute myocardial ischemia injury (abstr)*. Cardiovasc Res 1980; 14:419-27
12. Jentzer JH, LeJemtel TH, Kirk ES, et al. *The beneficial effects of amrinone on myocardial oxygen consumption during acute left ventricular failure*. Circulation 1979; 60:Suppl II:30
13. David D, Lang RH, Neumann A, et al. *Comparison of Doppler indices of LV diastolic function with simultaneous high left atrial and ventricular pressure in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1989; 64(18):1173-9
14. LeDoux D. *Management of heart failure in cardiac surgical patients: Amrinone and other pharmacological agents*. Prog-Cardiovasc Nurse. 1990; 5(3):78-83
15. Fita G, Gormar C, Jimenez MJ, et al. *Amrinone in perioperative low cardiac output syndrome*. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34(6):482-5
16. Levy G, Bailey JM. *Perioperative experience with Amrinone (review)*. Euro J Anaesthesiol 1992; Suppl 5:15-9
17. Konstam MA, Cohen SR, Weiland DS, et al. *Relative contribution of inotropic and vasodilator effects to amrinone induced hemodynamic improvement in congestive heart failure*. Am J Med 1986; 72:113-8
18. Prielipp RC, Butterworth JF, Zaloga GP, et al. *Effect of amrinone on cardiac index, venous oxygen saturation and venous admixture in patients recovering from cardiac surgery*. Chest 1991; 99:820-5
19. Treadway G. *Clinical safety of intravenous amrinone-review*. Am J Med 1985; 56:39B-40B
20. Mcevoy GK. *Amrinone lactate*. In: AHFS Drug information 1993:912-6
21. Spencer TH, Newton WD. *Pulmonary embolism: improvement in hemodynamic function with amrinone therapy (abstr)*. South-Med J 1982; 82(10):67-8

**=국문초록=**

암리논은 환식-AMP 분해 효소인 포스포다이에스트라제-F-III를 선택적으로 차단하는 비카테콜아민 계통의 약물로 심근세포내 환식-ATP의 양을 증가시켜 심근 수축을 촉진한다. 이번 연구에서는 개심술을 시행한 40명의 환자에서 술후 암리논과 도파민을 정맥주사하여 혈액학성 변화, 혈액성분 변화, 합병증들을 비교분석하였다. 혈액학성 변화로는 심박수, 수축기와 이완기 혈압, 심박출 계수, 폐동맥 폐기압, 체혈관 저항 등을 수술직후부터 30분, 1시간, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간에 측정하였다. 암리논은 처음 초기용량으로 1.5~2mg/kg을 주사한 후 유지량은 5~10 $\mu$ g/kg/min으로 주사하였다. 암리논에서 심박출 계수는 수술직후 3.73  $\pm$  1.39 L/min/m<sup>2</sup>에서 술후 48시간에 5.44  $\pm$  2.65 L/min/m<sup>2</sup>으로 증가하였고 (p<0.05) 체혈관 저항은 1237.5  $\pm$  637.7dyne/sec/cm<sup>5</sup>에서 1000.8  $\pm$  608.5 dyne/sec/cm<sup>5</sup>으로 감소하였다. 도파민군에서 술후 12시간에 심박수가 92.1  $\pm$  13.0/min에서 101.0  $\pm$  13.1/min으로 증가하고 체혈관 저항도 1058.5  $\pm$  234.6dyne/sec/cm<sup>5</sup>에서 1979.7  $\pm$  759.2dyne/sec/cm<sup>5</sup>으로 증가하며 심박출 계수는 3.40  $\pm$  0.50L/min/m<sup>2</sup>에서 2.53  $\pm$  1.15L/min/m<sup>2</sup>으로 감소하였다 (p<0.05). 암리논을 사용한 군에서 도파민군과 비교하여 높은 심박출 계수와 낮은 체혈관 저항을 나타내어 혈액학성 동태에서 더 좋은 결과를 보였다. 술후 암리논의 사용이 좋은 혈액학성 동태를 유지하여 심근 보호 및 심장 기능회복에 좋을 것으로 생각한다.