

# 심폐바이패스시 활성응고시간을 이용한 헤파린 고정용량법

김 원 곤\* · 박 성 식\*\*

=Abstract=

## Fixed Dose Regimen of Heparin Administration with Activated Coagulation Time During Cardiopulmonary Bypass

Won Gon Kim, M.D. \*, Seong Sik Park, M.D. \*\*

**Background:** The fixed dose regimen with activated coagulation time(ACT) is the most commonly employed method for determining the required dosage of heparin and protamine during cardiopulmonary bypass(CPB). **Material and Method:** We performed a prospective study on a fixed dose regimen for analyzing adequate dosages of heparin and protamine, the incidence of heparin resistance and heparin-induced thrombocytopenia, factors affecting ACT during CPB, and changes of ACT during aprotinin usage. 300 units/kg of heparin were administered to patients, and ACTs were measured after 5 mins. ACTs were checked at 10 mins and 30 mins after the onset of CPB, and then at 30 min intervals thereafter. If the measured ACT was under 400 secs, we added 100 units/kg of heparin. The heparin was reversed with 1 mg of protamine for each 100 units administered. If the measured ACT was longer than 130 secs 30 mins after protamine administration or if there was definitive evidence of a coagulation defect, we administered a further 0.5 mg/kg of protamine. **Results:** We studied 80 patients(50 adults and 30 children) who underwent open heart surgery(OHS) at Seoul National University Hospital. Preoperative ACT was  $114.3 \pm 19.3$  secs in adults, and  $119.5 \pm 18.2$  secs in children. There were no differences in preoperative ACT due to age, body weight, body surface area, or sex. The preoperative ACT was not influenced by a positive past history of OHS. Ten adults(20%) and 3 pediatric patients(10%) needed additional doses of heparin to maintain the ACT above 400 secs. Additional protamine administration was needed in 9 adults(18%) and 10 children(33%). Heparin resistance was found in only two adults. Heparin-induced thrombocytopenia was detected in 2 adults and 1 child. During CPB, ACT was prolonged. 12 adult patients received a low dose of aprotinin and showed longer celite activated ACT compared to the control group.

---

\* 서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

\*\* 단국대학교병원 흉부외과

Thoracic & Cardiovascular Surgery, DanKook University Hospital, Chunan, Korea

† 이 논문은 1996년도 서울대학교병원 지정연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

논문접수일 : 97년 12월 1일 심사통과일 : 98년 5월 8일

책임저자 : 김원곤, (110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28 서울대학교병원 흉부외과, 서울의대 흉부외과학교실. (Tel) 02-760-2346, (Fax) 02-764-3664  
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

The kaolin activated ACT showed a lower tendency than the celite activated ACT in aprotinin users. **Conclusion:** In conclusion, fixed dose regimen of heparin and protamine can be used without significant problems, but the incidence of need of additional dosage remains unsatisfactory.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:867-72)

**Key word :** 1. heparin  
2. protamine  
3. activated coagulation time  
4. cardiopulmonary bypass

## 서 론

개심술을 위한 심폐바이패스시 적절한 항응고요법 사용은 수술중이나 수술후 생길수 있는 치명적인 혈액 응고 장애를 최소화 할수 있다는 점에서 매우 중요한 의미를 지닌다. 심폐바이패스시 헤파린 및 프로타민 용량을 정하는 방법으로는 과거 경험적 용량투여법을 사용하기도 하였으나 근래에는 자동화된 활성화응고시간(activated coagulation time, ACT) 측정장치를 이용하는 방법이 보편적으로 사용되고 있다. 활성화응고시간을 이용하는 방법에는 크게 헤파린 용량 반응 곡선을 이용하는 방법과 헤파린 고정 용량법의 두 가지가 있는데 후자의 방법이 실용적인 측면에서 많이 채택되고 있다. 그럼에도 불구하고 특히 국내의 경우 현재까지 헤파린 용량 반응 곡선을 이용한 방법에 대하여는 수 편의 논문들이 발표되고 있으나<sup>1-3)</sup>, 보다 많이 사용되고 있는 헤파린 고정 용량법에 대해서는 연구보고가 전무한 실정이다. 한편 최근 개심술후 출혈량 감소를 목적으로 많이 사용되고 있는 아프로티닌(aprotinin)의 경우 심폐바이패스 운용시 활성화응고시간에 미치는 영향에 관하여 여전히 이론이 많다<sup>4-8)</sup>. 이에 따라 본 연구는 먼저 (1) 각종 조건에 따른 수술전 활성화응고시간의 기초 자료를 확립한 뒤, 고정 용량법을 사용한 헤파린 및 프로타민 투여시 (2) 이들 약제들의 추가투여 빈도, (3) 헤파린 저항 및 헤파린 유발성 혈소판감소증 빈도, (4) 심폐바이패스시 활성화응고시간 변화 및 이에 영향을 미치는 요인, 그리고 (5) 저용량 아프로티닌 사용이 활성화응고시간 측정에 미치는 영향에 대하여 전향적 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

서울대병원에서 개심술을 시행받는 환자중 임의로 추출한 80명의 환자들을 연구대상으로 하였다. 대상 환자중 성인 환

자는 50명이었고 15세 미만의 소아 환자는 30명이었다. 성인 환자중 12명(24%)에서는 단일 저용량 아프로티닌이 사용되었다.

### 2. 연구방법

헤파린 투여는 고정용량법에 의해 모든 환자에서 동정맥 캐놀라 삽관전에 체중 1 kg당 300 unit를 투여하였다. 심폐바이패스중 활성화응고시간은 400초 이상 유지하는 것을 목표로 하였다. 활성화응고시간 측정은 Hemochron®(International Technidyne Inc., Edison, NJ, USA)으로 하였는데 헤파린 투여 후 5분, 심폐바이패스 시작후 10분, 30분, 60분(이후 30분 간격씩)에 각각 측정하여 만일 측정치가 400초 미만일 경우에는 체중 1 kg당 100 unit의 헤파린을 추가 투여하고 다시 활성화응고시간을 측정하였다.

아프로티닌 투여군에서의 아프로티닌 용량은 저용량투여법으로 심폐기 충전액에 2,000,000 KIU(단일용량)를 투여하는 방법을 사용하였다. 그리고 아프로티닌 투여군에서의 활성화응고시간 측정에는 통상 사용되는 셀라이트(Celite) 표면활성제 외에 카올린(Kaolin)을 표면활성제로 한 측정을 병행하였다.

심폐바이패스 종료시 헤파린 중화는 수술중 투여된 총 헤파린 양을 기준으로 헤파린 100 unit당 프로타민 1 mg을 투여하였다. 이때 만일 프로타민 투여 30분후에 측정된 활성화응고시간이 130초 이상이거나, 130초 미만이라도 수술 소견상 명백한 응고 장애를 보이는 경우에는 체중 1 kg당 0.5 mg의 프로타민을 추가 투여하는 것으로 하였다. 프로타민 추가 투여시 소아의 경우에는 추가 투여량을 0.3 mg/kg로 감량하여 투여하였다.

그리고 심폐바이패스중 혈회색 및 체온 변화가 활성화응고시간과 어떠한 상관 관계를 보이는지를 분석하기 위하여 활성화응고시간 측정시 환자의 헤마토크리트와 체온을 같이 측정하였다. 또한 대상 환자가 수술전 개심술 경력이 있거나 수술전 헤파린 투여를 받은 병력이 있는지를 기록하여 이들

이 수술전 활성화응고시간 측정치에 미치는 영향을 분석하였다.

헤파린 저항은 활성화응고시간을 400초 이상으로 유지시키기 위하여 투여한 총 헤파린 양이 600 unit/kg 이상인 경우로 정의하였고, 헤파린 유발 혈소판감소는 수술전 정상 혈소판 수치를 보였던 환자가 수술후 7일째 100,000/mm<sup>3</sup> 미만의 수치를 보이는 경우로 하였다.

### 3. 통계처리

통계 처리는 SAS 4.0 버전을 사용하였으며, 나이, 체중 및 체표 면적등 연속 변수와 수술전 측정된 활성화응고시간과의 관련성에 대하여는 Pearson correlation analysis를 적용하였고, 환자의 성별과 수술전 측정된 활성화응고시간과의 관계는 T-test를 적용하였다. 질환 분포와 수술전 측정된 활성화응고시간과의 관계를 보기 위하여는 ANOVA를 적용하였다. 유의 수준은 p<0.05인 경우로 하였다.

## 결 과

성인 환자 50명의 나이는 평균 49.9±14.6세(20~70세), 체중은 57±8.4 kg였고 체표면적은 1.61±0.14m<sup>2</sup>, 남녀 비는 24/26이었다. 소아 환자 30명의 나이는 평균 41.2±49.9 개월(2개월~15세), 체중은 15.1±15kg였고 체표면적은 0.6±0.38 m<sup>2</sup>, 남녀 비는 21/9였다. 각 군의 질환별 분포는 성인 환자군에서 판막질환 35명(70%), 협심증 7명(14%), 선천성 심기형 8명(16%)이었고, 소아 환자군에서는 청색성 심기형이 18명(60%), 비청색성 심기형이 12명(40%)이었다.

수술전 활성화응고시간(celite 표면활성 물질)은 성인 환자에서 114.3±19.3초, 소아 환자에서 119.5±18.2초였으며 각 군의 나이, 체중, 체표면적, 성별과 수술전 활성화응고시간 사이에는 유의한 연관성이 없었다. 성인 및 소아 환자 모두에서 과거 개심술 병력이 수술전 활성화응고시간에 영향을 미치지 않았다. 그러나 성인 환자중 헤파린을 투여 받다가 수술 직전 중지한 협심증 환자들은 다른 환자에 비하여 수술전 활성화응고 시간이 유의하게 증가하였다(p=0.0001, ANOVA). 소아에서 청색성 심기형과 비청색성 심기형 사이의 수술전 활성화응고시간에는 유의한 차이가 없었다.

고정 용량법에 의한 헤파린 투여후 활성화응고시간을 400초 이상으로 유지하기 위하여 추가 투여가 필요했던 경우는 성인에서 10례(20%), 소아에서 3례(10%)였다. 심폐바이패스 종료시 프로타민 일차 투여후 추가 투여가 필요했던 경우는 성인 9례(18%), 소아 10례(33%)였다. 심폐바이패스 시간과 프로타민 중화후 측정된 활성화응고시간 사이에는 성인에서는 상관관계가 없었으나, 소아에서는 심폐바이패스시간 증가

시 프로타민 중화후 활성화응고시간 증가가 관찰되었다(p=0.004, Pearson's correlation analysis). 심폐바이패스 중 활성화응고시간은 시간이 지나면서 증가하는 양상을 보였는데 이는 헤마토크리트 및 체온 변화와 음의 상관관계를 보였다.

헤파린 저항은 성인에서만 2례(4%)가 관찰되었는데, 수술전 전신헤파린 투여를 시행한 협심증 환자 1례와 승모판치환술 환자 1례였다. 헤파린 유발성 혈소판감소증은 성인 2례(4%), 소아 1례(3.3%)의 빈도를 보였다. 그러나 헤파린 유발성 혈소판감소증에서 흔히 동반되는 혈전형성으로 인한 부작용은 관찰되지 않았다.

성인 환자중 관상동맥우회술 8례, 판막재치환술 2례, 메이즈(Maze-III) 술식 2례등 총 12례의 환자에서 저용량 아프로티닌 요법을 시행하였고 이들 환자에서는 셀라이트 활성화(celite activated) ACT와 카올린 활성화(kaolin activated) ACT를 함께 측정 하였다. 셀라이트 활성화 ACT의 경우 아프로티닌 사용군에서 비사용군에 비해 높게 나타나는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 아프로티닌 사용군 내에서의 활성화응고시간은 셀라이트 활성화 ACT 가 카올린 활성화 ACT에 비하여 높은 경향을 보였다. 한편 저용량 aprotinin 사용군에서 심폐바이패스 운용중 헤파린 추가 투여가 필요했던 경우는 12례중 3례(25%), 그리고 aprotinin을 사용하지 않은 군에서 헤파린 추가 투여가 필요했던 경우는 38례중 7례(18.4%)로 두군간에 유의한 차이는 없었다.

## 고 찰

심폐바이패스에 의한 개심술을 시행함에 있어 항응고요법의 적절한 운용은 환자의 생명과 직결 될 수 있는 매우 중요한 문제라 하겠다. 본 연구에서는 헤파린 고정용량법을 이용하여 심폐바이패스를 운용할 때 항응고 요법의 적합성을 규명하고자 하였다. 먼저 수술전 측정된 기초 활성화응고시간은 환자의 나이, 체중, 체표면적 및 성별과 무관하였으며 과거의 개심술 병력도 영향을 미치지 않았다. 단지 성인 환자중 수술전 전신 헤파린투여를 시행받다가 수술 직전 이를 중지하였던 협심증 환자들에서 수술전 측정된 활성화응고시간이 유의하게 높았는데 이는 수술전 헤파린에 노출되었던 병력때문이라기 보다는 수술장으로 환자를 옮기기 직전에 헤파린을 중단하는 방법상의 이유 때문에 활성화응고시간 측정시 헤파린 투여효과가 남아 있었기 때문으로 생각된다.

현재 가장 많이 사용되고 있는 헤파린 고정 용량법에 의하면 최초 300 unit/kg의 헤파린을 투여한후 활성화응고시간이 300초 또는 400초 미만인 경우 헤파린을 추가 투여하는 방법을 사용하고 있다. 본 연구에서는 400초 미만인 경우를 기준으로 하였는데 추가 투여가 필요하였던 경우가 성인에

서는 20%로 다소 높은 경향을 보였다. 헤파린에 대한 프로타민 중화법은 헤파린 투여량에 관계없이 일정량을 투여하는 방법과 최초 또는 총 헤파린 투여량에 비례하여 프로타민을 투여하는 방법등이 있다. 본 연구에서는 헤파린 총투여량을 기준으로 헤파린/프로타민 투여비율을 1 : 1로 하였다. 일부 문헌 보고에 의하면 필요한 프로타민 중화용량은 알려진 바에 비하여 적으며 최초 헤파린 투여량의 0.6배면 충분하다<sup>18</sup>고도 하나, 본 연구에서는 총 헤파린 투여량에 대하여 1 : 1로 투여하였음에도 프로타민 추가 투여빈도가 높게 나타났다. 이는 프로타민 추가 투여 기준을 활성화응고시간이 130초 미만이라도 수술 소견상 주관적으로 혈액응고장애가 있다고 생각되면 투여할 수 있도록 한데서 상당부분 기인할 것이라고 생각된다.

본 연구에서 입증된 바와 같이 심폐바이패스 운용중 활성화응고시간의 점진적인 상승은 잘 알려진 사실이며 이는 저체온 및 혈액희석에 의해 혈액응고인자들의 활성화도가 떨어지기 때문에 나타나는 현상이다<sup>10,11</sup>. 최근 이러한 활성화응고시간 측정의 문제점을 보완한 고용량 트롬보플라스틴 시간이나 고용량 트롬빈 시간등이 이러한 활성화응고시간의 증가뿐 아니라 아프로티닌을 사용할 때의 문제점도 해결할수 있는 방법으로 주목받고 있다<sup>10</sup>.

심폐바이패스시 일정 정도 이상의 헤파린 투여에도 불구하고 원하는 활성화응고시간 연장이 일어나지 않는 헤파린 저항 현상은 그 기준을 어떻게 정하는냐에 따라 다양한 빈도를 보일 수 있다. 본 연구에서는 성인에서만 2례(4%)가 관찰되었는데 이는 외국 문헌 보고<sup>12</sup>와 비교하여 볼 때 비록 그 연구에서는 헤파린저항에 대한 정의가 보다 광범위 했었다는(ACT > 480초, 총 헤파린 투여량 > 500 unit/kg) 점을 감안한다 하더라도 매우 낮은 빈도이다. 헤파린 저항은 주로 수술전 헤파린에 노출되었던 경력을 가진 환자에게 흔히 나타나며<sup>12</sup>, 수술전 isosorbide dinitrate, nitroglycerin 등 nitrate제제를 사용하였을 때 나타날 수 있다고 하나<sup>13,14</sup> 최근의 보고들에서는 체외순환에 사용되는 정도의 고용량에서는 수술전 nitrate제제가 헤파린 저항을 유발시키지는 않는다고 한다<sup>15,16</sup>. 또한 헤파린 저항 환자에서 수술전 측정된 활성화응고시간이 유의하게 낮게 나타난다<sup>17</sup>는 보고와 수술전 활성화응고시간이 헤파린 저항을 예측할수 없다<sup>18</sup>는 보고가 모두 있어 헤파린 저항과 수술전 활성화응고시간과의 관계는 아직 논란의 여지가 있으며 본 연구에서도 관련성을 입증할수 없었다. 헤파린 유발성 혈소판 감소증은 본 연구에서 성인 2례(4%), 소아 1례(3.3%)의 빈도를 보여 외국 문헌 보고와 유사한 빈도를 나타내었다<sup>19</sup>. 그러나 헤파린 유발성 혈소판 감소증 환자에서 흔히 동반되는 혈전 형성으로 인한 부작용<sup>20</sup>은 관찰되지 않았고 총 3례의 환자중 수술전 전신 헤파린투

여를 시행하였던 환자는 1례로 수술전 헤파린 투여가 헤파린 유발성 혈소판 감소증을 유발한다는 증거도 찾을수 없었다. 헤파린 유발성 혈소판 감소증은 제 I형과 제 II형으로 나뉘는데<sup>20</sup> 제 I형은 헤파린 투여후 처음 며칠만에 나타나고 혈소판 수가 100,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 떨어지는 경우가 거의 없으며 헤파린을 중단하지 않아도 정상 수치로 돌아올뿐 아니라 환자의 증상도 전혀 없다. 이에 반해 제 II형은 헤파린 투여후 4~14일이 지나서 나타나며 혈소판 수가 60,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 떨어지는 경우가 많고 헤파린을 중단하지 않으면 혈소판 수가 정상으로 돌아오지 않으며 많은 수의 환자에서 혈전 전색증을 나타낸다. 헤파린 유발성 혈소판 감소증의 빈도는 Schmitt등<sup>13</sup>에 의하면 1~3%를 보이는 것으로 되어있고 본 연구에서도 비슷한 빈도를 보였으나 혈전 전색증이 병발한 경우는 없었다.

아프로티닌은 소의 폐에서 추출된 비 특이적인 serine protease inhibitor로서 1987년 체외순환을 이용하는 개심술후 출혈량을 줄인다는 보고<sup>5</sup>가 있는 뒤 주로 관막재치환술이나 관상동맥 재수술등의 분야에서 주로 사용되어 왔다. 아프로티닌이 수술후 출혈량을 줄이는 기전은 혈소판의 adhesive receptor인 Gp Ib를 보호하여 심폐바이패스중 혈소판 손상을 줄여 수술후 기능 혈소판 수를 유지하는 것으로 설명이 되고 있으며 따라서 심폐기 가동 초기에 그 역할을 대부분 수행하는 것으로 알려지고 있다<sup>4,6</sup>. 한편 수술 도중 아프로티닌을 사용한 환자들에 있어 심폐기 가동중 측정된 활성화응고시간이유의하게 증가한다<sup>7,8</sup>는 사실이 알려지고 ACT 측정시 사용하는 활성물질(celite 또는 kaolin)에 따라 활성화응고시간이 다르게 나타난다는 보고<sup>7</sup>가 있는 후부터 체외순환을 사용하는 개심술 환자에서 셀라이트 활성 ACT와 카올린 활성 ACT 중 어떤 값이 심폐기 가동중 항 응고 효과를 정확하게 반영 하는가에 대한 논란이 계속되어 왔다. 이전까지의 논의는 주로 카올린 활성 ACT는 셀라이트 활성에 비하여 헤파린 농도와 관련이 적고 카올린 활성 ACT가 아프로티닌을 사용하지 않은 환자의 셀라이트 활성 ACT와 비슷한 값을 갖는다는 것을 근거로 카올린 활성 ACT가 아프로티닌 투여 환자에 있어서 심폐기 가동중 항응고 효과를 보다 정확하게 반영한다는 입장이었으나 1995년 Dietrich 등<sup>8</sup>이 트롬빈 활성의 표식자(marker)들이 고용량 아프로티닌 투여 환자에서 적게 나타난다는 점과 카올린이 아프로티닌을 흡착해서 아프로티닌의 항응고 효과를 저해한다는 점을 밝혀 이론이 있는 상태다. 그리고 본 연구에서 저용량 아프로티닌을 사용한 군과 사용하지 않은 군 사이에 헤파린 추가 투여의 빈도에 있어서 차이가 없었는데, 이 것이 고용량에 비해 저용량 아프로티닌의 항응고 효과 차이를 뜻하는지에 대해서는 조사 집단의 크기가 충분치 못하여 향후 이에 대한 추가 연구가 필요

하다 하겠다.

## 결 론

헤파린 고정 용량법에 의한 심폐바이패스 항응고 요법에 관해 전향적인 연구를 수행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수술전 활성화응고시간은 환자의 나이, 성별, 체중, 체표면적 및, 질환 분포와 관련이 없었다.
2. 고정 용량법으로 최초 투여후 헤파린은 10~20%, 프로타민은 18~33%의 환자에서 추가 투여가 필요하였다.
3. 심폐바이패스 중 활성화응고시간은 저체온, 혈 희석에 의하여 증가 하였다.
4. 저용량 아프로티닌 사용 환자에 있어 셀라이트 활성화 ACT가 카올린 활성화 ACT에 비하여 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 검정되지 못하였다. 한편 저용량 아프로티닌 사용 환자에서 아프로티닌의 항응고 효과를 규명하기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

## 참 고 문 헌

1. 서충현, 남충희, 김병열, 유병하, 이정호, 유희성. 개심술시 activated clotting time을 이용한 heparin 투여 조절에 관한 임상적 고찰. 대흉외지 1983;16:281-8.
2. 변형섭, 오봉석, 김상형, 이동준. 체외순환 시간의 경과에 따른 heparin과 protamine의 적정량에 관한 연구. 대흉외지 1988;21:203-10.
3. 원용순, 노준량. 체외순환중 용량 반응곡선을 이용한 헤파린과 프로타민 투여량 결정. 대흉외지 1991;24:253-60.
4. Lavee J, Rviv Z, Smolinsky A, et al. Platelet protection by low-dose aprotinin in cardiopulmonary bypass: electron microscopic study. Ann Thorac Surg 1993;55:114-9.
5. Despotis GD, Joist JH, Joiner-Maier D, et al. Effect of aprotinin on activated clotting time, whole blood and plasma heparin measurements. Ann Thorac Surg 1995;59:106-11.
6. Tabuchi N, Njo TL, Tigchelaar I, Huyzen RJ, Boonstra PW, van Oeveren W. Monitoring of anticoagulation in aprotinin-treated patients during heart operation. Ann Thorac Surg 1994;58:774-7.
7. Feindt P, Seyfert UT, Volkmer I, Straub U, Gams E. Celite and kaolin produce differing activated clotting times during cardiopulmonary bypass under aprotinin therapy. Thorac Cardiovasc Surgeon 1994;42:218-21.

8. Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, Jochum M, Braun SL, Richter JA. Influence of high-dose aprotinin on anticoagulation, heparin requirement, and celite and kaolin-activated clotting time in heparin pretreated patients undergoing open-heart surgery. Anesthesiology 1995;83:679-90.
9. Wright SJ, Murray WB, Hampton WA, Hargovan H. Calculating the protamine-heparin reversal ratio: a pilot study investigating a new method. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7:416-21.
10. Levy JH, Cormack JG, Morales A. Heparin neutralization by recombinant platelet factor 4 and protamine. Anesth Analg 1995;81:35-7.
11. Wang JS, Lin CY, Karp RB. Comparison of high-dose thrombin time with activated clotting time for monitoring of anticoagulant effects of heparin in cardiac surgical patients. Anesth Analg 1994;79:9-13.
12. Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL. Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. Ann Thorac Surg 1994;57:1211-6.
13. Habbab MA, Haft II. Heparin resistance induced by intravenous nitroglycerin. Arch Intern Med 1987;147:857-60.
14. Becker RC, Corrao JM, Bovill EG et al. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. Am Heart J 1990;119:1254-61.
15. Berk SI, Grunwald A, Pal S, Bodenheimer MM. Effect of intravenous nitroglycerin on heparin dosage requirements in coronary artery disease. Am J Cardiol 1993;72:393-6.
16. Muikku O. Isosorbide dinitrate does not interfere with heparin anticoagulation: a placebo-controlled comparison with nitroglycerin in patients scheduled for coronary artery surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1994;38:583-6.
17. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass: the role of heparin pretreatment. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;85:346-53.
18. Cloyd GM, D'Ambra MN, Akins CW. Diminished anticoagulant response to heparin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:535-8.
19. DeAnda Jr A, Coutre SE, Moon MR et al. Pilot study of the efficacy of a thrombin inhibitor for use during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1994;58:344-50.
20. Chong BH. Annotation; heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 1995;89:431-9.

**=국문초록=**

**배경:** 심폐바이패스에 의한 개심술시 적절한 항응고요법은 수술 관련 혈액응고장애를 최소화한다는 점에서 중요하다. 심폐바이패스시 헤파린 및 프로타민 투여량을 결정하는데에는 활성화응고시간을 이용한 고정용량법이 용량반응 곡선을 이용한 방법과 함께 보편적으로 사용되고 있다. **대상 및 방법:** 저자들은 고정용량법에 대한 전향적 연구를 통해 고정용량 투여후 헤파린 및 프로타민의 추가 투여 빈도, 헤파린 저항및 헤파린 유발성 혈소판감소증 빈도, 심폐바이패스시 활성화응고시간 변화 양상, 그리고 아프로티닌 사용시 활성화응고시간 변화등을 분석하였다. 심폐바이패스 시작전 헤파린 300 unit/kg를 투여하고 5분후 그리고 심폐바이패스 시작후 10분, 30분, 60분(이후 30분 간격)의 활성화응고시간을 측정하여 400초 이하인 경우 100 unit/kg 헤파린을 추가 투여하였다. 프로타민 중화는 사용 헤파린 100 unit당 1 mg을 투여한후 30분에 측정한 활성화응고시간이 130초 이상 또는 130초 미만이라도 명백한 응고장애가 있을 경우 0.5mg/kg 추가 투여하였다.

**결과:** 서울대병원에서 개심술을 받은 환자중 80명(성인 50명, 소아 30명)을 대상으로 하였다. 수술전 활성화응고시간은 성인에서  $114.3 \pm 19.3$ 초, 소아에서  $119.5 \pm 18.2$ 초로 나이, 체중, 체표면적 및 성별에 따른 유의한 차이는 발견되지 않았다. 과거 개심술 병력도 수술전 활성화응고시간에 영향이 없었다. 고정용량법 투여후 헤파린 추가 투여가 필요하였던 경우는 성인 환자 10례(20%), 소아 환자 3례(10%)였다. 프로타민 추가투여가 필요하였던 경우는 성인에서 9례(18%), 소아에서 10례(33%)였다. 심폐바이패스 시간과 프로타민 추가 투여 사이에는 상관관계를 찾을수 없었다. 헤파린저항을 보였던 경우는 성인에서만 2명(4%)이었고 소아는 없었다. 헤파린 유발성 혈소판감소증은 성인에서 2례(4%), 소아에서 1례(3.3%) 관찰되었다. 심폐바이패스 운용중 활성화응고시간은 시간경과에 따라 길어지는 양상을 보였다. 성인환자에서 저용량 아프로티닌이 12례(24%)에서 사용되었는데, 이들에서는 심폐바이패스중 활성화응고시간(celite를 활성물질로 사용)이 비사용군에 비해 높았고, 활성 물질로 kaolin을 사용했을 때의 활성화응고시간은 celite ACT에 비하여 낮게 나타났다.

**결론:** 결론적으로 헤파린 및 프로타민 고정 용량 투여법은 큰 문제 없이 운용될 수있으나 추가 용량 투여 빈도의 측면에서는 만족할만한 수준은 되지 못하였다.

- 중심단어:**
1. 헤파린
  2. 프로타민
  3. 활성화응고시간
  4. 심폐바이패스