

개심술에서 Aprotinin이 heparin 사용량 및 ACT에 미치는 영향

이 현 우* · 이 재 웅* · 박 철 현* · 박 국 양*

=Abstract=

The Effects of Aprotinin on ACT and the Total Amount of Heparin for Open Heart Surgery

Hyun-Woo Lee, M.D.*, Jae-Woong Lee, M.D.*, Chul-Hyun Park, M.D.*, Kook-Yang Park, M.D.*

Background: Aprotinin, which is a nonspecific serine protease inhibitor, has an antiinflammatory and thrombogenic effect. However, it has an antithrombogenic effect during the cardiopulmonary bypass. This study was performed to evaluate the effects of aprotinin on the activated clotting time(ACT) and the total amount of the heparin used during the cardiopulmonary bypass. **Material and Method:** From December 1998 to November 1999, 82 consecutive patients electively underwent open heart surgery at Gachon medical school. The patients were older than 18 years. Eighty two patients were classified into a control group(group C, n=36) and a aprotinin-treated group(group A, n=46). Body weight, height, body surface area(BSA), pump time(PT), aortic cross clamping time(ACCT), and body temperature(BT) were determined. Total amount of heparin and protamine during the CPB were also measured. ACT was determined before heparin administration, at 20, 40 and 60 minutes after heparin administration, and after protamine administration. **Result:** No significant differences were noted in either group in body weight, height, BSA, BT, and the total amount of heparin and protamine. Group A demonstrated a significant(p <0.05) increase in age, PT, ACCT, and ACT at 20, 40, and 60 minutes after heparin administration. **Conclusion:** In summary, the use of aprotinin prime resulted in an increase in ACT. The total amount of heparin in aprotinin-treated patient was similar to that of the control group in spite of having the prolonged pump time. Therefore aprotinin may reduce the requirement of heparin.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:560-4)

Key words : 1. Aprotinin
2. Activated clotting time
3. Heparin

*가천의과대학교 부속 길병원 심장센터 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Center, Gil Hospital, Gachon Medical School

논문접수일 : 2000년 3월 22일 심사통과일 : 2000년 6월 27일

책임저자 : 이현우(405-760) 인천광역시 남동구 구월동 1198번지, 가천의과대학부속 길병원 심장센터 흉부외과. (Tel) 032-460-3645,

(Fax) 032-460-3117, E-mail: LJH@Ghil.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

개심술에서 헤파린에 의해 발생하는 출혈성 경향은 antithrombin III에 대한 영향과 혈소판 기능저하 및 섬유소 용해계(fibrinolytic system)의 활성화에 의하며 이러한 작용은 헤파린의 용량에 비례한다^{1~4}. 헤파린 사용량을 줄인 경우에 출혈량과 수혈의 필요량이 감소했다^{2,4,5}. 헤파린의 항응고 효과는 ACT를 이용하여 평가하는데 심폐기 사용 시에는 480초 이상이 안정적이라고 되어 있으나 최근에 들어와서 300초 이상에서도 별다른 합병증이 없었다는 보고들이 있다^{5~8}.

아프로티닌은 nonspecific serine protease inhibitor로 개심술에서 알려진 효과는 크게 항염 효과와 응고효과 항진이다^{9~12}. 그러나 심폐기사용 중에서는 아프로티닌의 항트롬빈 효과에 의하여 ACT를 증가시키고 헤파린의 응고시간을 증가시킨다^{12~16}.

아프로티닌이 헤파린사용량을 줄여 줄 수 있을 정도로 ACT를 증가시켜 준다면 헤파린에 의한 부작용을 줄여 줄 수 있을 것이다. 본 연구는 아프로티닌을 사용한 군과 사용하지 않은 군간의 헤파린사용량과 ACT의 차이를 알아보기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 12월 1일부터 1999년 11월 30일까지 본원에서 개심술을 받은 환자중 연령이 18세 이상인 82명을 대상으로 연구하였다. 환자들은 아프로티닌을 사용한 군(Group A)과 사용하지 않은 군(Group C)으로 나누어 연구하였다.

수술은 모두 정중흉골절개를 통하여 시행하였으며, 모든 수술은 Roller pump(Sarns 8,000)를 이용하였다. 아프로티닌의 적응증은 술 전에 아스피린(aspirin)을 사용하였거나 수술 시간이 길 것이라고 예상되는 환자들이었다. 아프로티닌은 모든 환자에서 똑 같이 prime에 100만 유닛을 섞어 주었다.

헤파린은 모든 환자에게 300 IU(3 mg)/kg을 공급하였으며 아프로티닌은 체중에 관계없이 prime에 100만 unit를 섞어 주었다. 아프로티닌 공급 유무에 관계없이 ACT는 480초 이상으로 유지하였으며 480초 미만인 경우에는 헤파린 100 IU(1 mg)/kg을 추가로 공급하였다. 프로타민 공급량은 초 회 헤파린양 100 IU(1 mg)당 1.3 mg으로 하였다.

모든 환자에서 수술 전 체중, 신장, 체표면적, pump time, ACC time, ACT, 전체 헤파린 및 프로타민 사용 양 등을 조사하였다. ACT는 Celite tube와 Hemochron 400(International techmidyne Co. USA)을 이용하여 측정하였으며, 측정 시기는 헤파린 공급 전, 공급 후 20분, 40분, 60분과 프로타민 공급 후 20분 등이었다. 또한 ACT 변화 정도를 알아보기 위하여

Table 1. Patient Data

Characteristics	Group A	Group C	p Value
Total number	46	35	
M:F	23:23	14:21	
Age(year)	54 ± 17	44 ± 16	<0.05
Body weight(kg)	59 ± 9	56 ± 12	NS
Height(cm)	161 ± 11	158 ± 12	NS
BSA(m ²)	1.62 ± 0.16	1.57 ± 0.22	NS
Pump time(min)	160 ± 63	115 ± 52	<0.05
ACC time(min)	95 ± 37	73 ± 35	<0.05
Body temperature(°C)	27 ± 3	29 ± 2	NS

Group A; The patients who used the aprotinin, Group C; The patients who did not use the aprotinin. M; Male, F; Female, BSA; Body surface area, ACC; Aortic cross clamping, NS; p> 0.05

헤파린 공급 전과 공급 후 20분, 공급 후 40분과 20분 사이의 차이를 조사하였다.

측정한 수치는 평균±표준편차로 표시하였으며 A군과 C군간의 비교는 student t-test를 사용하였으며, p값이 0.05 이하일 때 유의한 상관관계가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

총 대상환자는 81명으로 남·녀 비율은 37:44였다. 연구대상환자들의 군별 특징에서는 연령, 펌프시간 및 대동맥차단 시간에서 모두 A군에서 증가된 소견을 보였으며(p<0.05), 체중, 체표면적, 신장, 수술 중 최저 체온 등은 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

A군에서 시행한 수술은 주로 관상동맥우회술, 승모판막대치술, 대동맥수술 등이었으며, C군에서는 심방중격결손 봉합, 관상동맥우회술, 승모판막대치술 등이 주류를 이루었다(Table 2).

헤파린 공급 후 20분(607±226, 525±169초), 40분(889±315, 546±103초), 60분(748±310, 472±115초)에 측정된 ACT는 모두 A군에서 증가된 소견을 보였으며(p<0.05)(Table 3). 헤파린 공급 전과 프로타민 공급 후의 ACT는 두 군에서 차이가 없었다(p<0.05). 헤파린 공급 전과 공급 후 20분에 측정된 ACT 차이는 A군에서 증가된 소견을 보였으며(p<0.05), 헤파린 공급 후 40분과 20분에 측정된 ACT의 차이 또한 A군에서 증가된 소견을 보였으며(p<0.05)(Table 4). 두 군간의 총 헤파린

Table 2. Type of Procedures in the A and C group

Procedure	Group A	Group C
ASD closure	0	8
AVR	1	3
CABG	18	5
MVR	9	5
MVP	3	3
DVR	2	5
HT	1	1
HLT	1	0
Aorta	9	0
기타	2*	5**
Total	46	35

Group A; The patients who used the aprotinin, Group C; The patients who did not use the aprotinin, ASD; Atrial septal defect, AVR; Aortic valve replacement, CABG; Coronary artery bypass graft, MVR; Mitral valve replacement, MVP; Mitral valvuloplasty, DVR; Aortic and mitral valve replacement, HT; Heart transplantation, HLT; Heart-lung transplantation, Aorta; Aortic dissection-Graft interposition.

및 프로타민 사용 양에는 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 아프로티닌은 헤파린 사용 양을 의미 있게 줄여 주고 또한 ACT를 증가시켜 주기 때문에 추가적인 헤파린 감량이 가능할 수 있음을 보여주고 있다.

심폐기 사용 중에 필요한 항응고 작용은 헤파린에 의하여 주로 이루어진다. 헤파린의 기능은 그 자체로서 항응고 효과를 갖는 것이 아니라 항트롬빈(antithrombin)을 트롬빈(thrombin)에 결합시켜 트롬빈을 불활성화 시킴으로서 항응고 효과를 발휘한다.

이렇게 사용하는 헤파린의 단점으로 알려진 것은 염증 유발과 혈소판 기능저하이다¹⁻³⁾. 혈 중에 존재하는 헤파린은 중요한 과립구(granulocyte)의 agonist이며 보체계 활성화(complement activation)을 자극한다³⁾. 심폐기를 사용한 수술에서 헤파린 양을 줄인 경우 수술 후 출혈 양을 의미 있게 줄일 수 있었다¹⁷⁾. 헤파린 양을 줄이면 출혈 양을 줄일 수 있는데 이것은 헤파린 자체가 혈소판의 기능을 저하시키고, 필요한 프로타민 양을 줄여 줄 수 있어서 헤파린-프로타민 반응을 감

Table 3. Changes of ACT

ACT change	Group A	Group C	p Value
ACT-0	129 ± 34	126 ± 34	NS
ACT-1	607 ± 226	525 ± 169	<0.05
ACT-2	889 ± 315	546 ± 103	<0.05
ACT-3	748 ± 310	472 ± 115	<0.05
ACT-4	130 ± 19	127 ± 14	NS

ACT; Activated clotting time, Group A; The patients who used the aprotinin, Group C; The patients who did not use the aprotinin, ACT-0; Activated clotting time before heparin administration, ACT-1; Activated clotting time 20 minutes after heparin administration, ACT-2; Activated clotting time 40 minutes after heparin administration, ACT-3; Activated clotting time 60 minutes after heparin administration, ACT-4; Activated clotting time 20 minutes after protamine administration, NS; p> 0.05.

Table 4. Degree of ACT Change and Total Dose of Heparin and Protamin Used

	Group A	Group C	p Value
(ACT-1) - (ACT-0)(min)	478 ± 331	126 ± 34	<0.05
(ACT-2) - (ACT-1)(min)	282 ± 265	21 ± 197	<0.05
Heparin(mg)	212 ± 50	209 ± 69	NS
Protamin(mg)	233 ± 39	219 ± 49	NS

ACT-0; Activated clotting time before heparin administration, ACT-1; Activated clotting time 20 minutes after heparin administration, ACT-2; Activated clotting time 40 minutes after heparin administration, NS; p> 0.05

소시켜 주고, 섬유소 용해(fibrinolysis)를 줄여 주기 때문이다^{17,18)}.

기존에는 대부분 심폐기 사용 중의 헤파린의 항응고 효과는 ACT를 이용하여 측정한다. ACT 측정 방법은 contact system activator에 따라 다른데 Kaolin을 사용하는 Hemotec 방법과 Celite를 사용하는 Hemochron방법이 있다. 심폐기 사용에 최적인 ACT는 알려져 있지 않은 상태에서 400~480초 사이를 가장 많이 사용하고 있다. 그러나 심폐기 사용 중에서의 ACT는 진정으로 혈 중 헤파린 농도를 반영하지 못한다^{1,19)}. 즉 ACT는 헤파린의 항응고 효과를 정확히 반영하지 못한다. 이러한 이유는 ACT가 저 체온, 혈액 희석(hemodilution), 다른 항응고 약제, 혈소판기능에 영향을 받기 때문이다^{1,13,19)}. 따라서 심폐기 동안 주위의 조건들에 영향을 덜 받

으면서 헤파린의 항응고 효과를 측정하는 방법들에 대하여 연구가 진행되고 있다. 현재 이러한 방법들 중에서 High-dose thrombin time(HiTT), whole blood heparin measurement 등이 있다.

또한 현재까지 ACT는 480초 이상을 유지하는 것이 일반적이나 300초 이상에서도 혈전형성에 의한 합병증이 발생하지 않았다는 보고가 있다⁵⁾.

아프로티닌은 소의 폐(bovine lung)에서 추출한 nonspecific serine protease inhibitor로서 심폐기 사용 중에는 처음으로 plasmin-induced complement activation 억제제를 위하여 사용하였다¹⁵⁾. 알려진 아프로티닌의 효과는 1) 호중구 과립감소(neutrophil degranulation)를 억제하여 2차적인 호중구 탄력소 용해효소 분비(neutrophil elastinase release)를 억제하여 호중구 활성화(neutrophil activation)를 억제하고, 2) 플라스민(plasmin)을 억제하여 항섬유소 용해 효과(antifibrinolytic effect)를 나타내고, 3) 활성화된 C 단백질(activated protein C)을 억제하여 혈전증(thrombosis)을 유발시키고, 4) 섬유소 합성(fibrin formation) 항진시키고, 5) proinflammatory cytokine인 tumor necrosis factor- α , interleukin(IL)-1, 6의 형성 억제 등이 다^{10,11)}. 또한 아프로티닌은 심근보호 효과를 갖고 있다. 아프로티닌의 심근보호 효과는 수술 후 심근효소 troponin T와 CK-MB의 감소, c-AMP와 ATP content의 증가, oxygen free radical의 감소 등으로 알 수 있다⁹⁾.

심폐기 동안 아프로티닌은 트롬빈(thrombin)형성을 억제하는 효과를 갖고 있다^{12~14,16,20)}. 이러한 효과는 아프로티닌이 contact phase activation을 억제하기 때문이다. 이러한 아프로티닌의 억제기능은 헤파린의 항응고 작용을 강화시켜 ACT를 400초 이상 유지하는데 헤파린 용량을 20%정도 줄일 수 있었다. 또한 아프로티닌 치료 환자에서는 헤파린 농도가 낮음에도 불구하고 응고 활성화 지표(coagulation activation marker)인 TAT(Thrombin-antithrombin) complex, fibrin monomer, antiplasmin-plasmin complex 등이 감소했다¹⁴⁾.

심폐기 사용 중에 아프로티닌의 항응고 효과 정도에 대한 측정에는 celite를 이용하여 측정한 ACT(CACT)가 믿을 만하고 의미 있게 증가하는 소견을 보였다^{13,16)}. 본 연구에서도 심폐기 사용 시간을 감안해 볼 때 아프로티닌 사용 군이 적은 용량의 헤파린을 사용하고도 ACT를 높게 유지할 수 있었다.

결 론

본 연구는 아프로티닌을 사용한 군과 사용하지 않은 군간의 헤파린 사용 양 및 ACT의 차이를 알아보기 위하여 시행하였다.

A군에서 C군에 비하여 심폐기 사용 시간은 길었으나 헤파

린 사용량은 차이가 없었다. 또한 헤파린 투여 후 시간대 별로 측정된 ACT는 모두 A군에서 길었다.

결론적으로 아프로티닌은 본 연구에서 심폐기 사용 시간을 고려하면 헤파린 사용 양을 의미 있게 줄여 줄 수 있을 것으로 생각되며 또한 ACT를 증가시켜 주기 때문에 추가적인 헤파린 감량이 가능할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Khuri SF, Valeri R, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and influences fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008-14.
2. McCarthy PM, Yared JPP, Foster RC, et al. A prospective randomized trial of Duraflo II heparin-coated circuits in cardiac reoperation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1268-73.
3. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, et al. High and low heparin dose with heparin-coated cardiopulmonary bypass: Activation of complement and granulocytes. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1755-61.
4. Ovrum E, Hølen EA, Tangen G, et al. Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic effects. *Ann Thorac Surg* 1995;60:365-71.
5. Aldea GS, Doursounian M, O'Gara P, Treanor P, et al. Heparin-bonded circuits with a reduced anticoagulation protocol in primary CABG: A prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1996;62:410-8.
6. Yong JA, Kisher CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978;26:231-40.
7. Cardoso PFG, Yamazaki F, Keshavjee S, et al. A reevaluation of heparin requirements for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:153-60.
8. Von Segesser LK, Weiss BK, Pasic M, et al. Risk and benefits of low systemic heparinization during open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1994;58:391-8.
9. Wippermann CF, Schmid FX, Eberle B, et al. Reduced inotropic support after aprotinin therapy during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1999;67:173-6.
10. Alonso A, Whitten CW, Hill GE. Pump prime only aprotinin inhibits cardiopulmonary bypass-induced neutrophil CD11b up-regulation. *Ann Thorac Surg* 1999;67:392-5.
11. Hill GE, Diego RP, Stammers AH, et al. Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1998;65:66-9.
12. Spanier TB, Chen JM, Mancini DM, et al. Cardiac transplantation in a patient with protein C deficiency. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1078-80.
13. Despotis GJ, Joist JH. Anticoagulation and anticoagulation reversal with cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999 Aug;

- 13(4 Suppl):18-29; discussion 36-7.
14. Dietrich W. *Reducing thrombin formation during cardiopulmonary bypass: is there a benefit of the additional anticoagulant action of aprotinin.* J Cardiovasc Pharmacol 1996;27 Suppl 1:S50-7.
 15. Westaby S. *Aprotinin in perspective.* Ann Thorac Surg 1993;55(4):1033-41.
 16. Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, et al. *Influence of high-dose aprotinin on anticoagulation, heparin requirement, and celite- and kaolin-activated clotting time in heparin-pretreated patients undergoing open-heart surgery. A double-blind, placebo-controlled study.* Anesthesiology 1995;83(4):679-89; discussion 29A-30A.
 17. Ovrum E, Holen EA, Tangen G, Rindar MAL. *Heparinized cardiopulmonary bypass and full heparin dose marginally improve clinical performance.* Ann Thorac Surg 1996;62:1128-33.
 18. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. *Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1995;60:1008-14.
 19. Despotis GJ, Joist H, 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.
 20. Speekenbrink RGH, Bertina RM, Espana F, et al. *Activation of the protein C system during cardiopulmonary bypass with and without aprotinin.* Ann Thorac Surg 1998;66:1998-2002.

=국문초록=

배경: 아프로티닌(Aprotinin)은 nonspecific serine protease inhibitor로 개심술에서 항염효과와 혈액 응고효과를 갖고있다. 또한 아프로티닌은 심폐기 작동 중에는 항트롬빈(antithrombin) 효과가 있다. 본 연구는 아프로티닌이 헤파린(heparin)사용 양 및 ACT(activated clotting time)에 어떠한 영향을 미치는 가를 알아보기 위하여 시행하였다. **대상 및 방법:** 1998년 12월 1일부터 1999년 11월 30일까지 본원에서 개심술을 받은 환자 중 연령이 18세 이상인 82명을 대상으로 연구하였다. 환자들은 아프로티닌을 사용한 군(Group A)과 사용하지 않은 군(Group C)으로 나누어 연구하였다. 모든 환자에서 수술 전 체중, 신장, 체표면적, pump time, ACC time 등을 조사하였다. ACT의 측정 시기는 헤파린 공급 전, 공급 후 20분, 40분, 60분과 프로타민 공급 후 20분 등이었다. 또한 ACT 변화 정도를 알아보기 위하여 헤파린 공급 전과 공급 후 20분, 공급 후 40분과 20분 사이의 차이를 조사하였다. **결과:** 연구 대상 환자들의 군별 특징에서는 연령, 펌프시간 및 대동맥차단 시간에서 모두 A군에서 증가된 소견을 보였다($p < 0.05$). 헤파린 공급 전과 프로타민 공급 후의 ACT는 두 군에서 차이가 없었으며 헤파린 공급 후 20분($607 \pm 226, 525 \pm 169$ 초), 40분($889 \pm 315, 546 \pm 103$ 초), 60분($748 \pm 310, 472 \pm 115$ 초)에 측정된 ACT는 모두 A군에서 증가된 소견을 보였다($p < 0.05$). 헤파린 공급 전과 공급 후 20분 사이의 ACT 차이는 A군에서 증가된 소견을 보였고($p < 0.05$), 헤파린 공급 후 40분과 20분 사이의 ACT의 차이 또한 A군에서 증가된 소견을 보였고($p < 0.05$). 두 군간의 총 헤파린 및 프로타민 사용 양에는 차이가 없었다($p > 0.05$). **결론:** 결론적으로 아프로티닌은 본 연구에서 CPB time을 고려해 볼 때 헤파린사용 양을 의미 있게 줄여 줄 수 있을 것으로 생각되며 또한 ACT를 증가시켜 주기 때문에 추가적인 헤파린 감량이 가능할 것으로 생각된다.