

## 心臟瓣膜置換후 Ticlopidine 과 Aspirin의 血栓防止 效果

金光澤\* · 金學濟\* · 金炯默\*

— Abstract —

### Prevention of thromboembolism with Ticlopidine and Aspirin after Cardiac Valve Replacement

K.T. Kim, M.D.\*, H.J. Kim, M.D.\*, and H.M. Kim, M.D.\*

Prevention of thromboembolism after prosthetic cardiac valve replacement is essential for the patients. About 90% of patients are free of major and minor thromboembolic complications 5 year after replacement of cardiac valves with prosthetic devices when they are under control of anticoagulant therapy.

Ticlopidine is a drug that alter platelet function to have an antithrombotic effect. It is an antiaggregating agent which inhibits primary platelet aggregation induced by ADP and increases the production of prostaglandin D<sub>2</sub>. Aspirin in small doses inhibits platelet synthesis of prostaglandins by irreversibly blocking the enzyme cyclo-oxygenase. Platelet secretion and aggregation are impaired with Ticlopidine and Aspirin.

The thromboembolic events of 54 patients who were treated with Ticlopidine and Aspirin after cardiac valve replacement were evaluated and compared with that of 79 patients who were treated with Warfarin and Aspirin after the same type of operation. The follow-up period ranged from 4 to 110 months (mean of 48 months).

There were 11 major thromboembolic episodes including three deaths in the warfarin group during mean follow-up period of 56 months. Two cases of CVA and one hemoarthrosis were noted due to overdose of Warfarin. In ticlopidine group, there was only one fatal thromboembolic episode three month after mitral valve replacement during mean follow-up period of 18 months. Two episodes of hypermenorrhea resulting anemia were noted in the ticlopidine group.

We measured the parameters of platelet function in aggregation curve of platelet with platelet aggregometer (Chrono-log Aggregometer, Model No. 430) Aggregation test was performed with three final concentrations of epinephrine in 10 uM/L, ADP in 5 uM/L and 10 uM/L. 28 patients with prosthetic cardiac valves and 35 healthy volunteers were subgrouped as follows to analyze the effect of antithrombotic drugs used.

Group I; 11 patients treated with 250-500 mg of Ticlopidine and 0.5gm of Aspirin as a daily single dose after cardiac valve replacement (14 St. Jude Medical and 1 Carpentier-Edwards, 9 patients with atrial fibrillation among them)

Group II; 10 patients treated with 3-5 mg of Warfarin and 0.75 gm of Aspirin daily to prolong prothrombin time around 20 seconds for more than 6 months and single Aspirin dose was maintained afterward

\* 高麗大學校 醫科大學 胸部外科學教室

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Korea University Medical College, Seoul, KOREA  
1986년 3월 13일 접수

as a life-long regimes (3 St. Jude Medical, 1 Hall-Kaster and 7 Carpentier-Edwards valve, 9 patients in atrial fibrillation).

Group III; 7 patients who quit anticoagulant treatment (Warfarin + Aspirin) 6-12 months after the regime as group II (3 St. Jude Medical, 1 Bjork-Shiley, 1 Hall-Kaster, 3 Carpentier-Edwards valve, 2 of them are with atrial fibrillation)

Group IV; 35 healthy volunteers (28 males and 7 females).

The following results were obtained.

1. The mean maximal platelet aggregability in Group I induced by 10 uM/L epinephrine was 15.6%, and 17.5 and 18.7% in BM in proportion to the induction by 5 and 10 uM/L ADP.
2. The mean maximal platelet aggregability in Group II induced by 10uM/L epinephrine was 16.5%, and 27.4 and 44.7% in BM in proportion to the induction by 5 and 10 uM/L ADP.
3. The mean maximal platelet aggregability in Group III induced by 10 uM/L epinephrine was 65%, and 56.5 and 51.8% in BM in proportion to the induction by 5 and 10 uM/L ADP.
4. The mean maximal platelet aggregability in the normal subjects induced by 10 uM/L epinephrine was 64%, and 65 and 69% in BM in proportion to the induction by 5 and 10 uM/L ADP.
5. Reversible change of platelet aggregation curve induced by 5 and 10 uM/L was noted all of the patients in Group I.

Conclusion: Ticlopidine is an antiaggregating agent which inhibits primary platelet aggregation induced by ADP, and increases the production of prostaglandin D<sub>2</sub>. Ticlopidine and Aspirin produced a significant inhibition of platelet in the presence of ADP and epinephrine in our study. According to our brief experience, 250 mg of Ticlopidine and low dose of Aspirin resulted synergistic superior effect to each drug alone in prevention of thromboembolism after prosthetic cardiac valve replacement.

## I. 첫 머리

人工心瓣膜置換 수술후 장기적인 치료의 효과를 유지하려면 판막치환후 발생할 수 있는 병발증의 예방, 치료가 중요하다. 인공판막치환후에 생기는 혈전증의 발생율은 1952년 Hufnagel valve<sup>1)</sup>의 성공적인 최초의 판막수술후 판막의 혈역학적면에서의 구조개선<sup>3,4)</sup>, 판막재질의 연구, 수술방법의 개선과 혈전 방지를 위한 항응고제 치료등의 효과로 초기에 경구용 항응제를 사용하지 않는 경우 50%의 혈색전증의<sup>13)</sup> 높은 발생율이최근 10% 미만으로 감소했으나 혈전증은 여전히 비교적 호발하는 위험한 병발증이다<sup>2,5,6)</sup>. 특히 거대한 심방, 심방의 세동, 저박출량을 갖는 환자와 기계판으로 치환받은 환자에서 장기적이며 효과적이고 출혈의 위험한 병발증을 방지하는 안전한 혈전 방지 치료가 연구되어야겠다. 본 교실에서는 1983년말부터 혈소판의 prostaglandin 대사에 작용하여 PGE<sub>1</sub> (prostaglandin E<sub>1</sub>)을 증가시키고 PGI<sub>2</sub> (prostacyclin)을 증가시켜 Thromboxane B<sub>2</sub>의 합성을 저하시키는 기전으로 강력히 혈소판의 응피를 억제하는 Ticlopidine<sup>8)</sup>과 Aspirin을 사용해서 판막치환수술후 혈전증을 예방한 54

명의 환자의 원격성적과 혈액검사에 응한 28예에서 혈소판응피 억제에 대한 혈소판 응피정도를 통상적인 항응고제 치료받는 환자와 투약이 중지된 환자에서 비교하여 혈전 발생기전에서 중요한 역할을 하는 혈소판의 기능억제정도를 측정 비교 분석하였다.

## II. 조사대상

본 연구의 대상은 1976년 9월부터 1985년 12월까지 9년 3개월동안에 본 교실에서 시행한 판막치환수술 환자 162예중 검사에 응한 28명을 혈전방지를 위한 항응고제의 사용에 따라서 3군으로 나눠 비교관찰하였다. 정상인군은 최근 14일 이내에 Aspirin, Dipyridamole과 같은 혈소판기능에 영향을 미치는 약을 사용하지 않고 전신질환이 없으며 혈중 Cholesterol이 200 mg% 이하인 건강인 35명을 대상으로 검사했다.

제 1군은 판막치환수술후 혈전방지제로 Ticlopidine을 250~500mg/일과 Aspirin 500mg/일 투약했던 환자중 11명으로(남자 8명, 여자 3명) 평균연령은 34세이다. 판막치환후 3개월에서 36개월 추적 조사했다(group I)(Table I). 제 2군은 수술후 Warfarin을 3~5mg/일과 Aspirin 0.75 gm/일 6개월정도 사

**Table 1. Age, Sex & Follow up Period of Sub Group**

	Group I Ticlopidine + Aspirin	Group II Warfarin + Aspirin	Group III No anti coagulant	Group IV Normal control
No. of patients	11	10	7	35
Age (yr)	28-50, 34	33-57, 43	31-35, 39	25-70, 70
M/F	8/3	1/9	5/2	31/4
Follow up (Month)	3-36	12-76	15-84	—

용후 현재 Aspirin 단독으로 평균 1.0 gm/일 투여하는 환자들이며 (남자 1명과 여자 9명) 10명을 조사했다. 평균연령은 43세이다. 수술후 12개월부터 76개월동안 추적 (평균 37개월) 했다 (group II). 제 3군은 판막치환수술후 초기 6개월간 1일 Warfarin 2~5mg과 Aspirin 0.5 gm~1.5 gm으로 치료후 항응고제 투약중단한 7명의 환자로 (남자 5명, 여자 2명), 평균연령 39세이며 15개월부터 84개월 추적관찰되었다 (group III) (Table I). group I (Ticlopidine + Aspirin) 환자에 사용된 판막은 인공판이 15개로 모두 St. Jude Medical 판이었고 조직판은 1개로 Carpentier-Edwards 판이다. 판막치환수술은 대동맥판치환 3예, 승모판치환 4예, 2개의 판막을 동시에 치환한 예가 4예이다. group II (Warfarin + Aspirin) 환자에서 시행된 판막수술은 승모판치환 8예, 대동맥판치환 1예, 2개의 판을 동시에 치환한 예가 1예 있다. 사용한 판막은 인공판이 4개로 St. Jude Medical 판 3개, Hall-Kaster 1개와 7개의 Carpentier Edwards 판이다. group III의 환자에서 승모판치환 4예, 대동맥판치환 2예, 2개의 판막을 동시에 치환한 예가 1예이며 사용된 인공판은 St. Jude Medical 판이 3개, Hall-Kaster 1개, Bjork-Shiely 판이 1개이며 3개의 Carpentier Edwards 판이다 (Table 2).

21개 3종류의 기계판이 사용되었고 그중 17개가 St. Jude Medical 판이다.

각 group 환자에 나타난 혈전증 발생의 호발인자는 group I에서 11예중 심방 세동이 9예, 수술시야에서 좌심방혈전이 발견된 것이 4예, 수술전 혈색전증이 2예 있었다. group II는 심방세동 9예, 좌심방혈전이 3예와 수술전 혈색전증이 1예 있었다. group III에는 2예에서 심방세동이 있었다. 각군의 대다수 환자에서 혈전증의 유발인자는 모두 높았다 (Table 3).

**Table 2. Valve Surgery & Valve Type**

Group (M/T)	No of Valve Case	Valve Surgery	Valve type	
			Mechanical	Tissue.
Group I (14/1)	3	AVR	SJM 3	—
	1	MVR	SJM 2	—
	3	MVR+TVR	SJM 6	—
Group II (4/7)	4	AVR+MVR	SJM 3	CE 1
	1	AVR	—	CE 1
	8	MVR	SJM 2	CE 6
Group III (5/3)	1	MVR+TVR	SJM, HK	—
	2	AVR	HK 1	CE 1
	4	MVR	SJM 3	CE 1
	1	AVR+MVR	BJ 1	CE 1

Legend: SJM; St. Jude Medical, CE; Carpentier Edwards, HK; Hall-Kaster BJ; Bjork-Shiely, M; Mechanical, T; Tissue.

**Table 3. Risk factor of thromboembolism**

	Group		
	I	II	III
Atrial Fibrillation	9/11 (81%)	9/10 (90%)	2/7 (28%)
Atrial Thrombus	4/11 (57%)	3/10 (30%)	0
Previous Embolism	2/11 (18%)	1/10 (10%)	0

### III. 혈소판 응괴력의 측정

혈소판 응괴측정기는 기본적으로 photo optical 기계를 기록계와 연결해서 過血小板血장과 貧血小板血장을

투과하는 빛의 정도를 비교 검사하는 것으로 혈장에 응집 촉진제를 첨가하면 다량의 血小板이 凝塊되면서 血管 혈장이 점차 맑아지는데 이때 통과하는 빛을 전기 신호로 증폭시켜 기록 측정한다.

### 1. 채혈 및 血管 혈장 分離

肘 血管 靜脈에서 plastic 注射器로 9 cc의 피를 뽑아 1 cc의 Dextrose-citrate 항응고제가 들어 있는 Silicon으로 피복된 시험관에 血小板이 손상을 줄이게 서서히 주입한다. 이것을 혼합시킨 후 분당 1200회전으로 5분간 원심분리하여 上層液을 추출하면 platelet rich plasma (P. R. P)를 얻을 수 있는데 이 過血小板 혈장에는 35만에서 50만 정도의 혈소판이 mm<sup>3</sup> 당 있었다. 貧血小板은 PRP를 얻고 남은 혈액을 분당 3000회전에서 10분간 원심분리해서 얻는데 platelet poor plasma (P.P.P)에는 혈소판이 거의 없다.

2. 凝塊 促進劑는 Sigma社 제품의 혈소판 응괴력 검사시약인 Epinephrine과 ADP를 사용했다. 凝塊測定器(Aggregometer)에 PRP와 PPP를 각각 450 μL씩 각각 다른 적은 시험관에 담아서 기계에 넣고 ADP 5 μM/L, ADP 10 μM/L, Epinephrine 10 μM/L의 최종 농도에서의 血管 혈장내 혈소판의 응괴현상을 기록한다.

3. 혈소판 응괴곡선의 분석은 4종류의 기준 척도와 응괴곡선의 모양으로 했다. 혈소판 응괴의 반응속도를 나타내는 척도는 처음 30초간의 투과율의 변화로 나타나는 傾斜度(slope)이며, 반응시간은 일차 응괴의 최대 변화까지의 시간으로 나타내는데 Reaction time, RT로 초로 표시했다. Bp, Bμ, B5 등은 응괴반응의 강도와 관계되는데 Bp는 1차 응괴가 최대로 나타났을 때, Bμ는 2차 응괴가 최대로 나타났을 때이다. B5는 시약 첨가후 5분이 지났을 때의 혈소판 응괴정도이다(Fig. 1).

### IV. 관찰 결과

ADP 5 μM/L의 응괴촉진시 각 group간의 응괴 반응에 대한 성적은 표 4와 같다. 응괴반응속도에 관한 S치는 1, 2, 3 각群에서 각각 12.3%/30 sec, 18.6%/30 sec, 25.2%/30 sec, 32%/30 sec였고, BP, BM의 응괴강도성적은 BP는 17.5%, 25.8%, 48.8%, 48.2%이고 BM치가 17.5%, 27.4%, 56.6%, 65.0

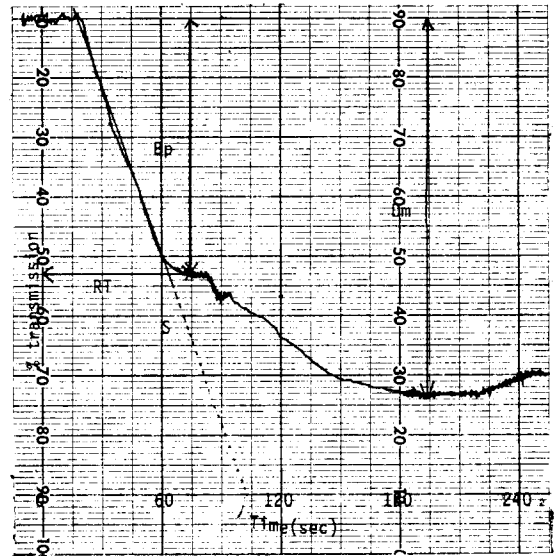


Fig. 1. Variable parameters used to measure platelet aggregation

S (slope): measured in percent transmission/30 sec from line through steepest portion of curve

RT (reaction time): interval from addition of the aggregating agent to the maximal change of primary curve

Bp: maximal change in light transmission of primary curve

Bm: maximal change in light transmission of the total curve

Table 4. Parameters of Platelet Aggregation (5μM/L ADP)

	Group			
	I	II	III	IV
Slope (%/sec)	12.3	18.6	25.2	32.0
R.T. (sec)	47.3	51.4	55.5	55.3
B.P. (%)	17.5	25.8	48.8	48.2
B.M. (%)	17.5	27.4	56.6	65.0
% Aggregation	21.8	34.3	70.1	81.2

으로 Ticlopidine과 Wafarin群에서 현저한 응괴속도와 強度의 감소를 나타냈다(Table 4).

10 μM, ADP에 대한 혈소판의 응괴반응은 표 5와 같다. S의 평균치는 각각 14.1%/30 sec, 26.8%/30 sec, 27.8%/30 sec, 32.0%/30 sec 이었고 BP는 18.7%, 40.0%, 48.8%, 49.0%였으며 BM은 각각 18.7%, 44.7%, 51.8%, 69.0%로 정상군과 투약중지군에 비해 Ticlopidine 투약군에서 매우 낮은 응

**Table 5.** Parameters of platelet aggregation (10uM/L ADP)

	Group			
	I	II	III	IV
Slope (%/sec)	14.1	26.8	27.8	32.0
R.T. (sec)	52.0	65.7	75.2	74.3
B.P. (%)	18.7	40.0	48.8	49.0
B.M. (%)	18.7	44.7	51.8	69.0
% Aggregation	23.3	55.8	64.7	86.0

**Table 6.** Parameters of Platelet Aggregation (10uM/L epinephrine)

	Group			
	I	II	III	IV
Slope (%/sec)	7.5	11.0	12.3	12.0
R.T. (sec)	41.0	42.8	78.4	86.0
B.P. (%)	10.8	13.3	36.5	25.4
B.M. (%)	15.6	16.5	65.0	69.0
% Aggregation	19.6	20.5	81.2	86.0

**Table 7.** Pattern of platelet aggregation curve (5uM/L ADP)

	Reversible	Irreversible
Group I	11/11 (100%)	0/11 (-)
Group II	10/10 (100%)	0/10 (-)
Group III	3/7 ( 42%)	4/7 (57%)
Group IV	13/35 ( 37%)	23/35 (63%)

집정도를 보인다. 5  $\mu$ M ADP에 비해 10  $\mu$ M에서 Warfarin + Aspirin 군의 변화는 약화되었다 (Table 5).

10  $\mu$ M epinephrine에 의한 각군의 성적은 표 6과 같다. 혈소판 응집속도 S는 평균 7.5%/30 sec, 11.0%/30 sec, 12.3%/30 sec, 12%/30 sec 이었고 BP는 10.8%, 13.3%, 36.5%, 25.4%이며 BM은 각각 15.6%, 16.5%, 65.0%, 69%였다. 각 척도에서 Group I에서 가장 낮은 혈소판 응피를 나타냈다.

혈소판 응피곡선 모양의 변화는 일차 응피가 일어난 후 재분열되어 원상태로 돌아가는 가역반응을 나타내는 경우와 비가역반응으로 나눌 수 있다. 5  $\mu$ M ADP에 의한 경우 1군과 2군에서 100%의 가역반응을 나타냈고 3군에서 42%, 4군에서 42%로 투약군에서 매

**Table 8.** Pattern of Platelet Aggregation Curve (10uM/L ADP)

	Reversible	Irreversible
Group I	11/11 (100%)	0/11 (-)
Group II	6/10 ( 60%)	0/10 (-)
Group III	2/7 ( 28%)	5/7 (72%)
Group IV	5/35 ( 14%)	30/35 (85%)

우 높은 발생율을 나타냈다.

10  $\mu$ M ADP 용액에서의 변화는 표 8에서 보는 바와 같다. 가역성 반응은 Ticlopidine 군에서 100%였고 Aspirin 군에서 60%, 3군에서 28%, 4군에서 14%로 투약군에서 높은 율로 나타났다.

## V. 총 괄

손상된 판막의 치환수술은 심장수술의 마취, 심근 보호, 수술방법의 개선에 따라 90%<sup>26)</sup> 이상의 수술성공을 보이는 안전한 치료법으로 판막치환 환자에서 활동적인 사회생활을 가능케 하는 의의도 크다. 그러나 생체내에 심어진 판막에 생기는 혈전, 심내막염, 판막의 변성, 판막의 내구성 등이 수술후의 장기적인 성적의 문제점으로 남아 있다<sup>2,5)</sup>. 이중 혈전증의 발생은 비교적 호발하는데, 임상적으로 혈전색증의 발생빈도에 영향을 주는 인자로는 판막의 형태와 재질, 심방세동의 유무, 심방내 혈전이 있는 경우, 심박출량과 항응고제의 사용여부가 지적되고 있다<sup>7)</sup>. Edmund's의 보고에서 판막치환후에 발생하는 혈색전증의 빈도는 대동맥판에서는 기계판과 조직판이 약 2% 환자-년이고 승모판치환에서는 4% 환자-년의 최근의 성적을 보였다<sup>2)</sup>. 또한 치환된 판막의 종류에 따라 혈전 발생율의 차이를 보여 Ball-valve에서는 6.5% 환자-년, St. Jude Medical 판과 조직판에서는 3.5% 환자-년을 보인다<sup>2)</sup>. 심방세동은 승모판막 치환에서 특히 혈전색증을 일으키는 중요 인자로 작용하여 환자의 장기 생존율에 큰 차이를 보인다<sup>7,13,18)</sup>. Cohn 등은 심방세동 발생前의 조기수술의 장점으로 심방세동에 의한 혈전증의 예방을 지적했다<sup>7)</sup>. 판막치환후의 인체내 혈전발생의 기전은 완전히 밝혀져 있지 않으나, 혈액이 인공물질에 접하여 혈액응고 기전의 intrinsic 과정을 활성화 시켜 thrombin과 Fibrin을 형성해서 혈전을 일으킨다. 혈소판의 혈소판인자 3 (platelet factor 3)는 세포막의 phospholip-

id가 혈액응고인자 Xa, Va, Ca<sup>++</sup> 과 반응하여 prothrombin에서 thrombin의 활성화시킨다. 혈소판이 활성화되고 응집되면 혈소판에서 Serotonin, ADP와 Arachidonic Acid의 대사물질인 Thromboxane이 분비된다. 이 물질이 혈전의 형성과 혈소판의 응피를 촉진시킨다. 인공판막치환후 생기는 혈전과 혈소판의 활성화의 관계는 판막치환 환자의 혈소판수명이 평균 5.5일로 정상인의 9.5일에 비해 크게 저하되어 있고 혈전이 발생이 비교적 호발하는 승모판치환에서 대동맥판치환보다 의의있는 혈소판 수명의 단축이 있다<sup>22)</sup>. 혈전의 구성을 분석하여 혈장 섬유소가 많은 Red thrombus와 혈소판이 주로 응피된 White platelet 혈전을 나눌 수 있고, 판막의 stent에는 혈소판 응피에 의한 혈전이 생긴다.

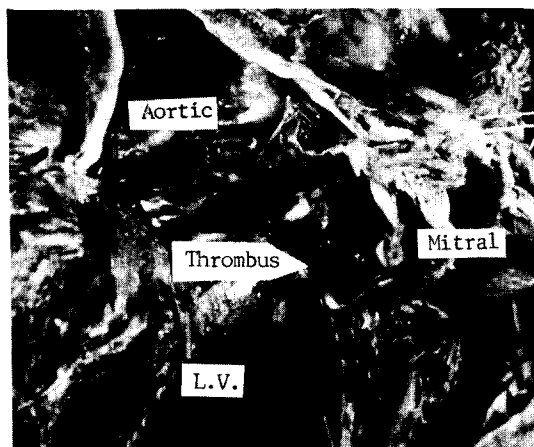
판막치환후 혈전증의 방지는 Coumadin을 사용한 항응고치료와 항혈소판 응집제로 Aspirin, Dipyridamole을 사용한다. 항응고제로 Warfarin은 비타민 K의 작용을 억제하여 Factor VII, K, X와 prothrombin의 형성을 억제한다. 임상사용에서 개인의 비타민 K대사, 혈청단백과의 결합, 간대사 정도에 따라 효과가 다르며 prothrombin치를 검사하여 양을 조절한다. 항혈소판 응집제인 Aspirin은 혈소판의 cyclooxygenase의 활성화된 부위를 비가역적으로 Acetylation시켜 cyclooxygenase를 비활성화하여 Arachidonic Acid에서 thromboxane A<sub>2</sub> 합성을 차단한<sup>9,10)</sup>, 결과 혈소판의 응집을 억제한다. Dipyridamole의 혈소판 억제 기전은 잘 알려져 있지 않은데<sup>11,12)</sup>, 시험관 내에서 혈소판내의 phosphodiesterase를 억제하여 C-AMP를 증가시킨다<sup>12)</sup>. 보통 수술후 2~3일부터 Warfarin으로 prothrombin time을 20초 정도 유지하여 조직판을 심은 경우 2~6개월간 사용하고, 기계판의 경우 장기간 투약한다. 항혈소판응피제를 병용하여 Warfarin 단독 투여보다 낮은 혈전증의 발생이 보고되었다<sup>15-17)</sup>. 통상적인 항응고제를 사용하여 혈전을 방지한 경우 Montreal 심장연구소의 보고에서 효과적인 투약인 경우 3%, 양을 적게 쓴 경우 19%의 혈전발생율이 있었다<sup>18)</sup>. 또한 항응고제의 갑작스런 중단시 혈액응고기전의 활성화로 혈전이 잘 생기는 위험과 과량 투여에 의한 출혈의 병발증으로 4.3% 환자-년 사망이 보고됐다. 항응고제 투여로 장기간의 효과적인 혈전방지에는 어려움이 많다<sup>19-20)</sup>.

항혈소판응피억제제만 사용하여 효과적인 혈전증 방지를 얻을 수 있는데<sup>16)</sup>, 항혈소판응피 효과를 나타내는

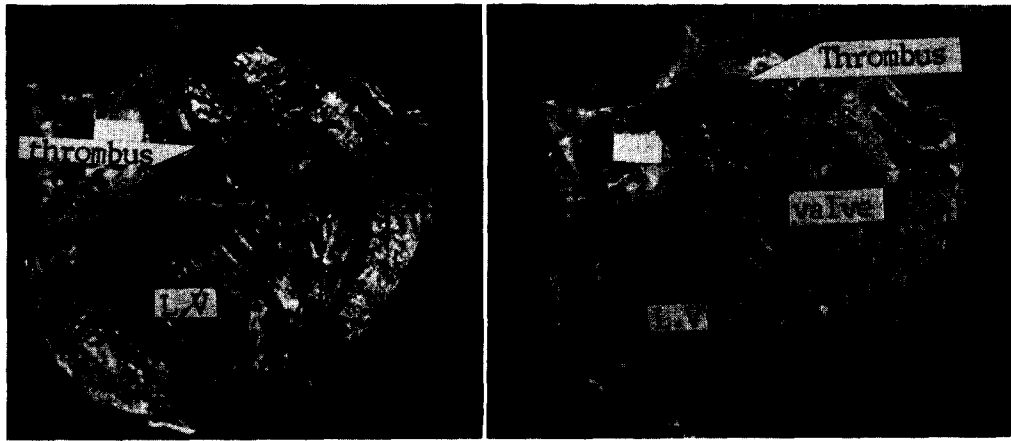
Ticlopidine은 Thienopyridine 유도체로 Adenyl cyclase와 prostaglandin 1, 2의 작용을 활성화시켜 혈소판내의 cyclic AMP를 증가시켜서 혈소판의 응집을 방해한다<sup>8,23)</sup> Ticlopidine은 Aspirin과 기전이 달라 Aspirin의 혈관내 prostaglandin 합성 방지 효과가 없다. Ticlopidine의 투여로 Bleeding time이 투약전 3분에서 11분으로 용량에 비례하게 연장되며 Ashida는<sup>24)</sup> Ticlopidine 투여로 이식인조혈관의 폐쇄를 예방할 수 있다고 했다<sup>8,23-24)</sup> 일정농도의 ADP나 Epinephrine을 과혈소판 혈장에 넣으면 혈소판의 응피가 시작된다. 초기 혈소판의 형태에 변화 없이 응집하는 1차 반응이 최대로 일어나고 이어서 혈소판이 구상의 형태로 단단히 응피하는 2차 반응이 일어나며 2차 반응은 비가역적 반응이다. Hardisty 등은 ADP의 최저농도 0.2 μM~1.4 μM/L에서부터 2차 반응을 일으키는 것을 보였다<sup>21)</sup>. 교실의 응피검사결과 Ticlopidine군에서 ADP 5 μM/L과 ADP 10 μM/L

**Table 9.** Incidence of thromboembolism & fatal hemorrhage after two types of anticoagulant therapy

	Warfarin	Ticlopidine
Thromboembolism	11/79 (13%)	1/54 (2%)
Hemorrhage	3/79 (4%)	0
Death	4/79 (5%)	1/79 (1%)



**Fig. 2.** Carpentier-Edwards valve in mitral position viewed from Lt. ventricular aspect. Dense thrombus on cusps & struts. 30 months after implantation without anticoagulation.



**Fig. 3.** Two views of St. Jude Medical valve in mitral position; Left atrial thrombus was floating above the valve (right), obstruction of the valve orifice by thrombus (left). 3 months after operation. Anticoagulation; Ticlopidine

에서 전예에서 혈소판의 재분열을 일으키며 1차 반응의 과정에서 혈소판응괴를 억제시켜 변화곡선을 원상태로 환원시켰다. Aspirin 사용환자에 비교하여 Ticlopidine 투여군에서 현저한 일차곡선의 저하와 강한 가역반응을 나타내었다. 판막치환후 4개월부터 110개월 평균 48개월의 원격성적을 비교하여 보면 Warfarin군에서 평균 56개월의 관찰기간중 혈전발생 11예에 사망 4예로 5.6%의 사망율이었고 투여과다에 의한 출혈로 2예의 뇌출혈과 1예의 출혈성 관절염이 있었다 (Table 9). 조직판치환후 단기간의 항응고제 투여후 중단한 환자중 1예의 판막혈전에 의한 승모판막의 폐쇄가 재발되어 심부전으로 사망한 1예가 있었다 (Fig. 2). 3개월부터 26개월간 관찰중 54예의 Ticlopidine과 Aspirin으로 혈전 예방한 군에서 1예의 좌심방 혈전이 있었다 (Fig. 3).

## V. 끝 머리에

본 교실에서 1976년 9월부터 1985년말까지 판막수술받은 162예중 판막치환후 Warfarin과 Aspirin 투여하여 혈전 방지한 환자와 Ticlopidine과 Aspirin으로 투약한 환자에서 임상 원격조사 결과를 비교하여 Ticlopidine과 Aspirin의 혈전방지효과의 우수성을 경험했다. 혈전방지제의 사용에 따라 분류한 세군과 정상군에서 ADP와 Epinephrine에 대한 시험관내 혈소판의 응괴를 측정하여 다음 결과를 얻었다.

1. Ticlopidine + Aspirin의 투여로 강한 혈소판기능의 억제효과를 얻을 수 있다.

2. Ticlopidine과 소량의 Aspirin으로 상승효과를 얻을 수 있다.

3. Ticlopidine의 혈소판 응괴의 1차 곡선 억제효과가 현저했다.

## REFERENCES

1. Hufnagel, C.A., Harvey, W.P., Rabil, P.J., and et al.: *Surgical correction of aortic insufficiency. Surgery* 35:673, 1954.
2. Edmunds LH: *Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. Ann Thorac Surg* 1982; 34:96.
3. Nicoloff DM, Emery RW, Arom KV, et al: *Clinical and hemodynamic results with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:674.
4. Chau A, Czer LSC, Matloff JM, DeRobertis MA, et al.: *The St. Jude Medical bileaflet valve prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg* 88:706, 1984.
5. Miller DC, Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, et al.: *Ten-to-fifteen year reassessment of the performance characteristics of the Starr-Edwards Model 6120 mitral valve prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg* 85:1, 1983.
6. Karp RB, Cyrus RJ, Blackstone EH, Kirklin JW, et al.: *The Bjork-Shiley valve: Intermediate-term follow-up. J Thorac Cardiovasc Surg* 81:602, 1981.
7. Cohn LH, Allred EN, DiSesa VJ, et al: *Early and late risk of aortic valve replacement: A 12-year concomitant comparison of the porcine bioprosthetic and tilting disc prosthetic aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg (in press).*
8. M. Lagarde, I. Ghazi, M. Dechavanne.: *Effects of Ticlopidine of platelet prostaglandin metabolism. Possible conse-*

- quences for prostacyclin production. *Prostaglandins and Medicie* 2:433, 1979.
9. O'Brien, J.R.: *Effects of salicylates on human platelets. Lancet*, 1:779, 1968.
  10. Roth, G.J., Majerus, P.W.: *The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: I. acetylation of aspartic acid fraction protein. J. Clin. Invest.*, 56:624, 1975.
  11. Moncada, s., Korbust, R.: *Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacycline. Lancet*, 1:1286, 1978.
  12. Weiss, H.J.: *Antiplatelet therapy. NEJM*, 298:1344, 1978.
  13. Duvoisin, G.E., Brandenburg, R.O., McGoon, D.C.: *Factors affecting thromboembolism associated with prosthetic heart valves. Circulation*, 35:(Suppl. 1): 70, 1967.
  14. Nunez L, Gil Aguada M, Celemin D, et al: *Aspirin or Coumadin as the drug of choice for valve replacement with porcine bioprosthesis. Ann Thorac Surg* 33:354, 1982.
  15. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R.: *Pharmacological control of thromembolic complications of cardiac valve replacement. N Engl J Med* 284:1391, 1971.
  16. Steele P., Rainwater J., Vogel R.: *Platelet suppressant therapy in patients with prosthetic cardiac valves. Circulation* 60:910, 1979.
  17. Chesebro J.H., Fuster V., Elveback L.R., et al.: *Trial of combined wafarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: Canger of aspirin compared with dipyridamole. Am J Cardiol* 51:1537, 1983.
  18. Fridli. B., Aevichide N., Grondin P, Campeau L.: *Thromboembolic complications of heart valve prostheses Am Heart J* 81:702, 1981.
  19. Teply J.M., Grunkemeier G.L., Sutherland H.D., et al.: *The ultimate prognosis after valve replacement: An assessment at twenty years. Ann Thorac Surg* 32(2):111, 1981.
  20. James O.W., Loren F.H., Berkeley Brandt III, Donald B.D.: *Thrombosis of the Bjork-Shiley prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg* 84:138, 1982.
  21. Hardisty R.M., Hutton R.A., Montgomery D., et al.: *Secondary platelet aggregation: A Quantitative study. Britis J of Hematology* 19:307, 1970.
  22. Laurence A.H., Sherrill J.S.: *Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med* 283:1302, 1970.
  23. John R.O., Micheal D.E., Etherington, Robert D.S.: *Ticlopidine- An antiplatelet drug. Thrombosis Research* 13:245, 1978.
  24. Ashida S., Sakuma K., Abiko Y; *Antithrombotic effects of ticlopidine, acetylsalicylic acid and dipyrimadole in vascular shunt model in rat. Thromb Res* 17:663, 1980.
  25. 김형목, 김학제, 김광택, 신 경, 백광제 : *심장판막 증의 외과적 치료. 대한흉외지* 18 : 446, 1985.
  26. 김형목, 김학제, 김광택, 신 경 : *한국의 심장 혈관 수술현황. 대한흉외지* 18 : 371, 1985.