

Protamine 투여로 야기되는 혈역학적 변화에 미치는 Indomethacin의 영향

김 경 우* · 조 건 현* · 이 흥 균*

— Abstract —

The Effect of Indomethacin on the Protamine Induced Hemodynamic Changes

Kyung Woo Kim, M.D*, Keon Hyon Jo, M.D*, and Hong Kyun Lee, M.D*

Protamine, a polycationic peptide extracted from fish, has been widely used for the reversal of anticoagulant action of heparin. However it may cause untoward circulatory side effects including hypotension and bradyarrhythmia. Nowadays, histamine and prostacyclin are regarded as one of the causative agents in the underlying mechanism of hemodynamic changes. To certify the possible role of histamine and prostacyclin, we observed simultaneous changes of the hemodynamic status, plasma concentration of thromboxane B₂ and circulating platelet count before and after intravenous injection of protamine.

Experimental dogs, weighing 12-14kg, were divided into 2 groups : group A animals (n=10), were pretreated with indomethacin(2.5mg/kg) and group B animals(n=10) were pretreated with chlorpheniramine(0.5mg/kg). Heparin(3mg/kg) and protamine (3mg/kg) were administered sequentially in both groups.

The results were as follows :

1. The mean systemic arterial pressure was maintained well in groups A, whereas in group B it decreased from 165 ± 18 mmHg to 138 ± 30 mmHg($p < 0.01$) and 151 ± 21 mmHg($p < 0.05$) at 1 minute and 2 minutes after protamine injection.

The mean pulmonary arterial pressure was not changed significantly in group A, whereas in group B it increased from 8 ± 2 mmHg to 11 ± 3 mmHg($p < 0.05$), 11 ± 3 mmHg($p < 0.05$) and 10 ± 3 mmHg($p < 0.05$) at 1 minute, 3 minutes and 5 minutes after protamine injection.

2. The thromboxane B₂ was not changed significantly in group A, whereas in group B it increased from 399 ± 401 pg/ml to 744 ± 615 pg/ml($p < 0.05$) and 814 ± 1070 pg/ml ($p < 0.05$) at 1 minute and 3 minutes after protamine injection without concomitant changes of pulmonary vascular resistance and pulmonary capillary wedge pressure.

3. The number of circulating platelet was not changed in group A, whereas in group B it decreased from $207100 \pm 103600 / \mu l$ to $159700 \pm 90900 / \mu l$ ($p < 0.05$) at 1 minute after protamine injection.

Although thromboxane B₂ and platelet count were changed significantly after protamine injection, they did not cause the remarkable hemodynamic changes. Considering the above

*가톨릭대학 의학부 흉부외과학교실

*Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Catholic University Medical College

이 논문은 1987년 문교부 학술연구조성비에 의한 자유공모과제에 선정되어 연구되었음.
1990년 2월 20일 접수

results, hemodynamic changes may be caused mainly by prostacyclin rather than thromboxane or platelet. Therefore, the pretreatment with cyclo-oxygenase inhibitor would be beneficial to prevent circulatory adverse effects of protamine for the patients undergoing cardiac surgery.

머 리 말

protamine은 어류의 정자에서 추출된 염기성의 peptide로써 혈액항응고제인 heparin의 중화제이다. 근사에는 심혈관계 질환등의 외과적 치료로써 인공심폐기를 사용하는 체외순환하에 시행되는 개심술이나 관상동맥 수술등이 보편화됨에 따라 다량의 heparin을 사용하게 되고 체외순환의 종료시에는 heparin의 항응고효과를 중화하기 위하여 protamine을 다량 투여하게 된다. 그러나 protamine 투여후에는 흔히 저혈압이나 부정맥등의 순환기 부작용이 출현하여 개심술후에 발생하는 심근장애 현상과의 감별이 힘들고 또한 이러한 부작용들이 치명적일 수 있으므로 이들의 발생기전을 규명하고 효과적이고 안전한 protamine 투여방법등에 대한 연구가 시도되어 왔다.

Iwatsuki들(1980)은 동물실험에서 protamine에 의한 직접적인 심근수축력의 저하가 순환기 부작용을 일으키는 원인이라고 하였으며, Frater들(1984)은 protamine이 histamine과 같은 혈관확장을 시키는 물질의 분비를 촉진하여 저혈압이 발생된다고 하였다. 반면 Stefaniszyn들(1984)과 Lowenstein들(1983)은 protamine이 폐모세 혈관내에서 혈소판의 응집을 일으켜서 폐혈류의 정체와 함께 폐동맥압 상승등의 순환기 부작용을 일으킨다고 하였다.

최근에 본 교실의 조건현과 이홍균(1986)은 protamine을 종래에 사용해오던 방법인 정맥내 주사대신 동맥내에 주사함으로써 순환기 부작용의 발생을 줄일 수 있으며 정맥주사시에 나타나는 부작용의 원인은 protamine투여에 의하여 분비되는 histamine이나 prostacyclin과 같은 혈관활성 물질(vasoactive substance)에 의한 진신혈관확장 때문에 생기는 현상임을 보고한 바 있다.

저자들은 histamine과 prostacyclin의 각각의 작용기전을 규명하여 이 두가지중 어느것이 더 혈관활성 물질로서 작용하는가를 알아내고자 항histamine제제와 prostaglandin(이하 PG) 합성 억제제로 전 처치한

실험견들에서 protamine을 투여하기 전과 후의 혈액학적 동태의 변화를 관찰하였으며, 또한 PG합성 억제제의 전처치로 인하여 prostacyclin과 함께 억제되는 thromboxane(이하 TX)_{B₂}의 혈중내 농도 및 혈소판수의 변동도 함께 관찰하여 이들이 순환기 부작용에의 관련여부를 규명하고자 본 실험을 시행하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

체중 12-14kg의 건강한 수컷 잡견 10마리를 실험동물로 선택하여 실험하고 사용한 약물의 효과가 완전히 소실되었다고 생각되는 실험 1주 경과후 동일실험견에서 재실험하여 마리당 2회씩 실험에 사용하였다.

2. 실험 방법

실험견의 체중당 25mg/kg의 2.5% pentobarbital sodium을 정맥주사하고 기관내 삽관한 후 Dual phase control respirator(Harvard Model-613, U.S.A)에 연결하여 인공호흡을 시켰다.

실험견을 수술대에 양와위로 고정된 후 서혜부에 절개를 가하여 고동맥과 고정맥을 분리 노출시킨 후 고동맥에서는 60cm길이의 폴리에틸렌관을 삽입하여 관의 말단부가 상행대동맥 부위에 위치하도록 고정된 후 동맥압을 측정할 수 있도록 SE-485 monitor(Sein Corp. Korea)에 연결하였다.

또한 고정맥에서는 Swan-Ganz thermodilution catheter (5Fr. American-Edward Lab U.S.A)를 삽입한 후 우심방 및 우심실 내압의 압력곡선을 관찰하면서 catheter의 원위공이 주폐동맥간 부위에 위치하도록 고정하고 역시 SE-485 monitor에 연결하여 중심정맥압과 우심방 및 우심실압 그리고 폐동맥압과 폐모세혈관압을 동시에 측정할 수 있도록 하였고 또한 3-way stopcock을 이용하여 심박출량 측정기(American-Edward Lab. U.S.A)에도 연결하여 온도회석법에 의한 심박출량을 측정하도록 하였다.

3. 실험약제의 투여

안정된 마취상태하에서 PG합성억제제인 indomethacin을 2.5mg/kg의 양으로 정맥주사한 10마리의 실험견들을 A군으로 정하였다. 본 교실에서 개심술시체의순환을 위하여 전신 투여하는 heparin의 양과 동일한 용량인 3mg/kg의 heparin을 indomethacin 투여후 30분에 정맥주사하고 실험견의 혈액이 activated clotting time(ACT)상 400초 이상으로 지연되는 것을 Hemochron(Technidyne Corp. U.S.A)을 이용하여 확인하였다. Indomethacin 투여후 1시간에 heparin의 효과를 중화하기 위하여 역시 본 교실에서 사용하는 protamine의 용량과 동일한 3 mg/kg의 protamine을 분당 30mg의 속도로 정맥내 주사하였다.

위의 실험과 동일한 조건하에서 histamine-1-receptor blocker인 chlorpheniramine을 0.5 mg/kg의 양으로 정맥주사한 10마리의 실험견들을 B군으로 정하고 이 실험견들에서 chlorpheniramine투여후 10분과 30분 경과후에 A군의 약제 투여방법과 동일하게 heparin과 protamine을 정맥주사하였다.

본 실험에서 indomethacin과 chlorpheniramine으로 전처치한 후 protamine투여까지의 시간은 전처치 약제의 혈중농도 및 효과가 최고에 이르는 시간을 선택하여 각 1시간 및 30분 경과후로 정하였다(Wright et al, 1987, Hyman et al. 1978).

4. 혈역학적 동태의 측정

(1) 평균전신동맥압의 측정은 SE-485 monitor를 이용하여 A군에서는 indomethacin투여후 1시간 경과후인 protamine 투여직전에 측정된 전신동맥압을 대조값으로 정하였고 protamine투여 직후부터 매분마다 10분간 계속적으로 측정하였다. B군에서도 clorpheniramine 전처치후 30분 경과후인 protamine투여 직전에 대조값을 측정하였고 투여직후부터 매분마다 10분간 측정하였다.

(2) 평균폐동맥압과 폐모세혈관압 및 중심정맥압의 측정은 Swan-Ganz catheter를 통하여 감지한 압력을 SE-485 monitor에 연결하여 평균전신동맥압의 측정과 동일한 방법으로 A군과 B군에서 protamine 투여전(대조값)과 투여후 1분, 3분, 5분 및 10분에 측정하였다.

(3) 심박출계수는 우심에 삽입된 Swan-Ganz catheter를 심박출량 측정기에 연결한 후 catheter의 근위공을 통하여 냉각된 5ml의 생리적 식염수를 주입한 후 원위공에서 감지하는 온도회석법을 사용하여 A군과 B군에서 protamine투여전(대조값)과 투여후 1분, 3분, 5분 및 10분에 측정된 심박출량을 실험견들 각각의 체표면적으로 나누어서 산출하였다.

(4) 전신혈관저항과 폐혈관저항은 아래의 공식을 사용하여 산출하였으며 평균우심방압은 평균전신동맥압과 비교할 때 무시할 정도의 작은 압력이므로 공식에서 계산하지 않았고 (Radegran & McAslan, 1972) 평균좌심방압은 폐모세혈관압으로 대신하였다.

$$\begin{aligned} & * \text{전신혈관저항}(\text{dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}) \\ & = \frac{(\text{평균전신동맥압} - \text{평균우심방압}) \times 80}{\text{심박출량}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & * \text{폐혈관저항}(\text{dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}) \\ & = \frac{(\text{평균폐동맥압} - \text{평균좌심방압}) \times 80}{\text{심박출량}} \end{aligned}$$

5. Thromboxane의 측정

TXA₂는 생리적인 pH에서 30초 가량의 반감기를 갖는 매우 불안정한 물질이므로 (Moncada & Vane, 1979a) TXA₂의 안정된 대사 물질인 TXB₂를 대신 측정하였다.(Moncada & Vane 1979 1979b)

A군과 B군에서 protamine 투여전과 투여후 1분, 3분, 5분 및 10분에 Swan-Ganz catheter의 근위공을 통하여 중심정맥혈 10ml를 채혈하여 2% EDTA 0.9ml와 0.4% acetyl salicylic acid 0.1ml가 첨가된 polypropylene 시험관에 혼합한 후 4℃에서 2000xg으로 15분간 원심분리하여 상층액만을 채취한 후 영하 20℃에서 냉동보관하였다가 일괄 측정하였으며 PG의 추출은 Powell(1980)의 방법을 사용하여 혈장 표본과 ethanol을 혼합하여 혈장단백을 침전시킨 후 silica-column (Sep-pak C18)을 통과시켜서 cartridge내에 남아있는 PG를 methyl formate로 추출하고 질소 gas하에서 용매를 증발시킨후 영하 20℃에 보관하였다.

TXB₂는 [³H] thromboxane B₂ assay (Amersham, International Plc.U.K.)을 사용하여 방사면역측정하였다. 즉 위에서 추출한 검사물을 [³H]로 표지된 tracer와 혼합한 후 TXB₂의 특이항체를 가하여 4℃에서 16내지 20시간 반응시킨후 항원항체의 복합체를 침전시켜서 상층액만 분리하여 [³H] TXB₂의 양을 beta

scintillation counter로 측정 한 후 동일한 방식으로 표준곡선을 이용하여 각 검사물의 TXB₂ 농도를 정량하였다.

6. 혈소판의 측정

순환 혈액내의 혈소판수의 변동은 protamine투여전과 투여후 1분, 3분, 5분 및 10분에 A군과 B군에서 정맥혈 2ml를 채취하여 EDTA를 넣은 시험관에서 잘 혼합한 후 채혈 1시간 이내에 Coulter counter (Coulter Electronics, U.S.A)를 사용하여 측정하였다.

7. 시약 및 자료의 통계처리

본 실험에서 사용한 약물은 protamine sulfate(한림 제약) chlorpheniramine(대원 제약) indomethacin(보령

제약) 및 heparin(중외 제약)이었으며 실험자료의 측정값은 평균과 표준편차로 표시하였다. 그리고 실험에 대한 유의성은 폐혈관저항 측정값과 TXB₂ 측정값은 Wilcoxon signed rank test로 검정하였고 나머지 측정값들은 paired *t*-test로 검정하였다.

성 적

Indomethacin으로 전처치한 실험군(A군)과 chlorpheniramine으로 전처치한 실험군(B군)들에서 heparin을 주사한 후 protamine을 정맥내로 투여하기 전(대조값)과 투여후에 측정 한 혈액학적 동태의 변화와 TXB₂의 혈중내 농도변화 및 순환혈액내 혈소판수의 변동은 각각 표 1과 표 2 및 표 3과 같다.

Table 1. Hemodynamic changes before and after injection of protamine in the group A and the group B.

Hemodynamic Parameter	Group	Before protamine injection (Control)		After protamine injection									
				1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	6 min	7 min	8 min	9 min	10 min
MSAP	A	158±20		153±21	152±23	158±20	159±17	161±17	163±15	163±16	161±14	159±16	160±17
	B	165±18		138±30 (**)	151±21 (*)	161±25	167±22	166±20	169±20	170±22	170±24	172±23	171±3
MPAP	A	11±4		12±5		13±7		12±6					12±6
	B	8±2		11±3(*)		11±3(*)		10±3(*)					9±2
SVR	A	67.6±18.3		72.0±25.9		67.7±14.9		67.3±13.1					68.5±13.8
	B	75.2±20.1		63.3±21.0		68.0±25.7		75.2±20.4					75.2±22.6
PVR	A	1.5±1.3		2.2±1.7		2.5±2.2		2.1±1.8					1.9±1.5
	B	1.2±1.2		2.2±1.6		2.2±1.5		1.4±1.2					1.4±1.5
CI	A	3.5±1.2		3.3±1.0		3.4±0.6		3.5±0.7					3.4±0.5
	B	3.3±0.7		2.8±0.7		3.0±0.8		3.3±0.7					3.4±0.9
HR	A	144±25		147±23	149±26	146±30	145±32	146±35	144±26	145±22	146±22	148±20	147±19
	B	148±24		161±24	161±29	156±27	152±23	152±22	155±24	151±22	149±22	147±23	151±21
PCWP	A	8±2		8±2		9±2		8±3					8±2
	B	7±3		9±3		8±3							7±3

Significant difference from control(*:P<0.05, **:P<0.01). PCWP : pulmonary capillary wedge pressure(mmHg)

MSAP : mean systemic arterial pressure(mmHg) MPAP : mean pulmonary arterial pressure(mmHg)

SVR : systemic vascular resistance(resistance unit=80 dyne-sec.cm-5)

PVR : pulmonary vascular resistance(resistance unit=80 dyne-sec.cm-5) HR : heart rate(beat / min)

CI : cardiac index(1 / min / M₂),

Group A : dogs(n=10), pretreated with indomethacin(2.5 mg / kg)

Group B : dogs(n=10), pretreated with chlorpheniramine(0.5 mg / kg)

Table 2. Plasma concentration of thromboxane B₂ before and after injection of protamine in group A and B(mean±S.D.)

Group	Before protamine injection (control)	After protamine injection			
		1 min	3 min	5 min	10 min
A	1139 ± 1284(pg/ml)	839 ± 877	695 ± 690	909 ± 931	835 ± 758
B	399 ± 401(pg/ml)	744 ± 615*	814 ± 1070*	533 ± 454	597 ± 514

Significant difference from control(*:P<0.05).

Group A : dogs(n=10), pretreated with indomethacin(2.5 mg/kg)

Group B : dogs(n=10), pretreated with chlorpheniramine(0.5 mg/kg)

Table 3. Numbers of platelet before and after injection of protamine in group A and B (10000/μl mean±SD)

Group	Before protamine injection (Control)	After protamine injection			
		1 min	3 min	5 min	10 min
A	20.09 ± 5.53	18.03 ± 3.59	19.02 ± 5.01	18.73 ± 5.31	20.5 ± 5.78
B	20.71 ± 10.36	15.97 ± 9.09*	13.73 ± 4.47	15.88 ± 4.56	18.33 ± 5.95

Significant difference from control(*:P<0.05).

Group A : dogs(n=10), pretreated with indomethacin(2.5 mg/kg)

Group B : dogs(n=10), pretreated with chlorpheniramine(0.5 mg/kg)

1. 평균전신동맥압은 A군과 B군의 대조값이 각각 158±20mmHg, 165±18 mmHg였고 A군에서는 protamine투여후에 뚜렷한 변동이 없었으나 B군에서는 투여후 1분 및 2분에 각각 138±30 mmHg(p<0.01) 및 151±21mmHg(p<0.05)로써 유의한 동맥압의 감소를 나타냈다(표 1).

2. 평균폐동맥은 A군에서는 protamine투여전과 후에 변동을 보이지 않는 반면 B군에서는 대조값이 8±2 mmHg인 것에 비해 protamine투여후 1분, 3분 및 5분에서의 측정값은 각각 11±3 mmHg(p<0.05), 11±3 mmHg(p<0.05) 및 10±3 mmHg(p<0.05)로써 유의한 상승을 보였다(표 1).

3. 전신혈관저항은 A군에서 유의한 변화를 볼 수 없었으며 B군에서는 대조값이 75.2±20.1 unit에서 protamine 투여후 1분과 3분에 각각 63.3±21.0 unit 및 68.0±25.7 unit로 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(표 1).

4. 폐혈관저항은 A군에서 대조값이 1.5±1.3 unit

에서 protamine 투여후 3분에 2.5±2.2 unit로 다소의 상승을 보였으나 통계적 유의성은 없었고 B군에서도 유의한 변화를 볼 수 없었다(표 1).

5. 혈액학적 동태의 기타 지표인 폐모세혈관압과 심박출계수 및 심박동수의 변화는 A군과 B군 모두에서 유의한 변화를 볼 수 없었다(표 1).

6. 혈장내 TXB₂의 변동은 A군에서는 유의한 변화가 없는 반면에 B군에서는 대조값이 399±401 pg/ml에서 protamine 투여후 1분과 3분에서 각각 744±615 pg/ml(p<0.05) 및 814±1070 pg/ml(p<0.05)로써 유의한 증가를 나타냈다(표 2).

7. 순환혈액내 혈소판수의 변화도 A군에서는 유의성이 없었으나 B군에서는 대조값 207100±103600/μl에 비해 protamine투여후 1분에 159700±90900/μl(p<0.05)로 유의한 감소를 보였다(표 3).

고 찰

Protamine주사후에 흔히 나타나는 저혈압이나 부정맥 또는 속동의 순환기 부작용(Culliford et al, 1980; Lowenstein et al, 1983)의 발생을 경감 내지는 방지하고자 하는 방법으로써 protamine을 포도당액이나 생리적 식염수 등으로 희석한 후 서서히 주사하거나(Conahan et al, 1981) 또는 protamine의 주사와 함께 혈압상승제를 함께 투여하는 방법(Fadali et al, 1976)등이 보고되었다.

동시에 순환기 부작용을 나타내는 기전이 protamine에 의한 전신혈관저항의 변화(Goldman et al., 1969), 또는 심근수축력의 장애이거나(Iwatsuki., 1980), peptide에 의한 아나필락시스 현상(Stoelting, 1983)에 의한 것이라는 여러 학설이 주장되어 왔다. 최근에 Frater(1984)들은 관상동맥 우회술을 시행한 환자들에서 protamine을 좌, 우심방으로 각각 투여한 바 좌심방에 직접 주사시에는 순환기 부작용을 볼 수 없는 반면 우심방으로 주사했을 때에는 저혈압의 발생과 함께 혈중내에서 histamine농도의 증가를 관찰하였으며 Casthely(1986)들은 이러한 혈역학적 동태의 차이는 protamine 투여 경로에 따라 상이하게 나타나는 반응성 신경현상(reflex neural phenomenon)내지는 혈관계 반응(vasogenic response)이라고 하였다.

본 교실의 조건현과 이홍균(1986)은 heparin으로 전 처치한 실험견에서 protamine을 상행대동맥과 중심정맥으로 각각 투여해본 바 중심정맥으로 주사한 실험견에서는 투여 직후부터 8분간 지속적인 평균전신동맥압의 저하와 함께 혈중내 histamine 및 prostacyclin 농도의 상승을 볼 수 있었으나 상행대동맥으로 투여시는 평균전신동맥압의 저하가 현저하지 않고 동시에 histamine 및 prostacyclin의 혈중내 변화도 관찰할 수 없었으며 이들의 실험을 통하여 개심술시 protamine 투여는 동맥내로 직접 주사하는 것이 부작용의 발생을 줄일 수 있는 방법이라고 하였다(Aris et al, 1981; 조건현과 이홍균, 1986)

저자들은 순환기 부작용의 원인이 Masone들(1982)과 Frater들(1984)이 주장한바와 같이 histamine의 단독작용에 의한 것인지 또는 조건현과 이홍균(1986)이 보고한 histamine과 prostacyclin의 복합적인 작용에 의한 것인지를 규명하기 위하여 histamine의

수용체중 심혈관계에 작용하는 H₁수용체(Histamine-1-receptor)에 대한 항histamine 제제인 chlorpheniramine을 전처치한 후 protamine을 투여하였으나 protamine에 의한 순환기 부작용인 저혈압의 발생을 예방할 수 없었으며 이러한 실험결과는 Frater들(1984)과 조건현과 이홍균(1986)이 주장한 바와 같이 "protamine의 순환기 부작용이 histamine의 분비에 의한 혈관확장효과"라는 제안과는 다소 상이한 현상을 나타내었다.

저자들은 다음 단계로 혈관활성 물질중의 다른 하나인 prostacyclin의 관련여부 및 작용을 규명하기 위하여 PG 합성억제제인 indomethacin을 전처치한 후 protamine을 정맥내로 주사하여 본결과 저혈압이나 부정맥등의 혈역학적 변화를 볼 수 없었고 조건현과 이홍균(1986)이 실험한 protamine의 동맥내 주사했을 때와 동일한 소견을 관찰할 수 있었으며 항histamine 제제를 전처치한 실험견들인 B군에 비하여 혈역학적 안정성을 얻을 수 있었다.

이상과 같은 일련의 실험을 통하여 저자들은 prostacyclin이 순환기 부작용을 일으키는 원인적인 혈관활성 물질인것을 확인할 수 있었으며 또한 Aris들(1981)과 조건현과 이홍균(1986)이 protamine을 동맥내로 주사함으로써 본실험의 A군과 같은 혈역학적 안정성을 얻을 수 있는 것은 protamine이 전신혈관을 순환하는 동안에 혈중내의 heparin과 결합하여 중성염의 안정된 복합체를 형성하거나 또는 희석됨으로써 폐장에 도달했을때의 혈류에는 폐장으로부터 prostacyclin의 활성화를 유발할 수 없는 미미한 양이 됨으로 protamine의 정맥주사시에 나타나는 prostacyclin의 혈중내 증가 및 혈관확장 작용을 indomethacin의 전처치로써 억제한 상태와 동일한 조건에 있기 때문이라 하겠다. 반면 protamine의 정맥주사시에는 고농도의 protamine이 중심정맥을 통하여 폐혈관내로 직접 유입됨으로 혈관벽의 내피세포에서 화학적 자극에 의하여(Grieves & Liggfins, 1976) prostacyclin이 합성 및 분비되고 전신 및 폐혈관을 순환하면서(Hyman et al, 1981; Said, 1982) 강력한 혈관확장 작용을 나타냄으로써 이에 따른 2차적인 저혈압을 일으킨다고 생각된다.

본 실험에서 사용한 indomethacin은 arachidonic acid가 PG endoperoxides로 변화되는데 필요한 효소인 cyclo-oxygenase를 acetylation시킴으로써 PG의 합성

을 억제하는 작용을 갖고 있으므로 prostacyclin뿐만 아니라 TX의 합성도 억제할 수 있다는 것을 인지하였으나 저자들은 prostacyclin합성만 억제하고 TX의 합성에는 영향을 미치지 않을 정도로 정확하고 선택적인 indomethacin정량을 할 수 없었으므로 일반적으로 PG의 합성억제에 사용되는 체중당 2.5mg의 양을 투여하고(Hyman et al, 1978; Kadowitz et al, 1975)대신 혈중내의 TX농도의 변화를 관찰하였다.

TX는 혈소판에서 생산되는 강력한 폐혈관 수축제인 동시에 혈소판 응집작용을 갖는 혈관활성 물질이다. Horrow(1985)는 protamine과 같은 polycationic peptide의 투여시에 인체내에서 serotonin이나 bradykinin 과 같은 순환기 계통에 영향을 나타낼 수 있는 물질이 분비될 수 있으며 TX의 합성이 자극된다고 하였다.

Radegran들(1974)이 보고한 바와 같이 indomethacin의 투여로 인하여 TX의 폐혈관 수축효과가 소실되고 따라서 폐혈류가 원활하게 됨으로써 저혈압의 발생이 예방될 수가 있다고 한 가설을 배제할 수가 없었다.

또 Stoelting(1983)과 Lowenstein들(1983)은 protamine의 순환기 부작용이 폐혈관의 갑작스런 수축으로 인하여 폐동맥압의 상승과 함께 폐순환을 통한 우심으로부터 좌심으로의 혈류를 감소시킴으로써 2차적으로 전신동맥압의 저하를 나타내며 이러한 혈액학적변화 역시 TX의 작용 양상과 일치하는 소견이라 하였다.

따라서 indomethacin의 단독적인 prostacyclin억제작용에 의한 것인지 또는 TX억제에 의한 것인지를 감별하기 위하여 TX의 농도를 측정하였다. A군은 TX의 대조값과 protamine투여후의 측정값이 유의한 변화를 보이지 않은 반면 B군에서는 대조값 39.9 ± 40.1 pg/ml에서 투여후 1분과 3분에 각각 744 ± 615 pg/ml($p < 0.05$)와 814 ± 1070 pg/ml($p < 0.05$)로 유의한 증가를 나타낸 것으로 볼 때(표 2), protamine의 투여가 이미 밝혀진 histamine이나 prostacyclin과 같은 혈관활성물질 이외에도 TX의 분비를 유발할 수 있는 것으로 생각되며 A군에서 TX의 변화가 없는 것은 전처치한 indomethacin에 의해서 TX의 합성 및 분비가 억제된 것으로 사료된다.

그리고 B군에서 TX의 혈중내 상승과 일치하여 평균 폐동맥압이 protamine 투여후 1분, 3분과 5분에

역시 유의한 증가를 보인것은 TX의 폐혈관 수축효과에 의한 것으로 해석되며 반면 동일한 시간에 측정된 폐혈관저항의 뚜렷한 증가나 또는 좌심방압을 나타내는 폐모세혈관압의 유의한 감소가 없는 것은 비록 TX에 의해 일시적인 폐동맥압의 상승은 나타나지만 이것이 심한 폐혈관수축을 초래하여 좌심방으로의 혈류를 차단함으로써 좌심방압 및 전신동맥압의 저하를 초래할 정도의 순환기 부작용을 나타내는 주된 혈관활성 물질로 작용하는 것은 아니라고 해석할 수 있었다.

반면 LaMantia들(1986)은 관상동맥우회술을 시행한 환자들에서 protamine투여후에 TXB_2 의 농도변화를 측정함바 TXB_2 의 유의한 변화를 볼 수 없었고 또한 혈소판의 활성화 정도를 나타내는 지표인 platelet factor 4의 변동도 역시 관찰할 수 없다고 하였다.

Jaque(1949)는 실험견에서 protamine을 투여한지 2분내지 4분경과후부터 심한 혈소판의 감소를 보았으며 이시간에 일치하여 전신혈압도 저하되는것을 관찰하였다. 그리고 Radegran들(1974)역시 혈소판의 감소와 함께 폐동맥압의 상승을 보고하면서 이런 현상은 protamine에 의해 혈소판들이 폐모세혈관에 응집되어 미세혈전을 형성함으로써 폐모세혈관의 폐쇄 및 폐쇄성 폐동맥 고혈압을 초래한다고 하였다.

TX이 혈소판에서 주로 생산되고 이들이 보고한 혈액학적 동태가 TX의 작용에 의한 폐혈역학적 변화와 유사하고 또한 TX이란 물질이 발견되기 전에 보고된 것이므로 A군과 B군에서 protamine투여시에 나타나는 TX농도의 관찰과 함께 혈소판수의 측정을 시행한 바 A군에서는 유의한 변화를 볼 수 없었고 B군에서는 투여후 1분에 약 25%의 감소를 보였으며 투여후 3분에서도 통계적인 유의성은 없었으나 감소하는 양상을 볼 수 있었다(표 3).

이러한 혈소판 수의 감소는 protamine투여후 1분과 3분에 측정된 TXB_2 값이 유의한 상승을 나타낸 것으로 보아 protamine에 의하여 혈소판이 파괴되고 이에 따라 TX이 분비된다는 가정을 할 수 있으나 동시에 측정된 폐혈관 저항의 증가 및 폐모세혈관압의 저하가 동반되지 않는 것으로 볼때 TX과 마찬가지로 혈소판의 파괴 및 응집등이 순환기 부작용을 일으킬 정도의 폐혈관 폐쇄를 초래하지 않는다는 것을 알 수 있으며 따라서 순환기 부작용의 기전은 prostacyclin의 분비에 따른 혈관확장 작용에 의한 2차적인 저혈압이 주된

원인이라 생각된다.

맺 음 말

저자들은 protamine 투여후에 흔히 발생하는 혈액학적 변화의 원인을 규명하고자 prostaglandin 합성억제제인 indomethacin과 항histamine제제인 chlorpheniramine 을 전처치한 실험견들에서 heparin중화를 위한 protmine을 투여하기전 후의 혈액학적 동태와 혈관활성 물질인 thromboxane B2 및 혈소판수의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. chlorpheniramine으로 전처치한 실험견에서는 protamine투여후 1분과 2분에서 평균전신 동맥압의 유의한 저하와 투여후 1분, 3분, 5분에 평균폐동맥압의 증가를 나타내는 반면 indomethacin을 전처치한 실험견에서는 안정된 혈액학적 소견을 유지하였다.

2. protamine투여전 후의 혈중 thromboxane B₂의 농도는 indomethacin을 전처치한 실험견에서 유의한 변화가 없었으나 chlorpheniramine으로 전처치한 실험견에서는 투여후 1분 및 3분에 유의한 증가를 나타냈고 동시에 경도의 폐동맥압의 상승도 동반되었지만 심한 폐모세혈관의 수축을 나타내는 폐혈관저항이나 폐모세혈관압의 유의한 변화는 없었다.

3. protamine 투여전과 후에 측정된 순환 혈액내의 혈소판수는 indomethacin을 전처치한 실험견에서는 변동이 없었으나 chlorpheniramine으로 전처치한 실험견에서는 투여후 1분에 유의한 감소를 보였다.

이상의 결과 prostaglandin 합성억제가 혈액학적 변화를 예방할 수 있다고 생각되며 protamine투여후에 나타나는 순환기 부작용은 histamine이나 thromboxane 과 같은 혈관활성 물질이나 혈소판의 응집에 의한것 보다는 prostacyclin이 주원인인 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Aris, A., Soanes, H., Bonnin, J.O., Garin, R. & Caralps, J.M.(1981). Intraaortic administration of protamine. Cardiovasc. Dis. Bull. Texas heart Inst. 8, 23-28.
2. Casthely, P.A., Goodman, K., Fyman, P.N., Abrams, L.N. & Aaron, D.(1986). Hemodynamic changes after the administration of protamine.

- Anesth. Analg. 65, 78-80
3. Conahan, T.J., Andrews, R.W. & MacVaugh, H.(1981). Cardiovascular effects of protamine sulfate in man. Anesth. Analg. 60, 33-36.
4. Culliford, A.T., Thomas, S. & Spencer, F.C.(1980). Fulminating noncardiogenic pulmonary edema. J. Thorac. Cardiovasc. 80, 868-875.
5. Fadali, M.A., Papacostas, C.A., Duke, J.J. & Osbakken, M.(1979). Cardiovascular depressant effects of protamine sulfate : *experimental study and clinical implications*. Thorax, 31, 320-323.
6. Frater, R.W.M., Hong, Y., Tsubo, T., Loubser, P.G. & Mason, R.(1984). Protamine induced circulatory changes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 87, 687-682.
7. Goldman, B.S., Joison, J. & Austen, W.G.(1969). Cardiovascular effect of protamine sulfate. Ann. Thorac. Surg. 7, 459-471.
8. Grieves, S.A. & Liggins, G.C.(1976). Phospholipase A activity in human and bovine uterine tissue. Prostaglandins. 12, 229-241.
9. Horrow, J.C.(1985). Protamine : A Review of its Toxicity. Anesth. Analg. 64, 348-361.
10. Hyman, A.L., Mathe, A.A., Leslie, C.A., Matthews, C.C., Bennett, J.T., Spannhake, E.W. and Kadowitz, P.Z.(1978) Modification of pulmonary vascular responses to arachidonic acid by alteration in physiologic state.
11. Hyman, A.L., Mathe, A.A., Lippton, H.L. & Kadowitz, P.Z.(1981), Prostaglandins and lung. Med. clin. Nor. Ame 65, 789-808.
12. Iwatsuki, N., Matsukawa, S.K. & Iwatsuki, K. (1980). A weak negative inotropic effect of protamine sulfate upon the isolated canine heart muscle. Anesth. Analg. 59, 100-102.
13. Jeque, L.B.(1949). A study of the toxicity of the protamine sulfate, salmine. Brit. J. Pharmacol. 4, 135-144.
14. 조건현, 이홍균(1986). 개에서 protamine 투여시의 혈액학적 반응과 혈관활성물질의 변동. 가톨릭대학교 의학부 논문집. 39집 제4호 715-728
15. Kadowitz, P.Z., Chapnick, B.M., Joiner, P.D. and Hyman, A.L.(1975) Influence of inhibitors of Prostaglandin synthesis on the canine pulmonary vascular bed. Amer. J. Physiol. 229, 941-946
16. LaMantia, K.R., Feinberg, B.I., Fisher, C.A., kappa, J. & Addonizio, V.P.(1986). protamine,

- white cell, platelets and eicosanoid : *Does pulmonary hypertension make a difference?* *Anesth. Analg, Supplement.* 65, 86.
17. Lowenstein, E., Johnston, W., Lappa, D., D' Ambra, M.N., Schneider, R.C., Dagget, M.N. & Akins, C.W.(1983). Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin, *Anesthesiology.* 59, 470-473.
 18. Masone, R., Oka, Y., Hong, Y.W., Santos, H. & Frater, R.W.(1982). Cardiovascular effects of right atrial injection of protamine sulfate compared to left atrial injection. *Anesthesiology.* 57, A6.
 19. Moncada, S. & Vane, J.R.(1979a). Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* 30, 293-331.
 20. Moncada, S. & Vane, J.R.(1979b). Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel wall. *Engl. J. Med.* 300, 1142-1147.
 21. Powell, W.S.(1980). Rapid extraction of oxygenated metabolites of arachidonic acid from biological samples using octadecylsilyl silica. *Prostaglandin.* 20, 947-957
 22. Radegran, K. & McAslan.(1972). Circulatory and ventilatory effects of induced platelet aggregation and their inhibition by acetyl salicylic acid. *Acta. Anesth. Scand.* 16, 76-84.
 23. Radegran, K., Drugge, U. & Olsson, P.(1974). Pulmonary vasoconstriction by induced platelet aggregation. *Acta. Anesth. Scand.* 18, 243-247.
 24. Said, S.I.(1982). Pulmonary metabolism of prostaglandin and vasoactive peptides. *Ann. Rev. Physiol.* 44, 257-268.
 25. Stefaniszyn, H.J., Novick, R.J. & Salerno, T.A (1984). Toward a better understanding of the hemodynamic effects of protamine heparin interaction. *J. Thorac. Cardiovasc. surg.* 87, 678-686.
 26. Stoelting, R.K.(1983). Allergic reactions during anesthesia, *Anesth. Analg.* 62, 341-356.
 27. Wright, A, Raval, P, Eden R.J. & Owen, A.A. (1987) Histamine H1-receptor antagonist activity assessed in conscious dogs. *J. pharmacol.* 18, 123-129.