

동정맥루 수술 후 개통성 향상을 위한 약물 치료

전흥만

인제대학교 일산백병원 외과

Medical Adjuvant Treatment for Improving Patency After Arteriovenous Fistula

Heungman Jun

Department of Surgery, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Many patients who use hemodialysis for end-stage renal disease (ESRD) require arteriovenous fistula (AVF). There have been many efforts including preoperative and postoperative access surveillance to improve the primary patency after AVF. Several drugs have been proposed to improve AVF patency based on anticoagulants, antiplatelets or antihypertensives. However, there is little evidence to guide the drug strategy. This review did not show a beneficial effect on the treatment of any adjuvant that increases the patency of AVF, except for ticlopidine and calcium channel blockers.

Key Words: Medical adjuvant treatment, Arteriovenous fistula, Patency

서론

생명 연장으로 고혈압, 당뇨 등의 만성 질환자가 증가하고 있으며, 만성 신부전 환자의 수도 계속 증가하고 있다. 신장학회의 2019년 국내 신대체 요법의 현황에서, 2018년 현재 신대체 요법을 받는 총 환자수는 103,000명, 혈액 투석은 77,000명에 이르고 있고, 이 수는 해마다 급격하게 증가하고 있다. 또한 신대체 요법의 75%는 혈액 투석에 의하여 이루어지고 있다[1]. 혈액 투석에서 투석 기간의 증가로 인하여 장기간 동정맥루를 유지하기 위한 전략이 필요하다. 고령 투석 환자에서 동맥 경화, 정맥 손상 등의 혈관 문제로 인하여 동정맥루 수술의 난이도도 증가하고 있고, 성숙(maturation) 부전으로 인하여 1차 개존률이 떨어지는 경우가 많다. 특히 혈액 투석 환자에서 투석 접근의 실패는 가장 흔한 이환율 및 입원의 원인이다[2].

동정맥루 수술 후 1차 개존률을 향상시키기 위한 많은 노력들이 있었다. 술전 정맥 상태에 대한 자세한 검사가 필요하고[3], 술후 지속적인 투석 접근 감시(access surveillance)가 개존률을 향상시킬 수 있다[4]. 향후 투석 접근의 실패를 대비하여, 수술 시 가능한 자가 혈

관 이용 및 원위부 혈관 이용 등의 원칙에 따른 동정맥루 조성술을 요하며, 수술 후 기능 부전 예방을 위한 약물 치료, 혈관 내 치료 등 다양한 노력들이 진행되고 있다.

최근 혈관 접근 실패(vascular access failure)의 원인으로 신생내막 과형성증(neointimal hyperplasia)에 의한 문합 부위 협착 및 항산화 스트레스(oxidative stress), 사이토카인에 의한 염증 반응 등이 주목 받고 있고, 이에 대한 연구 결과들이 나오고 있다[5,6]. 이런 이유로 동정맥루 수술 후 약물 치료의 중요성은 더욱 커지고 있다. 동정맥루 수술 후 도움을 줄 수 있는 약물 치료(medical adjuvant treatment)에 대하여 알아 보고자 한다.

본론

혈관 통로 기능 부전 예방을 위한 약물 치료에는 다양한 약물들이 소개되었고, 각 센터 별로 많은 노하우들이 있다. 아스피린, 클로피도그렐(clopidogrel)을 포함한 항혈소판제, 와파린, 마그네슘제제, 고지혈증 약물, 칼슘 통로 차단제(CCB), 안지오텐신 수용체 길항제

Received: Mar 28, 2020, Revised: Apr 3, 2020, Accepted: Apr 28, 2020

책임저자 : 전흥만

우 10380, 고양시 일산서구 주화로 170, 인제대학교 일산백병원 외과

Tel: 031-910-7947, Fax: 031-910-7782, E-mail: junh@paik.ac.kr

(ARB), 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEi), 오메가-3 지방산, 베라플로스트 등 다양한 약물들이 혈관 통로의 1차 및 2차 개존률과 관련이 있는 것으로 다양한 연구를 통하여 보고되어 왔다. 많은 연구들이 있었지만, 결과도 다양하였고, 최근까지 대규모의 연구나 체계 분석도 없는 실정이었다.

본 종설은 항혈소판제, 와파린, 어유 등은 Tanner NC 등이 2016년 *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*에 기고한 메타 분석의 결과를 인용하였고[7], 항고혈압제의 경우, 적절한 체계 분석이 없기 때문에, 인용도가 높은 대단위 연구를 인용하였다[8,9]. 주로 동정맥루 수술 후 1차 개존과 관련하여 정리하였고, 각 약물 별로 비교, 정리하였다.

1. 항혈소판제(Antiplatelet agents)

아스피린(Aspirin)은 다양한 혈관 질환 환자들의 항소판 치료의 1차 치료제로 많이 사용되고 있으며, 단독 및 다른 혈소판제와 병용 요법으로도 많이 사용되고 있다. 주로 다른 질환으로 이미 아스피린을 사용하는 경우가 많고, 아래 연구는 동정맥루 개존을 위하여 1차로 사용하는 경우만을 포함하였다. 주로 50명 이하를 대상으로 한 세 연구들이 있었고, Andrassy K 등은 아스피린이 자가혈관 동정맥루의 혈전 형성을 억제한다고 주장하였다[10]. Harter HR 등은 1979년 *NEJM*에서 저용량의 아스피린이 인조혈관 동정맥루의 혈전 억제 효과가 있다고 하였다[11]. 하지만, 종합적인 메타 분석에서 동정맥루 수술 후 아스피린 치료가 개존율 향상에 유의하게 도움이 되지 못했다(OR 0.40, 95% CI 0.07-2.25).

티클로피딘(Ticlopidine)은 출혈 성향으로 인하여 특히 우리나라에서는 잘 사용하지 않는 항혈소판제이다. 세 개의 연구에서 동일하게 동정맥루의 혈전 생성을 억제하였다. 메타 분석에서도 동일한 결과를 보여 주었다(OR 0.45, 95% CI 0.25-0.29, $p=0.009$).

디피리다몰(Dipyridamole) 단독으로 사용한 한 개의 연구가 있었고, 혈전 생성 억제 효과가 없었다(OR 0.46, 95% CI 0.11-1.94). 디피리다몰과 아스피린을 병용 투여한 연구에서, 인조혈관 동정맥루의 혈전을 조금 억제하는 경향을 보였으나, 통계적인 유의성을 증명하지는 못하였다(OR 0.64, 95% CI 0.16-2.56).

클로피도그렐(Clopidogrel)은 관상동맥, 경동맥, 말초동맥 질환의 항혈소판 치료에서 단독 요법 및 복합 요법으로 각광받고 있다. 2008년 *JAMA*에서 Dember LM 등은 처음 동정맥루 수술 후 클로피도그렐을 사용하면, 초기 혈전은 줄일 수 있으나, 동정맥루 자체의 성숙을 통한 사용에는 차이가 없는 것으로 보고하였다[12]. 그러나 최근 메타 연구에서는, 클로피도그렐 치료의 효과를 유의하게 보지 않았다(OR 0.40, 95% CI 0.13-1.19, $p=0.10$).

동정맥루 수술 후 흔히 사용하는 항혈소판제에 대하여, 2016년 Tanner 등이 시행한 대단위 메타 분석에서, 현재 많이 사용되고 있지 않는 티클로피딘 이외의 약들은 혈관 통로의 개존률을 증가시키는데 유의한 이득은 없었던 것으로 보고하고 있다[7].

2. 와파린(Warfarin)

심부전, 뇌경색 환자에서 전통적으로 사용하던 와파린은 최근 여러 대체 약제로 인하여 과거만큼 사용이 활발하지는 않지만 여전히 많은 환자들이 사용하고 있다. 동정맥 수술 후 혈전성 폐색의 예방을 기대하며 와파린 병용 요법을 시행하는 경우가 있었다. 이 경우, 출혈의 위험성을 증가시켰고, 혈전 감소에 있어서도 통계적으로 유의하게 장점을 보이지 않았다(OR 1.76, 95% CI 0.78-3.99, $p=0.17$).

3. 항고혈압약(Antihypertensive drugs)

다양한 고혈압약들이 동정맥루 수술 후 사용되어 왔다. 특히 칼슘 채널 차단제는 혈관 평활근 세포의 칼슘 유입을 방지하여 혈관의 신생내막 과형성증(neointimal hyperplasia)을 감소시킨다고 알려져 왔다[13]. 2002년 미국 National Kidney Foundation에서 1,850명의 동정맥루 환자에서 약물의 효과에 대한 대규모 연구가 이루어졌다. 칼슘 채널 차단제는 인조혈관 동정맥루 1차 개존률을 향상시켰고(RR for failure, 0.86; $p=0.034$), ACE 억제제는 자가혈관 동정맥루 2차 개존률을 향상시켰다고(RR, 0.56; $p=0.010$) 보고되었다[8]. 2018년 미국에서 602명의 동정맥루 환자에서 동정맥루 성숙(maturation)에 관한 연구에서, ACE 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 베타 억제제, 이노제 등은 유의한 연관성이 없었으나, 칼슘 채널 차단제는 동정맥루 성숙 실패의 위험은 낮추었다(95% CI 3% to 41% lower; $p=0.03$) [9]. 동정맥루 수술 후, 다양한 고혈압제의 효과에 관해서는 추가 연구 및 체계적인 문헌 검토가 필요하다.

4. 어유(Fish oil)

최근 오메가-3 제품과 함께 혈관 노화 방지를 위하여 어유 제품을 많이 찾고 있다. 연구에 따라 효과를 다양하고 보고하고 있으며, 메타 연구에서는, 어유의 효과를 유의하게 보고하지 않고 있다(OR 0.24, 95% CI 0.03-1.95, $p=0.18$).

5. PRT-201 (Recombinant Pancreatic Elastase)

만성 신장 질환 환자에서 혈관내 염증 반응의 감소를 위하여 PRT-201이 각광을 받기 시작하여 다양한 연구를 하였다 [14]. 프로티온사에서 보나파니타제를 개발하였으나, 좋은 결과를 보여주지 못하였고, 메타 분석에서도 비슷하게 보고되었다(OR 0.75, 95% CI 0.42-1.32, $P=0.31$). 현재 혈관 질환과 관련하여 많은 연구들이 진행되고 있으며, 향후 추가적인 결과들이 기대되는 약물이다.

6. Beraprost sodium

하지 동맥 환자에서 많이 사용되는 Beraprost가 신부전 환자의 동정맥루 수술 후 혈전 방지 및 혈류 개선을 위하여 사용이 증가하고 있다. 아직 메타 분석을 위한 연구가 충분하지 않은 실정이나, 몇몇 연구에서 클로피도그렐을 사용한 그룹보다 동정맥루 수술 후 혈전 생성이 적음을 보고하였다[15]. 향후 대규모 및 전향적 연구가 기대된다.

최근 Farber 등의 연구 및 Kim 등의 연구에서, 혈관 통로의 개존률에 영향을 끼치는 요소는 당뇨, 정맥, 동맥 상태, 정맥 직경, 고지혈증 등 여러 가지이다[16,17]. 혈관 통로의 기능 부전을 예방하기 위해서는 해부학적 혈관의 상태, 약물의 사용 등 다양한 노력들이 필요하다. 특히 환자의 기저 질환을 이해하고 혈관 및 혈류 상태 개선을 위한 다양한 노력을 하는 환자 맞춤형 치료가 필요하다. 이를 위한 약물 치료에서도, 2016년 Tanner 등이 시행한 대단위 메타 분석에서, 현재 많이 사용되고 있지 않는 티클로피딘 이외의 약들은 혈관 통로의 개존률을 증가시키는데 유의한 이득은 없었던 것으로 보고하고 있다. 고혈압약제에서도 칼슘 채널 차단제가 도움이 될 수 있으나, 추가 연구가 필요한 상태이다.

본 종설은 여러 제한점들이 있다. 인용할 만한 체계 문헌이 거의 없기 때문에, 동정맥루를 자가혈관 및 인조혈관으로 정확하게 나누어 분석하지 못했고, 1차 및 2차 개존률도 명확하게 나누어 분석하지 못했다. 그리고 각 약제군별로 동일한 기준으로 통계 분석을 시행하지 않았기 때문에 해석에 무리가 있을 수 있다.

결론

동정맥루 수술 후 약물 치료의 효과에 대하여 명확하게 얘기하기는 아직 이르다. 현재까지 연구에서, 티클로피딘 및 칼슘 채널 차단제가 도움이 될 수 있으나, 실제 임상에서 주로 사용하기에는 무리가 있고, 다른 약제 처방에 도움을 줄 수 있는 정도이다. 향후 대규모, 체계 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Korean ESRD registry 2019 [Internet] http://www.ksn.or.kr/rang_board/list.html?code=sinchart_eng [accessed April 30, 2020].
2. Woods JD, Port FK. The impact of vascular access for haemodialysis on patient morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 657-9.
3. Cheung AK, Imrey PB, Alpers CE, et al. Intimal hyperplasia, stenosis, and arteriovenous fistula maturation failure in the hemodialysis fistula maturation study. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 3005-13.
4. Thomas M, Nesbitt C, Ghouri M, et al. Maintenance of hemodialysis vascular access and prevention of access dysfunction: a review. *Ann Vasc Surg*. 2017; 43:318-27.
5. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, et al. Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int*. 2001; 59: 2325-34.
6. Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 970-80.
7. Tanner NC, da Silva AF. Medical adjuvant treatment to improve the patency of arteriovenous fistulae and grafts: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016; 52: 243-52.
8. Saran R, Dykstra DM, Wolfe RA, et al. Association between vascular access failure and the use of specific drugs: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 1255-63.
9. Wang K, Zelnick LR, Imrey PB, et al. Effect of anti-hypertensive medication history on arteriovenous fistula maturation outcomes. *Am J Nephrol*. 2018; 48: 56-64.
10. Andrassy K, Malluche H, Bornefeld H, et al. Prevention of p.o. clotting of av. cimino fistulae with acetylsalicyl acid. Results of a prospective double blind study. *Klin Wochenschr*. 1974; 52: 348-9.
11. Harter HR, Burch JW, Majerus PW, et al. Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin. *N Engl J Med*. 1979; 301: 577-9.
12. Dember LM, Beck GJ, Allon M, et al. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 2164-71.
13. Clunn GF, Sever PS, Hughes AD. Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: synergistic effects of statins and calcium channel blockers. *Int J Cardiol*. 2010; 139: 2-6.
14. Hye RJ, Peden EK, O'Connor TP, et al. Human type I pancreatic elastase treatment of arteriovenous fistulas in patients with chronic kidney disease. *J Vasc Surg*. 2014; 60: 454-61 e451.
15. Wan Z, Zhu Y, Yang R, et al. Beraprost sodium versus clopidogrel for preventing vascular thromboembolic events of arteriovenous fistula in uraemic patients: a retrospective study with a mean 3-year follow-up. *J Int Med Res*. 2019; 47: 252-64.
16. Farber A, Imrey PB, Huber TS, et al. Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the hemodialysis fistula maturation study. *J Vasc Surg*. 2016; 63: 163-70 e166.
17. Kim SM, Ko HK, Noh M, et al. Factors affecting patency following successful percutaneous intervention for dysfunctional hemodialysis vascular access. *Ann Vasc Surg*. 2018; 47: 54-61.