

# 무체외순환 관상동맥우회술을 시행 받는 환자에서 Isosorbide Dinitrate의 예방적 지속 정주가 심근보호 및 혈액학에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 \*마취통증의학교실, †마취통증의학연구소, ‡심혈관연구소

강승연\* · 심재광\*<sup>†‡</sup> · 김종찬\* · 김범수\* · 박영란\*<sup>†‡</sup>

## Effect of prophylactic continuous infusion of isosorbide dinitrate on myocardial protection and hemodynamics in patients undergoing off-pump coronary bypass surgery

Seung Youn Kang, M.D.\* , Jae-Kwang Shim, M.D.\*<sup>†‡</sup> , Jong Chan Kim, M.D.\* , Bum Su Kim, M.D.\* , and Young Lan Kwak, M.D.\*<sup>†‡</sup>

\*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, †Anesthesia and Pain Research Institute, ‡Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Multi-vessel off-pump coronary bypass surgery (OPCAB) imposes cumulative myocardial ischemia/reperfusion injury, which may be attenuated by continuous infusion of nitrate. However, nitrate infusion and consequent decrease in preload may be hazardous during heart displacement which causes restrictive filling of the ventricles. Therefore, we evaluated the effect of nitrate infusion on myocardial protection and hemodynamics in patients undergoing OPCAB, in a prospective, randomized and controlled trial.

**Methods:** Fifty patients with stable angina and left ventricular ejection fraction > 40% undergoing elective, isolated, multivessel OPCAB were enrolled. Patients were randomized equally to either continuous infusion of isosorbide dinitrate 0.5 μg/kg/min or same amount of normal saline during the surgery. Operative data including hemodynamic variables, intraoperative ST segment changes and postoperative cardiac enzyme release (creatinine kinase-MB, troponin T) were compared.

**Results:** Patients characteristic and operative data including ST segment changes and use of vasopressors were similar between the groups except the total amount of infused crystalloid during the surgery which was significantly higher in the nitrate group. Postoperative variables including cardiac enzyme release were also

similar between the groups.

**Conclusions:** Prophylactic continuous infusion of nitrate during OPCAB exerted no additional benefit in terms of myocardial protection. It also, was not associated with accentuated decrease in cardiac output during heart displacement, and the decrease in preload seems to have been nullified by modest increase in fluid therapy. (Anesth Pain Med 2009; 4: 118~123)

**Key Words:** myocardial ischemia, nitrate, off-pump coronary artery bypass graft surgery.

### 서론

심근의 산소 소모량/공급량 균형을 개선하는 효과를 가지는 질산염(Nitrate)은,<sup>1)</sup> 무작위, 위약-대조군 연구를 통하여 심장 관련 이환 및 사망률을 감소 시킨다는 증거가 없음에도 불구하고, 임상적 경험에 근거하여 불안정성 협심증 환자에서 class I 권장 사항에 해당 되는 중요한 관상동맥질환 치료제이다.<sup>2)</sup> 그러나 관상동맥질환을 가진 고위험군 환자에서, 심근허혈 발생 빈도를 줄일 목적으로 일반 수술 및 체외순환을 이용한 관상동맥우회술에서 질산염을 예방적으로 투여한 몇몇 제한적 연구에서는 이의 뚜렷한 효과를 관찰할 수 없었다.<sup>3-5)</sup>

무체외순환 관상동맥우회술(off-pump coronary artery bypass surgery, OPCAB)의 경우, 현재 외과 및 마취과적 환자관리의 발전에 힘입어 다혈관(multi-vessel) 문합이 널리 시행되고 있으며, 그 결과 반복적으로 누적되는 허혈/재관류에 따른 심근 손상이 발생 할 가능성이 많다.<sup>1,6)</sup> 특히 환자군 자체가 수술을 요구 하는 관상동맥질환을 가진 고위험군이며, 질산염이 동맥도관 연축 방지 효과 및 심근허혈 전처치 효과 등을 갖고 있음을 고려할 때, OPCAB에서 질산염의 예방적 투여는 충분한 이론적 장점을 지니고 있으며, 실제 임상에서도 널리 사용되고 있다.<sup>7)</sup>

그러나 질산염이 나타내는 위의 효과들은 대부분이 흡입 마취제를 이용한 전신마취만으로도 얻을 수 있으며,<sup>8,9)</sup> 질산염 투여에 따른 전부하의 감소가 OPCAB 중 관상동맥 문합을 위해 심장을 거상할 때 발생하는 심실충만 장애를 더욱

논문접수일 : 2009년 2월 6일  
책임저자 : 박영란, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실  
우편번호: 120-752  
Tel: 02-2228-8513, Fax: 02-364-2951  
e-mail: ylkwak@yuhs.ac

악화시켜서 심한 심박출량의 감소 및 혈액학적 변화를 초래할 수도 있다. 따라서 이론적으로는 질산염 투여 시 적정 수준의 심박출량의 유지를 위하여 보다 많은 수액이나 승압제의 투여가 필요 할 것으로 예상된다. 그러나, 아직까지 OPCAB을 시행 받는 환자에서 수술 중의 예방적 질산염 정주가 수술 중의 혈액학과 수액 균형 및 심근 보호에 미치는 영향에 대해 살펴본 연구는 없다.

이에 저자들은 OPCAB을 시행 받는 환자들을 대상으로, 무작위, 위약-대조군 실험을 통하여 수술 중의 예방적 질산염 투여가 심근 보호 및 혈액학 관리에 미치는 영향에 대하여 알아 보고자 하였다.

### 대상 및 방법

본 연구는 병원 임상 연구 심의 위원회의 규정을 준수 하였으며, 본원 심혈관 병원에서 2008년 3월부터 10월까지 OPCAB을 시행 받은 환자들을 연구 대상으로, 총 50명의 좌심실박출분율 > 40%인 안정성 협심증 환자들을 포함하였다. 질산염을 이미 복용 중이거나 좌주관상동맥 협착 > 70%, 그리고 응급수술은 제외하였다. 대상 환자들은 isosorbide dinitrate (Isoket<sup>®</sup>, Schwartz Pharma AG., Germany) 0.5 μg/kg/min 또는 동량의 생리식염수를 지속 정주하게 될 군으로, 무작위로 나누어 마취유도 직후부터 수술종료까지 투여 하였다. 무작위 군 배정 과정은 컴퓨터화된 무작위 표에 의하여 이루어 졌으며, 각각의 약제는 연구에 참여 하지 않은 회복실 간호사에 의하여 제조 되었다. 수술 전 지표들은 환자의 인구학적 특성, 고혈압, 당뇨병, 투약 내역, 좌심실박출분율, 관상동맥의 협착 정도, 그리고 creatine kinase-MB (CK-MB)와 troponin T를 기록하였다.

모든 환자는 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.05-0.1 mg/kg를 근주 받았고, digoxin 및 이노제를 제외한 모든 약은 수술 당일에도 평상시 대로 투여하였다. 수술실에 도착한 후 5개 전극을 이용해 심전도를 부착한 후, II 및 V5 유도를 지속적으로 감시하였으며, 지속적 혈압 감시와 동맥혈 채취를 위해 요골 동맥에 도관을 삽입 하였다. 우측 내경정맥을 통하여 지속적 심박출량 감시가 가능한 폐동맥 카테터(Swan-Ganz catheter CCombo<sup>®</sup> CCO/SvO<sub>2</sub>, Edwards Lifesciences LLC, USA)를 국소마취 하에 거치하였다. 마취유도를 위해 midazolam 0.03-0.07 mg/kg, sufentanil 1.5-3.0 μg/kg, rocuronium bromide 0.9 mg/kg을 정주 후 기관내삽관을 시행 하였다. 마취유지는 sufentanil 0.5-1.5 μg/kg/h과 vecuronium 1-2 μg/kg/min 지속 정주 및 흡입산소분율 0.4에서 호기말농도 0.8-1.5% sevoflurane으로 하였고, 호기말 이산화탄소분압이 30-mmHg가 되도록 조절호흡을 시행 하였다. 마취 유도 후 7.0 MHz 다평면 경식도 심초음파소식자 (Model V5m, Acuson Aspen, Siemens, Pennsylvania, USA)를

구강을 통해 삽입하여 수술 중 심장의 기능 및 새롭게 발생하는 국소적 심근운동이상을 지속적으로 평가 하였다. 모든 환자들의 마취관리는 내부의 표준화된 지침에 따라 이루어졌으며 다음과 같다. 수액요법은 정질액과 교질액을 통하여 이루어 졌으며, 각 환자의 기준치에 따라 폐모세혈관 췌기압이 8-16 mmHg 그리고 경식도 심초음파에서 좌심실 이완기말용적이 8-16 ml/m<sup>2</sup> 되도록 유지 하였다. 수술 중 관상동맥문합을 위하여 심장을 거상하는 동안은 정질액은 6 ml/kg/h로 고정 주입하고, 교질액은 혈액수집기구(cell salvage device)에 모인 혈액량만큼 보충 하였다. 수술 중 평균전신동맥압은 60 mmHg 이상, 심장거상 후 문합 시에는 70 mmHg 이상이 되도록 norepinephrine 용액을(8 μg/ml) 점적 주입하여 유지하였으며, norepinephrine 주입 농도가 0.3 μg/kg/min 이상 요구 되는 경우, vasopressin을 추가 하였다. 추가적인 조치로는, 혈액학적 변화가 가장 심한 둔각변연지(obtuse marginalis branch)나 후하행동맥(posterior descending artery) 또는 후외측동맥(posterior lateral artery)의 문합 시에는 5-10°의 두부 하강 체위를 시행 하였다. 모든 환자에서 milrinone은 위에서 언급한 적절한 전부하와 평균전신동맥압이 유지되고 혈색소 용적률이 25% 이상, 동맥혈산소분압이 80 mmHg 이상인 조건에서 심박출지수가 2.0 L/min/m<sup>2</sup> 이하 또는 혼합 정맥혈 산소 포화도가 60% 이하로 15분 이상 유지될 경우 사용하였다. 이외에 추가적으로, 심장 거상 시 중등도 이상의 삼첨판역류가 발생하면서 평균폐동맥압이 30 mmHg 이상 유지될 경우에도 milrinone을 사용하였다.<sup>10)</sup> 모든 환자에서 sufentanil 1.5 μg/kg/h 및 sevoflurane 호기말농도가 1.5% 이상 유지되는데도 불구하고 수축기 전신동맥압이 140 mmHg 이상으로 유지될 경우 nicardipine을 정주 하였다. 또한, ST 분절이 0.2 mV 이상(심장거상 시 2 mV 이상) 상승 하거나 심초음파에서 국소적 심근운동이상이 관찰 되는 경우에도 평균전신동맥압을 70 mmHg 이상으로 norepinephrine 점적 주입으로 유지하고 심박수를 50-60회/분으로 유지할 수 있도록 esmolol을 점적 주입하였으며, 이러한 조건들을 만족 함에도 불구하고 지속될 경우 isosorbide dinitrate를 1.0 μg/kg/min을 추가하였다.<sup>11,12)</sup> 모든 환자에서 농축적혈구의 수혈은 적혈구용적률이 25% 이하인 경우에 시행 하였으며, 수액가온기와 가온물순환매트 등을 이용하여 폐동맥카테터로 측정된 중심 혈액온도가 36-37°C로 유지 되도록 하였다.

수술 중 혈액학 변수들은 마취유도 15분 후(T1), 각각 좌전하행동맥(T2), 둔각변연지(T3), 후하행 또는 후외측동맥(T4) 문합을 위하여 심장고정기를 부착한 10분 후, 그리고 흉골봉합 15분 후(T5)에 기록하였다. 추가로, 수술적인 변수들 중 문합한 관상동맥 수 및 원위부 문합에 소요된 총시간, 수술시간, 수술 중 투여된 정질액 및 교질액량, 소변량, 재 투여된 혈액량, 사용된 norepinephrine의 총량, vasopressin

및 milrinone의 사용 유무, 그리고 T1과 T5에서의 동맥혈산소분압을 기록하였다.

모든 환자는 수술이 끝난 후 중환자실로 옮겨졌다. 중환자실에서의 혈액학 관리와 인공 호흡기 이탈은 표준화된 중환자실 관리지침에 따라 외과의와 마취과의 결정으로 이루어졌다. 모든 환자에서 동맥도관 연속 방지 목적으로 isosorbide dinitrate 0.5 µg/kg/min가 중환자실 재원기간 동안 투여되었다. 중환자실에서 기록된 변수들은 기계 환기 시간, 중환자실 재원 기간 그리고 CK-MB 및 troponin T를 입실 12시간 및 24시간 후에 측정 하였다. 이외에도 수술 후 심근 경색은 CK-MB 25 ng/ml 이상 또는 심전도에서의 새로 발생한 q파로 정의하고, 그 환자의 수도 기록 하였다.<sup>13)</sup>

통계 분석에는 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용 하였으며 모든 값은 평균 ± 표준편차 또는 환자수(%)로 표시 하였다. 각 군의 환자수는 CK-MB가 5 ng/ml 이상의 차이를 보일 때 임상적으로 의의가 있다고 간주하고 표준 편차 5 ng/ml에서 α = 0.05, 90% 검정력에서 Independent t-test로 하였을 때, 최소 22명이 필요하였다. 기존의 두 군간의 측정 값의 비교는 Independent t-test, Chi-Square test 또는 Fisher's exact test를 이용 하였으며, 군내에서 기준치에 대한 비교는 반복 측정 ANOVA에 Dunnett test를 이용 하

였다. 모든 통계 결과는 P 값이 0.05 미만일 때 의미 있는 것으로 간주 하였다.

**결 과**

모든 50명의 환자에서 체외순환으로의 전환 없이 OPACB이 성공적으로 시행 되었다. 또한 수술 중에 새롭게 발생한 국소적 심근운동이상도 관찰 되거나 ST 분절 변화에 따른 추가의 isosorbide dinitrate 투여가 요구되거나 milrinone, 또는 nicardipine이 투여된 환자도 없었다.

두 군간의 인구학적 특성 및 동반 질환 유무, 좌심실박출분율, 관상동맥 협착정도와 심혈관계 약물 복용 빈도 등 수술 전 변수들은 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

수술 중 변수들 중에는 투여된 정질액의 양만이 통계적으로 유의하게 isosorbide dinitrate를 투여한 군에서 많았으며, 문합한 관상동맥 수 및 총 문합 시간은 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

혈액학 변수들은 모든 측정 시기에서 군 간 유의한 차이가 없었으며, 각 시점 별로 투여된 norepinephrine의 양도 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 또한, T1 (대조군: 197-71 mmHg, 질산염군: 176-58 mmHg, P = 0.340)과 T5 (대조군: 189-73 mmHg, 질산염군: 164-60 mmHg, P = 0.160)에서 측정된 동맥혈산소분압도 양군 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

중환자실에서의 변수들 또한 CK-MB와 troponin T를 비롯하여 기계환기시간 등 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 또한, 새로운 q 파나 CK-MB > 25 ng/ml 이상을 보이는 환자도 두군 모두에서 없었다.

**Table 1.** Patients' Characteristics

	Control (n = 25)	Nitrate (n = 25)	P value
Age (yr)	63.5 ± 8.2	63.8 ± 8.2	0.92
Gender (M/F)	19/6	16/9	0.54
Height (cm)	161.4 ± 8.4	162.9 ± 9.9	0.58
Weight(kg)	63.2 ± 12.9	66.3 ± 10.5	0.36
Diabetes	12	9	0.57
Hypertension	9	7	0.76
Preoperative medication			
β-Blockers	13	9	0.39
Calcium channel blockers	14	17	0.56
ACEIs	22	18	0.29
Preoperative CK-MB (ng/ml)	3.1 ± 1.0	3.2 ± 1.6	0.83
Preoperative troponin T (ng/ml)	0.07 ± 0.20	0.06 ± 0.18	0.919
LVEF (%)	63.5 ± 7.8	62.9 ± 8.5	0.78
Degree of stenosis (%)			
LAD	89.2 ± 8.0	85.7 ± 9.2	0.43
LCx	75.8 ± 24.9	72.7 ± 26.0	0.80
RCA	79.2 ± 12.8	84.7 ± 16.1	0.47

Data are mean ± SD or number of patients. ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors, CK-MB: creatine kinase-MB, LVEF: left ventricular ejection fraction, LAD: left anterior descending coronary artery, LCx: left circumflex coronary artery, RCA: right coronary artery.

**Table 2.** Operative Data

	Control (n = 25)	Nitrate (n = 25)	P value
Operation time (min)	298 ± 22	296 ± 47	0.92
Number of grafts per patient	3.2 ± 0.7	2.9 ± 0.8	0.09
Total graft reconstruction time (min)	32.8 ± 5.5	29.6 ± 9.0	0.25
Input			
Crystalloid (ml)	2,232 ± 556	2,659 ± 800*	0.04
Colloid (ml)	1,237 ± 231	1,295 ± 209	0.45
Salvaged blood (ml)	213 ± 129	269 ± 200	0.27
Urine output (ml)	8.67 ± 140	920 ± 181	0.256

Data are mean ± SD. \*: P < 0.05 compared to the control group.

**Table 3.** Hemodynamic Data and Use of Vasopressors

	Group	T1	T2	T3	T4	T5
SvO <sub>2</sub> (%)	Control	78.9 ± 4.6	72.9 ± 14.4	67.2 ± 8.2	66.0 ± 9.8	73.0 ± 5.4
	Nitrate	78.0 ± 5.1	70.8 ± 5.2	65.1 ± 15.6	71.1 ± 6.8	76.3 ± 6.2
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	Control	2.88 ± 0.51	2.44 ± 0.26	2.16 ± 0.47	2.21 ± 0.39	2.63 ± 0.54
	Nitrate	2.49 ± 0.62	2.36 ± 0.36	1.82 ± 0.31	2.11 ± 0.40	2.65 ± 0.44
Heart rate (beats/min)	Control	60.1 ± 12.6	62.7 ± 11.6	64.3 ± 10.0	64.1 ± 7.1	68.5 ± 10.2
	Nitrate	61.0 ± 8.0	64.0 ± 9.3	61.3 ± 14.0	65.7 ± 9.2	68.5 ± 8.1
MAP (mmHg)	Control	71.6 ± 16.4	73.9 ± 4.2	76.3 ± 8.5	74.7 ± 9.4	78.1 ± 19.3
	Nitrate	67.4 ± 9.7	73.5 ± 7.9	74.4 ± 5.6	73.5 ± 7.9	73.3 ± 16.6
CVP (mmHg)	Control	8.0 ± 2.0	11.0 ± 3.5	10.7 ± 3.1	11.5 ± 4.8	9.1 ± 2.7
	Nitrate	8.0 ± 3.3	9.6 ± 2.0	13.0 ± 15.8	10.9 ± 3.0	9.0 ± 2.0
MPAP (mmHg)	Control	16.3 ± 3.3	18.8 ± 6.2	19.4 ± 4.2	19.5 ± 5.2	17.2 ± 3.6
	Nitrate	16.7 ± 4.4	18.4 ± 2.1	18.0 ± 4.1	19.9 ± 4.1	18.2 ± 3.0
RVEF (%)	Control	31.0 ± 7.5	31.0 ± 3.1	29.8 ± 6.3	28.3 ± 4.1	27.9 ± 4.2
	Nitrate	34.9 ± 7.1	30.5 ± 5.2	26.7 ± 6.7	28.1 ± 5.1	30.4 ± 5.9
Norepinephrine (μg)	Control	25.6 ± 44.8	39.2 ± 35.2	63.2 ± 85.6	64.8 ± 90.4	26.4 ± 56.0
	Nitrate	8.0 ± 20.0	32.8 ± 23.2	75.2 ± 98.8	40.8 ± 28.8	37.6 ± 62.4
Vasopressin (n)	Control	0	2	3	3	1
	Nitrate	0	2	6	1	0

Data are mean ± SD or number of patients. T1: 15 min after anesthesia induction, T2: 10 min after stabilizer application for left anterior descending coronary artery grafting, T3: 10 min after stabilizer application for left circumflex coronary artery grafting, T4: 10 min after stabilizer application for right coronary artery grafting, T5: 15 min after sternal closure. SvO<sub>2</sub>: mixed venous oxygen saturation, MAP: mean arterial pressure, CVP: central venous pressure, MPAP: mean pulmonary arterial pressure, RVEF: right ventricular ejection fraction.

**Table 4.** Postoperative Data in the Intensive Care Unit

	Control (n = 25)	Nitrate (n = 25)	P value	
Creatine kinase-MB (ng/ml)	Postoperative 12 h	8.1 ± 3.9	8.0 ± 3.1	0.957
	Postoperative 24 h	4.5 ± 2.4	5.0 ± 3.0	0.468
Troponin T (ng/ml)	Postoperative 12 h	0.14 ± 0.14	0.12 ± 0.15	0.698
	Postoperative 24 h	0.10 ± 0.11	0.11 ± 0.11	0.946
Ventilator care (min)	869 ± 326	850 ± 260	0.861	
Length of stay in the ICU (d)	1.9 ± 1.2	2.1 ± 0.7	0.463	

Data are mean ± SD. ICU: intensive care unit.

### 고 찰

본 연구에서는, 좌심실기능이 보존되어 있으면서, OPCAB을 시행받은, 안정성협심증을 가진 환자들을 대상으로 무작위로 질산염을 예방적으로 정주한 군과 대조군을 비교한 결과, 질산염의 예방적 수술 중 정주는, 수술 후 심근효소의 유리 정도로 측정한 심근보호 측면에서 큰 이점을 보이지 않았고, 심장거상 시의 혈액학 변화 정도와 마취관리에도 유의한 영향의 미침을 관찰 할 수 없었다.

1976년 Kaplan 등이 V5 전극을 이용해서 수술 중 심근허혈을 진단 할 수 있게 되었고,<sup>14)</sup> 질산염의 한 종류인 니트로글리세린의 지속 정주가 수술 중 심근허혈을 치료할 수 있는 좋은 치료 방법임을 발표 하였다.<sup>7)</sup> 질산염이 심혈관계에 미치는 영향은 저용량에서는 좌심실의 전부하와 심실벽 장력을 즉시 감소시키고, 고용량에서는 동맥저항을 떨어뜨리고, 심장외막(epicardial) 관상동맥의 혈관저항을 떨어뜨린다.<sup>15)</sup> 또한 질산염은 지속적으로 좌심실충만압, 평균전심동맥압 및 심근의 산소소모량을 감소 시키고 좌심실의 기능을 향상 시키는 것으로 알려져 있으며,<sup>16)</sup> 전체적으로는 심근의 산소소모량/공급량의 균형을 개선하는 효과를 나타낸다. 질산염은 현재까지 무작위, 위약-대조군 실험을 통하여 심장 관련 이환 및 사망률을 감소시키는 것이 입증되지 않았음에도 불구하고, 심근허혈 발생 시 효과적으로 증상을 완화시키는 임상 경험만을 토대로 불안정성협심증 환자의 치료에 있어서, class I 권장 사항에 해당될 만큼 관상동맥 질환 치료에서 중요한 비중을 차지하는 약제이다.<sup>2)</sup> 이외에도 경피적 관상동맥중재술 시술 하루 전에 질산염을 예방적으로 정주한 경우 지연된 전조건화(delayed preconditioning) 효과에 의해 중재술 시 심근보호 효과를 얻을 수 있었으며,<sup>17)</sup> 중재술 후에 예방적으로 정주 한 경우에도, 헤파린 정주에 비하여 재협착에 의한 허혈성 합병증의 발생을 보다 효과적으로 방지 한다는 보고가 있다.<sup>18)</sup>

이러한 질산염의 특성들 때문에, 관상동맥질환을 가진 고위험군 환자들에게서 고위험의 수술이나 심장수술 중 질산염의 예방적 투여가 흔히 행해지고 있으나, 기존의 제한된 연구들에서 보면 심근허혈 방지효과나, 심근경색 발생과 관련하여 뚜렷한 효과를 관찰하였다는 보고는 없었다.<sup>3-5)</sup> 흡입 마취제와 아편유사제를 병용한 전신마취의 경우 혈액학적 안정과 심근 산소소모량/공급량 균형의 개선 및 마취약제 전조건화(anesthetic preconditioning) 효과 등과 같이 질산염 정주가 갖는 대부분의 효과들을 얻을 수 있기 때문에,<sup>19)</sup> 전신마취 하에서의 빈도가 낮은 심근허혈발생에 대한 예방적 효과를 선행 연구들과 같이 제한된 연구에서 확인하기는 어려웠을 것으로 생각한다.

OPCAB의 경우, 현재 다혈관 문합술이 보편적으로 이루어지면서, 문합 시 수술 시야 확보를 위하여 관상동맥의 일시적인 결찰이 반복되고, 그 결과 누적된 허혈/재관류에 의한 심근손상이 유발될 수 있다.<sup>1,6)</sup> 따라서 다혈관 OPCAB은 심근허혈의 가능성이 높은 환자에서 질산염의 예방적 정주가 심근 보호에 미치는 효과를 관찰 할 수 있는 좋은 모델이다. 또한 관상동맥우회술에서 질산염 정주는 diltiazem 보다 효과적으로 동맥도관연축을 방지 하는 것으로 보고 되었는데,<sup>20)</sup> 이러한 여러 가지 이론적인 질산염 투여에 따른 장점들을 고려하였을 때 OPCAB에서 질산염의 예방적 투여는 환자의 예후를 개선하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각되었다. 그러나 OPCAB에서 문합 부위 노출을 위하여 심장을 거상할 경우 주로 제한적인(restrictive) 형태의 심실 기능장애로 인해 심박출량 저하가 유발된다. 이의 예방 및 치료를 위해 전부하를 충분히 유지 또는 증가 시켜주면, OPCAB을 진행 할 수 있는 적절한 수준의 심박출량을 얻게 된다.<sup>21)</sup> 따라서 질산염을 예방적으로 투여할 경우, 심장거상 시 발생하는 전부하의 감소를 더욱 악화시키고, 심박출량의 감소 정도도 심해질 수 있으며, 그 결과 심근허혈의 발생을 오히려 조장할 수 있게 된다. 또한 심박출량의 유지를 위해 보다 많은 수액이나 심혈관계 약물의 투여가 요구 될 수 있으며, 이는 폐부종 등을 유발하여 환자의 예후에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

본 실험 결과에서 볼 수 있듯이, isosorbide dinitrate의 예방적 투여는 CK-MB로 측정된 심근손상 정도를 줄이는데 있어서, sevoflurane과 sufentanil을 이용한 전신마취에 비하여, 추가적인 심근보호 효과는 없는 것으로 관찰 되었다. 반면에 질산염 투여 시 예측되었던 이론적인 문제점에 부합되는 소견으로, 유의하게 많은 양의 정질액이 isosorbide dinitrate를 투여한 군에서 투여되었다. 그러나 이는 수술시간을 고려하였을 때, 임상적으로 폐와 같은 주요장기들의 간질부종을 더 유발 할 만한 양은 아닌 것으로 사료되며, 실제로도 동맥혈산소분압이나 기계환기시간의 차이가 없었음이 이를 뒷받침 한다고 할 수 있겠다. 이외에도 심장거상

시 혈액학적 변화가 가장 심한 순간변연지 문합 시에도 혈액학적 변수들의 차이는 보이지 않았으며, 정해진 평균전신동맥압이나 심박출량의 유지를 위하여 사용된 심혈관계 약물의 용량 또한 증가 하지 않았다. 그러나 이런 결과들이 허혈/재관류에 의한 심근손상 위험이, 보다 높은 좌심실기능이 저하되어 있거나 불안정성협심증 및 증상 완화를 위하여 질산염을 이미 정주하고 있는 상태의 환자들에게도 적용 될 수는 없으며, 이에 대해서는 추후 연구가 필요하다고 본다.

결론적으로, 좌심실기능이 보존 되어있는 안정성협심증 환자에서 OPCAB 중의 예방적 질산염 투여는 심근보호 측면에서 뚜렷한 효과를 보이지 않았으나, 혈액학 및 마취관리적인 측면에서도 악영향을 미치지 않았다고 할 수 있다. 이는 심장거상 전이라도, 우회술에 사용될 내유동맥이나 요골동맥절편의 구축이 의심 되거나, 적절한 마취관리 및 안정적인 혈액학 유지가 되고 있음에도 불구하고, 심근허혈을 시사하는 ST 분절의 변화나 새로운 심근운동장애가 발견될 경우, 질산염 정주가 치료의 일환으로 안전하게 사용될 수 있는 근거를 제시하는 것 이라고 사료 된다.

## 참 고 문 헌

1. Kwak YL: Reduction of ischemia during off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 667-77.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-summary article: A report of the American college of cardiology/American heart Association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
3. Gallagher JD, Moore RA, Jose AB, Botros SB, Clark DL: Prophylactic nitroglycerin infusion during coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1986; 64: 785-9.
4. Lell W, Johnson P, Plagenhoef J, Samuelson P, Athanasuleas C, Hughes W, et al: The effect of prophylactic nitroglycerin infusion on the incidence of regional wall-motion abnormalities and ST segment change in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 1993; 8(2 Suppl): 228-31.
5. Zvara DA, Groban L, Rogers AT, Prielipp RC, Murphy B, Hines M, et al: Prophylactic nitroglycerin did not reduce myocardial ischemia during accelerate recovery management of coronary artery bypass graft surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 571-5.
6. Puskas JD, Vinten-Johansen J, Muraki S, Guyton RA: Myocardial protection for off-pump coronary artery bypass surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 82-8.
7. Kaplan JA, Dunbar RW, Jones EL: Nitroglycerin infusion during

- coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1976; 45: 14-21.
8. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, et al: Effect of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 503-8.
  9. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, et al: Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: A multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 477-83.
  10. Omae T, Kakahana Y, Mastunaga A, Tsuneyoshi I, Kawasaki K, Kanmura Y, et al: Hemodynamic changes during off-pump coronary artery bypass anastomosis in patients with coexisting mitral regurgitation improvement with milrinone. *Anesth Analg* 2005; 101: 2-8.
  11. French JK, White HD: Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 99-106.
  12. Chassot PG, van der Linden P, Zaugg M, Mueller XM, Spahn DR: Off-pump coronary artery bypass surgery: physiology and anaesthetic management. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 400-13.
  13. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindenboom W, et al: Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 2001; 104: 2689-93.
  14. Kaplan JA, King SB 3rd: The precordial electrocardiographic lead (V5) in patients who have coronary artery disease. *Anesthesiology* 1976; 45: 570.
  15. Parker JD, Parker JO: Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 520-31.
  16. Kelly RA, Han X: Nitrovasodilators have direct effect on cardiac contractility: is this important? *Circulation* 1997; 96: 2493.
  17. Leeser MA, Stoddard MF, Dawn B, Jasti VG, Masden R, Bolli R: Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2001; 103: 2935-41.
  18. Doucet S, Malekianpour M, Thérout P, Bilodeau L, Côté G, de Guise P, et al: Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary to restenosis after coronary artery angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 955-61.
  19. Ian R. Thomson, W. Alan C. Mutch, John D. Culligan: Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 61: 385-93.
  20. Shapira OM, Alkon JD, Macron DS, Keaney JF Jr, Vita JA, Aldea GS, et al: Nitroglycerin is preferable to diltiazem for prevention of coronary bypass conduit spasm. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 883-9.
  21. Kwak YL: Anesthetic management for off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Korean J anesthiol* 2003; 44: 1-11.