

항혈소판제제에 노출된 체외순환 없는 관상동맥우회술을 시행받는 환자에서 Hydroxyethyl Starch 용액과 정질액 정주가 출혈량과 수혈량에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 ¹마취통증의학교실 및 ²마취통증의학연구소

안소운¹ · 방서욱^{1,2} · 전덕희¹ · 이종화^{1,2} · 박경배¹ · 곽영란^{1,2}

The Effect of Hydroxyethyl Starch and Crystalloid Solutions on Blood Loss and Transfusion Requirement in Patients with Recent Antiplatelet Therapy Undergoing Off-pump Coronary Bypass Surgery

So Woon Ahn, M.D.¹, Sou Ouk Bang, M.D.^{1,2}, Duck Hee Chun, M.D.¹, Jong Hwa Lee, M.D.^{1,2}, Kyung Bae Park, M.D.¹, and Young Lan Kwak, M.D.^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, and ²Anesthesia and Pain Reserch Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Hydroxyethylstarch (HES) solutions are commonly used for intravascular volume expansion with varying effect on coagulation depending on molecular weight and mode of hydroxyl substitution. Clopidogrel and aspirin have been shown to reduce cardiovascular complications in patients with coronaryartery occlusive disease which renders patients to higher risk of bleeding complications who require surgery. The purpose of this study was to evaluate the effect of HES 200/0.5, 130/0.4 and crystalloid on blood loss and transfusion requirement in patients with recent antiplatelet therapy undergoing off-pump coronary bypass surgery (OPCAB) in a prospective, randomized trial.

Methods: Sixty patients scheduled for OPCAB, who received clopidogrel and aspirin within 5 days of surgery were randomly allocated into 3 groups: HES 200/0.5 (n = 20), HES 150/0.4 (n = 20), and Crystalloid (n = 20). Routine coagulation profile were measured before and 2 days after the surgery. Amount of perioperative blood loss, transfusion requirement and fluids input and output were recorded until 2 days postoperatively.

Results: The 3 groups were similar with regard to patients and operative characteristics. There were no significant differences in the amount of perioperative blood loss and transfusion requirement among the 3 groups.

Conclusions: Both HES solutions were safe to use in terms of blood loss and transfusion requirement in patients undergoing OPCAB who received antiplatelet agents within 5 days of surgery. (*Korean J Anesthesiol* 2008; 54: 173~9)

Key Words: antiplatelet, blood loss, hydroxyethylstarch (HES), transfusion

서 론

관상동맥 질환을 갖고 있는 환자에서 항혈소판제제의 복용은 심근경색의 재발을 줄이고 사망률을 낮추어 예후에 긍정적인 역할을 하는 것으로 널리 알려져 있다.¹⁻³⁾ 그러나 이의 지속적인 사용은 수술 중과 후의 출혈을 증가시키기

때문에 지금까지 체외순환을 이용한 심장수술을 시행 받는 환자에서는 수술 5일 전에 항혈소판제제를 중단하는 것이 권장되어 왔다.³⁻⁵⁾

최근 관상동맥질환 환자에서 널리 시행되고 있는 체외순환 없는 관상동맥우회술(off pump coronary artery bypass graft surgery, OPCAB)은 체외순환을 이용하지 않기 때문에 이전의 체외순환을 이용한 관상동맥우회술(conventional coronary bypass graft surgery, CABG)보다 혈액응고체계에 미치는 악영향이 적으며 그 결과 출혈량과 수혈량을 CABG에 비해 의미 있게 감소시킨다고 알려져 있다.⁶⁻⁸⁾ 또한 OPCAB은 수술 전 항혈소판제제 사용이 수술 후 출혈에 미치는 영향이 CABG에 비하여 적다고 보고된 바 있어⁹⁾ 최근 OPCAB을 시행 받는 환자들에서 항혈소판제제를 수술 직전

논문접수일 : 2007년 5월 17일

책임저자 : 곽영란, 서울시 서대문구 신촌동 134

연세의료원 마취통증의학과, 우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-8513, Fax: 02-364-2951

E-mail: ylkwak@yumc.yonsei.ac.kr

석사학위 논문임.

까지 사용하는 경우가 증가하고 있다. 이러한 수술 전 항혈소판제제 사용과 수술 중 헤파린의 사용은 OPCAB을 시행 받는 환자에서 수술과 관련된 출혈의 위험성을 높이며 이에 대한 주의가 요구된다.

OPCAB에서는 문합 중에 발생하는 혈액학적 불안정을 감소시키기 위하여 충분한 양의 수액을 문합 전에 정주할 것이 권장되고 있다.^{10,11)} 심장수술에서의 수액요법에 대해서는 아직 이견이 있으나, 교질액의 사용이 정질액을 사용하는 것보다 혈액량의 증가를 유지하고 교질삼투압을 유지하며 미세순환을 개선시키는 면에서 우월하다고 보고되었다.¹²⁻¹⁶⁾ 교질액 중에서 많이 사용되고 있는 hydroxyethyl starch (HES) 제제는 정질액에 비해 환자의 혈액량을 효과적으로 증가시킬 수 있으나 대량을 주입하는 경우 혈액응고장애를 일으키는 부작용이 있기 때문에 그 사용량이 제한되어 있다. 현재 임상에서는 HES제제로 6% HES 200/0.5 (Haes-Steril[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)와 6% HES 130/0.4 (Voluven[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)이 널리 사용되고 있는데 이 두 제제는 보고에 따라 차이는 있으나 대체로 유사한 혈장증량 효과와 혈액응고에 미치는 영향을 갖는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 그러나 아직까지 두 HES제제가 OPCAB을 시행 받는 환자에서 다량 사용되었을 때 출혈량과 수혈량에 미치는 영향을 정질액과 비교한 연구는 시행된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 항혈소판제제의 복용을 지속한 상태에서 OPCAB을 시행 받는 환자들과 같이 출혈의 위험성이 높은 환자들에서 6% HES 130/0.4와 6% HES 200/0.5이 출혈량과 수혈량에 미치는 영향을 정질액과 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 본 기관의 Institutional Review Board를 통과하고 윤리위원회의 승인 하에 OPCAB을 시행 받을 예정인 환자 중 연구제의 범주에 포함되지 않으며 본 연구에 동참할 것을 허락한 60명의 환자에서 서면으로 동의를 얻은 후 시행하였다.

본원에서 OPCAB이 계획된 20세 이상 성인 환자 중 항혈소판제제(aspirin 100 mg 혹은 clopidogrel 75 mg)를 수술 5일 이내까지 복용한 환자 60명을 무작위로 각각 6% HES 200/0.5 (HES 200/0.5군), 6% HES 130/0.4 (HES 130/0.4군) 그리고 정질액(Crystalloid군)을 투여하는 세 군으로 나누었다. 심장판막질환, 3개월 내 심근경색, 좌심박출계수가 40% 미만, 좌주관상동맥, 빈혈(혈색소 < 12 g/dl), 혈액응고장애(혈소판 < 100/ml, 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) > 80 sec), 혈청크레아티닌(serum creatinin) > 1.2 mg/dl, 또는 호흡기계질환(천식,

만성폐쇄성폐질환, PaO₂ < 70 mmHg, 폐동맥고혈압이나 폐부종 등)을 갖고 있는 환자들과 실험에 동의하지 않는 환자 들은 연구 대상에서 제외하였다.

마취전처치로 morphine 0.05-0.1 mg/kg을 근주하고, 모든 환자에서 수술 전 환자의 과거력, 수술 전 검사결과, 현재 투여 받고 있는 약물, 성별, 나이, 키 및 몸무게 등을 확인 후 기록하였다. 오른쪽 요골동맥에 지속적 동맥압 감시를 위한 카테터를, 오른쪽 내경정맥에 폐동맥카테터를 삽입하여 혈액학 변수들을 감시하였고 수술실에서 5체널 심전도, 맥박산소포화도계측기, 비인두체온, 직장체온, 호기말이산화탄소분압을 함께 감시하였다.

마취방법은 각 군에서 모두 표준화 시켜 시행하였으며, 마취유도는 midazolam (2-3 mg)과 sufentanil (1-1.5 µg/kg)을 정주하여 의식 소실 후 rocuronium 0.9 mg/kg을 정주하여 최대 근이완 상태에 이르면 기관내삽관을 시행하였다. 마취유지는 sevoflurane (< 1%)과 sufentanil (0.03-0.06 µg/kg/hr)을 사용하였다. 인공환기는 산소와 공기를 각각 1.5 L/min의 유량으로 혼합하여 일회호흡량 8-10 ml/kg, 호흡수 분당 8-12회, 흡기:호기 비율 1:2로 호기말이산화탄소분압이 35-40 mmHg로 유지되도록 하였다.

수술 중 심박출지수는 2.2 L/min/m² 이상, 혼합정맥혈산소포화도 60% 이상, 그리고 소변량은 0.5 ml/kg/hr로 유지되도록 HES와 정질액을 투여하였고, HES는 1일 최대 33 ml/kg까지 투여하였다. 활성화응고시간(activated clotting time, ACT)은 OPCAB 동안 300 sec 이상 유지하고 문합을 완료한 후 heparin 100 U 당 protamine 0.5 mg을 투여하였으며, 모든 환자에서 cell saver를 사용하여 회수된 피는 세척, 농축과정을 거쳐 수술 후 다시 수혈하였다. 수술 중 혈액색소치가 8 g/dl 미만일 때 농축적혈구를, 미세혈관출혈이 있으면서 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)이 정상치의 1.5배일 때 신선냉동혈장(fresh frozen plasma)을, 미세혈관출혈이 있으면서 혈소판이 80,000/µl 미만일 때 혈소판을 각각 수혈하였다.

수술 전과 수술 1일과 2일째의 혈액색소치, PT, 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT), 혈소판치를 기록하였다. 수술 중 출혈량은 혈액수집기구(cell salvage device)를 이용하여 모인 혈액량으로 간주하였고 수술 중 수혈량과 수술 후 24시간, 48시간 동안의 출혈량, 수술 중과 수술 후 1일, 2일 간 수혈된 양과, 소변량, 각 수액 사용량을 함께 기록하였다.

모든 결과는 평균 ± 표준편차 또는 환자의 수로 표시하였다. 통계는 통계자료 형식에 따라 군 간 연속성변수의 비교는 ANOVA를 사용하고 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 비연속성 변수의 비교는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 모든 통계분석은 Statistical Package for

Social Sciences statistical software (SPSS 12.0, USA)를 사용하였으며, P < 0.05인 경우 통계적으로 유의 있는 것으로 간주하였다.

Table 1. Patients' Characteristics

	HES 200/0.5 (n = 20)	HES 130/0.4 (n = 20)	Crystalloid (n = 20)
Age (years)	64.5 ± 7.4	63.8 ± 8.3	64.1 ± 8.7
Female gender	5	6	7
Weight (kg)	66.6 ± 11.0	66.2 ± 10.5	66.1 ± 13.0
Height (cm)	163.6 ± 9.9	162.5 ± 8.4	163.7 ± 7.9
BSA (m ²)	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2
Left ventricular EF (%)	65 ± 8	59 ± 11	62 ± 11
Diabetes	7	4	11
Hypertension	15	15	13
Days of aspirin DC (days)	3.0 ± 1.8	2.8 ± 1.2	2.1 ± .0.7
Days of antiplatelet DC (days)	2.9 ± 1.6	2.9 ± 1.3	2.1 ± 0.7
Number of grafts	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1
Operation time (min)	271 ± 63	267 ± 50	257 ± 51
Anesthesia time (min)	345 ± 66	350 ± 48	343 ± 70

Values are expressed as number of patients or mean ± SD. DC: discontinue, EF: ejection fraction.

Table 3. Post Operative Variables

	POD (day)	HES 200/0.5 (n = 20)	HES 130/0.4 (n = 20)	Crystalloid (n = 20)
Chest tube output (ml)	1st	839 ± 410	642 ± 355	682 ± 298
	2nd	552 ± 361	483 ± 280	456 ± 254
	Total	1,363 ± 605	1,124 ± 507	1,144 ± 427
Colloid (ml)	1st	502 ± 454	399 ± 383	263 ± 456
	2nd	92 ± 191	252 ± 328	23 ± 71 [†]
Crystalloid (ml)	1st	2,022 ± 1,345	1,815 ± 1,005	2,306 ± 1,079
	2nd	1,731 ± 1,057	1,727 ± 1,042	1,935 ± 645
ICU input (ml)	1st	2,523 ± 1,546	2,214 ± 1,223	2,539 ± 1,032
	2nd	1,824 ± 1,140	1,979 ± 1,112	1,977 ± 652
	Total	4,256 ± 1,988	4,198 ± 2,010	4,614 ± 1,694
Fresh frozen plasma (units)	1st	0.3 ± 0.9	0.5 ± 1.1	0
	2nd	0	0	0
	Total	0.3 ± 0.9	0.5 ± 1.1	0
Packed red blood cells (units)	1st	0.9 ± 1.2	0.5 ± 1.4	0.5 ± 0.8
	2nd	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.2
	Total	1.1 ± 1.3	0.7 ± 1.7	0.5 ± 0.8
Urine output (ml)	1st	1,941 ± 962	1,936 ± 709	2,293 ± 775
	2nd	1,991 ± 667	2,324 ± 753	2,683 ± 941*
Extubation time (min)		935 ± 358	929 ± 557	849 ± 364

Values are expressed as mean ± SD. POD: post operation day, ICU: intensive care unit, *P < 0.05 compared with group HES 200/0.5, [†]P < 0.05 compared with group HES 130/0.4.

결 과

각 군별로 20명씩 총 60명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였으며 세 군간 연령, 체중, 성별, 키 등의 인구학적 특징은 차이가 없었고, 환자의 과거력 및 좌심실심박출계수, 수술 전 항혈소판제제를 중단한 기간, 항혈소판제제의 용량은 세 군간에 유사하였다. 이식편수와 수술 및 마취시간은 세 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

수술 중 및 중환자실에서 24시간 동안 투여된 총 수액량,

Table 2. Intraoperative Input and Output

	HES 200/0.5	HES 130/0.4	Crystalloid
Salvaged blood volume (ml)	182 ± 149	110 ± 162	214 ± 202
Input of crystalloid (ml)	2,725 ± 703	2,493 ± 522	4,070 ± 799* [†]
Input of colloid (ml)	1,095 ± 193	1,175 ± 286	0* [†]
Packed red blood cell (units)	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.7
Urine output (ml)	741 ± 410	1,007 ± 706	787 ± 436

Values are expressed as mean ± SD. *P < 0.05 compared with group HES 200/0.5, [†]P < 0.05 compared with group HES 130/0.4.

Table 4. Perioperative Changes in Hematologic Variables

	Preoperation			Postoperation 1 day			Postoperation 2 day		
	HES 200/0.5	HES 130/0.4	Crystalloid	HES 200/0.5	HES 130/0.4	Crystalloid	HES 200/0.5	HES 130/0.4	Crystalloid
Platelet	240 ± 55	266 ± 80	244 ± 72	178 ± 44	209 ± 74	190 ± 64	155 ± 41	179 ± 59	180 ± 69
PT (sec)	11.6 ± 1.0	11.8 ± 1.1	10.9 ± 0.8 [†]	13.5 ± 1.2	13.8 ± 2.1	12.1 ± 0.6* [†]	13.9 ± 1.7	13.3 ± 1.5	12.1 ± 0.8* [†]
aPTT (sec)	35.8 ± 6.2	34.7 ± 6.5	33.5 ± 4.9	43.0 ± 19.1	42.0 ± 12.2	34.3 ± 9.3	35.2 ± 7.1	37.6 ± 7.8	36.3 ± 13.5
Hemoglobin	12.4 ± 1.4	12.0 ± 1.6	12.0 ± 1.3	9.2 ± 1.2	9.0 ± 1.2	10.0 ± 1.7			

Values are expressed as mean ± SD. PT: prothrombin time, aPTT: activated partial thromboplastin time, *P < 0.05 compared with group HES 200/0.5, [†]P < 0.05 compared with group HES 130/0.4.

홍관배출량과 수혈량은 유의한 차이를 보이지 않았다. 수술 중 소변량과 수술 후 1일에서의 소변량은 군간에 차이가 없었고, 수술 후 2일에 crystalloid군이 2,683 ± 941 ml로 4,256 ± 1,988 ml인 HES 200/0.5군과 유의한 차이를 보였다. 기관 내튜브의 발관에 걸린 시간은 군 간에 차이가 없었다. 출혈로 재수술을 받은 환자는 없었다(Table 2, 3).

Crystalloid군 중 6명의 환자에서 중환자실 재실 기간 동안 저혈량증이 교정되지 않는다는 주치의의 판단에 따라 6% HES 130/0.4가 정주되었고 이들의 평균 정주량은 950 ml, 가장 적게 정주 받은 환자는 480 ml, 가장 많은 환자는 1,491 ml이었다. 이로 인해 수술 후 1일의 colloid 정주량은 군간 차이가 없었으며 2일째에는 crystalloid군이 HES 130/0.4군에 비하여 유의하게 적었다(Table 3).

수술 전과 수술 후 혈소판, aPTT와 혈색소는 세 군간 차이를 보이지 않았으나 PT는 crystalloid군이 수술 전, 수술 후 1일과 2일에 HES 130/0.4군에 비하여, 수술 후 1일과 2일에는 HES 200/0.5군에 비하여 유의하게 낮았다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 OPCAB을 시행 받는 환자들 중 수술 전 5일 이내까지 항혈소판제제를 복용하여 수술기 출혈의 위험이 높은 환자들을 대상으로 HES 200/0.5와 HES 130/0.4 용액이 출혈량과 수혈량에 미치는 영향을 정질액과 비교하여 본 결과 이들 환자들에서 HES 200/0.5와 130/0.4는 모두 정질액과 비교하여 출혈량과 수혈량을 증가시키지 않았으며 따라서 OPCAB에서 안전하게 사용될 수 있는 수액제제임을 알 수 있었다.

HES제제는 알부민에 비해 저렴하고 젤라틴(gellatin)이나 덱스트란(dextran)에 비해 아나필락시스양 반응이 적으며 혈장 증량 효과가 뛰어나 임상에서 많이 사용되고 있다.¹⁷⁾ HES제제는 아밀로펙틴의 수화에 의해서 만들어지며 수화정도(degree of substitution, DS), 수화양상(pattern of substitution)에 따라 아밀라제에 의한 대사가 결정되고 이것에 의해 약

리학적 성질이 달라진다.^{18,19)} 글루코스 10단위당 히드록시에 철기(-CH₂CH₂OH)의 수가 DS인데, 이 값이 클수록 체내에 머무르는 시간이 길어진다.²⁰⁾ 글루코스 단위 중에서 히드록시에철기로 대체될 수 있는 탄소기는 C2, 3, 6 세 곳이며 수화 양상에 따라 C2/C6의 비율이 달라져 이 값이 높으면 분해가 느려지고 체내에 오래 머무르게 된다.¹⁸⁾ HES제제는 혈장과 조직에 축적되어 혈액응고 장애를 초래할 수 있는데 이는 factor VIII과 von Willerbrand factor (vWF)의 감소와 관련이 있다고 하며, 지원자를 대상으로 한 연구에서 고분자량의 HES제제와 중간 분자량의 HES제제 투여 후 factor VIII과 vWF가 현저히 감소하였고,^{21,22)} 비슷한 결과가 임상 연구에서도 보고되었다.²³⁾

HES제제가 혈액응고에 미치는 영향에 관한 임상연구들을 살펴보면 HES 200/0.5는 정상인에서 혈전탄성모사도(thromboelastography, TEG) 상의 Maximum amplitude (MA)를 감소시키며,²⁴⁾ aPTT를 연장시키고, factor VIII과 vWF를 감소시킨다고 한다.^{25,26)} HES 130/0.4의 경우는 개복술을 시행 받는 환자에서 TEG를 포함한 혈액응고 관련 변수들에 미치는 영향이 젤라틴과 비교하여 차이가 없었다고 한다.²⁷⁾ 두 HES제제가 혈액응고체계에 미치는 영향을 함께 비교한 연구에서, Jamnicki 등은²⁵⁾ HES 130/0.4와 200/0.5로 환자의 혈액을 30% 및 60% 희석하여 TEG를 관찰한 결과 두 용액 모두 동일한 정도의 혈액응고장애 소견을 유발하였다고 하였다. 반면에 환자 혈액을 HES 용액 또는 식염수로 30% 희석시킨 후 TEG 변수에 미치는 영향을 관찰하였을 때 식염수 용액과 비교하여 HES 200/0.5에서는 혈액응고장애 소견이 나타났으나 HES 130/0.4에서는 이러한 변화가 관찰되지 않았다는 보고도 있다.²⁸⁾ 또한 정형외과 수술을 시행 받는 환자에서 factor VIII과 vWF가 HES 130/0.4군에서는 수술 5시간 후 정상으로 회복되었으나, HES 200/0.5군에서는 이들이 여전히 감소되어 있었다고 하는데,²⁹⁾ 이는 혈소판 및 혈액응고 요소에 미치는 직접적인 영향 뿐 만 아니라 HES 130/0.4의 빠른 체외배출도 수술 후 혈액응고장애에 미치는 영향을 감소시키는데 도움이 됨을 보여주는 결과이다.

교질액이 정질액에 비하여 혈장증량 효과가 클 뿐 만 아니라 이의 지속 시간이 길고¹³⁾ 미세순환과 조직 산소화를 개선시키는 효과가 크다는 것은 잘 알려진 사실이다.¹⁴⁾ 그럼에도 불구하고 심장수술을 시행 받는 환자에서 교질액의 사용이 논란이 되는 것은 심장수술에 따른 출혈을 교질액이 악화시킬 수 있다는 우려 때문이다. HES 130/0.4가 젤라틴이나 정질액에 비하여 수술 후 출혈 및 수혈을 증가시키지 않는다는 보고가 있어 왔으나³⁰⁾ 아직까지도 HES제제가 심장수술을 받는 환자에서 출혈과 수혈량에 미치는 영향에 대해서는 부정적인 보고들도 있다.^{5,28)}

최근 수술 전 후 시기에 항혈소판제제를 계속 복용하는 것이 수술 후 심근경색의 발생, 유병률 및 사망률을 의미 있게 감소시킬 수 있다는 연구 결과들에 따라^{2,31,32)} 가능한 수술 직전까지 그리고 수술 직후부터 항혈소판제제를 복용하는 것이 증가하고 있다. 그러나 항혈소판제제의 수술 전 복용은 출혈의 위험성을 증가시키기 때문에 CABG를 시행 받는 환자에서는 수술 5일 전에는 항혈소판제제를 중단하는 경우가 많다. 관상동맥우회술에서 시행이 증가되고 있는 OPCAB의 경우 체외순환이 혈액응고체계에 미치는 악영향을 피할 수 있어 수술 후 출혈량 및 수혈량이 CABG에 비해 의미 있게 적다고 한다.⁶⁻⁸⁾ 또한 OPCAB이 항혈소판제제를 복용하고 있는 환자에서 CABG에 비하여 수술 후 출혈을 감소시킬 수 있음이 보고 된 바 있다.⁹⁾ 그 결과 급하게 수술이 결정되어 관상동맥우회술을 시행하는 환자(urgent case)에서 항혈소판제제를 복용하고 있다면 OPCAB을 시행할 것이 권장되고 있다. 그 결과 OPCAB을 시행 받는 환자들 중 수술 직전까지 항혈소판제제를 복용하는 환자들의 비중이 높아지고 있다. 비록 OPCAB이 체외순환으로 인한 혈액응고장애는 피할 수 있다고 하나 문합 중 헤파린 사용은 항응고체계에 영향을 미쳐 수술 후 출혈의 가능성을 높이며, 수술 전 항혈소판제제의 복용은 이러한 위험성을 더욱 증가시킬 수 있다. OPCAB에서는 문합 부위 노출을 위해 심장을 거상하고 심장의 움직임을 제한하는 원위부 문합 시기에 심각한 심근 기능의 저하와 혈액학적 불안정이 유발될 수 있는데 이를 감소시키기 위하여 문합 전에 충분한 전부하를 유지하는 것이 필요하다.^{10,11)} Chassot 등은¹⁰⁾ HES제제와 같은 교질액을 심막절개 전에 미리 500 ml 이상 투여할 것을 권장하였다. 또한 OPCAB에서 예방적 교질액 투여가 수술 중 혈액학을 안정적으로 유지하는데 도움이 되었다는 보고도 있어 현재 국내에서는 OPCAB 마취 중 많은 양의 교질액이 사용되고 있다. 그러나 현재 가장 널리 사용되고 있는 HES제제의 사용이 출혈과 수혈량에 미치는 영향을 이에 대한 영향이 가장 적은 것으로 알려진 정질액과 비교한 연구는 없었으며, 본 연구가 OPCAB에서 HES제제의 안정성을 살펴본 최초의 연구라고 생각한다. 본 연구는

특히 OPCAB을 시행 받는 환자 중에서도 수술 전 항혈소판제제를 5일 이내까지 지속 복용하여 수술 후 출혈의 위험성이 높은 고위험군 환자들을 대상으로 시행되었는데^{5,33)} 그 결과 1일 최대 33 ml/kg까지 사용된 HES 130/0.4와 HES 200/0.5 용액이 출혈과 수혈에 미치는 영향은 정질액과 비교하여 차이가 없음을 알 수 있었다. 출혈의 고위험군 환자에서도 HES제제가 출혈량에 영향을 미치지 않는다는 본 연구의 결과는 OPCAB 중 HES제제의 사용이 출혈과 관련하여서는 안전성에 문제가 없음을 보여주는 것이라고 생각한다. 이전의 연구에서 본 연구에 사용된 두 가지 HES제제가 OPCAB을 시행 받는 환자에서 혈액응고에 작용하는 여러 인자들과 TEG 변수에 큰 영향을 미치지 않는다는 점은 보고된 바 있다. 따라서 본 연구에서는 antithrombin III, fibrinogen, factor VIII vWF, bleeding time 및 TEG 등의 검사를 시행하지는 않았다. HES의 사용이 임상적으로 유의한 출혈이나 수혈에 미치는 영향과는 별개로 응고체계에 영향을 미친다 하더라도 HES제제의 그러한 효과는 OPCAB을 시행 받는 환자에서는 오히려 도움이 될 수 있다고 생각한다. 수술 후 과응고상태는 일반 환자에서 심부정맥혈전의 발생의 위험성을 높이기 때문에 위험할 수 있으며,³⁴⁾ 특히 관상동맥우회술을 시행 받은 환자에서는 수술 후 과응고상태는 이식편의 조기폐쇄 및 심근경색을 유발할 수 있기 때문에 가능한 피하는 것이 필요하다. 또한 Moller와 Steinbruechel은³⁵⁾ 체외 순환을 통하여 혈액응고의 부전을 유발하는 관상동맥우회술과는 달리 OPCAB에서는 응고유발 현상(procoagulation effect)이 일어난다고 하였으며 Mariani 등은³⁶⁾ 이에 따라 OPCAB후에는 항응고제제가 필요하다고 하였다. 다량의 정질액이 과응고상태를 유발함은 잘 알려져 있으며,³⁷⁾ Ruttman 등은 정질액으로 혈액희석을 하는 경우 응고유발현상이 일어나는데 반하여, HES제제로 혈액희석을 하는 경우 이러한 위험성을 줄일 수 있다고 보고한 바 있다.²⁴⁾ 따라서 HES에 의한 약간의 응고체계의 기능저하는 이론적으로 수술 후 과응고상태를 예방하는데 정질액보다 우수할 수 있다. 본 연구에서 수술 후 각 군내에서의 aPTT의 변화를 살펴본 결과에 따르면 HES 130/0.4군에서만 수술 후 1일째에 수술 전에 비하여 aPTT가 의미 있게 연장 되었는데(P = 0.025) 이를 볼 때 OPCAB에서 정질액과 교질액이 수술 후 응고상태에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구는 국내 여건 상 이중맹검으로 시행되지 못하였다는 한계가 있으나 중환자실에서 호흡기치료, 발판과 수혈여부의 결정, 출혈량 및 수혈량의 측정은 연구 내용에 대해 알지 못하고 연구에 참여하지 않는 의료진이 시행함으로써 이러한 한계를 최소화시키고자 하였다. 그러나 이로 인해 정질액군 20명 중 중환자실에서 HES 130/0.4 용액을 투여

받은 환자가 6명 존재하여 수술 후 중환자실에서 혈액응고검사 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 이전의 연구결과를 토대로 OPCAB에서의 평균출혈량의 표준편차가 250 ml이며,^{38,39)} 수술 후 출혈량 250 ml는 농축적혈구 1 unit의 수혈을 감소시킬 수 있다는 가정하에 유의수준 0.05에서 통계분석의 power를 85%로 잡았을 때 각 군에 20명의 환자가 필요하다는 결과에 따라 연구에 포함되는 환자수를 계산하였다. 그러나 본 연구 결과 수술 후 출혈량의 표준편차가 커서 본 연구의 출혈량에 대한 통계분석의 power가 0.48 밖에 되지 않는다는 문제가 있다. 그러나 각 군간에 특히 HES 130/0.4군과 정질액군 간의 수술 후 출혈량은 거의 동일하며 세 군간의 출혈량을 비교한 P값이 0.212로 의미 있는 경향조차 보이지 않았기 때문에 환자가 결과에 의미 있는 영향을 미치지 않는다고 생각한다.

결론적으로 OPCAB을 시행 받는 환자들 중에서도 항혈소판제제를 수술 5일전까지 복용하여 수술 후 출혈의 위험성이 높은 환자들에서 HES 200/0.5와 130/0.4가 출혈량과 수혈량에 미치는 영향을 정질액과 비교하여 본 결과 두 HES제제는 이러한 환자에서 출혈량과 수혈량을 의미 있게 증가시키지 않았으며, 이로 미루어 OPCAB을 시행 받는 환자들에서 안전하게 사용될 수 있는 교질액이라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Khot UN, Nissen SE: Is CURE a cure for acute coronary syndromes? Statistical versus clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 218-9.
2. Mehta SR, Yusuf S: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033-41.
3. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al: Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
4. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA: Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1536-41.
5. Kapetanakis EI, Medlam DA, Petro KR, Haile E, Hill PC, Dullum MK, et al: Effect of clopidogrel premedication in off-pump cardiac surgery: are we forfeiting the benefits of reduced hemorrhagic sequelae? *Circulation* 2006; 113: 1667-74.
6. Yu HY, Wu IH, Chen YS, Chi NH, Hsu RB, Tsai CH, et al: Comparison of outcome of off-pump coronary artery bypass surgery and conventional coronary artery bypass surgery. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 556-62.
7. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, Ringhofer SN, Miller TL, Oliver WC Jr, et al: A comparison of bleeding and transfusion

in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 447-51.

8. Ishida M, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, Nakajima H, et al: Perioperative advantages of off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2002; 66: 795-9.
9. Woo YJ, Grand T, Valettas N: Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates postoperative bleeding associated with preoperative clopidogrel administration. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 282-5.
10. 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.
11. Na S, Nam SB, Kim DH, Shim JK, Yang HG, Kwak YL: Effect of preoperative volume loading with new hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.4) in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Korean J Anesthesiol* 2006; 51: 669-74.
12. GallandatHuet RC, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Haagaenaars JA, van Oeveren W, et al: A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1207-15.
13. Haljamae H: Volume substitution in shock. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1993; 98: 25-8.
14. Funk W, Baldinger V: Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995; 82: 975-82.
15. Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH: Hemorrhage produces depression in microvascular blood flow which persists despite fluid resuscitation. *Circ Shock* 1990; 32: 307-18.
16. Kjellgren P, Gupta A, Sjoberg F: Volume replacement during cardiac surgery-influence on microcirculation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 709-10.
17. Lazrove S, Waxman K, Shippy C, Shoemaker WC: Hemodynamic, blood volume, and oxygen transport responses to albumin and hydroxyethyl starch infusions in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1980; 8: 302-6.
18. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG: An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25: 258-68.
19. Kim KO, Han SS, Kim CS: Effects of intravascular volume therapy with a hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) on blood coagulation in children undergoing cardiac surgery. *Korean J Anesthesiol* 2004; 47: 379-84.
20. Salmon JB, Mythen MG: Pharmacology and physiology of colloids. *Blood Rev* 1993; 7: 114-20.
21. Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R: Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25: 349-54.
22. Korttila K, Grohn P, Gordin A, Sundberg S, Salo H, Nissinen E, et al: Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 273-82.
23. Dalrymple-Hay M, Aitchison R, Collins P, Sekhar M, Colvin B: Hydroxyethyl starch induced acquired von Willebrand's disease.

- Clin Lab Haematol 1992; 14: 209-11.
24. Ruttman TG, James MF, Aronson I: In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 612-6.
 25. Jamnicki M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, et al: Low- and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology* 2000; 93: 1231-7.
 26. de Jonge E, Levi M, Buller HR, Berends F, Kesecioglu J: Decreased circulating levels of von Willebrand factor after intravenous administration of a rapidly degradable hydroxyethyl starch (HES 200/0.5/6) in healthy human subjects. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1825-9.
 27. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F: Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 316-21.
 28. Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR: Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1116-21.
 29. Jungheinrich C, Sauer mann W, Bepperling F, Vogt NH: Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: a randomised, double-blind study. *Drugs R D* 2004; 5: 1-9.
 30. Boldt J: New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth Analg* 2003; 97: 1595-604.
 31. Mitka M: Results of CURE trial for acute coronary syndrome. *Jama* 2001; 285: 1828-9.
 32. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M: Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999; 21: 325-35.
 33. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
 34. Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007; 44: 62-9.
 35. Moller CH, Steinbruchel DA: Platelet function after coronary artery bypass grafting: is there a procoagulant activity after off-pump compared with on-pump surgery? *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 149-53.
 36. Mariani MA, Gu YJ, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W, Ebels T: Procoagulant activity after off-pump coronary operation: is the current anticoagulation adequate? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1370-5.
 37. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el-Moalem H, Robertson K, et al: A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 441-6.
 38. Wan IY, Arifi AA, Wan S, Yip JH, Sihoe AD, Thung KH, et al: Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1624-31.
 39. Johansson-Synnergren M, Nilsson F, Bengtsson A, Jeppsson A, Wiklund L: Off-pump CABG reduces complement activation but does not significantly affect peripheral endothelial function: a prospective randomized study. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 53-8.