

## 무심폐기하 관상동맥우회수술에서 아스피린과 Clopidogrel의 수술 전 병합투여가 수술 후 출혈에 미치는 영향

최 강 주\* · 성 후 식\*\* · 계 여 곤\*

### Effects of Preoperative Combined Antiplatelet Agents on the Postoperative Bleeding that Occurs during Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery

Kang Joo Choi, M.D.\*; Hoo-Sik Seong, M.D.\*\*, Yoe Kon Kae, M.D.\*

**Background:** It is well known that preoperative administration of combined antiplatelet agents can have an impact on the postoperative bleeding, the requirement for transfusion and the need for reexploration during on-pump coronary artery bypass surgery. Yet its effects have not been well evaluated in the case of off-pump coronary artery bypass surgery. **Material and Method:** We performed a retrospective study of nineteen patients who underwent OPCAB from March 2003 to December 2004. All the patients had taken antiplatelet agents until 12 hours before operation. The patients were divided into two groups as an aspirin group and a combined (aspirin+clopidogrel) group. The perioperative platelet count, the hemoglobin level, the hematocrit, the prothrombin time and the aPTT were compared between both groups. The amount of postoperative bleeding, the transfusion requirement and the need for re-exploration to control bleeding were also compared between both groups. **Result:** There was no difference of operation time and the intraoperative ACT between the aspirin group and the combined group. The amount of blood loss through the chest tube for 24 hours was not different between the aspirin group ( $697 \pm 271$  mL) and the combined group ( $944 \pm 432$  mL). The number of patients who received blood transfusion was also not different between both groups. There was no patient who required reexploration for bleeding control in both groups. The perioperative hemoglobin level and hematocrit were also not different between both groups, but the postoperative hemoglobin level and hematocrit were decreased significantly in the group. **Conclusion:** The preoperative combined antiplatelet (aspirin+clopidogrel) therapy group was not different from the aspirin group for the amount of postoperative bleeding, the amount of blood transfusion and the need for reexploration during off-pump coronary artery bypass grafting. This subject needs further evaluation because of small population in our study.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:605-609)

**Key words:**

1. Anticoagulants
2. Off-pump
3. Hemorrhage

\*고신대학교 의과대학 복음병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine

\*\*한동대학교 선린병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sunlin Hospital, Han-Dong University

논문접수일 : 2008년 4월 2일, 심사통과일 : 2008년 4월 14일

책임저자 : 최강주 (602-702) 부산시 서구 암남동 34, 고신대학교 복음병원 흉부외과

(Tel) 051-990-6238, (Fax) 051-990-6126, E-mail: laelchoi@gmail.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 저작소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

관상동맥협착증 환자에 대한 약물치료를 함에 있어 항혈소판제 투여는 주요한 치료방법이다. 가장 흔히 사용하는 아스피린과 clopidogrel은 단독으로 또는 복합적으로 환자의 상태에 맞추어 투여한다. 이러한 환자에 있어서 수술을 계획하게 되면 수술출혈에 관련된 합병증을 예방하기 위해 수술 일주일전에 항혈소판제 투여를 중단하는 것을 일반적으로 권장하고 있다[1,2]. 인공심폐기를 사용하여 관상동맥우회술을 시행할 경우 고농도 혜파린투여와 이물질 표면에 대한 응고반응 등으로 혈액응고장애가 일어나는데 이러한 경우에 있어 수술 전 사용한 항혈소판제의 효과로 혈소판의 응집기능이 저하되어 있다면 수술 후 혈액응고장애로 인한 출혈이 일어날 수 있다[3]. 무심폐기 하에 관상동맥우회술을 하면 심폐기에 의한 혈액응고장애를 피할 수 있고 수술직전까지 항혈소판제를 투여하여 급성 심근경색 등의 치명적인 심근손상을 예방할 수 있는 이점이 예상된다. 특히 항혈소판제로 아스피린 단독투여 보다 clopidogrel과 함께 병합투여를 하게 되면 이러한 효과를 증대할 수 있을 것으로 사료되지만 수술 후 출혈 합병증의 증가가 우려된다. 이에 대한 보고가 부족하여 저자는 2003년 3월부터 2004년 12월까지 시행한 관상동맥우회술 중 무심폐기 하에 수술한 19예를 대상으로 Aspirin 단독투여군과 Aspirin과 Clopidogrel 병합투여군의 수술 후 출혈에 미치는 영향을 조사하여 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

2003년 3월부터 2004년 12월까지 시행한 무심폐기 하 관상동맥우회수술 중 아스피린과 clopidogrel를 수술 전에 투여한 19예를 대상으로 하였다. 대상 군을 아스피린 단 독투여군 10예와 아스피린+clopidogrel 병합투여군 9예로 나누고 수술 전 환자의 병력과 증상, 진단명, 병소의 정도, 수술 전후 혈액응고학적 결과, 수술 방법, 수술시간, 수술 후 중환자실 출혈량, 수혈요구 그리고 재수술 여부 등을 진료기록을 기초로 후향적으로 조사하였다. 아스피린과 clopidogrel의 투여는 수술 12시간 전까지 지속했으며 응급 수술의 경우에는 수술 3시간 전에 투여 하였고 대상군에 있어 투여방법의 선택기준은 특별히 없었다. 아스피린 단 독투여군은 아스피린을 하루 평균 100 mg을 사용하였고 아스피린+clopidogrel 병합투여군은 하루 평균 아스피린 175 mg과 clopidogrel 75 mg을 투여하였다. 수술 후 항혈

소판제의 투여는 흉관을 제거한 후 아스피린 100 mg을 하루 일회투여하고 퇴원시 clopidogrel 75 mg을 추가투여하였다. 수술 마취는 일반적인 방법으로 했으며 표준화되지는 못했다. 모든 대상 환자의 수술자는 한 명이었다. 수술 시간은 피부절개에서 봉합까지에 걸린 시간으로 하였다. 수술절개는 모두 정중흉골절개를 했으며, 이식도판으로는 좌측 내흉동맥을 모든 경우에 사용하였고 문합 수가 두 군데 이상인 경우에는 우측 내흉동맥 또는 요골동맥을 사용하여 모든 예에서 동맥도판을 사용하였다. 수술 후 출혈이 시간당 200 mL 이상으로 4시간 연속 지속 될 경우 외과적 출혈로 간주하였다. 수술 전 혈액학 및 응고반응 검사는 수술 하루 전에 시행하였고 수술 후 검사는 중환자실로 이송된 직후에 시행하였다. 수혈은 혼모글로빈이 8.0 gm/dL 이하일 경우에 시행하였고 70세 이상의 노인은 10.0 gm/dL 이하에서 혈액을 공급하였다. 수혈은 주로 농축 적혈구를 이용하였다. 두 군 간에 항혈소판제에 의한 출혈량의 차이를 조사하였다. 수술 후 출혈량은 수술실을 나온 후 24시간 동안의 출혈량으로 간주하였다. 혈소판, 혼모글로빈, Hematocrit, Prothrombin 시간, aPTT (activated partial thromboplastin time)을 수술 전후로 측정하여 군 간에 또는 동일 군 안에서 그 차이를 비교하였다. 통계는 SPSS for Windows (Rel. 14.0.2. 2006. Chicago: SPSS Inc.)를 이용하였는데 모든 정량수치는 평균과 표준편차로 표현되었고 명목수치는 수와 %로 표시하였다. 두 군 간의 비교는 Independent-Sample T test를 이용하였고 동일 군 내의 비교는 Paired-Sample T test를 사용하였으며  $p$ 값이 0.05 이하일 때 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

## 결 과

단독투여군과 병합투여군 대상환자의 연령은 각각 62세였으며 체표면적( $m^2$ )은 각각 평균  $1.69 \pm 0.17 m^2$ 와  $1.66 \pm 0.14 m^2$ 로 군 간에 차이가 없었다. 대상 환자들이 가진 질환중 불안정 협심증은 단독투여군이 7예, 병합투여군은 3예였다. 수술전 좌심실 구출율은 각각  $58 \pm 10\%$ ,  $52 \pm 10\%$ 로 차이가 없었다. 응급으로 수술한 경우도 각각 3예로 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 혈관문함수는 단독투여군  $2.1 \pm 0.6$ 개, 병합투여군  $2.6 \pm 0.9$ 개로 병합투여군이 약간 많았지만 통계적인 유의성은 없었다. 수술시간은 각각  $3.4 \pm 0.9$ 시간,  $3.6 \pm 0.8$ 시간으로 역시 차이가 없었고, 수술 중 2회 이상 측정한 ACT (activated clotting time)은  $261.3 \pm 54.5$  초,  $345.5 \pm 76.7$ 초로 차이가 없었다. 단독투여군은 모두 완

Table 1. Preoperative characteristic of patients

Variable	Aspirin	Aspirin+ Clopidogrel	p-value
n	10	9	
Mean age (years)	62±11	62±12	0.83
Body surface area ( $m^2$ )	1.69±0.17	1.66±0.14	0.76
Unstable angina	7 (70%)	3 (33%)	-
AMI	3 (30%)	4 (44%)	-
PMI angina	-	2 (22%)	-
Diabetes	4 (40%)	2 (22%)	-
Hypertension	5 (50%)	6 (66%)	-
CVA	2 (20%)	-	-
COPD	1 (10%)	-	-
LVEF (%)	58±10	52±10	0.68
Three-vessel disease	7 (70%)	4 (44%)	-
Emergent operation	3 (30%)	3 (33%)	-

Quantitative data expressed as mean±SD. AMI=Acute myocardial infarction; PMI=Post-myocardial infarction; CVA=Cerebral vascular accident; COPD=Chronic obstructive pulmonary disease; LVEF=Left ventricular ejection fraction.

Table 2. Operative data

Variable	Aspirin	Aspirin+ Clopidogrel	p-value
n	10	9	-
N. of anastomosis	2.1±0.6	2.6±0.9	0.069
Operation time (hour)	3.4±0.9	3.6±0.8	0.668
Mean ACT (second)	261.3±54.5	345.5±76.7	0.157
Total arterial grafting	10 (100%)	7 (77%)	-

ACT=Activated clotting time.

전동맥이식편을 이용하여 문합하였고, 병합투여군은 7예로 77%에서 완전동맥이식편을 이용한 문합을 하였다 (Table 2). 수술 후 24시간 흉관을 통한 출혈량은 단독투여군 697±271 mL, 병합투여군 944±432 mL로 두 군 간에 차이가 없었다. 수혈을 받은 환자의 수도 두 군 모두 3명으로 차이가 없었으며 출혈로 인해 재수술을 받은 경우는 두 군 모두 없었다(Table 3). 수술 전후 혈소판의 수에 있어 두 군 간에 차이가 없었고 수술 전후의 감소량은 각각 73.4±48.2, 95.0±70.6로 역시 차이가 없었다. 수술 전후 혈소판의 양은 두 군 간에 차이가 없었으나 양 군 모두 수술 후 혈소판의 양(10.3±1.2 gm/dL, 9.9±1.2 gm/dL)이 수술 전(12.9±1.8 gm/dL, 12.9±1.5 gm/dL)에 비해 감소

Table 3. Postoperative blood loss, transfusion and reexploration

Variable	Aspirin	Aspirin+ Clopidogrel	p-value
Chest tube drainage (mL) for 24 hours	697±271	944±432	0.192
Number of patients receiving blood transfusion	3 (30%)	3 (33%)	0.774
Reexploration for bleeding control	0 (0%)	0 (0%)	-

ACT=Activated clotting time.

Table 4. Comparison of perioperative hematologic and coagulation profile

Variable	Aspirin	Aspirin+ Clopidogrel	p-value
Platelet ( $10^3/mm^3$ )			
Pre	254±67	223±27	0.598
Post	196±92	148±57	0.733
$\Delta$ Plt	73.4±48.2	95.0±70.6	0.203
Hemoglobin (gm/dL)			
Pre	12.9±1.8*	12.9±1.5†	0.546
Post	10.3±1.2*	9.9±1.2†	0.998
$\Delta$ Hb	2.74±2.26	2.96±1.17	0.196
Hematocrit (%)			
Pre	37.4±5.4†	36.7±3.9§	0.468
Post	29.5±3.8†	28.2±2.3§	0.426
$\Delta$ Hct	7.86±5.84	8.56±3.64	0.206
Prothrombin time (INR)			
Pre	0.89±0.11	1.01±0.09	0.520
Post	1.21±0.23	1.27±0.30	0.947
$\Delta$ PT	0.23±0.12	0.26±0.27	0.151
aPTT (second)			
Pre	33.8±8.2	39.7±8.9	0.524
Post	33.7±0.6	40.4±5.1	0.077
$\Delta$ aPTT	0.05±8.83	0.67±7.29	0.709

\*p=0.018; †p=0.012; ‡p=0.005; §p=0.006. INR=International normalized ratio; aPTT=Activated partial thromboplastin time;  $\Delta$ =Difference between preoperative and postoperative data.

하였다. 수술 전후의 혈액학적 지표인 혈소판과 혈액학적 지표인 혈소판은 두 군 간에 차이가 없었다. Hematocrit도 수술 전후 두 군 간에는 차이가 없었으나 두 군 모두 수술 후 Hematocrit의 양(29.5±3.8%, 28.2±2.3%)이 수술 전(37.4±5.4%, 36.7±3.9%)에 비해 감소하였다. 그러나 수술 전후의 Hematocrit 감소량은 두 군 간

에 차이가 없었다. Prothrombin 시간은 수술 전후 두 군 간에 차이는 없었고 aPTT (activated partial thromboplastin time)도 수술 전후로 양 군 간에 차이가 없었다(Table 4).

## 고 칠

아스피린은 혈소판내 cyclo-oxygenase를 비가역적으로 아세틸화시켜 thromboxane A<sub>2</sub>의 생성을 방해함으로 혈소판 응집을 감소시킨다. 고농도에서는 fibrinogen에 작용하여 lysine의 아세틸화로 fibrinolysis를 일으키며 또한 혈소판과 백혈구의 상호유착을 방해 한다. 관상동맥우회수술 전후로 아스피린을 사용할 경우 현재 개선된 혈액보존법, 심폐기의 적절한 활용, 그리고 여러가지 수술기술적 발달로 아스피린에 의한 수술 출혈경향에 대한 우려가 과거에 비해 많이 감소되었다[4,5]. 아스피린에 의한 수술출혈량을 측정한 보고에서는 수술후 흉관배액량이 200~400 mL 증가하고 적혈구수혈량이 0.5~1 unit 증가한다고 한다. 또한 잘 조절된 보고에서는 아스피린에 의한 수술후 출혈은 분명히 증가함으로 수술전후로 혈액보전을 잘 해야 하며, 심폐기를 사용하지 않고 수술할 것을 권장하고 있다[6,7]. 무심폐기하에서 관상동맥우회술을 할 경우 아스피린을 사용을 해도 아스피린을 사용하지 않은 경우와 출혈량에 있어 차이가 없었다고 하지만[8,9] 무심폐기하에서의 관상동맥우회술 후 아스피린이나 clopidogrel에 의한 수술출혈에 미치는 영향에 대해서는 아직 보고가 많지 않다. 무심폐기하 관동맥수술 340예에서 수술 7일이내 아스피린을 사용한 군과 사용하지 않은 군으로 나누어 분석한 보고에서는 수술 전에 아스피린을 투여해도 수술 후 출혈량, 출혈에 의한 재수술 빈도 및 수혈요구도에 있어 아스피린을 투여하지 않은 군과 차이가 없었다고 한다[8]. 아스피린과 더불어 효과적으로 사용되고 있는 clopidogrel은 강력한 혈소판 ADP수용체 차단제로 아스피린보다 더 강력하게 혈소판의 응집능력을 감소시켜 급성 관동맥증후군의 치료나 중재적시술과 관련되어 가장 널리 사용되고 있는 항혈소판제이다. 아스피린과 같이 관상동맥우회수술 후 clopidogrel의 투여는 혈관의 개통률을 높이고 임상결과를 호전시킨다는 보고도 있다[10,11]. 심폐기를 이용한 관상동맥수술에 있어 아스피린과 함께 clopidogrel를 투여하면 항혈소판기능은 증가하나 출혈의 위험도 증가함으로 수술 7일 전에 약물투여를 중지할 것을 권장하고 있다[9]. 하지만 무심폐기 하에서는 수술 전 2일내 아스피린과 clopidogrel를 같이 투여해도 수술 후 출혈량과 수혈요구정도가 수술

6일전 약물투여를 중지한 경우와 차이가 없었다는 보고도 있다[9]. 중재적 시술이나 관상동맥수술 후 혈관개통율은 항혈소판제의 사용에 큰 영향을 받는다. 그러므로 적극적으로 항혈소판제를 수술 전후로 사용할 수 있다면 수술 후 혈관개통율을 높여 장기적인 관리 및 치료에 도움이 되리라 생각된다. 저자는 수술 12시간 전까지 aspirin과 clopidogrel 병합투여한 군과 aspirin 단독투여한 군으로 나누어 clopidogrel의 추가적 투여가 수술 후 출혈에 어떤 영향을 주는지를 조사하였는데 두 군간 수술 후 출혈량과 수혈요구에서는 차이가 없었다. 하지만 양 군에서 각각 수술 후 hemoglobin과 hematocrit의 양이 수술 전보다 유의하게 감소되었는데 이것은 수술로 인한 출혈로 혈액량이 감소되었음을 의미하지만 두 군 간에는 감소된 출혈량의 정도에 있어 서로 유의한 차이가 없었다. 또한 출혈로 인한 재수술은 두 군에서 모두 없었다. 그러므로 clopidogrel을 아스피린과 함께 병합투여를 해도 약간의 출혈은 있을 수 있으나 출혈로 인한 재수술이나 수혈요구의 증가와 같은 위험은 없었다고 할 수 있다. 또한 수술 후 조기에 적극적으로 clopidogrel를 투여해도 출혈위험 없이 안전하게 사용할 수 있다는 보고도 있어[10] 수술 전 뿐만 아니고 수술 후에도 수술출혈이 없다고 확인되는 조기시점에 clopidogrel을 투여하는 것을 적극적으로 고려해야 한다고 생각한다. 저자의 연구에는 많은 단점이 있다. 먼저 후향적 조사로 인한 변수의 영향을 적절히 조절할 수 없었고 대상 군이 작은 문제점이 있다. 또한 혈소판기능을 검사하지 못해 정확한 항혈소판제의 효과를 평가할 수 없었고 [13], 수술 후 도관개통율에 대한 정확한 평가를 하지 못했다. 결론적으로 무심폐기하 관상동맥우회술에 있어 수술 전 aspirin과 clopidogrel의 병합투여는 aspirin 단독투여에 비해 수술 후 출혈로 인한 수혈이나 재수술 등의 수술 조기결과에 있어 차이가 없었다. 하지만 저자의 경우는 대상 군의 수가 적어 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Cannon CP, Mehta SR, Aranki SF. *Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery*. Ann Thorac Surg 2005;80:768-79.
- Ray JG, Deniz S, Olivieri A. *Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel*. BMC Cardiovasc Disord 2003;3:3.
- Paparell D, Galeone A, Venneri MT, et al. *Activation of the*

- coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques.* J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:290-7.
- 4. Kang W, Theman TE, Reed III JF, Stoltzfus J, Weger N. *The effect of preoperative clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery.* J Surg Educ 2007;64:88-92.
  - 5. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. *Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery.* Ann Thorac Surg 2005;80:928-33.
  - 6. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. *The society of thoracic surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization.* Ann Thorac Surg 2005;79:1454-61.
  - 7. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. *Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline.* Ann Thorac Surg 2007;83:S27-86.
  - 8. Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM, Favri BM, Dihmis WC. *Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations.* Ann Thorac Surg 2003;76:41-5.
  - 9. Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Bang SO, Yoo KJ, Kwak YI. *Effects of preoperative aspirin and clopidogrel therapy on perioperative blood loss and blood transfusion requirement in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134:59-64.
  - 10. Halkos ME, Cooper WA, Petersen R, et al. *Early administration of clopidogrel is safe after off-pump coronary artery bypass surgery.* Ann Thorac Surg 2006;81:815-9.
  - 11. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, Cui H, Aytac A. *Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study.* Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:190-5.
  - 12. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. *ACC/AHRS 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-Summary article.* J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-74.
  - 13. Poston R, Gu J, Manchio J, et al. *Platelet function test predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting.* Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:584-91.

### =국문 초록=

**배경:** 심폐기하 관상동맥우회술시 수술직전 항혈소판제의 병합투여는 수술 후 출혈과 출혈로 인한 수술 등의 합병증에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 하지만 무심폐기 하에서의 관상동맥우회술시 항혈소판제의 병합투여가 수술결과에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않아 조사하고자 한다. **대상 및 방법:** 2003년부터 2005년까지 무심폐기 하에서 시행한 관상동맥우회수술 중 항혈소판제(아스피린, clopidogrel)를 수술 12시간 전까지 지속적으로 사용한 19예를 대상으로 후향적 조사를 하였다. 수술 전 사용한 항혈소판제의 투여방법에 따라 아스피린 단독투여군 10예와 아스피린+clopidogrel 병합투여군 9예로 나누었는데 수술 전후의 혈소판, hemoglobin, hematocrit, prothrombin 시간, aPTT 그리고 수술 후 출혈과 출혈로 인한 수혈요구와 재수술여부에 대해 두 군을 비교하였다. **결과:** 두 군 간에 수술시간, 수술 중 2회 이상 측정한 ACT는 차이가 없었다. 수술 후 24시간 흉관을 통한 출혈량은 단독투여군  $697 \pm 271$  mL, 병합투여군  $944 \pm 432$  mL로 두 군 간에 차이가 없었다. 수혈을 받은 환자의 수도 두 군 모두 3명으로 차이가 없었으며 출혈로 인해 재수술을 받은 경우는 두 군 모두 없었다. 수술 전후 측정한 혈액구성분과 Hematocrit의 수치는 두 군 간에는 차이가 없었으나 두 군 모두 수술 후의 수치가 수술 전보다 유의하게 감소하였다. 그러나 수술 전후의 감소량에 있어서는 두 군 간에 차이가 없었다. **결론:** 무심폐기하 관상동맥우회술에 있어 수술 전 aspirin과 clopidogrel의 병합 투여는 aspirin 단독투여에 비해 수술후 출혈로 인한 수혈이나 재수술 등의 수술조기결과에 있어 차이가 없었다. 하지만 저자의 경우는 대상 군의 수가 적어 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**중심 단어 :** 1. 항혈소판제  
2. 무심폐기  
3. 출혈