ANESTHESIA & PAIN MEDICINE

pISSN 1975-5171 · eISSN 2383-7977

종설

임신 중 응고 이상과 출혈: 마취통증의학과 의사의 관점

윤희조

일산제일병원 마취통증의학과

Coagulation abnormalities and bleeding in pregnancy: an anesthesiologist's perspective

Hea-Jo Yoon

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ilsan Jeil Hospital, Goyang, Korea

Received September 10, 2019
Accepted October 1, 2019

Corresponding author
Hea-Jo Yoon, M.D., Ph.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ilsan Jeil Hospital, 174 Jangbaek-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10414, Korea
Tel: 82-31-900-2000
Fax: 82-31-900-2014
E-mail: heajo7890@daum.net
ORCID
https://orcid.org/0000-0003-2180-4940

During pregnancy, the procoagulant activity increases (manifested by elevation in factor VII, factor VIII, factor X, and fibrinogen levels), while the anticoagulant activity decreases (characterized by reduction in fibrinolysis and protein S activity), resulting in hypercoagulation. Standard coagulation tests, such as prothrombin time or activated partial thromboplastin time, are still used despite the lack of evidence supporting its accuracy in evaluating the coagulation status of pregnant women. Thromboelastography and rotational thromboelastometry, which are used to assess the function of platelets, soluble coagulation factors, fibrinogen, and fibrinolysis, can replace standard coagulation tests. Platelet count and function and the effect of anticoagulant treatment should be assessed to determine the risk of hematoma associated with regional anesthesia. Moreover, anesthesiologists should monitor patients for postpartum hemorrhage (PPH), and attention should be paid when performing rapid coagulation tests, transfusions, and prohemostatic pharmacotherapy. Transfusion of a high ratio of plasma and platelets to red blood cells (RBCs) showed high hemostasis success and low bleeding-related mortality rates in patients with severe trauma. However, the effects of high ratios of plasma and platelets and the ratio of plasma to RBCs and platelets to RBCs in the treatment of massive PPH were not established. Intravenous tranexamic acid should be administered immediately after the onset of postpartum bleeding. Pre-emptive treatment with fibrinogen for PPH is not effective in reducing bleeding. If fibrinogen levels of less than 2 g/L are identified, 2–4 g of fibrinogen or 5–10 ml/kg cryoprecipitate should be administered.

Keywords: Blood transfusion; Conduction anesthesia; Fibrinogen; Postpartum hemorrhage; Tranexamic acid.

서 론

임산부의 응고 생리는 남자나 임산부가 아닌 여자와 다르다. 임산부는 생리적 빈혈을 갖고 있고, 응고인자 변화가 일어나며, 응고와 출혈 간의 균형을 변화시켜 출산 시 출혈에 대비한다. 마취통증의학과 의사는 임산부의 응고 상태의 생리적인 변화와 질병 혹은 약물에 의한 병태 생리적인 변화를 동시에 이해하고, 무통 분만과 제왕절개술을 위한 부위 마취 안전성을 증가시켜야

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ⓒ the Korean Society of Anesthesiologists, 2019

한다. Vandermeulen 등[1]에 따르면 부위 마취와 관련된 척추 혈종은 68%에서 응고 이상과 관련이 있었다. 또한 산과 출혈은 임산부 사망의 주요한 원인이다[2]. 대량 출혈 관리에 대한 많은 연구와 진전이 이루어졌지만, 연구 대상은 대부분 임산부가 아닌 외상 환자였다[3]. 외상에 의한 대량 출혈과 산후 출혈은 대상 환자의 성별, 응고 기전이 상이하므로, 외상에 의한 출혈과는 다른, 증거 기반 산후 출혈의 내과적 치료 원칙이 필요하다[4].

이 논문에서는 마취통증의학과 의사의 관점에서, 임신 시 응고 관련 인자의 변화와 응고 검사법, 임산부의 유전성 혹은 후천성 응고 장애, 응고 이상을 가진 임산부의 부위 마취 시 위험도, 자궁 내 태아 사망 등 특수한 상황에서 응고 장애를 가진 임산부의 부위 마취, 산후 출혈 시 수혈, 약물학적 치료에 대해서 알아보고자 한다.

임신 시 응고 관련 인자의 변화

임신 시 섬유소원(fibrinogen)을 비롯한 제 7인자, 제 8인자, 제 10인자 농도는 증가하고, 섬유소 용해 활동과 단백질S의 활동은 감소하여 과응고 상태가 된다[5]. 섬유소원 농도는 임신 28주부터 의미 있게 증가하고, 임신 말 섬유소원 농도(350-650 mg/dl)는 비 임산부 농도(200-400 mg/dl)의 2배에 달한다[4]. D-이합체(D-dimer)도 임신 전체 기간에 걸쳐 증가하며, 임산부의 임신 말기의 농도는 임신부가 아닌 사람들의 혈전색전증 진단 시 사용되는 D-이합체 농도를 능가한다[4].

응고 상태 검사

표준(전통) 응고 검사

프로트롬빈 시간(prothrombin time)/국제 표준화 비율(international normalized ratio) 혹은 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time)은 응고 장애를 진단하고, 응고 장애 교정 혹은 지혈을 위한 검사로 사용되어 왔다. Haas 등[6]은 11개의 대량 수혈 혹은 주술기 출혈 관리 지침과 표준 응고 검사의 유효성을 조사한 64개의 연구를 검토하였다. 그들은 응고 장애의 진단과 지혈을 위한 표준 응고 검사 유용성을 입증할 수 있는 근거력이 높고 잘 디자인된 연구를 발견하지 못했다[6].

프로트롬빈 시간/국제 표준화 비율은 와파린, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 헤파린 치료를 받는 환자의 응고상태 평가에는 적절한 검사법이지만, 임상적인 출혈 환자의 응고 상태를 제대로 평가하기 어렵다[7]. 또한, 표준 응고 검사는 검사 결과를 얻기까지 1시간에 달하는 시간이 필요하다[8]. 그럼에도 불구하고, 응고 상태를 측정하는 새로운 표준 검사가 확정되지 않았으므로, 전통적인 표준 응고 검사는 수혈 치료를 위한 지침에 계속 사용되고 있다[9].

섬유소원

몇몇 연구는 섬유소원이 산후 출혈의 중요한 예측 인자라고 보고하였다[10,11]. 2 g/L 미만의 섬유소원 농도는 100% 양성 예측도, 99.3% 특이도로 중증 산후 출혈을 예측할 수 있었으며, 동맥 결찰술, 색전술, 자궁절제술 등 침습적 술기 필요를 예측하는 독립 변수였다[10-12]. 섬유소원이 4 g/L 초과하면, 79% 음성 예측도로 산후 출혈의 결과가 양호하였다[10].

Thromboelastography (TEG)/rotational thromboelastometry (ROTEM)

TEG나 ROTEM는 전혈 내 지혈 과정을 전반적으로 측정함으로써 표준 응고 검사를 대체할 수 있다[13]. 이러한 검사는 혈소판, 용해성 응고인자, 섬유소원, 섬유소 용해(fibrinolysis)의 역할을 측정한다[13]. 섬유소원이 중증 산후 출혈을 예측하는 인자로 인정되면서 저섬유소원증 신속 검사의 필요성은 확실해졌다[10]. TEG와 ROTEM은 저섬유소원증 진단과 섬유소원 보충 치료의 효과를 확인할 수 있고, 과도한 섬유소 용해를 발견할 수 있는 유일한 검사라는 점에서 주목을 받고 있다[13,14]. 섬유소원의 역할을 측정하는 ROTEM인 FIBTEM의 진폭을 측정하면 5분 이내에 섬유소원 농도를 예측할 수 있다[14]. 또한, FIBTEM 진폭은 2,500 ml 이상 출혈, 적혈구 수혈, 중환자실 입실 기간을 예측하는 독립적인 변수이다[15]. 그러나, TEG와 ROTEM은 부위 마취 시 혈종 발생을 예측하는 임상검사로는 증거력이 불충분하다[16]. Hydroxyethyl starch (HES)는 응고 장애를 일으키고 응고 검사에 영향을 줄 수 있다[17]. 제왕절개 환자에서 HES의 사용은 TEG의 피쩍 반응 시간(clot reaction time)과 운동 시간(kinetic time)을 정상 범위 내이기는 하지만 연장시킬 수 있다[18].

2019년 Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA) 산후 출혈 지침에서는 산후 출혈의 응고 상태를 측정하고, 수혈과 지혈 유도 약물의 목표 지향적 사용을 위해 전통적인 표준 검사를 포함한 실험실 검사(혈소판, 프로트롬빈 시간, 국제 표준화 비율, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, 섬유소 농도) 혹은 TEG/ROTEM 사용을 권고하였다[9].

유전성 응고 장애

폰 빌레브란트 병(Von Willebrand disease)이나 혈우병(보

인자)이 임산부에서 나타나는 대표적인 유전성 응고 장애 질환이다. 유전성 응고 장애가 있는 경우도 부위 마취와 정상 질식 분만이 가능하다[8]. 심한 응고 장애가 있으면 혈중 응고인자 농도를 질식 분만 후 3-5일, 제왕절개 후 5-7일 동안 유지하는 게 바람직하다[19]. 또한, 응고 장애를 치료하기 위해 트라넥삼산(tranexamic acid), 1-desamino-9-d-arginine vasopressin (DDAVP), 재조합 단백질, 혈장 혹은 한랭침전물(cryoprecipitate)이 사용될 수 있다[8]. 응고 장애를 치료한 후 심부혈전증 예방을 위해 항응고제의 사용을 고려해야 한다[8].

후천성 응고 장애

혈소판 질환

혈소판 이상은 혈소판 수와 혈소판 기능의 이상으로 나눌 수 있으며, 임신 중 가장 흔한 혈액 질환이다[8]. 혈소판 수 150 × 10^9/L 미만을 임신 중 혈소판 감소증 진단 기준으로 한다[20], 임신 중 혈소판 감소증의 99%는 전자간증과 같은 고혈압 질환, 임신성 혈소판 감소증 혹은 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura)과 관련이 있다[8]. 이외에도 태반 조기 박리, 최근에 항응고제 치료를 받은 경우 혈소판 수를 검사해야 한다[21].

임신성 혈소판 감소증 혹은 특발성 혈소판 감소성 자반증을 가진 임산부의 혈소판 수치는 안정적이고 기능도 정상이다[8,22]. 반면, 전자간증 환자의 혈소판 수는 급격히 변화하므로, 연속적 혈소판 측정이 필요하며, 심한 전자간증 환자의 혈소판 기능은 감소되어 있을 수 있다[22]. 경증 혹은 중등도 전자간증 임산부는 6시간 이내의 혈소판 수와 응고 검사를 기초로 부위 마취를 할 수 있다[21]. 그러나 중증 전자간증, 전격성 전자간증, HELLP 증후군 환자는 혈소판 수의 감소가 급격히 일어날 수 있으므로, 부위마취 바로 전에 혈소판 수와 응고 검사를 시행해야 한다[21]. 혈소판 감소증을 가진 전자간증 임산부에서 경막외 마취와 관련된 척추 혈종 발생률은 매우 낮으며, 한 건이 보고되었다[23].

부위 마취 시 혈종 발생이 증가하는 혈소판 혈중 농도는 전문가가 합의한 의견이라 할지라도 임상 시험에 기초하지 않았으므로, 혈소판 절대적인 수치를 단정적으로 언급하기는 힘들지만, 기준이 되는 혈소판 수치는 여러 논문에서 제시되었다[8,21]. 건강한 임산부는 혈소판 수 100 × 10^9/L 이상에서는 위험도가 증가하지 않으며, 75 × 10^9/L에서도 그 수치가 감소하지 않고 추가적인 위험이 없으면 부위 마취에 적당하다[21,24]. 전자간증에서 혈소판 감소는 다른 응고장애와 동반될 수 있으므로, 혈소판이 100 × 10^9/L 이하면, 응고 장애 검사를 실시해야 한다[21]. 응고 장애 검사가 정상이면, 혈소판이 감소하는 속도를 감안하여 혈소판 수 75 × 10^9/L에서는 부위 마취를 시행할 수 있다[25]. 특발성 혈소판 감소성 자반증과 임신성 혈소판 감소증에

Table 1. Recommendations related to Drug Use that Affect Coagulation

Drug	Acceptable time after drug for block performance	Administration of drug while spinal or epidural catheter in place	Acceptable time after block performance or catheter removal for next drug dose
Heparins			
UFH sc prophylaxis	4 h or normal aPTT	Caution	1 h
UFH iv treatment	4 h or normal aPTT	Caution	4 h
LMWH sc prophylaxis	12 h	Caution	4 h
LMWH sc treatment	24 h	Not recommended	4 h
Antiplatelet drugs			
NSAIDs	No additional precautions	No additional precautions	No additional precautions
Aspirin	No additional precautions	No additional precautions	No additional precautions
Clopidogrel	7 days	Not recommended	6 h
Prasugrel	7 days	Not recommended	6 h
Oral anticoagulants			
Warfarin	INR ≤ 1.4	Not recommended	After catheter removal
Rivaroxaban prophylaxis (CrCl > 30 ml/min)	18 h	Not recommended	6 h
Thrombolytic drugs			
Alteplase, anistreplase, reteplase, and streptokinase	10 days	Not recommended	10 days

UFH: unfractionated heparin, sc: subcutaneous, aPTT: activated partial thromboplastin time, iv: intravenous, LMWH: low molecular weight heparin, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, INR: international normalized ratio, CrCl: creatinine clearance. Modified from the article of Harrop-Griffiths et al. Anaesthesia 2013;68:966-72 [21].

KSOA

서는 혈소판의 수가 50 × 10^9/L 이상이고 안정적이면, 부위 마취를 할 수 있다[21]. 혈액학 의사들이 산과 마취에 쓰는 척추마취용 바늘보다 더 굵은 바늘을 이용하여 요추 천자를 후유증 없이 시행했다는 보고를 참고한다면, 혈소판 수가 50 × 10^9/L 이하인 임산부도 척추마취를 시행할 수 있다[21]. 또한, 다른 응고장애가 없다면 혈소판 수가 40 × 10^9/L 이하인 경우도 척추마취를 안전하게 시행할 수 있다[21,26].

항응고약물을 사용하는 임산부

응고에 영향을 주는 약물을 사용하는 임산부는 부위 마취 시 주의를 요한다. 임산부가 항응고 약물을 사용하는 경우, 부위 마취(기본적으로 정상 신기능을 가진 임산부의 neuraxial 마취)를 위한 약물 주입 후 경과 시간, 경막외 도관 거치 시 약물의 주입, 부위 마취 혹은 도관 제거 후 항응고 약물 주입을 위해 필요한 경과 시간에 대해서 Table 1에 정리하였다.

부위 마취와 말초 신경 차단의 상대적인 위험성

부위 마취 혹은 말초 신경 차단 시 다음과 같은 순서로 혈종의 발생 가능성이 낮아 진다. 도관을 거치하는 경막외 마취가 위험성이 가장 높으며, 도관 거치 안 하는 경막외 마취, 척추 마취, 척추주위차단(paravertebral block), 심부 차단(복강신경얼기 차단[celiac plexus block], 성상신경절 차단 등), 표재 혈관 주위 차단(superficial perivascular blocks) (다리오금 좌골신경[popliteal sciatic block], 대퇴 신경 차단 등), 근막 차단(장골서혜 차단[ilio-inguinal block], 장골하복신경[Ilio-hypogastric block] 등), 표재 차단(상완 신경 차단, 정맥내부위차단[Bier's block] 등), 국소 마취의 순으로 위험성이 줄어든다[21]. 도관 삽입은 일회성 주입보다 위험하며, 도관 제거 시에도 위험성이 있다[21]. 초음파 유도 부위 마취는 혈관파열을 줄일 수 있으므로, 응고장애가 있는 환자의 쇄골상 차단 등에서 위험을 줄일 수 있다[21].

응고 장애를 가진 임산부에서 부위 마취 관련 위험성

응고 장애를 가진 임산부에서 neuraxial 마취 시 척추강 혈종으로 인해 척수 압박과 영구 손상의 상대적 위험성은 Table 2에 기술하였다.

Table 2. Relative Risks associated with Neuraxial Blocks in Obstetric Patients with Coagulation Abnormalities

Risk factor	Normal risk	Increased risk	High risk	Very high risk
LMWH – prophylactic dose	> 12 h	6–12 h	< 6 h	< 6 h
LMWH – therapeutic dose	> 24 h	12–24 h	6–12 h	
UFH – infusion	Stopped > 4 h and APPT ≤ 1.4			APPT above normal range
UFH – prophylactic bolus dose	Last given > 4 h	Last given < 4 h		
NSAID + aspirin	Without LMWH	With LMWH dose 12–24 h	With LMWH dose < 12 h	
Warfarin	INR ≤ 1.4	INR 1.4–1.7	INR 1.7–2.0	INR > 2.0
General anesthesia	Starved, not in labor, antacids given		Full stomach or in labor	
Preeclampsia	Platelets > 100 × 10^9/L within 6 h of block	Platelets 75–100 × 10^9/L (stable) and normal coagulation tests	Platelets 75–100 × 10^9/L (decreasing) and normal coagulation tests	Platelets < 75 × 10^9/L or abnormal coagulation tests with indices ≥ 1.5 or HELLP syndrome
Idiopathic thrombocytopenia	Platelets > 75 × 10^9/L within 24 h of block	Platelets 50–75 × 10^9/L	Platelets 20–50 × 10^9/L	Platelets < 20 × 10^9/L
Intra-uterine fetal death	FBC and coagulation tests normal	No clinical problems but no investigation results available		With abruption or overt sepsis
Cholestasis	INR ≤ 1.4 within 24 h	No other clinical problems but no investigation results available		

LMWH: low molecular weight heparin, UFH: unfractionated heparin, aPTT: activated partial thromboplastin time, INR: international normalized ratio. Modified from the article of Harrop-Griffiths et al. Anaesthesia 2013;68:966-72 [21].

특수한 상황에서 응고 장애를 가진 임산부의 부위 마취 위험

자궁 내 태아 사망 후(특히 태아 사망 후 2주) 응고 이상과 패혈증이 잘 생긴다[27]. 합병증이 없는 자궁 내 태아 사망에서는 3%에서, 태반조기박리나 자궁 천공이 동반되면 13% 정도에서 응고 이상이 생긴다[27]. 응고 장애가 시작되는 시간은 다양하며, 급속히 진행될 수 있으므로, 자궁 내 태아 사망 시 응고 상태를 파악해야 한다[21].

외상은 쇼크, 혈액희석, 저체온, 산혈증, 염증에 의해서 응고 장애가 발생할 수 있으므로, 외상이 심한 경우 부위 마취 전에 응고상태를 파악하는 것이 바람직하다[21]. 중증 패혈증은 응고 장애와 소모성 응고 장애가 발생할 수 있으며, 경막외 농양이나 뇌막염 발생을 증가시킬 수 있으므로, 부위 마취 상대적 금기이다[21]. 요독증이 심한 경우, 혈소판 수와 기능 검사가 필요하며 DDAVP 투여로 혈소판 기능이 향상될 수 있다[21]. 투석한 환자에서 헤파린 투여 후 잔여 항응고 효과를 고려하여야 하며, 필요하면 헤파린 효과를 반전시켜야 한다[21,28]. 부위 마취를 한 경우, 투석을 위해 헤파린을 투여했다면 도관 제거 시 출혈 가능성에 주의해야 한다[21]. 제8 응고인자 제외한 모든 응고인자는 간에서 합성되므로, 간 기능부전(liver failure)은 응고 장애와 관련이 있고, 부위 마취 전에 응고 검사가 필요하다[21,28]. 또한, 지라기능 항진증(hypersplenism)에 의해 혈소판 수의 감소와 혈소판 기능 이상이 일어날 수 있다[21,28]. 대량수혈에서는 희석과 응고인자의 소모로 인해 응고장애가 생길 수 있으며, 혈소판 수혈을 받은 전력이 있으면 혈소판 기능 이상이 생길 수 있으므로 혈소판 기능 평가를 해야 한다[21,29]. 범발성 응고 장애는 소모성 응고 장애이고, 부위마취 금기이며, 말초 신경 차단을 한다면 압박할 수 있는 곳에 차단을 실시해야 한다[21].

산후 출혈의 내과적 치료

산과 출혈은 자궁 근육무력(uterine atony)이 주요한 원인이나, 태반 조기 박리, 유착 태반(placenta accrete), 양수 색전증, 소모성 응고장애에 의해 발생할 수 있다[30]. 마취통증의학과 의사는 심혈관계 불안정이 없는 상태라 할지라도, 출혈이 예상보다 많거나 중증 산후 출혈의 초기라고 생각되면 적극적 관여가 바람직하다[9]. 산후 출혈의 내과적 치료의 주요 내용은 응고 장애의 신속한 검사, 수혈 치료, 수혈의 보조요법으로서 응고 유도 약물치료(prohemostatic pharmacotherapy)이다[17].

수혈

외상에 의한 대량 출혈 환자를 대상으로 실시한 대규모 코호트 연구에서 저자들은 수혈 시 적혈구에 비해 혈장과 혈소판의 비율이 높으면 입원 후 24시간 내 사망률이 감소한다고 보고하였다[31]. 142명을 대상으로 한 4년의 후향적 연구에서는 혈청: 적혈구 비율 1:2 이상 수혈을 한 경우 중재적인 시술 시행의 빈도가 줄었다고 보고하였다[32]. 또한, 2015년 JAMA에 발표한 680명의 중증 외상 환자를 대상으로 진행한 무작위 연구에서는 다음과 같이 결론 맺었다. 중증 외상과 다량 출혈을 동반한 환자는 혈장, 혈소판, 적혈구 1:1:1 비율과 1:1:2 비율 수혈은 24시간, 30일 전체 사망률에는 차이를 보이지 않았으나, 1:1:1 비율 환자군이 지혈 성공률이 높았고, 24시간 내 출혈에 의한 사망률은 낮았다[33]. 그러나 산후 출혈 환자를 대상으로 한 대규모의 잘 디자인된 무작위 연구가 없는 상황에서, 산후 출혈 임산부의 수혈 시 혈장, 혈소판, 적혈구 비율을 확정하기는 어렵다. International Society of Thrombosis and Haemostasis의 산후 출혈과 관련된 응고 장애 관리 지침에서는 혈장, 혈소판, 적혈구 1:1:1 비율 수혈에 반대하였고, 적혈구와 신선동결 혈장을 8단위 수혈 후 응고 검사 결과를 알기 어려우면, 섬유소원 보충(한랭 침전물 혹은 섬유소원 농축물 수혈)과 혈소판 수혈을 고려하라고 권고하였다[34]. 몇몇 연구들은 외상 출혈 환자에서 혈관을 보호하는 역할을 하는 혈관내피 glycocalyx가 파괴되는데, 혈장 수혈을 하면 glycocalyx 분해가 줄어들고 autoheparinization (glycocalyx 손상에 의한 heparinization)이 감소하고 출혈을 줄인다고 보고하였다[35,36]. 이러한 연구들은 혈장 수혈이 부족한 혈장 성분을 보충할 뿐 아니라, 혈관 보호 역할을 한다고 강조하였다[36]. 임산부, 특히 HELLP 증후군 환자의 혈관내피는 glycocalyx가 파괴되어 있으므로, 혈장 성분이 임산부에서 혈관 보호 역할을 기대할 수 있다[37].

NATA 지침에는 산후 출혈 시 대량 출혈이 아닌 경우 혈색소 농도가 7 g/dl 이하인 경우만 적혈구 수혈을 고려하는 제한적 적혈구 수혈 방침과 중증 산후 출혈 임산부에서 검사상 응고 이상이 발생하면 15-20 ml/kg 혈장 수혈을 권고하였다[9].

산후 출혈에 의한 응고이상의 약물학적 치료

항섬유소분해 제제(antifibrinolytic therapy)

트라넥삼산과 같은 항섬유소분해 제제는 섬유소 분해 효소 작용을 억제해 섬유소 피떡(fibrin clots)을 안정화시킨다[17]. 트라넥삼산은 특별한 부작용 없이 플라스민에 의한 섬유소 분해를 방해해 주술기 출혈을 감소시킨다[38]. Ferrer 등[39]은 그들이 실시한 메타분석에서 제왕절개나 질식 분만에서 트라넥삼산을 미리 투여하면 출혈을 소량 줄일 수 있다고 보고하였다.

트라넥삼산의 조기 투여 효과를 알아보기 위해 20,000명을 대상으로 한 무작위 연구가 시행되었다[40]. 이 연구는 제왕절개 혹은 질식 분만 후 산후 출혈의 임상적 진단을 받은 환자를 대상

으로 하였다. 산후 출혈이 발생하면 트라넥삼산 1 g 정주, 30분 동안 산후 출혈이 지속되거나, 24시간 이내에 다시 출혈이 발생하면 추가로 1 g 정주하였다. 트라넥삼산은 산후 출혈에 의한 사망을 줄였다. 출혈이 시작되면 최대한 신속하게(태아 만출 3시간 이내) 투여하는 게 좋다고 보고하였다. 혈전색전증 발생은 트라넥삼산 투여와 상관이 없었다[40].

NATA 지침에는 제왕절개 시 산후 출혈의 가능성이 높으면 옥시토신과 함께 트라넥삼산 0.5-1.0 g 정주를 고려해야 하고, 산후 출혈 시작 후 3시간 이내 되도록 빨리 트라넥삼산 1 g 정주하고, 30분 후에도 산후 출혈이 지속되면 1 g을 추가 정주하도록 권고하였다[9].

섬유소원 보충

산후 출혈의 초기 단계에서 낮은 섬유소원 농도는 여러 관찰연구에서 과다 출혈 그리고 수혈과 관련이 있다고 보고하였다[10,11]. 섬유소원 보충을 위해 한랭 침전물과 섬유소원 농축액을 사용할 수 있는데 두 성분은 혈장보다 많은 섬유소원을 함유하고 있다[17]. 섬유소원 농축액은 병균이 적고, 10-15분 이내에 사용(한랭 침전물은 해동에 30분 이상 소요)할 수 있다는 점에서 한랭 침전물과 차이가 있다[41]. 그러나 한랭 침전물은 섬유소원 뿐만 아니라 폰 빌레브란트 인자, 제8 응고인자, 제13 응고인자를 갖고 있다[41]. 섬유소원 농축액이 저섬유소원증의 교정을 위해서 널리 사용되고 있으나, 섬유소원 농축액의 출혈을 감소시키는 효과는 확실하지 않다[42,43].

산후 출혈 전 섬유소원 농도가 정상인 환자에서 섬유소원 혈중 농도의 확인 없이 중증 산후 출혈(질식 분만 시 태반 반출 후 1 L 이상의 출혈, 질식 분만 시 태반 도수 제거 후 0.5 L 이상의 출혈, 제왕절개 시 1 L 이상의 출혈) 환자를 대상으로 한 무작위 연구에서, 산후 출혈 치료를 위한 섬유소원 농축액 2 g 투여는 혈중 섬유소원 농도는 증가시켜도 수혈의 빈도를 줄이지는 못했다[44]. 그러므로 섬유소원 혈중 농도를 확인하고, 섬유소원 농도가 2 g/L (혹은 ROTEM FIBTEM A5 < 12 mm 혹은 TEG FF MA < 14 mm)로 확인된 경우에 한해 섬유소원 2-4 g 혹은 한랭 침전물 5-10 ml/kg 투여가 바람직하다[9].

혈전색전증 예방

중증 산후 출혈 시 응고 이상의 교정도 중요하지만 혈전색전증 예방에도 주의를 기울여야 하기 때문에, NATA지침에는 중증 산후 출혈과 수혈이 진행된 후 출혈이 안정되면 혈색전 예방을 시작해야 한다고 권고하였다[9].

결 론

임산부를 대상으로 한 마취에 부위 마취가 많이 사용된다. 그러므로 응고 장애 질환을 가진 임산부나 헤파린, 항혈소판 제제 등의 약물을 사용하는 임산부의 부위 마취 시 마취통증의학과 의사는 자신이 하려는 시술이나 시술에 관련된 작업(예를 들면 경막외 마취 후 도관 제거)에 맞추어 개별 환자의 응고 상태를 정확히 파악할 필요가 있다. 전통적인 표준 실험실 검사에 비해 TEG, ROTEM 등의 현장 검사는 신속하게 좀 더 넓은 범위의 응고 장애를 진단할 수 있다[13]. 또한 마취통증의학과 의사는 산후 출혈 시 초기부터 여러 전문 분야 팀(multidisciplinary team)의 일원으로 적극적으로 관여하여야 한다. 중증 산후 출혈 시 혈장, 혈소판, 섬유소원의 적극적인 사용을 고려해야 하며, 현재로 가장 근거력이 높은 치료라고 할 수 있는 트라넥삼산을 투여해야 한다[9,40].

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994; 79: 1165-77.
2. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. Lancet 2010; 375: 1609-23.
3. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 2013; 17: R76.
4. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. Thromb Haemost 2010; 103: 718-27.
5. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 73: 31-6.
6. Haas T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schöchl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? Br J Anaesth 2014; 114: 217-24.
7. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and con-

ventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol Surv 2012; 67: 426-35.
8. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. Br J Anaesth 2015; 115 Suppl 2: ii75-88.
9. Muñoz M, Stensballe J, Ducloy-Bouthors AS, Bonnet MP, De Robertis E, Fornet I, et al. Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement. Blood Transfus 2019; 17: 112-36.
10. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2007; 5: 266-73.
11. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. Intensive Care Med 2011; 37: 1816-25.
12. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. Br J Anaesth 2012; 108: 984-9.
13. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. Am J Hematol 2014; 89: 228-32.
14. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O, Levrat A, Massignon D, et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. Thromb Haemost 2009; 101: 755-61.
15. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. Blood 2014; 124: 1727-36.
16. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. Hepatology 2016; 63: 566-73.
17. Ducloy-Bouthors AS, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. Anesth Analg 2014; 119: 1140-7.
18. Butwick A, Carvalho B. The effect of colloid and crystalloid preloading on thromboelastography prior to Cesarean delivery. Can J Anaesth 2007; 54: 190-5.
19. Peyvandi F, Bidlingmaier C, Garagiola I. Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 16: 311-7.
20. Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 744-9.
21. Harrop-Griffiths W, Cook TM, Gill H, Hill D, Ingram M, Makris M, et al. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. Anaesthesia 2013; 68: 966-72.
22. Davies JR, Fernando R, Hallworth SP. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and thromboelastograph. Anesth Analg 2007; 104: 416-20.
23. Lao TT, Halpern SH, MacDonald D, Huh C. Spinal subdural haematoma in a parturient after attempted epidural anaesthesia. Can J Anaesth 1993; 40: 340-5.
24. Rolbin SH, Abbott D, Musclow E, Papsin F, Lie LM, Freedman J. Epidural anesthesia in pregnant patients with low platelet counts. Obstet Gynecol 1988; 71: 918-20.
25. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. Anesthesiology 1999; 90: 385-90.
26. Kam PC, Thompson SA, Liew AC. Thrombocytopenia in the parturient. Anaesthesia 2004; 59: 255-64.
27. Maslow AD, Breen TW, Sarna MC, Soni AK, Watkins J, Oriol NE. Prevalence of coagulation abnormalities associated with intrauterine fetal death. Can J Anaesth 1996; 43: 1237-43.
28. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. Anesthesiology 2004; 101: 950-9.
29. Markley JC, Farber MK, Perlman NC, Carusi DA. Neuraxial anesthesia during cesarean delivery for placenta previa with suspected morbidly adherent placenta: a retrospective analysis. Anesth Analg 2018; 127: 930-8.
30. Mhyre JM, Shilkrut A, Kuklina EV, Callaghan WM, Creanga AA, Kaminsky S, et al. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998-2007. Obstet Gynecol 2013; 122: 1288-94.
31. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. JAMA Surg 2013; 148: 127-36.
32. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, La Rosa J, Tashkandi A, Tesniere A, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. Anesth Analg 2013; 116: 155-61.
33. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA 2015; 313:

471-82.
34. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 205-10.
35. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. Ann Surg 2011; 254: 194-200.
36. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73: 60-6.
37. Hofmann-Kiefer KF, Knabl J, Martinoff N, Schiessl B, Conzen P, Rehm M, et al. Increased serum concentrations of circulating glycocalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. Reprod Sci 2013; 20: 318-25.
38. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2011; (3): CD001886.
39. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in post partum haemorrhage: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth 2009; 9: 29.
40. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389: 2105-16.
41. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion 2014; 54: 1389-405.
42. Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: the past, present and future. Int J Obstet Anesth 2013; 22: 87-91.
43. Park SW. Diagnosis and management of postpartum hemorrhage. Anesth Pain Med 2013; 8: 209-15.
44. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. Br J Anaesth 2015; 114: 623-33.