

## 출혈성 쇼크에서 Phenylephrine이 심장작업수행능력과 심근산소균형에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 마취통증의학교실

황병현 · 홍성진 · 전순신 · 최진환 · 이해진

### The Effect of Phenylephrine on Cardiac Performance and Myocardial Oxygen Balance in Resuscitation from Hemorrhagic Shock

Byung Hyun Hwang, M.D., Sung Jin Hong, M.D., Soon Shin Jeon, M.D., Jin Hwan Choi, M.D. and Hae Jin Lee, M.D.  
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** The issue of using phenylephrine in hemorrhagic shock treatment has been controversial because it is known that phenylephrine improves the tissue perfusion by increasing arterial blood pressure but deteriorates the myocardium by increasing afterload and decreasing myocardial oxygen delivery via coronary vasoconstriction. This study was aimed to assess the effects of phenylephrine on hemodynamic variables, cardiac performance, and myocardial oxygen balance in resuscitation from hemorrhagic shock.

**Methods:** Twenty anesthetized dogs were randomly divided into phenylephrine group and control group. After inducing hemorrhagic shock, resuscitation was done with phenylephrine and 0.9% normal saline respectively. We measured hemodynamic indices, blood gas parameter and cardiac enzymes which indicate myocardial damage.

**Results:** In both groups, cardiac output and hemodynamic indices improved. In phenylephrine group, the systemic oxygen delivery and consumption was much higher and the myocardial oxygen extraction ratio was maintained at the lower level than the control group. In addition, the CK-MB was higher at the early phase of resuscitation and the troponin T was also higher than the control group during the whole period of resuscitation. Creatine kinase-MB increased during early resuscitation in phenylephrine group but kept decreasing after that and there's no difference between two groups. Troponin T was higher in the phenylephrine group after resuscitation.

**Conclusions:** We concluded that phenylephrine improves myocardial oxygen balance and contractility without serious myocardial damage during resuscitation from hemorrhagic shock. (Korean J Anesthesiol 2007; 52: 571~7)

**Key Words:** cardiac performance, contractility, hemodynamic indices, hemorrhagic shock, myocardial oxygen balance, phenylephrine.

## 서 론

출혈성 쇼크의 소생 시 심근의 보호는 비가역성 쇼크로의 진행을 차단하기 위해 중요하다. 특히 고혈압과 관상동맥 질환 환자가 증가하고 있는 현실에서 쇼크의 치료 시 심근보호에 대한 개념은 쇼크 치료의 예후를 결정할 수 있

논문접수일 : 2007년 2월 25일

책임저자 : 홍성진, 서울시 영등포구 여의도동 62

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 마취통증의학과

우편번호: 150-010

Tel: 02-3779-1097, Fax: 02-783-0368

E-mail: hongsc@catholic.ac.kr

박사학위 논문임.

는 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 출혈성 쇼크는 수액 보충이 우선적 치료이지만 혈압을 유지시키기 위해 승압제를 보조적으로 투여하게 되는데 이 때 약제의 선택은 중요장기로서의 관류 및 심근 보호를 고려하여 결정해야 한다.<sup>1)</sup> Phenylephrine은  $\alpha_1$  agonist로서 말초혈관수축으로 전신혈관 저항과 평균동맥압을 증가시키므로 출혈성 쇼크의 치료에 사용될 수 있다. 최근의 연구들은 phenylephrine이 관상동맥 수축을 유도할 수 있는 가능성에도 불구하고 적절한 심기능과 관상동맥확장예비(coronary vasodilator reserve)를 가진 경우 저혈압 교정을 위한 phenylephrine의 사용이 심근에 위험이 되지 않는다고 보고한다.<sup>2-5)</sup>

그러나 phenylephrine은 혈압을 증가시켜 조직으로의 관류를 개선시킬 수 있으나 동시에 관상동맥을 수축시켜 심근

의 산소공급을 감소시키고 후부하를 증가시켜 심근억제를 악화시킬 수 있으므로 쇼크 소생 시 사용에 논란이 많다.

이러한 phenylephrine의 효과는 쇼크의 병태 생리에 따라 다른 양상을 나타낼 것으로 생각되는데 기왕의 연구들은 전신 염증반응이나 마취약제 등에 의해 전신혈관저항과 심박출량, 혈압이 감소한 경우에서 phenylephrine의 효과에 대한 것들이었다.<sup>1,3)</sup> 그러나 순환 혈액량이 부족하고 쇼크의 보상기전으로 이미 강력한 혈관 수축이 일어나 있는 출혈성 쇼크의 경우 phenylephrine의 효과는 다른 양상을 보일 것으로 생각되는데 출혈성 쇼크에서 phenylephrine이 심근 산소 균형에 미치는 효과는 아직 확실치 않은 상태이다.

저자들은 출혈성 쇼크의 소생 시에 phenylephrine이 전신적인 혈액학적 지수에 미치는 영향과 심장수행능력 및 심근 산소 균형에 미치는 영향을 연구하였다.

대상 및 방법

몸무게 15 kg 전후의 한국산 잡견 20마리를 암수 구별 없이 무작위로 대조군(n = 10)과 phenylephrine군(n = 10)으로 나누어 실험을 시행하였다.

8시간 금식 후 ketamine hydrochloride (5 mg/kg)를 대퇴부에 근주한 후 좌상지의 요측 피하 정맥에 18 G 카테터를 삽입하여 혈액보충과 약제 투입 경로로 사용하였다. Thiopental sodium (4 mg/kg)과 vecuronium sodium 4 mg을 정주한 후 기관내삽관을 시행하고 100% 산소와 2% sevoflurane을 흡입시켜 마취를 유지하였다. 마취기(Boyle International, Medishield, England)와 감시장치(M1092A Hewlette Packard, MA, USA)를 이용하여 일회 호흡량 12-15 ml/kg, 호흡수 12회/분으로 호기말 이산화탄소 분압이 30-35 mmHg로 유지되도록 분시호흡량을 조절하였다. 좌측 대퇴 동맥에 20 G 카테터를 삽입하여 동맥압을 감시하고 혈액 가스 분석을 위한 동맥혈 채혈로 사용하였다. 우측 내경정맥을 통하여 압력 변화를 지침으로 폐동맥관(5 Fr., Balloon Thermodilution Catheter, Arrow International Inc., PA, USA)을 삽입하였고 Hemosonic 카테터(Hemosonic 100 Arrow International, Reading, PA, USA)를 식도에 삽입하였다. 우측 5번째 늑골간을 중심으로 흉부와 심낭을 열고 우심방을 통하여 관상정맥동에 안내철사를 이용하여 20 G 카테터를 삽입하였으며 압력 변화로 위치를 확인하였다. 관상정맥동 카테터의 위치를 고정하고 흉부를 닫은 후 외과적 조작을 마치고 30분 동안 마취를 유지하여 혈액학적으로 안정된 상태에서 측정값을 대조치로 하였다.

우측 대퇴동맥에 천자하여 ACD (acid citrate dextrose) 혈액백을 연결하여 평균 동맥압이 40 mmHg가 되도록 출혈성 쇼크를 유도하고 쇼크 상태를 60분 동안 유지하였다. 이후

평균동맥압(mean arterial pressure, MAP)이 대조치의 20% 범위로 유지되는 것을 목표로 실험시킬 때 모아두었던 혈액을 투여하고 2-4 ml/kg/hr의 Ringer's lactate액을 보조적으로 주입하였다. 혈액 및 수액 투여 후 대조군은 생리식염수를 5 ml/hr, phenylephrine군은 phenylephrine을 2.0 µg/min/kg 투여하였다.<sup>3)</sup>

모든 외과 조작이 끝난 후 30분에 혈액학적으로 안정된 상태를 대조치로 하고, 출혈성 쇼크 유도 후 60분, 수액 및 혈액 투여로 동맥압이 회복된 후 30분, 90분, 150분에 각각 동맥혈액과 관상정맥동혈액 및 폐동맥혈액을 채혈하여 혈액가스 분석기(CIBA-CORNING 288 Blood gas system, Ciba Corning Diagnostic Co., CA, USA)로 lactate 측정을 포함한 혈액 가스분석을 실시하고 관상정맥동 혈액으로부터 CK-MB와 troponin T를 면역분석방법(ELISA, Roche Elecsys 1,010/2,010과 Modular Analytics E170, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzachstrasse Basel, Switzerland)을 이용하여 측정하였다. 각각의 시기에 혈액학 지수들을 기록하고 Hemosonic monitor system으로 심박출량, 심근 최고수축속도(peak velocity), 수축 시 최고가속도(maximum acceleration)를 기록하였다.

측정된 수치들로부터 표준 수식에 의하여 심박출지수(cardiac index), 전신혈관 저항(systemic vascular resistance), 전신적 산소 공급량(DO<sub>2</sub>, systemic oxygen delivery) 및 소모량(VO<sub>2</sub>, systemic oxygen consumption), 심근 산소 추출률(MOExR, myocardial oxygen extraction ratio), 심근 lactate 추출률(LExR, lactate extraction ratio)을 계산하였다.

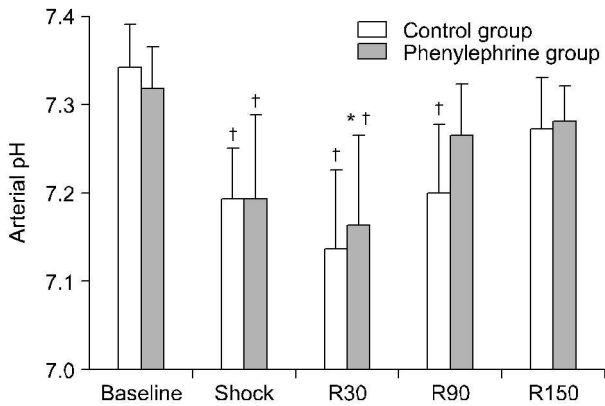
통계학적 검정은 각 시점 사이 군 내의 변화는 repeated measures ANOVA와 Bonferroni post hoc test를 이용하였고 군 간의 비교는 unpaired t-test를 이용하여 P값이 0.05 이하일 때 유의한 것으로 보았다.

결 과

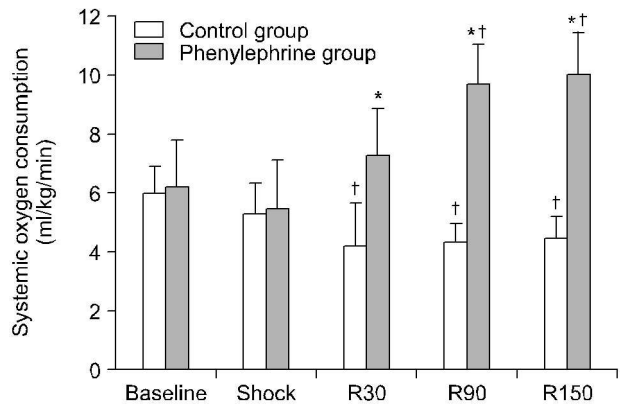
본 실험에 사용된 한국산 잡견의 체중은 대조군이 15.05 ± 1.93 kg, phenylephrine군이 14.85 ± 2.73 kg으로 양 군 간에 유의한 차이가 없었다. 처음 혈색소는 대조군과 phenylephrine군에서 각각 10.17 ± 0.79 g/dl, 9.65 ± 1.09 g/dl이었고 쇼크 60분에는 6.94 ± 0.72 g/dl, 7.13 ± 0.98 g/dl이었으며 소생 30분에는 9.74 ± 0.86 g/dl, 9.48 ± 0.93 g/dl이므로 각 단계에서 양 군 간에 유의한 차이는 없었다.

대조군과 phenylephrine군의 평균동맥압의 대조치는 각각 84.6 ± 10.0 mmHg, 76.0 ± 8.59 mmHg으로 양 군 간에 유의한 차이가 없었으나 소생 후에는 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다.

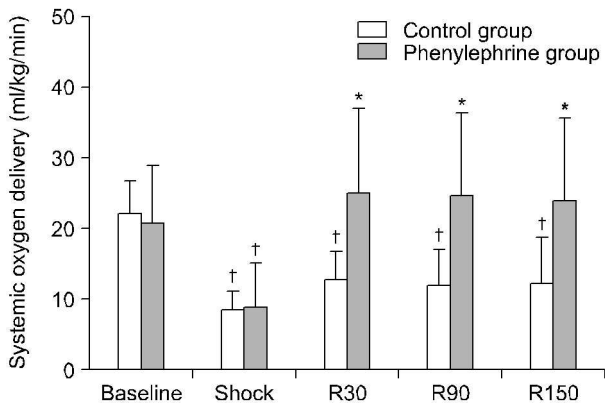
대조군과 phenylephrine군의 전신적 혈관저항의 대조치는 각각 4,129.50 ± 390.57 dynes/s/cm<sup>5</sup>, 4,377.90 ± 542.36 dynes/



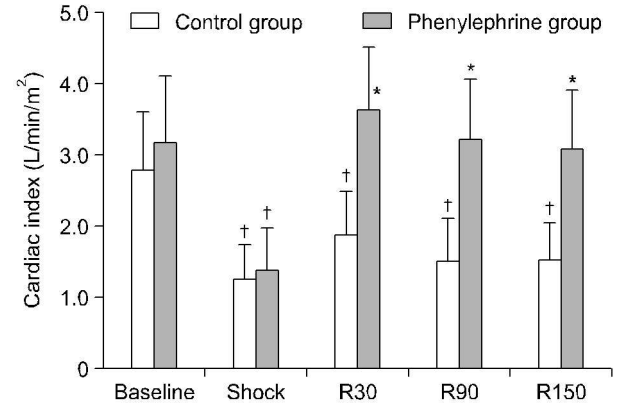
**Fig. 1.** The changes of arterial pH. The arterial pH increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group. †P < 0.05 compared to the baseline.



**Fig. 3.** The changes of systemic oxygen consumption. The systemic oxygen consumption increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.



**Fig. 2.** The changes of systemic oxygen delivery. The systemic oxygen delivery increased after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.



**Fig. 4.** The changes of cardiac index. The cardiac index increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.

s/cm<sup>5</sup>으로 양 군 간에 유의한 차이가 없었으나 소생 후에는 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다.

양 군 간의 혼합 정맥혈 산소포화도는 전 실험기간에 걸쳐 유의한 차이가 없이 쇼크 동안 감소하였다가 소생 시 양 군에서 대조치 수준으로 회복하였다.

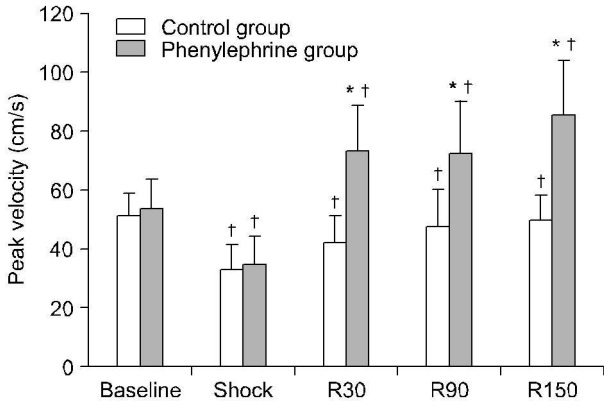
혈역학적 변수, 심장수행능력에 관한 변수, 혈장 측정치로 나누어 측정하였으며, 각 변수는 다시 동맥혈 pH; 산소공급량; 산소소모량(혈역학적), 심박출지수, 심실 수축기 혈류의 최고 속도, 심실 수축기 혈류의 최고 가속도, 심근의 산소추출률(심장수행능력), Lactate 추출률, CK-MB, Troponin

T (혈장 측정치)로 세분하여 관찰하였다.

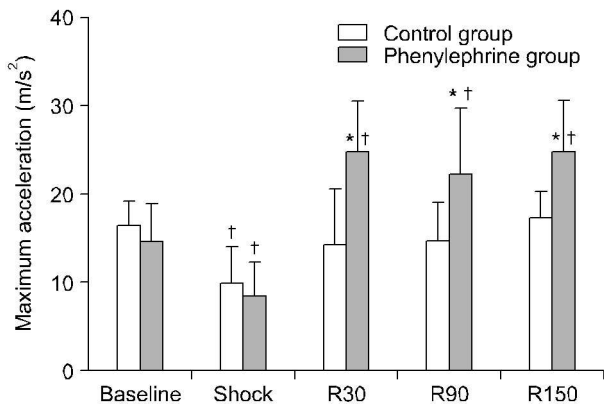
대조군과 phenylephrine군의 동맥혈 pH는 쇼크 유도 후 60분, 소생 후 30분의 유의한 차이가 없었으나 소생 후 90분의 동맥혈 pH는 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으며 소생 후 150분의 동맥혈 pH는 양 군에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

다른 혈역학적 변수인 산소공급량, 산소소모량은 소생 기간 동안 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(Fig. 2, 3).

심장수행능력은 심근의 산소추출률(myocardial oxygen ex-



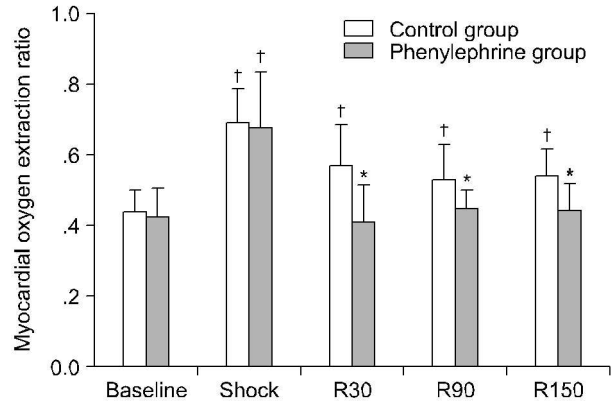
**Fig. 5.** The changes of peak velocity. The peak velocity increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.



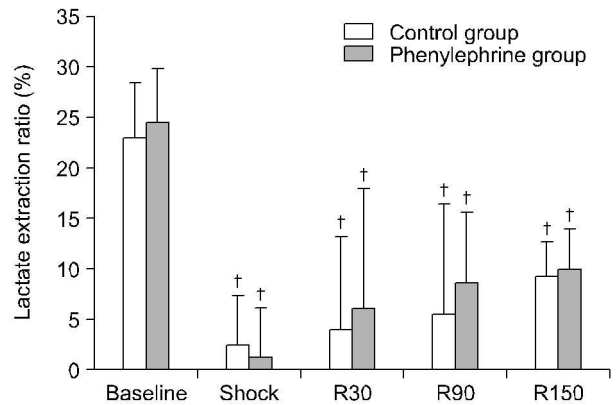
**Fig. 6.** The changes of maximum acceleration. The maximum acceleration increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.

traction ratio, MOExR)을 제외한 심박출지수(Fig. 4), 심실 수축기 중 혈류의 최고 속도(peak velocity)(Fig. 5), 심실 수축기 중 최고 가속도(maximum acceleration)(Fig. 6) 모두 소생 기간 동안 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다. 심근 산소추출률은 쇼크 60분 후까지는 군 간에 유의한 차이가 없었지만, 소생 기간 동안 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다(Fig. 7). Lactate 추출률은 소생 기간 동안 군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 8).

CK-MB는 소생 후 30분에 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았으나 소생 후 90분과 150분에는 군 간



**Fig. 7.** The changes of myocardial oxygen extraction ratio. The myocardial oxygen extraction ratio decreased after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.

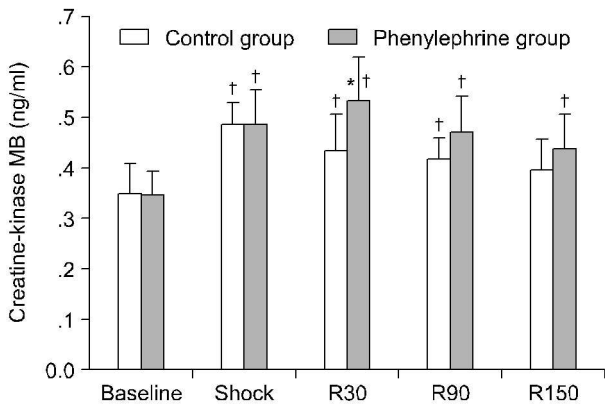


**Fig. 8.** The changes of lactate extraction ratio. The lactate extraction ratio decreased after resuscitation. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.

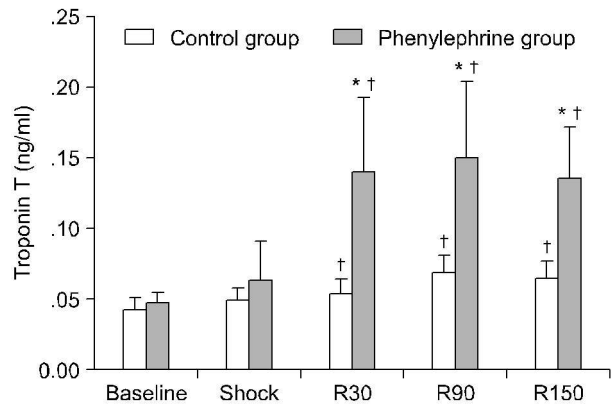
에 유의한 차이가 없었으며(Fig. 9), troponin T는 소생 기간 동안 phenylephrine군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(Fig. 10).

## 고 찰

장시간 지속된 출혈성 쇼크의 치료 시 수액 보충을 우선적으로 시행하지만 관류압을 유지하기 위해 승압제와 심근 수축력을 증가시키는 약제를 투여하게 되는데 이러한 약제들이 심장수행능력이나 심근의 허혈을 개선하는 데 미치는



**Fig. 9.** The changes of creatine-kinase MB. The CK-MB increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.



**Fig. 10.** The changes of troponin T. The troponin T increased higher after resuscitation in the phenylephrine group. Shock: 60 minutes after hemorrhagic shock, R30: 30 minutes after resuscitation, R90: 90 minutes after resuscitation, R150: 150 minutes after resuscitation. \*P < 0.05 compared to the hemorrhagic shock group, †P < 0.05 compared to the baseline.

효과는 확실하지 않다.<sup>1)</sup> 장시간 지속된 쇼크에서는 심장 기능이 억제되어 있으므로 심근 수축력을 개선하는  $\beta$ -agonist가 이론적으로 바람직하겠으나  $\beta$ -agonist는 말초혈관 확장 효과를 동반하여 순환 혈액의 저류를 유도할 수 있어 전부하를 감소시키고 심박출량을 감소시킬 수 있다. 또한 심박동수를 증가시키므로 이미 허혈 상태에 빠져있는 심근의 산소 균형을 더욱 악화시킬 수 있고 이로 인해 심장 수행능력이 더욱 억제될 수 있다. Alpha-1 agonist는 출혈성 쇼크가 장시간 지속되면서 염증 반응 물질들이 분비되고 혈관 저항이 감소된 상황에서는 혈관 수축에 의한 정맥 환류 증가 효과로 심장의 전부하를 증가시키며 심근 수축력을 증가시켜 심박출량을 개선할 수 있을 것으로 생각된다.

Phenylephrine은  $\alpha_1$  agonist로서 관상 동맥 수축을 유도할 수 있는 가능성에도 불구하고 폐혈성 쇼크 환자에게 투여하였을 때 적절한 심기능과 관상 동맥 확장 예비(coronary vasodilator reserve)를 가진 경우 심근에 위험이 되지 않는 것으로 보고된다.<sup>2,5</sup> 그러나 출혈성 쇼크의 경우 순환 혈액량이 감소되어 있고 쇼크의 보상 기전으로서 이미 말초 혈관 수축이 일어나 있는 상황이므로, phenylephrine 투여 시 혈압 상승에 의한 조직 관류의 개선보다는 혈관 저항을 더욱 증가시켜 심근의 후부하를 증가시키고 심근 억제를 악화시킬 수 있다. 또한 관상 동맥 수축을 유도하여 심근의 산소 공급과 소모의 균형을 악화시켜 허혈 손상을 유도할 우려가 있다.

본 연구에서 전신 혈관 저항은 양 군에서 쇼크 기간 동안 감소하였다. 소생 시에 투여한 phenylephrine은 혈관의 수축을 유도하고 전신 혈관 저항을 높게 유지함으로써 관류압을 개선하는 것으로 생각된다. 이 때 심박출량 역시 대조

군에 비해 높은 값이 유지되었던 것을 고려하면 이는 출혈성 쇼크 상황에서 phenylephrine이 말초 혈관을 수축시킴으로써 말초 혈관의 혈액을 중심 순환(central compartment)으로 이동시켜 심박출량을 증가시킬 수 있음을 시사한다.

Phenylephrine은 동맥과 정맥의 수축을 동시에 유도함으로써 종종 심장 전부하를 증가시키는 것으로 알려져 있다. 심박출량의 증가는 동맥압 증가와 더불어 조직 관류를 유도하는 에너지가 되어 phenylephrine 투여에 의해 증가된 혈관 저항에도 불구하고 조직 관류를 개선하는 것으로 생각되는데 본 연구의 결과에서 phenylephrine 투여 시 동맥혈 pH가 더 신속하게 회복되는 것으로 설명할 수 있을 것이다. 이는 출혈성 쇼크에서 phenylephrine이 조직 관류를 개선하는 데 효과적임을 시사한다. 이와 같은 사실은 Zhang 등의<sup>6)</sup> 폐혈증 개에 대한 실험에서도 확인할 수 있는데 이들은 폐혈증 개에 대하여 수액만을 공급한 경우보다 수액과 더불어 phenylephrine을 공급한 경우 간과 소장 점막의 관류가 증가하였음을 확인하였다.

전신 산소 공급량은 대조군에서 소생 후 대조치 수준으로 회복되지 못하였으나 phenylephrine 투여 시에 유의하게 증가하여 회복되었는데 심박출량 개선과 관계가 있을 것으로 생각된다. 쇼크 상태에서 산소 소모량은 산소 공급량에 의존하게 되는데 대조군에서 산소 소모량이 소생 후 감소된 상태로 유지되었던 것은 심박출량이 회복되지 못하고 이에 따라 산소 공급량이 충분하지 못했기 때문으로 생각된다. 전신 산소 소모량은 phenylephrine 투여 시 유의하게 증가하여 유지되었는데 이는 전신 산소 공급량이 증가함으로써 산소 소모량이 증가한 것으로 생각되며 이 시기에 혼합 정맥혈 산소 포화도가 대조치에 비해 유의한 차이 없이

유지되었던 것으로 미루어 조직의 산소 소모와 공급의 불균형은 없었던 것으로 생각된다.

출혈성 쇼크가 지속되는 경우 심근수축력이 감소하게 되는데 심근의 허혈과 염증 반응 물질, 산성 물질 등에 의해 심근 억제제가 일어나는 것으로 알려져 있고 이는 수액으로 소생한 후에도 쉽게 회복되지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>7-10)</sup> 본 실험에서 phenylephrine 투여 시 수축기 혈류의 최고 속도와 최고 가속도가 증가하였는데 이는 phenylephrine이 장시간 지속된 출혈성 쇼크의 소생 시에 선택적으로 심근 수축력을 증가시킬 수 있음을 시사한다.

Alpha-1 수용체 자극 효과는 일반적으로 혈관에서 일어나는 작용에 의해 혈역학적 변화를 유도하는 것으로 알려져 있으나 최근의 연구들은 심근의  $\alpha_1$ -수용체 자극 효과에 대해 관심이 모아지고 있다. 심근의  $\alpha_1$ -수용체 자극은 심근수축과 세포성장 및 심비대, 심근보호 등에 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있으나,<sup>11)</sup> 심장 수축력에 미치는 효과에 대해서는 여러 연구들에서 상반된 결과를 보고하고 있다.<sup>12-15)</sup> Lin 등은<sup>12)</sup> 소의 태아에서  $\alpha_1$ -수용체 자극에 의해 심근 수축력이 증가하는 것으로 보고하였고 Chu 등은<sup>13)</sup> 개에서 분리한 심근 세포에서  $\alpha$ -수용체 자극 시 심근수축력이 증가한다고 하였다. 반면 Ross 등은<sup>14)</sup> 쥐에서 분리한 심장에  $\alpha$ -agonist 투여 시 심근수축력이 감소한다고 보고하였으며 Sakurai 등도<sup>15)</sup> 쥐에서 심근세포를 대상으로  $\alpha_1$ -수용체 자극 시 수축력이 감소하는 것으로 보고하였다. 생체 내에서 박동하고 있는 심장의 심근 수축력은 전부하 및 후부하에 의해 영향을 받으며 또한 관상동맥 혈류 및 심근의 산소 균형에 의해 영향을 받으므로  $\alpha_1$ -agonist 투여 시 심근 수축력의 변화는 다양한 양상으로 나타날 수 있다. 본 연구에서 phenylephrine 투여 시 심근 수축력이 증가한 것은 다른 혈역학적 요인들에 의해 영향을 받았을 것으로 생각되지만 실제 심근 세포에서 phenylephrine이  $\alpha_1$ -수용체를 자극하여 심근수축력이 증가했는지에 관해서는 앞으로 더 연구가 진행되어야 할 것이다.

대조군의 경우 쇼크 상태 동안 증가되었던 심근 산소 추출률이 소생 후에도 대조치 수준으로 회복되지 못했던 반면 phenylephrine 투여 시 대조군에 비해 낮게 유지되었는데 심근 수축력의 증가로 인해 심근 산소 요구량이 증가하였지만 동시에 심박출량과 관류압이 증가함으로써 심근의 산소 균형은 호전되는 것으로 생각된다. Crystal 등은<sup>2)</sup> 개에서 phenylephrine 투여 시 직접적으로 관상동맥을 수축시키는 효과가 있으나 동시에 심장 수형능력 증가에 의한 심근 산소요구량 증가로 인해 자동조절능력이 활성화됨으로써 혈관 이완작용이 일어나 심근의 산소균형에는 장애를 주지 않는다고 하였다.

동맥혈-관상정맥동혈 간의 lactate 수치의 차이로 측정하는

심장의 lactate 추출률(lactate extraction ratio)은 심장에서 lactate를 에너지원으로 사용할 수 있는 정도를 보는 것으로 심장의 대사 및 활성상태를 반영하여 심근의 허혈 정도를 간접적으로 감시할 수 있게 한다.<sup>3,16-18)</sup> 본 연구에서 lactate 추출률이 쇼크 기간 동안 감소하였다가 양 군에서 소생 후에도 상당기간 감소된 상태로 유지되었는데 이는 소생 후 한동안 대사율이 회복되지 못하고 있음을 시사한다.<sup>19)</sup> Phenylephrine군에서 수축력이 증가하였고 산소추출률은 감소하였으나 lactate 추출률은 군 간에 유의한 차이가 없이 대조치에 비해 감소된 상태를 유지하였다. 이는 phenylephrine군에서 수축력이 증가하여 lactate의 사용량이 증가할 수 있으나 혈류의 흐름이 증가하여 lactate 추출률이 군 간에 차이 없이 대조치에 비해 감소된 상태를 유지한 것으로 생각된다.

CK-MB는 심근에 다량 존재하는 효소로서 급성 심근 경색 시에 심근 손상 정도를 추측할 수 있는 지표로 활용된다. 본 연구에서 관상정맥동의 CK-MB는 소생 후 초기에 일시적으로 phenylephrine 투여군에서 대조군에 비해 유의하게 높은 값을 유지하였는데 재관류 초기에 조직으로부터 혈액으로 유입되는 과정으로 생각된다.<sup>20)</sup> 임상적으로 보통 심근 경색 후 3시간 정도에 혈액 내 CK-MB 수치가 증가하여 12-24시간 정도 상승된 값을 유지하는 것으로 알려져 있는데 본 실험의 경우에는 심근 허혈 후 30-150분 동안의 값으로서 그 수치로 심근 손상의 정도를 가늠하기는 어려울 것으로 생각되며 특히 재관류 시 일어나는 심근의 손상 정도는 본 연구의 측정치로는 설명할 수 없을 것으로 생각된다. 양 군에서 쇼크 기간 동안 비슷한 정도의 심근 손상을 받은 것으로 간주할 때 소생 후 초기에 phenylephrine군에서 CK-MB가 높았던 것은 phenylephrine군에서 소생 후 초기에 심근의 관류가 더 잘 유지되어 조직으로부터 유리되는 양이 많았기 때문으로 설명할 수 있을 것이다.

Troponin T는 심근세포 내의 tropomyosin에 결합하는 조절 단백질로 심근 손상 시 세포 밖으로 유리되므로 CK-MB와 함께 심근 경색을 진단하는 데 유용하며 CK-MB에 비해 심근에 국한되어 존재하므로 심근의 손상을 더 정확하게 진단할 수 있는 것으로 알려져 있다. Koh 등은<sup>21)</sup> 합병증이 없는 관상동맥치환술 동안 troponin T의 수술 중 방출에 대하여 조사하였는데 대동맥 결찰을 풀은 뒤 1분 이내에 관상동맥의 혈류 흐름이 회복되면서 troponin T의 농도가 관상정맥동과 동맥혈에서 증가하여 실험이 지속되는 45분 동안 꾸준히 증가하는 것으로 보고하였다. 이는 심근 손상 후 실제 관상정맥동에서 troponin T 수치는 재관류가 시작되면서 증가하기 시작함을 의미한다. 본 연구에서 소생 후에 phenylephrine군에서 troponin T의 값이 대조군에 비해 유의하게 증가하여 실험 종료 시까지 지속적으로 증가하였는데 이는 다른 혈역학 지수들과 심근의 산소 균형이 phenylephrine 투

여 시에 더 잘 유지되었던 것을 고려할 때 관류 회복에 의해 조직에서 혈액으로의 방출이 원활하게 일어나는 것으로 생각할 수 있을 것이다. 그러나 본 연구에서 CK-MB가 소생 후 150분에 양 군에서 유의한 차이가 없었던 반면 troponin T는 phenylephrine군에서 지속적으로 높게 유지되었고 troponin T가 심근 손상을 더욱 예민하게 반영하는 것을 고려할 때 관류 회복 후에 phenylephrine군에서 심근의 재관류 손상이 더욱 심하게 일어날 가능성도 생각해야 한다. 출혈성 쇼크의 소생 시 phenylephrine이 재관류 손상에 미치는 영향에 대해서는 앞으로 더욱 연구되어야 할 것이다.

본 연구의 결과는 저혈량 쇼크의 소생에서 수액 보충과 함께 투여하는 phenylephrine이 수액 보충만 하는 것에 비해 소생 초기에 혈액학적 변수들과 관류개선 및 심근의 산소 공급과 소모의 균형을 회복하는 데 효과적임을 시사한다.

### 참 고 문 헌

1. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE: Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S455-65.
2. Crystal GJ, Kim SJ, Salem MM, Abdel-Latif M: Myocardial oxygen supply/demand relations during phenylephrine infusions in dogs. *Anesth Analg* 1991; 73: 283-8.
3. Abdel-Latif M, Kim SJ, Salem MR, Crystal GJ: Phenylephrine does not limit myocardial blood flow or oxygen delivery during isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesth Analg* 1992; 74: 870-6.
4. Ditchey RV, Slinker BK: Phenylephrine plus propranolol improves the balance between myocardial oxygen supply and demand during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Am Heart J* 1994; 127: 324-30.
5. Alspaugh DM, Sartorelli K, Shackford SR, Okum EJ, Buckingham S, Osler T: Prehospital resuscitation with phenylephrine in uncontrolled hemorrhagic shock and brain injury. *J Trauma* 2000; 48: 851-64.
6. Zhang H, De Jongh R, De Backer D, Cherkaoui S, Vray B, Vincent JL: Effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic stimulation on hepatosplanchnic perfusion and oxygen extraction in endotoxic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 581-8.
7. Yang S, Zheng R, Hu S, Ma Y, Choudhry MA, Messina JL, et al: Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H 2183-91.
8. Ba ZF, Wang P, Koo DJ, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: Alterations in tissue oxygen consumption and extraction after trauma and hemorrhagic shock. *Cirt Care Med* 2000; 28: 2837-42.
9. Remmers DE, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: Testosterone receptor blockade after trauma-hemorrhage improves cardiac and hepatic functions in males. *Am J Physiol* 1997; 273: H 2919-25.
10. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW: Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 155-67.
11. Wang YG, Dedkova EN, Ji X, Blatter LA, Lipsius SL: Phenylephrine acts via IP3-dependent intracellular NO release to stimulate L-type  $Ca^{2+}$  current in cat atrial myocytes. *J Physiol* 2005; 567: 143-57.
12. Lin F, Owens WA, Chen S, Stevens ME, Kesteven S, Arthur JF, et al: Targeted  $\alpha_A$ -adrenergic receptor overexpression induces enhanced cardiac contractility but not hypertrophy. *Circ Res* 2001; 89: 343-50.
13. Chu L, Endoh M: Positive inotropic effect of  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation in dog ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: S 13-6.
14. Ross SA, Rorabaugh BR, Chalothorn D, Yun J, Gonzalez-Cabrera PJ, McCune DF, et al: The  $\alpha_{1B}$ -adrenergic receptor decreases the inotropic response in the mouse Langendorff heart model. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 598-607.
15. Sakurai K, Norota I, Tanaka H, Kubota I, Tomoike H, Endo M: Negative inotropic effects of angiotensin II, endothelin-1 and phenylephrine in indo-1 loaded adult mouse ventricular myocytes. *Life Sci* 2002; 70: 1173-84.
16. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, Potratz J: Myocardial ischemia in generalized coronary artery-left ventricular micro-fistulae. *Int J Cardiol* 1998; 63: 47-52.
17. Drake AJ: Substrate utilization in the myocardium. *Basic Res Cardiol* 1982; 77: 1-11.
18. Kitakaze M, Node K, Takashima S, Minamino T, Kuzuya T, Hori M: Cellular mechanisms of cardioprotection afforded by inhibitors of angiotensin converting enzyme in ischemic hearts: role of bradykinin and nitric oxide. *Hypertens Res* 2000; 23: 253-9.
19. Sherman AJ, Klocke FJ, Decker RS, Decker ML, Kozlowski KA, Harris KR, et al: Myofibrillar disruption in hypocontractile myocardium showing perfusion-contraction matches and mismatches. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H 1320-34.
20. Ong L, Coromilas J, Zimmerman JM, Green S, Padmanabhan V, Reiser P, et al: A physiologically based model of creatine kinase-MB release in reperfusion of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 11-5.
21. Koh TW, Hooper J, Kemp M, Ferdinand FD, Gibson DG, Pepper JR: Intraoperative release of troponin T in coronary venous and arterial blood and its relation to recovery of left ventricular function and oxidative metabolism following coronary artery surgery. *Heart* 1998; 80: 341-8.