

## 전신마취 중 심전도의 교정 QT 간격에 대한 Ondansetron의 영향

전북대학교 의학전문대학원 <sup>1</sup>마취통증의학교실 및 <sup>2</sup>임상의학연구소

김종익<sup>1</sup> · 이상귀<sup>1,2</sup> · 손지선<sup>1</sup> · 고성훈<sup>1</sup>

### The Effect of Ondansetron on the Corrected QT Interval of Electrocardiography during General Anesthesia

Jong-ik Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Kyi Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Ji-Seon Son, M.D.<sup>1</sup>, and Seong-Hoon Ko, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, and <sup>2</sup>Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

**Background:** Prolongation of the corrected QT interval (QTc) has a potential risk of inducing life-threatening cardiac dysrhythmia. Although 5-HT<sub>3</sub> antagonists are useful antiemetics, several cases of cardiac dysrhythmia after administration of 5-HT<sub>3</sub> antagonists have been reported. Therefore, this study was conducted to evaluate the changes in QTc interval that occur after administration of a clinical dose of ondansetron during general anesthesia.

**Methods:** Seventy-five patients, who underwent elective surgery under standardized general anesthesia were evaluated. After anesthetic induction, the patients were given either normal saline, 2 mg or 4 mg of iv ondansetron. The QTc on the electrocardiogram was measured immediately prior to administration of the treatment drug and then every minute after injection of the study drug for 10 minutes, 12 and 15 minutes.

**Results:** There were no differences observed in the baseline QTc of the different treatment groups. In addition, there were no significant changes in the QTc interval of the control group, however, the QTc interval was prolonged significantly in both the ondansetron 2 mg and 4 mg groups. Further,  $\Delta$ QTc (the difference in QTc interval from the baseline value) was significantly prolonged in the ondansetron 2 mg and 4 mg groups when compared with the control group. There were no differences in the number of patients who showed abnormal QTc and there were no incidences of dysrhythmia in any of the three groups.

**Conclusions:** Ondansetron administration for emesis prophylaxis during general anesthesia was associated with statistically significant prolongation of the QTc interval. The authors recommend that caution be used when ondansetron is administered to prevent and/or treat postoperative nausea and vomiting, particularly in patients who have a prolonged QTc interval. (**Korean J Anesthesiol 2007; 53: 704~8**)

**Key Words:** cardiac dysrhythmia, ondansetron, QTc interval.

## 서론

전신마취 중 사용하는 thiopental, propofol, succinylcholine, 흡입 마취제, 아편유사제 등의 약물뿐만 아니라 항구토제인 droperidol, 5-HT<sub>3</sub> 대항제(5-hydroxytryptamine type 3 antagonist)인 ondansetron 등 여러 약제들은 심장 재분극(cardiac re-

polarization) 기간을 연장하여 교정 QT 간격(corrected QT interval, QTc)을 증가시킬 수 있다.<sup>1-6)</sup> QTc 간격이 증가된 환자는 다형심실빈맥(polymorphic ventricular tachycardia), torsades de pointes 등의 치명적인 부정맥이 호발되는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup>

수술 후 구역 및 구토(postoperative nausea and vomiting, PONV)를 치료하고자 과거에 많이 사용되었던 droperidol은 QTc 간격을 증가시켜 치명적인 부정맥을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>8)</sup> 이러한 이유로 미국 식품 의약청(US Food and Drug Administration, FDA)은 저용량 droperidol의 사용조차도 심각한 부정맥 발생 가능성을 경고 하였고, droperidol을 사용할 경우에는 심전도 감시를 추천하고 있다. 따라서 PONV 예방 및 치료 시 droperidol의 사용에 대해서는 아직 논란의 여지가 있지만, 미국 식품 의약청 경고 이후로 dro-

논문접수일 : 2007년 8월 2일  
책임저자 : 이상귀, 전북 전주시 덕진구 금암 2동 634-18  
전북대학교병원 마취통증의학과  
우편번호: 561-712  
Tel: 063-250-1250, Fax: 063-250-1240  
E-mail: leesk@chonbuk.ac.kr  
석사학위 논문임.

peridol을 대신해서 ondansetron, granisetron, dolasetron 같은 5-HT<sub>3</sub> 대항제가 현재 많이 사용되고 있으며 그 중 ondansetron이 PONV의 예방 및 치료에 가장 많이 사용되고 있다.<sup>9)</sup>

수술 후 PONV 치료를 위해 투여한 ondansetron이 QTc 간격을 증가시키고,<sup>10)</sup> 전신 마취 중 PONV를 예방하고자 임상용량의 ondansetron을 투여한 후에 심부정맥이 발생한 증례 보고가 있다.<sup>11,12)</sup> 하지만 PONV를 예방하고자 임상에서 흔히 사용하는 용량의 ondansetron을 전신 마취 중에 투여한 후 QTc 간격의 변동에 대해서 구체적으로 연구된 논문은 거의 찾아 볼 수 없다. 이에 본 연구에서 저자들은 전신마취 중 임상적으로 추천되는 용량의 ondansetron을 정주한 후 QTc 간격을 측정하여 ondansetron이 QTc 간격에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

**대상 및 방법**

본 연구는 전신마취 하에 계획 수술이 예정된 18세에서 65세 사이의 미국마취과학회 신체등급 분류상 1,2급에 해당하는 성인 환자 75명을 대상으로 하였다(Table 1). 대상 환자에게 본 연구의 목적과 방법에 대해 충분히 설명하고 구두 동의를 받은 후 연구를 진행하였다. 심각한 심장 질환, 심전도상 심부정맥, 심방심실전도 지연(atrioventricular conduction delay), 각차단(bundle branch block), QTc 간격이 연장되어 있는 환자 등 심전도상 이상 소견이 수술전 측정된 환자는 이 실험에서 제외하였다. 또한 수술전 전해질 이상 소견을 보인 환자와 수술전 24시간 이내에 항구토제를 복용한 환자도 제외하였다(Table 1).

마취 전투약은 하지 않았고 환자가 수술실에 도착한 후 비침습적 혈압측정장치, 맥박 산소 측정기, 호기말 이산화탄소 분압 측정기(capnography)를 거치하였고 심전도는 다섯 전극법으로 측정하였다. 마취 유도는 propofol 2-3 mg/kg, remifentanyl 1 µg/kg을 사용하였고 rocuronium 1 mg/kg을 정주하여 근 이완을 시킨 후 기관 내 삽관을 실시하였다. 마취 유지는 산소 1.5 L/min, 공기 2.5 L/min 및 desflurane 4 vol%와 remifentanyl 0.1 µg/kg/min을 지속 정주하였고, 호기말 이산화탄소 분압은 35-40 mmHg가 되도록 조절 호흡을 통해 유지 하였다. 기관 내 삽관을 시행하고 혈압 및 심박수가 안정 된 후 lead II 심전도를 기록하였다. 실험은 각각 25명씩 대조군(control group), O2군, O4군으로 나누어 진행하였고 대조군은 생리 식염수를, O2군은 ondansetron 2 mg을, O4군은 ondansetron 4 mg을 사용하였다. 각 군에 따라 실험 약물을 총 4 ml로 희석하여 15초간에 걸쳐 정주하였다. 심전도 변화를 관찰하기 위해 25 mm/sec의 속도로 15초 동안 심전도를 기록하였다. 관찰 시점은 약물 정주 후 10분

**Table 1.** Demographic and Preoperative Electrolyte Data

	Control (n = 25)	O2 (n = 25)	O4 (n = 25)
Sex (M/F)	12/13	15/10	12/13
Age (yr)	43.9 ± 13.0	39.5 ± 11.7	41.3 ± 14.7
Weight (kg)	64.7 ± 11.2	62.5 ± 9.6	61.8 ± 10.6
Height (cm)	162.9 ± 8.2	166.2 ± 8.7	163.2 ± 10.5
Na <sup>+</sup> (mM/L)	141.3 ± 2.4	141.8 ± 2.8	140.5 ± 2.1
K <sup>+</sup> (mM/L)	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.3	4.1 ± 0.3
Cl <sup>-</sup> (mM/L)	103.6 ± 3.1	104.1 ± 2.9	102.9 ± 3.3

Values are number of patients or mean ± SD. There are no significant differences among the groups. Control: normal saline iv group, O2: ondansetron 2 mg iv group, O4: ondansetron 4 mg iv group.

간은 매 1분마다 심전도를 기록하였고 12분과 15분에도 각각 기록하였다. 실험이 모두 종료된 후 수술을 시작하였다. QT 간격은 QRS 시작점부터 T-wave가 기준선과 만나는 점까지로 정의하고 실험군의 종류를 모르는 한명의 마취통증 의학과 의사가 측정하였고, QTc 간격은 formula of Bazett (QTc = QT/√R-R)을<sup>13)</sup> 이용하여 계산 하였다. 또한 실험 도중 부정맥 발생 여부를 기록하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 통계 검증은 Sigma stat 3.0을 이용하여 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 성별의 구성에 대한 군간 비교는 Chi-square test를 시행하였고, 나이와 키, 체중, 신장의 군간 비교는 일원 배치 분산 분석(one-way analysis of variance)을 시행하였다. QTc 간격의 비교는 QTc 간격의 절대값과 약물 주입 전 QTc 간격과의 차이값(difference QTc, ΔQTc)으로 비교 분석하였다. QTc 간격의 절대값과 ΔQTc의 군내 비교는 반복 측정 분산 분석(repeated measures analysis of variance)을 이용하였으며, 군간 비교는 일원 배치 분산 분석을 이용하였고 사후 검정은 Dunnett test를 이용하였다. 정상 QTc 간격보다 증가한 환자 수는 Fisher's exact 검정을 사용하여 비교하였다.

**결 과**

환자의 성별, 연령, 체중, 신장과 수술 전 검사한 전해질 수치는 각 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1). Ondansetron 정주 전 평균 QTc 간격은 대조군에서는 429.3 ± 18.3 msec, O2군에서는 429.5 ± 20.9 msec, O4군에서는 428.5 ± 22.3 msec로 각 군 사이의 QTc 간격은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

약물 투여 전과 후의 ΔQTc를 비교해보면 대조군에서는

**Table 2.** Corrected QT (QTc) Interval in the Three Groups

Time	Control (msec) (n = 25)	O2 (msec) (n = 25)	O4 (msec) (n = 25)
Baseline	429.3 ± 18.3	429.5 ± 20.9	428.5 ± 22.3
1 min	430.9 ± 17.6	436.6 ± 21.6*	436.7 ± 21.0*
2 min	431.9 ± 17.4	437.0 ± 21.1*	440.0 ± 21.8*
3 min	432.7 ± 18.8	439.0 ± 21.7*	443.5 ± 22.5*
4 min	431.8 ± 18.1	439.4 ± 20.7*	443.7 ± 22.2*
5 min	433.4 ± 19.3	439.2 ± 22.2*	442.3 ± 22.5*
6 min	430.5 ± 17.7	435.5 ± 20.4	441.5 ± 22.5*
7 min	429.3 ± 18.9	434.5 ± 20.9*	439.2 ± 22.7*
8 min	430.7 ± 19.3	434.3 ± 18.6	437.4 ± 22.1*
9 min	430.4 ± 21.8	432.7 ± 19.2	436.2 ± 22.9*
10 min	429.8 ± 17.9	431.7 ± 19.9	434.9 ± 21.8
12 min	430.0 ± 20.4	430.4 ± 20.7	432.1 ± 22.4
15 min	430.0 ± 20.6	432.0 ± 21.0	433.0 ± 21.8

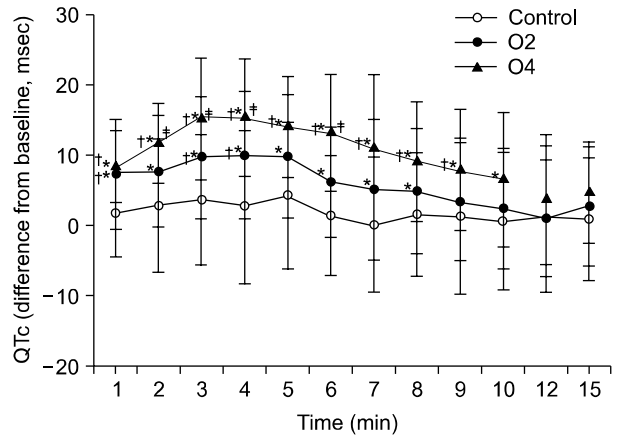
Values are presented as mean ± SD. Control: normal saline iv group, O2: ondansetron 2 mg iv group, O4: ondansetron 4 mg iv group. \*: P < 0.05 compared to baseline value.

ΔQTc 간격이 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았지만, O2군에서는 1-8분에서, O4군에서는 1-10분에서 ΔQTc 간격이 통계적으로 유의하게 증가하였다(P < 0.05)(Fig. 1). 세 구간 비교에서는 대조군에 비해 O2군은 1분, 3분, 4분에서 O4군은 1-9분에서 ΔQTc 간격이 통계적으로 유의하게 증가하였다(P < 0.05). O2군에 비해 O4군에서 2-4분, 6분에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다(P < 0.05). ΔQTc 간격의 최대 증가값은 O2군에서는 4분에서 9.9 ± 9.0 msec (평균 439.4 ± 20.7 msec), O4군에서는 4분에서 15.2 ± 8.4 msec (평균 443.7 ± 22.2 msec)의 증가를 보였다(Table 2) (Fig. 1).

QTc 간격의 정상값을 남성에서 450 msec 이하, 여성에서 470 msec 이하로 정의할 때,<sup>14)</sup> 실험 약물을 투여하기 전에는 정상값 보다 QTc 간격이 증가한 환자는 각 군에서 2명씩 모두 6명이었다. 실험 약물 투여한 후에 QTc 간격이 정상값 이상으로 증가하였던 환자수는 대조군에서는 2명, O2군에서는 3명, O4군에서는 5명으로 세 구간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 실험 기간 동안 모든 군에서 심부정맥이 발생한 경우는 없었다.

**고 찰**

마취 및 수술을 받은 환자들은 PONV에 의해 많은 고통을 받기 때문에 항구토제를 전신 마취 중 또는 수술 종료 후 흔히 사용하게 된다. 과거 PONV 치료를 위해 droperidol을 많이 사용했으나 droperidol에 의한 QTc 간격의 증가는



**Fig. 1.** Changes in difference from baseline of QTc interval with the application of the ondansetron administration. Value are mean ± SD. Control: normal saline iv group, O2: ondansetron 2 mg iv group, O4: ondansetron 4 mg iv group. \*: P < 0.05 compared to baseline, †: P < 0.05 compared to control group, ‡: P < 0.05 compared to O2 group.

다형심실빈맥, torsades de pointes 등의 치명적인 부정맥을 유발할 수 있어 최근에는 ondansetron을 많이 사용하고 있다.<sup>7-9)</sup>

Boike 등은<sup>15)</sup> 전신 마취와 상관없이 건강한 성인을 대상으로 15분에 걸쳐 ondansetron 32 mg을 정주했을 때 QTc 간격이 통계적으로 유의하게 증가하는 연구 결과를 보고하였고, Benedict 등은<sup>16)</sup> ondansetron 32 mg의 정주는 심실재분극에 영향을 주어 QTc 간격이 연장됨을 연구 보고하였다. Baguley 등은<sup>11)</sup> PONV의 경험이 있는 여성에서 수술전 ondansetron 4 mg과 metoclopramide 10 mg을 투여한 후 이단맥(bigeminy)과 ST 분절 하강을 보인 경험과 PONV와 빈맥의 경험이 있는 남성에서 수술 중 ondansetron 2 mg을 투여한 후 심박수가 분당 30까지 저하되는 서맥을 경험하여 증례 보고 하였다. Kasinath 등은<sup>12)</sup> 특별한 기왕력이 없는 여성에서 PONV를 예방하고자 수술 종료 전에 ondansetron 4 mg을 정주하고 회복실에서 ondansetron 4 mg을 추가로 정주한 후 심방세동을 경험하여 증례 보고하였다. 하지만 Boike 등과<sup>15)</sup> Benedict 등의<sup>16)</sup> 연구는 전신 마취와는 상관없이 ondansetron을 대용량(32 mg)으로 사용한 연구이지, 임상적으로 흔히 사용하는 용량(4 mg)의 ondansetron을 전신마취 중에 투여한 후 QTc 간격의 변동에 대한 연구는 아니다. 또한 Baguley 등과<sup>11)</sup> Kasinath 등은<sup>12)</sup> ondansetron 사용 후 부정맥이 발생한 증례 보고이지 ondansetron이 QTc 간격의 변동에 어떠한 영향을 주는지에 대한 연구는 아니다. 이처럼 전신 마취 중에 PONV 예방을 위해서 사용하는 임상적 용량이 QTc 간격에 미치는 영향에 관한 연구는 아직 미비한 실정이다.

항부정맥제, 항히스타민제, 항균제 같은 일반 약물뿐만 아니라 전신마취 중 사용하는 thiopental, propofol, succinylcholine, 흡입 마취제, 아편유사제, 항구토제 등 여러 약물들에 의해서도 QTc 간격이 연장될 수 있다.<sup>1-6,17)</sup> 전신 마취 중 QTc 간격의 증가는 높은 이환율을 보이는데 이는 심장 재분극 기간의 증가 때문으로 생각된다. 전신 마취 중 장시간 수술에 따른 저체온증은 재분극 기간을 연장시키고 전신마취 도중 사용하는 propofol, thiopental, 흡입 마취제 또는 opioid 약물들이 재분극에 관여하는 칼륨 이온통로와 상호 작용하여 재분극 기간을 연장시킨다.<sup>4,5,18-20)</sup> 또한 최근 항구토제로 흔히 사용되는 5-HT<sub>3</sub> 대항제는 칼륨 이온의 흐름(I<sub>Kr</sub> current) 뿐만 아니라 나트륨 이온 통로를 차단하여 탈분극과 재분극 기간을 연장한다.<sup>6)</sup>

정상 심전도를 보인 환자에서 어떤 원인에 의해 QTc 간격의 증가는 torsades de pointes의 발생 가능성을 내포하는 표지자일 뿐 실질적인 위험성은 다른 원인에 의해 발생할 가능성도 있다. 더욱이 전신 마취 중 QTc 간격의 증가는 마취 중 사용하는 약물, 저체온증, 전해질 이상 등의 영향도 고려해야 한다.

본 연구에서 항구토제 약물인 ondansetron 2 mg을 정주한 O2군과 ondansetron 4 mg을 정주한 O4군에서 약물 투여 전과 비교해 QTc 간격이 증가하였다. 군간 비교에서도 O2군과 O4군에서 대조군에 비해 ΔQTc의 증가를 보였다. 또한 O4군에서 O2군에 비해 2-4분, 6분에서 ΔQTc의 증가를 보였다. 그러나 정상 QTc 간격보다 증가된 QTc 간격을 보인 환자 수는 O2군, O4군에서 대조군과 차이를 보이지 않았고, 다형심실빈맥, torsades de pointes 또는 리듬장애가 발생한 환자도 전혀 없었다. 따라서 본 연구의 관찰 결과에 따르면 임상 사용 용량의 ondansetron을 전신 마취 중에 투여하면 QTc 간격을 증가시키거나 심각한 부정맥을 발생시키지는 않으므로 전신 마취 중에 안전하게 ondansetron을 사용할 수 있다고 볼 수 있다. 또한 본 연구에서 O4군에서 O2군 보다 QTc 간격이 더 증가했는데 이것은 ondansetron 투여 용량이 증가하면 QTc 간격도 더 증가 가능성을 시사한다. 따라서 본 연구에서 사용한 용량보다 ondansetron 투여 용량을 더 증가시켜 실험을 시행해 보아야 투여 용량과 QTc 간격 변동 사이의 용량-약물반응에 관한 상관관계를 파악할 수 있을 것이므로 이에 관한 추가 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 전신 마취 중 임상 사용량의 ondansetron을 투여하면 QTc 간격이 증가하므로 전신 마취 전에 QTc 간격이 증가된 환자나 QTc 간격을 증가시킬 수 있는 약물을 투여받고 있는 환자에서 ondansetron을 투여할 경우 심전도 감시 등 세심한 주의가 필요하다고 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, Konstantinidou AS, Pollard BJ: The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in human. *Eur J Anesthesiol* 1996; 13: 364-8.
2. Kuenszberg E, Loekinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Puehringer F, Hoermann C: Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unmedicated female adults. *Eur J Anesthesiol* 2000; 17: 662-4.
3. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, Madsen KE, Atlee JL, Kampine JP: Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 137-44.
4. Martynyuk AE, Morey TE, Raatikainen MJ, Seubert CN, Dennis DM: Ionic mechanisms mediating the differential effects of methohexital and thiopental on action potential duration in guinea pig and rabbit isolated ventricular myocytes. *Anesthesiology* 1999; 90: 156-64.
5. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al: Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 688-94.
6. Kuryshev YA, Brown AM, Wang L, Benedict CR, Rampe D: Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 614-20.
7. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-22.
8. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J: Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994; 79: 983-6.
9. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al: Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
10. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J: Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102: 1094-100.
11. Baguley WA, Hay WT, Mackie KP, Cheney FW, Cullen BF: Cardiac dysrhythmias associated with the intravenous administration of ondansetron and metoclopramide. *Anesth Analg* 1997; 84: 1380-1.
12. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J: Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a case report. *Can J Anaesth* 2003; 50: 229-31.
13. Goldberger AL: Electrocardiography. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. Edited by Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL: New York, McGraw-Hill Companies Inc. 2005, p 1312.

14. Garson A: How to measure the QT interval - what is normal? *Am J Cardiol* 1993; 72: B 14-6.
  15. Boike SC, Ipson B, Zariffa N, Jorkasky DK: Cardiovascular effects of i.v. granisetron at two administration rates and of ondansetron in healthy adults. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 1172-6.
  16. Benedict CR, Arbogast R, Martin L, Patton L, Morrill B, Hahne W: Single-blind study of the effects of intravenous dolasetron mesylate versus ondansetron on electrocardiographic parameters in normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 53-9.
  17. Yap YG, Camm AJ: Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-72.
  18. Mattu A, Brady WJ, Perron AD: Electrocardiographic manifestations of hypothermia. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 314-26.
  19. Heath BM, Terrar DA: Separation of the components of the delayed rectifier potassium current using selective blockers of IKr and IKs in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Exp Physiol* 1996; 81: 587-603.
  20. Chen X, Yamakage M, Yamada Y, Tohse N, Namiki A: Inhibitory effects of volatile anesthetics on currents produced on heterologous expression of KvLQT1 and minK in *Xenopus* oocytes. *Vascul Pharmacol* 2002; 39: 33-8.
-