Lidocaine 과 Propranolol 이 Ketamine 의 心搏數와 血壓에 미치는 影響

전남대학교 의과대학 마취과학교실

정 훈 · 정 성 수* · 임 응 모

=Abstract=

The Effects of Lidocaine and Propranolol on Heart Rate and Blood Pressure of the Ketamine

Hun Cheong, M.D., Sung Su Chung, M.D. and Woong Mo Im, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonnam University Medical School, Kwang Ju, Korea

It is well known that ketamine produces an increase in the heart rate and blood pressure. Lidocaine has a direct myocardial depressant effect with indirect stimulant effects mediated by the autonomic nervous system, and propranolol, beta-adrenergic receptor blockade, has negative chronotropic effects through the beta-adrenergic blockade.

In order to investigate the effect of propranolol and lidocaine on the heart rate and blood pressure increased by ketamine, lidocaine, and/or propranolol were administered intravenously in awake patients.

The results were as follows.

- 1) In ketamine(2 mg/kg) receiving group, the heart rate increased 16~19 beats per minute and systolic, diastolic and the mean blood pressure increased significantly.
- 2) In ketamine(2mg/kg)-lidocaine(2mg/kg) receiving group, the heart rate increased 12~14 beats per minute, and the systolic, diastolic and mean blood pressure increased significantly.
- 3) In ketamine(2 mg/kg)-propranolol(0.02 mg/kg) receiving group, the heart rate increased below 5 beats per minute and systolic, diastolic, and the mean blood pressure increased significantly.
- 4) In ketamine(2 mg/kg)-propranolol(0.02 mg/kg)-lidocaine(2 mg/kg) receiving group, the heart rate increased only 3~4 beats per minute and systolic, diastolic, and mean pressures increased significantly.

From the above results, the chronotropic effect of ketamine was markedly attenuated by propranolol or propranolol-lidocaine but not attenuated by lidocaine, and the pressor effect was not attenuated by lidocaine, or propranolol and propranolol with lidocaine.

緒 論

Phencyclidine 系의 arylcyclohexylamine 인 ketamine hydrochloride 는 Corssen 과 Domino 氏¹⁾가 1966 年 처음으로 適用한 이래 널리 使用되고 있다. Keta-

* 전남대학교 치과대학 마취과학교실

mine 은 非 barbiturate 系의 筋注 및 靜注用解離性 全身 麻酔劑로서 鎮痛作用이 탁월하고, 意識消失을 잘 일으키며, 數分내에 짧은 期間동안 呼吸을 抑制시키고 咽喉 및 喉頭反射를 低下시킨다²⁾고는 하나 比較的 氣道維持가 잘되어 서서히 靜注時 炭酸가스 分壓에 따른 呼吸促進效果는 抑制시키지 아니한다³⁾고 한다. 또한 心血管系를 抑制하지 아니하므로 shock 患者나 全身狀

態가 나쁜 患者의 麻酔誘導劑로 널리 使用되고 있다.

그러나 ketamine 은 高血壓 患者에 금기 일 정도로 心搏數와 血壓을 增加시켜 가끔 臨床에서 문제가 되므로 이점을 해결하고자 努力하고 있다. Beta 受容體 遮斷劑인 propranolol 은 心搏數와 心搏出量을 減少시키며 血壓을 약간 減少시킨다^{5,6)}. 또한 運動時나 交感神經系가 자극된 狀態下에서는 心搏數와 心搏出量에 대한 效果가 더 현저히 나타난다⁷⁾. 그리고 抗不整脈劑로 널리 使用되고 있는 局所麻酔劑인 lidocaine 은 治療量으로서의 일괄된 心搏數의 變化는 없으나⁸⁾ 낮은 濃度投與時 血管收縮을 일으키고 高濃度 投與時 血管擴張을 일으킨다^{9,10)}고 한다.

本 著者는 propranolol 과 lidocaine 이 ketamine 의 心搏數 增加 및 血壓上昇에 미치는 影響을 알아보기 위해 ketamine, propranolol, lidocaine 을 投與하여 興味있는 結果를 얻었기에 文獻的 考察과 함께 報告한다.

研究 方法

研究對象은 Table 1에서와 같이 本 大學病院에 入院한 豫約 手術患者中 男女 區別없이 A.S.A class 1에 속한 患者로 하였다. 麻酔前處置劑 즉 血壓 및 心搏數에 影響을 미치는 barbiturate, narcotics, belladonna alkaloid 등은 一切 投與치 아니하였다.

患者는 麻酔前 적어도 8時間 禁食시켰으며, 수술실에서 患者를 仰臥位로 하고 約 20~30分間 安定을 取하게 한후 血壓 및 心搏數를 측정하여 一定히 維持됨을 確認하고 이를 實驗前置로 하였다.

그후 所定의 藥물을 各各 生理食鹽수 20 cc에 稀釋하여 徐徐히 靜注한 후 1, 3, 5, 7, 10分의 心搏數 및 收縮期 血壓, 擴張期 血壓, 平均 動脈壓을 測定하여 student t test 로 分析하였다.

血壓의 變動은 Datascope 會社製의 non invasive 血壓測定器인 Accutorr 로 測定하였고 心搏數는 Datascope 會社의 Module 870으로 測定하였으며, 藥물 投與前後에 動脈血液 가스分析을 施行한 후 그 變動을 觀察하여 正常値로 維持됨을 確認하였다.

研究는 便宜上 다음 4群으로 나누어 施行하였다.

1群; ketamine(2 mg/kg)투여군,

2群; Ketamine(2 mg/kg)과 lidocaine(2 mg/kg)混合투여군,

3群; Ketamine(2 mg/kg)과 propranolol(0.02 mg/kg) 混合 투여군,

4群; Ketamine(2 mg/kg)과 propranolol(0.02 mg/kg)

Table 1. 연구대상 환자의 상태

	분 도	평 균
성별(남:여)	32:43	—
나이(세)	20~48	35
체중(kg)	45~72	57
Hb(g%)	11.1~16.3	13.2
Ht(%)	30.7~44.4	37.1

Table 2. 동맥혈 가스 분석

	투여전	투여 후
pH	7.42	7.43
PCO ₂ (mmHg)	44	46
PO ₂ (mmHg)	104	107
HCO ₃ (mEq/l)	22	22
B.E.	-1	-1

kg) 및 lidocaine(2 mg/kg) 混合 투여군,

使用한 藥劑中 ketamine 은 유한양행 주식회사 제품인 ketalar, propranolol 은 Hoechst Maccles Field 會社製產品인 Inderal®, lidocaine 은 대한약품주식회사 製品이었다.

研究 成績

1) Ketamine 投與群

Ketamine(2 mg/kg)을 단독 靜注한 15例에서 心搏數와 血壓은 현저한 增加를 일으켰다(Table 3, Fig. 1). 心搏數는 實驗前에 平均 分當 76회였던 것이 ketamine 投與後 1, 3, 5, 7, 10分에 分當 各各 9, 16, 19, 17, 17회의 增加를 보였으며 收縮期 血壓은 投與前 平均 127 torr 였던 것이 ketamine 投與 1, 3, 5, 7, 10分에 各各 24, 30, 24, 19, 34 mmHg 의 增加, 擴張期 血壓은 平均 83 mmHg 였던 것이 各各 19, 22, 17, 17, 12 mmHg 의 增加, 그리고 平均 動脈壓은 99 mmHg 였던 것이 各各 22, 25, 21, 19, 16 mmHg 의 增加를 보였다.

즉 ketamine 을 投與時 心搏數, 血壓(收縮期, 擴張期, 平均) 모두 현저한 增加를 나타내었다.

2) Ketamine-lidocaine 混合 投與群

ketamine(2 mg/kg)과 lidocaine(2 mg/kg)을 靜注한 20例에서 心搏數와 血壓은 현저한 上昇을 일으켰

Table 3. Effect of Ketamine on Heart Rate and Blood Pressure

No. of case Before drug 15 (Control)			After drug*				
			1	3	5	7	10(min)
Heart Rate	Mean±SE	76±2.89	9±1.65	16±2.45	19±3.09	17±2.98	17±2.39
(beats/min)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Systolic Pressure	Mean±SE	127±2.58	24±4.52	34±4.21	30±3.86	24±3.38	19±2.94
(mmHg)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Diastolic Pressure	Mean±SE	83±2.40	19±2.60	22±2.83	17±2.23	17±2.21	12±3.41
(mmHg)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Mean Pressure	Mean±SE	99±2.23	22±3.18	25±2.50	21±3.40	19±2.97	16±2.56
(mmHg)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Difference from control value

**P-value of difference

Table 4. Effect of Ketamine-lidocaine on Heart Rate and Blood Pressure

No. of case Before drug 20 (Control)			After drug*				
			1	3	5	7	10(min)
Heart Rate	Mean±SE	79±2.37	8±1.67	14±2.16	15±2.50	14±2.94	12±2.86
(beats/min)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Systolic Pressure	Mean±SE	126±2.13	20±3.08	31±3.78	28±3.90	24±3.48	18±3.29
(mmHg)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Diastolic Pressure	Mean±SE	81±2.42	20±2.22	26±2.69	22±3.00	18±2.54	15±2.64
(mmHg)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Mean Pressure	Mean±SE	99±2.00	18±2.44	26±2.97	23±3.01	18±2.10	14±2.09
(mmHg)	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Difference from control value

**P-value of difference

Fig. 1. Effect of ketamine on heart rate and blood pressure.

Fig. 2. Effect of ketamine-lidocaine on heart rate blood pressure.

다(Table 4, Fig. 2). 心搏數는 實驗前 平均 分當 76 회였던 것이 藥物投與後 1, 3, 5, 7, 10分에 分當 各各 8, 14, 15, 14, 12회의 意義있는 增加를 보였으며, 收縮期 血壓은 對照值 126 mmHg에서 各各 20, 31, 28, 24, 18 mmHg, 擴張期 血壓은 81 mmHg에서 各各 20, 26, 22, 18, 15 mmHg, 平均 動脈壓은 99 mmHg에서 各各 18, 26, 23, 18, 19 mmHg의 增加를 보였다(Table 4, Fig. 2).

ketamine 단독 投與群과 비교하여 心搏數는 약간 減少하는 傾向이었으나 血壓의 上昇폭은 ketamine 단독 投與群과 비슷하였다.

3) Ketamine과 propranolol 混合 投與群

Ketamine(2 mg/kg)과 propranolol(0.02 mg/kg)을 混合 靜注한 20例에서 藥物投與前 平均 分當 78회였던 것이 投與 1, 3, 5, 7, 10分 後에 分當 各各 3, 5, 4, 4, 3회의 輕微한 增加만을 보였으며 이는 ketamine 단독 投與群에 비해 현저히 抑制됨을 보이고 있다.

收縮期 血壓은 投與前 128 mmHg였던 것이 各各 23, 31, 24, 19, 13 mmHg의 輕微한 增加를 보였으며 擴張期 血壓은 88 mmHg에서 各各 18, 19, 19, 12, 10 mmHg의 增加를 보였고, 平均 動脈壓은 99 mmHg였던 것이 對照值에 비해 22, 26, 20, 16, 11 mmHg의 增加를

Table 5. Effect of Ketamine-propranolol on Heart Rate and Blood Pressure

		No. of case 20	Before drug (Control)	After drug*				
				1	3	5	7	10(min)
Heart Rate (beats/min)	Mean±SE	78±2.58	3±2.07	5±1.58	4±1.35	4±1.37	3±1.74	
	P-value**		NS	<0.05	<0.05	<0.05	NS	
Systolic Pressure (mmHg)	Mean±SE	128±1.87	23±3.24	31±3.53	24±3.35	19±3.62	13±3.25	
	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Diastolic Pressure (mmHg)	Mean±SE	81±2.05	18±1.82	19±1.81	14±2.24	12±3.12	10±2.62	
	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Mean Pressure (mmHg)	Mean±SE	99±2.11	22±2.65	26±2.95	20±2.99	16±2.51	11±2.32	
	P-value**		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

* Difference from control value

** P-value of difference

Fig. 3. Effect of ketamine-propranolol on heart rate and blood pressure.

Fig. 4. Effect of ketamine-propranolol-lidocaine on heart rate and blood pressure.

Table 6. Effect of Ketamine-propranolol-lidocaine on Heart Rate and Blood Pressure

		No. of case 20	Before drug (Control)	After drug*				
				1	3	5	7	10(min)
Heart Rate (beats/min)	Mean±SE		76±2.59	2±1.16	3±1.58	4±1.89	2±1.61	3±2.04
	P-value**			NS	<0.05	<0.05	NS	NS
Systolic Pressure (mmHg)	Mean±SE		126±1.91	14±3.24	25±2.75	24±2.55	18±2.63	13±2.52
	P-value**			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Diastolic Pressure (mmHg)	Mean±SE		78±1.76	17±2.55	21±1.98	21±2.39	20±2.48	17±2.50
	P-value**			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Mean Pressure (mmHg)	Mean±SE		94±2.08	16±2.74	23±2.76	21±2.49	19±2.86	17±2.63
	P-value**			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Difference from control value

** P-value of difference

보였다(Table 5, Fig. 3).

이로 미루어 보아 propranolol은 ketamine의 심搏數 增加效果는 심히 抑制하나 收縮期 血壓, 擴張期 血壓, 平均 動脈壓에 대한 增加폭은 ketamine 단독 投與群과 비슷하여 거의 차이가 없었다.

4) Ketamine-propranolol-lidocaine 混合 投與群

ketamine(2 mg/kg), propranolol(0.02 mg/kg)을 混合 靜注한 20例에서 藥물투여전 平均 分當 76回였던 心搏數가 投與 3~4分 後에 4回以下의 輕미한 心搏數 增加만이 있었다. 즉 propranolol-lidocaine의 投與에 의해 ketamine의 心搏數 增加效果가 심히 抑制됨을 보이고 있다.

Fig. 5. Changes of heart rate in each group.

收縮期의 血壓은 投與前 126 mmHg에서 投與後 1, 3, 5, 7, 10분에 各各 14, 25, 24, 18, 13 mmHg의 上昇이 있었고 擴張期 血壓은 平均 78 mmHg에서 各各 17, 21, 21, 20, 17 mmHg의 상승이 있었으며, 平均 動脈壓은 平均 94 mmHg에서 各各 16, 23, 21, 19, 17 mmHg의 上昇이 있었다. 즉 propranolol과 lidocaine이 ketamine의 昇壓效果는 약간 抑制하나 完全히 抑制하지는 못했으며 擴張期 및 平均 動脈壓의 變動은 ketamine 단독 投與群과 비슷하였다(Table 6, Fig. 4).

以上の 成績을 綜合해 보면 ketamine의 心搏數 增

Fig. 6. Changes of blood pressure in each group.

加 및 昇壓效果에 對해 lidocaine 은 거의 영향을 못미쳤으며, propranolol 은 心搏數 增加效果를 抑制하였으나 昇壓效果에서는 별 영향을 미치지지는 아니하였다. 또한 propranolol 과 lidocaine 을 동시에 投與時에도 propranolol 投與群과 비슷한 결과를 보였으나 收縮期 血壓만 약간 減少시키는 경향이 있었다.

考 按

Ketamine 이 순환계에 미치는 영향에 대하여 사람, 개 및 쥐에서 心搏數增加 및 血壓上昇을 일으킨다는^{1, 11~13)} 많은 報告가 있으나 반대로 血壓을 下降시킨다¹⁴⁾는 報告도 있다. 本 實驗에서는 ketamine (2 mg/kg) 投與時 心搏數는 投與 3分後부터 平均 分當 16~19回의 增加를 보였으며, 收縮期, 擴張期, 平均 動脈壓 모두 현저한 上昇을 보였다. 이 ketamine 의 心搏數 增加와 血壓上昇의 機轉에 대하여는 中樞交感神經系刺戟^{15, 16)}, 動脈壓力 受容體의 감수성 低下에 의한 減壓反應弱화¹⁷⁾, 心臟의 sino atrial node 에 대한 atropine 樣作用¹⁸⁾, 末梢 catecholamine 저장소로부터 catecholamine 의 유리증가¹⁹⁾, 末梢 交感神經末端에서 유리된 norepinephrine 의 재흡수방해²⁰⁾, 副腎皮質에서의 分泌刺戟 效果로 인한 steroid 의 유리²¹⁾ 등의 여러 가지 見解가 報告되고 있다.

Lidocaine 의 상용량으로 一定한 心搏數의 변화는 없고, purkinje tissue 에서 전도가 低下되지 않는다⁸⁾고 한다. 또한 lidocaine 은 血管平滑筋에 作用하여 高濃度에서 血管弛緩을 일으키고^{9, 10)} adrenaline 에 대한 cardiac sensitivity 를 減少시키고 용량의존적으로 心搏數와 心收縮力을 減少시킨다고 한다.

Ketamine (2 mg/kg) 과 lidocaine (2 mg/kg) 의 混合 靜注는 心搏數가 약간 減少하는 경향을 보였으나, 血壓의 변동은 ketamine 투여군과 비슷하였다.

이는 lidocaine 의 心血管系에 대한 兩面作用 즉 心筋에 대한 直接抑制 作用과 自律神經에 대한 間接的인 刺戟效果²³⁾에 기인한 것이 아닌가 한다.

Ketamine 이 심장에 영향을 미쳐 catecholamine 에 대한 부정맥의 誘發을 增加시킨다는 報告도 있으나 ketamine 이 quinidine 과 비슷하게 refractory period 를 연장시킴으로써 epinephrine 에 의한 抗不整脈의 效果가 있다¹⁷⁾고 하였는데 本 研究에서는 ketamine 에 의한 不整脈의 발생은 없었으므로 lidocaine 을 不整脈의 治療用으로 ketamine 과 함께 投與하는 것은 별意味가 없다고 생각된다.

Ketamine (2 mg/kg) 과 propranolol (0.02 mg/kg) 의 混合 投與時 ketamine 의 心搏數 增加效果는 심히 抑制되어 心搏數 增加가 5回以下였으나, 昇壓效果는 약간의 減少경향만 보였다.

宋等²²⁾은 자라에서 inderal 전처치下에서 ketamine 投與時 心搏數 增加效果에는 영향을 못미쳤다고 하였으나 本 研究에서는 propranolol 이 ketamine 의 心搏數 增加效果를 심히 抑制하였다.

Propranolol 이 非選擇性 beta 受容體遮斷劑로서 resting subject 에서 心搏數 및 心搏出量을 減少시키며 血壓을 약간 減少시킨다^{5, 6)}고 하며, 운동시나 血中 catecholamine 이 增加된 상태하에서는 心搏數나 心搏出量에 對한 效果는 sinus rate 와 ectopic pacemaker 의 depolarization 의 spontaneous rate 를 減少시키고 A-V node 와 atrium 의 傳導를 減少시키므로⁷⁾ 심근산소소모량을 減少시킨다. 本 研究의 성적에서 propranolol 이 ketamine 의 心搏數 增加효과를 심히 抑制하고 昇壓效果는 별로 抑制하지 못한 것으로 미루어 보아 propranolol 이 心搏出量에 대한 效果보다는 心搏數에 미치는 영향이 더 큼을 시사하고 있다.

第4群에서의 연구성적을 분석해 보면 ketamine (2 mg/kg) - propranolol (0.02 mg/kg) - lidocaine (2 mg/kg) 混合 投與時 心搏數는 4回以下の 增加만을 보였고 血壓은 ketamine 投與時에 비해 약간의 減少경향만을 보였으며 ketamine-propranolol 投與群과 비슷하였다. 이는 ketamine 의 心搏數 增加, 血壓上昇效果와^{11~13)} lidocaine 의 心筋에 대한 直接抑制效果 및 自律神經에 對한 間接的인 刺戟效果²³⁾, propranolol 의 beta 受容體遮斷效果의 結果로 생각된다.

ketamine 에 의한 心搏數 增加는 lidocaine 보다는 propranolol 이나 propranolol-lidocaine 에 의해 심히 抑制되나, ketamine 에 의한 昇壓效果는 propranolol, lidocaine 모두 抑制하지 못함을 시사하고 있다.

參 考 文 獻

- 1) Corssen G, Domino EF: *Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencycline derivative CI-581*. *Anesth Analg Curr Res* 45:29, 1966
- 2) Taylor PA, Towey RM: *Depression of laryngeal reflex during ketamine anesthesia using a standard challenge technique*. *Br J Anesth* 44:1163, 1971

- 3) Soliman MG, Brinale GF, Kuster G: *Response to hypercapnia under ketamine anesthesia. Can Anesth Soc J* 22:486, 1975
- 4) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to anesthesia. 6th ed, Philadelphia, WB Sanders, 1982, p154*
- 5) Robin E, Cowan C, Puri P, et al: *A comparative study of nitroglycerine and propranolol. Circulation* 36:175, 1967
- 6) Helfant RH, Aerman MV, Gorln R: *Abnormalities of left ventricular contraction induced by beta-adrenergic blockade. Circulation* 43:641, 1971
- 7) Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al: *The pharmacologic basis of the therapeutics. 7th ed, NY, Macmillan. 1985, p194*
- 8) Bigger JT Jr, Mandel WT: *Effect of lidocaine on the electrophysiological properties of ventricular muscle and purkinje fiber. J Clin Invest* 49:63, 1970
- 9) Aps C, Reynolds F: *The effect of concentration on the vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. Br J Anesth* 48:1171, 1976
- 10) Altura BM, Lassooff S: *Perivascular action of the local anesthetic, lidocaine, on pial terminal arterioles: direct observation on the microcirculation. Br J Pharmacol* 73:577, 1981
- 11) Domino EF, Chodoff P, Corssen G: *Pharmacological effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. Clin Pharmacol Ther* 6:279, 1965
- 12) Tweed WA, Minuck M, Mymin D: *Circulatory response to ketamine anesthesia. Anesthesiology* 37:613, 1972
- 13) Paul FW, Walter LW, Antony JT: *Ketamine-A's pharmacolgy and therapeutic uses. Anesth* 56:119, 1981
- 14) Chang P, Chan KE, Ganendran A: *Cardiovascular effects of 2-(O-chlorophenyl)-methyamine cyclohexamin(CI-581) in rat. Br J Anesth* 41:391, 1969
- 15) Traber DL, Wilson RD and Priano LL: *Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. Anesth and Analg* 48:248, 1969
- 16) Traber DL, Wilson RD and Priano LL: *The effect of alpha adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. Anesth and Analg* 50:737, 1971
- 17) Doway EG, Kaya K: *Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. Anesth* 29:931, 1968
- 18) Traber DL, Wilson RD, Priano LL: *A detail study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine South Med J* 63:1077, 1970
- 19) Baraka A, Harrison T, Kachachi T: *Catecholamine levels after ketamine anestesiain man. Anesth and Analg* 52:198, 1973
- 20) Montal H, Starke K, Goerlity BD, et al: *Experimental investigation on the effects of ketamine in peripheral sympathetic nerve. Anesth* 22:1111, 1973
- 21) Oyama T, Matsumoto F, Knd T: *EEffects of ketamine on adrenocortical function in man. Anesth and Analg* 49:697, 1970
- 22) 宋熙善, 金泰亮, 崔 薰, 韓泳珍: *Ketamine 이 자라 心臟機能에 미치는 影響. 대한마취과학회지* 12:334, 1979
- 23) Kao FF, Jalor UM: *The central action of lignocaine and its effect on cardiac output. Br Pharmacol* 14:522, 1959