Propranolol이 Halothane-N₂O 麻酔中 Sodium Nitroprusside의 血力學 및 肺內 Shunt에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 麻酔科學教室

李亮九 · 李鐵承 · 柳鏡淵 · 河仁鎬

= Abstract =

The Effects of Propranolol on Hemodynamic Responses and Intrapulmonary Shunting during Induced Hypotension with Sodium Nitroprusside in Patients Anesthetized with Halothane and Nitrous Oxide

Yang Guu Lee, M.D., Chul Seung Lee, M.D. and Kyung Yeon Yoo, M.D. and In Ho Ha, M.D.

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

Sodium nitroprusside has become increasingly popular as a vasodilator due to its high potency, rapid onset and reversibility. However, it has some untoward effects including cyanide toxicity, tachyphylaxis, and rebound phenomenon.

Accordingly, several attempts to diminish such complications have been tried including the use propranolol, a possible direct cardiovascular depressant. Therefore, to determine whether propranolol makes a deleterious contribution to hemodynamic responses and impaired in pulmonary gas exchange during SNP in patients anesthetized with halothane-N₂O (FiO₂; 0.5), experiments were performed on 25 patients with deliberate hypotension scheduled for elective surgery. Thirteen patients were pretreated with divided doses of propranolol (320 mg, b.i.d po) and the other twelve were controls.

The results were as follows.

- 1) Cardiac index was significantly lower in pretreated with propranolol than the untreated control in the hypotensive period (3.45 ± 0.16 vs 2.97 ± 0.14 l/min/m², $p < 0.05$).
- 2) Heart rate increased by 20% in control group during the hypotensive period, but it remained unaltered in propranolol group at all times.
- 3) Hypotension induced by SNP, resulted from a marked decrease in systemic vascular resistance in both groups.
- 4) MPAP, PCWP, CVP, SVR, PVR significantly decreased after SNP infusion in both groups, but they did not differ significantly between the groups at all times.
- 5) SNP caused a significant increase in intrapulmonary shunt fraction from 8.26 ± 0.51 to $10.11 \pm 0.92\%$, but propranolol prevented it.
- 6) Mixed venous oxygen tension was significantly lower in propranolol group than in untreated control group at all times.
- 7) Patients who received propranolol required less SNP than the untreated control. (2.51 ± 0.22 vs 5.09 ± 0.75 mcg/kg/min, $p < 0.001$)

These results indicate that propranolol does not produce any unfavorable hemodynamic event and, furthermore, prevents impairment of pulmonary gas exchange during SNP induced hypotension in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide.

Therefore, premedication with propranolol should be considered for patients who are supposed to receive SNP for deliberate hypotension.

緒 論

全身麻酔中 誘導低血壓는 出血을 減少시켜 手術視野를 좋게하고 輸血의 量과 그의 危險度를 減少시키며 腦動脈瘤手術造作時 破裂의 危險을 減少시키므로 頭頸部手術, 股關節代置術, 血管腫 및 癌手術時 점차 普通化¹⁾되고 있으며 이때 sodium nitroprusside(SNP), nitroglycerin²⁾ 및 神經節遮斷劑 등이 使用되고 있다. SNP는 血管平滑筋을 直接 弛緩^{3,4)}시켜 血壓를 下降시키고 心筋收縮力^{5,6)}에는 影響이 없는 藥劑로 現在 가장 널리 使用되고 있으나 使用量에 比例하는 cyanide 中毒⁷⁾, 投與中止時 反撥性高血壓⁸⁻¹⁰⁾ 및 過耐性¹¹⁻¹³⁾ 등의 副作用이 發生되어 이를 豫防 또는 鈍化시키는데 propranolol 處置가 效果의임이 報告^{14,15)}되었다.

그러나 β 受容體 遮斷劑인 propranolol은 心搏數 減少 및 心筋收縮力 弱화에 依해 心血管系를 抑制하므로 SNP의 血力學에 상당한 影響이 있을 것으로 思料되며 또한 誘導低血壓^{17,18)}과 beta-2 受容體 刺戟劑¹⁹⁻²¹⁾는 低酸素性 肺血管收縮反應(hypoxic pulmonary vasoconstriction)을 抑制하여 肺內 shunt를 增加시킨다는 것은 周知의 事實이므로 beta-2 受容體 遮斷劑인 propranolol은 逆으로 이를 鈍化시킬 것으로 推理된다.

따라서 本 研究에서는 誘導低血壓이 豫定된 手術을 받은 健康한 成人에 propranolol 160 mg을 12時間 間隔으로 2回 經口 前投與한 後 sodium nitroprusside에 依해 低血壓을 誘導하여 血力學 및 肺內 shunt變化를 propranolol을 前處置하지 않는 群과 比較 觀察하였다.

研究對象 및 方法

研究對象은 全南醫大附屬病院에 入院한 誘導低血壓이 豫定된 計劃手術患者中 年齡 17~59歲, 體重 49~85kg, 男女 區別없이 心肺, 甲狀腺 등에 機能的, 器質的 障礙

가 없는 美國麻酔科學會에서 規定한 患者狀態分類上 1級에 屬한 患者 25名으로 選擇하였다(Table 1).

麻酔前處置는 phenobarbital(2 mg/kg) 및 atropine (0.5 mg)을 手術 30分前 筋注하였으며 25名中 無作爲로 13名은 手術前날 午後 6時, 手術當日 午前 6時에 propranolol(inalderal LA) 160 mg을 2回 經口 投與하였으며 12名은 對照群으로서 投與치 않았다.

麻酔導入은 thiopental sodium(4~5 mg/kg)을 靜注한 後 succinylcholine chloride(1 mg/kg)을 靜注하여 氣管内挿管을 施行하고, 麻酔維持는 halothane-N₂O-O₂(50%)로 筋弛緩은 pancuronium(0.06~0.1 mg/kg)으로 하였다. 이때 산소 monitor(Dameca OM 831)를 利用하여 正確한 酸素濃度를 吸入시켰고 人工呼吸器(Dameca MCM 801)를 利用하여 動脈血炭酸가스分壓(PaCO₂)이 25~35 mmHg되도록 分時 換氣量을 調節한 後 繼續的으로 調節呼吸을 施行하였다. 心電圖(Lead II)를 利用하여 不整脈 發生有無 및 心搏數(HR) 變化를 持續的으로 觀察하였고 經皮竊刺로 撓骨動脈에 導管(20 gauge)을 挿入하여 正確하고 持續的인 平均動脈壓測定 및 動脈血가스 分析을 施行하였다. 또한 右側內頸靜脈을 通하여 7F swan-Ganz 카테타를 挿入하여 波型과 壓力 정도를 보아가면서 肺動脈에 카테타를 居置한 後 pressure transducer(Trantec® Model 60~800)를 通하여 monitor(Datascope 2002A)에 連結하여 平均肺動脈(MPAP), 肺毛細血管閉鎖壓(PCWP), 中心靜脈壓(CVP)을 持續的으로 測定하고 gas 分析을 爲해 混合靜脈血을 採取하였다.

心搏出量(C.O)은 心搏出量 computer(9520A, Edward Laboratories)를 利用하여 熱稀釋法으로 5번 測定後 平均値로 삼았으며, 血壓가스分析和 酸·鹽基狀態는 血液가스 分析器(Corning®, model 165/2)를 利用하였다. 體表面의(BSA)은 DuBois 體表面圖表를 使用하였고, 全身血管抵抗(SVR), 肺血管抵抗(PVR), 1回搏出指數(SVI), 酸素含量(Co₂), 肺內 shunt率($\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$) 및 肺泡

Table 1. Dermographic Data and SNP Requirement

Group	Sex (M:F)	Age (yr)	Weight (kg)	Dose of SNP (ug/kg/min)
Propranolol* (n=13)	6 : 7	39.7 ± 3.8	60.5 ± 2.5	2.51 ± 0.22*
Control (n=12)	5 : 7	36.9 ± 2.9	61.1 ± 3.1	5.09 ± 0.75

* P < 0.05 compared to the control group

酸素分壓(P_{AO_2})은 公式를 使用하여 算出하였다(Table 2).

血力學值測定 및 血液가스分析은 麻酔導入 30~60分,

Table 2. Calculation and Formulae

CI	$= \frac{CO}{BSA (m^2)} \quad (L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2})$
SVR	$= \frac{MAP - CVP}{CO} \times 80 \quad (dyne \cdot sec \cdot cm^{-5})$
PVR	$= \frac{MPAP - PCWP}{CO} \times 80 \quad (dyne \cdot sec \cdot cm^{-5})$
SVI	$= \frac{CI}{HR} \quad (ml \cdot beat^{-1} \cdot m^{-2})$
$\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$	$= \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - C\bar{v}O_2} \times 100 \quad (\%)$
CO_2	$= .34 \times Hb \times \% \text{ saturation} + 0.003 \times PO_2 (\text{vol. } \%)$
P_{AO_2}	$= FiO_2 (P_B - P_{H_2O}) - PaCO_2 \times 0.8 (\text{mmHg})$

Abbreviations : CcO_2 : End-pulmonary capillary oxygen content, CaO_2 : Arterial oxygen content, $C\bar{v}O_2$: Mixed venous oxygen content, FiO_2 : Fraction of inspired oxygen, P_B : Barometric pressure, P_{H_2O} : Vapor pressure of water (47mmHg)

生命症候(vital sign)가 一程하게 維持된 後, 1) SNP投與直前(baseline value), 2) SNP 投與 30分後, 3) SNP 投與中止 15分後 各各 3차례 施行하였다. 이때 低血壓 誘導는 0.01% SNP를 infusion pump(lmed®)를 通하여 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ 부터 점차 증량하면서 平均動脈壓이 45~55 mmHg 또는 對照值보다 1/3減少值를 維持 하도록 하였는데 SNP用量은 cyanide中毒을 우려하여 8 $\mu\text{g/kg/min}$ 以上은 投與치 않았다.

實驗結果의 統計學的 處理는 對照群과 propranolol群 사이에는 unpaired "t" test로 各 群內에서 對照值와 比較는 paired "t" test를 利用하였는데, $p < 0.05$ 以下를 統計學的으로 有意하다고 斷定하였으며 모든 數値는 $mean \pm SEM$ 으로 表示하였다.

結 果

1) 血力學的 變化

SNP投與 前, 中, 後의 血力學的 變化는 Table 3, Fig. 1, 2, 3에 表示하였다.

(1) 平均動脈壓 : 平均動脈壓(mmHg)은 對照群에서

Table 3. Haemodynamic Variables Observed before (A), during (B) and after (C) Sodium Nitroprusside Infusion in Patients without ($n=12$, Control Group) and with Propranolol Pretreatment ($n=13$, Propranolol Group)

	Group	A	B	C
MAP (mmHg)	Control	94 $\pm$ 3	54 $\pm$ 2*	95 $\pm$ 3
	Propranolol	84 $\pm$ 2*	47 $\pm$ 2*	83 $\pm$ 2*
MPAP (mmHg)	Control	16.3 $\pm$ 0.9	12.3 $\pm$ 1.0*	15.8 $\pm$ 0.8
	Propranolol	16.2 $\pm$ 1.1	11.2 $\pm$ 0.8*	16.8 $\pm$ 1.1
PCWP (mmHg)	Control	9.4 $\pm$ 0.7	7.2 $\pm$ 0.8*	9.3 $\pm$ 0.7
	Propranolol	10.3 $\pm$ 1.2	6.8 $\pm$ 0.9*	11.1 $\pm$ 1.1
CVP (mmHg)	Control	6.9 $\pm$ 0.3	4.9 $\pm$ 0.5*	7.3 $\pm$ 0.6
	Propranolol	7.5 $\pm$ 0.7	6.1 $\pm$ 0.6*	7.9 $\pm$ 0.6
HR (beats/min)	Control	92 $\pm$ 3	110 $\pm$ 5*	85 $\pm$ 3*
	Propranolol	68 $\pm$ 2V	68 $\pm$ 3*	68 $\pm$ 3*
CI ($l/min/m^2$)	Control	3.39 $\pm$ 0.18	3.45 $\pm$ 0.16	3.28 $\pm$ 0.21
	Propranolol	2.97 $\pm$ 0.14	2.75 $\pm$ 0.19*	3.00 $\pm$ 0.10
SVI (ml/m^2)	Control	37.3 $\pm$ 0.2	32.3 $\pm$ 2.3*	38.8 $\pm$ 2.4
	Propranolol	48.8 $\pm$ 1.7*	40.6 $\pm$ 2.1*	46.3 $\pm$ 1.9*
SVR ($dyne \cdot sec/cm^5$)	Control	1304 $\pm$ 84	685 $\pm$ 40*	1373 $\pm$ 99
	Propranolol	1296 $\pm$ 69	790 $\pm$ 78*	1252 $\pm$ 62
PVR ($dyne \cdot sec/cm^5$)	Control	104 $\pm$ 9	78 $\pm$ 6*	102 $\pm$ 10
	Propranolol	111 $\pm$ 8	86 $\pm$ 10*	105 $\pm$ 7

Values are means $\pm$ SEM

* : $P < 0.05$ compared to the basal value within the same group.

: $P < 0.05$ compared to the control group

Fig. 1. Mean arterial pressure (MAP), systemic vascular resistance (SVR) and pulmonary vascular resistance (PVR), before (A), during (B) and after (C) sodium nitroprusside (SNP) infusion.

All values : mean $\pm$ SEM

* $P < 0.05$ compared to the basal value within the same group

$P < 0.05$ compared to the control group

Fig. 2. Cardiac index (CI), stroke volume index (SVI) and heart rate (HR) before (A), during (B) and after (C) SNP infusion.

All values : mean $\pm$ SEM

* $P < 0.05$ compared to the basal value within the same group

$P < 0.05$ compared to the control group

SNP投與前 94 ± 3 로부터 投與後 54 ± 2 로, propranolol群은 84 ± 2 로부터 47 ± 2 로 各各 43%, 및 44%씩 有意하게 顯著히 減少($p < 0.001$)하였으며 SNP投與前 및 後에 兩群間에 有意한 差異($p < 0.01$)가 있었다.

(2) 平均肺動脈壓: 平均肺動脈壓(mmHg)은 對照群에서 16.3 ± 0.9 로부터 12.3 ± 1.0 ($p < 0.001$)로, pro-

pranolol群은 16.2 ± 1.1 로부터 11.2 ± 0.8 ($p < 0.001$)로 有意하게 減少하였으나 兩群間의 統計學的 有意性은 없었다.

(3) 心搏數: 心搏數(beats/min)는 對照群에서 92 ± 3 로부터 SNP投與時 110 ± 5 로 有意하게($p < 0.001$)增加한 後 SNP中止 後 85 ± 3 으로 有意하게($p < 0.001$)減少

Fig. 3. Mean pulmonary arterial pressure (MPAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and central venous pressure (CVP) before (A), during (B) and after (C) SNP infusion.

All values : mean $\pm$ SEM

* $P < 0.05$ compared to the basal value within the same group

$P < 0.05$ compared to the control group

하였으며, propranolol群은 68 ± 2 , 68 ± 3 , 68 ± 3 으로 거의 변화가 없었으며, 兩群間에 SNP投與前($p < 0.001$), 中($p < 0.001$), 後($p < 0.01$) 모두 有意한 差異를 보였다.

(4) 肺毛細血管閉鎖壓: 肺毛細血管閉鎖壓(mmHg)은 對照群에서 9.4 ± 0.7 로부터 7.2 ± 0.8 로($p < 0.001$), propranolol群은 10.3 ± 0.7 로부터 6.8 ± 0.9 로($p < 0.001$) 各各 有意한 減少를 보였으나 兩群間의 統計學的 有意性은 없었다.

(5) 中心靜脈壓: 中心靜脈壓(mmHg)은 對照群에서 6.9 ± 0.3 로부터 4.9 ± 0.5 ($p < 0.01$), propranolol群은 7.5 ± 0.7 로부터 6.1 ± 0.6 ($p < 0.01$)로 有意한 減少를 보였으나 兩群間의 有意性은 없었다.

(6) 心臟指數: 心臟指數($l/min/m^2$)는 對照群에서 3.39 ± 0.18 로부터 3.45 ± 0.16 로 변화가 없었으며, propranolol群 역시 2.97 ± 0.14 로부터 2.75 ± 0.19 로 거의 변화가 없었으나 2例에서 心臟指數가 1.57, 1.72로 顯著히 減少되었다. 兩群間에는 SNP投與中 有意($p < 0.05$)한 差異를 볼 수 있었다.

(7) 一回搏出指數: 一回搏出指數($ml/beat/m^2$)는 對照群에서 37.3 ± 0.2 로부터 32.3 ± 2.3 로 有意하게($p < 0.05$) 약간 減少하였으며, propranolol群은 48.8 ± 1.7 로부터 40.6 ± 2.1 로 약간 減少하였으나 統計學的 有

意性은 없었다. Propranolol投與群은 SNP投與前, 中, 後 모두 對照群에 비해 1回搏出量이 많았다($p < 0.05$).

(8) 全身血管抵抗: 全身血管抵抗($dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$)은 對照群에서 $1,304 \pm 84$ 로부터 685 ± 40 로, propranolol群은 $1,296 \pm 69$ 로부터 790 ± 78 로, 各各 47.5% ($p < 0.001$), 39.0% ($p < 0.001$)로 減少하였으나, 兩群間에는 有意한 差異가 없었다.

(9) 肺血管抵抗: 肺血管抵抗($dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$)은 對照群에서의 104 ± 9 로부터 78 ± 6 로($p < 0.01$), propranolol群은 111 ± 8 로부터 86 ± 10 로($p < 0.05$) 減少하였으나 兩群間의 有意한 差異는 없었다.

위의 모든 血液學値는 SNP投與中止 15分後 心搏數(對照群)을 제외하고는 모두 對照値와 類似한 程度로 回復되었다.

2) 血液가스 및 肺內 Shunt變化

SNP投與前, 中, 後 血液가스變化는 Table 4, Fig 4에 表示하였다.

(1) 動脈血 pH: 對照群은 對照値 7.47 ± 0.03 에서 SNP投與中 7.45 ± 0.02 , 投與中止後 7.46 ± 0.02 로, propranolol群은 對照値 7.49 ± 0.04 에서 SNP投與中 7.47 ± 0.02 , 投與中止後 7.48 ± 0.03 로 有意한 變化는 없었으며, 兩群間 역시 有意한 差異는 없었다.

Table 4. Blood Gas Variables and Intrapulmonary Shunt ($\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$) Observed before (A), during (B) and after (C) Sodium Nitroprusside Infusion

	Group	A	B	C
Shunt (%)	Control	8.26 ± 0.51	10.11 ± 0.92*	7.62 ± 0.79
	Propranolol	9.17 ± 0.66	8.12 ± 0.63	8.61 ± 0.55
pHa	Control	7.47 ± 0.03	7.45 ± 0.02	7.46 ± 0.04
	Propranolol	7.49 ± 0.04	7.47 ± 0.02	7.48 ± 0.03
PaO ₂ (mmHg)	Control	225 ± 4.5	205 ± 7.0*	231 ± 6.0
	Propranolol	207 ± 6.0	205 ± 9.3	222 ± 5.6*
PaCO ₂ (mmHg)	Control	32.5 ± 0.5	32.6 ± 0.7	32.6 ± 0.4
	Propranolol	30.7 ± 0.7	31.5 ± 0.9	31.2 ± 0.6
Base excess (mEq/l)	Control	0.92 ± 0.52	-0.08 ± 0.62	0.33 ± 0.45
	Propranolol	1.46 ± 0.35	0.77 ± 0.43	0.85 ± 0.34
P $\bar{V}$ O ₂ (mmHg)	Control	51.8 ± 2.1	51.1 ± 1.9	50.9 ± 1.9
	Propranolol	42.8 ± 1.3*	42.0 ± 1.2*	44.4 ± 1.1*

Values are means ± SEM

* : P < 0.05 compared to the basal value within the same group

: P < 0.05 compared to the control group

Fig. 4. Shunt fraction, arterial oxygen tension (PaO₂) and mixed venous oxygen tension (PVO₂) before (A) during (B) and after (C) SNP infusion.

All values : mean ± SEM

* P < 0.05 compared to the base value within the same group

P < 0.05 compared to the control group

(2) **動脈血酸素分壓:** 動脈血酸素分壓(mmHg)은 對照群에서 對照值 225±4.5로부터 SNP投與後 205±7.0으로 有意한 減少(p<0.01), propranolol群은 對照值 207±6.0로부터 SNP投與後 205±9.3으로 거의 變化를 볼 수 없었으나 投與中止後 222±5.6으로 增加(p<0.001)하였다. 그러나 兩群間의 有意한 差異는 없었다.

(3) **靜脈血酸素分壓:** 靜脈血酸素分壓(mmHg)은 對照群, propranolol群 兩群 모두 SNP投與 前·中·後 큰

變化가 없었으나 propranolol이 對照群에 비해 약 10 mmHg(p<0.01)정도 有意하게 낮았다.

(4) **動脈血炭酸가스分壓 및 過飽和:** 對照群, propranolol群 兩者 모두 SNP投與 前·中·後 모두 거의 變化가 없었으며 兩群間의 有意한 差異는 없었다.

(5) **肺內 Shunt:** 對照群은 對照值 8.26±0.51%에서 SNP投與後 10.11±0.92%로 有意하게 增加(p<0.01)하였으나, propranolol群은 9.16±0.66%에서 8.12±

0.63%로 변화가 없었으며 兩群間에 有意한 差異는 없었다.

3) Sodium nitroprusside 用量

平均動脈壓 45~55 mmHg 또는 對照值보다 + 減少值를 維持하는데 必要한 SNP 用量이 對照群은 平均 $5.09 \pm 0.75 \mu\text{g/kg/min}$ 이었던 반면 propranolol 群은 $2.51 \pm 0.22 \mu\text{g/kg/min}$ 로써 有意($p < 0.05$)한 減少를 볼 수 있었다. 또한 對照群의 12例中 2例에서 最大 許容量($8 \mu\text{g/kg/min}$)을 投與함에도 不拘하고 平均動脈壓은 各各 69, 72 mmHg 以下로 減少시키지 못하였다(Table 1).

考 索

Sodium nitroprusside(SNP)는 1962年 Moraca等²²⁾에 의해 臨床에 紹介된 以來 強力하고 迅速한 血壓下降 및 回復效果때문에 現在 가장 많이 使用되는 低血壓誘導劑로 알려져 있다. 그러나 使用量에 比例하는 cyanide 中毒⁷⁾, 反撥性高血壓^{8~10)}, 過敏性^{11~13)}, 頻脈 等の 合併症이 報告되었다. 이러한 合併症은 血管擴張劑使用으로 血壓이 下降時 이를 報償하기 爲해 反射的으로 交感神經機能이 抗進되어 心搏數와 心筋收縮力이 上昇되고 renin 分泌가 增加되어 誘發된다고 알려져 있다^{23~26)}. 따라서 이를 豫防 또는 治療目的으로 交感神經系를 選擇的으로 遮斷하는 propranolol^{15,16)}, 代償性反射機轉을 抑制하는 cryptenamine²⁷⁾, converting 酵素를 抑制하는 captopril²⁸⁾, 神經節遮斷劑인 trimethaphan²⁹⁾ 等の 前處置 또는 併合投與가 效果가 있음이 報告되었다. 이중 beta 受容體遮斷劑인 propranolol은 SNP使用時 報償機轉인 交感神經系를 抑制¹⁶⁾하고 主麻酔劑인 halothane역시 더욱 抑制를 가중시키므로 propranolol을 使用한 患者에서 SNP에 의한 血力學에 顯著한 低下가 豫想되어 本 研究를 施行하였던 바 對照群에 비해 propranolol前處置群에서 誘導低血壓中 有意한 心臟指數의 減少를 보였으나 propranolol을 投與한 同一群內에서는 有意한 差異가 없었다. 이와같은 결과는 propranolol은 SNP血力學에 顯著한 抑制效果가 없음을 示唆하고 있다.

全身麻酔中 SNP使用으로 低血壓를 誘導時 Fahmy等³⁰⁾은 心搏出量에 變化가 없다고 報告하였고, Beierholm等³¹⁾은 減少, Wildsmith等³²⁾은 心搏數에 비

例하여 增加한다는 多様な 報告가 있다. 心搏出量은 1回 搏出量과 心搏數에 依하여 決定되며 SNP使用時 1回 搏出量에 對한 影響은 左心室收縮期放出에 對한 抵抗(後負荷)의 減少는 上昇要因으로 作用하나 同時에 容積血管의 弛緩으로 靜脈血環流의 減少는 左心室充滿壓이 減少되어 Frank-Starling原理에 依해서 反射要因으로 作用한다. 따라서 이와같이 研究障에 따라 多様な 心搏出量은 實驗中 兩者의 量的인 變化에 影響을 줄 수 있는 血液量, 機械的人工呼吸使用如否 및 主麻酔劑 種類가 重要한 因子로 思料된다. 誘導低血壓과 함께 代償機轉으로 發生하는 脈搏의 上昇 역시 心搏出量에 影響을 줄 수 있는 또 다른 因子가 될수 있을 것으로 思料된다.

Propranolol은 心筋收縮力 및 心搏數를 減少시키나 實驗群에서 心搏出量이 維持되었다. 이와같은 本研究結果는 propranolol使用으로 心室의 적당한 充填에 必要한 弛緩間隔이 增加되어 1回搏出量이 增加되고 心筋固有의 收縮力에는 影響이 없음을 示唆해 주고 있다. 그러나 propranolol을 투여한 두 例에서 心臟指數가 1.57, 1.72 l/min/m²로 正常範圍보다 훨씬 떨어졌음은 보다 더 많은 研究와 세심한 患者의 monitoring이 必要함을 暗示해 주고 있다.

全身麻酔中 SNP使用으로 低血壓를 誘導時 反射的으로 脈搏이 증가된다고 알려져 있으나, Fahmy³⁰⁾ 등은 사람에게 halothane麻酔下에서는 頻脈이 發生되지 않았으며 이는 halothane이 壓覺受容體(baroreceptor), 血管運動中樞 및 洞房結節의 抑制에 起因한다고 報告하였다. 그러나 halothane麻酔下에서 施行한 本 研究에서 SNP投與後 心搏數가 20%정도 유의하게 증가($p < 0.001$)하였는데 이와같은 結果는 halothane에 의한 SNP의 頻脈抑制가 完全하지 못함을 의미하며 따라서 頻脈豫防에는 propranolol 같은 bata차단제가 필수적임을 의미한다. 이는 propranolol처치시 SNP投與 前·中·後 모두 心搏數의 變化가 없는 本 研究結果가 뒷받침해 주고 있다.

低血壓은 兩群 모두 顯著한 全身血管抵抗減少에 起因하였으며 propranolol은 血管을 弛緩시키는 beta受容體를 抑制하므로 正常意識狀態下에서는 propranolol處置後 全身血管抵抗이 增加되나, 本 研究에서 兩群사이에 有意한 全身血管抵抗에 差異가 없음을 末梢血管에 對한 beta受容體 遮斷效果가 halothane麻酔下에서 鈍化됨을 意味한다. 이와같은 結果는 Kopriva等³³⁾이 冠狀動脈迂迴術患者에서 施行한 propranolol 投與群과 投與하지 않

은 群사이에 血力學的差異가 없다는 報告와 一致한다.

本 研究에서 一定한 酸素吸入濃度에도 불구하고 SNP 投與後 有意하게 肺內 shunt率이 增加하고 動脈血酸素 分壓이 減少하였으나 propranolol處置은 이들을 防止하 였다. 正常人의 肺는 低酸素地域으로부터 換氣가 잘되는 正常酸素地域으로 血流量 轉換시키는 正常的인 身體防禦 인 低酸素性肺血管收縮反應(hypoxic pulmonary vaso- constriction, HPV)을 일으키는 周知의 事實이다. 반면 強力한 血管弛緩劑인 SNP는 量에 比例하여 이를 抑制 함으로써 肺內가스交換障礙를 가져온다^{17,18)}. 따라서 SNP誘導低血壓時 肺內 shunt 및 酸素分壓減少는 當然 한 結果로 思料되며 肺機能이 正常인 患者에서 實施한 Casthely¹⁸⁾의 研究結果와 一致한다. 그런데 SNP의 HPV 抑制에 對한 事實은 인정되고 있으나 그 機轉은 確 實치 아니하다. 最近 細胞內에 c-AMP나 c-GMP 增加 는 血管弛緩을 일으킨다^{34,35)}는 報告와 함께 Katsuki 등³⁵⁾은 SNP는 c-GMP를 增加시킴으로써 平滑筋弛緩을 招來한다고 報告하였다. 反面 Fishman 등³⁶⁾은 c-AMP 의 減少에 依하여 HPV가 招來됨을 報告하였다. 따라서 SNP는 HPV誘發經路和 다르게 HPV를 抑制함을 示唆 하고 있다.

Propranolol의 肺內가스交換에 對한 影響은 크게 두 가지 側面에서 생각할 수 있다. 첫째 propranolol은 beta 受容體 遮斷效果에 의하여 c-AMP生性を 抑制하므로 肺 血管腎張度(tone)를 上昇시켜 SNP에 依한 血管弛緩效 과를 鈍化시킬 수 있음을 推論할 수 있다. 뿐만 아니라 beta受容體刺戟劑들이 HPV를 量에 比例하여 抑制하였 다는 報告¹⁹⁻²¹⁾는 逆으로 拮抗劑인 propranolol은 反射 效果를 나타낼 可能性을 強力히 示唆하고 있다. 둘째, Cheney와 Coolley³⁷⁾의 肺內 Shunt가 心搏出量에 比例 하여 增加한다는 報告는 propranolol 處置로 心搏出量 의 減少에 依해 肺內가스交換을 好轉시킬 수 있음을 示唆한다. 따라서 本 研究에서 propranolol處置가 SNP에 依한 肺內가스交換障礙를 防止함은 當然한 結果로 思料 된다. 이와같은 結果는 脊椎測嚮症으로 慢性肺疾患이 있 는 患者에서 SNP誘導低血壓中 propranolol이 肺內가스 交換을 好轉시킨 Bedford³⁸⁾의 報告와 一致한다. 한편 propranolol使用으로 肺內가스交換의 好轉에도 不拘하 고 實驗群의 混合靜脈血酸素分壓이 對照群에 比해 약 10 mmHg정도 有意하게 減少되었다. 이와 같은 結果는 propranolol에 依한 心搏出量 減少로 全體的인 組織內

酸素供給은 오히려 減少됨을 示唆되고 있다. 그러나 混 合靜脈血酸素分壓이 正常範圍이고 代謝性酸血症이 發生 되지 않은 것으로 보아 組織內酸素供給은 充分한 것으로 思料된다.

SNP에 依한 誘導低血壓時 SNP에 한 耐性 또는 過耐 性이 發生될 수 있음이 報告되었으며¹¹⁻¹³⁾ 本實驗에서도 propranolol을 前投與한 群에서는 觀察되지 못하였으 나, 對照群에서는 12名の 患者中 2名에서 SNP使用量을, Tinker等¹¹⁾이 長時間 使用時 추천하고 있는 最大許容值 인 8 μ g/kg/min을 投與함에도 불구하고 平均動脈壓을 各各 69, 72 mmHg 以下로 減少시키지 못하였음은 이 를 立證시켜준 結果라고 할 수 있겠다. 이와 같은 過耐 性은 epinephrine 및 norepinephrine分泌增加, renin -angiotensin 系活量增進^{23,24)}, vasopressin 分泌增加²⁵⁾ 및 上昇된 壓覺反射感應性²⁶⁾等 交感神經機能亢進과 密接 한 關聯이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 propranolol 은 交感神經機を 抑制하고 renin分泌¹⁵⁾를 減少하므로 實 驗群에서 同等한 低血壓를 얻는데 必要한 SNP要求量이 顯著히 減少하고 過耐性이 發生하지 않음을 당연한 結果 로 思料된다.

以上을 綜合해 보면 halothane麻酔中 SNP와 propranolol 併合은 血力學的 側面에서 危險度는 輕微 하며 뿐만 아니라 SNP의 肺內가스交換裝置가 防止되고 SNP의 要求量도 현저히 감소되었다. 따라서 SNP에 대 해 誘導低血壓를 받은 患者는 過耐性, 反射性頻脈 및 高 血壓 및 cyanide 中毒豫防을 위해 propranolol의 前處 置가 考慮되어야 할 것으로 思料된다.

結 論

Propranolol이 halothane-N₂O 麻酔中 sodium nitroprusside(SNP)의 血力學 및 肺內 가스교환에 미치 는 영향을 추구하고자 誘導低血壓이 예정된 25名の 心肺 疾患이 없는 患者中 13名을 無作爲로 抽出하여 propranolol 160 mmg을 12시간 간격으로 術前 經口投 與한 후(實驗群) SNP로 低血壓를 誘導하여 propranolol 을 投與받은 12名(對照群)과 血力學 및 血液가스分析에 따른 變化를 比較觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1) 心臟指數는 SNP投與前 兩群間에 有意한 差異는 없 었으나 誘導低血壓時 propranolol群에서 對照群보다 有 意하게($p < 0.05$) 낮았다.

2) 心搏數는 誘導低血壓時 對照群은 20% ($p < 0.001$) 增加하였으나 propranolol群에서는 변화가 없었다.

3) 平均動脈壓 低下는 兩群 모두 顯著한 全身血管抵抗의 減少 ($p < 0.001$)에 起因하였다.

4) 平均肺動脈壓, 肺毛細血管閉鎖壓, 中心靜脈壓, 全身血管抵抗, 肺血管抵抗은 兩群 모두 誘導低血壓時 有意하게 減少하였으나 兩群 間의 差異는 없었다.

5) SNP는 肺內 shunt率을 8.26%에서 10.11%로 有意하게 ($p < 0.01$) 增加시켰으나 propranolol을 이를 防止하였다.

6) 混合靜脈血酸素分壓은 propranolol投與群에서 誘導低血壓 前·中·後 모두 對照群에 比해 낮았다.

7) Propranolol前處置는 SNP要求量을 有意하게 ($p < 0.001$) 減少시켰다.

以上の 結果를 要約하면 propranolol 前處置는 halothane-N₂O 麻醉中 SNP血力學에 危險度를 加重시키지 않을 뿐만아니라 오히려 SNP에 依한 肺內가스交換장애를 防止하였다. 따라서 本研究는 SNP에 依한 誘導低血壓時 propranolol 前處置가 考慮되어야 함을 示唆하고 있다.

참 고 문 헌

- Davis NJ, Jennings JJ, Harris WH: Induced hypotensive anesthesia for total hip replacement. *Clin Orthop* 101:93-98, 1974
- Fahmy NR: Nitroglycerine as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology* 49:17-20, 1978
- Page IH, Corcoran AC, Dustan HP, et al: Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients. *Circulation* 11:188-198, 1955
- Kreye VAW, Baron GD, Luth JB, et al: Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle. *Arch. Pharmacol* 288:381-402, 1975
- Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, et al: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 48:1183-1193, 1973
- Adams HP, Clarke TNS, Edmonds-Seal J, et al: The effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and hemodynamics. *Br J Anaesth* 46: 807-817, 1974
- Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ: Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 48:651-660, 1976
- Shibutani K, Komatsu T, Taddonio R, et al: Rebound hemodynamic responses after the withdrawal of nitroprusside in anesthetized patients. *Anesthesiology* 59:816, 1983
- Khambatta HJ, Stone JG, Khan E: Hypotension during anesthesia on discontinuation of sodium nitroprusside induced hypotension. *Anesthesiology* 31:127-130, 1979
- Todd MM, Morris PJ, Moss J, et al: Hemodynamic consequences of abrupt withdrawal of nitroprusside or nitroglycerin following induced hypotension. *Anesth Analg* 61:261-6, 1982
- Tinker JH, Michenfelder JD: Sodium nitroprusside: pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anesthesiology* 45:340, 1976
- Cole P: The safe use of sodium nitroprusside. *Anesthesia* 33:473-477, 1978
- Amaranath L, Kellermeyer WF Jr: Tachyphylaxis to sodium nitroprusside. *Anesthesiology* 44:345-347, 1976
- Khambatta HJ, Stone JG, Khan E: Propranolol alters renin release during nitroprusside-induced hypotension and prevents hypertension on discontinuation of nitroprusside. *Anesth Analg* 60:569-73, 1981
- Marshall WK, Bedford RF, Arnold WP, et al: Effects of propranolol on cardiovascular and renin angiotensin system during hypotension produced by sodium nitroprusside in humans. *Anesthesiology* 55: 277-80, 1981
- Black JW, Crowther AF, Shanks RG: A new beta adrenergic receptor antagonist. *Lancet* 1:1080, 1964
- Benumof TL: Hypoxic pulmonary vasoconstriction and sodium nitroprusside infusion. *Anesthesiology* 50:481-3, 1979
- Casthely PA, Lear f, cottrell JE, et al: Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesth Analg* 61:131-5, 1982
- Conover WB, Benumof JL, Key TC: Ritodrine inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Ob Gyn* 146:652-6, 1983
- Reyes A, Sykes MK, Chakrabarti MK, et al: The effects of salbutamol on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Bull Eur Physiopathol Respir* 14:

- 741, 1978
- 21) Ward CF, Benumof JL, Wahrenbrock EA: *Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by vasoactive drugs, in Abstracts of Scientific Papers, San Francisco Annual meeting, American Society of Anesthesiologists 1976 p333*
- 22) Moraca PO, Bitt EM, Hale DE, et al: *Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent. Anesthesiology 23:193-199, 1962*
- 23) Miller ED Jr, Ackerly JA, Vaughan ED, et al: *The renin angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside. Anesthesiology 47: 257-262, 1977*
- 24) Fahmy NR, Saunderson N, Moss J, et al: *Tachyphylaxis to nitroprusside: Role of the renin-angiotensin system and catecholamines in its development. Anesthesiology 51:572, 1979*
- 25) Zubrow AB, Daniel SS, Stark RI, et al: *Plasma renin, catecholamine, and vasopressin during nitroprusside-induced hypotension in ewes. Anesthesiology 58:245-249, 1983*
- 26) Deady JE, Chen RYz, Matteo RS, et al: *Resetting of baroreflex sensitivity after induced hypotension. Anesthesiology 56:29-35, 1982*
- 27) Flacke JW, Flacke WE, Cant JQ: *Reflex responses to sodium nitroprusside and their control by crytenamine. Anesth Analg 59:909-916, 1980*
- 28) Woodside J, Garner L, Bedford RF, et al: *Captopril reduces the dose requirement for sodium nitroprusside induced hypotension. Anesthesiology 60:413-417, 1984*
- 29) Fahmy NR: *Nitroprusside versus nitroprusside trimethaphan mixture for induced hypotension. A comparison of hemodynamic effects. Int Anesth Clin 17:No. 1 175-187, 1979*
- 30) Fahmy NM: *Indications and contraindications for deliberate hypotension with a review of its cardiovascular effects. Int Anesth Clin 17:No. 1 175-187, 1979*
- 31) Beirholm EA, Sroczyński Z, Thorshauge C: *Hemodynamic changes during sodium nitroprusside induced hypotension and halothane-N₂O anesthesia Acta Anaesth Scand 27:99-103, 1983*
- 32) Wildsmith TAW, Marshall RI, Jenkinson JL, et al: *Hemodynamic effects of sodium nitroprusside during nitrous oxide and halothane anesthesia. Br J Anaesth 45:71-74, 1973*
- 33) Kopriva CJ, Brown ACD, Pappas G: *Hemodynamics during general anesthesia in patients receiving Propranolol. Anesthesiology 48:28, 1978*
- 34) Bohme E, Graf H, Schultz Z: *Effects of sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants on cyclic GMP formation in smooth muscle and platelets. J. Cyclic Nucleotide, Res 9:131-143, 1978*
- 35) Katsuki S, Arnold WP, Murad F: *Effects of sodium nitroprusside, nitroglycerin and sodium azide on levels of cyclic nucleotides and mechanical activity of various tissues. J Cyclic Nucleotide, Res 3:239-247, 1977*
- 36) Fishman AP: *Hypoxia on the pulmonary circulation: How and where it acts. Circ Res 38:221-231, 1978*
- 37) Cheney FW, Colley PS: *The effect of cardiac output on arterial blood oxygenation. Anesthesiology, 52: 496-503, 1980*
- 38) Bedford RF, Marshall WK, Arnold WP, et al: *Venous admixture during nitroprusside: improvement with propranolol. Anesthesiology, 53:S415, 1980*
- 39) Khambatta HJ, Stone JG, Matteo RS, et al: *Propranolol premedication blunts stress responses to nitroprusside hypotension. Anesth Analg 63:125, 1984*