韓國產 雜犬에서 Isoflurane의 血力學的 變化에 대한 研究

충남대학교 의과대학 마취과학교실

윤석화 · 손수창 · 이정은 · 최세진

= Abstract =

Cardiovascular Effects of Isoflurane in Korean Dogs

Seok-Hwa Yoon, M.D., Soo-Chang Son, M.D., Jung-Eun Lee, M.D. and Se-Jin Choi, M.D.

Department of anesthesiology, Chungnam National University, Taejeon, Korea

7 Korean dogs were anesthetized with oxygen and isoflurane in different concentrations (1 vol.%, 2 vol.%, 3 vol.%).

Cardiovascular effects of isoflurane in different concentrations were investigated.

The results were as follow:

- 1) Heart rate was decreased significantly ($p < 0.05$) following increase of isoflurane concentrations.
- 2) Mean arterial blood pressure was decreased significantly ($p < 0.05$) following increase of isoflurane concentrations.
- 3) Cardiac index was decreased significantly ($p < 0.05$) following increase of isoflurane concentrations.
- 4) Left ventricular stroke work index was decreased significantly ($p < 0.05$) following increase of isoflurane concentrations.
- 5) Pulmonary artery pressure and pulmonary artery wedge pressure were decreased significantly ($p < 0.05$) following increase of isoflurane, but there were no significant changes in central venous pressure, systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance.

Key Words: Cardiovascular effect, Isoflurane

序 論

現在까지 全身吸入 麻酔劑로 臨床에서 널리 사용되어 왔던 halothane은 비교적 심한 心血關係 抑制作用과 catecholamine에 대한 心筋의 不安定등의 短點이 있음은 주지의 사실이다^{1,2)}. 또한 enflurane의 경우에도 보고자에 따라 差異는 있지만 濃度에 따른 心血關係 抑制作用 效果가 있음이 보고되어 왔다³⁾.

1965년 Terrel에 의해 처음 合成되어 1981년 Stevens와 Eger 그리고 1983년 Forrest등에 의해 임상에서 사용되기 시작한⁴⁾ isoflurane은 다른 할로젠 화합물에 비하여 體內 代謝率이 顯著히 낮아서 肝損傷이 적고⁵⁾, 마취의 誘導와 覺醒이 迅速하며⁶⁾, 筋肉弛緩 能力이 우수

하고⁷⁾, 腦血流 增加作用이 할로젠 화합물중 가장 낮아 腦壓 上昇 效果가 적으며⁸⁾, 그리고 心血關係에 대한 작용 면에서도 우수한 여러가지 長點 때문에 最近에 임상적 사용이 점차 增加되고 있다^{9,10)}. 既存의 할로젠 화합물은 容量에 比例하여 心筋收縮力 및 血力學的 抑制作用을 가지고 있는데 비해 isoflurane은 그 억제 效果가 가장 微弱하다고 보고되어 마취시 安全力을 넓히는데 選擇的이라 하겠다^{11,12)}.

壽命의 延長과 食生活의 變化 등으로 心血關係 異常의 患者가 점차 增加하는 추세이며¹³⁾ 이와같은 患者의 마취시 心筋에 影響이 적으며 血力學的 變化가 가장 적은 마취제의 선택이 必須的이라 하겠다. 이에 著者は 현재 임상에서 새로운 전신 흡입 마취제로 소개되어 사용이 증가하고 있는 isoflurane의 濃度에 따른 心筋 抑制效果를

比較觀察하기 위하여 본 實驗을 施行하였다.

實驗方法

體重이 8.5~11.5 kg인 健康한 韓國產 雜犬 7마리를 實驗前 6시간 禁食을 시킨 후 前投藥을 투여하지 않은 상태에서 thiopental sodium 20 mg/kg을 前枝靜脈에 주사하여 마취를 유도한 후 내경직이 7.0 mm이고 컷프가 부착된 기관 튜브를 삽관하고 이를 마취용 人工呼吸器(Servo-ventilator 700, Siemens-Elman Sweden)에 연결하였다. 100% 산소를一回換氣量 체중 kg당 10 ml 그리고 呼吸數는 分當 10~20回 内外로 하고 半閉鎖循環式 陽壓調節呼吸을 실시하였다.

실험이 계속되는 동안 Aquatherm 加溫器와 白熱燈을 사용하여 Swan-Ganz 카테터의 thermister 온도를 기준으로 37.5~38.5°C가 되도록 유지하였다. 실험동안 vecuronium bromide를 水液注入器로 0.05 mg/kg/hr의 속도로 지속 주입시켜 筋肉弛緩을 유지시켰다. 실험중 動脈血을 채취하여 혈액가스 분석을 실시하여 pH, Pco₂를 정상범위로 유지하였다.

實驗犬의 四肢에 心電圖 誘導를 부착하고 이를 심전도 장치(Kontron monitor surpermon 7210)에 연결한 후 제II유도로 지속적으로 관찰하면서 실험에 필요한 動脈路와 靜脈路를 확보하기 위하여 右側 股動脈과 股靜脈을 수술적으로 노출시켜 고동맥에 18 gauge Medicut을 삽

입하고 이를 혈압 측정용 카테터로 압력 변환장치에 연결한 후 압력감시장치(Horizon 2000)를 이용하여 收縮期血壓, 弛緩期血壓, 平均動脈壓을 측정하였다. 또한 동맥압 측정용 카테터에 三方閉閉器를 연결하여 혈액가스를 위한 혈액을 채취하였다. 고정맥으로는 체액 유지와 손실된 혈액을 보충하기 위하여 lactated Ringer's 용액을 2 ml/kg/hr 속도로 실험동안 지속적으로 주입하였다. 또한 右側 내경정맥을 노출하여 Swan-Ganz 카테터(Edward 5 French)을 삽입 압력감시장치에 연결하여 毛細血管閉鎖壓, 中心靜脈壓을 압력변환기를 통하여 압력감시장치로 측정하였고 心搏出量을 같은 압력 감시 장치에 부착되어 있는 심박출량 측정기(Kontron model 7263)에 연결한 후 0~4°C의 포도당 용액으로 溫度稀釋法을 이용하여 3回 반복 측정한 후 그 평균값을澤하였다.

개의 體表面積은 체중을 이용하여 계산하였고 실험에서 측정한 수치로 心臟指數(cardiac index), 一回心搏出量(stroke volume), 左心室搏出作業指數(left ventricular stroke work index), 全身血管抵抗(systemic vascular resistance), 肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance) 등을 계산하였다^{14,15}.

上記한 모든 실험 준비를 완료한 후 20분간 안정시킨 후 對照置를 측정하였고 1. vol% isoflurane을 20분간 흡입시킨 후 실험을 실시하고 계속하여 2. vol%, 3. vol% isoflurane을 20분간씩 各各 흡입시키고 실험치를

Table 1. Hemodynamic Changes of Isoflurane Anesthesia

Measurement	Control	1% Isoflurane	2% Isoflurane	3% Isoflurane
HR (beat/min)	208.4 ± 13.9	168.8 ± 8.6*	141.4 ± 9.3* **	122.0 ± 7.1* **
MAP (mmHg)	150.1 ± 13.2	117.4 ± 18.5*	92.0 ± 16.4* **	74.3 ± 12.6* **
CVP (mmHg)	3.3 ± 1.0	3.0 ± 0.6	2.4 ± 0.8	2.3 ± 1.0
PAP (mmHg)	16.6 ± 2.3	14.3 ± 2.4*	12.1 ± 2.6* **	10.4 ± 2.8* **
PCWP (mmHg)	4.9 ± 1.0	4.1 ± 0.9*	3.6 ± 0.5*	3.3 ± 0.5* **
C.O (l/min)	3.2 ± 0.4	2.7 ± 0.1*	2.1 ± 0.2* **	1.7 ± 0.2* **
SV (ml/min)	15.1 ± 1.5	16.7 ± 1.6*	15.1 ± 1.7	13.6 ± 1.6**
C.I (l/min/m ²)	4.3 ± 0.6	3.8 ± 0.3*	3.0 ± 0.3* **	2.3 ± 0.2* **
LVSWI (gm/m ² /beat)	41.6 ± 9.0	36.2 ± 8.9*	25.1 ± 5.6* **	18.3 ± 4.7* **
SVR (dyne.sec/cm ⁵)	3721.4 ± 249.4	3354.7 ± 498.6	3385.3 ± 844.5	3426.7 ± 807.2
PVR (dyne.sec/cm ⁵)	300.9 ± 64.8	299.1 ± 65.8	319.4 ± 79.3	331.7 ± 121.1

Control (C) ; value after 20 minutes 100% O₂ with vecuronium

* ; p < 0.05, comparing with the control value

** ; p < 0.05, comparing with the preceding value

측정하여 각 용량에 따른 血力學的 變化를 觀察하고 대조치와 비교 관찰하였다. 각 측정치들의 統計學的 비교는 우선 F검정을 이용하여 전반적인 有意性을 파악한 후 Student T test로서 그 増減의 意義를 판단하여 $p < 0.05$ 일때 有意한다고 판정하였다.

研 究 成 績

7마리의 개의 平均 體重은 9.5 ± 0.4 kg이었으며 平均 체표면적은 0.47 ± 0.07 m²이었다. 처음 對照置(control)와 20분간 isoflurane 1 vol.%(이하 1%)를 흡입시킨 후 실험치와 20분간 isoflurane 2 vol.%(이하 2%) 흡입시킨 후 실험치 그리고 isoflurane 3 vol.%를 흡입시킨 후의 血力學的 變化는 다음과 같았다(Table 1).

1) 心搏數(beat/min)의 變化

心搏數(HR)의 對照置는 208.4 ± 13.9 였으며 1% 投與時 168.6 ± 8.6 , 2% 투여시 141.4 ± 9.3 , 3% 투여시 122.0 ± 7.1 로 統計的으로 有意한 減少를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 1).

2) 平均動脈壓(mmHg)의 變化

平均動脈壓(MAP)은 對照置 150.1 ± 13.2 에서 1% 투여시 117.4 ± 18.5 로 2% 투여시 92.0 ± 16.4 , 3% 투여시 74.3 ± 12.6 로 統計的으로 有意한 減少를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 2).

Fig. 1. Changes of HR in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.
*; $p < 0.05$, comparing with the control value
**; $p < 0.05$, comparing with the preceding value

3) 中心靜脈壓(mmHg)의 變化

中心靜脈壓(CVP)은 對照置 3.3 ± 1.0 에서 1%, 2%, 3% 투여시 각각 3.0 ± 0.6 , 2.4 ± 0.8 , 2.3 ± 1.0 으로 減少하였으나 統計的인 有意性은 없었다(Fig. 2).

4) 肺動脈壓(mmHg)의 變化

肺動脈壓(PAP)은 對照置 16.6 ± 2.3 에서 1%, 2%, 3% 투여시 각각 14.3 ± 2.4 , 12.1 ± 2.6 , 10.4 ± 2.8 로

Fig. 2. Changes of MAP and CVP in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.

*; $p < 0.05$, comparing with the control value
**; $p < 0.05$, comparing with the preceding value

Fig. 3. Changes of PAP and PCWP in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.
*; $p < 0.05$, comparing with control value
**; $p < 0.05$, comparing with the preceding value

統計的으로 有意한 減少를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 3).

5) 肺毛細血管閉鎖壓(mmHg)의 變化

肺毛細血管閉鎖壓(PCWP)은 對照置 4.9 ± 1.0 에서 1%, 2%, 3% 투여시 각각 4.1 ± 0.9 , 3.6 ± 0.5 , 3.3 ± 0.5 로 統計的으로 有意한 減少를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 3).

Fig. 4. Changes of CO and CI in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.

*; $p < 0.05$, comparing with the control value

**; $p < 0.05$, comparing with the preceeding value

Fig. 5. Changes of SV in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.

*; $p < 0.05$, comparing with the control value

**; $p < 0.05$, comparing with the preceeding value

6) 心臟指數(l/min/m²)의 變化

心臟指數(CI) 對照置 4.3 ± 0.6 에서 1%, 2%, 3% 투여시 각각 3.8 ± 0.3 , 3.0 ± 0.3 , 2.3 ± 0.2 로 統計的으로 有意한 減少를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 4).

7) 一回薄出量(ml/beat)의 變化

一回薄出量(SV)은 對照置 15.1 ± 1.5 에서 1% 투여시 16.7 ± 1.6 으로 統計的으로 有意하게 增加하여으나 ($p < 0.05$), 2%, 3% 투여시에 15.1 ± 1.7 , 13.6 ± 1.6 으로 대조치와 類似하거나 減少하였으나 統計的인 有意성은 없었다(Fig. 5).

8) 左心室作業指數(gm/m²/beat)의 變化

左心室作業指數(LVSWI)는 對照置 41.6 ± 9.0 에서 1%, 2%, 3% 투여시 각각 36.2 ± 8.9 , 25.1 ± 5.6 , 18.3 ± 4.7 로 統計的으로 有意한 減少를 나타내었다($p < 0.05$) (Fig. 6).

9) 全身血管抵抗(dyne.sec/cm⁵)의 變化

全身血管抵抗(SVR)은 對照置 3721.4 ± 249.4 에서 1%, 2%, 3% 투여시 3354.7 ± 498.6 , 3385.3 ± 844.5 , 3426.7 ± 807.5 으로 減少하였으나 統計的인 有意성은 없었다(Fig. 7).

Fig. 6. Changes of LVSWI in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.

*; $p < 0.05$, comparing with the control value

**; $p < 0.05$, comparing with the preceeding value

Fig. 7. Changes of SVR and PVR in control, 1%, 2%, and 3% isoflurane anesthesia.

* $p < 0.05$, comparing with the control value

** $p < 0.05$, comparing with the preceeding value

10) 肺血管抵抗(dyne.sec/cm⁵)의 변화

肺血管抵抗(PVR)은 對照值 300.9 ± 64.8 로부터 1% 투여시에 299.1 ± 65.8 로 변화가 없었으나 2%, 3% 투여시에 319.7 ± 79.3 , 331.7 ± 121.1 로 약간 增加하였으나 統計的인 有意性은 없었다(Fig. 7).

考 索

Isoflurane은 Terrel에 의해 合成된 enflurane의 異性體로 성공적인 임상적 사용 후 isoflurane의 일반적인 藥理作用에 대하여 1981년 Eger, Wade & Stevens, 1983년 Forrest 등에 의해 상세하게 記述되 이래 다른 흡입 마취제들에 비하여 우수한 점들이 많아 임상적인 사용이 증가하고 있다^{16,17}. isoflurane은 人體內에서 거의 代謝되지 않으며 동물실험에서도 간에 거의 영향을 미치지 않는다고 하였으며, enflurane 마취에서 특징적으로 보이는 腦波의 異常을 볼 수 없다고 하였다¹⁸. 혈액/가스 분배계수가 다른 할로젠 화합물보다 적어서 마취의 誘導와 覺醒이 빠른 長點을 갖고 있어 본 실험에서도 20분간 isoflurane을 吸入함으로써 충분한 마취 농도에 도달 한 것으로 간주하여 실험을 실시하였다. 또한 isoflurane은 다른 흡입 마취제에서 보다 心血管關係의 過度한 抑制없이 筋弛緩의 효과가 가장 뛰어나다고 하였으나 본 실험에서는 충분한 근육이완과 조절호흡을 위하여

心血管關係에 영향이 제일 적은 vecuronium을 점적 주입하였다.

Stevens 등¹⁹에 의하면 흡입 농도에 비례하여 isoflurane은 주로 피부와 근육에 포함된 혈관들이 확장되어 전신혈관저항을 감소시켜서 平均動脈壓을 減少시킨다 하였고 이때 심박수의 증가에 의하여 일회 박출량을 보상함으로써 心搏出量이 잘 유지된다고 하였으며, Reiz²⁰에 의하면 全身血管擴張과 心筋抑制作用에 의해 isoflurane 1 MAC에서 일반적으로 平均動脈壓을 40% 감소시키고 심박출량도 심박수의 증가에도 불구하고 어느정도 감소시킨다 하였고, Shimosato 등²¹에 의해서도 isoflurane은 경미하지만 심근억제작용이 있음에도 불구하고 혈압하강에 대한 baroreceptor의 자극으로 심박수를 증가시켜 심박출량을 유지시킨다 하였다. 또한 Peter 등²²은 같은 마취 깊이를 유지하는 농도로 isoflurane과 enflurane에 대하여 관찰한 결과 平均動脈壓과 心搏出量 효과는 용량의 증가에 따라 감소하였으나 isoflurane에서 덜하고 心筋血流과 심박출량의 fraction은 isoflurane에서 증가되었다 하였다. isoflurane 마취시 심박수의 증가는 일반적으로 두가지 형태의 기전으로 설명하고 있는데 그 하나는 enflurane과 halothane에서 보다 isoflurane 마취시 심박수 조절인자인 baroreflex가 어느정도 유지되어 全身血管抵抗 감소로 인한 血壓下降시 baroreceptor의 activation에 의해 심박수가 증가한다고 보고²³하는 한편, 다른 기전은 isoflurane은 부교감, 교감신경 작용을 모두 억제시키나 교감신경작용이 어느정도 유지되어 β -sympathetic activation으로 isoflurane의 심근억제작용을 상쇄시켜서 심박출량을 유지하고 심박수를 증가시킨다고 보고되고 있다^{24,25}.

그러나 본 실험에서는 isoflurane의 농도 증가에 따라 평균동맥압, 심박수, 심박출량 모두 감소되어 상기의 보고와 대치되는 결과를 나타내었는데 isoflurane 동물 실험에서 마취전 심박수가 증가된 상태에서는 마취농도에 비례하여 오히려 심박수가 감소할 수 있으며²⁶, Rehder 등²⁷에 의하면 과도한 교감신경 흥분 상태에서 isoflurane 마취시 평균동맥압, 심박수, 심박출량 모두 감소할 수 있다고 보고한 사실과 일치된다고 생각된다. isoflurane의 말초혈관저항에 미치는 영향을 보면 Fyrmann 등²⁸에 의하면 isoflurane 1.9 MAC에서 말초혈관저항이 50%의 감소를 나타낸다고 보고하였고, Gelman 등²⁹은 모든 조직중 피부와 근육 분포 혈관들이 주로 영

향을 받아 혈관저항이 감소되며 그 원인으로서 본명해진 않으나 mediated cyclic AMP에 의해 직접 영향을 받거나 또는 β -sympathetic activity의 증가로 인하여 일어난다고 주장하고 있으나 본 실험에서는 유의성은 없으나 어느정도 말초혈관저항이 감소함을 관찰하였다. Halothane과 enflurane은 중심정맥압을 상승시키는데 비해 isoflurane은 비교적 변화없는 중심정맥압을 유지함으로서 우심실 기능을 적절히 보존하는 것으로 보고되고 있으나, 본 실험에서는 약간의 중심정맥압의 감소를 나타내는데 이는 마취제 보다 체액손실 때문으로 여겨진다. isoflurane의 폐순환계에 미치는 작용을 보면 학자들의 보고에 따라 다양하나 일반적으로 폐순환에 약간 또는 거의 영향을 미치지 않는다 하였다. 인체 실험을 통하여 Moffit 등³⁰⁾은 폐동맥압, 폐毛細血管閉鎖壓와 폐血管抵抗은 변화가 없었다고 보고하였고, 또한 동물을 통하여 Klid은 위와 일치된 결과를 보고하였다. 또한 동물은 대상으로 실험한 결과 Mathers 등³³⁾은 isoflurane은 다른 흡입 마취제에서는 볼 수 없는 저산소에 대한 국소 폐혈관 수축반응을 감소시킨다 보고하기도 하였다. 본 실험에서 isoflurane의 농도 증가에 따라 폐동맥압, 폐毛細血管閉鎖壓은 약간 감소하는 경향을 보였는데 이는 Horan 등²³⁾이 hypovolemia 상태인 개 실험 결과 isoflurane의 농도증가에 따라 폐동맥압, 폐毛細血管閉鎖壓이 감소된다는 보고와 일치하였다.

Merine 등³⁴⁾에 의하면 isoflurane으로 마취한 개를 대상으로 실험한 결과 halothane과 비슷한 심근억제작용을 나타내나 halothane과 비교하여 좌심실 기능억제가 적다고 발표하였고, Reiz 등³⁵⁾은 isoflurane은 평균동맥압과 수축기 동맥압을 심하게 감소시키나 관상동맥 혈류에 영향을 미치는 이완기 동맥압의 감소는 적어서 심근의 산소 공급에 유리하다고 보고하기도 하였다. 하지만 Mallow 등³⁶⁾에 의하면 isoflurane과 halothane을 비교한 결과 고농도의 마취시 심장指數와 평균동맥壓減少 정도가 비슷하여 isoflurane이 halothane보다 심혈관계 면에서 매우 우수하다 할 수 없다고 주장하기도 하였다. 본 실험에서도 개를 마취전과 isoflurane을 흡입시킨 후 농도 변화에 따라 심혈관계 변화를 관찰한 결과 농도가 증가함에 따라 평균동맥壓, 심搏數, 심장指數, 左心室作業指數 모두 감소하였다. 이는 isoflurane의 마취 농도에 따라 심하게 心血關係를 抑制함을 의미하는 것으로 따라서 isoflurane 마취시 적절한 마취 농도를

유지 함이 보다 안전한 마취 관리가 될 것이다.

結 論

Isoflurane의 마취 농도에 따른 心血關係에 미치는 血力學的 變化를 관찰하기 위하여 7마리의 개를 대상으로 1 vol. %, 2 vol. %, 그리고 3 vol. %의 isoflurane 마취 후에 각각 심搏數, 平均動脈壓, 中心動脈壓, 肺動脈壓, 肺毛細血管閉鎖壓 및 심搏出量을 측정 기록하였으며 上記 結果를 이용하여 心臟指數, 一回薄出量, 左心室作業指數, 全身血管抵抗 및 肺血管抵抗을 산출하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 심搏數는 isoflurane의 농도가 증가함에 따라 統計的으로 有意하게 減少하였다($p < 0.05$).

2) 平均動脈壓은 isoflurane의 농도가 증가함에 따라 統計的으로 有意하게 減少하였다($p < 0.05$).

3) 심搏出指數와 左心室作業指數는 isoflurane의 농도가 증가함에 따라 統計的으로 有意하게 減少하였다($p < 0.05$).

4) 中心靜脈壓은 약간 減少하였으나 統計的인 有意성은 없었고, 肺動脈壓, 肺毛細血管閉鎖壓은 統計的으로 有意하게 減少하였다($p < 0.05$).

5) 全身血管抵抗은 약간 減少하였으나 統計的인 有意성은 없었고, 肺血管抵抗은 변화하지 않았다.

參 考 文 獻

- 1) Eger ET, Smith NT, Stadelting RK, et al: Vascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* 32:396, 1970
- 2) Joas TA, Steven WS: Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during Forane, Halothane, and Fluoroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 35:48, 1971
- 3) Calverley RK, Smith NY, Prys-Roberts, et al: Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth Anal* 57:619, 1978
- 4) Vicca JF: A history of forane. *Anesthesiology* 55: 559, 1981
- 5) Halsey MJ: Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropan, ethrane and Forane in miniature swine. *Anesthesiology* 35:48, 1971

- 6) Cromwell TH, Eger EI, Stevens WC, et al: *Forane uptake, excretion and blood solubility in man. Anesthesiology* 35:17, 1971
- 7) Miller RD, Eger EI, Way WL, et al: *Comparative neuromuscular effects of forane and halothane along in combination with d-tubocurarine in man. Anesthesiology* 35:509, 1971
- 8) Cucciara RF, Theye RA, Michenfelder JD, et al: *The effects of isoflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. Anesthesiology* 40:571, 1974
- 9) Pauca AL, Dripps RD: *Clinical experience with isoflurane. Br J Anesth* 45:697, 1973
- 10) Graves CL, McDermott RW, Bidwai A, et al: *Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patients. Anesthesiology* 49:957, 1974
- 11) Eger EI II: *Isoflurane: A review. Anesthesiology* 55:559, 1981
- 12) Homi J, Konchigeri HN, Echenhoff JE, et al: *A new anesthetic agent Forane: Preliminary observation in man. Anesthesia and analgesia* 51:439, 1972
- 13) Corday E: *Status of coronary bypass surgery. JAMA* 231:1245, 1975
- 14) Ronald D Miller: *Anesthesia 2nd ed, New York; Churchill Livingstone Inc, 1986, p 1173*
- 15) Barash PG, Chen Y, Kitahata IM, et al: *The hemodynamic tracking system: A method of data management and guide cardiovascular therapy. Anesth Anal* 59:169, 1980
- 16) Vicca JF: *A history of Forane. Anesthesiology* 35:4, 1971
- 17) Eger EI: *The Pharmacology of Isoflurane. Br J Anaesth* 56:74, 1984
- 18) Linde HW, Lamb VE, Quimby CW Jr, et al: *The search for better anesthetic agents: Clinical investigation of Ethrane. Anesthesiology* 32:555, 1970
- 19) Stevens WC, Cromell TH, Halsey MY, et al: *The cardiovascular effects of a new inhalational anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. Anesthesiology* 35:8, 1971
- 20) Reiz S: *Nitrous oxide augments the systemic and coronary hemodynamic effects of isoflurane in patients with ischemic heart disease. Acta Anesthesiol Scand* 27:464, 1983
- 21) Shimosato S, Carter JG, Kemmotsu O, et al: *Cardiovascular effects of prolonged administration of isoflurane in normocarbic human volunteers. Acta Anaesthesiol. Scand* 26:27, 1982
- 22) Peter FC, Jonny H, Walter B, et al: *Myocardial contractility, blood flow and oxygen consumption in healthy dogs anesthesia with isoflurane or enflurane. Journal Cardiothoracic Anesthesia* 3:70, 1989
- 23) Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, et al: *Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology* 60:173, 1984
- 24) Dobkin AB, Byles PH, Chanooni S, et al: *Clinical and laboratory evaluation of new inhalation anesthetics. Forane Cana Anesth Soc J* 18:264, 1971
- 25) Graves CL, McDermott RW, Bidwai A, et al: *Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patient. Anesthesiology* 41:468, 1974
- 26) Cahalan MK: *Clinical evaluation of isoflurane. Can Anesth Soc J* 29 (Suppl) 1982
- 27) Rehder K, Mallow JE, Fibach E, et al: *Effects of isoflurane anesthesia. Anesthesiology* 41:447, 1974
- 28) Fyman PN, Schneider A, Keaney AE, et al: *Hemodynamic effects of metabine during isoflurane anesthesia. Anesth Analg* 63:214, 1984
- 29) Gelman SI, Fowler K, Smith L: *Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia. Anesth Analg* 63:557, 1984
- 30) Moffit E, Barker RA, Gilenn JJ: *Myocardial metabolism and hemodynamic responses with isoflurane anesthesia for coronary artery surgery. Anesth Analg* 63:252, 1984
- 31) Klide AM: *Cardiopulmonary effect of enflurane and isoflurane in the dog. Am J Vet Res* 37:127, 1976
- 32) Mathers J, Benumof FJ, Wahrenbrock EA: *General anesthetics and regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anesthesiology* 46:111, 1977
- 33) Horan BF, Prys-Roberts C, Roberts JG, et al: *Hemodynamic responses to isoflurane anesthesia and hypovolemia in the dog, and modification to propranolol. Br J Anesth* 49:1179, 1977
- 34) Merin RB: *Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? Anesthesiology* 42:45, 1975
- 35) Reiz S, Balfors E, Bredgaard M, et al: *Isoflurane; A powerful coronary vasodilation in patients with coronary artery disease. Anesthesiology* 59:91, 1983
- 36) Mallow JE, White D, Cucciara RF, et al: *Hemodynamic effects of isoflurane and halothane in patient with coronary artery disease. Anesth. Anal.* 55:135, 1976