개에서 Isoflurane과 Nitroglycerin의 조절저혈압 마취후 Doxapram이 심혈관계에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

한 종 인 · 김 치 효 · 이 춘 희

= Abstract =

Effects of Doxapram HCl on the Hemodynamics after Isoflurane and Nitroglycerin Induced Hypotensive Anesthesia in Dogs

Jong In Han, M.D., Chi Hyo Kim, M.D. and Choon Hi Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Isoflurane causes little myocardial depression, rapid onset and recovery during controlled hypotensive anesthesia.

Nitroglycerin, vasodilating agent, has short plasma half-life and myocardial protective effect, is easy to control, and has no direct toxic effect.

Doxapram hydrochloride (doxapram HCl), respiratory stimulant, has been found to be safe and significantly potent, but also has significant pressor effect when larger doses are administered.

The purpose of this study was to evaluate the effects of doxapram on the hemodynamics after isoflurane and nitroglycerin-induced hypotensive anesthesia in dogs.

Hemodynamic measurement including the value of left ventricular pressure, aortic pressure, pulmonary capillary wedge pressure, pulmonary artery pressure, heart rate, cardiac output, maximal and minimal dP/dT were determined in 8 dogs before doxapram HCl administration, 5 min, 15 min and 30 min after doxapram HCl administration.

1) Left ventricular pressure and aortic pressure increased at 5 min and 15 min after doxapram HCl administration but did not change significantly at 30 min compared to the preadministration values.

2) Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary artery pressure increased significantly at 5 min and 15 min, but did not change significantly 30 min compared to the preadministration values.

3) Heart rate increased significantly at 5 min, but did not change significantly at 15 min and 30 min compared to the preadministration value.

4) Cardiac output and body temperature did not change significantly at 5 min, 15 min compared to the preadministration values.

5) Maximal dP/dT increased significantly at 5 min and 15 min, but did not change at 30 min compared to the preadministration value, minimal dP/dT increased significantly at 5 min, but did not change at 15 min and 30 min compared to the preadministration value.

Key Words: Isoflurane, Nitroglycerin, Induced hypotension, Doxapram, Hemodynamics

서 론

실험 대상 및 방법

Doxapram HCl는 중추신경계에 작용하는 호흡촉진제로 1962년 이후 진정제 및 마취제의 과량투여에 의한 호흡억제의 전환, 만성 폐질환에 동반된 저환기증의 치료, 진통제를 투여받은 산모의 신생아에서 일어나는 호흡억제의 전환 및 그 외의 저환기증이나 과이산화탄소증을 치료하기 위해 임상에서 사용되고 있다¹⁻⁵⁾. Doxapram HCl는 비교적 안전하고 부작용이 적으나, 중추신경계를 자극하여 catecholamine(epinephrine)의 분비를 증가시키므로²⁾ 혈압상승과 심박수 증가등의 혈역동학적 변화를 일으키며⁶⁻⁹⁾, 이러한 작용은 α -아드레날린성 수용체 차단제에 의해 약화될 수 있다고 여러 연구에서 보고되고 있다^{3,10)}.

치료용량은 0.5~1.0mg/hr로 지속적 점적 주입법이 주로 사용되며, 2.0mg/hr까지 중량이 가능하고 수일간 지속주입이 가능하다^{3,10)}.

조절저혈압(controlled hypotension) 마취는 수술중 출혈 감소 및 수술시야의 개선을 위하여 강력한 흡입마취제, 신경절 차단제 및 혈관 확장제 등을 이용하여 인위적으로 동맥 혈압을 저하시키는 방법으로 마취과 영역에서 많이 시행되고 있다. 그러나 조절저혈압 마취 후 말초혈관 저항의 감소에 의한 정맥유입량의 감소, 심근수축력의 감소 등으로, 심박출량이 감소될뿐만 아니라 환자의 기도 유지가 어려워 저산소혈증이 발생할 수 있으므로, 심혈관계 억제기능의 회복이 지연될 수 있다¹¹⁾. 따라서 호흡촉진제의 사용은 호흡억제 기능을 전환시켜 과이산화탄소증과 호흡성 산증의 악화를 방지하고, 무기폐등의 수술 폐합병증을 감소시키며 혈압을 높여 각 장기의 관류량을 증가시킬 수 있다¹²⁾.

본 논문에서는 저혈압 발현시간 및 회복시간이 빠르고 심근 억제 효과가 적어 안전한 흡입마취제인 isoflurane과 혈관확장제인 nitroglycerin으로 조절저혈압 마취후, 호흡촉진제인 doxapram HCl 2mg/kg을 정주하여 투여전, 투여 후 5분, 15분, 30분에 혈역동학적 지수인 좌심실압, 대동맥압, 폐모세혈관쇄기압, 폐동맥압, 심박수, 심박출량과 최대 및 최소 dP/dT치를 각각 측정하고 각 시간별로 비교관찰하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

1) 실험대상

암수 구별없이 10 내지 15kg의 잡견 8마리를 대상으로 하였다.

2) 실험방법

마취유도는 thiopental sodium 15mg/kg를 정주한 후 기관내 삽관을 실시하여 O₂와 N₂O를 각각 분당 1L을 흡입시키고 pancuronium bromide를 0.05mg/kg를 정주하여 Bennet PR-2 호흡기로 양압 인공호흡을 시행하였다. 폐동맥압, 폐모세혈관쇄기압 및 심박출량을 측정하기 위하여 외경정맥을 절개하여 5F Swan-Ganz 도관을 삽입하고, 상행대동맥압과 좌심실압을 측정하기 위하여 우측 대퇴정맥을 절개하여 pig tail 도관을 삽입하였다.

IMAC의 isoflurane을 최소한 15분 이상 흡입시켜 혈압이 안정된 후에 nitroglycerin 50mg/kg를 50ml의 5% dextrose 용액에 희석하여 Harvard infusion pump를 이용하여 50~200ug/kg/min의 속도로 주입하면서 최소한 15분 이상 경과한 후, 수축기 혈압이 100 torr 정도로 유지되면 nitroglycerin과 isoflurane 투여를 중단하고 15분 정도 경과한 후 혈역동학적 인자들인 좌심실압, 폐모세혈관쇄기압, 폐동맥압, 대동맥압, 심박수, 심박출량과 최대 및 최소 dP/dT치를 측정하였다.

Doxapram HCl 2mg/kg를 정주하고 투여후 5분, 15분, 30분에 혈역동학적 인자들의 수치를 각각 측정하였다.

폐모세혈관쇄기압, 폐동맥압, 좌심실압 및 대동맥압은 statham p23db transducer와 multichannel oscilloscopic recorder(VR-12, Electronic for Medicine제)를 이용하여 측정하고 7772 type silver paper에 기록하였다. 심박출량은 Swan-Ganz 도관을 Cardiac Output Computer(COM-1, American Edward Laboratories 제)에 연결하고 섭씨 0도의 생리식염수 5ml를 주입하여 측정하였다. 체온은 Thermocouple인 Monatherm을 사용하여 직장에서 측정하였다. 최대 및 최소 dP/dT는 multichannel oscilloscopic recorder(Electronic for

Medicine VR-12)에 부착되어 있는 transducer를 이용하여 측정하였다.

통계처리는 International Business Machines (IBM) personal computer와 Statistic Package for Social Science(SPSS)를 이용하여 Wilcoxon matched pairs signed-ranks test를 사용하였고 p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

실 험 결 과

1) 좌심실압과 대동맥압의 변화

좌심실압은 doxapram HCl 투여전 133.9 ± 11.8 mmHg에서 투여후 5분에 175.0 ± 18.5 mmHg, 15분에 160.0 ± 17.1 mmHg로 증가하였고 ($P < 0.001$, $P < 0.05$), 30분에는 148.2 ± 19.1 mmHg로 투여전과 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig. 1).

대동맥압에서 수축기압은 투여 후 5분, 15분에 좌심실압과 같은 추세로 증가하였으나 ($P < 0.001$, $P < 0.05$). 이완기압과 평균압은 5분의 증가폭이 적었고($P < 0.05$) 15분과 30분에는 수축기압과 같은 변화를 나타내었다(Table 1, Fig. 2).

2) 폐모세혈관쇄기압과 폐동맥압의 변화

폐모세혈관쇄기압은 doxapram HCl 투여 후 5분과 15분에 6.3 ± 2.9 mmHg와 5.8 ± 2.2 mmHg로 유의하게($P < 0.05$) 증가하였고 30분 후에는 차이가 없었다.

폐동맥압도 폐모세혈관쇄기압과 유사한 경향을 나타내어 5분과 15분에 유의하게 증가하였고($P < 0.05$, 5분 후 평균 폐동맥압 $P < 0.001$), 30분 후에는 투여전과 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig. 3, 4).

Table 1. Hemodynamic Changes After Administration of Doxapram Hydrochloride

\Time Parameter	Preadmini- stration	After 5 min	After 15 min	After 30 min
LVP(mmHg)	133.9 ± 11.8	$175.0 \pm 18.5^{**}$	$160.0 \pm 17.1^*$	148.2 ± 19.1
AP(mmHg)				
systolic	129.4 ± 12.7	$169 \pm 13.1^{**}$	$156.7 \pm 18.9^*$	137.8 ± 19.1
diastolic	99.3 ± 15.9	$120.7 \pm 13.1^*$	$114.7 \pm 14.8^*$	110.1 ± 11.4
mean	111.1 ± 15.7	$140.2 \pm 18.7^*$	$132.1 \pm 16.4^*$	124.8 ± 15.1
PCWP(mmHg)	4.0 ± 1.8	$6.3 \pm 2.9^*$	$5.8 \pm 2.2^*$	4.9 ± 2.1
PAP(mmHg)				
systolic	21.9 ± 4.5	$27.0 \pm 3.8^*$	$26.5 \pm 4.3^*$	25.9 ± 3.0
diastolic	7.0 ± 2.4	$11.3 \pm 4.1^*$	$10.8 \pm 4.5^*$	9.3 ± 4.2
mean	12.8 ± 2.6	$17.4 \pm 4.2^{**}$	$16.3 \pm 3.7^*$	14.2 ± 3.9
Cycle length (msec)	522.1 ± 101.3	$489.1 \pm 101.2^*$	503.6 ± 87.1	520.1 ± 40.2
BT(°C)	38.5 ± 1.1	38.5 ± 1.1	38.5 ± 1.2	38.5 ± 1.2
CO(L/min)	2.6 ± 0.9	—	3.0 ± 1.3	—
dP/dT(mmHg/sec)				
maximal	4382 ± 1275	$5233 \pm 1427^*$	$5166 \pm 2352^*$	5099 ± 2352
minimal	3470 ± 1294	$3848 \pm 1538^*$	3738 ± 1610	3690 ± 1540

Values are mean $\pm$ standard error

** $P < 0.001$, * $P < 0.05$

LVP(left ventricular pressure), AP(aortic pressure), PCWP(pulmonary capillary wedge pressure), PAP(pulmonary artery pressure), BT(body temperature), CO(cardiac output)

3) 심박수와 체온의 변화

심전도상 RR 간격이 doxapram HCl 투여전 502.1 ± 101.3 msec에 비해, 5분 후 489.1 ± 101.2 msec로 유의하게 감소하였으나($P < 0.05$), 15분 후와 30분 후에는 유의한 차이가 없었다.

체온은 doxapram HCl 투여 전 38.5 ± 1.1 도, 투여 후 5분에 38.5 ± 1.1 도, 15분에 38.5 ± 1.2 도, 30분에 38.5 ± 1.2 도로 유의한 변화가 없었다(Table 1, Fig. 5).

4) 심박출량의 변화

Doxapram HCl 투여 전 2.6 ± 0.9 L/min에서 투

Fig. 1. Changes of left ventricular pressure(LVP). Values are mean $\pm$ standard error(SE). ** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ compared to preadministration pressure

Fig. 2. Changes of aortic pressure(AP). Values are mean $\pm$ standard error(SE). ** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ compared to preadministration pressure

Fig. 3. Changes of pulmonary capillary wedge pressure(PCWP). Values are mean $\pm$ standard error(SE). * $P < 0.05$ compared to preadministration pressure

Fig. 4. Changes of pulmonary artery pressure(PAP). Values are mean $\pm$ standard error(SE). * $P < 0.05$ compared to preadministration pressure

Fig. 5. Changes of cycle length. Values are mean $\pm$ standard error(SE). * $P < 0.05$ compared to preadministration value

Fig. 6. Changes of maximal & minimal dP/dT.

Values are mean $\pm$ standard error (SE).

* $P < 0.05$ compared to preadministration value

여 후 15분에 $3.0 \pm 1.3 \text{ L/min}$ 으로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

5) 최대 및 최소 dP/dT치의 변화

최대 dP/dT치는 doxapram HCl 투여 전 $4382 \pm 1275 \text{ mmHg/sec}$ 에서 투여 후 5분에 $5233 \pm 1427 \text{ mmHg/sec}$, 15분에 $5166 \pm 2352 \text{ mmHg/sec}$ 로 증가하였고 ($P < 0.05$, $P < 0.05$) 30분 후에는 $5099 \pm 2352 \text{ mmHg/sec}$ 로 유의한 차이가 없었다.

최소 dP/dT치는 doxapram HCl 투여전에 $3470 \pm 1294 \text{ mmHg/sec}$ 에서 투여 후 5분에 $3848 \pm 1538 \text{ mmHg/sec}$ 로 증가하였으나 ($P < 0.05$), 15분 후와 30분 후에는 $3788 \pm 1610 \text{ mmHg/sec}$ 과 $3690 \pm 1540 \text{ mmHg/sec}$ 으로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1, Fig. 6).

고 안

조절 저혈압 마취는 1917년 Cushing이 처음 기술한 이래 수술중 출혈감소 및 수술 시야의 개선을 목적으로 성형외과, 이비인후과, 신경외과 영역의 수술 및 상악 안면 교정술등에서 많이 사용되고 있다¹¹⁾. 인위적으로 혈압을 낮추는 조절저혈압 마취 방법은 초기에는 체위변화, 양압폐환기 및 저혈량성 저혈압법이 많이 사용되었으나 trimethaphan 등의 신경절 차단제, halothane 등의 흡입마취제의 사용에 이어 최근

sodium nitroprusside(SNP)나 nitroglycerin(NTG) 등의 혈관확장제나 isoflurane과 같은 독성이 적은 흡입마취제가 사용되고 있다¹²⁻¹⁵⁾. 그러나 뇌의 저산소증, 신부전, 무뇨, 심부전, 각성지연과 저혈압의 지속등과 같은 합병증이 생길 수 있는데, 각성지연으로 인한 기도폐쇄와 부적절한 환기로 저산소혈증이 발생할 수 있으며, 저혈압의 지속으로 뇌, 심장, 신장, 간장등에 혈액 순환이 저하되어 조직 저산소증에 빠질 수 있다^{11,13)}. Todd등¹⁶⁾은 halothane 마취중 SNP와 NTG를 이용한 조절저혈압 마취후 회복시기에 심혈관계의 변화를 관찰한 결과 SNP를 투여한 경우 주입정지 직후 반동성 고혈압(rebound hypertension)이 일어나는 반면 NTG를 투여한 경우 주입 정지 2시간 후에 평균 동맥압과 심박출량이 정상치로 회복되었으나 폐동맥압은 계속 낮게 유지되었다고 보고하였다. 따라서 회복시기에 수액공급, 기도유지, 산소요법과 동시에 혈압유지 목적으로 소량의 dopamine, methoxamine과 ephedrine등의 혈압 상승제 투여가 권유되고 있으나, 급격한 혈압상승은 지혈효과를 방해하여 출혈될 위험이 있으므로 주의하여야 한다¹¹⁾. 조절 저혈압 마취의 금기증은 대뇌 혈전증, 당뇨병자, 경동맥 내막염 환자등이며 이 외에 심근 허혈과 고혈압 환자, 폐사강이 증가된 폐질환 환자와 노인환자등에서는 심기능 및 폐기능 검사를 실시하여 술전 환자 상태를 정확히 평가하여야 한다¹¹⁾.

Halogen화 흡입마취제중 isoflurane은 IMAC의 농도(1.12%)에서 동맥압을 25% 감소시키고 심박출량은 변화시키지 않으며 심박수는 전신혈관저항 감소로 인해 반사성 빈맥을 일으킨다¹⁷⁾. Graves등¹⁸⁾에 의하면 IMAC의 isoflurane은 일회 심박출량을 감소시키나 심박수를 증가시키므로 심박출량은 변화시키지 않고 전신혈관저항은 약간 감소시키며 중심정맥압은 유의하게 증가시키나 수축기압과 평균 동맥압은 통계적으로 유의한 변화를 일으키지 않는다고 하였다. Isoflurane은 저혈압 발현 시간 및 회복시간이 빠르고 대뇌 산소 소모량을 감소시키므로 대뇌 동맥류 결찰술등의 신경외과 수술을 위한 조절 저혈압 마취에 매우 유용하다¹⁴⁾. 그러나 고농도의 isoflurane 흡입에 의한 조절 저혈압 마취중 갑자기 대량 출혈이 발생하는 경우 심박출량이 감소하여 폐혈류량이 감소하므로 흡입마취제의 패내 배설이 늦어져 혈압 상승이 늦

어지는 반면 SNP와 NTG를 이용한 경우에는 비교적 빨리 혈압을 높일 수 있다¹⁹⁾.

Nitroglycerin(NTG)은 반감기가 짧고 임상적으로 독성 대사산물을 생성하지 않으며 말초 순환계의 혈관평활근에 직접 작용하여 주로 용량혈관(capacitance vessel)을 이완시키며¹³⁾ 정상적인 기능의 심장에는 직접적인 효과가 없다²⁰⁾. Casthely등²¹⁾은 nitroglycerin이 심박출량에 변화를 일으키지 않는다고 보고한 반면 몇몇 보고에서는 심박출량과 전신혈관저항을 감소시킨다고 보고하였다^{19,22)}.

Maktabi등¹⁹⁾은 NTG, SNP, 고농도의 isoflurane을 이용한 조절 저혈압 마취의 효과를 관찰한 결과 모든 군에서 전신혈관저항이 감소한 반면 cardiac index는 NTG와 고농도의 isoflurane 흡입군에서 SNP군에 비해 유의하게 감소하였다고 하였다.

Doxapram HCl(1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one hydrochloride)는 강력한 호흡촉진제로, 직접 호흡중추를 자극하거나 말초 경동맥이나 aortic body에 있는 화학수용체에 직접적인 자극에 의해 호흡 촉진작용을 나타내며 과용량 사용시, 뇌나 척수의 다른 부위도 흥분시키게 된다^{23,24)}.

Wang과 Hirsh²⁵⁾는 doxapram HCl 투여량에 따라 작용부위에 차이가 있어서 0.5mg/kg 이하의 용량에서는 말초 경동맥 화학수용체에 작용하는 반면 5mg/kg의 용량에서는 직접 중추신경계를 자극한다고 보고하였다.

Winnie등²⁶⁾은 수술 후 발생한 저산소혈증에 대한 doxapram HCl의 효과를 관찰한 결과, 폐환기량과 심박출량을 증가시킬 뿐만아니라 hypocapnic alkalosis에 의하여 폐혈류량을 증가시키므로 술 후 저산소혈증을 전환시킬 수 있다고 보고하였는데 본 연구에서도 폐동맥압이 유의하게 증가하였다.

Doxapram HCl의 용량은 0.5~1.0mg/kg/hr을 지속적 점적주입하는 것이 추천되며^{3,10,27)} 효과가 없는 경우에는 2.0~2.5mg/kg/hr로 증가시킬 수 있다²⁷⁾. 점적주입시의 부작용으로는 온감과 발한이 가장 흔하며 불안, 정신장애, 오심, 전율, 오한, 중등도의 빈맥과 고혈압등이 발생할 수 있으나^{12,22,28)}, 주로 용량과다인 경우에 나타나는데, 본 연구에서는 2mg/kg를 정주하여 혈압상승을 관찰하였다. 호흡을 촉진시키는 용량에 대한 경련 유발 용량은 1:70으로²⁹⁾ 안전범위

가 넓으며 뇌내압의 증가도 유발시키지 않는다¹⁾. Hayakawa등²⁷⁾에 의하면 doxapram HCl의 적정 혈중 농도는 5ug/ml 이하이고, 2.0~2.5mg/kg/hr 이상의 용량에서 부작용의 위험이 크다.

Gupta 및 Dundee³⁰⁾는 N₂O-O₂-halothane을 사용한 짧은 수술 후 doxapram HCl 1mg/kg의 투여는 혈압, 맥박 등 혈역동학적 변화없이 각성을 촉진하며 분시 호흡량을 증가시킨다고 보고하였고, 권 등³¹⁾도 morphine 마취 후 doxapram HCl 점적 주입으로 호흡 저하 전환시 맥박수와 혈압이 안정되었음을 보고하였다. Wasserman 및 Richardson⁸⁾은 개에서 doxapram HCl 점적 주입후 평균 동맥압과 평균 폐동맥압, 좌심실압은 증가하고 심박출량과 심박수는 변화가 없음을 보고하였는데 본 논문에서는 doxapram HCl 투여 전의 유도 저혈압 시기의 심박출량은 2.6±0.9 L/min에서 투여 후 15분에 3.0±1.3 L/min으로 증가하였으나 통계학적인 의미는 없었고 좌심실압, 대동맥압, 폐모세혈관폐기압과 폐동맥압, 심박수와 최대 및 최소 dP/dT 변화는 유의하게 증가하여 Wasserman 및 Richardson 등⁸⁾의 보고와 유사하였다. Wernette등⁹⁾의 보고에 의하면 말에서 doxapram HCl 0.275mg/kg, 0.55mg/kg와 1.1mg/kg를 각각 투여한 결과 심박수와 심박출량이 증가하며, 용량을 증가시키에 따라 심혈관계 자극의 강도와 지속시간이 모두 증가하지만 호흡계 자극 효과면에서는 강도는 증가하나 작용시간은 연장되지 않으므로 심혈관계 자극 효과가 더 오래 지속된다고 하였다. Doxapram HCl 0.5mg/kg 이하의 용량은 심혈관계 자극 효과를 나타내지 않으면서 호흡중추를 자극하는데³²⁾, 심혈관계 자극효과는 교감신경의 중추성 자극에 의하여 catecholamines이 분비되어 승압효과가 유발되는 것이다^{2,3)}.

결론적으로 isoflurane과 NTG를 이용한 조절 저혈압 마취 후 회복시기에 호흡촉진제인 doxapram HCl을 투여함으로써 일회호흡량 및 호흡수를 증가시키고 심혈관계 기능을 향진시켜 각성 지연, 부적절한 환기 및 조직 저산소증 등의 합병증을 예방할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

개에서 isoflurane-N₂O-O₂ (1MAC, FiO₂ 0.5) 마취 중 nitroglycerin(NTG) 정주에 의한 조절 저혈압 마취 후 doxapram HCl 투여 전과 투여 후 5분, 15분, 30분에 각각 좌심실압, 대동맥압, 폐모세혈관폐기압, 폐동맥압, 심박수, 심박출량과 최대 및 최소 dP/dT치를 측정하고 각 시간별로 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 좌심실압과 대동맥압은 doxapram HCl 투여후 5분에 현저히 증가하였고($P < 0.001$) 투여후 15분에도 증가되어 있으나($P < 0.001$, $P < 0.05$) 30분에는 투여전과 유의한 차이가 없었다.

2) 폐모세혈관폐기압과 폐동맥압은 doxapram HCl 투여후 5분, 15분에 유의하게 증가하였으며($P < 0.001$, $P < 0.05$) 30분에는 투여전과 유의한 차이가 없었다.

3) 심박수는 doxapram HCl 투여후 5분에 유의하게 증가하였으나($P < 0.05$) 15분과 30분에는 투여전과 유의한 차이가 없었다.

4) 심박출량과 체온은 doxapram HCl 투여후 5분, 15분, 30분 모두 투여전과 유의한 차이가 없었다.

5) 최대 dT/dT치는 doxapram HCl 투여후 5분과 15분에 증가하였고($P < 0.05$) 30분에는 투여전과 유의한 차이가 없었으며 최소 dP/dT치는 투여후 5분에 증가하였고($P < 0.05$) 15분과 30분에는 유의한 차이가 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Fisher B, Rodarte A: Use of doxapram to increase respirations without a concomitant increase in intracranial pressure. *Critical Care Medicine* 15: 1072, 1987
- 2) Hunt CE, Inwood RJ, Shannon DC: Respiratory and nonrespiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Res Dis* 119: 263, 1979
- 3) Vickers MD, Schnieden H, Wood-Smith FG: *Drugs in anesthetic practice*. 6th ed, Butterworth & Co(Publishers)Ltd, 1984, p 230
- 4) Burki NK: Ventilatory effects of doxapram in conscious human subjects. *Chest* 85: 600, 1984
- 5) Ramamurthy S, Steen SN, Winnie AP: Doxapram antagonism of meperidine induced respiratory depression. *Anesth Analg* 54: 352, 1975
- 6) Bamford OS, Dawes GS, Hanson MA, et al: The effect of doxapram on breathing, heart rate and blood pressure in fetal lambs. *Respiration Physiology* 66: 387, 1986
- 7) Barrington KJ, Finer NN, Peters KL, et al: Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediatr* 108: 124, 1986
- 8) Wasserman AJ, Richardson DW: Human cardiopulmonary effects of doxapram, a respiratory stimulant. *Clin Pharm Ther* 4: 321, 1962
- 9) Wernette KM, Hubbell JAE, Muir WW, et al: Doxapram, cardiopulmonary effects in the horse. *Am J Vet Res* 47: 1360, 1986
- 10) Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed, NY, Macmillan Publishing, 1985, p 585
- 11) Enderby GEH, Eckenhoff JE: *Hypotensive Anesthesia*. 1st ed, NY Churchill Livingstone, 1985, p 226
- 12) Moser KM, Luchsinger PC, Adamson JS, et al: Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. *New Engl J Med* 288: 428, 1973
- 13) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to anesthesia, the Principle of Safe Practice*. 7th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1988, p 380
- 14) Lam AM, Gelb AW: Cardiovascular effects of isoflurane induced hypotension for cerebral aneurysm surgery. *Anesth Analg* 62: 742, 1983
- 15) Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al: The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35: 8, 1971
- 16) Todd MM, Morris PJ, Moss J, et al: Hemodynamic consequences of abrupt withdrawal of nitroprusside or nitroglycerine following induced hypotension. *Anesth Analg* 61: 261, 1982
- 17) Jones RM: Clinical comparison of inhalation anesthetic agents. *Br J Anesth* 56: 57S, 1984
- 18) Graves CL, McDermott RW, Bidwai A: Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patients.

- Anesthesiology* 41: 486, 1974
- 19) Maktabi M, Sokoll M, Boarini D, et al: *Comparison of nitroprussid nitroglycerin and deep isoflurane anesthesia for Induced Hypotension. Neurosurgery* 119: 350, 1986
 - 20) Cottrell JE, Turndorf H: *Anesthesia and Neurosurgery. 2nd ed, St Louis, CV Mosby, 1986, p 418*
 - 21) Casthely PA, Lear S, Cottrell JE, et al: *Intrapulmonary shunting during induced hypotension. Anesth Analg* 61: 231, 1982
 - 22) Roy RC, Stullken EH: *Electroencephalographic evidence of arousal in dogs from halothane after doxapram, physostigmine, or naloxone. Anesthesiology* 55: 392, 1981
 - 23) Kato H, Buckey JP: *Possible site of the respiratory stimulant effect of doxapram hydrochloride. J Pharmacol Exp Ther* 144: 260, 1964
 - 24) Scott RM, Whitwam JG, Chakrabarti MK: *Evidence of a role for the peripheral chemoreceptors in the ventilatory response to doxapram in man. Br J Anesth* 49: 227, 1977
 - 25) Wang SC, Hirsh K: *Doxapram. Lancet* 2: 134, 1973
 - 26) Winnie AP, Gladish JT, Angel JJ: *Chemical respirogenesis I: reversal of postoperative hypoxemia with the "Pharmacologic Sigh". Anesth Analg* 50: 1043, 1971
 - 27) Hayakawa F, Hakamada S, Kuno K, et al: *Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity: desirable dosage and serum concentrations. J Pediatr* 109: 138, 1986
 - 28) Anderson R, Krogh K: *Postoperative analgesia combined with doxapram. Anesthesia* 31: 114, 1976
 - 29) Alpan G, Eyal F, Sagi E, et al: *Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. J Pediatr* 104: 634, 1984
 - 30) Gupta PK, Dundee JW: *Mastering of arousal after general anesthesia with doxapram hydrochloride. Br J Anesth* 45: 493, 1973
 - 31) 권태호, 임혜자, 신정순: *Doxapram의 morphine 마취 후 호흡저하 전환에 대한 호흡효과. 대한마취과학회지* 21: 914, 1988
 - 32) Hirsh K, Wang SC: *Selective respiratory stimulants action of doxapram compared to pentylenetetrazol. J Pharmacol Exp Ther* 183: 1, 1974