개에서 Sevoflurane 마취중에 Diltiazem 투여가 심혈관계 및 산소화에 미치는 영향

원자력병원 마취과, 서울대학교 의과대학 마취과학교실*

조 대 순 · 광 일 용*

= Abstract =

Effects of diltiazem on cardiovascular functions and
oxygenation during sevoflurane anesthesia in dogs

Dae Soon Cho, M.D. and Il Yong Kwak, M.D.

*Department of Anesthesiology, Korea Cancer Center Hospital
Department of Anesthesiology, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea**

Diltiazem was administered by two different dosages with 200 $\mu\text{g/kg}$ IV + 10 $\mu\text{g/kg/min}$ infusion, 400 $\mu\text{g/kg}$ IV + 20 $\mu\text{g/kg/min}$ infusion, in order to assess the interaction between sevoflurane and diltiazem on the cardiovascular function and oxygenation in dogs during inhalation of 1.0 MAC of sevoflurane.

Significant decrease in heart rates, mean arterial pressure, pulmonary vascular resistance, systemic vascular resistance, coronary perfusion pressure were observed. Subsequently rate pressure product, as a parameter of myocardial oxygen consumption, decreased with no significant changes of oxygen extraction ration in 1.0 MAC of sevoflurane anesthesia with the above dosages of diltiazem in dogs.

The author concludes that concomittent use of diltiazem in clinical doses induced tolerable hemodynamic depression and no untoward effects on oxygenation during maintenance of anesthesia with 1 MAC of sevoflurane. These combination would be safe for anesthetic cares in patient with ischemic heart diseases and coronary arterial diseases in which adequate oxygen supply in the heart is essentially necessary.

Key Words : Anesthetics, volatile: sevoflurane, calcium channel blocker: diltiazem, hemodynamics. oxygenation

서 론

할로젠화 흡입마취제와 칼슘 통로 차단제의 심혈

관계에 미치는 약리작용은 서로 유사하며, 이들 두 가지 약제를 동시에 투여하는 경우에는 서로간의 심혈관계 억제작용이 더욱 증가하여 나타날 수 있다^{1,2)}.

Sevoflurane(fluoromethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-[tri-fluoromethyl] ethyl ether)은 최근에 개발된 흡입마취제로서 다른 강력한 할로젠화 흡입마취제와 거의

*본 논문은 1989년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

비슷하게 심혈관계에 작용하는 것으로 알려져 있다³⁾. 그러나 sevoflurane은 다른 흡입마취제보다 많은 장점을 가지고 있다.

칼슘통로 차단제인 verapamil, nifedipine, diltiazem 등은 심근 산소요구량을 감소시킴으로써 협심증, 심근허혈 및 뇌허혈 등의 치료제로서 각광을 받게 되었고^{7,8,9)} 따라서 이러한 약제를 사용하는 환자가 수술 및 마취에 자주 접하게 됨은 필연적 사실이다. Diltiazem은 혈관 경련성 협심증에 좋은 효과를 보이나 항부정맥 효과는 그다지 뚜렷하지는 않으며^{7,10,11)} 심홍분전도기능에 현저한 억제효과가 있으며 isoflurane과 같이 사용한 경우에는 이 현상이 더욱 뚜렷하다.¹²⁾

이렇게 사용빈도가 증가하는 칼슘통로 차단제중 verapamil과 nifedipine은 in vivo, in vitro 및 임상실험을 통하여 폐혈관수축에 미치는 영향과 혈액학에 미치는 효과는 이미 국내외에 연구발표된 바 있으며^{13,14,15,16)} 현재 임상분야에서 사용되고 있는 halothane, enflurane이 각각 심혈관계 억제효과가 있는 verapamil, diltiazem과의 상호작용은 여러 학자에 의해 연구발표 되고 있다.^{1,17,18,19)}

그러나 사용빈도가 높아지는 diltiazem과 sevoflurane의 심혈관계에 미치는 상호작용에 대하여는 아직 연구된 바 없다.

최근 각종 심질환에서 칼슘통로 차단제를 사용하는 환자가 증가함에 따라 이들 환자가 수술 및 마취에 임하는 예가 빈번하게 되고, 또한 수술 및 마취도중 칼슘 통로차단제를 투여할 필요성이 증가하게 되어 이들의 개별적 혈액학적 효과, 조직의 산소화에 대한 효과, 각종 흡입마취제와의 상호작용을 이해할 필요성이 절실하게 되었다. 특히 언젠가는 우리나라에서도 보편화될 sevoflurane 마취제의 효과를 검토할 필요가 있게 되었다. 따라서 본 연구의 목적은 칼슘 통로차단제인 diltiazem과 흡입마취제인 sevoflurane과의 혈액학적 상호작용을 규명하며 이때 조직의 산소화에 미치는 영향을 관찰함으로써 마취과학 분야 및 안전마취 관리면에서 이용 가능성을 제시하는데 있다.

대상 및 방법

1) 동물의 준비

체중 14.5~17 kg의 한국산 개 8마리를 암수 구별 없이 선택 사용하였다. 실험동물은 실험실 환경에 충분히 적응시킨 후 8시간 금식하였고 마취전처치로 atropine 0.05 mg/kg을 마취유도 30분전에 근육주사하였다.

마취유도는 pentobarbital 20 mg/kg을 받은 일회에, 나머지 받은 5분간에 걸쳐 서서히 전지정맥에 주사하였고 이 전지정맥은 이후 수액로 사용하였다. 의식소실이 확인되면 내경이 7.5 mm인 기낭이 있는 기관내 튜브(Argyle, Sherwood, St. Louis U.S.A)를 기관내 삽관하고 양쪽 폐의 호흡음을 청진하여 튜브가 기관내에 알맞은 위치에 있음을 확인한 후 고정하였다. 삽관 후 마취용 인공호흡기(Ventimeter ventilator, Airshields, A Healthdyne Co., Hatboro, U.S.A)를 사용하여 일회호흡량을 15~20 ml/kg로 하고, 호기말 이산화탄소 분압($P_{ET}CO_2$)이 35~45 mmHg가 되도록 이산화탄소 분압측정기(SARA Cap plus, St. Louis, U.S.A)로 계속 측정하며 호흡수를 조절하였다. 지속적 동맥혈가스분석을 시행하여 대사성 산증이 있으면 sodium bicarbonate를 간헐적으로 주사하여 즉시 산-염기 상태가 정상으로 유지되도록 하였다. 실험동물의 보온을 위하여 항온대(Blanketrol, Subzero Products, Cincinnati, U.S.A)와 백열등을 사용하였고 은박지로 감싸주어 폐동맥내 체온이 38~39°C가 되도록 유지하였다. 전신흡입마취제투여 전까지의 마취유지는 pentobarbital 0.2 mg/kg/min로 정주하고 조절호흡을 위하여 근육이완은 vecuronium 0.1 mg/kg을 정주하였고, 수액공급은 Ringer's lactate 용액을 5 ml/kg/hr로 정주하였다.

2) Swan-Ganz 카테터의 거치

한쪽 고동맥(femoral artery)에 경피천자로 18G, Argyle Medicut(Sherwood Medical Ind., St. Louis, U.S.A)를 삽입거치하여 동맥압을 측정하고 이 동맥으로는 동맥혈가스분석을 위한 채혈로 사용하였

다. 반대편 고정맥(femoral vein)을 통하여 5F Swan-Ganz 카테터(American Edwards Lab, Santa Ana, U.S.A)를 압력파의 파형을 보면서 폐동맥에 거치하여 채운, 중심정맥압(central venous pressure : CVP), 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure : MPAP), 폐모세혈관 차단압(pulmonary capillary wedge pressure : PCWP) 및 심박출량(cardiac output : CO)을 측정하였으며 이 정맥로는 혼합 정맥혈의 가스분석을 위한 채혈로 사용하였다. 심박출량은 심박출량 측정기(Oximatrix 3, Abbott critical care system, North Chicago, U.S.A)를 사용하여 온도회색법으로 3회 측정하여 그 평균치를 택하였다.

3) 실험의 설계

본 연구의 전과정을 통하여 흡입산소의 농도는 질소와 산소의 혼합가스를 사용해 각각 50%가 되도록 하였고 흡입산소농도는 SARA Cap Plus를 이용하여 측정, 조절하였다. 혈액의 가스분석은 NOVA 분석기(NOVA Stat Profile 5, NOVA Biomedical, Waltham, U.S.A)를 사용하여 측정하였다.

위의 모든 처치가 끝나고 흡입산소농도 50%에서 조절호흡을 실시하여 심혈관계가 안정 되었다고 사료되는 30분 후 심박출량, 동맥압, 중심정맥압, 평균 폐동맥압, 폐모세혈관 차단압 등의 혈액학적 수치, 헤모글로빈치, 동맥혈 및 정맥혈의 가스분석치 및 심박수를 측정하여 이를 대조치(이하 control)로 하였다.

그후 개에서의 sevoflurane 1 MAC(minimal alveolar concentration)인 2.36%^(43,44)를 sevoflurane 기화기(アコマ氣化器 Mark II アコマ 醫科工業株式會社, アコマ, 日本)를 사용하여 30분간 흡입시킨 후 처음과 동일한 검사를 시행하여 이를 sevoflurane 1 MAC 단독투여의 관찰치(이하 sevo치)로 하였다. 그 후 sevoflurane 마취하에 diltiazem 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여 후 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 지속 정주하면서 (DL 실험) 10분, 20분, 30분에 동일한 검사를 시행하여 이를 DL 10, DL 20, DL 30치로 삼았다. Diltiazem 정주를 중단하고 diltiazem의 효과가 없어졌다고 사료되는 정주중단 30분 후에 다시 diltiazem 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여 후 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 지속 정주하면서 (DH 실험) 10

분, 20분, 30분에 동일한 검사를 시행하여 이를 DH 10, DH 20, DH 30치로 삼아 측정하였다.

4) 실험 관찰치의 계산 및 통계학적 검증

앞의 혈액학적 측정치 및 혈액 검사소견을 이용하여 아래 수치들을 추가로 계산하였는 바, 사용된 공식은 다음과 같다.

CPP(coronary perfusion pressure)

$$= \text{diastolic BP} - \text{PCWP}(\text{mmHg})$$

PPP(pulmonary perfusion pressure)

$$= \text{mean PAP} - \text{PCWP}(\text{mmHg})$$

RPP(rate pressure product)

$$= \text{systolic BP} \times \text{HR}(\text{mmHg} \cdot \text{beat}/\text{min})$$

AaDO₂(alveolar-arterial oxygen difference)

$$= P_{A}O_2 - P_{a}O_2$$

$$= (P_B - P_{H_2O}) \times F_iO_2 - 1.25 \times P_aCO_2 - P_aO_2(\text{mmHg})$$

CaO₂(arterial oxygen content)

$$= \text{Hb} \times 1.34 \times \text{SaO}_2 / 100 + \text{PO}_2 \times 0.0031(\text{ml}/\text{dl})$$

CvO₂(mixed venous oxygen content)

$$= \text{Hb} \times 1.34 \times \text{SvO}_2 / 100 + \text{PvO}_2 \times 0.0031(\text{ml}/\text{dl})$$

O₂ flux = CaO₂ × cardiac output × 10(ml/min)

VO₂(oxygen consumption)

$$= C_a - \bar{v}O_2 \times \text{cardiac output}(\text{ml}/\text{kg}, \text{min})$$

O₂ ER(oxygen extraction ratio) = VO₂ / O₂ flux

SVR(systemic vascular resistance)

$$= (\text{MAP} - \text{CVP}) \times 80 / \text{cardiac output}(\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5)$$

PVR(pulmonary vascular resistance)

$$= (\text{MPAP} - \text{PCWP}) \times 80 / \text{cardiac output}(\text{dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5)$$

본 실험의 모든 측정치 및 검사치는 mean ± SD (standard deviation)으로 표시하였다. 통계처리는 control치와 비교하여 sevoflurane에 의한 효과의 유의차검정은 비모수검정인 Wilcoxon signed rank test 와 paired t-test를 하였다. 그리고 diltiazem에 의한 효과는 sevoflurane치와 비교하여 DL 10, DL 20, DL 30, DH 10, DH 20, DH 30치를 반복측정분산분석(ANOVA for repeated measure)를 시행하여 시간에 따른 차이가 없음을 확인한 후 Duncan's multiple comparison test 및 paired t-test를 시행하여 각 측정치간의 유의차를 검정하였으며 이때 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

5) 실험에 사용된 중요한 용어와 약어

MAP=mean arterial pressure : 평균 동맥압
 SAP=systolic arterial pressure : 수축기 동맥압
 DAP=diastolic arterial pressure : 확장기 동맥압
 HR=heart rate : 심박수
 CO=cardiac output : 심 박출량
 CI=cardiac index : 심 계수
 SVR=systemic vascular resistance : 전신 혈관 저항
 PVR=pulmonary vascular resistance : 폐 혈관 저항
 MPAP=mean pulmonary arterial pressure :
 평균 폐 동맥압
 PCWP=pulmonary capillary wedge pressure :
 폐 모세혈관 차단압
 CVP=central venous pressure : 중심 정맥압
 CPP=coronary perfusion pressure : 관상동맥 관류압
 RPP=rate pressure product : 맥압 승치
 P_{aO_2} , P_{aO_2} , $P_{\bar{v}O_2}$ =alveolar, arterial and mixed venous

oxygen tension : 폐포, 동맥, 혼합 정맥혈 산소 반압
 S_aO_2 =arterial oxygen saturation : 동맥혈 산소 포화도
 $S_{\bar{v}O_2}$ =mixed venous oxygen saturation :
 혼합정맥혈 산소 포화도
 F_{iO_2} =fraction of inspired oxygen : 흡기의 산소 분율
 $\dot{V}O_2$ =oxygen consumption/min : 분당 산소 소모량
 $C_a-\bar{v}O_2$ =arterial-mixed venous oxygen content
 difference : 동맥-정맥혈 산소 함량차이
 ABGA=arterial blood gas analysis : 동맥혈 가스분석
 VBGA=venous blood gas analysis : 정맥혈 가스분석
 O_2ER =oxygen extraction ratio : 산소 추출율
 O_2 flux=산소 운반량

결 과

1) 혈액 pH 및 PO_2 , PCO_2 조건

전체 실험과정을 통하여 실험동물의 체온은 38~
 39℃의 정상체온을 유지하였으며 Table 1에서 보는

Table 1. Arterial and mixed venous blood gases during the period of control, sevoflurane(sevo), low dose(DL 10, 20, 30) and high dose(DH 10, 20, 30) of diltiazem at 10, 20 and 30 min.

	control	sevo	DL 10	DL 20	DL 30	DH 10	DH 20	DH 30
ARTERIAL BLOOD								
pH	7.38 ($\pm$)0.01	7.38 0.002	7.38 0.01	7.39 0.01	7.39 0.01	7.39 0.01	7.38 0.01	7.38 0.01
PCO_2 (mmHg)	40 ($\pm$)3	40 3	41 2	41 3	40 3	40 3	40 3	41 3
PO_2 (mmHg)	227 ($\pm$)10	227 10	233 12	233 19	238 18	235 24	238 22	239 24
$S_{\bar{v}O_2}$ (%)	99.8 ($\pm$)0.07	99.7 0.09	99.7 0.05	99.8 0.04	99.8 0.04	99.8 0.04	99.8 0.04	99.8 0.04
MIXED VENOUS BLOOD								
pH	7.35 ($\pm$)0.02	7.35 0.04	7.35 0.03	7.35 0.02	7.36 0.02	7.36 0.02	7.36 0.03	7.36 0.03
PCO_2 (mmHg)	43 ($\pm$)3	44 3	44 2	45 3	45 4	43 4	43 3	44 3
PO_2 (mmHg)	62 ($\pm$)6	63 9	64 9	62 8	62 7	67 11	60 7	61 7
SaO_2 (%)	90.1 ($\pm$)2.15	88.7 3.77	88.8 3.48	88.7 3.33	88.5 3.10	90.3 3.20	88.0 3.02	88.4 3.04

n=8

Values are mean $\pm$ SD

All the values are statistically not significant.

(sevo: sevoflurane, DL & DH 10, 20 & 30: low and high dose of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

바와 같이 동맥혈 및 혼합정맥혈의 가스분석소견상 유의한 변화는 없었고 pH는 7.35~7.40, PCO₂는 39~45 mmHg로 정상범위를 유지하면서 산-염기 상태의 평형을 이루어 이들이 측정에 미치는 영향을 배제할 수 있었다.

2) Sevoflurane에 의한 효과

(a) 혈액학적 효과: 각 경우별로 측정된 측정치를 Table 2, 3, 4에 표시하였다. 이들 중 혈액학적 측정치는 대조치에 비해 중심정맥압 9.3%, 폐모세혈관차단압이 7.8% 증가하였고 심박수는 8.4%, 심박출량 9.2%, 평균동맥압 18.3% 감소하였다. 계산된 혈액학적 측정치는 모두 감소하였는 바 전신혈관저항 7.6%, 폐혈관저항 12.9%, 맥압승치 7.2%, 폐혈관 관류압 20%, 관상동맥 관류압은 23.7% 정도 감소되었다.

(b) 산소화 효과: 산소화의 효과로는 산소추출률과 폐포동맥혈산소차이는 각각 10% 및 9.5% 증가하였고 분당산소 소모량과 분당산소 운반량은 각각

2.7% 및 10% 감소하여 산소화에 큰 영향을 주지 않고 있다.

3) Sevoflurane 마취도중 diltiazem에 의한 효과

(a) low dose diltiazem 투여시 혈액학적 효과: 각 경우별로 측정치 및 계산치를 Table 2, 4와 그 변화율을 Fig. 1, 3에 나타내었다. Diltiazem 투여한 직후인 DL 10치의 수축, 평균, 이완기 혈압은 모두 대조치에 비하여 각각 24%, 22%, 24% 감소되었고($p < 0.05$) sevoflurane치에 비하여는 큰 변화가 없었다. 중심정맥압, 폐모세혈관차단압, 평균폐동맥압, 심박출량 등은 모두 평균치만 대조치나 sevoflurane치에 비하여 약간 증가내지는 유지되었으며 통계학적 의미는 없었다. 맥압 승치(RPP)는 low dose diltiazem 투여하는 동안 대조치에 비해서 유의하게 감소하였고($p < 0.05$) sevoflurane치에 비해서는 9~12% 감소하였다. 관상동맥관류압도 DL 10, DL 20에서 대조치에 비해서 유의하게 29%, 29% 감소하였고($p <$

Table 2. Measured Hemodynamics during the period of control, sevoflurane(sevo), low dose(DL 10, 20, 30) and high dose(DH 10, 20, 30) of diltiazem at 10, 20 and 30 min.

	control	sevo	DL 10	DL 20	DL 30	DH 10	DH 20	DH 30
HR(beat/min)	158 ($\pm$)27	145 20	139 17	134 18	133 18	129 ^a 18	127 ^a 20	127 ^a 20
SAP (mmHg)	172 ($\pm$)38	137 26	131 ^a 26	131 ^a 25	133 ^a 26	130 ^a 26	129 ^a 24	132 ^a 23
MAP (mmHg)	122 ($\pm$)27	99 23	95 ^a 22	96 21	98 23	93 ^a 22	92 ^a 20	93 ^a 19
DAP (mmHg)	99 ($\pm$)24	79 20	75 ^a 20	76 20	78 21	73 ^a 21	73 ^a 18	73 ^a 18
CVP (mmHg)	9 ($\pm$)3	9 2	10 2	11 2	11 3	12 ^{ab} 3	11 3	12 ^{ab} 3
PCWP (mmHg)	12 ($\pm$)3	12 2	13 2	14 2	13 2	15 ^{abc} 1	14 ^{ab} 1	15 ^{abc} 1
MPAP (mmHg)	20 ($\pm$)4	19 3	20 3	19 2	20 3	20 3	20 3	21 3
CO (l/min)	2.8 ^d ($\pm$)0.4	2.6 ^d 0.4	2.9 0.5	2.7 ^d 0.5	2.6 ^d 0.4	3.4 ^{ab} 0.5	3.0 0.6	2.8 ^d 0.5

n=8

Values are mean $\pm$ SD

a, b, c & d, $p < 0.05$, compare with control, sevoflurane, DL 10 & DH 10.

(HR: heart rate, SAP, MAP & DAP: systolic, mean & diastolic arterial pressure, CVP: central venous pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, MPAP: mean pulmonary arterial pressure, CO: cardiac output, sevo: sevoflurane, DL & DH 10, 20 & 30: low and high dose of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

Table 3. Parameters for oxygenation during the period of control, sevoflurane(sevo), low dose(DL 10, 20, 30) and high dose(DH 10,20, 30) of diltiazem at 10, 20 and 30 min

	control	sevo	DL 10	DL 20	DL 30	DH 10	DH 20	DH 30
CaO ₂ (ml/dl)	14.6 (±)0.7	14.6 0.7	14.6 0.7	14.6 0.7	14.6 0.7	14.6 0.7	14.6 0.7	14.6 0.7
CvO ₂ (ml/dl)	12.7 (±)0.8	12.5 0.9	12.6 0.9	12.5 0.8	12.6 0.8	12.7 0.6	12.4 0.7	12.5 0.8
O ₂ flux(ml/min)	412 ^c (±)73	373 ^c 63	426 76	395 ^c 71	379 ^c 61	499 ^{ab} 80	443 92	407 ^c 80
VO ₂ (ml/min)	51.7 (±)8.3	50.3 8.6	58.1 13.1	54.7 10.1	52.1 16.3	62.0 16.8	63.6 ^{ab} 10.2	58.1 10.2
O ₂ ER	0.12 (±)0.02	0.14 0.04	0.49 0.03	0.14 0.03	0.14 0.05	0.12 0.03	0.15 0.03	0.15 0.03
AaDO ₂ (mmHg)	79 (±)7	87 23	71 13	73 19	68 19	72 26	68 23	66 25

n=8

Values are mean±SD

a, b, c & c; p<0.05, compare with control, sevoflurane & DH 10.

(CaO₂ and CvO₂: arterial & mixed venous oxygen content, VO₂: oxygen consumption, AaDO₂: alveolar-arterial oxygen difference, sevo: sevoflurane, DL & DH 10, 20 & 30: low and high dose of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

Table 4. Calculated Hemodynamics during the period of control, sevoflurane(sevo), low dose(DL 10, 20, 30)and high dose(DH 10, 20, 30) of diltiazem at 10, 20 and 30 min

	control	sevo	DL 10	DL 20	DL 30	DH 10	DH 20	DH 30
SVR(dyne. sec/cm ⁵)	3,273 (±)974	3,023 834	2,406 609	2,543 727	2,737 861	1,992 ^{ab} 713	2,210 ^a 686	2,407 688
PVR(dyne. sec/cm ⁵)	230 ^c (±)79	200 ^c 57	169 44	163 33	197 ^c 46	125 ^{ab} 52	149 ^a 46	180 ^c 43
CPP(mmHg)	87 (±)22	67 19	62 ^a 19	62 ^a 18	65 19	58 ^a 20	58 ^a 17	63 ^a 18
PPP(mmHg)	8.0 (±)2.5	6.4 1.7	6.3 1.9	5.5 ^a 1.3	6.4 1.6	5.4 ^a 2.1	5.6 ^a 1.6	6.3 1.6
RPP(mmHg. beat/min)	27,491 (±)8,755	19,949 4,770	18,122 ^a 4,055	17,888 ^a 4,113	17,888 ^a 4,375	16,878 ^a 4,436	16,571 ^a 4,831	16,866 ^a 4,765

n=8

Values are mean±SD

a, b & c; p<0.05, compare with control, sevoflurane & DH 10.

(SVR: systemic vascular resistance, PPP: pulmonary perfusion pressure, RPP: rate pressure product, sevo: sevoflurane, DL & DH 10, 20 & 30: low and high of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

0.05) sevoflurane치에 비해서는 3~7% 감소하였다.

(b) low dose diltiazem 투여시 산소화 효과: 각 경우별로 측정치 및 계산치를 Table 3과 그 변화율을 Fig. 2에 나타내었다. 동맥혈 및 혼합정맥혈의 산소

함량은 변화가 거의 없었다. 산소운반량(O₂ flux)과 산소추출율(O₂ ER), 분당 산소 소모량(VO₂)은 low dose diltiazem 투여시에 평균치만 약간 증가하였을 뿐, 대조치나 sevoflurane치에 비하여 통계학적 유의

Fig. 1. Changes of measured hemodynamics in diltiazem, compared with those of sevoflurane.
 *, **, p < 0.05, compared with sevoflurane, DL 10 & DH 10.
 (DL & DH 10, 20 & 30; low and high dose of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

Fig. 2. Changes of parameters for oxygenation by diltiazem compared with those of sevoflurane. AaDO₂ was decreased during diltiazem infusion.
 *, **, p < 0.05, compared with sevoflurane, DL 10 & DH 10.
 (DL & DH 10, 20 & 30; low and high dose of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

Fig. 3. Changes of calculated hemodynamics in diltiazem compared with those of sevoflurane.

*, **, p < 0.05, compared with sevoflurane, DL 10 & DH 10.

(DL & DH 10, 20 & 30; low and high dose of diltiazem at 10, 20 & 30 min, respectively)

성은 없었다.

(c) high dose diltiazem 투여시 혈액학적 효과: 각 경우별로 측정치 및 계산치를 Table 2, 4와 그 변화율을 Fig. 1, 3에 나타내었다. 심박수와 수축, 평균, 이완기 혈압은 high dose diltiazem 투여시에 대조치에 비하여 각각 18%, 24%, 24%, 26% 감소하였다($p < 0.05$). 중심정맥압도 대조치와 sevoflurane치에 비하여 DH 10 및 DH 30에서 각각 25%씩 증가하였다. 폐모세혈관차단압은 high dose diltiazem을 투여하는 동안 대조치와 sevoflurane치에 비하여 17~25% 증가하였다($p < 0.05$). 심 박출량은 high dose diltiazem 이 투여된 직후인 DH 10치가 대조치나 sevoflurane 치에 비하여 21%, 30% 증가하였다($p < 0.05$). 전신 혈관저항은 DH 10치는 대조치와 sevoflurane치에 비하여 39%, 34% 감소하였고 DH 20치는 대조치에 비하여 32% 감소하였다($p < 0.05$). 폐혈관저항도 DH 10 치는 대조치와 sevoflurane치에 비하여 46%, 37% 감소하였고 DH 20치도 대조치에 비하여 35% 감소하였다($p < 0.05$). 관상동맥관류압은 DH 10, DH 20, DH 30에서 각각 58, 58, 63 mmHg로서 대조치에 비하여

감소하였다($p < 0.05$). 맥압 승치는 diltiazem 투여하는 전과정 동안에 34~39% 감소하였다.

(d) high dose diltiazem 투여시 산소화 효과: 각 경우별로 측정치와 계산치를 Table 3과 그 변화율을 Fig. 2에 나타내었다. 동맥혈과 정맥혈의 산소합량은 변화가 거의 없었다. 산소운반량(O_2 flux)은 DH 10 치가 대조치에 비하여 21%, sevoflurane치에 비하여 34% 증가하였다. 분당 산소소모량은 모두 증가하였는데 특히 DH 20치는 대조치나 sevoflurane치에 비하여 23%, 25% 증가하였다($p < 0.05$). 산소추출율(O_2 ER)과 폐포-동맥혈 산소차이($AaDO_2$)의 변화는 없었다.

고 찰

Sevoflurane은 1972년에 개발된 휘발성 흡입마취제로서⁵⁾ 교감신경계 자극효과가 없어 심혈관계 억제를 일으켜 용량에 비례하여 동맥압, 심박수 및 심박출량의 감소를 일으킨다고 한다²⁰⁾. 또 비폭발성, 비가연성이며 기본 좋은 냄새와 혈액에 대한 용해도(blood : gas partition coefficient)가 다른 할로젠화

마취제보다 월등히 낮은 0.6으로서 마취유도와 회복이 대단히 빠르며 epinephrine에 의한 부정맥의 발생빈도가 다른 마취제에 비하여 적고, 유기불소(F) 이온의 생성율이 낮아 신조직에 독성을 야기하지 않는 등의 장점이 있어 안전한 마취제로 주목받고^{34,5,21)} 있으나 국내에서는 보편화 되지 못한 실정이다. Sevoflurane은 다른 흡입마취제보다는 내장순환(splanchnic circulation)에서 혈관확장을 덜 일으키고 간에서 약하지만 대사억제작용이 있으므로 내장순환시 산소의 소비를 줄여 간기능을 보전할 수 있다고 한다²¹⁾. Sevoflurane이 심혈관계에 미치는 영향을 보면 수축기 및 이완기 동맥압, 심박수, 심박출지수, 전신 혈류저항 등은 감소시키고 stroke volume index와 좌심방 수축말기압은 변화가 없고 중심정맥압은 약 5% 증가시키는 것으로, 또 심근의 산소소모율(MVO₂)과 산소추출율을 감소시키며 관상혈관저항과 혈류량을 감소시키는 것으로 알려져 있다²⁰⁾.

한편 칼슘 통로 차단제는 Lindner(1960)²²⁾와 Haas와 Hartfelder(1962)²³⁾가 verapamil이 관상동맥확장제로서 음성변역 및 변시작용(negative inotropic and chronotropic effect)이 있음을 보고한 것을 기초로 Fleckenstein(1967)²⁴⁾이 이들 약제의 작용 기전은 세포막을 통한 칼슘 이동의 억제에 기인한 'excitation-contraction coupling'의 억제라고 하면서 이러한 약제를 총칭하여 '칼슘길항제(calcium antagonist)'라 명명하였다. 이들은 1980년대에 들어 심혈관계에 사용되는 약제들중 가장 보편화된 약제가 되었다²⁵⁾.

이러한 약제중 임상에서 가장 흔히 사용되는 약제로는 verapamil, nifedipine 그리고 diltiazem이 있으며 이 약제들은 각각 뚜렷한 약리학 및 전기생리학적 특징을 갖고 있다^{6,7,27,28)}. 이들은 또한 임상적으로 협심증, 상심실성 부정맥, 좌심실 부전증, 급성심근경색증, 고혈압, 폐동맥고혈압 등 각종 심혈관계질환을 갖고 있는 환자에게 사용됨은 물론 마취과 영역에서 유도저혈압마취에 사용되기도 한다^{7,9,29)}. 그중에서 diltiazem은 부정맥 치료^{30,31,32)}와 관상동맥경련(coronary vasospasm)이나 협심증의 치료^{33,34)}에 효과적인 약제로 알려져 있다. Diltiazem의 약 역동학적(pharmacokinetics) 연구^{35,36)}에 의하면 diltiazem은 two component open model로 정의되는 biexponential

pattern을 보이며 first order kinetics를 보인다. 그래서 초기에는 volume of distribution은 7, 5 L이지만 최종적으로는 40 L를 보여 조직내로 빠르게 넓게 퍼지는 약제이다. 이론상 diltiazem의 조직내 농도의 최고조에 달하는 시간은 정주 후 11분으로 알려져 있다. 또 distribution half life는 0.41시간이고 elimination half life는 2.24시간으로 짧은 반감기를 가지고 있다.

본 연구에 사용한 diltiazem의 용량(200 µg/kg/min 지속정주)은 Kapur 등의 연구들^{12,19,37)}에서 사용한 양에 비하여 DL군은 지속정주량만 2배 증가시켰으며 DH군에서는 최초 주사량 및 지속정주량을 임상적 용량의 2배를 투여하여 그 변화를 관찰하였다.

Kapur 등의 연구에 의하면 DL군의 혈장농도는 100~200 ng/ml로서 임상적인 치료 범위내에 있었다. 또한 이 범위내에서 diltiazem이 개의 심장에 전형적인 약리역동학적(pharmacodynamic effect) 효과를 일으키는 것으로 알려져 있다^{19,38)}. 역시 Kapur 등의 실험에 의하면 bolus 정주 후 각기 유지용량을 투여하여 20분 후에는 평형상태(steady state)를 이루는 것을 알 수 있다. 따라서 본 실험에 사용된 용량은 bolus 정주후 10분 후에 최고의 효과를 이룰 것이며, 천천히 감소하여 20분과 30분 후에는 각기 혈장농도가 일정수준에 도달하여 평형을 유지할 것이고 이때의 혈장농도는 30분에 DL 군에서 148 ng/ml, DH 군에서 379 ng/ml로 유지되어 DL 군에서 일반적인 치료용량내에 있음을 알 수 있고 DH 군에서는 그 두배의 용량에 해당함을 알 수 있다. 이러한 약 역동학적인 것을 배경으로 diltiazem과 sevoflurane의 상호관계를 보면 diltiazem은 in vitro에서 직접적으로 심근의 수축력을 억제시키고 용량에 비례하여 심의 동방결절(SA node)을 억제하며 심박수를 감소시킨다고 하나⁷⁾ in vivo에서 diltiazem의 작용은 혈압강하에 수반된 교감신경계의 반사작용으로 심의 동방결절에 대한 억제작용이 변화되어 심박수의 변화는 적거나 심지어는 증가할 수도 있지만^{14,39,40)} 임상¹¹⁾ 및 동물실험^{17,26)} 결과 diltiazem이 심박수에 미치는 영향은 오히려 감소시키는 방향으로 작용하며 이러한 이유로 산소소모량의 감소가 절실히 요구되는 허혈성 심질환에 아주 적합하다고

알려져 있다. 김 등⁴¹⁾의 연구에 의하면 diltiazem 단독 투여에 의해서는 평균동맥압, 전심혈관저항, 관상동맥 관류압 및 맥압 승치의 감소를 초래하는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 심박수는 대조치에 비하여 sevoflurane 흡입마취제를 투여하였을 때 8% 감소하였고 sevoflurane치에 비하여 DL치에서 4~8%, DH치에서 10~12% 감소하였는데 이는 심박수를 감소시켜야 할 경우 sevoflurane 마취중 diltiazem 투여는 좋은 방법임을 나타내고 있다.

혈압은 수축기, 평균, 이완기 모두 대조치에 비하여 감소하였는데 평균혈압은 sevoflurane 마취 후 18~20% 정도 감소하였다. 이는 Holaday 등⁴⁾이 발표한 18% 감소와 비슷한 소견으로 사료된다. 또한 diltiazem 투여 후에는 혈압이 sevoflurane치에 비하여 평균혈압이 3~7% 감소를 나타내고 있는 바 이는 sevoflurane 마취중에 diltiazem을 사용하여도 안전하다는 것을 나타내는 것으로 사료된다.

중심정맥압은 대조치와 비교하여 모든 경우에서 증가하였고 특히 DH 10치와 DH 30치는 통계적으로 유의하게 증가하였다. 다른 연구^{20,41,42)}에서는 sevoflurane치에서 약 5% 증가, diltiazem 단독투여에 12.5% 감소, diltiazem과 halothane 혼합 투여 때에 12.5% 증가, sevoflurane과 nicardipine 혼합투여군에서 10%증가 등으로 나왔으나 본 연구에서는 대조치에 비하여 sevoflurane치에서 9%, sevoflurane치에 비하여 DL 10치에서 7.4%, DH 10과 DH 30치에서 각각 23%, 27% 증가하였는데 이는 sevoflurane과 diltiazem의 심근억제작용이 축적되어 preload가 증가되어서 생긴 결과라고 생각된다. 그러나 임상에서 쓰이는 용량(DL 10치)에서의 심근억제는 임상적으로 큰 문제되지 않으리라 사료된다.

폐모세혈관차단압(PCWP) 역시 같은 이유로 중심정맥압과 비슷한 양상을 보이고 있다. 평균 폐동맥압(MPAP)은 본 연구에서 sevoflurane치에서 대조치와 비교하여 4% 감소하였고 sevoflurane치에 비하여 DL 10치에서 3.1%, DH 10치에서 6.3% 증가하였는데 이는 diltiazem 단독투여에서 22.2% 증가⁴¹⁾한 심근억제효과와 폐혈관저항이 감소한 결과로 생각된다. 심박출량은 sevoflurane 흡입시 9% 감소하여 다

른 연구²⁰⁾와 같은 결과이고 diltiazem 투여 직후에만 증가하였다가 그후 시간 경과에 따라 정상으로 회복 되었는데 이는 김 등⁴¹⁾이 연구한 diltiazem 단독 투여시 심박출량이 증가한 것과 합치하는 것으로 사료되며 그 이유는 sevoflurane의 심억제효과보다 diltiazem의 말초혈관 이완효과가 더 크기 때문인 것으로 사료되며 아울러 심박출량저하시 sevoflurane과 diltiazem은 안전하게 동시에 투여할 수 있다 하겠다.

diltiazem은 관상동맥 이완효과가 다른 어떤 칼슘 통로차단제보다 강하며⁴⁵⁾ 본 연구에서도 sevoflurane이 관상동맥혈류압을 감소시킨 바, 이것은 diltiazem과 sevoflurane의 상호작용에 의하여 이완기 혈압이 감소하였지만 산소요구량의 척도가 되는 맥압 승치의 감소의 폭이 더 큼으로 심근의 산소화는 잘 유지되고 이러한 이유로 인하여 diltiazem과 sevoflurane은 관상동맥질환이나 허혈성 심질환에 아주 적합한 약제라고 볼 수 있다.

조직의 산소화 효과는 폐포-동맥혈 산소분압차이에서 sevoflurane치에서 대조치에 비하여 10% 증가하였다가 diltiazem 투여 후 감소하였다. 이는 동맥혈과 정맥혈의 산소합량의 변화가 거의 없는 상태에서 환기/관류불균형(ventilation/perfusion mismatch)의 호전에 의한 결과로 사료된다. 분당 산소 소모량($\dot{V}O_2$)과 산소운반량(O_2 flux)은 비슷한 양상을 보이는데 diltiazem 투여시에는 증가하였다가 그후 시간경과에 따라 감소하고 있다.

본 연구에서 분당 산소운반량(O_2 flux)의 증가는 동맥혈 산소합량(CaO_2)이 변화하지 않은 것으로 보아 심박출량의 증가에 의한 결과로 보이고 분당 산소 소모량($\dot{V}O_2$) 역시 산소운반량(O_2 flux)에 비례하여 증가하므로 임상적 용량인 DL 10에서 O_2 ER은 아무런 변화를 초래하지 않았으며 이는 심근 산소화 유지가 잘 되고 있음을 의미하는 것으로 사료된다. DH 10군에서는 산소추출율이 감소하였는데 Flaim 등⁴⁶⁾은 이유는 모르지만 가설로 diltiazem이 sodium-potassium pump를 자극하여 산소의 소모를 증가시킨다 하였는데 본 실험 역시 비슷한 결과로 사료된다.

Kates 등¹⁷⁾은 diltiazem의 주된 약리작용을 관상동맥의 확장과 그 보다 정도는 약하지만 말초혈관의

확장, 그리고 음성변시작용(negative chronotropic effect)이라 하였다. 본 실험에서도 sevoflurane과 diltiazem를 같이 투여할 때 전신혈관저항은 대조군에 비하여 DL 군에서 27%, DH 군에서 39% 감소하였고 그 후 시간경과에 따라 회복되었으며 폐혈관저항도 DH 군에서 38% 감소하였고 그 후 시간경과에 따라 회복되었으며 폐혈관저항도 DL 군에서 26%, DH 군에서 46% 감소되었다가 회복되었다. 관상동맥관류압도 DL 군에서 29%, DH 군에서 33% 감소하여 diltiazem의 농도 증가에 따라 감소되었다. 그러나 심장의 산소요구량의 척도가 되는 맥압 승치(RPP)는 sevoflurane 마취도중 diltiazem 투여에 의하여 현저히 감소되었는데 혈압과 심박수의 안전한 범위내의 감소, 심박출량의 증가, 조직의 산소화의 유지 등으로 미루어 이 두 약제의 동시 투여는 안전한 마취방법이라 생각된다.

결 론

한국산 개 8마리를 사용해 1 MAC(2.36 vol %)의 sevoflurane 마취 하에서 diltiazem를 소량 지속 정주(DL군 : 200 $\mu\text{g/kg}$ IV bolus + 10 $\mu\text{g/kg/min}$ infusion)와 다량 지속 정주(DH군 : 400 $\mu\text{g/kg}$ IV bolus + 20 $\mu\text{g/kg/min}$ infusion)하여 시간에 따른 심폐혈역학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 혈역학적 변화

Sevoflurane 마취시 대조치에 비하여 심박수 8.4%, 평균동맥압 18.3%, 평균폐동맥압 15.4%, 심박출량 9.2%, 전신혈관저항 7.6%, 폐혈관저항 12.9%, 관상동맥 관류압 23.7%, 폐혈관 관류압 20% 그리고 맥압 승치는 7.2% 감소하였고 폐모세혈관 차단압은 7.8%, 중심정맥압은 9.3%로 약간 증가하였다. 이는 sevoflurane이 좌우 심실을 공히 다소 억제함을 나타내는 현상이라 하겠다.

diltiazem 투여 후 sevoflurane 마취시에 비해 DL 10과 DH 10에서 각각 전신혈관저항 20.4%, 34.1%, 폐혈관저항 15.6%, 37.5%, 관상동맥관류압 6.8%, 12.2%, 폐혈관관류압 1.6%, 15.7% 그리고 맥압 승치는 9.2%, 15.4%로 유의하게 감소하였으나, 심박출량

은 14.4%, 33.5% 증가하였고 그 후 시간이 지남에 따라 회복되었다. 이는 diltiazem 정주의 혈역학적 효과는 정주 후 10분내에 가장 현저하며 유의한 변화라 하겠다.

2) 산소화 정도

폐포-동맥혈 산소분압 차이는 sevoflurane 마취시 약간 증가하였으나 diltiazem 투여후 감소하였다. 분당 산소 운반량과 산소 소모량은 diltiazem 투여시 증가하였다가 회복되었다. 산소 추출율은 DH 10치에서만 감소하였다.

이상의 모든 연구결과를 종합하면 sevoflurane 마취도중 diltiazem의 투여는 동맥혈 가스분석치의 정상범위유지와 함께 산소 소모량의 정도를 나타내는 각종 지표의 감소와 함께 조직의 산소이용면에서 상당히 유익하게 작용한다고 하겠으며 이 두가지 약제의 혼용은 임상적으로 허혈성 심질환의 관상동맥우회술등 심근의 산소화가 절실히 요구되는 질환의 마취관리에 원만한 방법이 될 수 있다고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Priebe HJ, Scarvan K. Cardiovascular and electrophysiologic interactions between diltiazem and isoflurane in the dog. *Anesthesiol* 1987; 66: 114-121.
- 2) Iwatsuki N, Katoh M, Ono K, et al. Antiarrhythmic effects of ailtiazem during halothane anesthesia in dogs and in humans. *Anesthesiol* 1989; 64: 964-971.
- 3) Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2d, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 316-324.
- 4) Holaday DA, Smith ER. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiol* 1981; 54: 100-106.
- 5) Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, et al. Sevoflurane: A new inhalational anesthetic agent.

- Anesth Analg* 1975; 54: 758-766.
- 6) Braunwald E. Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *New Engl J Med* 1982; 307: 1618-1627.
 - 7) Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonist: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Amer J Cardiol* 1980; 46: 1047-1058.
 - 8) Rahwan RG, Faust MM, Witiak. Pharmacological evaluation of new calcium channel antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201: 126-137.
 - 9) Reves JG, Kissin I, Lell WA, et al. Calcium entry blockers: Uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiol* 1982; 57: 504-518.
 - 10) Leonard RG, Talbert RL. Calcium channel blocking agents. *Clin Pharm* 1982; 1: 17-33.
 - 11) Kenny J, Daly K, Bergman G, et al. Beneficial effects of diltiazem in coronary artery disease. *Br Heart J* 1984; 52: 53-59.
 - 12) Kapur PA, Campos JH, Buchea OC. Plasma diltiazem levels, cardiovascular function, and coronary hemodynamics during enflurane anesthesia in the dog. *Anesth analg* 1986; 65: 918-924.
 - 13) 김성덕. 흰쥐에서 저산소성 폐혈관수축을 억제시키는 diltiazem의 ED50. *인간과학* 1985; 9: 644-650.
 - 14) 김성덕, 김종성, 김광우. Effects of calcium channel blockers on coardiopulmonary hemodynamics. *대한마취과학회지* 1986; 19: 348-356.
 - 15) Schultz-Sasse U, Hess W, Narkshies-Hornung A, et al. Combined effects of halothane anesthesia and verapamil on systemic hemodynamic and left ventricular contractility in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 1984; 63: 791-798.
 - 16) McMurphy IF, Davidson AB, Reeves JT, et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium channel antagonist in isolated rat lung. *Circ Res* 1976; 38: 99-104.
 - 17) Kates RA, Zaggy AP, Norfleet EA, et al. Comparative cardiovascular effects of verapamil, nifedipine, and diltiazem during halothane anesthesia in swine. *Anesthesiol* 1984; 61: 10-18.
 - 18) Kapur PA, Bloor BC, Flacke WE, et al. Comparion of cardiovascular responses to verapamil during enflurane, isoflurane, or halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiol* 1984; 61: 156-160.
 - 19) Kapur PA, Campos JH, Tippet SE. Influence of diltiazem on cardiovascular function and coronary hemodynamics during isoflurane anesthesia in the dog: correlation with plasma diltiazem levels. *Anst Analg* 1986; 65: 81-87.
 - 20) Akazawa S, Shimizu R, Kasuda H, et al. Effect of sevoflurane on cardiovascular dynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *Jpn J Anesth* 1988; 2: 227-241.
 - 21) Fujita Y, Kimura K, Hamada H, et al. Comparative effects of Halothane, isoflurane, and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle. *Anesthesiol* 1991; 75: 313-318.
 - 22) Lindner E. Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin, eine neue substanz mit coronargefäßerweiternder wirkung. *Arzneim Forsch* 1960; 10: 569-73.
 - 23) Haas H, Härtfelder G, α -isopropyl- α -[(N-methyl-n-homoveratryl)- α -aminopropyl]-3, 4-dimethoxyphenylacetonitril, eine substanz mit koronargefäesserweiternden degenschaften. *Arzneim Forsch* 1962; 12: 549, Cited from Gilman AG, Goodman IS, Rall TW, et al. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed, New York, McMillan publishing Co. 1985; 816-821.
 - 24) Fleckenstein JA, Kambermeiner H, Doring H, et al. Zum Wirkungs-Mechanismus neuartiger koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoffeinsparenden. *Myokard-Effekten, Prenylamin*

- und Iproveratril. *Z kreislaufforsch*, 1967; 56: 716-744, 839-853, Cited from Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed, New York, McMillan publishing Co. 1985; 816-821.
- 25) Chelly JE, Rogers K, Hysing ES, et al. *Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. I Verapamil and halothane*. *Anesthesiol* 1986; 64: 500-567.
- 26) Hysing ES, Chelly JE, Doursout M, et al. *Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically implanted dogs III. Nicardipine and isoflurane*. *Anesthesiol* 1986; 65: 385-391.
- 27) Mangiardi LM, Hariman RJ, McAllister RG, et al. *Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil. Correlation with plasma drug concentrations*. *Circulation* 1978; 57: 366-372.
- 28) Singh RN, Hecht HS, Nademanee K, et al. *Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow channel blocking drugs*. *Prog Cardiovas Dis* 1982; 25: 103-132.
- 29) Broadbent MP, Swan PC, Jones RM. *Interaction between diltiazem and isoflurane. An investigation in isolated guinea pig atria* *Br J Anesth* 1985; 57: 1018-1021.
- 30) Clusin WT, Bristow MR, Baim DS, et al. *The effects of diltiazem and reduced ionized calcium on ischemic ventricular fibrillation in the dog*. *Circ Res* 1982; 50: 518-526.
- 31) Rozanski JJ, Zaman L, Castellanos A. *Electrophysiologic effects of diltiazem hydrochloride on supraventricular tachycardia*. *Am J Cardiol* 1982; 49: 621-628.
- 32) Rowland E, McKenna WJ, Gulker H, et al. *The comparative effects of diltiazem on atrioventricular conduction and atrioventricular reentry tachycardia* *Circ Res* 1983; 52(suppl 1): 1163-1168.
- 33) Strauss WE, McIntyre KM, Parisi AF, et al. *Safety and efficacy of diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris*. *AMJ Cardiol* 1982; 49: 560-566.
- 34) Rosenthal SJ, Lamb IH, Schroeder JS, et al. *Long term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary A. spasm*. *Circ Res* 1983; 52(suppl 1): 1153-1157.
- 35) Piepho RW, Bloedow DC, Racz JP, et al. *Pharmacokinetics of diltiazem in selected animal species and human beings*. *Am J Cardiol* 1982; 49: 525-528.
- 36) Zelis RF, Kinny EL. *The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American man*. *Am J Cardiol* 1982; 49: 529-532.
- 37) Kapur PA, Grogan DL, Fournier DJ. *Cardiovascular interactions of lidocaine with verapamil or diltiazem in the dog*. *Anesthesiol* 1988; 68: 79-85.
- 38) Kapur PA, Matarazzo DM, Fung DM, et al. *The cardiovascular and adrenergic actions of verapamil or diltiazem in combination with propranolol during halothane anesthesia in the dog*. *Anesthesiol* 1987; 66: 122-129.
- 39) Millad RW, Grupp G, Grupp IL, et al. *Chronotropic, inotropic and vasodilator actions of diltiazem, nifedipine and verapamil. A comparative study of physiological responses and membrane receptor activity*. *Circ Res* 1983; 52(Suppl): 129-139.
- 40) Nakaya H, Schwartz A, Millard RW. *Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel blocking agents in conscious dogs. Diltiazem, verapamil and nifedipine compared*. *Circ Res* 1983; 52: 302-309.
- 41) 김종덕, 김성덕. 개에서 diltiazem 지속정주시 halothane 마취가 혈액학 및 산소운반능에 미치는 영향. 대한마취과학회지. 1988; 21: 872-881.
- 42) Naofumi I, Atsushi K, Yoshihisa K, et al. *Cardiovascular interaction between sevoflurane*

- and nicardipine in open chest dogs. Jpn J Anesth* 1988; 2: 146-153.
- 43) 風間副榮, 今村寧, 由良正幸. 新しい吸入麻酔薬 Sevoflurane と Halothane, isoflurane との比較 Mac, 導入時間. *臨床薬理* 1985; 16: 271-272.
- 44) Soma LR, Tierney WJ, Satoh N. Sevoflurane anesthesia in the monkey: The effects of multiples of MAC. *Hiroshima J Anesthesia* 1988; 24: 3-14.
- 45) Milad RW, Lathrop OA, Grupp G, Ashraf M, et al. Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents. Potential mechanism. *Am J Cardiol* 1982; 49: 499-506.
- 46) Flaim SF, Zelis RF. Regional distribution of cardiac output in conscious rats at rest and during exercise: Effects of diltiazem. *Chest* 1980; 78(suppl): 187-192.
-