용량에 따른 Clonidine 경구투여가 심혈관계 및 진정정도에 미치는 영향

울산 동강병원 마취과

박병순·정종철·김정호·강훈수·박태인

=Abstract=

A Dose-Response Effects of Oral Clonidine on Cardiovascular System and Sedative Action

Byeoung Soon Park, M.D., Jong Cheol Jeong, M.D., Jeong Ho Kim, M.D.,
Hoon Soo Kang, M.D. and Tae In Park, M.D.

Department of Anesthesiology, Dongkang Hospital, Ulsan, Korea

Clonidine, an α_2 -agonist, has been shown to be effective as preanesthetic medication in adults.

To evaluate the effects of clonidine on the sedation and cardiovascular changes induced by intubation, we administered clonidine (2.0–2.5g/kg, 4.5–5.0g/kg, peros) 90–120min before induction of anesthesia.

We measured heart rate, systolic pressure and diastolic pressure before premedication, before induction, after intubation and 5, 10, 15, 20 and 30 min after intubation and evaluated sedative action before induction.

The results are as follows:

- 1) Before intubation heart rate decreased significantly in both clonidine groups compared with diazepam group ($P < 0.05$).
- 2) Before intubation clonidine 4.5–5.0g/kg group produced a significant reduction in systolic pressure compared with diazepam group ($P < 0.05$).
- 3) After intubation systolic and diastolic blood pressure increased in all group but the increasing rate was significantly less than in clonidine 4.5–5.0g/kg group ($P < 0.05$).
- 4) After intubation the increase in heart rate in both clonidine groups were significantly less than in diazepam group ($P < 0.005$).
- 5) Sedative actions were not significantly different in all groups.

Key Words : Oral clonidine, Sedation, Cardiovascular system, Intubation

서 론

마취전투약의 목적으로 진정과 불안 완화는 필수적인데 이러한 목적의 사용에 α_2 agonist인 clonidine은 적합한 약제이다^{1,2)}. 이와 아울러 clonidine의 마취전 투약제로서의 또 다른 장점은 혈중 catecholamine치를 감소시켜 마취제의 요구량(MAC)을 감소시키고, 기관내 삽관시 발생하는 심혈관계 항진 효과를 둔화시킬 뿐 아니라 수술중 혈압과 심박수의 심한 변화를 예방할 수 있다고 보고되었다³⁻⁷⁾.

기관내 삽관이나 수술조작 등으로 인한 스트레스 반응으로 분비되는 catecholamine은 마취관리에서 특히 중요한 심·폐·혈관계 합병증을 만든다⁸⁾. 근래 이 점을 극복하기 위한 여러 가지 연구가 시도되어 왔으며, 이 중 한 가지가 적절한 마취전투약이다. 특히 마취유도시 혈액학적 안정을 유지하는 것은 수술성공에 많은 영향을 미치게 된다.

마취전투약제로서 clonidine의 용량은 5g/kg이라고 잘 알려졌으나 Filos 등⁹⁾은 노인환자에게 clonidine 2.0-2.5g/kg 투여로 혈압 하강과 심박수 감소 그리고 만족할 만한 진정효과를 얻었다고 보고했다.

이에 저자는 기관내 삽관에 의한 혈압 및 심박수 증가를 억제할 목적과 환자의 진정정도를 평가하기 위해 마취전투약으로 α_2 agonist인 clonidine을 2.0-2.5g/kg, 4.5-5.0g/kg 그리고 대조군으로 diazepam을 0.2mg/kg 용량으로 경구투여해서 심혈관계 변화와 진정정도를 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

울산 동강병원에서 계획수술이 예정된 환자 중 미국 마취과 학회 신체상태 분류 1 혹은 2급에 속하는 환자로서, 심혈관계에 영향을 미치는 약제의 사용이 없는 60명을 대상으로 하였다. 연령 분포는 25-59세, 체중은 43-85kg이었다(Table 1). 심전도상 허혈성 변화나 심근 경색증 증후가 있었거나, 이완기압이 110 mmHg이상 그리고 Billroth II 수술 병력이 있는 환자는 제외되었다. 대상환자는 무작위로 세 군으로 나누어 마취 유도전 90-120분에 di-

azepam 0.2mg/kg 경구투여한 20명을 제1군(Group 1), clonidine 2.0-2.5g/kg 경구 투여한 20명을 제2군(Group 2) 그리고 clonidine 4.5-5.0g/kg 경구 투여한 20명을 제3군(Group 3)으로 하였다.

진정정도는 졸지 않고 깨어있는 상태를 1점, 깨어있으나 잠이 오는 상태(대화가 가능한 상태)를 2점, 졸지만 물리적 자극에 의해 깨어나는 상태를 3점, 물리적 자극으로도 반응하지 않는 상태를 4점으로 평가하였다.

병실에서 전투약전에 수축기압, 이완기압 그리고 심박수를 측정하여 Ward data(WD)로 하고 이것을 기준으로 하였고, 수술실 도착 후 마취유도전치(PI), 기관내 삽관후 1분 간격으로 3번 측정하여 그 평균치를 3분이내치(PT), 기관내 삽관후 5분치(T5), 10분치(T10), 20분치(T20) 그리고 30분치(T30)를 측정하였으며 수술실 도착시 진정정도를 측정하였다.

마취유도시 100% 산소를 마스크로 흡입시키면서 제1군에서는 시험용량으로 thiopental sodium 1 mg/kg을 정주 후 1분간 환자상태를 관찰하면서 thiopental sodium 4 mg/kg을 정주하고 succinylcholine chloride 1 mg/kg 정주 후에 기관내 삽관을 시행하였다. 제2,3군에서는 동일한 방법으로 시험용량 정주 후 1분간 혈압과 심박수의 심한 저하가 없는 경우에서 환자상태에 따라 thiopental sodium 2-4 mg/kg을 정주하고, 이어 succinylcholine chloride 1 mg/kg 정주 하였으며, 마취유지는 α_2 (2l/min)-N₂O (2l/min)-Enflurane (0.5-2.0vol%)으로 하였다.

혈압과 심박수의 측정은 비침습성 혈압측정기인 자동혈압계(Life scope 9, Nihon Kohden, Japan)와 심전도(lead II)를 이용하였다.

관찰 성적은 측정치와 기준치(WD)와의 차이에 대한 평균 표준오차(Mean SEM)로 표시하였고 측정치의 비교는 세 군간은 ANOVA test를 이용하였고 두 군간 비교는 unpaired t-test를 사용하여 P값이 0.05미만인 경우 통계적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

환자의 나이, 신장, 체중은 각 군간 통계적으로 유의 있는 차이는 없었고 진정 정도는 모든 환자가 전투약 전에 1점이었다(Table 1).

병실에서 전투약전에 측정된 심박수는 제1,2,3군에서 각각 77.55 1.18beats/min, 77.40 1.53beats/min, 79.45 1.70beats/min였고, 수축기압은 각각 125.50 3.28mmHg, 127.50 2.19mmHg, 124.50 2.23mmHg이었고, 이완기압은 각각 85.50 2.23mmHg, 81.0 1.87mmHg, 81.0 1.91mmHg으로 세 군간 현저한 차이가 없었다(Table 2).

1) 심박수의 변화

수술실 도착시 제1군에서는 증가되었고 제2,3군에서는 감소되었으나 통계적 유의는 없었다. 제2,3군은 제1군보다 유의 있는 감소를 보였고($P<0.05$), 제3군은 제2군보다 감소되었으나 통계적 유의는 없었다.

기관내 삽관후 3분 이내의 심박수는 세 군에서 모두 기준치보다 증가하였다($P<0.05$). 세 군 간 비교에서는 증가율은 제2,3군에서 제1군보다 유의 있는 감소를 보였고($P<0.005$), 제3군은 제2군보다 유의 있게 감소되었다($P<0.05$).

수술중 심박수 변화는 제1군에서는 기준치보다 모두 증가되었으나 5분치와 10분치는 통계적 유의

가 있었고($P<0.05$) 그 외 시점에서는 유의가 없었다. 제2,3군에서는 감소되었으나 통계적 유의는 없었다. 세 군간 비교에서는 제2,3군에서 제1군보다 감소되었으며($P<0.05$), 제2,3군 간에는 유사한 경향을 보였고 통계적 유의는 없었다(Table 3,4, Fig.1).

2) 수축기압의 변화

수술실 도착시 모든 군에서 기준치보다 감소되었으나 제1,2군에서는 통계적 유의가 없었고 제3군에서는 유의 있게 감소되었다($P<0.005$). 군 간 비교에서는 제3군이 제1군보다 유의 있게 감소되었고($P<0.05$) 제2군이 제1군보다 감소되었으나 통계적 유의는 없었다.

기관내 삽관후 3분 이내치는 세 군 모두 기준치보다 증가하였으나($P<0.005$) 그 증가율은 제3군에서 제1,2군보다 유의 있게 적었다($P<0.005$). 제2군은 제1군보다 증가율은 적었지만 통계적 유의는 없었다.

수술중 수축기압 변화는 세 군 모두 기준치보다 감소되었고 모두 통계적 유의가 있었으나($P<0.05$) 제1군의 5분치는 통계적 유의가 없었다. 세 군간 비교에서 제2,3군은 제1군보다 감소되는 변화를 보였고 제2군과 제3군은 유사한 경향을 보였으나 모두 통계적 유의가 없었다(Table 3,5, Fig.2).

3) 이완기압의 변화

Table 1. Demographic Data

	Group 1 (N=20)	Group 2 (N=20)	Group 3 (N=20)
Age(yr)	40.7±3.6	37.2±2.5	41.5±2.7
Sex(male/female)	10/10	10/10	10/10
Weight(kg)	63.2±2.5	65.4±1.8	64.2±2.4
Height(cm)	165.2±2.7	166.3±2.2	164.7±1.9

The values are expressed as Mean SEM.

Group 1: Premedication of diazepam 0.2mg/kg

Group 2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg

Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg

Table 2. Heart Rate and Blood Pressure After Premedication in Ward

	Group 1	Group 2	Group 3
Heart rate(beats/min)	77.55±1.18	77.40±1.53	79.45±1.70
Systolic BP(mmHg)	125.50±3.28	127.50±2.19	124.50±2.23
Diastolic BP(mmHg)	80.50±2.23	81.00±1.87	81.00±1.91

The values are expressed as Mean SEM.

Group 1: Premedication of diazepam 0.2mg/kg

Group 2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg

Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg

BP: Blood pressure

Fig 1. Changes in heart rate

Vertical values represent difference between measured values and standard values WD: before premedication PI: preinduction PT: within 3, in, after intubation T(): ()min, after intubation HR: heart rate *: $p < 0.05$ compared with diazepam group **: $p < 0.005$ compared with diazepam group ***: $p < 0.0005$ compared with diazepam group @: $p < 0.05$ compared between both clonidine groups #: $p < 0.05$ compared with WD ##: $P < 0.005$ compared with WD ###: $p < 0.0005$ compared with WD

Fig 2. Changes in systolic blood pressure

Vertical values represent difference between measured values and standard values WD: before premedication PI: preinduction PT: within 3, in, after intubation T(): ()min, after intubation SBP: systolic blood pressure *: $p < 0.05$ compared with diazepam group **: $p < 0.005$ compared with diazepam group ***: $p < 0.0005$ compared with diazepam group @: $p < 0.05$ compared between both clonidine groups #: $p < 0.05$ compared with WD ##: $P < 0.0005$ compared with WD ###: $p < 0.0005$ compared with WD

수술실 도착시 모든 군은 기준치보다 감소되었으나 제1,2군에서는 통계학적 의의가 없었고 제3군에서는 의의 있게 감소되었다($P < 0.05$). 세 군간 비교에서 제2,3군은 제1군 보다 감소되었고 제3군은 제2군보다 감소되었으나 모두 통계적 의의가 없었다.

기관내 삽관후 3분이내치는 세 군 모두 기준치보다 증가하였으나 제1,2군에서는 통계적 의의가 있 (reticular nucleus)에 대한 작용 때문인 것으로 알려져 있다¹²⁾. Clonidine이 연접전 자가억제성 수용체 (presynaptic autoinhibitory receptor) 자극시 주로 중추 내에서 norepinephrine 분비를 억제하고 또한 교감부신성 유출(sympathoadrenal outflow)을 강력히 저해하는데 이는 순환 norepinephrine치 감소와 소변 내 catecholamine 대사산물 감소로 확인되어지며 신경성 작동제(neuroeffector) 연결부위에서 신경전달물질 분비감소에 의한 결과라고 한다^{10,13,14)}. 중추신경계에서 통상적으로 혈압반응에 관여하는 청색반점(locus ceruleus)의 활성을 상당히 억제하며 중추내의 내인성 catecholamine이 고갈된 경우에도 혈압하강 작용이 약화되지 않는 것으로 보아 이는 연접후(postsynaptic)에도 작용하는 것으로 유추되었고($P < 0.005$) 제3군에서는 의의가 없었다. 세 군간 비교에서 증가율은 제3군에서 제1,2군보다 통계적으로 의의 있게 적었다($P < 0.05$).

수술중 이완기압은 세 군에서 모두 기준치보다 감소되었으나($P < 0.05$) 제1군의 5분치는 통계학적 의의는 없었다. 세 군간 비교에서 5분치와 10분치는 세 군 모두 유사하였고 15분치, 20분치, 그리고 30분치는 제1군에서 다소 감소되었으나 통계적 의의가 없었다(Table 3, 6, Fig. 3).

4) 진정정도

제1,2,3군에서 1점은 각각 40%, 35%, 30%였고, 2점은 각각 50%, 55%, 40%였고, 3점은 각각 10%, 10%, 30% 이었으나 물리적 자극으로도 반응하지 않는 진정점수 4점은 없었고, 통계학적으로 세 군간의 차이는 없었다(Table 7).

Fig 3. Changes in systolic blood pressure
Vertical values represent difference between measured values and standard values WD: before premedication PI: preinduction PT: within 3 min, after intubation T(): () min, after intubation DBP: diastolic blood pressure *: $p < 0.05$ compared with diazepam group **: $p < 0.005$ compared with diazepam group ***: $p < 0.0005$ compared with diazepam group @: $p < 0.05$ compared between both clonidine groups #: $p < 0.05$ compared with WD ##: $P < 0.0005$ compared with WD ###: $p < 0.0005$ compared with WD

할 수 있다¹⁰⁾.

심박수 감소효과는 잘 알려져 있지만 그 기전은 아직 확실치 않으며 압반사 예민성 (baroreflex sensitivity)의 조장, norepinephrine 분비감소 및 간접적 미주신경성 기전(indirect vagomimetic mechanism)등이 관여하는 것으로 보고되고있다¹⁰⁾.

고 찰

α_2 교감 신경 수용체에 비교적 선택적으로 작용하는 clonidine(2:1=220:1)은 오랫동안 항고혈압제로 사용되어 왔으며 진정 효과 등 부작용 때문에 항고혈압제로서는 제한되었으나, 마취전투약제로서의 관심을 끌었다^{10, 11)}.

Clonidine의 혈압하강 작용은 외측망상핵(lateral

전신 마취시 기관내 삽관으로 인한 인후두 자극으로 교감신경이 활성화되어 혈압과 심박수가 증가하며, 심혈관계 변화를 초래하여 고혈압, 심질환 혹은 뇌혈관 질환을 가진 환자나 때로는 정상인의 경우에도 심부정맥, 좌심실부전, 폐부종, 뇌동맥류 파

열 및 심장지 까지도 초래한다고 한다¹⁵⁾. 그러므로 스트레스에 의한 교감신경 반응을 감소시킬 수 있는 것으로 알려진 α_2 agonist의 사용으로 기관내 삽관이나 수술시 자극으로 인한 혈액학적 변화를 극소화시키는 것은 마취관리의 궁극적인 목적이라 할 수 있다¹⁶⁾.

Wing 등¹⁷⁾에 의하면 혈압이 정상인 환자에게 clonidine 0.3 mg을 경구투여하면 수축기압과 이완기압이 10-15% 감소된다고 하였다. 본 연구에서 clonidine 2.0-2.5 g/kg을 경구투여한 군에서는 수축기압이 5%, 이완기압이 4% 감소되었으나 clonidine 4.5-5.0 g/kg 투여한 군에서는 수축기압이 7%, 이완기압이 11% 감소되어 Wing 등의 보고와 유사한 소견을 보였다. Ghignone 등¹⁸⁾은 clonidine을 전투약하지 않은 군에서는 기관내 삽관후 수축기압과 이완기압은 대략 25%, 심박수는 20% 각각 증가하였으나 clonidine 5 g/kg을 전투약한 군에는 단지 10%증가했다고 보고했다. 본 연구에서 기관내 삽관 후에는 수축기압과 이완기압 그리고 심박수는 diazepam 0.2mg/kg 투여 군에서는 각각 25%, 15% 그리고 36% 증가했고 clonidine 2.0-2.5g/kg 투여 군에서는 각각 22%, 18% 그리고 23% 증가했으며 clonidine 4.5-5.0g/kg 투여 군에서는 각각 9%, 8% 그리고 12% 증가해서 Ghignone 등의 보고와 유사했다. 2agonist인 clonidine은 진정작용을 일으키고 용량에 따라 그 정도는 다양하게 나타나며, 전투약제로 사용되는 benzodiazepine제만큼 진정작용을 나타낸다고 한다^{19, 20)}. 뇌관 속에 있는 청색반점이 α_2 agonist의 진정효과를 나타내는 중요한 부위로 보고 되어있다^{16, 21, 22)}. Carabine 등¹⁾에 의하면 진정정도는 clonidine용량 증가에 비례했지만 그 차이는 현저하지 않았다고 하며, benzodiazepine제인 temazepam 20 mg, clonidine 0.2mg 혹은 0.3 mg을 투여했을 때 졸지 않고 깨어있는 상태는 각각 35%, 20%, 25%였고, 깨어있지만 의사소통이 안될 정도의 진정은 각각 50%, 60%, 40%였고, 가면상태는 각각 15%, 20%, 35%였다. 본 연구에서는 diazepam 0.2mg/kg군과 clonidine 2.0-2.5 g/kg군 그리고 clonidine 4.5-5.0 g/kg군에서 졸지 않고 깨

어 있는 상태는 각각 40%, 35%, 30%였고, 깨어있으나 조는 상태 그리고 외사소통이 가능한 상태는 각각 50%, 55%, 40%였고, 물리적 자극으로 깨어

나는 상태는 각각 10%, 10%, 30%로 유사한 소견을 보였다.

Clonidine은 norepinephrine의 신경전달 감소에 의

Table 3. Changes of Heart Rate and Blood Pressure

	Group	WD	PI	PT	T5	T10	T15	T20	T30
Heart rate	Group1	0	2.55±2.0	27.70±1.7 ^W	11.40±2.6 ^W	8.60±2.1 ^W	6.25±2.2	3.20±1.9	2.5±2.4
	Group2	0	-5.10±1.9 [*]	17.55±2.0 ^W	-4.50±2.2 ^W	-6.15±2.2 ^W	-6.60±2.6 ^W	-7.40±2.5 ^W	-5.60±2.5 ^W
	Group3	0	-6.65±1.5 ^W	9.35±2.2 ^W	-2.55±2.1 ^W	-3.95±2.2 ^W	-5.70±2.3 ^W	-4.85±2.0 ^W	-4.85±2.2 ^W
Systolic BP	Group1	0	-1.80±2.7	32.80±4.1 ^W	-1.50±3.9	-8.70±2.2 ^W	-9.00±2.0 ^W	-9.50±2.2 ^W	-8.00±2.2 ^W
	Group2	0	-6.50±1.9	28.00±4.8 ^W	-11.00±3.1 ^W	-16.50±3.2 ^W	-11.50±2.9 ^W	-13.00±2.6 ^W	-12.50±3.0 ^W
	Group3	0	-11.30±3.3 ^W	11.50±2.6 ^W	-10.00±2.9 ^W	-15.00±2.7 ^W	-13.30±3.3 ^W	-11.80±3.0 ^W	-11.50±2.8 ^W
Diastolic BP	Group1	0	-7.20±2.7	13.30±2.4 ^W	-7.00±3.2	-12.50±2.0 ^W	-13.50±1.5 ^W	-13.75±1.8 ^W	-12.75±1.6 ^W
	Group2	0	-3.50±1.5	14.80±2.3 ^W	-9.50±2.3 ^W	-11.50±2.4 ^W	-7.75±2.1 ^W	-10.00±2.4 ^W	-9.80±1.9 ^W
	Group3	0	-9.00±2.5 ^W	6.50±2.0 ^W	-8.00±2.7 ^W	-13.00±1.9 ^W	-12.0±2.7 ^W	-11.30±2.7 ^W	-11.75±2.2 ^W

The values are expressed as Mean SEM. WD: Before premedication, PI: Preinduction, PT: Within 3min after intubation, T(): ()min after intubation, BP: Blood pressure

Group 1: Premedication of diazepam 0.2 mg/kg Group 2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg Above values represent difference between measured values and standard values(WD). Mean values in heart rate before premedication are 77.55 1.18 beats/min, 77.40 1.53 beats/min and 79.45 1.70 beats/min in Group 1, Group 2 and Group 3 respectively. Mean values in systolic blood pressure/diastolic blood pressure are 125.50 3.28/85.50 2.23 mmHg, 127.50 2.19/81.0 1.87 mmHg and 124.50 2.23/81.0 1.91 mmHg in Group 1, Group 2 and Group 3 respectively.. *: P<0.05 compared with Group 1 *: P<0.005 compared with Group 1 #: P<0.0005 compared with Group 1 +: P<0.05 compared between Group 2 and Group 3 #: P<0.05 compared with WD #2: P<0.005 compared with WD #3: P<0.0005 compared with WD

Table 4. Changes of Heart Rate(beats/min)

Group	WD	PI	PT	T5	T10	T15	T20	T30
1	77.55±1.18	8.01±2.50	105.25±2.11 ^W	89.00±2.77 ^W	86.15±2.50 ^W	83.80±2.38	80.75±2.33	80.05±3.0
2	77.40±1.53	72.30±1.9 ^W	95.00±9.22 ^W	72.90±2.39 ^W	71.25±2.11 ^W	70.85±2.39 ^W	70.00±2.33 ^W	71.80±2.03 ^W
3	79.45±1.70	72.80±1.59 ^W	88.80±2.10 ^W	76.90±2.08 ^W	75.50±2.01 ^W	73.70±2.20 ^W	74.60±2.04 ^W	75.25±2.34 ^W

The values are expressed as Mean SEM. WD: Before premedication, PI: Preinduction, PT: Within 3min after intubation T(): ()min after intubation Group 1: Premedication of diazepam 0.2 mg/kg Group

2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg *: P<0.05 compared with Group 1 *: P<0.005 compared with Group 1 #: P<0.0005 compared with Group 1 +: P<0.05 compared between Group 2 and Group 3 #: P<0.05 compared with WD #2: P<0.005 compared with WD #3: P<0.0005 compared with WD

Table 5. Changes of Systolic Blood Pressure(mmHg)

Group	WD	PI	PT	T5	T10	T15	T20	T30
1	125.50±3.28	123.75±3.96	157.50±4.86 ⁹³	124.00±3.51	116.75±2.86 [*]	116.50±2.54 [*]	116.00±2.34 [*]	117.50±2.52 [*]
2	127.50±2.19	121.00±2.28	155.50±4.26 ⁹³	116.50±3.42 ⁹²	111.00±3.55 ⁹²	116.00±3.11 ⁹²	114.50±2.94 ⁹²	115.00±3.36 ⁹²
3	124.50±2.23	116.25±1.81 ⁹²	136.00±1.52 ⁹²	114.50±1.70 ⁹²	109.50±1.81 ⁹²	111.25±2.61 ⁹²	112.75±2.39 ⁹²	113.00±2.42 ⁹²

The values are expressed as Mean SEM. WD: Before Premedication, PI: Preinduction, PT: Within 3min after intubation T(): ()min after intubation Group 1: Premedication of diazepam 0.2 mg/kg Group 2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg *: P<0.05 compared with Group 1 **: P<0.005 compared with Group 1 ***: P<0.0005 compared with Group 1 +: P<0.05 compared between Group 2 and Group 3 #: P<0.05 compared with WD ##: P<0.005 compared with WD #3: P<0.0005 compared with WD

Table 6. Changes of Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Group	WD	PI	PT	T5	T10	T15	T20	T30
1	85.50±2.23	78.25±2.88	98.75±2.90 ⁹²	78.50±2.84	73.25±2.12 ⁹²	72.00±1.75 ⁹²	71.75±2.03 [*]	72.75±1.83 [*]
2	81.00±1.87	77.50±1.64	95.75±2.03 ⁹²	71.50±2.3 [*]	69.50±2.23 ⁹²	73.25±2.0 ⁹²	71.00±2.13 ⁹²	72.00±2.08 ⁹²
3	81.00±1.91	72.00±1.72 [*]	87.75±0.92 [*]	73.00±1.47 [*]	68.00±1.38 ⁹²	69.00±2.42 ⁹²	69.75±2.42 ⁹²	69.25±2.12 ⁹²

The values are expressed as Mean SEM. WD: Before Premedication, PI: Preinduction, PT: Within 3min after intubation T(): ()min after intubation Group 1: Premedication of diazepam 0.2 mg/kg Group 2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg *: P<0.05 compared with Group 1 #: P<0.05 compared with WD #2: P<0.005 compared with WD

Table 7. The Degree of Sedation

Score of Sedation	Group1	Group2	Group3
1	40%	35%	30%
2	50%	55%	40%
3	10%	10%	30%
4	0%	0%	0%

Group 1: Premedication of diazepam 0.2mg/kg

Group 2: Premedication of clonidine 2.0-2.5 g/kg

Group 3: Premedication of clonidine 4.5-5.0 g/kg

Score of Sedation 1: awake and alert

Score of Sedation 2: awake but drowsy, responds to verbal stimulus

Score of Sedation 3: drowsy but rousable, responds to physical stimulus

Score of Sedation 4: unrousable, not responding to physical stimulus

해 불안완화 효과를 나타내는데 저용량을 투여하는 경우 불안 감소 효과를 나타내나 고용량에서는 1

교감신경 수용체에 비 선택적으로 작용하게 되므로 반대로 불안효과를 증가시킬 수 있다고 한다¹⁰⁾. 불안증이 있는 환자에서 clonidine을 일시적으로 사용하는 경우 불안완화 효과를 보이나 장기간 투여하면 이러한 효과를 관찰할 수 없다^{10,23)}. 또한 흡입 마취제의 요구량을 감소시키는데 중추에서 catecholamine 신경전달 효과를 약화시켜서 흡입 마취제와 마약제의 요구량을 다양한 정도로 감소시킨다고 한다¹⁰⁾. 본 연구에서도 clonidine 4.5-5.0 g/kg 투여 군에서는 6명의 환자에서 thiopental sodium 시험용량 투여 후 thiopental sodium 2mg/kg만으로 마취유도가 적절히 이루어졌으며 수술중에는 enflurane 0.5-1.0 vol%로 마취가 유지되었다.

이 외에 신경 내분비계 변화로 성장 호르몬 분비 증가, insuline 분비억제 그리고 steroid 생성 억제와 있고, 호흡기계 변화로 환기량 감소와 기관지 확장 등이 있고, 타액 분비 및 위장관 운동 감소, 이뇨

작용 그리고 진통작용이 있다¹⁰⁾.

Clonidine의 과량 투여 시에는 방실험전도를 저하시키고 심전도상 PR간격이 약간 연장될 수 있으므로 경구로 전투약하는 경우 용량, 투여시기, 수술 시간, 수술종류 및 투약 상태 등을 고려해야 하는데, 노인이나 심전도상 PR간격 연장 등이 있는 경우 체중 당 용량을 감소시켜야 하고^{1, 10)} 투여시기는 마취유도전 90분 내지 120분이 가장 적절하다고 하며^{4, 13, 16)} 이 시기가 혈중 clonidine level이 최고 치로 유지되며 삼판에 대한 심박수 증가 현상이 가장 적다고 한다¹⁶⁾.

2agonist인 clonidine은 구내건조증, 저혈압과 서맥 등을 초래한다고 알려져 있다²⁵⁾. 본 연구에서는 수술 후 구내건조증은 clonidine 4.5-5.0 g/kg 투여 군에서는 12명, clonidine 2.0-2.5 g/kg 투여 군에서는 4명에서 발생했고, clonidine 4.5-5.0 g/kg 투여군 중 한 명의 환자에서 수술후 심한 저혈압과 서맥이 발생하였다. 구내건조증의 발생은 clonidine의 혈장 농도와 관련된다고 하고²⁴⁾ 심한 서맥의 발생 시는 atropine으로 치료되었다는 보고⁵⁾가 있다.

결론적으로 본 연구에서는 2.0-2.5 g/kg의 clonidine 전투약으로 만족할 만한 진정정도를 얻을 수 있었고 기관내 삽관시 발생하는 심박수의 증가를 감소시켰지만 혈압의 증가를 둔화시키기에는 부족한 용량이었다. clonidine 4.5-5.0 g/kg 투여 시는 clonidine 2.0-2.5 g/kg 투여 시와 진정정도는 유사하였으나 기관내 삽관시 발생하는 심혈관계 변화를 통계적으로 의미 있게 감소시켰다. 그러나 구내건조증, 심한 저혈압과 서맥의 빈도는 높았다.

결 론

용량을 달리한 경구 clonidine의 마취전 투약으로 기관내 삽관시 심혈관계에 미치는 영향과 진정 정도를 평가하기 위해 전신마취 하에 수술을 받는 성인 환자 60명을 대상으로 diazepam 0.2 mg/kg, clonidine 2.0-2.5 g/kg 혹은 4.5-5.0 g/kg을 마취유도 90-120분 전에 투여해서 수술실 도착 시 진정정도와 심박수 그리고 혈압을 측정 비교하였고

기관내 삽관 3분 이내치와 기관내 삽관후 5분, 10분, 15분, 20분, 30분치의 심박수와 혈압을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 수술실 도착시 심박수 변화는 diazepam군과 비교해서 clonidine군 모두에서 통계적으로 유의 있게 감소되었다($P < 0.05$).

2) 수술실 도착시 수축기압 변화는 clonidine 4.5-5.0 g/kg군에서는 diazepam군보다 통계적으로 유의 있게 감소했다($P < 0.05$).

3) 기관내 삽관후 수축기압과 이완기압은 모든 군에서 증가되었지만, 증가는 clonidine 4.5-5.0 g/kg군에서 현저하게 적었다($P < 0.05$).

4) 기관내 삽관후 clonidine군 모두는 diazepam군보다 심박수의 증가율이 유의 있게 적었다($P < 0.05$).

5) 수술중 심박수 변화추세는 clonidine군에서 diazepam군보다 심박수의 증가율이 유의 있게 적었다($P < 0.05$).

6) 진정정도는 모든 군에서 현저한 차이가 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Carabine UA, Wright PMC, Moore J. Preanesthetic medication with clonidine: a dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.
- 2) Wright RMC, Carabine UA, Orr DA, McClune S, Moore J. Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 628-35.
- 3) Bloor BC, Flack WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an 2 adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-5.
- 4) Ghingone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O. Effects of clonidine of narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal induction. *Anesthesiology* 1986; 64:

- 36-42.
- 5) Flack JW, Bloor BC, Flack WE, Wong D, Dazza S, Stead SW, et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-9.
 - 6) Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E, Van der Linden P, Bellens B, Van Romphey A, et al. Effects of clonidine on anesthetic requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 178-87.
 - 7) Quintin L, Roudot F, Roux C, Macquin J, Basmaciogullari A, Guyene T, et al. Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66: 108-15.
 - 8) Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 390-4.
 - 9) Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S. A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993; 77: 1185-92.
 - 10) Maze M, Tranguill W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
 - 11) Barnett AJ, Cantor S. Observations on the hypotensive action of Catapres(St 155) in man. *Med J Aust* 1968; 1: 87-91.
 - 12) Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. The nucleus reticularis lateralis: A region highly sensitive to clonidine. *Eur J pharmacol* 1981; 69: 389-92.
 - 13) Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D. Changes in plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1983; 55: 855-9.
 - 14) 황재현, 최종무, 조성강. Clonidine 경구투여가 기관내 삽관시 심혈관계에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1992; 25: 571-6.
 - 15) 김현구, 백운이, 홍정길, 박진웅, 김병권. 기관내 삽관시 lidocaine, fentanyl의 전투여에 의한 혈압 및 심박동수의 변화. *대한마취과학회지* 1989; 22: 915-21.
 - 16) Hayashi Y, Maze M. Alpha2 adrenoceptor agonists and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-18.
 - 17) Wing LMH, Reid JC, Hamilton CA, Sever P, Davies DS, Dollery CT. Effects of clonidine on biochemical indices of sympathetic function and plasma renin activity in normotensive man. *Clin Sci Mol Med* 1977; 53: 45-53.
 - 18) Ghignone M, Neo C, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia For ophthalmic surgery in the elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-16.
 - 19) Wing LMH, Reid JC, Davies DS. Pharmacokinetic and concentration effect relationships of clonidine in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 463-9.
 - 20) Amarasekera K. Temazepam as a premedicant in minor surgery. *Anesthesia* 1980; 35: 771-4.
 - 21) Correa-Sales C, Rabin B, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-52.
 - 22) de Sarro GB, Ascoti C, Froio F, Libri V, Nistico G. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 and α_2 adrenoreceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J*

- pharmacol 1987; 90: 675–85.
- sleep and arousal mechanisms. Br J
pharmacol 1987; 90: 675–85.
- 23) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical
Anesthesia. 2nd ed. Philadelphia: J.B.
Lippincott Company. 1992; 1547–50.
- 24) Miller RD. Anesthesia. 3rd ed. New York:
Churchill livingstone. 1990; 910–2.
- 25) Stoelting RK. Pharmacology and physiology in
anesthetic practice. 2nd ed. Philadelphia: J.B.
Lippincott Company. 1991; 314–5.
-