한국산 개에서 Halothane 마취하에 Sodium Nitroprusside 혹은 Esmolol을 사용한 유도저혈압시에 혈역학적 변화

경상대학교 의과대학 마취과학교실

손 주 태 · 박 병 권 · 이 현 근

= Abstract =

Hemodynamic Changes in the Deliberate Hypotension with Sodium Nitroprusside or Esmolol in Dogs

Ju Tae Sohn, M.D., Byung Kweon Park, M.D. and Heon Keun Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

The deliberate hypotension with esmolol or sodium nitroprusside(SNP) was provided subsequently in random order with six dogs.

Anesthesia was maintained with 0.8 vol% halothane, end-tidal, in N₂O/O₂, 50:50, with vecuronium. Mean arterial pressure was reduced 30-35% to 70 mmHg, with use of SNP or esmolol.

Mean arterial pressure, heart rate, mean pulmonary arterial pressure, arterial blood gas analysis, and cardiac output were measured both prior to the deliberate hypotension and at 70 mmHg of mean arterial pressure induced with esmolol or SNP.

The following results were observed;

1) The mean doses required were $725 \pm 250 \mu\text{g/kg/min}$ in esmolol and $12 \pm 2 \mu\text{g/kg/min}$ in SNP.

2) Esmolol was associated with a decrease in cardiac output (from 2.13 ± 0.23 to 1.27 ± 0.23 L/min), in heart rate (from 128 ± 14 to $91 \pm 11/\text{min}$), and an increase in central venous pressure (from 9.2 ± 3.27 to 11.60 ± 3.21 mmHg)($p < 0.05$).

3) SNP decreased systemic vascular resistance from 4111 ± 1484 to 2175 ± 451 dynes·sec/cm⁵ ($P < 0.05$), trended to increase heart rate.

4) A change in arterial blood gas analysis before and during deliberate hypotension with esmolol or SNP was not significant.

As to mechanism of hypotensive effect, SNP caused decrease in systemic vascular resistance by 47% but esmolol significantly reduced cardiac output by 40% and heart rate by 29%.

The result of present study suggests that when moderately deliberate hypotension with only esmolol was done, the potential for marked myocardial depression must be recognized.

The differences in pharmacologic properties for the different hypotensive agents suggest that combinations of these agents may be provide a pharmacologic profile superior to either agent alone.

Key Words : Deliberate hypotension, Sodium nitroprusside, Esmolol

서 론

유도저혈압은 수술중 출혈을 줄이고, 수혈의 요구

량을 감소시키고, 뇌동맥류 등의 수술을 용이하게 하기 위하여 사용되고 있다. Sodium nitroprusside (SNP)는 반사성 빈맥¹⁻⁴⁾, 반동성 고혈압⁵⁾, 급성내성^{1,2)}, 폐 선트의 증가⁶⁾ 및 cyanide 중독⁷⁾ 등의 단점에도

불구하고 저혈압 유도시에 많이 사용되고 있다. 그러나 esmolol은 반감기가 9분정도 이고 선택적으로 심장에만 작용하고, 수술 전후의 고혈압의 치료에 효과적일 뿐 아니라 강한 자극에 대하여 적은 부작용과 알려진 중독성이 거의 없는 beta-adrenergic blocker⁸⁾이다. 최근의 연구는 유도저혈압을 실시하기 위한 SNP의 보조제로 또는 주된 약제로 esmolol의 사용을 보고하고 있다⁹⁻¹¹⁾. Ornstein등은 유도저혈압 실시 때 유도저혈압 약제로서 SNP 보다 esmolol이 효과적이라고 보고하고 있다⁹⁾. 그러나 저자들은 beta-adrenergic blocker인 esmolol의 주된 작용이 심박출량의 억제이기 때문에 esmolol 단독으로 과도한 용량 사용시 심박출량의 심한 억제가 나타나고, 유도저혈압시 SNP와 esmolol은 약제의 특성상 상호 보완적 효과가 있지 않을까 생각되어 유도저혈압 실시 때 나타나는 esmolol 및 SNP 각각의 혈액학적 효과를 비교하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

방 법

10-15 Kg의 건강한 한국산 잠견 암컷 6마리를 대상으로 하여 sodium thiopental 100-150 mg을 사용하여 마취유도후 내경이 7.0 mm인 기관내튜브를 삽관하고 O₂ 1.5 L/min, N₂O 1.5 L/min, halothane 1 vol%로 마취유지를 하면서 심전도 및 호기말 이산화탄소 분압과 NORMAC[®]를 통하여 호기말 흡입마취제 농도를 감시하였다. 18 gauge catheter를 사용하여 양쪽의 앞다리에 수액의 정주로 두개를 확보하고, 7 French Foley catheter을 방광에 삽입하였다. 20 gauge catheter를 대퇴동맥에 삽입하여 지속적인 혈압 감시와 동맥혈 가스분석을 실시하였다. 7 French Swan-Ganz catheter를 대퇴정맥을 통하여 삽입하여 폐동맥압과 SPECTRAMED[®]을 이용하여서 온도희석(thermodilution) 방법으로 심박출량을 측정하였다. 마취유지는 O₂-N₂O-halothane으로 하고 호기말 이산화탄소 분압이 35 mmHg와 호기말 halothane 농도가 0.8 vol%로 마취가 안정화된 후 평균동맥압, 심박수, 중심정맥압, 심박출량, 평균폐동맥압, 동맥혈 가스분석을 실시하고 SNP 및 esmolol을 각각 사용

하여서 평균동맥압이 70 mmHg에 도달한 후에 다시 앞의 혈액학적 변수 및 동맥혈 가스분석을 측정하였다. 심박출량은 유도저혈압 실시 이전에 그리고 평균동맥압이 70 mmHg에 도달한 후 5분내에 각각 5회씩 측정하였다. 수액은 D₅W 1 L에 vecuronium 10 mg을 혼합하여서 시간당 100 ml로 정주하고, 다른 쪽의 정주로 esmolol 또는 SNP를 정주하였다. 유도저혈압 실시 때 SNP 용액은 D₅W 250 ml에 SNP 50 mg 혼합하여서 1 µg/kg/min로 부터 평균동맥압 70 mmHg에 도달할 때까지 서서히 SNP의 분당 용량을 증가시켰다. Esmolol을 사용한 유도저혈압 실시 때 0.5 mg/kg을 정주한(initial loading) 후 D₅W 500 cc에 esmolol 1000 mg을 혼합하여 100 µg/kg/min부터 용량을 10분 간격으로¹⁰⁾ 100 µg/kg/min씩 증가시켜서 평균동맥압 70 mmHg에 도달할때까지 esmolol의 분당 용량을 증가시켰다. 6마리 각각의 개에서 두가지의 약물을 무작위순으로 3마리씩 나누어 esmolol 및 SNP를 투여하여 유도저혈압을 실시하되 먼저 투여한 약물을 투여한지 3시간 정도 경과후 다른 유도저혈압 약물을 투여하였다. 혈액학적 변수 및 동맥혈 가스분석치는 평균±표준편차로 표시하였고 유도저혈압 전후의 비교는 paired t-test를 실시하여 P<0.05일때를 통계적으로 의미있는 것으로 하였다.

결 과

유도저혈압 실시 이전의 혈액학적 변수와 동맥혈 가스분석의 측정치는 esmolol 및 SNP를 사용한 두집단에서 통계적으로 의미있는 차이가 없었다. 평균동맥압을 70 mmHg로 감소 시키는데 SNP와 esmolol은 각각 12 ± 2 µg/kg/min, 725 ± 250.57 µg/kg/min가 요구되었다. Esmolol로 저혈압을 유도했을 때 esmolol은 심박출량을 2.13 ± 0.23 L/min에서 1.27 ± 0.29 L/min로 심하게 감소시키고 심박수를 128 ± 14 beats/min에서 91 ± 11 beats/min로 감소시켰고(P<0.05), 중심정맥압은 9.20 ± 3.27 mmHg에서 10.00 ± 4.06 mmHg로 유의있게 증가하였다(P<0.05)(Table 1, Fig. 1). SNP는 전신혈관저항을 4111 ± 1484 dynes·sec/cm⁵에서 2175 ± 451 dynes·sec/cm⁵로 심하게 감소시키고

($P < 0.05$), 심박수는 증가하는 경향을 나타냈다(Table 2, Fig. 1). Esmolol 및 SNP를 유도저혈압 약제로 사용한 두집단 모두에서 유도저혈압 전후에 폐동맥압, 동맥혈 가스분석치에 통계적으로 의미있는 차이는 없었다.

고 찰

Sodium nitroprusside는 유도저혈압을 실시하기 위하여 가장 흔히 사용되고 있다. Sodium nitroprusside의 인기는 sodium nitroprusside의 효능과 짧은 작용 기간에 기인한다. Sodium nitroprusside은 급성 내성¹⁾, 반동성 고혈압⁵⁾, 반사성 빈맥¹³⁾, cyanide 중독¹⁴⁾, 선트의 증가⁶⁾ 등의 단점을 지니고 있다. 이러한 SNP의 단점 및 용량을 줄이기 위하여 전신마취제의 용량을 증가시키고¹⁵⁾, converting enzyme inhibitor¹⁶⁾, beta-adrenergic blocker^{17,18)}를 SNP와 함께 사용하기도 한다. Edmondson등¹¹⁾은 비뇨기계통의 수술을 받는 환자에서 fentanyl- N_2O - O_2 마취하에 SNP 단독으로 유도저혈압 실시때 심박수, 혈장 renin activity, norepinephrine, dopamine의 의미있는 증가가 일어나나 SNP와 esmolol를 병용하여 사용할때는 SNP의 용량과 혈장 renin activity의 의미있

는 감소를 보고하고 있다. Jonson등¹⁹⁾은 SNP에 의한 혈압의 감소는 전신혈관저항의 감소에 의하여 나타

Table 1. Hemodynamic Variables and Arterial Blood Gas Analysis before and during Deliberate Hypotension with Esmolol

	Control ^a	Esmolol ^b
MAP(mm Hg)	113.20±24.11	70 ±2.92*
CO(L/min)	2.13±0.23	1.27±0.29*
SVR(dynes·sec/cm ⁵)	3947.20±935.28	3919.60±894.96
MPAP(mm Hg)	16.0 ±3.54	18.0±4.69
HR(beats/min)	128.48±14.27	91.40±11.59*
Arterial pH	7.37±0.03	7.33±0.05
PaCO ₂ (mm Hg)	34.98±1.09	34.78±2.58
PaO ₂ (mm Hg)	274.0 ±33.73	285.0 ±18.06
Arterial HCO ₃ (mEq/L)	20.66±1.06	8.28±2.41
CVP(mm Hg)	9.20±3.27	11.60±3.21*

Values are mean±SD.

Abbreviations: MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; SVR, systemic vascular resistance; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; HR, heart rate; CVP, central venous pressure; PaCO₂, arterial carbon dioxide tension; PaO₂, arterial oxygen tension.

Control^a and Esmolol^b refer to the values before the initiation of hypotension and during the deliberate hypotension, respectively.

*: $P < 0.05$ compared with control.

Fig. 1. Percent changes from baseline in hemodynamic variables with hypotension induced by esmolol or nitroprusside. For mean arterial pressure(MAP), cardiac output(CO), systemic vascular resistance(SVR), central venous pressure(CVP), heart rate(HR). *: $P < 0.05$ compared with before deliberate hypotension.

난다고 보고하였고, 본 연구에서도 동일한 결과를 얻었다. Orstein등^{20,21)}은 뇌혈관 수술을 받는 환자에서 isoflurane 마취하에서 평균동맥압의 15%감소를 위하여 esmolol의 최대용량을 300 $\mu\text{g/kg/min}$ 로 제한하여 10명의 환자중 8명에서 평균동맥압의 15%의 감소에 도달하였다고 보고하고 있으나 저자들의 연구에서는 평균동맥압의 약 30-35%의 감소를 위하여 esmolol의 용량이 평균 725 $\mu\text{g/kg/min}$ 로 부여되었고, 이때 심박출량이 약 40% 만큼 감소하여 조직의 관류를 위협할 수 있다고 생각된다. 본 연구에서 나타난 심한 심근의 억제제는 500 $\mu\text{g/kg/min}$ 이상의 고용량의 esmolol이 심근의 억제를 유발할 수 있다는 보고와 부합한다²²⁾. Esmolol 500 $\mu\text{g/kg/min}$ 이상에서 신체의 산소균형에 장애를 초래할 수 있다는 보고도 있다²³⁾. 본 연구에서는 halothane의 농도를 1 vol%로 고정한 상태에서 실시하였으나 유도저혈압의 실시를 용이하게 하고 esmolol의 용량을 감소시켜 심근의 억제를 감소시키는 방법으로 심근의 억제가 적은 흡

입마취제의 용량을 일시적으로 증가시키는 것도 하나의 방법으로 생각된다. 위의 결과로 보아 esmolol 단독으로 심한 유도저혈압 실시때 심박출량의 감시가 반드시 필요하다고 생각된다. Esmolol은 심장에 선택적으로 작용하나 과다한 용량의 사용시 beta 2 수용체의 차단에 의하여 전신혈관저항이 증가한다고 보고하고 있으나 본 연구에서는 전신혈관저항의 변화가 의미있게 나타나지 않았다²⁰⁾. 이것은 연구의 대상 및 흡입마취제의 차이, 혈압하강 정도의 차이에 기인한 것으로 생각된다. William등²⁴⁾은 협착교정(orthognathic) 수술에서 esmolol이 SNP에 비하여 수술중 출혈을 줄일 수 있다고 주장하고 있는데 esmolol이 SNP에 비하여 출혈을 줄이는 가능한 이유로 renin 분비의 억제와^{11),20)} 유도저혈압에서 나타나는 대상성 빈맥의 억제에^{11),25)} 의하여 유도저혈압 실시동안의 혈액학적 변화가 적게 나타나는 것으로 설명하고 있다. Esmolol 사용시 나타나는 중심정맥압의 증가는 폐동맥압의 의미있는 증가가 나타나지 않은 것으로 보아 심한 심장의 억제에 의하여 나타난 것으로 생각된다. Esmolol을 이용한 유도저혈압 상태에서 심근의 심한 억제에 의하여 조직의 관류가 방해 받는 상태에서도 유도저혈압 실시 이전과 비교하여 동맥혈 가스분석치의 의미있는 변화가 없는 것은 평균동맥압 70 mmHg 도달 5분후에 동맥혈 가스분석을 실시하였고 오랜기간 동안 평균동맥압 70 mmHg로 유지하지 않았기 때문에 나타난 것으로 생각되나 조직의 관류장애를 규명하기 위해서는 혼합정맥혈 산소포화도와 산소분압을 측정하여 산소 소모량을 계산하여야 할것으로 생각된다. Wildsmith등⁶⁾은 환자를 대상으로 $\text{N}_2\text{O}-\text{O}_2$ -halothane을 이용한 전신 마취하에서 SNP를 이용한 유도저혈압 실시때 환자의 나이가 증가할 수록 환기와 관류의 불균형의 증가에 의하여 동맥혈의 산소분압이 감소한다고 보고하였으나 본 연구에서는 나타나지 않았다. 그것은 건강한 개의 환기와 관류의 불균형이 미미한 상태에서 SNP의 사용에 의하여 환기와 관류의 불균형의 증가된 효과가 무시할 정도였다던 것으로 생각된다. SNP을 사용한 유도저혈압 때 심장에 선택적으로 작용하는 esmolol을 함께 사용하면 esmolol에 의하여 나타나는 심박수의 감소는 대사요구량을 줄이고 이

Table 2. Hemodynamic Variables and Arterial Blood Gas Analysis before and during Deliberate Hypotension with Nitroprusside

	Control ^a	Nitroprusside ^b
MAP(mm Hg)	104.60 $\pm$ 7.02	70.20 $\pm$ 1.92*
CO(L/min)	1.98 $\pm$ 0.56	2.03 $\pm$ 0.57
SVR(dynes $\cdot$ sec/cm ⁵)	4111.20 $\pm$ 1484.72	2175.60 $\pm$ 451.85*
MPAP(mm Hg)	16.80 $\pm$ 4.55	15.80 $\pm$ 4.3
HR(beats/min)	107.40 $\pm$ 21.29	129.00 $\pm$ 40.88
Arterial pH	7.36 $\pm$ 0.05	7.33 $\pm$ 0.03
PaCO ₂ (mm Hg)	34.70 $\pm$ 3.14	37.38 $\pm$ 4.23
PaO ₂ (mm Hg)	269.80 $\pm$ 59.15	269.80 $\pm$ 50.36
Arterial HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	19.52 $\pm$ 1.28	19.46 $\pm$ 1.88
CVP(mm Hg)	9.80 $\pm$ 3.77	10.00 $\pm$ 4.06

Values are mean $\pm$ SD.

Abbreviations: MAP, mean arterial pressure; CO, cardiac output; SVR, systemic vascular resistance; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; HR, heart rate; CVP, central venous pressure; PaCO₂, arterial carbon dioxide tension; PaO₂, arterial oxygen tension.

Control^a and Nitroprusside^b refer to the values before the initiation of hypotension and during the deliberate hypotension, respectively.

*: P<0.05 compared with control^a.

완기를 연장시켜서 심근의 혈류 공급을 증가시키기 때문에 SNP 단독으로 사용시 나타나는 반사성 빈맥¹¹⁾을 억제할 수 있을 것으로 생각되고, SNP사용시 나타나는 심박출량이 증가하는 경향에 의하여 나타나는 산소화의 악화를 줄일 수 있고, 신장에서 renin의 유리에 의하여 나타나는 renin-angiotensin계의 활성화에 의한 반동성 고혈압¹⁷⁾ 및 내성의 방지¹⁸⁾에 유익하고 esmolol만으로 유도저혈압시 나타나는 심한 심박출량의 억제를 SNP와 병용하여 사용하면 심박출량의 심한 억제를 방지할 수 있을 것으로 사료되나 위의 보고에서 나타나듯 약물의 특성상 상호보완의 작용이 있는 SNP와 esmolol를 병용으로 사용하는 유도저혈압시에 심박수, 심박출량, 전신혈관저항, 혼합정맥혈 산소포화도, SNP의 요구량등의 변수가 유도저혈압의 정도에 따라서 어떻게 변화하는가에 대하여 많은 연구가 있어야 할것으로 사료된다.

결 론

한국산 잠견 6마리를 대상으로 하여 N₂O 1.5 L/min, O₂ 1.5 L/min, halothane 1 vol%를 사용한 마취상태에서 esmolol및 SNP을 이용하여 유도저혈압을 실시하였다. 혈압감소의 기전은 esmolol은 심박출량의 억제에 의하여 나타나고, SNP는 말초혈관저항의 감소에 의하여 혈압을 감소시켰다. esmolol은 심박수를 감소시키고, 중심정맥압을 증가시켰다. Esmolol 만으로 유도저혈압을 실시할 때 반드시 긴강한 환자를 대상으로 경정도의 혈압 하강을 실시하고 심한 혈압 하강을 실시할 경우 반드시 심박출량을 감시하여야 할것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Amaranath L, Kellermeyer WF. Tachyphylaxis to sodium nitroprusside. *Anesthesiology* 1976; 44: 345-8.
2. Cotrell JE, Patel K, Cashely P, Klein A, Turndorf H. Nitroprusside tachyphylaxis without acidosis. *Anesthesiology* 1978; 49: 141-2.
3. Bedford RF, Berry FA Jr, Longnecker DL. Impact of propranolol on hemodynamic response and blood cyanide levels during nitroprusside infusion:

- a prospective study in anesthetized man. *Anesth Analg* 1979; 58: 466-9.
4. Greiss L, Tremblay NAG, Davis DW. The toxicity of sodium nitroprusside. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 480-5.
5. Khamabattan HJ, Stone JG, Khan E. Hypertension during anesthesia on disconnection of sodium nitroprusside induced hypotension. *Anesthesiology* 1979; 51: 127-30.
6. Wildsmith JAW, Drumond GB, MacRae WR. Blood-gas changes during induced hypotension with sodium nitroprusside. *Br J Anaesth* 1975; 47: 1205-11.
7. MacRae WR, Owen M. Severe metabolic acidosis following hypotension induced with sodium nitroprusside. *Br J Anaesth* 1974; 46: 795-7.
8. Menkhaus PG, Reves JG, Kissin, Alvis JM, Govier AV, Samuelson PN, et al. Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1985; 64: 327-34.
9. Ornstein E, Matteo RS, Weinstein JA, Schwartz AE. A controlled trial of esmolol for the induction of deliberate hypotension. *J Clin Anesth* 1988; 1: 31-5.
10. Quon CY, Gorczynski RJ. Pharmacodynamics and onset of action of esmolol in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 274: 912-8.
11. Edmondson R, Valle OD, Shah N, Wong G, Dwyer D, Matarazzo D, et al. Esmolol for potentiation of nitroprusside-induced hypotension: impact on the cardiovascular, adrenergic, and renin-angiotensin systems in man. *Anesth Analg* 1989; 69: 202-6.
12. Blair JL, McGuire R, Killain J, Amundson G. Esmolol as primary agent for controlled hypotension (abstract). *Anesth Analg* 1989; 68: 531.
13. Schlant RC, Tsagaris TX, Robertson RJ. Studies on acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside. *Am J Cardiol* 1962; 9: 51-9.
14. Vessey CY, Cole PV, Simpson PJ. Cyanide and thiocyanide concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 1976; 58: 466-9.
15. Bedford RF. Increasing halothane concentration reduced nitroprusside dose requirement. *Anesth Analg* 1978; 57: 457-62.
16. Jennings GL, Gelman JS, Stockigt JR, Korner PI. Accentuation of hypotensive effect of SNP in man after captopril. *Clin Sci* 1981; 61: 521-6.
17. Marshall WK, Bedford RF, Arnold WP, Miller MD, Longnecker DE, Sussman MD et al. Effects

- of propranolol on the cardiovascular and renin-angiotensin systems during hypotension produced by sodium nitroprusside in man. Anesthesiology* 1981; 55: 277-280.
18. Khamabattan HJ, Stone JG, Khan E. *Propranolol alters renin release during nitroprusside-induced hypotension and prevents hypertension on disconnection of nitroprusside. Anesth Analg* 1981; 60: 569-73.
19. Johnson, CC. *The action and toxicity of sodium nitroprusside. Arch Internat pharmacodyn* 1927; 480: 35.
20. Ornstein E, Young WL, Ostapkovich N, Matteo RS, Diaz J. *Deliberate hypotension in patients with intracranial arteriovenous malformations. Esmolol compared with isoflurane and sodium nitroprusside. Anesth Analg* 1991; 72: 639-44.
21. Ornstein E, Matteo RS, Weinstein JA, Schwartz AE. *A randomized controlled trial of esmolol for deliberate hypotension. Anesthesiology* 1987; 67: A423.
22. Gorczynski RJ. *Basic pharmacology of esmolol. Am J Cardiol* 1986; 56: 3F-13F.
23. Quinn TJ, Zayas VM, LeDonne K, McDonald M, Pickering T. *Esmolol and controlled hypotension: adverse effects on oxygen extraction. Anesthesiology* 1990; 73: A94.
24. Blaus WS, Kafer ER, Anderson JA. *Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. Anesth Analg* 1992; 75: 172-8.
25. Dickstein ML, Jordan DA, Miller ED. *Esmolol ablates the adrenal medullary response to hypotension. Anesthesiology* 1990; 73: A547.
-