개에서 sevoflurane 마취중에 diltiazem 투여가 폐내 셴트에 미치는 영향

*원자력병원 마취과 · 서울대학교 의과대학 마취과학교실

정 일 영 · 김 종 성

= Abstract =

The effect of diltiazem on intrapulmonary shunt in dog under sevoflurane anesthesia

Chong sung Kim, M.D. and *Il Young Cheong, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul

*Department of Anesthesia, Korea Cancer Research Center, Seoul

The effects of sevoflurane and subsequent administration of diltiazem on intrapulmonary shunt and oxygenation were studied in pentobarbital anesthetized dogs. After inhalation of 1MAC of sevoflurane and subsequent intravenous administration of clinical dose of diltiazem (loading dose 0.2 mg/kg, maintenance dose 0.01 mg/kg/min), there were no changes in cardiac output, arterial oxygen tension, mixed venous oxygen tension, oxygen transport, oxygen consumption, intrapulmonary shunt ratio, pulmonary vascular resistance, alveolar-arterial oxygen difference. After intravenous administration of diltiazem with bolus (0.4 mg/kg) and maintenance dose (0.02 mg/kg/min), pulmonary vascular resistance was significantly decreased ($p < 0.05$) but the other parameters indicating pulmonary hemodynamics and oxygenation were unchanged.

These results suggest that concomitant use of the two classes of drugs is not induce significant changes in pulmonary hemodynamic and oxygenation, and can be used safely in patient with normal cardiopulmonary function when clinical concentration of both were used.

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

서 론

인체내 여러조직의 다양한 세포활동에 칼슘이온이 관여하며 특히 심장 및 혈관 평활근의 기능에는 필수적인 역할을 한다는 것은 널리 알려진 사실이다. Lindner¹⁾가 verapamil이 음성 변력 및 변시 작용이 있음을 보고한 이래, 칼슘 통로 차단제는 협심증, 관상동맥 경련, 뇌허혈 등의 심혈관계 장애시 치료제로서 각광을 받고 있다²⁾. 칼슘통로 차단제는 α 수용체를 자극하고 세포막 탈분극에 의해 활성화되는 칼슘이온의

세포막내 이동을 차단하여 심혈관계에 영향을 미치는 데³⁾ 칼슘 통로 차단제의 심혈관계에 대한 영향은 각각의 흡입마취제가 그 작용이 다른 것처럼 각각 다르다⁴⁾. Verapamil, nifedipine 및 diltiazem은 현재 임상적으로 널리 사용되는 칼슘 통로 차단제로, verapamil은 폐혈관 저항을 급격히 감소시키나, 동시에 심박출량도 감소시키므로 저산소증을 더 악화시키며⁵⁾, nifedipine은 폐혈관 저항을 감소시키고 폐질환 환자에서 저산소성 폐혈관 수축을 억제하나 정맥주사용으로서는 적합하지 않다⁶⁾. Diltiazem은 정맥주사가 가능하며 심박출량의 감소 없이 폐혈관 저항을 감소시키므로 폐동맥압이 상승된 환자에서 치료제로 이용되고 있다^{7,8)}. 최근 임상에 도입된 sevoflurane (fluoro methyl, 2, 2-trifluoro-1-[trifluoromethyl] ethyl ether)은 강력

*본 논문은 1994년도 서울대학교병원 지정연구비(175)의 보조로 이루어졌음.

한 흡입마취제로 호흡계에 자극이 적고 혈액에 대한 용해도가 낮아(0.6) 마취유도와 각성이 빠르며 간기능 장애의 유발 빈도도 낮은 것으로 알려져⁹⁾ 국내의에서 이에 대한 연구가 진행되고 있으며 앞으로 흡입마취제로 임상에서 널리 사용되리라 본다. Sevoflurane은 투여용량에 비례하여 심박출량을 저하시키지만 전신 및 폐혈관 저항에는 별 영향이 없는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾. 폐혈관 평활근의 이완은 저산소성 폐혈관 수축을 억제하여 환기 관류비가 낮은 부위로 혈류를 왜곡시키고 폐내 섀트를 증가시켜 저산소혈증을 유발한다. 통상, 흡입마취제 및 칼슘 통로 차단제는 공히 폐혈관 평활근을 이완시키므로^{11,12)} 두 약제의 동시 투여시 조직의 산소화에 미치는 상호관계에 관한 연구가 필요하다. 따라서 본 연구의 목적은 diltiazem과 sevoflurane을 동시에 투여한 후 폐혈관계를 중심으로 두 약제의 상호작용을 관찰함으로써 조직의 산소화에 미치는 영향을 구명하는데 있다.

실험대상 및 방법

체중 14.5~17 kg의 한국산 개 8마리를 암수 구별 없이 선택 사용하였다. 마취유도는 pentobarbital 20 mg/kg를 받은 일회에 나머지 반은 5분간에 걸쳐 서서히 전지정맥에 주사하였고 이 전지정맥은 이후 수액로 사용하였다. 의식소실이 확인되면 내경이 7.5 mm인 기낭이 있는 기관내 튜브(Argyle, Sherwood, St. Louis, USA)를 사용하여 일회호흡량을 15~20 ml/kg로 하고, 호기말 이산화탄소 분압(PETCO₂)이 35~45 torr가 되도록 이산화탄소 분압 측정기(SARA Cap plus, St. Louis, USA)로 계속 측정하며 호흡수를 조절하였다. 지속적 동맥혈 가스분석을 시행하여 대사성 산증이 있으면 sodium bicarbonate를 간헐적으로 주사하여 산-염기 상태가 정상으로 유지되도록 하였다. 실험 동물의 보온을 위하여 항온대(Blanketrol, zero Products, Cincinnati, USA)와 백열등을 사용하였고 은박지로 감싸주어 폐동맥내 체온이 38~39℃가 되도록 유지하였다. 전신흡입마취제 투여전까지의 마취유지는 pentobarbital 0.2 mg/kg/min로 정주하고 조절호흡을 위하여 근육이

완은 vecuronium 0.1 mg/kg을 정주하였고 수액공급은 Ringer's lactate 용액을 5ml/kg/hr로 정주하였다.

마취후 실험개를 양와위로 고정시킨 후 심박수(heart rate, 이하 HR)와 리듬을 심전도기(Datascope 2000, Datascope Corp., Paramus, USA)에 연결하여 지속적으로 측정하였다.

한쪽 고동맥(femoral vein)에 경피천자로 18G, Argyle Medicut (Sherwood Medical Ind., St. Louis, USA)를 삽입 거치하여 동맥압을 측정하고 이 동맥로는 동맥혈 가스분석을 위한 채혈로 사용하였다. 반대편 고정맥(femoral vein)을 통하여 5 Fr. Swan-Ganz 카테터(American Edwards Lab. Santa Ana, USA)를 압력과의 파형을 보면서 폐동맥에 거치하여 체온, 중심정맥압(central venous pressure : CVP), 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure : MPAP), 폐 모세혈관 차단압(pulmonary capillary wedge pressure : PCWP) 및 심박출량(cardiac output : CO)을 측정하였으며 이 정맥로는 혼합 정맥혈의 가스분석을 위한 채혈로 사용하였다. 심박출량은 심박출량 측정기(Oximetrix 3, Abbott critical care system, North Chicago, USA)를 사용하여 온도회석법으로 3회 측정하여 그 평균치를 택하였다.

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

위의 모든 처치가 끝나고 흡입 산소 농도 50%에서 조절호흡을 실시하여 심혈관계가 안정되었다고 추정되는 30분 후 심박출량, 동맥압, 중심정맥압, 평균 폐동맥압, 폐모세혈관 차단압 등의 혈액학적 수치, 동맥혈 및 정맥혈의 가스분석치 및 심박수를 측정하여 이를 대조치(이하 control)로 하였다. 그 후 개에서의 sevoflurane 1 MAC(minimal alveolar concentration) 2.36%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 흡입시킨후 처음과 동일한 검사를 시행하여 이를 sevoflurane 1 MAC 단독 투여의 관

찰치 (이하 sevo 치)로 하였다. 그 후 diltiazem 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한후 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 지속 정주하면서 (DL실험) 10분, 20분, 30분에 동일한 검사를 시행하여 이를 DL10, DL20, DL30치로 삼았다. Diltiazem 정주를 중단하고 diltiazem의 효과가 없어졌다고 사료되는 정주중단 30분후에 다시 diltiazem 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여한 후 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 지속 정주하면서 (DH 실험) 10분, 20분, 30분에 동일한 검사를 시행하여 이를 DH10, DH20, DH30치로 삼아 측정하였다. 본 실험의 모든 측정치 및 검사치는 $\text{mean} \pm \text{SD}$ (standard deviation)으로 표시하였다. 통계처리는 control 치와 비교하여 sevoflurane에 의한 효과의 유의차 검정은 비모수검정인 Kruskal-Wallis ANOVA test와 paired t-test를 하였다. 그리고 diltiazem에 의한 효과는 sevoflurane치와 비교하여 DL10, DL20, DL30, DH10, DH20, DH30 치를 반복측정분산분석(ANOVA for repeated measure)을 시행하여 시간에 따른 차이가 없음을 확인한후, Duncan's multiple comparison test 및 paired t-test를 시행하여 각 측정치간의 유의차를 검정하였으며, 이때 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1) 혈액 pH, PO_2 및 PCO_2 소견

전체 실험과정을 통하여 실험 동물의 체온은 $38^\circ\text{C} \sim 39^\circ\text{C}$ 의 정상체온을 유지하였다. 동맥혈 및 혼합 정맥혈의 가스분석 소견상 유의한 변화는 없었고 pH는 $7.35 \sim 7.45$, PCO_2 는 $35 \sim 45$ 로 정상 범위를 유지하면서 산염기 상태의 평형을 이루어 측정치에 미치는 영향을 배제할 수 있었다. (Fig.1)

2) sevoflurane 에 의한 효과

Sevoflurane의 투여시 동맥혈 및 혼합 정맥혈의 산소 함량, 분당 산소 운반량과 분당 산소 소모량, 폐혈관 저항 및 섀트울, 폐포 동맥간 산소 분압차는 유의한 변화가 없었다. (Fig.2,3,4)

3) Sevoflurane 마취중 diltiazem에 의한 효과

(1) low dose diltiazem 투여시 효과 : Sevoflurane 마취중 low dose diltiazem 투여시 동맥혈 및 혼합 정맥혈의 산소 함량, 분당 산소 운반량과 분당 산소 소모량, 폐혈관 저항 및 섀트울, 폐포 동맥간 산소 분압차는 유의한 변화가 없었다.

(2) high dose diltiazem 투여시 효과 : Sevoflurane 마취중 high dose diltiazem 투여시 동맥혈 및 혼합 정맥혈의 산소 함량, 분당 산소 운반량과 분당 산소 소모량, 섀트울 및 폐포 동맥간 산소 분압차는 유의한 변화가 없었고, 폐혈관 저항은 DH 10치에서 45%로 의미있게 감소하였다 ($P < 0.05$).

Fig. 1. Changes in values of arterial blood gas analysis

Fig. 2. Changes in values of mixed venous blood gas analysis

Fig. 3. Changes in parameters of CO, CaO₂ and CvO₂

Fig. 4. Changes in parameters of O₂ flux and VO₂

Fig. 5. Changes in parameters of AaDO₂, Qs/Qt and PVR

고 찰

저 산소성 폐혈관 수축이 동맥혈의 산소 분압을 유지해 주는 중요한 기전이며 저산소성 폐혈관 수축이 일어나는 기전은 확실하지는 않으나 흡입 마취제와 폐혈관 이완제 등에 의해 억제됨은 이미 널리 알려져 있다¹³⁻¹⁵. 폐질환이 있는 환자에서 폐혈관 긴장도의 유지는 정상적인 환기 관류 관계를 유지하는데 매우 중요한데¹⁶, 폐혈관 이완제를 투여하면 환기 관류비가 낮은 폐포로 혈류가 재분포되므로 폐에서의 가스교환에 악영향을 미친다. 혈관 이완제에 의한 전신 혈관 저항 감소로 심박출량이 증가할 경우 이를 어느정도 보상할 수 있으나¹⁷ 심근 억제를 초래하는 약제를 동시에 투여할 경우 폐혈관의 이완에 따른 가스 교환능의 저하를 보상하는 심박출량의 증가가 억제될 수 있으므로 이때 동맥혈 저산소증은 심각한 문제가 된다.

Lindner¹)가 Verapamil이 음성 변력 및 변시작용이 있음을 보고하고 Fleckenstein 등¹⁸)이 이들 약제의 작용기전이 세포막에서 칼슘 이온의 세포내 유입을 차단하는데 있다고 보고한 이래 칼슘 통로 차단제는 심혈관계 장애시 치료제로 널리 사용되고 있다. Diltiazem의 약동력학 연구에 의하면 초기 volume of distribution 은 7.5 L이나 최종적으로는 40 L로 조직내에 넓게 퍼지는 약제이다. 이론상 조직내 최고 농도에 달하는 시간은 개에서 정주후 11분이며 distribution half life는 25분이고 elimination half life는 134분으로, 체내에서 신속히 제거되므로 짧은 반감기를 가진다¹⁹. 본 연구에서 이용한 diltiazem의 용량은 Kapur 등²⁰)의 연구들에서 투여한 양에 비하여 DL군은 지속정주량만 2배 증가시켰으며 DH군에서는 최초 주사량 및 지속정주량을 임상적 용량의 2배를 투여하여 그 변화를 관찰하였다. Kapur 등의 연구와 비교하면, 본실험에 사용된 용량에 의한 혈장농도는 volus 정주 10분후에 최고 농도에 달하고 천천히 감소하여 30분 후에는 평형을 유지할 것이고, 이때의 혈장농도는 DL군에서 148 ng/ml, DH군에서는 379 ng/ml로 추정된다. Diltiazem의 치료 혈장농도는 개

체에 따라 변화가 심한데 60ng/ml에서 300ng/ml로 보고되고 있으므로²¹⁾, DL군은 치료 용량내에, DH군은 이보다 약간 높은 수준임을 알 수 있다. 혈관 평활근에 대해 이완효과를 가지는 칼슘통로 차단제의 기전은 이 그룹에 속하는 약물이 구조적으로 다양하고 혈관 평활근에서의 칼슘 대사가 복잡하기 때문에 명확하지는 않으나, diltiazem의 폐혈관 이완효과에 관하여는 많은 보고가 있다^{8,22)}.

Sevoflurane은 비폭발성, 비가소성의 강력한 흡입 마취제로 호흡계에 대한 자극이 적고 혈액에 대한 용해도가 낮아 (0.6) 마취의 유도와 각성이 빠르며 신독성과 간독성의 발현빈도가 낮은 마취제로 주목받고 있다^{9,10)}. Sevoflurane의 심혈관계에 미치는 영향은 혈압, 심 박출량, 일회 박출량은 투여 용량에 비례하여 저하시키지만 심박수, 좌심방압, 전신혈관 저항과 폐혈관 저항에는 영향이 없는 것으로 보고되고 있다^{9,23)}.

본 연구에서 1 MAC의 sevoflurane을 흡입마취제로 투여시 심박출량, 분당 산소 운반량과 분당 산소 소모량의 변화는 없었으며 폐혈관 저항과 설투율, 폐포 동맥혈 산소 분압차에도 유의하는 변화가 없었다. 이는 다른 연구보고와 같은 결과이며^{10,23)} sevoflurane의 투여는 산소 운반능에 영향을 미치지 않으므로 폐질환 환자의 마취시 안전하게 사용할 수 있다고 생각된다.

Sevoflurane 마취중에 low dose diltiazem 투여시 심 박출량, 분당 산소 운반량과 분당 산소 소모량의 변화가 없었으며 폐혈관 저항, 설투율, 폐포 동맥혈 산소 분압차에도 변화가 없었다. 이 결과는 1 MAC의 sevoflurane과 임상치료 용량의 diltiazem을 동시에 투여해도 산소 운반능에 대한 영향이 없는 것으로, 흡입마취제와 칼슘 통로 차단제를 동시에 투여할 경우 양측의 임상 농도에서는 혈액학적 변화가 미미하다고 한 Priebe 등⁵⁾과 Kapur 등²⁰⁾의 보고와 일치한다.

Sevoflurane 마취 중 high dose diltiazem 투여시의 변화를 보면 DH10 치에서 폐혈관 저항이 유의하게 감소되었고($p < 0.05$), 설투율이나 폐포 동맥혈 산소 분압차에는 유의 있는 변화가 없었다. 폐혈관

저항의 감소는 DH20, DH30치에서는 유의하게 나타나지 않았는데 약동력학적 특성상 diltiazem은 정주 10분 후에 혈중 최고 농도를 보이므로 이는 임상치료 용량 이상의 고용량의 diltiazem을 투여할 때에는 폐혈관 평활근의 이완이 초래되나, 이에 따른 동맥혈 산소 분압의 저하가 없음은 전신혈관 저항의 감소에 따른 심박출량의 증가가 동맥혈 산소 분압을 유지하는 기전으로 작용한 결과라고 생각된다.

일반적으로 흡입마취제와 칼슘 통로 차단제는 공히 심근을 억제하고 폐혈관을 이완시키므로 두약제를 동시에 투여할 경우 산소 운반능에 대한 억제가 상가적으로 상승할 것으로 생각되고, 또 diltiazem이 강력한 폐혈관 이완효과를 보이며 저산소성 폐혈관 수축을 억제한다는 보고가 많으나^{11,24,25)} 오히려 산소 운반능에 대한 억제가 미미한 정도에 불과했던 경우도 많이 보고된다^{2,20,26)}.

본 연구의 결과, 심폐 상태가 양호한 환자에서 임상농도의 sevoflurane 마취중 적정 용량의 diltiazem 투여는 안전하리라 생각되며, 심폐 기능이 저하된 환자에서는 향후 더 연구가 필요하리라 사료된다.

결 론

한국산 개 8마리를 사용해 1 MAC(2.34%)의 sevoflurane 마취중 diltiazem을 소량 지속 정주군과 (DL군 : 200 μ g/kg II bolus + 10 μ g/kg/min IV infusion) 다량 지속 정주군을 (DH군 : 400 μ g/kg IV bolus + 20 μ g/kg/min IV infusion) 비교하여 시간에 따른 폐 설투율 및 산소 운반능을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) 1 MAC의 sevoflurane 투여시 동맥혈 산소 분압, 혼합정맥혈 산소 분압, 분당 산소 운반량, 분당 산소 소모량, 폐 혈관 저항, 설투율, 폐포 동맥혈 산소 분압차이는 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다.

(2) 1 MAC의 sevoflurane 마취 중 diltiazem을 소량 및 다량 지속 정주했을때 동맥혈 산소 분압, 혼합정맥혈 산소 분압, 분당 산소 운반량, 분당 산소 소모량, 설투율, 폐포 동맥혈 산소 분압차이는 대조군에 비해 유의한 변화가 없었으나 폐혈관 저항은

DH10치에서 대조치에 비해 유의하게 감소하였다.

이상의 연구 결과를 종합하면 sevoflurane마취시 diltiazem의 사용은 폐혈관 이완으로 인한 산소 운반능과 혈액학적 변화에 영향이 없어 심폐기능이 양호한 환자에서 임상농도의 sevoflurane과 diltiazem의 투여는 안전하리라 사료된다. 아울러 심폐기능이 저하된 환자의 마취관리를 위해서는 이에 관한 연구가 더 수반되어야 하겠다.

참 고 문 헌

- Lindner E. Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amine, eine neue substanz mit coronargefäßerweiternder wirkung. *Arzneim Forsch* 1960; 10: 569-73.
- Chelly JE, Rogers k, Hysing ES, et al. Cardiovascular effect of and interaction between calcium blocking drugs and an anesthetics in chronically instrumented dogs. I verapamil and halothane. *Anesthesiology* 1986; 64: 560-7.
- Van BC, Mangel A, Fabim M. Selectivity of calcium antagonistic action in vascular smooth muscle. *Am J Cardiol* 1982; 49: 507-11.
- Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists : Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1047-51.
- Priebe HJ, Skarvan K. Cardiovascular and electrophysiologic interactions between diltiazem and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1987; 66: 114-21.
- Simonneau G, Escourrou, Doroux P, et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 1981; 304: 1582-5.
- 김성덕, 김종성, 김광우. Effects of calcium channel blockers on cardiopulmonary hemodynamics. *대한마취과학회지* 1986; 19: 348-56.
- Crevey BJ, Dantzker DR, Bower JS, et al. Hemodynamic and gas exchange effect of intravenous diltiazem in patient with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 49: 578-83.
- Iwatsuki N, Koga Y, Amaha K. Inotropic interaction between diltiazem and halothane in isolated heart muscle. *Jpn J Anesthesiol* 1983; 32 :81-7.
- Manohar M, Parks CM. Pocrine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentration of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J pharm* 1984; 231: 640-8.
- 김성덕, 김종성, 김희수. 개에서 저산소성 폐혈관 수축에 대한 폐동맥내 diltiazem의 투여효과. *대한마취과학회지* 1992; 25: 468-76.
- Marshall C, Lindgren L, Marshall BE. Effect of halothane, enflurane and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lung in vitro. *Anesthesiology* 1984; 60: 304-8.
- 김종덕, 김성덕. 개에서 diltiazem 지속정주시 halothane마취가 혈액학 및 산소운반능에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1988; 21: 872-81.
- Kapur PA, Bloor BC, Flacke WE, et al. Comparison of cardiovascular response to verapamil during enflurane, isoflurane or halothane anesthesia in dog. *Anesthesiology* 1984; 61: 156-60.
- Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, et al. Pulmonary pressure and flow during atelectasis. *Anesthesiology* 1988; 57: A 504.
- Dantzker DR, Bower JS. Pulmonary vascular tone improves V/Q matching in obliterative pulmonary hypertension. *J Appl physiol* 1981; 51: 607-13.
- Taylor SH, Mackenzie GJ, George M, et al. Effects of adrenergic blockade on the pulmonary circulation in man. *Br Heart J* 1966; 27: 627-39.
- 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. *Anesthesiology* 1991; 75: 313-8.
- Piepho RW, Bliedow DC, Racz JP, et al. Pharmacokinetics of diltiazem in selected animal species and human beings. *Am J Cardiol* 1982; 49: 525-8.
- Kapur PA, Grogan DL, Fournier DJ. Cardiovascular interactions of lidocaine and verapamil or diltiazem in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68: 79-85.
- Taemans Y, Clozel JP, Cailler G, et al. Relationship between diltiazem plasma level and its hemodynamic effects. *Circulation* 1982; 66: 1181.
- Kambara H, Fujimoto K, Kawai C, et al. Primary pulmonary hypertension : beneficial therapy with diltiazem. *Am Heart J* 1981; 101: 230-1.
- Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: A17.
- 김성덕. 환쥐에서 저산소성 폐혈관수축을 억제시키는 diltiazem의 ED50. *인간과학* 1985; 9: 644-50.
- Ronard GP, James CF. Hemodynamic effects of diltiazem during vasoconstrictor pulmonary hypertension in sheep. *Anesth Analg* 1990; 71: 493-7.
- Kates RA, Zaggy AP, Nofleer EA, et al. Comparative cardiovascular effect of verapamil, nifedipine and diltiazem during halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 1984; 61: 156-61.