심근허혈을 유도한 개에서 흉부대동맥 차단시 Nitroglycerin과 병용한 Esmolol이 심장혈역학 및 심근산소균형에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

권 오 경 · 최 종 호 · 김 영 진

=Abstract=

The Effect of Esmolol Combined with Nitroglycerin on Cardiac Hemodynamics and Myocardial Oxygen Balance during Cross-Clamping of Thoracic Aorta in Induced Ischemic Canine Heart

Ou Kyoung Kwoen, M.D., Jong Ho Choi, M.D. and Young Jin Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

The purpose of this study is to investigate the protective role of esmolol during cross-clamping of descending thoracic aorta on the ischemic myocardium induced by the ligation of the left anterior descending coronary artery(LAD) in dogs. LAD was ligated for 15 min followed by reperfusion. Nitroglycerin with or without esmolol were continuously infused throughout procedure and the thoracic aorta was cross-clamped for 45 mins. Eighteen dogs were divided into three groups ; group C-no drug administered, group N-nitroglycerin(5 μ g/kg/min), and group NE-nitroglycerin(5 μ g/kg/min) with esmolol(0.5 mg/kg as loading dose following 50 μ g/kg/min as maintenance dose).

Heart rate(HR), mean arterial pressure(MAP), stroke volume(SV), cardiac index(CI), left ventricular stroke work index(LVSWI), pulmonary capillary wedge pressure(PCWP), triple index(TI), mixed venous oxygen tension of great cardiac vein(PgvO₂), Ca-vDO₂(carotid arterial oxygen content-great cardiac vein oxygen content) and lactate were measured three times in each group before ligation of LAD(stage 1), 15 minutes after LAD ligation(stage 2) and 45 minutes after cross-clamping of descending thoracic aorta(stage 3).

The results were as follows:

- 1) MAP of group NE at stage 3 was significantly high compared with group C but low compared with group N ($P<0.05$).
- 2) SV of group NE at stage 3 was significantly high compared with group C and group N. A significant change was observed between group C and group N($P<0.05$).
- 3) CI, LVSWI, PgvO₂ of group NE at stage 3 were significantly high compared with group C but not significantly high compared with group N($P<0.05$).
- 4) HR, PCWP, Lactate level of group NE at stage 3 were significantly low compared with group C and group N. A significant change was also observed between group C and group N($P<0.05$).
- 5) TI, Ca.vDO₂ of group NE at stage 3 were significantly low compared with group C and group N, but no significant change was observed between group C and group N($P<0.05$).

논문접수일 : 1995년 7월 11일

심사완료일 : 1995년 10월 6일

These results suggest that esmolol could protect ischemic myocardium from progressive damage via reduction of myocardial oxygen consumption without decrease of cardiac output and left ventricular stroke work index. (Korean J Anesthesiol 1995; 29: 594~603)

Key Words: Nitroglycerin, Esmolol, Ischemic canine heart, Cardiac hemodynamics, Cross-clamping of thoracic aorta

서 론

대동맥수술과 관련하여 발생하는 심근의 허혈성 변화를 일으키는 가장 중요한 원인은 필수적 수술 조작인 대동맥 차단에 있으며, 이때 심근에 가해지는 부하의 증가가 심근의 산소요구를 증가시키고, 관상동맥혈류가 이를 충족시키지 못할 때 심근은 허혈, 또는 괴사에 빠져 심근경색, 심부정맥, 심부전, 심정지등의 원인이 될 수 있다. 대동맥수술시 대동맥차단에 의한 심근의 허혈성손상을 줄이기 위해 현재까지 임상에서 가장 흔히 사용되어 온 약제는 동맥확장제 및 정맥확장제이며 베타차단제와 Ca 차단제도 드물게 적용이 된다¹⁾.

동맥확장제는 심장의 후부하(afterload)를 줄여 심근의 심근벽 긴장 감소로 인한 산소소모를 감소시켜 대동맥 수술시 우선적으로 선택되는 약제이지만 거의 대부분의 약제가 허혈부위에서 정상부위로 혈류를 전환시키는 소위 'coronary steal' 현상을 일으켜 심근허혈을 동반하고 있는 대동맥질환 환자에서는 사용에 위험이 따른다²⁾.

정맥확장제는 말초정맥을 확장시켜 심장의 전부하(preload)를 감소시키고 허혈성심장에서는 측부혈류를 증가시키는 장점이 있지만 동맥확장효과가 빈약하여 후부하 증가에 의한 심근수축력 증가를 줄이지 못하기 때문에 대동맥차단시 이들 약제의 단독사용에 의해 심근의 산소요구를 줄이는 데는 한계가 있다.

베타차단제는 심근의 수축력을 감소시키고 심박수를 줄여 심근의 허혈성 손상을 억제할 것이라는 이론적인 근거에도 불구하고 이들 약제가 갖는 많은 부작용과 수축력 억제로 심박출량을 감소시킴으로써 전신적인 관류부전을 일으킬 위험 때문에 빈맥의 치료에만 임상용량 이하의 소량이 사용되어

왔다³⁾. 따라서 대동맥 수술시 사용할 수 있는 이상적인 베타차단제는 임상적인 투여용량에서 심근의 과도한 억제로 심박출량을 감소시키지 않고 작용시간이 짧아서 원하는 시간만 작용해야하며 부작용이 적어야 한다.

비교적 최근에 개발된 선택적 베타차단제인 esmolol은 작용시간이 약 2분이고 내인성 교감신경흥분작용 및 세포막 안정작용이 없으며 상대적인 수용체 특이성이 높고 적혈구의 esterase에 의해 분해되어 작용시간이 약 9분으로 짧아 상실성 부정맥, 동성빈맥, 심근허혈등에 효과적인 일반적인 베타차단제의 작용외에 조절성이 탁월한 장점이 있으며 몇몇 실험모형에서 유익한 항부정맥 및 심근경색 부위를 줄이는 효과가 입증되기도 하였다⁴⁾.

현재까지 esmolol이 정상적인 심장 또는 허혈성심장에 미치는 영향에 관해서는 보고가⁵⁾ 있으나 대동맥수술중 대동맥차단시 혈관확장제의 보조제로서 같이 투여된 esmolol이 허혈성심장에 어떤 영향을 미치는가에 관해서는 아직 널리 알려져 있지 않다.

저자들은 심근허혈이 동반된 대동맥질환 수술시 esmolol 을 nitroglycerin의 보조제로서 동시에 투여할 때 심근의 산소요구 및 심장역학에 미치는 영향을 알기 위해 연구하였다.

대상 및 방법

1) 실험대상

체중 8~12 Kg의 한국산 잡견 18마리를 암수 구별 없이 사용하였다.

2) 실험군의 분류

실험견들은 대조군(C 군), nitroglycerin(5 µg /kg/min)투여군(N 군), nitroglycerin 과 esmolol 병용투여군(nitroglycerin 5 µg/kg/min+esmolol 0.5 mg/kg load-

ing dose 투여 후 50 $\mu\text{g/kg/min}$ 로 유지)(NE 군)의 3 군(각각, $n=6$)으로 분류하였다.

3) 실험방법

(1) 마취관리 및 수액투여: 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide(0.3 mg/Kg)를 근육주사 후 기관내 삽관을 하여 마취기(Igarashi Ika Kogyo co., LTD. Tokyo, Japan)에 연결하여 Anesthetic Gas Analyser (DATEX, Instrumentarium Corp. Helsinki, Finland)를 이용하여 흡입산소농도 50%(산소 2 L/min, 아산화질소 2 L/min) 및 halothane 0.8 %(1 MAC)로 일정하게 마취농도를 유지하였으며 호흡은 동물용 인공 호흡기(Harvard apparatus, Dual phase control Respirator, U.S.A.)를 직접 기관내튜브에 연결하여 동맥혈 탄산가스분압을 30~35 mmHg로 유지되도록 분시호흡량을 조절하여 기계적 환기를 실시하였다. 좌우 앞다리와 좌측 뒷다리에 전극을 부착한 후 심장 감시기(Model 54s, Hewlett Packard, U.S.A.)를 이용하여 심전도를 감시하였으며 heating pad를 깔고 전열기를 이용하여 실내온도를 조절하면서 따뜻한 수액을 사용하여 직장체온을 36.8~37.9 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다.

좌측 뒷다리의 대퇴정맥에 polyethylene angiocatheter(18 G)를 혈관내에 거치하여 기초 수액 요구량 및 수술에 따른 실험량과 흉강노출로 인한 수분손실을 고려하여 Hartmann 액을 7~10 ml/kg/hr로 주입하였다.

(2) 좌전하행 관상동맥 결찰 및 흉부대동맥 차단: 좌측 경동맥에 polyethylene angiocatheter(18 G)를 삽입한 후 같은 심장 감시기에 연결하여 심박수(heart rate, 이하 HR)와 평균동맥압(mean arterial pressure, 이하 MAP)을 지속적으로 측정함과 동시에 동맥혈 가스분석을 위한 채혈로 사용하였으며 우측 뒷다리의 대퇴정맥을 통하여 7 Fr. Swan-Ganz catheter (ARROW, U.S.A.)를 삽입하고 상기의 심장 감시기에 연결하여 중심체온, 폐도세혈관폐기압(pulmonary capillary wedge pressure, 이하 PCWP) 및 심박출량(cardiac output, 이하 CO)의 측정로 사용하였다.

실험견을 우와위로 취한 후 좌측 5번째 늑간에서 개흉하여 심막을 절개한 후 심장 주위로 심막을 흉벽에 고정하여 심막요를 설치하여 좌전하행 관상동맥(left anterior descending coronary artery, 이하

LAD) 결찰 및 관상정맥동혈류의 $65 \pm 10\%$ 를 반영하는⁶⁾ 대심장 정맥(great cardiac vein, 이하 GCV)에서 채혈준비를 하였으며, 흉부하행대동맥을 박리노출시킨 후 횡격막 직상방 5 cm부위에서 노출시켜 대동맥 차단 준비를 하였다.

실험준비 후 10분간 혈압 및 맥박이 안정된 것을 확인하고 3/0 prolene 을 사용하여 LAD를 15분간 결찰하여 LAD 관류 영역의 심근을 15분간 허혈상태로⁷⁾ 유도하여 조직 괴사는 없으나 심근기능은 감소할 수 있는 소위 심근의 혼절상태(stunned state)를^{8~12)} 만들었으며 결찰의 확인은 심전도의 변화 및 LAD의 분포영역인 좌심근 전벽의 청색증과 운동 변화로 확인하였다. LAD 결찰을 풀고 횡격막 직상방 5 cm부위에서 right angle forcep를 사용하여 하행흉부대동맥을 45분간 차단 하였다.¹³⁾

(3) 측정: 모든 측정은 LAD 결찰전(stage 1), LAD 결찰 15분후(stage 2), 흉부하행대동맥차단 45분후(stage 3) 3회에 걸쳐 시행하였다. 혈액학적 측정은 심장 감시기를 사용하여 HR, MAP, CO, PCWP를 측정하였으며 측정된 수치로부터 다음과 같은 공식에 의해 일회 심박출량(stroke volume, 이하 SV), 심박출계수(cardiac index, 이하 CI), 좌심실박출작업지수(left ventricular stroke work index, 이하 LVSWI), Triple Index(이하 TI)를 계산하였고 이상의 측정치를 종합하여 cardiac performance를 구하였다.

$$SV = CO/HR$$

$$SI = SV/BSA$$

$$CI = CO/BSA$$

$$TI = SBP \times HR \times PCWP$$

$$LVSWI = 1.36(MAP - PCWP)/100 \times SI$$

BSA; body surface area

SBP; systolic blood pressure

SI; stroke index(일회심박출지수)

혈액가스 분석기(CIBA CORNING 288, U.S.A.)를 사용하여 경동맥혈 및 GCV 혈액을 채취하여 pH, 탄산가스분압, 산소분압, 혈색소, 산소포화도 및 산소함량 등을 측정하였고 GCV에서 채취한 혈액에서 효소법을 이용하여 lactate치를 측정하였다. GCV에서의 채혈은 심장을 전상방으로 60 $^{\circ}$ 거상한 후 scalp vein set(25 G)를 이용하여 채혈하였다.

(4) **통 계:** 각각의 실험결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계학적 검정은 paired 및 unpaired t-test 로 하여 P값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 평가하였다.

결 과

1) 혈액학적 변동

(1) **HR(회/분):** stage 3에서 NE군(104.8 ± 9.9)이 C군(152.3 ± 17.1)과 N군(126.0 ± 10.1)에 비해 유의하게 감소하였고, C군과 N군 사이에도 유의한 차이가 있었다(Table 1)($P < 0.05$).

(2) **MAP(mmHg):** stage 3에서 NE군(85.8 ± 7.3)이 C군(68.3 ± 10.2)에 비해 유의하게 증가하였고, N군(114.0 ± 11.9)에 비하여 유의하게 감소하였다(Table 1)($P < 0.05$).

(3) **SV(mL):** stage 3에서 NE군(13 ± 4)이 C군(4 ± 1)과 N군(9 ± 3)에 비해 유의하게 증가하였으며, C군과 N군 간에도 서로 유의한 차이가 있었다(Table 1)($P < 0.05$).

(4) **CI(min/m^2):** stage 3에서 NE군(2.3 ± 0.3)이 C군(1.1 ± 0.2)에 비해 유의하게 증가하였으나($P < 0.05$), N

군(1.9 ± 0.5)과는 유의한 차이가 없었다(Table 1)(Fig. 1).

(5) **LVS WI($\text{gm}/\text{min}/\text{m}^2$):** stage 3에서 NE군(22.8 ± 2.8)이 C군(4.3 ± 1.3)에 비해 유의하게 증가하였으나($P < 0.05$), N군(21.1 ± 8.1)에 비해서는 유의한 변화가 없었다(Table 1)(Fig. 2).

(6) **PCWP(mmHg):** stage 3에서 NE군(7.6 ± 2.8)이 C군(24.5 ± 4.4)과 N군(18.0 ± 4.3)에 비해 유의하게 감소하였으며, C군과 N군 간에도 서로 유의한 차이가 있었다(Table 1)($P < 0.05$).

(7) **Triple Index:** stage 3에서 NE군($71,136.3 \pm 43,274.8$)은 C군($357,015.3 \pm 7,775.3$) 또는 N군($347,675.8 \pm 12,378.3$)에 비해 유의한 감소가 있었으나($P < 0.05$), C군과 N군 간에는 유의한 차이가 없었다(Table 1)(Fig. 3).

2) 산소 분압 및 함량

(1) **PgvO₂(mmHg):** stage 3에서 NE군(20.9 ± 0.7)은 C군(10.8 ± 1.6)에 비해 유의한 증가가 있었으나($P < 0.05$), N군(19.9 ± 0.9)과는 유의한 차이가 없었다.

(2) **Ca-vDO₂(mL/dL):** stage 3에서 NE군(9.3 ± 0.7)은 C군(11.2 ± 1.5) 또는 N군(10.5 ± 0.9)에 비해 유의

Fig. 1. Changes of cardiac index during each stages in the three groups. * $P < 0.05$ vs. C; C; Group C(control), N; Group N(nitroglycerin), NE; Group NE(nitroglycerin with esmolol), stage 1; Before ligation of LAD. Stage 2; 15 min. after LAD ligation. Stage 3; 45 min. after aorta cross clamp.

Fig. 2. Changes of left ventricular stroke work index during each stages in the three groups. * $P < 0.05$ vs. C, LVS WI: Left ventricular stroke work index. Abbreviations as in Fig. 1.

Fig. 3. Changes of triple index during each stages in the three groups. * $P < 0.05$ vs. C. Abbreviations as in Fig. 1.

Fig. 5. Changes of lactate level during each stages in the three groups. * $P < 0.05$ vs. C, * $P < 0.05$ vs. N. Abbreviations as in Fig. 1.

Fig. 4. Changes of oxygen content difference between carotid artery and great cardiac vein during each stages in the three groups. * $P < 0.05$ vs. C, $^{\dagger}P < 0.05$ vs. N, Ca-vDO₂: Oxygen content difference between carotid artery and great cardiac vein. Abbreviations as in Fig. 1.

Fig. 6. Changes of cardiac performance during each stages in the three groups. C: Group C(control), N; Group N(nitroglycerin), NE: Group NE(nitroglycerin with esmolol), PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure. LVSWI: Left ventricular stroke work index. A: Adequate area, B: Depressed area, C: Shock area.

한 감소가 있었으나($P < 0.05$), C군과 N군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 1)(Fig. 4).

3) Lactate치의 변화(mg/100 ml)

stage 3에서 NE군(11.4 ± 2.9)은 C군(79.9 ± 16.3)과 N군(23.0 ± 6.6)에 비해 유의한 감소가 있었으며 C군

과 N군간 에도 유의한 차이가 있었다(Table 1)(Fig. 5)($P < 0.05$).

고 찰

혈관의 동종내이식을 1951년에 처음으로 성공시

Table 1. Comparative Changes in Hemodynamic Variables, Blood Oxygen and Lactate Level during Each Stages in Control, Nitroglycerin and Nitroglycerin with Esmolol Groups

Parameters	Stages	Group C	Group N	Group NE
HR (beat/min)	1	129 ± 18	119 ± 21	117 ± 11
	2	149 ± 17	128 ± 17	132 ± 14
	3	152 ± 17	126 ± 10*	104 ± 9*†
MAP (mmHg)	1	101.5 ± 11.6	104.0 ± 12.4	101.8 ± 12.7
	2	85.8 ± 5.1	85.3 ± 15.4	87.8 ± 11.3
	3	68.3 ± 10.2	114.0 ± 11.9*	85.8 ± 7.3*†
SV (L)	1	0.012 ± 0.003	0.013 ± 0.003	0.013 ± 0.003
	2	0.009 ± 0.002	0.010 ± 0.002	0.009 ± 0.002
	3	0.004 ± 0.001	0.009 ± 0.003*	0.013 ± 0.004*†
CI (L/min/m ²)	1	2.60 ± 0.2	2.6 ± 0.4	2.5 ± 0.3
	2	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.2	2.1 ± 0.3
	3	1.1 ± 0.2	1.9 ± 0.5*	2.3 ± 0.3*
LVSWI (gm/min/m ²)	1	24.8 ± 5.5	29.8 ± 10.8*	28.8 ± 4.2
	2	16.3 ± 3.4	19.7 ± 8.6	16.3 ± 2.5
	3	4.3 ± 1.3	21.1 ± 8.1*	22.8 ± 2.8*
PCWP (mmHg)	1	6.8 ± 2.48	9.3 ± 3.2	10.1 ± 2.6
	2	6.5 ± 2.8	10.1 ± 3.6	13.5 ± 5.4
	3	24.5 ± 4.4	18.0 ± 4.3*	7.6 ± 2.8*†
TI	1	117,034.3 ± 30,565.3	138,338.5 ± 38,797.0	162,422.0 ± 55,061.8
	2	111,684.1 ± 47,157.5	147,681.5 ± 61,999.9	215,614.1 ± 99,094
	3	357,015.3 ± 7,775.3	347,675.8 ± 123,785.3	71,136.3 ± 43,274.8*†
PgvO ₂ (mmHg)	1	21.18 ± 0.75	20.86 ± 0.65	20.66 ± 0.42
	2	21.01 ± 0.91	21.01 ± 0.82	21.01 ± 0.41
	3	10.86 ± 1.69	19.91 ± 0.98*	20.96 ± 0.75*
Ca-vDO ₂ (ml/dl)	1	9.5 ± 0.9	10.7 ± 1.3	10.7 ± 1.1
	2	9.1 ± 0.7	9.8 ± 1.2	9.8 ± 0.8
	3	11.2 ± 1.5	10.5 ± 0.9	9.3 ± 0.7*†
Lactate (mg/100 ml)	1	13.8 ± 5.5	12.9 ± 2.9	12.7 ± 5.1
	2	14.0 ± 4.8	13.6 ± 2.9	13.8 ± 4.3
	3	79.9 ± 16.3	23.0 ± 6.6*	11.4 ± 2.9*†

Mean ± S.D. *P<0.05 vs. C †P<0.05 vs. N Abbreviations: HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SV, stroke volume; CI, cardiac index; LVSWI, left ventricular stroke work index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; TI, triple index(systolic blood pressure × heart rate × PCWP); PgvO₂, mixed venous oxygen tension of great cardiac vein; Ca-vDO₂, differential(aortic a.-cardiac v.) oxygen content; STAGE 1, before ligation of LAD; STAGE 2, 15 min. after LAD ligation; STAGE 3, 45 min. after aorta cross clamp; LAD, left anterior descending coronary artery

킨 이래 선택적 수술시 대동맥수술의 사망율은 감소하는 추세이며, 수술 후 5년 생존율이 향상됨에 따라 대부분의 복부 대동맥류 환자에서 적극적인 외과적 치료가 합리화되는 추세이다¹⁴⁾. 그러나 대동맥의 폐색성 질환이나 대동맥류환자는 흔히 관상동맥질환, 만성 폐질환, 당뇨병, 신장질환등을 이미 동

반하고 있고 수술 중 실혈, 대동맥차단으로 인한 심장의 부하증가에 기인하는 급격한 혈액학적 변화로 인한 심혈관계의 손상과 관류부전에 따른 기관부전으로 수술의 치사율은 선택수술시 3~6%, 응급수술시 25~70%, shock 상태인 경우는 약 80%에 이르고 있다^{15~17)}.

심근의 허혈은 심근 동맥혈의 공급이 심근에서의 산소와 대사기질의 수요를 충족시키지 못할 때 발생한다. 즉, 허혈성 심장 질환의 기본적인 양상은 심근의 대사수요와 관상동맥혈류 공급의 불균형으로 나타나게 된다. 심근 산소수요의 가장 중요한 요소는 심박수, 심근 수축력, 심근벽 긴장등이 있으며 심근으로의 산소 공급은 혈액의 산소 운반 능력과 혈류량에 달려있는 바 관상동맥혈류(coronary blood flow[CBF])에 영향을 미칠 수 있는 물리적 요소로는 관상동맥 관류압과 이완기의 시간이 중요한 결정인자이다²⁰⁾.

대동맥수술에 따른 심장의 기능부전은 심근의 허혈성변화에 의한 것이 대부분이다. 이중 심근경색은 대혈관수술 후 사망의 가장 중요한 원인이 되고 있다. 특히 수술전 이미 협심증이나 심근경색 같이 관상동맥의 혈류부전에 의한 허혈성 심질환을 갖는 경우 이런 위험은 더 커진다.

대동맥 수술시 심장에 가해지는 허혈성손상의 가장 중요한 원인은 필수적인 수술조작인 대동맥의 일시적 차단이다. 대동맥의 차단은 후부하 증가에 따른 심근수축의 증가로 심근의 산소요구를 증가시킨다. 특히 대동맥 차단같이 저항을 급격히 증가시키는 경우 혈액박출시 사용가능한 energy pool 을 감소시켜 심근의 산소 소모는 증가하면서도 혈액박출량은 감소한다¹⁾.

대동맥수술에 의한 위험, 특히 수술중 위험을 최소화하는 관건은 대동맥차단에 따른 심장부담을 감소시켜 심근의 산소소모를 줄여서 심근의 예비력을 증가시키고 심순환계의 기능 억제없이 전신관류를 유지하는 것이다. 이를 위해 대동맥 수술시 임상적으로 지금까지 사용되어 온 주된 약제는 동맥확장제 및 정맥확장제들이다^{1,18)}.

대동맥 수술시 가장 흔히 사용되는 정맥확장제인 nitroglycerin은 용량혈관을 확장시켜 전부하를 줄여서 이완기말 심근벽 긴장을 줄여 혈액박출시 심근의 에너지 소모를 줄이며 관상동맥혈류의 저항을 감소시켜서 허혈부위의 측부혈관을 직접확장시킴으로써 허혈성심장에서 심근관류를 개선시킨다^{19,20)}. 이와 같은 효과 때문에 허혈성 심질환을 동반하는 환자의 대동맥수술시 우선적으로 선택되는 약제이지만¹⁸⁾ 동맥확장 작용이 미미하여 흉부대동맥같이 고

부위의 대동맥차단시 심근수축 증가에 따른 산소소모의 증가를 억제하지 못하기 때문에 대동맥 수술시 이들 약제를 단독으로 사용하는데는 효과에 한계가 있다.

이론적으로 심근예비력은 심근의 산소공급량과 요구량의 비(supply/demand or endocardial viability ratio, EVR)로 가장 잘 표현된다^{21,22)}. 약리학적으로 베타차단제 투여는 심근의 수축력억제로 산소 요구량을 줄여 EVR을 증가시킬 수도 있지만 심박출량 감소에 의한 이완기혈압의 감소로 관상동맥의 관류압이 감소하면 심근혈류량을 줄여 EVR을 감소시킬 수 있다. 따라서 대동맥수술시 이상적인 베타차단제는 심박출량의 큰 감소 없이 심근의 산소요구 및 소모를 줄여 심근의 예비력을 증가시키는 약제이어야 한다.

Parratt²³⁾과 Peter²⁴⁾은 베타차단제는 산소요구의 감소, 심실이완기연장, 측부혈류의 증가로 관상동맥혈류를 개선시켜 전반적인 산소의 수요공급비를 향상시키고 심근세포막을 안정시킴으로써 혈액색소로부터 산소의 해리를 증가시키고 혈소판의 침착을 방해하여 혈류의 흐름을 원활하게 하며 심근경색후의 치사율을 감소시킨다고 하였다.

베타차단제는 스트레스에 의해 증가된 심박수와 심근수축력을 감소시킨다. 그러나 일회 박출량을 증가시키기 때문에 심박출량의 감소는 크지 않다고 하며 특히 선택적 β_1 차단제는 비선택적차단제에 비해 더욱 심박출량의 감소가 덜 하다고 한다²⁵⁾. 저자들의 실험에서 stage 3에서 NE군이 N군에 비해 심박수에서 유의한 감소를 보였고 일회 박출량에서 유의한 증가를 보였으며 CO에서 유의한 차를 보이지 않은것은 위의 보고와 일치되는 소견이다.

비교적 최근에 개발된 베타 차단제인 esmolol은 베타 차단제중 가장 작용시간이 짧아 propranolol의 1/10에 불과하며 수용체 선택성도 높아 β_2 수용체에 대한 작용이 거의 없다. Esmolol은 내인성 교감신경 흥분작용이나 알파 아드레날린 차단작용과 같은 작용이 없으며 혈중에서 적혈구의 esterase에 의해 빠르게 분해되어 신장으로 배설된다^{5,26)}.

임상적으로 심장의 수행능력은 심박출량, 일회 박출량, 또는 LVSWI로 평가한다. 이중 심박출량은 심근수축력, 심박수, 후부하 영향이 모두 포함된 변수

이며 일회 박출량은 심근수축력과 후부하가 포함된 변수인 반면 LVSWI는 심박수와 후부하의 영향이 배제된 parameter로서 심근 자체의 수축력을 비교적 정확히 나타내는 지표이다²⁸⁾. 저자들의 실험에서 stage 3에서 N군과 NE군 사이에 LVSWI에서 유의한 차를 보이지 않은 것은 상용량에서 esmolol에 의한 의미 있는 수축력감소가 없었음을 의미하며 평균치에서 오히려 상승을 보인 것은 esmolol에 의해 허혈 부위의 회복이 촉진되어 심장수행능력이 빠르게 상승됨을 시사한다(Table 1)(Fig. 2). Kloner들²⁹⁾은 esmolol이 관상동맥이 차단된 개에서 재관류시 허혈성 심근의 소생율을 증가시키고 심근경색의 크기를 줄이는 효과가 있다고 했다. 이들의 보고는 저자들의 실험결과와 의미를 같이한다.

LVSWI는 전부하치에 대해 심장이 수행한 work를 좌표상에 표시하여 정상치와 비교함으로써 쉽게 심장의 수행능력을 비교 판단할 수 있다²⁸⁾. 저자들의 실험에서 NE군의 실험대상 모두가 좌표상의 정상범주에 있었다(Fig. 6). 이것은 대동맥차단시 nitroglycerin과 esmolol의 병용투여가 심근의 수축력을 잘 유지해 줌을 의미한다. C군의 모든 실험대상이 shock area에 속하는 것은(Fig. 6) 대동맥차단시 약물투여로 심근을 보호하지 않는 한 심근의 수축력감소가 필연적이라는 것을 의미한다.

물리적으로 work의 절대치는 소모한 산소의 양과 일치하지만 심근의 에너지 소모는 독특하여 동일한 work에서도 소모된 에너지양은 다를 수 있다. 즉 동일한 work 증가시 압력(pressure work) 증가에 의한 경우가 용량(volume work)증가에 의한 경우보다 산소소모가 더 커서 약 10배에 달한다(Ream, 1982)³⁰⁾. Triple Index는 수축기혈압과 심박수 그리고 폐모세혈관쇄기압을 곱한 값을 말하며 임상적으로 심근의 산소요구량을 평가하는 지표이다(Ream, 1982)³⁰⁾. 저자들의 실험에서 대동맥차단시(stage3) N군과 NE군 사이에 LVSWI에서는 유의한 차를 보이지 않고 TI에서 NE군에서 N군에 비해 유의한 감소를 보인 것(Table 1)(Fig. 4)은 esmolol 투여가 cardiac work를 유지하면서 산소요구는 감소시켰음을 의미한다. NE군에서 N군에 비해 MAP 및 PCWP에서 유의한 감소를 보이고 SV에서는 유의한 증가를 보인 것(Table 1)은 대동맥차단시 esmolol이 NE군에 비해

pressure work는 감소시키고 volume work는 증가시켰음을 의미한다.

저자들의 실험에서 대동맥차단시 C군과 N군 사이에 유의한 차를 보이지 않은 것은 대조군에서 심박출량이 심하게 감소한 것이 원인으로 판단된다. N군과 NE군 사이에 유의한 차를 보인 것(Table 1)(Fig. 3)은 esmolol의 산소요구량 감소효과에 의해 심근의 산소소모가 감소한 것이 원인인 것으로 판단되며 TI에서 N군과 NE군간에 유의한 차를 보인 것도 같은 의미를 갖는다. 이는 대동맥차단시 nitroglycerin과 esmolol의 병용투여가 nitroglycerin 단독투여보다 심장의 동맥혈내 더 많은 여분의 산소를 함유하게 해서 EVR을 증가시킬 수 있다는 간접적인 증거가 된다. 심근의 EVR증가는 대동맥 재관류시 저혈압이 발생할 때 빠른 심장 기능회복으로 다른 기관의 관류부전을 예방하는데 도움이 될 것으로 판단된다.

일반적으로 베타차단제는 스트레스에 의해 증가하는 심근의 산소소모요인을 억제하는 반면 심실의 end-diastolic pressure와 ejection time을 증가시켜 산소소모를 증가시킨다. 그러나 실질 효과는 EVR을 증가시키는 것으로 알려져 있다²⁵⁾.

혈중 lactate치는 조직의 혐기성 대사의 일차적인 산물로 혼합정맥혈산소분압과 함께 조직의 생육성을 결정하는 중요한 지표이다³¹⁾. 이것을 결정하는 가장 중요한 인자는 심박출량, 즉 조직관류량이다. Yamaguchi들³²⁾은 LAD를 결찰한 개에서 15분동안 lactate치의 유의한 증가가 없었으며 이 원인은 혈류가 차단된 지역으로 sub-epicardial collateral flow가 지속되기 때문이라고 했다. 저자들의 실험결과 각군에서 관상동맥차단 시에는 lactate 치에서 차단전과 비교해 유의한 차가 없었으나 대동맥차단으로 심근의 부담이 증가했을 때는 C군과 N군에서 대동맥차단전보다 유의한 증가를 보인 것은 허혈성 심질환 환자에서 대동맥을 차단하는 경우 약제투여가 없는 한 심근의 부하증가에 상응하는 측부 혈류의 보상능력은 한계가 있기 때문인 것으로 추측된다. 또 대동맥 차단시 NE군에서 N군에 비해 lactate치의 유의한 감소(Table 1)(Fig. 5)가 있었던 것은 esmolol의 산소요구량 감소효과 및 측부혈류 증가에 의해 혐기성 대사의 감소효과에 기인하는 것으로 생각된다.

결 론

허혈성 심질환을 동반하는 대동맥 수술환자에서 대동맥차단시 정맥차단제의 보조제로서 esmolol을 동시투여할 때 esmolol이 심근혈역학 및 심근의 산소 요구 및 소모에 미치는 영향을 알기 위해 좌전 하행관상동맥 결찰로 심근허혈을 유도한 개에서 흉부하행대동맥을 차단하고, 약제를 투여하지 않은 대조군, nitroglycerin($5 \mu\text{g/kg/min}$)투여군, nitroglycerin과 esmolol 병용투여군(nitroglycerin $5 \mu\text{g/kg/min}$ + esmolol 0.5 mg/kg loading dose 투여후 $50 \mu\text{g/kg/min}$ 로 유지)으로 분류하여 혈역학적 변수, 대심장 정맥의 산소 분압, 경동맥 및 대심장 정맥의 산소함량 차이 및 lactate 치를 측정하였다.

좌전하행관상동맥은 15분간 결찰 후 풀었으며 동시에 흉부하행대동맥을 횡격막 직상방 5 cm 부위에서 45분간 결찰하고 측정은 관상동맥결찰전, 관상동맥 결찰 15분 후, 대동맥차단 45분 후 시행하였으며 대동맥 차단에 따른 심근의 부하증가시 nitroglycerin과 esmolol 병용투여군에서 nitroglycerin 단독투여군에 비해 심박출량 및 좌심실박출작업지수에서 감소를 일으키지 않고 산소요구를 감소시키는 것으로 보아 esmolol은 심근의 예비력을 증가시키는 약제로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Miller RD. Anesthesia. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone. 1990; 1719-20.
- 2) Becker LC. Conditions for vasodilator induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 1978; 57: 1103-10.
- 3) Roizen HF. Anesthesia for vascular surgery. Anesthesia for abdominal aortic reconstruction. New York: Churchill Livingstone. 1990; 220.
- 4) Reynolds RD, Gorczynski RJ, Quon CY. Pharmacology and Pharmacokinetics of esmolol. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: A3-A14.
- 5) Menkhaus PG, Reves JG, Kissin I, Alvis JM, Govier AV, Samuelson PN, et al. Cardiovascular effects of esmolol in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1985;

- 64: 327-34.
- 6) Ganz W, Tamura K, Marcus HS, Donoso R, Yoshida S, Swan HJC. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 1971; XLIV: 181-95.
- 7) Kannengiesser GJ, Opie LH, Van Der Werff TJ. Impaired cardiac work and oxygen uptake after reperfusion of regionally ischemic myocardium. *J Mole Cell Cardi* 1979; 11: 197-207.
- 8) DeBoer LWV, Ingwall JS, Kloner RA, Braunwald E. Prolonged derangements of canine myocardial purine metabolism after a brief coronary evidence of necrosis. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 5471-5.
- 9) Przyklenk K, Kloner RA. Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the "stunned myocardium". *Cir Res* 1986; 58: 148-56.
- 10) Zhao M, Zhang H, Robinson TF, Factor SM, Sonnenbli Eng C. Profound structural alterations of the extracellular collagen matrix in postischemic dysfunctional("Stunned") but viable myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1322-34.
- 11) White JL, Myers AK, Analoui A, Kim YD. Functional recovery of stunned myocardium is greater with halothane than fentanyl anaesthesia in dogs. *Br J Anaesth* 1994; 73: 214-9.
- 12) Kanaya N, Fujita S. The effects of isoflurane on regional myocardial contractility and metabolism in "stunned" myocardium in acutely instrumented dogs. *Anesth Analg* 1994; 79: 447-54.
- 13) Crawford ES, Fenstermacher JM, Richardson W, Sandiford F. Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of thoracic aortic aneurysms. *Surgery* 1970; 67(No.1): 182-96.
- 14) Bernstein EF, Chan EL, (1984). Abdominal aortic aneurysm in high risk patients. *Ann Surg* 1984; 200: 255-63.
- 15) Hicks GL, Eastland MW, DeWeese JA, May AG, Rob CG. Survival improvement following aortic aneurysm resection. *Ann Surg* 1975; 181: 863-69.
- 16) Diehl JT, Cali RF, Hertzner NR, Beven EG. An analysis of perioperative risk factors in 557 patients. *Ann Surg* 1983; 197: 49-56.
- 17) Pasch AR, Ricotta JJ, May AG, Green RM, DeWeese JE. Abdominal aortic aneurysm: the case for elective resection. *Circulation* 1984; 70(suppl I): I1-I4.
- 18) Roizen HF. Anesthesia for vascular surgery. New York: Churchill Livingstone. 1990; 271.
- 19) Cohen MV, Downey JM, Sonnenblick EH, Kirk, ES.

- The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J Clin Invest* 1973; 52: 2836-47.
- 20) Cohn PF, Maddox D, Holman BL, Markis JE, Adams DJ, See JR. Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 672-8.
 - 21) Little RC, Little WC. *Physiology of the Heart and Circulation*. 3rd ed.: Year Book Medical Publishers Inc. 1985; 314-5.
 - 22) Miller RD. *Anesthesia*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone. 1990; 575.
 - 23) Parratt JR, Grayson J. Myocardial vascular reactivity after β adrenergic blockade. *Lancet* 1966; 1: 338.
 - 24) Peter T, Norris RM, Clarke ED. Reduction of enzyme levels of propranolol after acute myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1091.
 - 25) Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed.: Pergamon Press. 1991; 231-2.
 - 26) Angaran DM, Schultz NJ, Tschida VH. Esmolol hydrochloride : An ultra short acting, β -adrenergic blocking agent. *Clin Pharm* 1986; 5: 288-303.
 - 27) 홍영우, 광영란, 박정현, 한정선. 개심술시 esmolol의 혈역학적 효과와 catecholamine 분비에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 97-107.
 - 28) Snyder JV, Pinsky MR. Oxygen transport in the critically ill. *Year Book Medical Publishers Inc.* 1987; 221.
 - 29) Kloner RA, Kirshenbaum J, Lange R, Antman EM, Braunwald E. Experimental and clinical observations on the efficacy of esmolol in myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1985; 56: 40F-48F.
 - 30) Ream AK, Fogdall RP. *Acute cardiovascular management*. Philadelphia: J B Lippincott Company. 1982; 11: 40.
 - 31) Snyder JV. Oxygen transport in the critically ill. *Year Book Medical Publishers Inc.* 1987; 183-184, 187.
 - 32) Yamaguchi N, Kimura T, Lamontagne D, Champlain JD, Nadeau R. Occlusion time dependency of regional noradrenaline release and cardiac arrhythmia during reperfusion of acutely ischemic heart in the dog in vivo. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 688-96.
-