한국산 잡견에서 Sevoflurane 또는 Halothane 마취중 부정맥을 유발시키는 Epinephrine 용량에 대한 비교연구

한림대학교 의과대학 마취과학교실

강병성 · 윤석훈 · 김태성 · 김현수 · 김광민

= Abstract =

A Comparative Study of Arrhythmogenic Doses of Epinephrine during Sevoflurane or Halothane Anesthesia in the Dogs

Byeong-Seong Kang, M.D., Seok-Hoon Yoon, M.D., Tae-Seong Kim, M.D.
Hyun-Soo Kim, M.D. and Kwang-Min Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Hallym University College of Medicine, Korea

Background: Epinephrine used in surgery to provide hemostasis may elicit ventricular arrhythmias. A desirable anesthetic would not sensitize the myocardium to exogenously administered epinephrine. So the effect of sevoflurane, which was introduced to clinical anesthesia recently, on cardiac arrhythmias induced by the infusion of epinephrine was compared with those of halothane which was already known to epinephrine-induced arrhythmia in the 14 mongrel dogs.

Methods: The authors compared the arrhythmogenicity(three or more premature ventricular contractions, PVCs)of intravenously administered epinephrine in 14 mongrel dogs who were randomly assigned to receive sevoflurane(1.7 vol%) or halothane(0.75 vol%) anesthesia equipotently. The arrhythmogenic doses of epinephrine determined in this comparative study were expressed by both infusion rates of epinephrine during sevoflurane and halothane anesthesia.

Results: The mean values of the arrhythmogenic infusion rates of epinephrine were $27.1 \pm 7.6 \mu\text{g/kg}$ for sevoflurane and $2.7 \pm 0.8 \mu\text{g/kg}$ for halothane.

Conclusions: We concluded that the arrhythmogenic doses of epinephrine during sevoflurane were significantly higher than those during halothane anesthesia. (*Korean J Anesthesiol* 1997; 33: 1~5)

Key Words: Anesthetics, volatile: sevoflurane; halothane. Heart, arrhythmia: premature ventricular contraction. Sympathetic nervous system, pharmacology: epinephrine.

서 론

수술중에 사용되는 epinephrine은 피하주사 또는

정주함으로써 수술부위의 출혈 가능성을 줄이고 수술시야를 좋게하거나, 심장의 심근세포에 있는 alpha, beta 연접후 수용체와 결합하여 심박속도작용(chronotropic action) 및 변력작용(inotropic action)으로 혈액학적으로 나쁜 상태를 개선시키는 장점이 있다. 이러한 epinephrine을 이제까지 임상마취에 사용되어 온 흡입성 마취제와 함께 사용하면 심근을 감작시

논문접수일 : 1997년 2월 28일

*석사학위 논문임.

켜 심부정맥을 유발시키는 단점이 있다. 대부분의 휘발성 전신마취제가 정도의 차이가 있지만 외인성(exogenous)의 epinephrine에 심근을 감작시키지만 특히 halothane이 대표적으로 가장 심하게 심근을 감작시켜 심실기의수축(premature ventricular contraction)을 유발시키며, 현재 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 enflurane, isoflurane에서도 halothane보다는 적지만 심부정맥이 유발되고 있다¹⁾. Sevoflurane은 1970 년대에 개발되었으나 비교적 높은 대사율과 soda lime에서의 불안정 때문에 폐기되었으나 최근에 낮은 혈액 용해도(0.62), 높은 마취작용(MAC 1.71)과 기도에 대하여 자극성이 없어 소아 및 외래마취에 도입되게 되었으며²⁾ 현재 sevoflurane의 단점인 대사 산물과 신장과의 연구가 활발히 진행되고 있다³⁻⁷⁾. Sevoflurane은 fluorinated methyl ethyl ether로 isoflurane, enflurane과 같이 ether계통의 전신마취제로 화학구조로 볼때 마취동안 외인성 epinephrine 주입에 대하여 심부정맥을 적게 유발시킬 것으로 사료되나 확실하게는 밝혀지지 않아 저자들은 epinephrine에 대하여 심근 감작작용이 이미 잘 알려진 halothane과 비교하여 sevoflurane 마취동안 epinephrine을 증량 정주하면서 심부정맥을 유발시키는 epinephrine의 양을 한국산 잡견을 대상으로 하여 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

전투약을 받지않은 14마리의 한국산 잡견을 대상으로 하였으며 각각 7마리씩 두군으로 나누어 sevoflurane 또는 halothane으로 마취를 시행한후 심부정맥이 유발될 때까지 epinephrine의 용량을 증량시키면서 정주하여 심부정맥이 유발될 때 투여된 epinephrine 용량을 관찰하였으며 이때 관찰 될 부정맥으로는 심실조기수축(premature ventricular contraction)으로 정하였다. 마취방법은 전정맥(antecubital vein)에 18 게이지 카테터를 삽입하고 thiopental sodium(5 mg/kg)을 정주하여 의식소실후 #8.0 기관내튜브를 삽관하였다. Sevoflurane 또는 halothane을 흡입시키기 전까지의 마취유지로 pentothal sodium 4 mg/kg/hr, pancuronium 0.08 mg/kg/hr로 주입하였으며 CO₂ absorber인 sodalime(Molecular Products Ltd, England)이 장착된 반폐쇄식 마취회로를 통하여 100% 산소로 조절호흡을 시행하였다. Lead II 심전도로 심박수및

부정맥을 관찰하였으며 고동맥에 카테터를 삽입하여 혈압측정및 동맥혈 채취에 이용하였다. 동맥혈 이산화탄소 분압을 Mallinckrodt blood gas analyzer (GEM-STAT™, U.S.A.)를 이용하여 35~40 mmHg로 유지하였으며 체온은 직장에서 36.5~38.0°C로 유지하였다. 모든 준비가 끝나고 halothane기화기(Ohmeda fluotec 3™ USA)와 sevoflurane 기화기(Sevoflu-Matic TCV-7, Aika, Japan)를 통하여 halothane과 sevoflurane을 각각 1 MAC의 마취강도에 해당하는 0.75 vol%, 1.7 vol%로 100% 산소(4 L/min)와 함께 흡입시켰다. 15분동안 생체징후가 안정되게 유지가 되는것을 확인한 후 epinephrine을 1 µg/kg를 생리식염수 5 ml에 혼합하여 1분에 걸쳐 주입한후 5분내에 3개 이상의 심실조기수축이 나타나는지 관찰하였으며 심실조기수축이 유발되지 않으면 혈압이 epinephrine 주입전치로 회복되고 5분이 더 지날 때까지 기다린 후 epinephrine의 용량을 1 µg/kg씩 증가하였으며 투여되는 epinephrine 용량이 10 µg/kg이상부터는 10 µg/kg씩 증가하였다. 3개 이상의 심실조기수축이 유발될 때까지 같은 방법을 반복하면서 심실조기수축이 유발될 때의 epinephrine 농도를 측정하여 epinephrine에 의한 심부정맥 발생용량(arrhythmogenic dose, AD)으로 정의하였다.

실험은 halothane군과 sevoflurane군으로 나누어 시행하여 각 군에서 심부정맥 발생용량을 측정 비교하였으며, 부정맥 발생시의 중심동맥압과 심박동수를 epinephrine 주사전의 측정치와 비교관찰 하였다. 데이터는 평균±표준편차로 표시하였으며 연구결과 의 통계적 비교는 Mann-Whitney test를 이용하여 p 값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

Sevoflurane군과 halothane군에서의 한국산 잡견의 체중과 심부정맥 발생용량 및 epinephrine 정주전과 심부정맥 발생용량 측정시의 평균동맥압은 Table 1과 같다.

Sevoflurane군은 halothane군에 비하여 심부정맥 발생 용량이 유의있게 많았으며(p<0.05), 혈압은 epinephrine 정주전보다 심부정맥 발생시 양군 모두 유의있는 증가를 보였으나 양군간의 증가정도의 비교

Table 1. Characteristics of Dogs, Arrhythmogenic Doses of Epinephrine and Changes of Mean Arterial Pressure During Sevoflurane and Halothane Anesthesia

	Sevoflurane	Halothane
N	7	7
Wt.(kg)	10.1 ± 1.8	9.5 ± 1.7
AD(μ g/kg)	27.1 ± 7.6*	2.7 ± 0.8
MAP		
Before	88 ± 2	88 ± 5
After	152 ± 2**	133 ± 4**
%	172 ± 3*	151 ± 3

Values are mean $\pm$ S.D. Wt.: weight AD: arrhythmogenic dose. MAP: mean arterial pressure HR: heart rate. Before: Before injection of epinephrine. After: After injection of epinephrine with arrhythmogenic doses. %: ratio of increment. * $P < 0.05$ compared between group. ** $P < 0.05$ compared within group

에서 halothane군에 비하여 sevoflurane군에서 더 높은 증가를 보였다.

고 찰

수술중에 혈액학적으로 상태가 나쁜 경우나 수술 부위의 출혈을 감소시켜 수술시야를 좋게 하기 위하여 epinephrine을 정주하거나 피하주사를 하는 경우가 있다. 이러한 교감신경흥분제(sympathomimetics)와 전신마취제의 상호작용에 대하여는 일찍부터 알려졌다. 1895년에 이미 Oliver등⁸⁾은 chloroform으로 마취된 개에서 adrenal extract를 정주함으로써 심실 세동(ventricular fibrillation)이 유발된다고 하였으며 1911년 Levy등⁹⁾은 chloroform으로 마취된 가토에서 epinephrine을 정주함으로써 심실성 빈맥(ventricular tachycardia)이 유발된다고 발표하였다. Meek등¹⁰⁾은 ether와 chloroform, cyclopropane을 대상으로 한 심실 부정맥에 대한 연구에서 전신마취제와 교감신경 흥분제와의 상호관계(interaction)에 대한 실험방법을 제시하였으며 ether는 chloroform과 cyclopropane에 비하여 epinephrine의 정주로 인한 심실 부정맥에 대하여 보호기능이 있고 각성때보다도 ether로 마취시 심부정맥이 적게 유발된다고 하여, 전신마취제 개발

과정에서 1956년 임상에 도입된 halothane의 마취중 정주된 epinephrine에 대하여 심근의 감작작용을 일으킨다고 알려진 이후의 연구 개발되는 마취제는 ether 계가 주류를 이루고 있다. 전신마취제와 교감 신경흥분제와의 수많은 연구에서 소량의 epinephrine을 사용하여 심부정맥을 유발시키는 Meek의 방법이 표준이 되었으며 관찰하고자 하는 심실 부정맥으로 빈맥보다는 심실조기수축을 지표로 삼았다¹¹⁾. 본 연구도 Meek의 방법을 기초로 하였으며 epinephrine 주입후 유발되는 심실 조기수축을 관찰하고자하는 심부정맥으로 삼았다. 또한 Edwards등¹²⁾에 의하면 과환기를 시켜 혈중 탄산가스 농도가 감소하면 혈청 칼륨치가 감소하는데, 혈중 칼륨치가 2.0 mEq/L 이하일때 심한 부정맥을 유발시킬 수 있다고 하여 본 실험에서는 동맥혈 탄산가스 분압을 35~40 mmHg로 유지시켜 과환기로 인한 영향이 없도록 하였다.

마취동안 심부정맥을 유발시키는 epinephrine 양의 측정하는 방법은 Meek의 방법을 변형한 Joas등¹³⁾의 방법대로 시행하였는데 마취유도후 15분동안 생체 징후가 안정되게 유지가 되는 것을 확인한 후 epinephrine을 1 μ g/kg을 생리식염수 5 ml에 혼합하여 1분에 걸쳐 주입한 후 5분내에 3개 이상의 심실조기수축이 나타나는지 관찰하였으며 조기수축이 유발되지 않으면 혈압이 epinephrine 주입전치러 회복되고 5분이 더 지날 때까지 기다린 후 epinephrine의 용량을 1 μ g/kg씩 증가하였으며 투여되는 epinephrine 용량이 10 μ g/kg 이상부터는 10 μ g/kg씩 증가하였다. 3개 이상의 심실조기수축이 유발될 때까지 같은 방법을 반복하면서 조기수축이 유발될 때의 epinephrine 농도를 측정하여 epinephrine에 의한 심부정맥 발생용량으로 정의하였다.

1840년대에 ether와 chloroform, nitrous oxide의 마취성질이 발견된 후 현재까지 임상에서 사용되고 있는 전신마취제로는 nitrous oxide와 halothane, enflurane, isoflurane이 있으며 최근에는 desflurane과 sevoflurane이 도입되게 되었다. 상기 약제중 halothane은 1956년에 임상에서 사용하게 되었으며 그 장점으로는 halothane 이전에 사용되어 온 전신마취제에 비하여 비폭발성이며 강한 마취작용, 낮은 지용성, 기도에 자극이 적은점 등을 거론할 수 있는데 단점으로는 간독성의 가능성과 함께 외부에서 투여되는 catecholamine에 대하여 심근을 감작시켜 심부

정맥을 유발시킬 수 있다. 이런 심부정맥의 유발 가능성 때문에 새로운 마취제로 ether계는 심부정맥에 대하여 안정성이 있다는 이미 알려진 사실에 근거하여 methyl ethyl ether계에 관심이 집중되게 되어 methoxyflurane(1959년), enflurane(1972년), isoflurane(1981년)이 개발되었으며 최근에 임상에 도입된 desflurane, sevoflurane도 methyl ethyl ether계에 속한다²⁾.

현재 임상에서 사용되고 있는 상기의 전신마취제와 epinephrine과의 상호작용으로 인하여 유발되는 심부정맥에 대하여 광범위한 연구가 되어왔다^{13~16)}. Joas등¹³⁾은 forane, halothane, fluroxene의 비교에서 halothane은 forane, fluroxene과는 달리 epinephrine 주입시 심근을 감작시켜 심부정맥을 유발시키며 각성 때에 비하여 마취중간의 심부정맥 역치(arrhythmogenic threshold)가 1/4로 감소된다고 하였다. 또한 심부정맥 유발시 동반되는 혈압상승은 halothane에서 가장 낮게 나타나는데 그 원인으로 심부정맥을 유발시키기 위하여 사용된 epinephrine 용량이 1.25 MAC의 마취동안 halothane이 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로 forane에 비하여 2/9, fluroxene에 비하여 1/8로 가장 낮기 때문이라고 하였다. 본 연구에서도 각성시와의 비교는 이루어지지 않았지만 0.75 vol%로 halothane 마취시 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 낮은 epinephrine 용량에서 심실조기수축이 유발되었으며 forane과 같은 methyl ethyl ether계인 sevoflurane은 halothane에 비하여 훨씬 많은 27.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 조기수축이 유발되었다. 또한 sevoflurane에서 halothane에 비하여 높은 혈압상승이 나타났는데 이는 Joas등이 발표한 것처럼 본 연구에서도 심실조기수축 유발에 좀 더 많은 epinephrine이 사용되었기 때문에 나타난다고 사료된다.

Atlee등^{17,18)}은 심근이 외부에서 투여되는 epinephrine에 대한 감작도(sensitivity)에 영향을 미치는 인자 중 thiopental sodium은 투여후 4시간까지 halothane, isoflurane, enflurane마취중 심부정맥 역치를 감소시킨다고 하였다. 또한 enflurane과 isoflurane의 비교에서 thiopental sodium이 enflurane마취에서 여러 종류의 심부정맥을 유발을 조장시키나 isoflurane에서는 ventricular tachycardia만 영향을 받는다고 하여 isoflurane이 enflurane에 비하여 thiopental sodium에 덜 영향을 받는다고 하였다. 본 연구에서 halothane마취시 epinephrine의 심부정맥 유발 농도가 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 마취유도시 thiopental sodium 17~20 mg/kg을 사용

한 Pace등¹⁹⁾의 2.07 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 비하여 높게 나타났으나, thiopental sodium을 투여치 않은 Metz등²⁰⁾(AD; 3.31 $\mu\text{g}/\text{kg}$)이나 Joas등¹³⁾의 연구에 비하여 낮은 측정되는데 그 원인으로는 마취유도에 사용된 thiopental sodium의 양과 관련이 있어 Pace등보다는 약간 높은 epinephrine 농도에서, Metz와 Joas등 보다는 낮은 농도에서 심부정맥이 유발되었다고 여겨진다. Sevoflurane에 대하여는 enflurane과 isoflurane과 같은 methyl ethyl ether계이므로 비슷한 영향을 받을 것으로 사료되나 thiopental sodium을 사용하지 않은 sevoflurane 마취와의 상대비교 실험을 시행하지 않아 정확한 정도는 알 수 없었다.

결론적으로 한국산 잡견을 대상으로 한 연구에서 sevoflurane 마취는 halothane 마취에 비하여 심부정맥을 유발시키는 epinephrine의 양이 상당히 높은 것을 알 수 있었으며 또한 더 높은 혈압상승이 동반되었다.

참 고 문 헌

1. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, p992.
2. Stoelting RK, Miller RD: Basics of anesthesia. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, p7.
3. 김현수, 김광민, 최현, 박순은: The comparative hemodynamic changes of sevoflurane with halothane. 대한마취과학회지 1993; 26: 406-11.
4. 김현수, 김광민, 최현, 최중형: Sevoflurane마취 증례보고. 대한마취과학회지 1993; 26: 598-601.
5. 김현수, 권영호, 윤정배, 최현, 김광민: 중화상 환자의 Sevoflurane 마취후 비유기성 불소이온(Inorganic Fluoride) 이온농도의 변화. 대한마취과학회지 1994; 27: 449-55.
6. 윤석훈, 윤정배, 김태성, 김현수, 김광민: 장시간 Sevoflurane 마취후 나타난 비유기적 불소이온 증가가 신장에 미치는 영향에 대한 연구. 대한마취과학회지 1996; 31: 726-32.
7. Kharasch ED, Thummel KE: Identification of cytochrome p450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane. Anesthesiology 1993; 79: 795-807.
8. Oliver G, Schafer EA: The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. J Physiol 1895; 18: 230. In Katz RL, Epstein RA: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. Anesthesiology 1968; 29: 763-84.

9. Levy AG, Lewis T: Heart irregularities resulting from the inhalation of low percentages of chloroform vapour, and their relationship to ventricular fibrillation, *Heart* 1911; 5: 1913-4. In Katz RL, Epstein RA: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 1968; 29: 763-84.
10. Meek WJ, Hathaway HR, Orth OS: The effects of ether, chloroform and cyclopropane on cardiac automaticity. *J Pharmacol Exp Ther* 1937; 61: 240. In Katz RL, Epstein RA: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 1968; 29: 763-84.
11. Katz RL, Epstein RA: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 1968; 29: 763-84.
12. Edwards R, Winnie AL, Ramamurthy S: Acute complication. *Anesth Analg* 1977; 56: 786-92.
13. Joas TA, Stevens WC: Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during forane, halothane, and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1971; 35: 48-53.
14. Price HL: The significance of catecholamine release during anesthesia. *Brit J Anaesth* 1966; 38: 705-11.
15. 박일룡, 김성덕: Halothane 및 enflurane 마취중 부정맥을 일으키는 epinephrine량의 비교적 연구. *대한마취과 학회지* 1979; 12: 1-4.
16. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI II, Wilson C, Lu G: Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993; 79: 943-7.
17. Atlee JL III, Malkinson CE: Potentiation by thiopental of halothane-epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1982; 57: 285-8.
18. Atlee JL III, Roberts FL: Thiopental and epinephrine-induced dysrhythmias in dogs anesthetized with enflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 1986; 65: 437-43.
19. Pace NL, Ohmura A, Wing KC: Epinephrine-induced arrhythmias: Effect of exogenous prostaglandin and prostaglandin synthetase inhibition during halothane-O₂ anesthesia in the dog. *Anesth Analg* 1979; 58: 401-4.
20. Metz S, Maze M: Halothane concentration does not alter the threshold for epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1985; 62: 470-4.