Propofol과 Thiopental이 기절상태의 적출쥐 심장기능에 미치는 영향

노원 을지 병원, ¹고려대학교 의과대학 마취과학교실

김 윤 영 · 박 영 철¹ · 서 규 석

= Abstract =

Effect of Propofol and Thiopental on the Isolated Stunned Rat Heart

Woon Young Kim, M.D., Young Cheol Park, M.D.¹ and Kuy Suk Suh, M.D.

Department of Anesthesiology, Nowon Eulji Hospital and
College of Medicine, ¹Korea University, Seoul, Korea

Background: Propofol(2,6-diisopropyl phenol) is an intravenous anesthetic agent, which was first introduced in 1986. It has 178.27 molecular weight and 1.8 fold stronger action of induction than that of thiopental. The effect of propofol, lowering blood pressure by depressing the cardiovascular system, has been mentioned in many papers, but its effect on myocardium is still in controversy and differs according to the method and interpretation of experiments used. This animal experiment was conducted to compare the effects of propofol and thiopental on myocardial contractility and coronary flow in isolated stunned rat hearts.

Method: The hearts were isolated from twenty-four Sprague-Dawley rats and were perfused with modified Krebs solution. After isolation, the hearts were left in stabilizing period for 30 minutes. Then, myocardial stunning was induced by global ischemia for 15 minutes. In Group I, propofol was added to modified Krebs solution, which was used to perfuse the hearts at 40, 80, 120, 160, and 200 μ M concentration. In Group II, thiopental was added to perfusate at same concentration. Between each perfusion with anesthetic-added solution, the hearts in both groups were perfused with normal Krebs solution for 30 minutes to eliminate cumulative effect of anesthetics added. Left ventricular pressure, rate of ventricular pressure generation(dP/dt), and coronary flow were measured.

Result: In both groups, anesthetics reduced left ventricular pressure and dP/dt in a dose dependent fashion. These changes were not statistically significant between two groups. However, at the 40 and 80 μ M concentration, the increment of coronary flow by propofol was significantly larger than that by thiopental. At the 120, 160, and 200 μ M concentration of propofol, coronary flow was gradually decreased with increasing concentration, and these decrease in coronary flow were not statistically significant between two groups.

Conclusion: The effects of propofol on myocardial function were similar to those of thiopental in isolated stunned rat hearts and the increment of coronary flow might develop the coronary steal

논문접수일 : 1998년 5월 18일

책임저자 : 김운영, 서울시 노원구 하계 1동 280-1, 노원을지병원 마취과, 우편번호: 139-231, Tel: 970-8086, Fax: 970-8350

*박사학위 논문임.

phenomenon. So, propofol may not have the benefit compare to thiopental for cardiac function. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 204~214)

Key Words: Anesthetics, intravenous: propofol; thiopental. Animal: rats. Heart: isolated; stunned. Monitoring: left ventricular pressure; rate of ventricular pressure generation(dP/dt); coronary flow.

서 론

심근은 일정한 시간 즉 15분에서 20분¹⁾ 이내의 허혈상태에 놓이는 경우에는 기능적인 변화를 일으키고 심근기능의 저하를 가져오며, 이러한 기능상태의 저하는 혈류가 정상적으로 재개된다 하더라도 일정시간 지속된다고 한다. 이러한 상태를 심근의 실색 혹은 기절상태(myocardial stunning)라고 하며 이는 가역적이어서 심근세포의 괴사 없이도 오는 것으로 알려져 있다. 이러한 심근기절시의 심근기능이 감소하는 이유는 허혈기 후의 재관류시 여러가지 기전에 의한 재관류 손상에 의한 것이라는 것이 유력한 설명으로 알려지고 있다. 임상적으로는 개심술이나 혈전용해제를 사용하여 재관류되는 경우, 관상동맥 경색에 의해 생기는 협심증 및 관동맥 풍선확장술중 유발될 수 있는 관동맥의 일시적 폐색후의 재관류시에도 이런 상태가 오게 된다.

마취유도에 널리 사용되고 있는 thiopental의 심근기능에 미치는 영향은 여러 보고에서^{2,3)} 볼 수 있는데 De Hert등에⁴⁾ 의하면 심근의 수축력 저하를 가져오며 이는 허혈상태의 심근에서 그 정도가 심하다고 하였다. Propofol의 경우에서도 심근기능의 저하를 가져오는가에 대해서는 논란의 여지가 많은 상태이고^{5~9)} 그 기전에 대한 연구도 여러가지의 관점으로 연구되어지고 있으며 허혈성 기절상태의 심근에 미치는 영향에 대해서는 아직도 연구가 미흡한 실정이다.

연구자에 따라서는 심근 자체의 영향을 분석하기 위하여 심근섬유만을 박리하여 연구한 결과 마취농도에서는 thiopental에 비해 심근기능의 저하효과가 적다는 보고가 있으며,¹⁰⁾ 또한 Kavanagh등에³⁾ 의하면 적출 토끼 심장모델을 이용한 심근 수축력의 관찰시 propofol이 thiopental에 비하여 음성 변력 효과가 적다고 하였다. 마취환자를 대상으로 한 경우

말초혈관에 미치는 propofol의 효과는 교감신경계의 차단효과에 의해 생긴다고 연구한 결과도 있다.¹¹⁾

본 실험은 후천성 심장질환의 영역에서 늘어가고 있는 관동맥 질환을 가지고 있는 환자의 수술을 위한 마취유도제의 선택에 도움이 되고자 계획되었으며 적출 쥐 심장모델을 이용하여 허혈성 기절상태를 유발한 후 마취유도제로 널리 사용되는 thiopental과 propofol의 심근기능에 미치는 영향을 비교하여 봄으로써 propofol의 심근기능에 미치는 효과 및 관동맥 관류량에 미치는 효과를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 실험 동물

실험 동물로는 몸무게가 200 g에서 300 g 사이의 Sprague-Dawley계 흰 쥐를 암수 구별없이 각 군당 12마리씩 24마리를 사용하였다.

2) 실험 과정

실험 동물의 준비 과정에서 혈전에 의한 관류모델의 부정확성을 방지하기 위하여 heparin을 체중 100 g당 1000 Unit의 용량으로 복강내에 주사한 뒤 10분간을 기다린 후 실험을 시작하였으며, 실험 동물의 마취는 ketamine을 10 mg/kg의 용량으로 복강내 주사를 하여 마취한 후 심장의 적출을 시도하였다.

실험 동물이 완전하게 마취된 후에는 고정대에 고정된 후 흉골 좌우연을 따라서 개흉을 하고 37°C의 온도하에 대동맥 관류관에 95%의 산소와 5%의 탄산가스를 분당 2 L의 속도로 포화 시킨 변형된 Krebs용액으로 채운 후 상행 대동맥에 삽입하여 관류시킨 후 심장을 적출하여 Langendorff 관류장치(Hugo-Sachs Elelctronik, Model 818, Germany)에 연결하였다. 관류는 비 작업성(non-working) 순환으로 관류압은 70 mmHg를 유지하고 온도는 항온순환기(Jeio Tech, Model WBC 1520 A)를 이용하여 37°C를

유지하였다. 본 실험에 사용한 변형 Krebs용액의 조성은 NaCl 118.0 mM, KCl 4.7 mM, Glucose 5.55 mM, MgSO₄ 1.64 mM, CaCl₂ 2.52 mM, NaHCO₃ 24.88 mM, KH₂PO₄ 1.18 mM, Na-EDTA 0.5 mM 등으로 하였다. 관류액을 만드는 과정에서 발생한 미세한 침전 등이 관동맥의 미세혈관의 폐색을 유발하여 실험 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 관류액을 제조할 때와 관류할 때에 2회에 걸쳐서 0.7 μ m 크기의 필터를 이용하여 걸러내어 관류하였다. 적출 심장의 좌심실압 및 수축상태와 관동맥 관류량은 심박동수에 의해 영향을 받는 경우가 있으므로 심박동수를 일정하게 유지하는 것이 도움이 된다고 보고 승모판과 삼첨판 사이의 중격을 집게로 으스러뜨려 인공적인 방실 전도 결손상태를 만든 다음 우심실에 전극을 연결하여 심박동기(Medtronic Co.)를 거치하여 분당 180회의 펄스로 심박동수를 유지하였다.

심장의 적출 및 관류를 시작한 후에는 적출 심장의 안정을 위하여 30분간의 관류를 하여 안정기에 도달하면 좌심방과 승모판을 통하여 Latex balloon (Hugo-Sachs Elektronik, No 4, Germany)를 삽입하고 이를 압력센서를 통해서 생리 기록기(Grass Model No 79)에 연결한 후 이완기말의 압력이 5 mmHg가 되도록 한 후 좌심실압, 좌심실압 순간변화율을 측정하였으며 관동맥 관류량은 우심방 및 폐동맥으로 배출되는 관류액을 1분간 받아서 측정하였다.

실험의 진행은 처음 30분간의 안정기를 가진 후에 15분동안 관류관의 코크를 잠그는 방법으로 적출 심장의 전체적인 허혈기를 유도한 후 다시 20분간의 관류를 한 후 실험할 약물의 농도를 40, 80, 120, 160, 200 μ M으로 미리 만들어 놓은 Krebs용액으로 10분간 관류하여 관찰지수를 측정하였다. 각 농도의 관류액을 관류하는 사이에는 관류되었던 약물의 축적효과를 방지하기 위해 30분간 약물이 없는 Krebs용액으로 세척기를 두었다.

3) 결과의 측정

30분간의 안정기의 마지막 1분간의 관동맥 관류량 및 좌심실압과 좌심실압 순간변화율 등을 측정하여 비교하였으며 15분간의 전 허혈기를 준 후에는 재관류를 20분간 하고 역시 마지막 1분간의 같은 측정치를 기록하여 비교하였다. 비교는 허혈기를 준 후의 측정치를 실험의 기준치로 삼아서 40 μ M의 농도에서부터 각 농도의 관류액을 10분간 관류한 후 마지막 1분간의 측정치를 기록하여 상대적으로 비교하였다. 관동맥 관류량의 경우에는 실험용 쥐의 몸무게에 따른 변수를 줄이기 위해 체중량 100 g당의 관류량을 계산하여 비교하였다.

4) 통계 처리

측정값은 평균 $\pm$ 표준 편차로 표시하였으며 Student-t test로 통계 처리하였고 p 값이 0.05 이하인 것을 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 각 군의 몸무게 및 기본 측정치

안정기에 측정한 양 군간의 중량, 좌심실압, 좌심실압 순간변화율 및 관동맥 관류량은 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 심근기절 전후의 좌심실압, 좌심실압 순간변화율, 관동맥 관류량의 비교

15분간의 허혈조건을 부여한 후 다시 20분간의 재관류후에 마지막 1분간의 관찰지수를 비교해 본 결과 기절상태의 적출 심장의 관찰지수는 좌심실압, 좌심실압 순간변화율, 관동맥 관류량은 모두에서 안정기에서보다는 일정한 정도씩 감소하는 양상을 보였으나 안정기와의 군내 비교에서 통계적으로 유의

Table 1. Weight and Control Values

	Weight(g)	LVP(mmHg)	dP/dt(dyn/cm/sec)	Co - F(ml/min/100 g)
Propofol 군	226.7 $\pm$ 21.7	136.3 $\pm$ 14.6	4541.7 $\pm$ 652.2	6.5 $\pm$ 1.6
Thiopental 군	240.0 $\pm$ 12.1	142.9 $\pm$ 19.0	4604.2 $\pm$ 616.6	5.6 $\pm$ 1.7

Values are mean $\pm$ standard deviation. LVP; Left ventricular pressure, dP/dt; rate of ventricular pressure generation, Co-F; coronary flow. There are no significant differences.

Table 2. Comparison of Parameter between before and after Stunning

	Propofol 군		Thiopental 군	
	Control	Stunning	Control	Stunning
LVP(mm Hg)	136.3±14.6	128.3±15.7	142.9±19.0	131.7±19.8
dP/dt(dyn/cm/sec)	4541.7±652.2	4083.3±571.3	4604.2±616.6	4166.7±814.2
Co -Flow(ml/min/100g)	6.5±1.6	5.0±1.6	5.6±1.7	4.3±1.1

Values are mean±standard deviation. LVP; Left ventricular pressure, dP/dt; rate of ventricular pressure generation, Co-Flow; coronary flow

Table 3. Effect of Equimolar Concentration of Propofol and Thiopental on LVP

	LVP(mmHg)		Percent changes in LVP(%)	
	Propofol 군	Thiopental 군	Propofol 군	Thiopental 군
Stunning	128.3±15.7	131.7±19.8	100	100
40 μ M	123.75±10.2	119.6±28.2	97.2±8.3	90.2±11.2
80 μ M	110.0±10.2	104.2±31.5	86.5±9.4	78.0±15.3
120 μ M	94.6±11.6	90.4±26.7	74.7±12.2	68.1±15.4
160 μ M	88.3±14.5	82.9±22.1	69.8±13.5	62.8±13.8
200 μ M	78.8±16.3	74.6±20.6	62.3±14.3	56.6±14.4

Values are mean±standard deviation, LVP; Left ventricular pressure

한 차이는 입증되지 않았다(Table 2).

3) 약물 농도 변화에 따른 좌심실압의 변화

두가지 약제의 적출 심장에 대한 효과는 허혈 기절상태의 심근기능을 기준으로 하여 약물의 농도를 높여가면서 심근기능이 변화하는 정도와 관동맥 관류량의 변화를 측정치와 변화율을 통해 비교 분석하였다.

좌심실압의 경우에는 양군 모두에서 40 μ M의 용액으로 관류를 시작한 후부터 압력의 저하가 오기 시작하였으나 군내 비교에서 통계적으로 유의한 감소가 오기 시작하는 농도는 양군 모두에서 80 μ M이었다. Propofol의 경우, 80 μ M 용액에서 128.3±15.7 mmHg이던 기절상태의 좌심실압이 110±10.2 mmHg로 기절상태의 기준치를 100으로 보았을 때 86.5±9.4%로 감소하였으며 농도를 높일수록 점점 더 떨어져서 200 μ M 농도에서는 78.8±16.3 mmHg(62.3±14.3%)로 감소하였다. Thiopental의 경우에는 80 μ M 용액에서 131.7±19.8 mmHg이던 기절상태의 좌심실

압이 104.2±31.5 mmHg(78.0±15.3%)로 감소하였으며 농도를 높일수록 점점 더 떨어져 200 μ M 용액에서는 74.6±20.6 mmHg(56.6±14.4%)로 감소하였다(Table 3). 양군 모두에서 80 μ M의 농도에서부터 통계적으로 의미가 있는 압력의 차이를 보이고 있었으나 양 군간의 비교에서 같은 농도에서는 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었으며 기절상태의 심근의 좌심실압의 감소율을 계산하여 비교해본 결과 역시 양 군간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 압력 및 감소율 모두에서 수치상으로는 propofol의 경우보다 thiopental의 경우에서 압력의 저하가 심하였으나 통계적인 유의성은 찾을 수 없었다(Table 3, Fig. 1).

4) 약물농도의 변화에 따른 좌심실압 순간변화율(dP/dt)의 변화

좌심실압 순간변화율에 있어서도 농도를 올려감에 따라서 크기의 저하가 오기 시작하였으나 양군 모두에서 40 μ M의 농도에서는 통계적으로 유의한

Fig. 1. Percent changes in left ventricular pressure during ventricular pacing 180/minute with increasing equimolar concentration of thiopental group and propofol group. These changes were not statistically significant between two groups.

LVP; left ventricular pressure, th; thiopental group, po; propofol group

Fig. 2. Percent changes in dP/dt during ventricular pacing at 180/minute with increasing equimolar concentration of thiopental group and propofol group. These changes were not statistically significant between two groups.

dP/dt; timed changes in left ventricular pressure, po; propofol, th; thiopental

Table 4. Effect of Equimolar Concentration of Propofol and Thiopental on dP/dt

	dP/dt(dyn/sec/mmHg)		Percent changes in dP/dt(%)	
	Propofol 군	Thiopental 군	Propofol 군	Thiopental 군
Stunning	4083.3±571.3	4166.7±814.2	100	100
40 μ M	3937.5±396.9	4000.0±1071.3	97.2±8.3	95.3±12.8
80 μ M	3687.5±252.6	3562.5±1133.8	91.5±9.9	84.1±15.7
120 μ M	3166.7±424.9	3000.0±1039.0	78.5±11.8	71.0±17.0
160 μ M	2833.3±589.3	2687.5±853.6	70.4±16.2	63.9±15.2
200 μ M	2354.2±780.3	2437.5±853.6	57.7±17.2	57.9±17.5

Values are mean±standard deviation, dP/dt; rate of ventricular pressure generation

감소는 없었으며 propofol의 경우에는 80 μ M 용액에서는 4083.3±571.3 dyn/sec/mmHg이던 기절상태의 좌심실압 순간변화율이 3687.5±252.6 dyn/sec/mmHg(91.5±9.9%)로 감소하였고 농도를 높일수록 점차 감소하여 200 μ M 용액에서는 2354.2±780.3 dyn/sec/mmHg(57.7±17.2%)로 감소하였다. Thiopental의 경우에는 80 μ M용액에서 기절상태에서 4166.7±814.2 dyn/sec/mmHg이던 좌심실압 순간변화율이 3562.5±1133.8 dyn/sec/mmHg(84.1±15.7%)로 감소하였고 농도를 높일수록 점차 감소하여 200 μ M 용액에서는 2437.5±853.6 dyn/sec/mmHg(57.9±17.5%)로 감소하였다(Table 4, Fig. 2).

양 군간의 비교에서는 측정치 및 기준치와 비교한 상대적인 감소율 모두를 비교하였는데 역시 thiopental 군에서 propofol 군보다 감소율이 많은 것으로 보였으나 양 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

5) 약물농도 변화에 따른 관동맥 관류량의 변화

관동맥 관류량은 각 단계의 마지막 1분간의 관류량을 받아서 기록하고 실험 동물의 몸무게의 차이에 의한 변수를 줄이기 위해 중량 100 g당의 관류량을 계산하여 군내 비교 및 군간의 비교를 하였다. 실험의 진행과정에서 지속적으로 농도를 높여가는

Table 5. Effect of Equimolar Concentration of Propofol and Thiopental on Coronary Flow

	Co-Flow(ml/100 g/min)		Percent changes in Co-Flow(%)	
	Propofol	Thiopental	Propofol	Thiopental
Stunning	5.0±1.6	4.3±1.0	100	100
40 μ M	5.6±1.8*	3.8±1.3	112.2±9.8*	87.3±16.7
80 μ M	5.1±1.4*	3.5±1.2	103.6±16.0*	81.4±25.3
120 μ M	4.2±1.5	3.2±1.2	85.7±23.3	74.4±23.2
160 μ M	3.7±1.5	3.0±1.0	74.9±25.9	70.6±3.8
200 μ M	3.2±1.5	2.9±0.9	64.1±24.0	68.7±20.2

Values are mean±standard deviation, Co-Flow; coronary flow, *, $P < 0.05$

Fig. 3. Percent changes in coronary flow during ventricular pacing at 180/minute with increasing equimolar concentrations of propofol group and thiopental group. At the 40 and 80 μ M concentration of propofol, coronary flow was significantly increased than that perfused with equimolar concentration of thiopental. At the 120, 160, 200 μ M concentration of propofol, percent changes of coronary flow were not statistically significant between two groups.

po; propofol, th; thiopental, *, $p < 0.05$

방법을 사용하였으며 각 농도 사이에는 세척기를 두었고 적출 후에도 관류한 시간의 차이가 변수가 되어 관동맥 관류량은 전반적으로 조금씩 감소하는 양상을 보였다. 관동맥 관류량은 양 군간에 측정치와 기절상태의 관류량을 기준으로 하였을 때 상대적인 감소율을 백분율로 계산하여 이를 비교대상으로 하였다.

관동맥 관류량의 경우에도 15분간의 허혈기를 가진 후 심근의 기절상태에서는 관류량이 줄어드는

것을 알 수 있었다. Propofol군의 경우에는 안정기의 관동맥 관류량이 6.5±1.6 ml/100 g/min에서 5.0±1.6 ml/100 g/min으로 줄어드는 것을 볼 수 있었으며 thiopental군의 경우에도 5.6±1.7 ml/100 g/min에서 4.3±1.1 ml/100 g/min로 줄어들었으나 양 군간 및 안정기와 비교하여 통계적인 차이는 없었다. 실험약제를 사용한 경우에 propofol군의 경우에는 기절상태의 관동맥 관류량이 5.0±1.6 ml/100 g/min에서 40 μ M의 농도로 관류한 경우에는 5.6±1.8 ml/100 g/min로 112.2±9.8%로 늘어나는 양상을 보였고 80 μ M의 농도에서도 마찬가지로 5.1±1.4 ml/100 g/min로 103.6±16.0%의 증가된 관류량을 보여주었다. 그 후의 농도에서는 관류 농도가 올라갈수록 관동맥 관류량은 떨어져서 200 μ M의 농도에서는 3.2±1.5 ml/100 g/min의 관류량으로 64.1±24.0%의 수준으로 떨어지는 양상을 보이고 있었다. Thiopental의 경우에는 처음에 기절상태의 관류량 4.3±1.1 ml/100 g/min에서 40 μ M의 농도로 관류하였을 때 3.8±1.3 ml/100 g/min의 관류량으로 87.3±16.7%로 감소하였으며 80 μ M의 농도에서는 3.5±1.2 ml/100 g/min로 농도의 증가에 따른 관류량은 propofol에 비하여 통계적으로 의미가 있게 줄어드는 것을 알 수 있었다. 그러나 120, 160 μ M의 농도에서는 propofol군의 관류량이 높지만 양 군간에 통계적인 차이를 입증할 수 없었으며 200 μ M의 농도에서는 2.9±0.9 ml/100 g/min의 관류량으로 68.7±20.2%로 감소하는 양상을 보여 양군의 관류량이 거의 비슷한 결과를 보였다(Table 5, Fig. 3).

고 찰

심장에 장기간의 허혈상태가 지속되면 심근세포의 괴사가 오고 심근의 경색과 허혈에 의한 흉통 등 여러 가지의 증상을 초래한다. 일정한 시간의 허혈은 심근세포에 괴사가 오지 않는 가역적인 경우 일지라도 재관류시에 기능적인 손상이 오게 되고 심근 수축력의 저하가 오게 되는데 이를 허혈성 심근기절(myocardial stunning) 이라고 한다.^{12,13)} 이러한 경우의 심근은 수축력의 저하와 세포내의 고에너지 인산염의 감소, 세포내의 소기관체들의 기능 저하 등을 보이게 된다고 한다.¹⁴⁾ 심근기절시의 심근기능이 감소하는 이유는 아직 확실하게 밝혀진 바가 없는 데 주로 허혈기 후의 재관류시 여러가지 기전에 의한 재관류 손상에 의한 것이라는 것이 유력한 설명으로 알려지고 있으며,¹⁵⁾ 그 기전은 산소 유리기에 의하거나, Ca이온의 과부하에 의한 것, 심근의 흥분-수축과정의 비정상적인 반응에 의한 것 혹은 이러한 모든 기전이 복합적으로 작용하여 나타나는 것으로 설명되고 있다.¹⁶⁾ 심근 허혈시 심근세포의 손상과 함께 혈관 내피세포의 손상으로 내피세포 유발 확장인자(Endothelium-derived relaxing factor, EDRF)의 생성저하가 심근기절현상에 어느 정도 관여하는 것으로 알려져 왔다.^{17,18)} 허혈-재관류시에 생기는 이상의 반응들은 허혈상태에서의 산소요구량과 공급량의 차이에 의해서 생기게 되며 임상적으로는 개심술이나 혈전용해제를 사용하여 재관류되는 경우, 혹은 관상동맥의 연축에 의해 생기는 협심증의 재관류시에도 유발되어질 수 있다.¹⁹⁾ Propofol이 기절심장에서 기능의 회복에 미치는 영향은 연구가 적은 실정이다. 그러나 여러가지의 체외실험을 통하여서도 항산화효과와^{20,21)} Ca 이온 통로의 차단효과가^{22,23)} 증명 되었으며 박동은²⁴⁾ 개에서 기절 상태의 심근의 기능 회복에 미치는 propofol의 영향을 연구한 바 fentanyl 단독 마취군에 비하여 propofol-fentanyl 혼합 마취군에서 심근의 수축력 회복에는 차이가 없으나 재관류시에 부정맥의 발생을 예방한다고 시사한 바 있다. 또한 Coetzee등은²⁵⁾ 돼지의 실험을 통해서 15분간의 심근 허혈을 유발한 후 halothane과 propofol의 심근 재관류 손상에 대한 효과를 비교하여 halothane군에서는 재관류 부정맥과 심

근기능의 저하가 propofol군에 비해 더 적으며 재관류 손상을 줄이기 위한 방법으로 propofol의 투여가 항산화효과에 의한 심근보호에 불충분함을 지적하였다.

본 연구에서는 적출 쥐 심장에서 15분간의 심근기절을 유발한 후 10분간의 재관류후에 측정된 좌심실압, 좌심실압 순간변화율, 관동맥 관류량에서 propofol과 thiopental군 모두에서 안정기에서 보다는 일정한 정도씩 감소하는 양상을 보여 주었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

임상적으로 허혈-재관류 손상을 입은 상태의 환자를 마취해야 하는 경우가 많이 증가하고 있으며 허혈 기절상태의 심근에 미치는 마취제의 영향에 대해서도 많은 연구가 되고 있는 실정이다.

대부분의 정맥마취제들은 여러가지 기전을 통해서 심혈관계의 기능 저하를 유발한다는 것이 밝혀져 있다.²⁶⁻³⁰⁾ Propofol은 작용시간이 짧고 빠른 시간 내에 효과가 나타나며 체내에 머물러 있는 시간이 짧아 thiopental을 대체할 수 있는 마취유도제로 최근 사용되며 빠르고 부드러운 마취유도와 회복 등의 장점을 가져 외래 수술환자의 마취에 가장 적합한 약으로 평가되고 있으며 전 정맥마취에 가장 적합한 약으로 널리 사용되고 있다. 그러나 propofol 역시 심혈관계의 기능저하를 유발하는 바 전신혈관 저항 및 일회 심박출량을 감소시키고, 혈관을 확장시켜 정상 혈압의 15~40%가 감소하며 심박동수에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.³¹⁾ 심근 자체에 미치는 영향에 대해서는 연구자의 실험 방법과 조건의 차이에 따라 다른 결과를 보여 아직은 논란의 여지가 많을 것으로 사료된다.

심근에 대한 실험은 자율신경계 및 호르몬 등의 영향이 없는 상태에서 시행하는 것이 좋을 것으로 생각되어 본 실험에서는 적출 쥐 심장모델을 선택하였으며, 심근 자체만을 보는 것보다는 심박동수를 일정하게 유지한 상태에서 심장 자체에 대한 약의 효과를 정확히 관찰할 수 있을 것으로 생각되어 일정한 심박동수를 실험기간 동안 유지시켰다.

실험을 시작하였을 때의 가설은 관동맥 관류량이 많아지면 심근의 수축력이 상대적으로 좋아지는 적출 쥐 심장모델의 특성상 propofol이 thiopental보다 관동맥 관류량과 좌심실압을 높일 것으로 예상하였으나 관동맥 관류량의 경우 40 μ M, 80 μ M의 농도

에서는 propofol이 통계적으로 유의하게 높았으나 그 이상의 농도에서는 통계적으로 의의는 없었으며, 좌심실압 및 좌심실압 순간변화를 역시 통계적인 의의는 없었다. 이는 농도를 높여갈수록 심근기능의 저하가 오고 동시에 높은 농도에서는 관동맥의 자체 조절기능과 확장기능도 떨어져 이러한 결과가 나타난 것으로 추정할 수 있다. 통계적인 의의는 없었으나 본 결과에서 보여준 좌심실압의 차이는 관동맥 관류량의 차이가 있으므로 해서 생긴 2차적인 심기능의 차이로 생각되며, 허혈성 기절상태의 적출 쥐 심장모델에서 propofol은 thiopental에 비하여 40 μ M, 80 μ M의 농도에서는 관동맥 관류량을 늘리거나 혹은 유지하는 효과는 있으나 심근기능 자체에 대해서는 저하효과가 더 크거나 작지 않은 것으로 보인다. Propofol이 일반적인 순환기계의 기능에 미치는 영향은 대부분의 연구결과에서 알 수 있듯이 어느 정도의 기능저하를 유발하여 혈압을 떨어뜨리고, 심박출량 및 체혈관 저항을 낮추는 것으로 되어 있다.³²⁻³⁶⁾ 심근의 수축력을 저하시키는 기전에 대하여 아직 명확하게 결론지어진 것은 없지만 심근의 세포막을 통과하는 Ca이온의 통과를 저하시키는 작용이 있다고 알려져 있으며,^{37,38)} 1997년 Zhou등은³⁹⁾ propofol이 심근 세포막의 L-형의 Ca 통로를 막는다는 실험적인 결론을 보고한 바 있다. Propofol과 다른 정맥마취제의 심혈관계에 미치는 영향에 대한 비교는 여러 논문에서^{6,36,40,41)} 언급하고 있으며 thiopental과의 비교는 그 결과가 아직 논란의 여지가 있다. Stowe등은⁴²⁾ propofol과 etomidate, ketamine, midazolam, 및 thiopental에 대한 실험에서 propofol과 thiopental의 경우 혈중 농도의 증가에 따른 유의한 심근수축력의 저하와 함께 마취용량의 혈중농도에서는 propofol과 thiopental이 ketamine이나 midazolam에 비하여 심근기능의 저하 효과가 크고 분자량을 단위로 보았을 때는 propofol이 thiopental에 비해서 심근기능의 감소 효과가 조금 더 크다고 보고하였다. 그러나 Park등은¹⁰⁾ 심근세포의 섬유를 이용하여 실험한 결과 마취용량의 혈중농도에서는 propofol이 thiopental보다는 심근기능의 저하가 적다고 보고하였으며, Mouren등은⁴³⁾ 적출 토끼 심장을 이용한 thiopental과 propofol에 의한 심근수축력을 비교한 연구에서 혈액을 관류할 때에는 thiopental에 비하여 propofol에서 심근의 기능저하를 보이지 않았으나 완

충액으로 관류할 때에는 30 μ M 이상의 농도에서 좌심실압과 순간변화율의 감소를 보여 thiopental과 마찬가지로 심근기능의 저하 효과가 크다고 보고하였다. Propofol과 thiopental의 심근기능에 미치는 영향에 대한 본 실험에서는 농도 증가에 따른 관찰지수의 변화에 따라 군내 비교와 양 군간의 비교를 계획하였으나 Stowe의⁴²⁾ 실험과 달리 안정기를 갖고 약제의 농도를 늘리며 심근기능을 관찰하는 실험 방법상의 차이와 시간요소에 의한 심근기능에 대한 효과를 배제할 수 없기에 양 군간 비교만 하였으며 그 결과 통계적으로 유의한 차이는 얻지 못하였다. 심근의 기절상태를 유발한 후 시행한 두가지 약제의 심근기능에 미치는 저하효과는 비슷한 것으로 생각된다. 특이한 사실은 약을 관류한 후에 세척기를 두었는데 30분간의 세척기에도 심기능이 완전하게 원래의 상태로 돌아오지는 않았으며 Coetzee등은⁵⁾ 실험을 통해서 혈중의 propofol농도가 올라가는 것과 비례해서 심근의 수축력, 심박출량 및 심박동수가 낮아진다는 것을 발표하였는데 이들의 결과 역시 약물의 투여를 중지한 후에도 심근기능은 혈중농도가 떨어지는 것과 비례해서 돌아오지 않는다고 하였으며 두뇌조직에 비해서 심근 조직에서 약의 농도가 늦게 떨어지는 것으로 가정한 바 있어, 이 또한 결과에 영향을 미치는 제한점으로 사료되며 이 부분은 조금 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

Propofol의 혈관계통 및 관동맥에 미치는 영향은 대체로 혈관확장을 유발하여 혈압을 떨어뜨리는 것으로 알려져 있다.^{35,44)} 적출 쥐의 대동맥과 폐동맥을 이용한 Park등에³¹⁾ 의한 연구결과에서는 동맥의 평활근을 직접적으로 이완시켜 혈관확장을 유발하여 혈압의 저하가 온다고 하였으며, Bentley등도⁴⁵⁾ propofol이 동맥 및 정맥혈관을 확장시킨다고 보고한 바 있다. 이는 나이가 어린 경우에는 마취유도시에 약물의 혈중농도와 비례하지 않는 경우가 많고,⁴⁶⁾ 심부전 등 기능이 떨어진 상태에 있는 경우의 심근 세포에서는 저하효과에 예민해지는 경우의⁴⁷⁾ 원인이 되기도 한다. Stowe의⁴²⁾ 연구에 의하면 농도증가에 따른 propofol과 thiopental의 관동맥 관류량의 비교시 propofol은 50 μ M 이상에서 관동맥 관류량의 증가를 보였으며 thiopental에서는 관동맥 관류량의 변화를 보이지 않았다. Propofol의 경우 70 μ M 농도에서 최

대치의 50%정도의 관동맥 관류량의 증가를 보이는데 이는 마취유도시 propofol의 혈중농도가 50 μM 이므로 최고혈중농도의 1.4배로 마취유도시 실제적으로 관동맥확장을 유발할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 허혈성 기절상태를 유발한 후 관찰한 농도별 관동맥 관류량의 비교시 40 μM 과 80 μM 에서 유의한 관동맥 관류량의 증가를 보였으며 적출 쥐 심장을 이용한 실험결과를 임상적으로 반영하는 것이 적당한 방법은 아니지만 농도에 따른 심장에서의 효과를 측정하는 본 실험에서는 사용한 농도의 범위가 마취유도시에 도달될 수도 있으므로 관동맥 질환을 가지고 있는 환자에서 propofol을 이용한 마취의 유도시 coronary steal 현상을 유발할 수 있을 뿐 아니라 말초혈관의 확장에 의한 저혈압과 이에 따른 관동맥 관류압의 감소 등의 작용에 의해서 해가 될 수 있음을 시사한다 하겠다.^{5,27)}

Park등의³¹⁾ 연구에 따르면 propofol이 직접적으로 동맥을 이완시키는 효과는 시간이 지남에 따라 점차적으로 감소되고 그 기전은 혈관 내피세포에서 분비되는 내피세포 유발 확장인자의 분비를 저하시켜서 결국은 확장효과가 떨어지는 것으로 설명한 바 있다. 본 실험에서도 80 μM 까지는 관동맥의 확장, 혹은 관동맥 관류량의 증가가 왔으나 지속적으로 약물의 농도를 높이는 실험 방법상 약물의 농도에 의한 영향보다는 시간요소에 의해서 시간이 지날수록 내피세포 유발 확장인자의 분비 저하가 와서 관동맥 관류량이 줄어들고 결국 120 μM 이상의 농도에서부터는 thiopental군과 통계적인 차이가 없어지는 요인이 되었다는 가설을 세울 수 있다. 이 가설은 다시 방법을 바꾸어서 실험 및 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구자는 허혈성 기절상태의 적출쥐 심장모델을 이용하여 기절상태의 심장에 미치는 propofol과 thiopental의 영향에 대해 농도를 높이면서 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 허혈성 기절상태의 적출쥐 심장모델에서 propofol이 좌심실압과 순간변화율에 미치는 저하 효과는 thiopental에 비해서 통계적으로 유의한 차이가 없이 비슷한 저하효과를 보인다.

2) 관동맥 관류량의 실험에서 propofol은 80 μM 의 농도까지는 thiopental에 비해 관류량이 통계적으로 유의하게 증가했으나 지속적인 농도의 증가에 따라 농도의 증가에 따른 관류량의 증가 효과는 없어진다.

따라서 propofol은 기절상태의 적출 쥐 심장모델의 동물실험에서 심혈관계에 미치는 영향이 thiopental과 유사하며 관동맥 관류량의 증가는 오히려 coronary steal을 유발할 가능성도 있으므로 thiopental에 비하여 이렇다할 장점이 없을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Jenkins DP, Pugsly WB, Yellon DM: Ischemic preconditioning in a model of global ischemia: Infarct size limitation, but no reduction of stunning. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1623 -32.
- Todd MM, Drummond JC, U HS: The hemodynamic consequences of high dose thiopental anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 14: 681-7.
- Kavanagh BP, Ryan MP: Comparison of the effect of propofol and thiopental on myocardial contractility and ischemia, using the isolated perfused rat heart (Abstract). *Anesth Analg* 1993; 70: s193.
- De Hert SG, Vermeyen KM, Adriaensen HF: Influence of thiopental, etomidate, and propofol on regional myocardial function in the normal and acute ischemic segment in dogs. *Anesth Analg* 1990; 70: 600-7.
- Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bollinger C, Uebel R, Wium C, Lombard C: Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg* 1989; 69: 473-83.
- Brussel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Akenh, Lawin P: Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg* 1989; 69: 35-40.
- Lin Y, Lee C, Virtusio L, Wu SJ: Negative inotropic effects of propofol vs thiopental: assessment in an isolated ventricular septum model. *Anesthesiology* 1990; 73: A564.
- Lepage J-YM, Pinaud ML, Helias JH, Cozian AY, Le Normand Y, Souron RJ: Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: isotopic and invasive cardiac monitoring. *Anesth Analg* 1991; 73: 3-9.

9. Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P: In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology* 1992; 76: 609-16.
10. Park WK, Lynch C: Propofol and Thiopental depression of myocardial contractility; a comparative study of mechanical and electrophysiologic effects in isolated guinea pig ventricular muscle. *Anesth Analg* 1992; 74: 395-405.
11. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colincio MD, Muzi M: Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology* 1997; 86: 64-72.
12. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
13. Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E: Post-ischemic myocardial "stunning", A clinically relevant phenomenon. *Ann Intern Med* 1988; 108: 626-8.
14. Reibel DK, Rovetto MJ: Myocardial ATP synthesis and mechanical function following oxygen deficiency. *Am J Physiol* 1978; 234: H247-52.
15. Reimer KA, Tanaka M, Murry CE, Richard VJ, Jennings RB: Evaluation of free radical injury in myocardium. *Toxicol Pathol* 1990; 18: 470-80.
16. Bolli R: Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723-38.
17. Ma XI, Weyrich AS, Lefer DJ, Lefer AM: Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res* 1993; 72: 403-12.
18. Lefer AM, Aoki N: Leukocyte-dependent and leukocyte-independent mechanisms of impairments of endothelium-mediated vasodilation. *Blood Vessels* 1990; 27: 162-8.
19. Braunwald E: Stunning of the myocardium: an update. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 849-51.
20. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG: The antioxidant potential of propofol(2,6-diisopropyl phenol). *Br J Anaesth* 1992; 68: 613-8.
21. Bennett S, Nelson V, Green T: Propofol(2,6-diisopropyl phenol) as an antioxidant in vitro: A dose response study. *Br J Anaesth* 1993; 70: A152.
22. Puttick RM, Terrar DA: Effect of Propofol and enflurane on action potentials, membrane currents and contraction of guinea pig isolated ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 559-65.
23. Takahashi H, Puttick RM, Terrar DA: The effects of propofol on single calcium channel currents of guinea pig isolated ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 1147-53.
24. 박찬진, 유경연, 윤진석: 개에서 기절심근의 기능회복에 미치는 고농도 Fentanyl 단독마취와 Propofol-Fentanyl 혼합마취의 영향. *대한마취과학회지* 1996; 31: 156-66.
25. Coetzee A: Comparison of the effects of propofol and halothane on acute myocardial ischemia and myocardial reperfusion injury. *S Afr Med J* 1996; Apr 86 suppl 2: C85-90.
26. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-77.
27. White PF: Propofol; pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth* 1988; 7: 4-20.
28. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Nelissen RH: Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 871-6.
29. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ: Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
30. Todd MM, Drummond JC, U HS: The hemodynamic consequences of high-dose thiopental anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 681-7.
31. Park WK, Lynch C^{3rd}, Johns RA: Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology* 1992; 77(5): 956-63.
32. Aun C, Major E: The cardiorespiratory effects of ICI 35868 in patients with valvular heart disease. *Anesthesia* 1984; 39: 1096-100.
33. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K: Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to N₂O anesthesia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 954-60.
34. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986; 58: 969-75.
35. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle MJ: Hemodynamic effects of infusion the emulsion formulation of propofol during N₂O anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.
36. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS: A comparison of the hemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgraduate Med J* 1986; 61: 23-7.
37. Węgrzynowicz ES, Matsuda J, Volk K, Shibata E, Wachtel R: Propofol decrease voltage activated calcium currents in rabbit heart myocytes(Abstract). *Anesthesiology* 1990; 73: A592.

38. Blanck TJJ, Stevenson RL: Thiopental does not alter Ca^{2+} uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum. *Anesth Analg* 1988; 67: 346-8.
 39. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedyb RH: Modulation of calcium channel by propofol. *Anesthesiology* 1997; 86: 670-5.
 40. Williams JP: A comparison of the hemodynamics of diprivan(propofol), thiopental and etomidate for induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Semin Anesth* 1988; 7: 112-5.
 41. Grounds RM, Twingley AJ, Carli F, Whitnam JG, Morgan M: The hemodynamic effects of intravenous induction: comparison of the effects of thiopental and propofol. *Anaesthesia* 1985; 40: 735-40.
 42. Stowe DF, Zeljko JB, Kampine JP: Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992; 74: 547-58.
 43. Mouren S, Baron JF, Albo C, Szekely B, Arthaud M, Viars P: Effects of propofol and thiopental on coronary blood flow and myocardial performance in an isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 1994; 80: 634-41.
 44. Coates DP, Prys-Roberts C, Spelina KR, Monk CR, Norley I: Propofol('Diprivan') by intravenous infusion with nitrous oxide: dose requirements and haemodynamic effects. *Postgrad Med J* 1985; 61: 76-9.
 45. Bentley GN, Gent OP, Goodchild CS: Vascular effects of propofol; smooth muscle relaxation in isolated vein and arteries. *J Pharmacol* 1989; 41: 797.
 46. Short SM, Aun CS: Haemodynamic effects of propofol in children. *Anaesthesia* 1991; 46: 783-5.
 47. Hebbar L, Dorman BH, Clair MJ, Roy RC, Spinale FG: Negative and selective effects of propofol on isolated swine myocyte contractile function in pacing-induced congestive heart failure. *Anesthesiology* 1997; 86: 649-59.
-