고혈압환자에서 Diltiazem이 기관내튜브 발관시 평균동맥압 및 심박수에 미치는 영향

인하대학교 의과대학 인하병원 마취과 및 ¹대진의료재단 분당 제생병원 마취과

이규탁 · 이윤석¹ · 김혜경 · 정춘근

- Abstract -

Effects of Diltiazem on Mean Arterial Pressure and Heart Rate during Tracheal Extubation in Hypertensive Patients

Kyutak Lee, M.D., Younsuk Lee, M.D.¹, Haekyoung Kim, M.D.
and Choonkun Chung, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Inha University,
Inha General Hospital, Sungnam, Korea

¹Pundang Jesaeng General Hospital, Daejin Medical Center, Sungnam, Korea

Background: Tracheal extubation provokes hypertension and tachycardia, as does tracheal intubation. Especially hypertensive patients are more likely to exhibit substantial fluctuations in hemodynamics and myocardial ischemia than normotensive patients during these stressful periods. The aim of present study was to evaluate the effects of intravenous diltiazem in attenuating mean arterial pressure(MAP) and heart rate(HR) responses to tracheal extubation in hypertensive patients.

Methods: Thirty-seven hypertensive patients who were to undergo elective surgery were randomly assigned to one of three groups : saline (control), lidocaine 1 mg/kg, and diltiazem 0.2 mg/kg. These drugs were given 2 minutes prior to tracheal extubation. Anesthesia was induced by the injection of fentanyl 1.5 µg/kg, thiopental 5 mg/kg, and vecuronium 0.1 mg/kg and maintained with 50% N₂O in O₂ and 1~2 vol.% enflurane. Changes in HR and MAP were measured during and after tracheal extubation.

Results: In the diltiazem group, the MAP decreased significantly at drug administration, extubation, and post-extubation 1 min. However there were no significant differences in HR among 3 groups.

Conclusions: These data suggest that intravenous injection of diltiazem 0.2 mg/kg given 2 minutes before tracheal extubation was effective in attenuating MAP changes associated with tracheal extubation. But HR changes were not different significantly among 3 groups. Further studies are required for the effective prophylaxis against tachycardia associated with tracheal extubation. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 300~305)

Key Words: Anesthetic techniques: extubation. Monitoring: blood pressure; heart rate. Pharmacology: diltiazem.

논문접수일 : 1998년 3월 13일

책임저자 : 김혜경, 경기도 성남시 수정구 태평 4동 7336번지, 인하병원 마취과, 우편번호: 461-194, Tel: 0342-720-5872,
Fax: 0342-756-3140

*1996년 인하대학교 교내연구비 지원에 의한 것임.

서 론

전신마취유도시 기관내삽관은 교감신경을 자극하여 고혈압, 빈맥, 부정맥 및 혈청내 catecholamine의 증가를 초래한다.^{1,2)} 기관발판은 기관내삽관에서와 마찬가지로 심박수 및 동맥압의 상승을 초래하여 심근의 산소소모량을 증가시키므로 관상동맥질환이 있는 환자에서 심근경색증의 위험을 증가시킬 수 있다.¹⁾ 따라서 마취의 심도가 낮아진 상태에서 기관발판시의 이러한 심혈관계 반응을 억제하기 위해 국소 또는 정맥내로의 lidocaine 투여, 혈관확장제, 칼슘통로 차단제, 마약제제, α - 및 β -차단제 등의 사용이 고려되어왔다.³⁾

고혈압은 성인에서 좌심실 비대증, 울혈성 심부전의 가장 흔한 원인이 되며 심근경색증, 뇌혈관장애 등으로 인한 사망률도 높다. 그리고 고혈압환자를 마취함에 있어 마취유도, 기관내삽관 및 발판, 마취에서의 각성 전후의 기간중에 발생하는 혈압의 변화폭이 정상인에서보다 크기 때문에 각종 합병증이 발생할 가능성이 크다고 한다.^{3,4)}

칼슘통로차단제인 diltiazem은 전신혈관 및 관상동맥을 확장시켜 혈압을 낮추고 관상동맥의 혈류량을 증가시키는 특성을 가진 약물로서 고혈압과 협심증의 치료에 사용되어왔다. 또한 작용발현시간이 빠르고 작용지속시간이 짧으며 용량을 증가시켜도 심한 저혈압을 발생시키지 않아서 기관삽관 및 발판시의 심혈관계 반응을 억제하는데 적합한 약물로 생각되어왔다.⁶⁾ 본 연구는 고혈압환자에서 기관내튜브의 발판직전에 투여한 diltiazem에 의한 발판시의 평균 동맥압 및 심박수 증가의 억제정도를 평가해 보기 위해 실시하였다.

대상 및 방법

본원에서 1996년 3월부터 1997년 6월까지 계획수술을 받은 성인 고혈압환자중 항고혈압제를 투여받아 수술전 병실에서의 수축기 혈압이 160 mmHg 이하이고 이완기 혈압이 110 mmHg 이하인 환자 37명을 대상으로 하였다. 모든 대상환자는 수술팀의 동의와 협조를 얻었고 환자로부터는 구두동의를 받았다. 모든 환자에서 마취전 투약은 하지 않았으며,

마취의사는 환자의 의무기록지를 참조하여 병실에서의 혈압 및 심박수의 범위를 기록하였고 환자가 수술실에 도착한 후 감시기(Cardiocap II[®], Datex, Finland)의 심전도와 비침습적 자동혈압기를 연결하여 마취유도전의 심박수와 혈압을 측정하였다.

환자는 무작위로 3군으로 분류하여 기관내 튜브의 발판 2분전에 제 1군에서는 생리식염수 10 ml, 제 2군에서는 lidocaine 1 mg/kg, 제 3군에서는 diltiazem 0.2 mg/kg를 투여하는 것으로 하였고 모든 약물에는 표시를 하지않고 동량인 10 ml로 하여 투여하는 사람이 어떤 약제인지를 모르게 하였다. 대상 환자의 나이, 체중, 성별 비율, 그리고 마취시간에 있어서 세 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Fentanyl 1.5 μ g/kg 및 thiopental 5 mg/kg를 정주하여 마취유도하고 vecuronium 0.1 mg/kg를 정주한 후 N₂O-O₂-enflurane(2.0 vol.%)으로 약 3~5분간 용수환기한 후에 기관내삽관하였다. 기관내삽관직후 평균 동맥압과 심박수를 기록하였고 환자가 어느정도 안정된 후에 수술을 진행시켰다. 수술중 마취유지는 N₂O-O₂-enflurane을 이용한 흡입마취로 하였고 근이완을 위해 vecuronium을 초회량의 1/3~1/4 용량으로 간헐적으로 정주하였다. 또한 수술중 심혈관계에 영향을 미칠수 있는 기타약제의 사용을 금하였다.

수술이 종료되면 N₂O와 enflurane을 끄고 100% 산소만을 투여하며 pyridostigmine 0.2~0.4 mg/kg 및 glycopyrrolate 0.008 mg/kg를 정주하여 근육이완을 회복시켰다. 수술종료 5분후 각 군별로 생리식염수 10 ml(제 1군), lidocaine(염산 리도카인) 1 mg/kg(제 2군), diltiazem(Herben[®], 한일약품, 한국) 0.2 mg/kg

Table 1. Demographic Data

	Control group	Lidocaine group	Diltiazem group
Patients(n)	12	12	13
Age(yr)	54 $\pm$ 9	60 $\pm$ 14	51 $\pm$ 12
Weight(kg)	65 $\pm$ 8	64 $\pm$ 6	63 $\pm$ 13
Sex ratio (male/female)	5/7	5/7	4/9
Duration of anesthesia(min)	120 $\pm$ 43	153 $\pm$ 96	147 $\pm$ 49

All values are mean $\pm$ SD, n=Number

(제 3군)를 정주하였다. 구강인두내의 분비물을 흡인해내고 자발호흡이 충분하며, 말초신경자극기(Digstim 3 plus®, Neuro-Tecology, USA)로 DBS(double-burst stimulation)을 가하여 근이완의 길항이 충분해진 것을 확인하고 연구 약물 투여 2분후 기관내 튜브를 발관하였고 발관 5분후까지 100% 산소를 안면 마스크를 통해 공급하였다. 기관발관상태는 5단계(1=기침 및 근육강직이 전혀 없음, 2=매우 부드럽고 기침이 거의 없음, 3=중등도의 기침, 4=심한정도의 기침이나 근육강직, 그리고 5=기관발관을 하기 어렵고 매우 불편해함)로 나누어 평가하였다.¹⁾ 수술종료시의 평균 동맥압 및 심박수를 기록하였고 연구약물 투여시와 1분후, 기관발관직후, 기관발관 1분후와 5분후의 평균동맥압 및 심박수를 각각 측정하여 비교하였다.

결과는 평균값과 표준편차로 표시하였다. 통계분석은 SPSS(Statistical Package for the Social Sciences)를 이용하여 평균동맥압, 심박수, 나이, 체중, 그리고 마취시간의 군간 비교는 oneway ANOVA로 검정하여 통계학적 차이가 존재할 때만 Scheffé에 의한 multiple comparison으로 검정하였다. 또한 군간 기관발관상태에 대한 비교는 Kruskal - Wallis test로, 군

간 성별 및 발관 성공여부는 Pearson's chi-square test로 검정하였다. 모두 $P < 0.05$ 일 때 유의하다고 판단하였다.

결 과

시간에 따른 평균 동맥압 및 심박수의 변화는 Fig. 1 및 Fig. 2에서 보여지고 있다. 평균동맥압의 경우 군간 비교에서 제 1군과 제 2군, 제 2군과 제 3군간에는 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 제 1군과 제 3군의 비교에서 연구 약물 투여 1분후에 108 ± 20 mmHg와 84 ± 15 mmHg, 기관발관직후에 117 ± 15 mmHg와 93 ± 17 mmHg, 기관발관 1분후에 118 ± 14 mmHg와 98 ± 15 mmHg로 제 3군에서 제 1군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 1). 심박수의 경우 군간 비교에서 제 1군, 제 2군 및 제 3군에서 모든 시간별 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2).

각 군에서 기관발관성공여부는 정해진 연구조건 하에서 제 1군에서는 12명중 10명이 기관발관에 성공하였고 2명은 충분한 자발호흡이 회복되지 않아 기관발관을 할 수 없었다. 제 2군 12명, 제 3군 13

Fig. 1. This graph shows the changes of mean arterial pressure(MAP) in three groups. A=preinduction; B= postintubation; C=completion of surgery; D=administration of saline, lidocaine, or diltiazem(2 min before tracheal extubation); E=1 min after administration of saline, lidocaine, or diltiazem; F=tracheal extubation(2 min after administration of saline, lidocaine, or diltiazem); G=1 min after tracheal extubation; H=5 min after tracheal extubation. * $p < 0.05$ compared with Group 1.

Fig. 2. This graph shows the changes of heart rate(HR) in three groups. A=preinduction; B=postintubation; C= completion of surgery; D=administration of saline, lidocaine, or diltiazem(2 min before tracheal extubation); E=1 min after administration of saline, lidocaine, or diltiazem; F=tracheal extubation(2 min after administration of saline, lidocaine, or diltiazem); G=1 min after tracheal extubation; H=5 min after tracheal extubation.

Fig. 3. The quality of tracheal extubation in three groups are shown by pie graphs. 1=no coughing or straining; 2=very smooth, minimal coughing; 3=moderate coughing; 4=marked coughing or straining; 5=poor extubation, very uncomfortable. n=Number of patients.

명에서는 모두 기관발관에 성공하였다. 하지만 기관 발관성공여부에 대해서 군간 차이에 대한 통계적인 유의성은 없었다.

각군에서의 기관발관상태에 대한 분포는 Fig. 3과 같으며 군간 차이에 대한 통계적인 유의성은 없었다.

고 찰

수술종료후 마취로부터의 각성 및 기관발관시에는 혈압상승 및 빈맥의 발생이 예상되며 따라서 고혈압, 관상동맥질환, 심근허혈의 병력을 가진 환자에 있어서는 갑작스런 혈압과 심박수 증가는 좌심실의 후부하를 증가시켜 심부전, 심근경색, 뇌출혈 혹은 수술부위 출혈 등을 유발할 수 있다.^{5,7)}

고혈압환자의 대부분은 정상 또는 낮은 심박출량과 높은 전신혈관저항을 가지고 있으며 고혈압으로 인한 혈역학적 변화가 생겨 혈관내경에 대한 혈관벽의 두께가 증가되어 있다. 이러한 변화 때문에 혈관내경이 감소하며 기관내삽관 및 발관, 수술에 의한 자극 등에 의해 혈관내경은 더욱 좁아 질 수 있다. 고혈압 환자는 뇌혈류의 자가 조절기능의 폭이 좁고 신장으로 가는 혈관의 저항도 증가되어 있어 수술중 소변량을 잘 점검하여야 하며 급작스런 혈압 및 심박수 증가시 심근 산소요구량 증가로 심근경색이나 좌심실부전같은 후유증을 남길 수 있다. 그러므로 마취유도 직후, 수술중 그리고 마취로부터의 각성 및 회복되는 시기는 정상인에 비해 혈압변동이 심하게 나타날 수 있는 때이므로 매우 위험한 시기라 할 수 있다. 그리고 고혈압환자에서 수술전

에 항고혈압 치료를 받았다고 하더라도 고혈압으로 인한 혈관병변이 이미 존재하므로 항고혈압치료를 받지 않은 환자와 비교하여 혈압증가폭은 비슷하며, 심근경색증이나 뇌혈관 질환의 발생을 항상 예방할 수 있는 것은 아니라고 한다.^{4,7,8)} 따라서 이러한 생리학적 기전을 잘 생각하여 모든 고혈압환자의 마취관리시 적절한 혈압을 유지하도록 세심한 관심을 기울여야 한다고 생각된다.

관상동맥질환이 있는 환자에 있어서 수술전후에 심근경색의 발생은 고혈압보다는 빈맥이 더 관련이 많은 것으로 알려져 있다.^{9,10)} Mikawa등은¹¹⁾ 기관발관은 기관내삽관과 마찬가지로 혈압 및 심박수의 상승을 가져오며 각각의 발생기전은 아직 정확히 모르지만 서로 다른 것으로 생각된다고 하였다. 기관내삽관과 발관시의 혈압 및 심박수 증가는 혈중 catecholamine증가와 관련이 있는 것으로 생각되는데, 기관내삽관후에는 혈청 norepinephrine과 epinephrine이 같이 증가되어 심박수, 심근수축력 및 전신혈관저항 등이 증가되며 이러한 catecholamine의 농도 변화는 약 5분정도 지속된다고 한다.^{5,9)} 반면에 Lowrie등에¹²⁾ 의하면 기관발관후에는 혈청 norepinephrine의 농도만 수술종료 후 약 5분에 증가된다고 하였다. 이외에 기관발관전후의 혈역학적 반응에 영향을 줄 수 있는 원인으로 기관발관에 의한 기관 자극 외에도 마취로부터의 각성, 수술부위의 통증 등이 있다.^{1,11)}

기관발관의 이러한 혈역학적 변화는 근육이완을 회복시키기 위한 pyridostigmine과 glycopyrrolate의 투여때문에도 영향을 받을 수 있다. Lowrie등은¹²⁾ 심박수 증가에 대하여 근육이완의 길항을 위한 약물투여와 기관발관에 의한 효과를 분리해서 생각하기 힘들며, 특히 기관발관 1분과 3분후에 심박수 증가가 현저하게 나타났는데, 이것은 anticholinergic에 의해서도 유발될수 있다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 pyridostigmine의 작용발현시간을 감안하여¹³⁾ 근육이완길항제의 투여 7분후 기관발관하였고, 또 glycopyrrolate는 atropine보다 빈맥을 덜 일으키므로¹⁴⁾ 이러한 작용에 의한 영향은 적었으리라 생각된다.

본 연구에서 수술종료 5분후에 연구약물을 투여하였는데, 연구약물 투여 1분후 및 기관발관 직후(연구약물 투여 2분후), 그리고 기관발관 1분후에 대조군과 diltiazem군간에는 유의한 정도로 diltiazem군

에서 평균동맥압이 낮았고 심박수에서는 유의한 차이가 없었다. 이는 Mikawa등이⁶⁾ 보고한 바대로 diltiazem의 약리작용이 정주 20~40초후에 동맥압이 감소하기 시작하여 1분 30초경에 최고로 감소하였다가 3분경에 증가되기 시작한다는 사실과 일치한다. 또한 심박수의 경우는 diltiazem이 심박수를 감소시키는 효과가 있지만 혈관확장에 의한 저혈압으로 인해 유발되는 교감신경반사때문에 이런 효과가 상쇄된다고 하므로 본 연구에서 대조군과 diltiazem군 간에 심박수 차이가 없는 결과와 부합된다 하겠다.

연구약물을 기관발관전 언제 투여하는 것이 좋은가 하는 것은 고려해 볼 여지가 있는 것으로 생각된다. Nishina등에¹⁾ 의하면 diltiazem의 항고혈압작용은 정주 30초후에 시작되어 1.5~2분이면 최고효과에 도달한다고 한다. 또한 Bidwai등은¹⁵⁾ 기관발관 10분전에 lidocaine을 정주한 경우는 환자들의 2/3정도에서 기침을 하였으나 기관발관 2분전에 lidocaine 1 mg/kg을 정주시는 기침반사, 그리고 혈압 및 심박수 증가를 효과적으로 예방하였다고 한다. 따라서 본 연구에서는 diltiazem 및 lidocaine을 기관발관 2분전에 투여하였다.

Lidocaine은 기관발관에 의한 심혈관계 반응억제와 기도내에 기관내 튜브 존재시의 기침반사를 억제하기 위해 사용되고 있으며 그 작용기전은 분명하지 않으나 중추신경계의 억제 또는 기도의 국소 마취에 의한 것으로 보고되고 있다.^{2,3)} 그러나 Bidwai등과는¹⁵⁾ 달리 Wohlner등의¹⁶⁾ 보고에서는 기관발관 1분 30초전에 lidocaine 1.5 mg/kg를 투여하여 대조군에서와 별 다른 차이가 없었다고 하였다. 본 연구의 경우도 lidocaine 투여군이 대조군과 평균동맥압, 심박수 그리고 기관발관상태에서 유의한 차이를 보이지 못하였다.

결론적으로 고혈압환자에서 기관발관 2분전에 diltiazem 0.2 mg/kg를 정주하여 기관발관에 따른 평균동맥압의 상승을 효과적으로 억제하였다. 따라서 마취로부터의 각성시 혈압이 상승하면 위험한 환자의 경우 기관발관전에 diltiazem을 투여하여 유익한 효과를 볼 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 심박수의 경우는 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없으므로 관상동맥질환이 동반되어있는 환자에서와 같이 심박수 증가가 술후 심근경색 등의 위험한 결과를 초래할 수 있는 경우에 심박수 증가의 예방목적으로

투여하기에는 부적당할 것으로 보이며 앞으로 이에 대한 연구가 더 있어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation with diltiazem. *Anesth Analg* 1995; 80: 1217-22.
2. 이상곤, 여상임, 민병우, 박대팔: 고혈압환자에서 기관내삽관시 Esmolol, Lidocaine 및 Fentanyl이 심혈관계에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1601-10.
3. 손주태, 천현준, 우민규: Esmolol 투여가 기관내튜브 발관후 나타나는 심혈관계 반응에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 520-7.
4. 박승우, 백운이, 홍정길, 박진웅, 김병권: 항고혈압제 치유무에 따른 고혈압자 마취관리시 혈압 및 맥박수의 변화. *대한마취과학회지* 1990; 23: 470-5.
5. 남대희, 박병순, 강훈수: Esmolol과 Diltiazem이 기관내 튜브 발관시 심혈관계 변화에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 31: 43-8.
6. Mikawa K, Ikegaki J, Maekawa N, Goto R, Kaetsu H, Obara H: The effect of diltiazem on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1990; 45: 289-93.
7. 도영우, 석제홍, 김세연, 김홍대: 고혈압환자에서 발관전 Clonidine의 투여가 발관시 혈압 및 맥박수에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 20-8.
8. Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L: Risk of myocardial ischemia during anaesthesia in treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth* 1988; 61: 675-9.
9. Hartley M, Vaughan RS: Problems associated with tracheal extubation. *Br J Anaesth* 1993; 71: 561-8.
10. Mikawa K, Nishina K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation - Comparison of verapamil, lidocaine, and verapamil-lidocaine combination. *Anesth Analg* 1997; 85: 1005-10.
11. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation - verapamil versus diltiazem. *Anesth Analg* 1996; 82: 1205-10.
12. Lowrie A, Johnston PL, Fell D, Robinson SL: Cardiovascular and plasma catecholamine responses at tracheal extubation. *Br J Anaesth* 1992; 68: 261-3.
13. Stoelting RK: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1991, pp 230-1.

14. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 566-7.
 15. Bidwai AV, Bidwai VA, Rogers CR, Stanley TH: Blood-pressure and pulse -rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. Anesthesiology 1979; 51: 171-3.
 16. Wohlner EC, Usubiaga LJ, Jacoby RM, Hill GE: Cardiovascular effects of extubation. Anesthesiology 1979; 51: S194.
-