Aminophylline 투여중인 환자에서 Halothane 마취중 발생한 심정지

-증례 보고-

전북대학교 의과대학 및 ¹치과대학 마취과학교실

권유성 · 정세진 · 이준례¹ · 한영진

= Abstract =

A Case of Cardiac Arrest due to Drug Interaction between Halothane and Aminophylline

- A case report -

Yoo Song Kweon, M.D., Se Jin Jung, M.D., Jun Rae Lee, M.D.¹
and Young Jin Han, M.D.

Department of Anesthesiology College of Medicine & ¹Dentistry
Chonbuk National University

Although halothane is generally anesthetic of choice for asthmatics due to its bronchodilatory action, its combined use with aminophylline should be discouraged. This report is a 43-year-old male who had primary closure and open reduction internal fixation(ORIF) for facial avulsion injury and zygomatic tripod fracture under N₂O-O₂-halothane anesthesia. About 90 minutes after the procedure, the patient who had aminophylline infusion for an acute bronchospasm developed a sudden cardiac arrest. The immediate cardiopulmonary resuscitation was applied and the patient was recovered without any neurological deficit. At the time, the serum theophylline concentration of the patient was 16 µg/ml which was in the range of normal therapeutic dose. The cause for this cardiac arrest by halothane is unknown, but possibly a drug interaction between halothane and aminophylline might have contributed, since halothane sensitizes the heart to exogenous catecholamines. (Korean J Anesthesiol 1998; 35: 579~582)

Key Words: Anesthetics, volatile: halothane. Complications: cardiac arrest. Pharmacology: aminophylline.

Aminophylline은 기관지 천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 기관지 경련의 치료와 예방 목적으로 마취과 영역에서 흔히 사용되는 약제이다.¹⁾ Halothane은 강력한 기관지 확장 효과 때문에 천식환자의 수술에서 선택되는 흡입마취제이다.²⁾ 그러나 hal-

othane은 외인성의 catecholamine에 대한 심근의 감작과³⁾ aminophylline과 같이 사용하였을 때 부정맥을 일으킨다는 보고가 있으며,^{4,5)} 심한 경우 심정지를 초래했다는 보고도 있다.⁶⁾

저자들은 halothane 마취중 aminophylline을 투여받던 환자에서 이들의 병합 사용에 의한 것으로 추정되는 심정지를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

논문접수일: 1997년 12월 26일

책임저자: 권유성, 전북 전주시 금암동 634-18

전북의대 마취과, 우편번호: 560-180

증 례

체중 52 kg, 신장 165 cm의 43세 남자 환자로 교통사고로 인하여 안면의 찰과상과 삼각혈골 골절(zygomatic tripod fracture)로 인하여 본원 성형외과에서 1차 봉합술과 금속판을 이용한 관혈적 골 정복술을 응급으로 시행 받고자 하였다. 환자는 병력상 어릴 적부터 천식이 있었으나 적절한 치료는 받지 않았고 흡연은 하지 않았으며 현재도 평소에 기침과 담이 많이 있어왔다. 술전 진찰상 호흡음이 거칠었고 호기와 흡기시에 악설음(crackles)이 양쪽폐야에서 청진되었으며 늑골간과 쇄골상부에서 흡기시 심한 흉부 함몰이 관찰되었고 흉부 방사선 검사상 폐기종, 폐렴, 기관지 확장증 소견이 있었다. 술전 검사 소견상 혈색소 15.0 g/dl, 헤마토크리트 45.8%였으며 뇨검사, 간기능 검사, 심전도 소견은 정상이었고 동맥혈 가스 분석상 pH 7.453, 이산화탄소분압 38.7 mmHg, 산소분압 92.8 mmHg, 산소포화도 97.6%, HCO_3^- 26.2 mmol/L이었다. 마취전 투약은 하지 않았으며 마취유도전 aminophylline 250 mg을 5분에 걸쳐 서서히 정주하였고 이후 500 mg을 하트만용액에 혼합하여 3.8 mg/kg/hr로 점적투여하였다. 수술전 혈압은 130/90 mmHg, 맥박 75회/min, 호흡수 18회/min이었다. Vecuronium bromide 6 mg과 thiopental sodium 375 mg, lidocaine 80 mg을 이용하여 기관내 삽관후 O_2 2 L/min, N_2O 2 L/min, halothane 1~1.5 vol%로 마취를 유지하였다.

폴리카테터 거치후 혈압, 맥박, 심전도, 동맥혈 산소 포화도, 호기말 이산화탄소 분압 등을 지속적으로 감시하였다. 삽관 직후 한차례 호흡낭을 통하여 30 cmH₂O의 과도한 기도저항을 느꼈으나 용수양압 환기를 통하여 호전되었고 동맥혈 산소 포화도 감소나 청색증은 보이지 않았다. 마취 유지중 호기말 이산화탄소 분압은 정상 소견과 약간의 폐쇄 파형을 보였으며 흡기시 최고압력은 20~25 cmH₂O로 유지되었다.

수술 시작 20분후 동맥혈 가스 분석상 pH 7.473, 이산화탄소 분압 34.0 mmHg, 산소 분압 288.1 mmHg, 산소 포화도 97.0%, HCO_3^- 25.0 mmol/L, 호기말 이산화탄소 분압 29 mmHg였고 심혈관계의 이상 없이 1시간 30분 경과후 수술이 종료되고 자발 호흡이

돌아와 보조 환기 시행중 심실세동이 나타나면서 수축기 혈압이 70 mmHg로 떨어졌으며 곧이어 심정지가 나타나면서 경동맥 맥박을 촉진할 수 없었다. 흉부강타법(precordial thumb)을 가한 후 동율동(sinus rhythm)이 돌아오지 않아 심폐소생술을 시작하였다. Aminophylline 투여를 중지하고 하트만용액을 빠르게 투여하였으며 모든 마취제의 투여를 중지하고 100% 산소를 투여하였으나 동맥혈 산소포화도는 90%까지 감소하였고 혈압은 측정할수가 없었다. 폐쇄성 흉부 압박을 시행하면서 lidocaine 50 mg, epinephrine 1.0 mg을 정주하였다. 1~2분후 심박동이 재개되었고 동율동 회복을 위해 200 joule, 300 joule 2차례 제세동을 시행하였다. 환자는 빠르게 회복되었으며 5분후 혈압은 160/90 mmHg, 맥박은 100회/min였다. 심정지 10분후 동맥혈가스분석상 pH 7.247, 이산화탄소 56.4 mmHg, 산소분압 329.8 mmHg, 산소포화도 99.9%, HCO_3^- 24.7 mmol/L, 호기말 이산화탄소분압 51 mmHg, Na^+ 143.7 mmol/L, K^+ 4.15 mmol/L, Cl^- 99.7 mmol/L, 염기과잉(base excess) -3.0 mmol/L이었고 이때 측정된 혈청 theophylline농도는 15.8 $\mu\text{g/ml}$ 이었다.

심정지 30분후 활력증후는 정상이었고 자발호흡이 좋고 의식은 명료했으며 신경학적 검사상 정상 소견을 보여 중환자실로 이송하였다. 심정지 3일후 혈청 theophylline농도는 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 그후 환자는 안정된 상태로 유지되었으며 이상소견없이 5일 후 퇴원하였다.

고 찰

천식과 같은 만성폐쇄성 호흡 질환을 가진 환자의 마취관리에 여러 가지 기관지 확장 효과가 있는 약제를 사용하게 된다. 기관지 확장제로는 corticosteroid, 흡입 베타-2 촉진제, 항콜린성 약제, theophylline(aminophylline은 85%의 theophylline과 15%의 ethylenediamine으로 이루어짐) 등과¹⁾ 흡입마취제로서는 halothane이 선택된다.²⁾ 이중 aminophylline은 methylxanthine 기관지 확장제로 기관지 평활근의 cyclic adenosine monophosphate(cAMP)의 증가와 norepinephrine 분비에 의해 기관지 확장 효과가 나타나며,⁷⁾ 최대효과는 1시간이며 반감기는 4.4 ± 1.15 시간이다.⁸⁾ 또한 저산소증이나 허혈에 의해 adenosine이 축적되

는데 이의 경쟁적 길항제로 bradysystolic 심정지에 사용되기도 한다.⁹⁾ 과도한 기도저항을 감소시키는데 혈청 theophylline 농도는 5 $\mu\text{g/ml}$ 가 필요하며 20 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 경련과 사망을 초래할 수 있고 개개인의 변이성이 있어 필요로 하는 수준을 알기 어렵기 때문에 사용에 주의를 요한다고 하였다.¹⁰⁾ Halothane은 기관지 확장 효과 때문에 기도질환의 기왕력이 있는 환자에서 선택된다.²⁾

Aminophylline과 halothane마취의 상호작용으로 몇몇 부작용들이 보고되고 있는데, Richard등은⁶⁾ 10세 환자에서 $\text{N}_2\text{O}-\text{O}_2$ -halothane 마취 유도후 혈청 theophylline농도가 약간의 독성 혈중농도인 21.6 $\mu\text{g/ml}$ 에서 심실세동후 곧바로 발생한 심정지를 보고하였는데 이들은 부작용을 줄이기 위한 방법으로 혈청 theophylline농도를 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하로 유지하고 다른 방법으로는 술전 theophylline을 완전히 중단하고 술중 기관지경련을 줄이기 위해서 흡입 베타-2 촉진제와 corticosteroid로 대치하는 것을 제시하고 있다. 또한 술전 고농도의 aminophylline을 투여 받던 환자에서 2시간 전에 투여를 중단하고 halothane 마취유도중 발생한 다양한 형태의 심실성 빈맥을 보인다는 보고가 있는데 이들은 이러한 상호작용을 줄이기 위해서 천식이 있는 환자에서 halothane 마취를 하려면 최종 aminophylline 투여후 3회 반감기를 지난후 시행할 것을 주장하였다.⁴⁾

Stirt등은⁵⁾ 동물 실험에서 1% halothane 마취중 혈청 theophylline 농도가 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 에서는 부정맥이 나타나지 않았으나 36 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서는 63%에서 투여 5분후에 부정맥이 나타나 2분내에 자연히 사라진다고 하였다. 부정맥이 발생하는 기전으로 aminophylline은 부신 수질에서 catecholamine의 합성과 유리를 자극하고¹¹⁾ 심근내 catecholamine을 유리하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 또한 aminophylline은 catecholamine에 의한 부정맥의 역치를 30~40% 낮춘다고 하였다.¹³⁾ Halothane 마취중에는 aminophylline과 halothane이 같이 세포내 cAMP를 증가시키며 cardiac phosphorylase를 활성화 시킴으로서 전도계의 glycolysis를 촉진하여 심근세포의 전위 이동에 의해 부정맥을 더욱 잘 일으킨다고 한다.¹⁴⁾

마취중 심정지의 원인으로는 여러 가지를 생각할 수 있는데 본 환자의 경우 병력이나 술전 심전도 검사상 정상 소견이었고 술중 이상소견도 발견되지

않아 심혈관계에 의한 심정지는 배제할 수 있고, 마취 유도후 흡기시 최고 압력의 증가(20~25 mmHg) 소견은 있었으나 수술전과 수술시작 20분후 측정 한 동맥혈 가스분석상 정상소견을 나타내었고 맥박산소계측기로 측정한 동맥혈 산소포화도도 97~98%를 보여주었으며, 호기말 이산화탄소 분압도 30~35 mmHg로 유지되어 기존의 천식의 악화 같은 폐질환에 의한 것은 배제할 수 있다. 또한 칼륨 불균형이나 마취제의 과량 투여, 과도한 출혈이나 마취중 다른 약제의 투여도 없었다. 수술직전과 수술중 혈액학적으로 매우 안정되어 있었으며 심폐소생술후 환자가 특별한 합병증 없이 회복된 것으로 보아 aminophylline과 halothane의 상호작용에 의한 심정지로 사료된다.

본 환자에서는 심폐소생술 직후 측정한 혈청 theophylline농도가 16 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 총 투여량은 650 mg이었다. 비록 그 농도가 치료영역이긴 하지만 연령,¹⁵⁾ 감염여부,¹⁶⁾ 약물 사용력,¹⁷⁾ 간기능,¹⁸⁾ 흡연¹⁹⁾ 등 개인적인 차이가 있어 심정지의 원인으로 생각할 수 있을 것이다. 천식 환자에 있어 수술전후 aminophylline 사용은 환자의 과거병력이나 현재의 질병을 잘 평가하여 사용하고 혈청 theophylline농도를 자주 측정하는 것이 합병증을 줄이는데 중요하다고 사료되며 특히 halothane보다는 enflurane이나 isoflurane사용이 바람직하다고 사료된다.²⁰⁾

참 고 문 헌

1. Alfred GG, Theodore WK, Alan SN, Palmer T: The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York, Pergamon Press. 1990; 632-5.
2. Shnider AM, Pepper EM: Anesthesia for the asthmatic patient. Anesthesiology 1961; 22: 886-92.
3. Hall AD, Norris FH: Fluothane sensitization of dog heart to action of epinephrine. Anesthesiology 1958; 19: 631-41.
4. Roizen MF, Stevens WC: Multifactorial ventricular tachycardia due to the interaction of aminophylline and halothane. Anesth Analg 1978; 57: 738-41.
5. Stirt JA, Berger JM, Ricker SM, Sullivan SF: Arrhythmogenic effects of aminophylline during halothane anesthesia in experimental animals. Anesth Analg 1980; 59: 410-6.
6. Richards W, Thompson J, Lewis G, Levy DS, Church JA: Cardiac arrest associated with halothane anes-

- thetia in a patient receiving theophylline. *Ann Allergy* 1988; 61: 83-4.
7. Stoelting RK: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott company 1991; 282-3.
8. Mitenko PA, Ogilvie RI: Pharmacokinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 509-10.
9. Viskin S, Belhassen B, Roth A, Reicher M, Averbuch M, Sheps D, et al: Aminophylline for bradysystolic cardiac arrest refractory to atropine and epinephrine. *Ann Intern Med* 1993; 118: 279-81.
10. Woodcock AA, Jhonson MA, Geddes DM: Theophylline prescribing, serum concentration, and toxicity. *Lancet* 1983; 10: 610-2.
11. Snider SR, Waldeck B: Increased synthesis of adrenomedullary catecholamines induced by caffeine and theophylline. *Arch Pharmacol* 1974; 281: 257-60.
12. Westfall DP, Fleming WW: Sensitivity changes in the dog heart to norepinephrine, calcium, and aminophylline resulting from pretreatment with reserpine. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159: 98-106.
13. Horowitz LN, Spear JF, Moore EN: Effects of aminophylline on the threshold for initiating ventricular fibrillation during respiratory failure. *Am J Cardiol* 1975; 35: 376-9.
14. Ueda I, Loehning RW, Ueyama H: Relationship between sympathomimetic amines and methylxanthines inducing cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 1961; 22: 926-32.
15. Wyatt K, Weinberger MW, Hendeles L: Oral theophylline dosage for management of chronic asthma. *J Pediatr* 1978; 92: 125-36.
16. Oharg KC, Bell TD, Laner BA, Chai H: Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory virus illness. *Lancet* 1978; 1: 1132-3.
17. Reitberg DP, Bernhard H, Schentag JJ: Alteration of theophylline clearance and half life by cimetidine in normal volunteers. *Ann Intern Med* 1981; 95: 282-5.
18. Pfafsky KM, Sitar DS, Ragne RE, Ogilvie RI: Theophylline disposition in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 1997; 296: 1495-7.
19. Powell JR, Vozeh S, Hopeweel P, Costello J, Sheiner LB, Riegelman S: Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. *Am Rev Respir dis* 1978; 118: 229-38.
20. Johnston RP, Eger EI, Wilson C: A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 1976; 55: 709-12.