Propofol의 주입속도 변화가 동맥압반사 민감도에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 마취과학교실, *대진의료재단 분당제생병원 마취과

길호영 · 이기현 · 양정화 · 이승준 · 오완수*

= Abstract =

Effects of Variable Infusion Rates of Propofol on Arterial Baroreflex Sensitivity

Ho-Yeong Kil, M.D., Kee-Heon Lee, M.D., Jung-Hwa Yang, M.D.
Seung Joon Lee, M.D. and Wan Soo Oh, M.D.*

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea;

*Department of Anesthesiology, Pundang General Hospital,
Daejin Medical Center, Seongnam, Korea

Background: Induction of anesthesia with propofol caused a decrease in arterial blood pressure and systemic vascular resistance. This effects of propofol on the circulation can be more clarified by studying cardiovascular control mechanism such as baroreflex sensitivity during variable rate infusion of propofol.

Methods: The effects of three infusion rates of propofol (3, 6, 12 mg/kg/hr) to supplement 66% nitrous oxide in oxygen anesthesia on baroreflex sensitivity were studied and compared with awake value in 80 ASA I or II patients (20~55 years old, n=20 in each group). Baroreflex control of heart rate was studied by perturbing the patients' arterial pressure with 100 μ g of phenylephrine in each three infusion rates of propofol which was maintained at least 30 min without any surgical stimulation.

Results: Baroreflex slope representing baroreflex sensitivity among three infusion rates of propofol did not show any significant differences. The slope of each infusion rate was 8.4 ± 0.7 at awake, 8.9 ± 1.7 at 3 mg/kg/hr, 8.0 ± 1.3 at 6 mg/kg/hr, 7.2 ± 1.0 at 12 mg/kg/hr, respectively. But, resetting of the reflex occurred at low heart rates.

Conclusions: Usual propofol-nitrous oxide-oxygen anesthesia was not associated with impairment of baroreflex sensitivity, but showed reflex resetting at low heart rates. (Korean J Anesthesiol 1999; 36: 202~207)

Key Words: Anesthetics, intravenous: propofol. Reflexes: baroreceptor.

서 론

Propofol은 마취유도 및 유지에 매우 유용한 약제

논문접수일 : 1998년 9월 25일

책임저자 : 길호영, 서울시 강동구 길동 445, 한림대학교

의과대학 마취과학교실, 우편번호: 134-010

Tel & Fax: 02-2224-2209

E-mail: Kilhy@www.hallym.or.kr

이나 일시정주 혹은 빠른 정주시 혈압하강의 단점을 보이며 이의 기전으로 심근억제,¹⁾ 후부하 감소^{1,2)} 혹은 전부하의 감소^{3,4)} 등이 거론되고 있다. 이러한 propofol의 순환계에 미치는 영향은 많은 요소에 의해 결정되나 그중 동맥 압수용체 반사(arterial baroreceptor reflex)는 전신혈관저항, 심수축력 및 맥박의 변화를 조절하여 특히 환자자세의 갑작스런 변화나 실험시 혈압 정상화에 중요한 혈압조절 기능이다.

따라서 최근 propofol의 단독 혹은 아편양제제와의 병용에 의한 마취유도 및 유지가 증가되는 추세에서 볼 때, propofol의 혈중농도를 대변하는 propofol의 주입속도 변화에 따른 압반사 변화의 관찰은 마취관리에 있어 중요하다고 본다.

본 연구에서는 propofol을 3, 6, 혹은 12 mg/kg/hr로 주입하면서 각성시와 propofol 주입 30분 후에 phenylephrine 정주에 의한 혈압변화에 따른 R-R 간격의 변화를 관찰함으로써 propofol 주입속도에 따른 압반사 민감도(baroreflex sensitivity)의 변화를 관찰하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 계획수술이 예정된 미국 마취과학회 신체분류 등급 1 및 2에 속하는 체중 50~80 kg, 20~55세의 남녀 성인환자 80명을 대상으로 하였다. 심혈관계 질환이나 고혈압, 임신부 등은 본 연구대상에서 제외하였다. 수술 전날 환자방문시 본 연구의 취지를 설명하고 환자의 동의를 구하였으며, 연구내용에 대해서는 본 병원 윤리위원회의 허락을 구하였다.

모든 대상환자에서 전투약은 본 연구의 압반사 민감도에 영향을 줄 수 있다고 생각되어 실시하지 않았다. 환자가 수술실에 도착하면 심전도, 맥박산소계 측기를 설치하였으며 국소마취 하에 요골동맥을 천자 후 동맥도관을 설치하여 혈압, 맥박 및 말초산소포화도를 지속적으로 관찰하도록 하였다. 또한 반대편 전박에 18G 정맥로를 설치하여 수액 및 propofol의 주입 통로로 사용하였다. 대상환자는 편의를 위해 propofol을 투여하지 않은 군을 1군, propofol을 3, 6, 및 12 mg/kg/hr로 투여한 군을 각각 2, 3, 4군으로 분류하였으며 각군 모두 20명씩 관찰하였다.

관찰전 안정된 상태에서 수축기 및 이완기 혈압, 맥박, 말초산소포화도를 3분 간격으로 3회 측정하여 평균치를 약물주입 후 변화되는 관찰치의 대조치로 삼았다. 각성상태에서 10 ml 주사기를 사용하여 phenylephrine 100 µg을 10% D/W에 희석하여 10 ml로 만들어 정주한 뒤 혈압 및 맥박수(R-R 간격)를 20초 간격으로 기록하였으며 활력징후가 phenylephrine 투여 전의 상태로 회복되면 propofol 주입을 시작하여 마취를 시작하였다. Propofol 주입속도 변화에 따른 압반사 관찰을 위해서는 우선 propofol을 syringe pump를 이용하여 150 ml/hr로 주입하면서 환자와의 음성

접촉이 소실되면 vecuronium 0.15 mg/kg를 투여하고 기관내 삽관을 하였다. 이후 30분간 전혀 외부자극을 주지 않고 propofol을 3, 6, 혹은 12 mg/kg/hr로 투여하면서 마취유지를 위해 67% 아산화질소 및 33% 산소를 흡입하도록 하였으며 약물주입 30분이 경과한 후 각성시와 같은 용량의 phenylephrine을 투여하여 각성시와 같은 방법으로 압반사 민감도를 측정하였다.

압반사 민감도는 동맥혈압에 대한 R-R 간격의 변화를 기울기로 나타내었으며 선형회귀분석을 이용하여 각군에서 측정된 기울기를 비교하였다. 또한 참고 동맥압(reference arterial pressure)에 대한 R-R 간격의 변화를 관찰하여 반사의 재조정(resetting) 여부를 관찰하였다. 또한 phenylephrine에 의한 혈압 및 맥박의 변화는 반복측정 분산분석(repeated measured ANOVA test)으로 통계처리 후 각 군간의 비교는 Tukey's multiple comparison test를 이용하여 검정하였고, 그 이외의 연구결과는 simple ANOVA test를 적용하였으며 $P < 0.05$ 인 것을 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

대상환자의 연령 및 체중은 각 군간에 차이가 없었다. 또한 propofol 주입 전의 혈압, R-R 간격, 말초산소포화도도 각 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

각성상태의 1군에서 수축기압은 약물주입 전 대조치는 129 ± 8 mmHg이었으며 phenylephrine 주입 후 80초에 148 ± 12 mmHg로 가장 높았고 이후 점차 감소하여 약물주입 후 180초에 대조치 수준으로 회복되었다. R-R간격 역시 약물주입 후 80초에 가장 길었고 이후 점차 감소하였으나 phenylephrine 정주 후 180초에도 대조치 수준으로 회복되지는 않았다. Propofol을 주입한 2, 3, 4군에서는 propofol의 주입속도가 빠를수록 propofol 주입 시작 30분 후의 혈압하강 정도는 유의하게 많았으며 phenylephrine 주입 후 80~100초에 혈압증가의 최고치를 보였다. 2, 3, 4군에서 R-R 간격은 phenylephrine 주입 후 80~100초에 가장 높았고 그후 점차 감소하였다(Fig. 1).

수축기 혈압에 대한 R-R 간격의 비율로 나타난 압반사의 기울기는 각군에서 유의한 차이를 보이지 않

Table 1. Demographic Data of Each Group before the Infusion of Propofol (Awake State)

	Age (years)	Weight (kg)	Systolic BP (mmHg)	R-R Interval (ms)	SpO ₂ (%)
Group 1	33.2±6.1	64.7±8.2	124±11	755±88	98.2±2.2
Group 2	35.1±7.4	66.3±7.5	118±14	800±67	98.5±1.8
Group 3	34.3±8.1	65.7±9.1	122±10	769±53	97.6±1.1
Group 4	32.9±5.8	67.1±10.1	117±13	788±71	98.1±2.3

Values are expressed as Mean±SD. Group 1: the group without the infusion of propofol, group 2: group of propofol infusion at the rate of 3 mg/kg/hr for 30 minute without surgical stimulation, group 3: same as group 2 except the flow rate of 6 mg/kg/hr, group 4: same as group 2 except the flow rate of 12 mg/kg/hr.

Fig. 1. The change of systolic BP and R-R interval after injection of phenylephrine.

The greatest increases in blood pressure occurred at 80~100 second after the injection of phenylephrine and R-R intervals directly correlated with blood pressure. C: Systolic BP before the infusion of propofol, O: Systolic BP just before the injection of phenylephrine and after continuous infusion of propofol for 30 minutes by the definition of each group, group 1: awake, group 2: propofol 3 mg/kg/hr, group 3: propofol 6 mg/kg/hr, group 4: propofol 12 mg/kg/hr, BP: systolic blood pressure(mmHg), RR: R-R interval(ms), Time: the time course after the injection of phenylephrine. *: $P < 0.05$, compared with time 0.

Table 2. The Comparison of the Baroreflex Slope according to Infusion Rate of Propofol

Infusion rate of propofol (mg/kg/hr)	Slope
Awake	8.4±0.7
3	8.9±1.7
6	8.0±1.3
12	7.2±1.0

Classification is same as Table 1

아 propofol 주입속도 3~12 mg/kg/hr에서 각 군간에 압반사 민감도의 차이는 없었다(Table 2, Fig. 2). 또한 2, 3, 4군에서 propofol의 주입속도 증가에 따른

혈압하강에 따라 동시에 맥박이 증가하는 대신 감소된 상태를 유지함으로써 반사의 재조정(resetting) 현상을 보여주었다(Fig. 3).

고 찰

본 연구에서 각성시 및 외과적 자극이 없는 상태에서 propofol을 30분간 주입속도 3~12 mg/kg/hr의 범위로 주입한 경우 압반사의 민감도가 유의한 변화를 보이지 않았으며 혈압저하시 맥박수도 같이 감소하여 반사의 재조정 현상을 보였다. 일반적으로 전신마취제는 인간과⁵⁻⁸⁾ 동물에서⁹⁻¹²⁾ 동맥압반사를 변화시킨다. 압수용체 반사는 thiopental,⁵⁾ halothane,⁷⁾

Fig. 2. The baroreflex slope at the awake state and after the continuous infusion of propofol in each group. The baroreflex slope, presented as R-R interval/systolic BP, was not statistically significant at the awake state and after the continuous infusion of propofol for 30 min in each group.

halothane과 아산화질소,^{5,9)} enflurane에서⁸⁾ 억제되나 methoxyflurane에⁶⁾ 의해서는 억제되지 않는다고 한다. 심박수에 대한 압반사 조절은 대개 phenylephrine 같은 혈관수축제의 주입에 의해 각성시와 마취시를 비교하여 연구하게 된다. 이러한 약제는 혈압을 증가시키며 맥박수의 반사적 저하를 일으킨다. 압반사의 민감도는 혈압과 R-R 간격 사이의 관계를 기울기로 나타내며 nitroprusside와 같은 혈관이완제도 같은 목적으로 쓰인다.⁵⁾

동맥압의 생리적 변화는 동시에 여러 압반사 부위에 대한 자극을 변화시키고 말초저항, 맥박, 혈용량과 심박출량을 변화시키므로서 통합된 반사반응을 나타낸다. 유사하게 혈관수축제의 주입은 압수용체 함유 부위에서 혈관긴장도를 변화시키고 여러 서로 다른

유형의 압수용체의 활성유형을 변화시킨다.

동맥의 압반사에 대한 여러 마취제의 반응을 살펴보면 Bristow등은⁵⁾ 400~600 mg의 thiopental을 주입했을 때, 빈맥이 나타나면서 4~6분동안 압반사 기능을 현저히 억제시키는 것을 관찰하였다. 이후 0.5~1.0%의 halothane과 아산화질소를 투여했을 때에도 압반사 기능이 현저히 억제되는 것이 관찰되었다. 그러나 Duke등에⁷⁾ 의하면 이 연구에서 마취전투약제로서 meperidine을 투여하였고, halothane을 투여하기 전 thiopental 주입에 의해 저하된 압반사 기능이 완전히 회복되었다는 증거가 부족하여 halothane 자체가 압반사 기능을 억제한다고 단정하기는 어렵다고 하였다.

Duke등은⁷⁾ 1.25 MAC의 halothane이나 enflurane이

Fig. 3. The baroreflex slope and reflex resetting phenomenon. The baroreflex responses during propofol infusion showed marked reflex resetting in that the heart rate was slow although the blood pressure was decreased by propofol infusion.

압반사의 민감도를 거의 없앤다는 것을 증명하였다. 즉 환자가 각성상태일 때와 1 MAC과 1.25 MAC의 halothane으로 마취했을 때 혈관수축제인 angiotensin 5~8 g을 정맥내로 빠르게 주사하여 수축기혈압과 심박수가 약물주입 전의 상태로 돌아올 때까지 관찰하였을 때 1 MAC의 halothane으로 마취한 경우 압반사의 기울기가 현저히 감소하였고, 1.25 MAC인 경우는 그 기울기가 거의 0에 가까웠다(slope=0.03).

또한 김정섭등은¹³⁾ enflurane 마취시 연령에 따른 압수용체 및 미주신경 반사의 차이를 관찰한 결과 압수용체 반사는 나이가 어릴수록 민감하였으며 미주신경 반사는 노인에서 가장 컸고 소아에서 가장 적었다고 기술하여 특히 고령자에서 저혈압이나 서맥반응의 위험성이 높다고 기술하였다.

Kotrlý등은¹⁴⁾ phenylephrine과 sodium nitroprusside를 사용하여 관찰하였는데, 1.0 MAC의 isoflurane이 압반사의 활성도를 30% 억제시키고, 1.5 MAC isoflurane은 58%를 억제시킨다고 보고하였다. 이것으로 isoflurane이 halothane이나 enflurane보다 압반사의 민감도를 덜 억제하는 것을 알 수 있었다. 또 각성상태에서 혈관수축제에 의한 기울기와 혈관이완제에 의한 기울기에 차이가 있었는데, 이는 동맥혈압의 증가에 따른 부교감신경 활성도의 증가가 동맥혈압의 감소에 따른 교감신경 활성도의 증가보다 더 큰 심박수의 변화를 유도하기 때문일 것이라고 추정하였다. 한편 Whayne등은¹⁵⁾ 변형 Valsalva 방법을 이용하

여 관찰한 결과 얇거나 깊은 halothane 마취시 정상 순환계반응을 억제한다고 하였다.

또한 Cullen등은¹⁶⁾ 66% 아산화질소가 병용된 propofol의 두가지 주입속도(54 혹은 108 $\mu\text{g/kg/hr}$)를 이용한 마취시, propofol로 인한 혈압저하와 서맥에 압반사가 어떻게 작용하는지를 규명하는 연구를 시행하였다. 이 연구에서 propofol은 다른 마취제와 다른 양상의 압반사 조절기전을 보여 주었는데, 즉 압반사 민감도의 유의한 변화없이 반사의 심한 재조정 현상을 보여주었다. 이는 세가지 서로 다른 propofol을 30분간 주입했던 본 연구에서 세균 및 각성시 압반사 기울기의 유의한 차이가 없었던 결과와 유사하였다.

압반사 재조정(baroreflex resetting) 현상에 대해 Biscoe등은¹⁷⁾ halothane의 경우에 halothane이 압반사수용체를 감작시켜 결과적으로 교감신경 반응을 억제해 저혈압과 동시에 서맥이 일어난다고 하였다. 한편 이러한 압반사의 재조정 현상은 동맥압의 장기적인 조절에는 거의 중요성이 없는데 그 이유로는 어떠한 혈압에 압수용체가 노출되더라도 1~2일 내에 재조정되어 심한 혈압변화가 생기더라도 잘 반응하지 않는다는 것이다.¹⁸⁾

결론적으로, propofol을 이용한 마취시 3, 6 및 12 mg/kg/hr의 주입속도의 변화는 압반사 활성도에 유의한 변화를 보이지 않았고 압반사의 재조정 현상이 나타났다.

참 고 문 헌

1. Lepage JYM, Pinaud ML, Helias JH, Cozian AY, Le Normand Y, Souron J: Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: Isotope and invasive cardiac monitoring. *Anesth Analg* 1991; 73: 3-9.
2. Lepage JYM, Pinaud ML, Helias JH, Juge CM, Cozian AY, Farinotti R, et al: Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease: Assessment with a radionuclide approach. *Anesth Analg* 1988; 67: 949-55.
3. Goodchild CS, Serrao JM: Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. *Br J Anaesth* 1989; 63: 87-92.
4. Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ: Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in

- humans. *Anesth Analg* 1992; 74: 877-83.
5. Bristow JD, Prys-Roberts C, Fisher A, Pickering TG, Sleight P: Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 1969; 31: 422-8.
6. Mittler G, Wade J: The effect of methoxyflurane on baroreflex control of heart rate in man. *Can Anesth Soc J* 1972; 19: 60-5.
7. Duke PC, Townes D, Wade JG: Halothane depress baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 1977; 46: 184-7.
8. Morton M, Duke PC, Ong B: Baroreflex control of heart rate in man awake and during enflurane and enflurane-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1980; 52: 221-3.
9. Epstein RA, Hsueh-Hwa Wang, Bartelstone HJ: The effects of halothane on circulatory reflexes of the dog. *Anesthesiology* 1980; 29: 867-76.
10. Wilkinson PL, Stowe DF, Glantz SA, Tyberg JV: Heart rate, systemic blood pressure relationship in dogs during halothane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 181-6.
11. Skovsted P, Price HL: The effects of methoxyflurane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. *Anesthesiology* 1969; 31: 515-21.
12. Stovsted P, Saphthavichakul S: The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes. *Can Anesth Soc J* 1980; 24: 304-14.
13. 김정섭, 남용택, 남순호: Enflurane 마취시 연령에 따른 압수용체 및 미주신경 반사의 차이. *대한마취과학회지* 1998; 35: 277-84.
14. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Iglar FO, Barney JA, Kampine JP: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60: 173-9.
15. Whayne TF, Smith NT, Eger EI II: The effects of halothane anesthesia on reflex cardiovascular responses to simulated diving and the valsalva maneuver. *Anesthesiology* 1971; 34: 262-70.
16. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J: Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1115-20.
17. Biscoe TJ, Millar RA: The effect of halothane on carotid sinus baroreceptor activity. *J Physiol* 1964; 173: 24-37.
18. Guyton AC: Textbook of medical physiology, Nervous regulation of the circulation, and rapid control of arterial pressure. 8th ed. Philadelphia, Saunders co. 1991, pp 200.