전신마취중 경막외강에 클로니딘 투여시 혈중 카테콜아민 농도의 변화

조선대학교 의과대학 마취과학고실

정종달 · 문학규 · 임경준 · 안태훈 · 임대원

= Abstract =

The Effect of Epidural Clonidine on Plasma Catecholamine Response during General Anesthesia

Chong Dal Chung, M.D., Hak Kyu Moon, M.D., Kyung Joon Lim, M.D.
Tae Hun An, M.D. and Dae Won Lim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chosun University, Kwangju, Korea

Background: Tracheal intubation and skin incision are potent stimuli that can induce increased sympathetic activity, tachycardia and hypertension. The purpose of this study is to evaluate whether the epidural clonidine pretreatment reduce the sympathetic activity and cardiovascular response. We compared the hemodynamic changes and catecholamine concentration before, during and after general anesthesia with epidural clonidine pretreatment.

Methods: Forty patients undergoing lower abdominal surgery were randomly allocated into the two groups. In Group 1, 10 ml of 0.9% normal saline was administered epidurally 15 minutes before induction of anesthesia as control. In Group 2, 3 μ g/kg clonidine diluted in 10 ml normal saline was administered epidurally 15 minutes before induction of anesthesia. We measured the blood pressure, heart rate and plasma catecholamine concentration at preinduction, 1 minute after intubation (T1), 1 (T2) and 30 minutes after skin incision (T3), 1 (T4) and 2 (T5) hours after arrival at recovery room and the results were compared between group 1 and group 2.

Results: There was statistically significant difference in systolic pressure at T1 and T2 between the two groups. Heart rate was statistically significant difference at T1 and T4 between the two groups. There was statistically significant difference in epinephrine and norepinephrine concentration at T1 and T2 between the two groups.

Conclusion: The elevation of blood pressure, heart rate and plasma catecholamine concentration accompanying tracheal intubation and skin incision may be reduced by administration of epidural clonidine. (Korean J Anesthesiol 1999; 36: 668~673)

Key Words: Anesthetic techniques: epidural. Pharmacology: clonidine; epinephrine; norepinephrine.

논문접수일 : 1998년 12월 28일

책임저자 : 정종달, 광주광역시 동구 서석동 588번지, 조선대학교 의과대학 마취과학고실, 우편번호: 501-140

Tel: 062-220-3223, 3555, 3227, Fax: 062-223-2333

석사학위 논문임.

본 연구는 1997년도 조선대학교 학술연구비의 지원으로 이루어졌음.

서 론

전신 마취시 기관내 삽관과 술중 피부절개에 의한 자극은 교감신경계를 활성화시켜 그 반사작용으로 혈압상승, 맥박수의 증가, 부정맥의 발생 그리고 catecholamine의 분비증가 등 여러 가지 혈액학적 변화를 일으킨다.¹⁻³⁾ Clonidine은 연수와 척수에서 교감 신경절전 신경원의 α_2 -adrenoceptor에 작용하여 epinephrine 유리를 감소시켜 중추신경계내 교감신경 활성도의 강력한 억제작용을 나타낸다.^{4,5)} 이에 저자는 기관내 삽관후, 술중, 술후 교감신경계의 활성화를 억제할 목적으로 경막외강에 clonidine을 투여하여 심혈관계 변화와 혈장 catecholamine의 변화를 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

전신마취하에 하복부 수술이 예정된 부인과 환자 중 미국 마취과학회 신체상태 분류상 1, 2급에 해당하고 술후 통증조절을 원하는 40명의 환자를 대상으로 하였으며 모든 환자에게 실험 목적과 방법에 대하여 충분한 설명을 하고 동의를 얻었다.

마취전 투약은 모든 환자에 수술 한시간전에 diazepam 10 mg을 경구 투여하였고, 수술실 도착후 환자가 안정을 취하도록 기다린 다음 심전도와 비침습적 혈압계(Cardiacap II®, Datex, Finland)를 부착한 후 측와위에서 제 2~3요추간에 18 G Tuohy 바늘을 이용하여 저항소실법으로 경막외강을 확인하고 바늘을 통하여 경막외 도관을 거치시켰다. 이 경막외도관을 통하여 1군은 0.9% 생리식염수 10 ml를, 2군은 clonidine 3 μ g/kg을 생리식염수로 희석한 10 ml를 주입하고 15분후 thiopental sodium 5 mg/kg과 succinylcholine 1 mg/kg으로 마취를 유도한후 N_2O (2.5 L/min)- O_2 (2.5 L/min)와 enflurane으로 마취를 유지하였다. 군이완제는 vecuronium bromide를 정주하였다. 약물 주입후 5분 간격으로 혈압 및 맥박의 변화를 관찰하였으며 수술중 부작용이나 특이사항을 기록하였다.

혈장 catecholamine 농도를 측정하기 위해 수술실 도착후, 기관내 삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분, 회복실 도착후 1시간 및 2시간에 전주부정맥에

서 혈액 4 ml를 채취하고 혈압 및 심박수를 각각 측정하였다. 채취한 혈액은 원심분리하여 영하 70°C 냉장고에 보관한 후 1주일 이내에 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)를 이용하여 혈장 epinephrine과 norepinephrine 농도를 각각 측정하였다. 모든 검사결과는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고 통계 처리는 군내비교는 repeated measures of ANOVA test를 시행하였고 군간의 시간대별 비교는 unpaired t-test를 이용하였으며 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

환자의 연령, 신장, 체중 및 수술 소요시간은 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

수축기 혈압의 변화는 1군에서 대조치 124.9 ± 12.4 mmHg에 비하여 기관내 삽관후 1분에는 151.1 ± 11.0 mmHg로 통계적으로 유의있는 증가가 있었고($p < 0.05$), 회복실 도착 후 2시간에는 116.7 ± 8.8 mmHg로 통계적으로 유의있는 감소가 있었다. 2군에서 수축기 혈압은 대조치 127.5 ± 18.0 mmHg에 비해 회복실 도착후 1시간 및 2시간에 통계적으로 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$). 두 군간의 비교는 기관내 삽관후 1분 그리고 피부절개후 1분에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2).

이완기 혈압의 변화는 1군에서 대조치 74.5 ± 7.9 mmHg에 비하여 기관내 삽관후 1분, 피부절개후 1분 및 30분에 각각 90.8 ± 9.9 mmHg, 82.3 ± 8.5 mmHg, 82.5 ± 7.9 mmHg로 통계적으로 유의한 증가가 있었다($p < 0.05$). 2군에서 이완기혈압은 회복실 도착후 1

Table 1. Demographic Data and Duration of Operation

	Group 1	Group 2
No. of patients	20	20
Age (years)	35.6 ± 12.3	42 ± 7.0
Height (cm)	161.4 ± 4.2	161.5 ± 4.9
Weight (kg)	60.4 ± 8.3	57.6 ± 6.3
Operation time (min)	78 ± 15.8	73.5 ± 24.8

Values are expressed as mean $\pm$ SD.

Group 1: normal saline 10 ml; Group 2: clonidine 3 μ g/kg in normal saline 10 ml.

Table 2. Changes of Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure and Heart Rate

Time	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		HR (beat/min)	
	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
Control	124.9 ± 12.4	127.5 ± 16.0	74.5 ± 7.9	80.3 ± 11.5	82.3 ± 5.9	82.5 ± 13.3
T1	151.0 ± 11.0 [†]	122.5 ± 9.2*	90.8 ± 9.9 [†]	84.4 ± 7.1	101.1 ± 10.9 [†]	81.6 ± 10.4*
T2	133.0 ± 10.5	118.4 ± 10.3*	82.3 ± 8.5 [†]	84.4 ± 9.2	85.9 ± 6.5	83.5 ± 14.9
T3	127.5 ± 12.3	122.5 ± 17.0	82.5 ± 7.9 [†]	82.5 ± 17.7	79.8 ± 9.1	73.9 ± 9.4
T4	121.3 ± 15.6	114.1 ± 15.3 [†]	73.9 ± 12.9	70.7 ± 13.5 [†]	78.4 ± 8.0 [†]	70.8 ± 7.8 [†]
T5	116.7 ± 8.8 [†]	113.9 ± 10.2 [†]	70.9 ± 12.6	75.4 ± 19.1	76.2 ± 8.4 [†]	70.4 ± 13.0 [†]

Values are expressed as mean ± SD.

Group 1: normal saline 10 ml; Group 2: clonidine 3 µg/kg in normal saline 10 ml.

control: preinduction.

T1: 1 minute after intubation.

T2: 1 minute after skin incision.

T3: 30 minutes after skin incision.

T4: arrival at recovery room.

T5: 1 hr after arrival at recovery room.

T6: 2 hrs after arrival at recovery room.

*p < 0.05 compared with group 1, [†]p < 0.05 compared with control.

Table 3. Comparisons of Epinephrine and Norepinephrine (pg/ml)

Time	Epinephrine		Norepinephrine	
	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
Control	6.2 ± 2.3	6.4 ± 0.9	17.0 ± 1.9	17.4 ± 2.3
T1	10.1 ± 3.8 [†]	5.8 ± 1.4* [†]	23.0 ± 5.7 [†]	12.2 ± 1.5* [†]
T2	7.7 ± 3.4	6.3 ± 2.3	23.2 ± 5.2 [†]	13.6 ± 4.2*
T3	7.5 ± 2.5	6.4 ± 2.3	20.4 ± 5.2	16.8 ± 8.0
T4	9.7 ± 2.4 [†]	7.7 ± 1.9	19.8 ± 4.9	17.1 ± 2.1
T5	9.1 ± 1.8 [†]	7.8 ± 1.6	20.5 ± 6.1	17.4 ± 4.5

Values are expressed as mean ± SD.

Group 1: normal saline 10 ml; Group 2: clonidine 3 µg/kg in normal saline 10 ml.

control: preinduction.

T1: 1 minute after intubation.

T2: 1 minute after skin incision.

T3: 30 minutes after skin incision.

T4: arrival at recovery room.

T5: 1 hr after arrival at recovery room.

T6: 2 hrs after arrival at recovery room.

*p < 0.05 compared with group 1, [†]p < 0.05 compared with control.

시간에 70.7 ± 13.4 mmHg로 통계적으로 유의한 감소가 있었다(p < 0.05). 두 군간의 비교는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

심박수의 변화는 1군에서 대조치 82.3 ± 5.9회에 비하여 기관내 삽관후 1분, 회복실 도착후 1시간 및 2시간에 각각 101.1 ± 10.9, 78.4 ± 8.0, 78.2 ± 8.4회로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p < 0.05). 2군에서 심박수는 대조치 82.5 ± 13.3회에 비해 회복실 도착 후 1시간 및 2시간에 통계적으로 유의한 감소를 보였다(p < 0.05). 두 군간의 비교는 기관내 삽관후 1분 및 회복실 도착후 1시간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 2).

Epinephrine농도의 변화는 1군에서 대조치 6.2 ± 2.3 pg/ml에 비해 기관내 삽관후 1분, 회복실 도착후 1시간 및 2시간에 각각 10.1 ± 3.8 pg/ml, 9.7 ± 2.4 pg/ml, 9.1 ± 1.8 pg/ml로 통계적으로 유의한 증가를 보였다(p < 0.05). 2군에서 대조치 6.4 ± 0.9 pg/ml에 비해 기관내 삽관후 1분에 5.8 ± 1.4 pg/ml로 통계적으로 유의한 감소를 보였다(p < 0.05). 두 군간의 비교는 기관내 삽관후 1분에 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다(Table 3).

Norepinephrine농도의 변화는 1군에서 대조치 17.0

± 1.9 pg/ml에 비해 기관내 삽관후 1분 및 피부절개 후 1분에 각각 23.0 ± 5.7 , 23.2 ± 5.2 pg/ml로 통계학적으로 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$). 2군에서 대조치 17.4 ± 2.3 pg/ml에 비해 기관내 삽관후 1분에 12.2 ± 1.5 pg/ml로 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$). 두군간의 비교에서 기관내 삽관후 1분 및 피부절개후 1분에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 3).

고 찰

전신 마취시 기관내 삽관이나 술중 피부절개는 강력한 자극으로 교감신경계를 활성화시켜 혈압상승과 빈맥 그리고 catecholamine의 분비 증가 등을 일으킨다. 이러한 혈액학적 변화는 비록 일시적이지만 고혈압 환자, 심질환 및 뇌혈관 질환이 있는 환자의 경우에 치명적인 위험을 초래할 수 있으며, 때로는 정상인의 경우에서도 심부정맥, 좌심실 부전, 폐부종, 뇌동맥류 파열 및 심정지까지도 초래할 수 있다.^{6,7)} 이러한 혈액학적 변화를 예방 또는 최소화시키기 위한 여러방법이 시도되고 있으며 근래에 마취 유도전 clonidine을 전투약하는 방법이 소개되었다.

Clonidine은 중추신경계에 작용하는 α_2 -adrenergic 효능제로 진정, 진통, 항불안 작용과 술전후 기간동안 심혈관계의 안정성을 초래하며 흡입마취제의 사용량을 감소시켜 효과적인 전투약제로 사용될 수 있고^{4,8,9)} 척수에서 substance P의 분비를 억제하고 통증 감지신경의 활성을 방해함으로써 국소마취제의 보조제로 부위마취에 사용될 수 있다고 한다.^{10,11)} Clonidine은 경구, 정맥내 또는 근육내 투여, 척수강내나 경막외강 투여가 가능하며 부작용으로 저혈압, 서맥, 졸림증 등이 발생할 수 있다.¹²⁾ Clonidine이 혈액학에 미치는 영향은 뇌간에 작용하여 교감신경 활동을 감소시키고 부교감 신경활동을 증가시키며¹³⁾ 척수에서 교감신경유출을 억제시킴으로써¹⁴⁾ 혈압과 맥박수를 감소시킨다. 이러한 저혈압과 서맥은 건강한 환자에게는 치료를 요할 정도는 아니지만 혈액동학적으로 불안정한 사람이나 저혈량증이 있는 환자에서는 주의를 해야하고, 과량 투여시에는 심방실 결절전도를 저하시키고¹⁵⁾ 심전도상 PR 간격이 약간 연장될 수 있으므로¹⁶⁾ 노인환자, PR간격이 연장된 환자 및 서맥이 있는 환자에서는 조심해야 하며¹⁷⁾ 서맥이 유발

된 경우 atropine으로 치료되었다는 보고¹⁸⁾도 있다. 본 연구에서 술중 저혈압과 서맥이 발생한 경우는 없었고, 술후 회복실에서 atropine을 투여한 경우가 1예 있었다.

경막외로 clonidine 400~600 μ g 투여시에는 저혈압을 일으키는 빈도가 의의있게 높지만 저용량에서는 적으며¹⁹⁾ Lesile등은²⁰⁾ clonidine 2.5 μ g/kg과 5 μ g/kg을 마취유도 15분전에 정주했을 때 저혈압 효과에 큰 차이가 없었으며, 이것은 clonidine이 고혈중 농도에서 저혈중 농도보다 말초 α -수용체 자극이 더 현저하여 전신 혈관 저항을 증가시켜 동맥혈압을 증가시키기 때문에²¹⁾ 고농도에서도 심한 저혈압을 일으키지 않는다고 생각하였으며 항고혈압 효과를 나타내는 중추성 α_2 수용체 효과는 저혈중 농도에서 나타난다고 하였다.

Clonidine에 의한 졸림증의 발생은 clonidine이 혈관내로 흡수되어 α -아드레날린 수용체의 supraspinal stimulation에 의해 증대되는데 졸림증의 발생시간과 지속시간은 진통지속 시간과 유관하며 이러한 효과 또한 naloxone이 아닌 α -아드레날린 길항제에 의해 길항된다. Clonidine은 대개의 경우 마취회복을 지연시키지는 않지만²²⁾ 수술시간이 짧은 경우는 술후 회복실에서도 계속 저혈압 상태가 지속될 수 있다고²³⁾ 하며 전신마취시 전투약하면 흡입마취제의 최소 폐포농도를 감소시키는데 이는 clonidine이 중추에서 교감신경 활성의 억제와 clonidine 자체의 진통작용 때문이라 생각한다.^{24,25)} 본 연구에서도 실험군에서는 enflurane의 최소 폐포농도를 0.8~1.4 vol%로 유지하여 1군의 1.3~1.8 vol%에 비해 감소된 경향을 보였다.

Clonidine은 경구투여시 마취유도전 90분 내지 120분이 가장 적절하며^{26,27)} 기관내 삽관에 의한 심박수의 증가가 가장 적게 나타난다고 하였다. Pourtu등은²⁸⁾ clonidine 4.5 μ g/kg을 수술 2시간전 경구 투여하여 기관내 삽관과 수술에 의한 심혈관계의 변화를 억제하였으며, 혈중 epinephrine과 norepinephrine의 농도도 대조군에 비해 낮았으며 이는 교감신경계 활성화도 감소의 결과라고 하였다. 또 clonidine 5 μ g/kg을 기관내 삽관 10분전에 정맥투여하여 삽관에 의한 혈압과 맥박수의 상승을 억제하였다는 보고도 있다.²⁹⁾ Eisenach등은³⁰⁾ 양을 이용한 실험에서 경막외강으로 투여한 clonidine의 혈장농도는 정맥투여와 비교시 20분이 경과한 후에는 비슷하다고 하였고, 사람에서

경막외로 clonidine투여시 11.8 ± 1.9 분때 최고 혈중 농도를 나타낸다고 하였다.³¹⁾

본 연구에서 전신마취유도 15분전 경막외강에 투여한 clonidine에 의해 기관내 삽관과 피부절개에 의한 혈압, 심박수 그리고 catecholamine의 상승이 억제되었는데 이는 전신적으로 빨리 흡수된 clonidine이 뇌간에 작용하여 교감신경활동을 감소시키고 부교감신경활동을 증가시키며, 척수에서 교감신경유출을 억제시킨 작용에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Prys-roberts C, Greene LT, Meloche R, Foëx P: Studies of anesthesia in relation to hypertension. II: Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43: 531-47.
2. Forbes AM, Dally FG: Acute hypertension during induction of anesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970; 42: 618-24.
3. Miller RD: Anesthesia. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1127-59.
4. Ghigone M, Calvillo O, Quintin L: Anesthesia and Hypertension: effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.
5. Jarrott B, Concoay EL, Maccarrone C, Lewis SJ: Clonidine: Understanding its disposition, sites and mechanism in action. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14: 471-9.
6. Katze RL, Bigger FT: Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 1970; 33: 193-213.
7. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD: Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 524-5.
8. Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E: Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 178-87.
9. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-9.
10. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C: Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989; 68: 619-22.
11. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B: Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987; 66: 442-6.
12. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne Je, Touboul C: Epidural clonidine analgesia in post-operative patients. *Br J Anesth* 1989; 63: 465-9.
13. Hausler G: Central α -adrenoceptors involved in cardiovascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4(suppl): 572.
14. Guyenet PG, Cabot JB: Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamine and clonidine: Mediation by an α -adrenergic receptor. *J Neurosci* 1981; 1: 908-17.
15. Ciaccheri M, Manetti A, Botti P: A-V block by an overdose in clonidine. *Acta Cardiol* 1983; 38: 233-6.
16. Weerasurjya K, Shaw E, Turner P: Preliminary clinical pharmacological studies of S3341, a new hypotensive agent, and comparison with clonidine in normal males. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 281-6.
17. Clementy J, Castagne D, Wicker P: Study of the electrophysiologic properties of clonidine administered intravenously. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 3): S24-S29.
18. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SW, et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11-9.
19. Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-6.
20. Lesile K, Mooney PH, Silbert BS: Effect of intravenous clonidine on the dose of thiopental required to induced anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 75: 530-5.
21. Reid JL: The clinical pharmacology of clonidine and related central antihypertensive agents. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 295-302.
22. Belljache S, Bonnet F, Sperandio M, Lerouge P, Canet G, Roujas F: Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 353-7.
23. Carabine UA, Wright PMC, Moore J: Preanaesthetic medication with clonidine: A dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.
24. Bloor BC, Flacke WE: Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-5.
25. Drew G, Gower AJ, Marriot AS: Alpha2-adrenorecep-

- tors mediated clonidine induced sedation in the rat. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 133-41.
 26. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1015-43.
 27. Derbyshire DR, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G: Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1983; 55: 855-60.
 28. Pouttu J, Tuominen M, Scheinin M, Rosenberg PH: Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 137-41.
 29. 예운해, 박한석, 진영준: Clonidine 정맥전처치가 마취중 혈압 및 심박수에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 791-5.
 30. Castro MI, Eisenach JC: Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989; 71: 418-25.
 31. Eisenach J, Detweiler D, Hood D: Hemodynamic and analgesic action of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-87.
-