

Thiopental Sodium, Propofol, Midazolam과 Ketamine의 흰쥐 동맥내피인자에 대한 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실, *충남대학교 의과대학 마취과학교실,
† 건국대학교 충주병원 마취과학교실

강봉진 · 이정은* · 손수창* · 강포순†

= Abstract =

Effects of Thiopental Sodium, Midazolam, Propofol and Ketamine on Endothelial Nitric Oxide in Rat Thoracic Aortic Rings

Bong Jin Kang, M.D., Jung Un Lee, M.D.*, Soo Chang Son, M.D.*, and Po Sun Kang, M.D.†

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Dankook University, Cheonan,
*Chungnam National University, Daejeon, † Konkuk University, Chungju Hospital, Chungju, Korea

Background: Compared to inhalation and local anesthetics, little is known about the mechanisms of vascular effects of intravenous anesthetics. So we studied the effects of thiopental sodium, midazolam, propofol and ketamine on the endothelial nitric oxide-cGMP pathway and also on the membrane cyclooxygenase pathway.

Methods: After isolating ring strips of rat thoracic aorta, we measured the relaxation ED50 values of the four intravenous anesthetics from the maximally contracted using phenylephrine 10^{-5} M. Then using L-NAME and methylene blue, we studied the effects of the drugs upon the NO-cGMP system. In addition, another pathway of vasodilation through membrane prostaglandin metabolism was examined using the membrane cyclooxygenase inhibitor, indomethacine.

Results: The following results were obtained. 1. Thiopental sodium (10^{-5} M) did not have any effect on the PE induced contractions of aortic rings but midazolam (10^{-6} M), propofol (10^{-4} M) and ketamine (10^{-3} M) significantly ($P < 0.05$) inhibited the PE induced contractions of aortic rings. 2. Midazolam 10^{-6} M and propofol 10^{-4} M induced relaxation of aortic rings were recovered with L-NAME pretreatment but ketamine induced relaxation was not recovered with L-NAME. 3. Midazolam 10^{-6} M induced relaxation was not recovered with methylene blue pretreatment, but propofol 10^{-4} M induced relaxation was recovered with methylene blue. 4. Indomethacine pretreatment induced further relaxation of midazolam or propofol induced relaxation of aortic rings.

Conclusions: Midazolam, propofol and ketamine, but not thiopental sodium, relax rat thoracic aortic rings, and these relaxation effects of midazolam and propofol are endothelium dependent. Cyclooxygenase inhibition is related at least in part to midazolam or propofol induced relaxation, and guanylate cyclase to propofol induced relaxation. (Korean J Anesthesiol 2003; 44: 673~683)

Key Words: Endothelium dependent relaxation; intravenous anesthetics; membrane cyclooxygenase; rat thoracic aorta; vascular tension.

논문접수일 : 2003년 2월 14일

책임저자 : 강봉진, 서울시 관악구 봉천 7동 1615-17번지 반석 블레스빌 아파트 106호, 우편번호: 151-848

Tel: 041-550-6814, 6819, Fax: 041-551-9330, E-mail: anebjkang@hanmail.net

박사학위 논문.

서 론

정맥마취제는 1934년 thiopental sodium을 처음으로 환자에게 사용한 이래 임상적 유용성과 안정성이 입증되어 널리 보급되어 사용되고 있다. 그러나 정맥마취제로 전신마취의 유도 시 드물지 않게 저혈압을 초래하기도 한다.^{1,4)} 정맥마취제의 혈역학적 변화는 약물에 따라 차이를 나타내지만 중추신경계와 말초신경계 반응의 억제, 보상적 압력수용체 반사기전의 둔화, 직접적인 심근 억제 또는 말초혈관저항의 감소를 일으켜 정맥환류를 감소시키게 된다.^{3,5)}

Thiopental sodium은 다른 정맥마취제들에 비하여 심근 수축력을 가장 많이 억제하는 것으로 보고 되었으며 이는 thiopental sodium의 직접적인 심근 억제에 의한 것이다.⁶⁾

많은 용량의 midazolam은 전신혈관저항과 혈압을 감소시키지만 일반적인 마취 유도용량으로는 심폐기능 억제가 심하지 않다. Midazolam의 심근 수축력 감소효과는 thiopental sodium과 propofol의 중간 정도에 해당한다고 한다.^{6,7)}

Propofol은 작용 지속시간이 짧으며 회복이 빠르고 술 후 오심 및 구토 등의 부작용이 적어 다른 마취제에 비해 마취의 유도와 유지를 위하여 많이 사용되고 있다. 그러나 thiopental sodium이나 midazolam 등의 다른 정맥마취제에 비하여 심혈관계 억제작용이 더 심한 것으로 알려져 있다.⁷⁾ Propofol의 혈관 이완작용은 심박출량의 감소,^{8,9)} 직접적 심근 억제,^{10,11)} 정맥혈관의 이완에 따른 전부하의 감소,¹²⁾ 혈관의 근육성 반응의 억제,¹³⁾ 혈관 주위 신경말단에서의 신경전달물질의 분비 억제¹⁴⁾ 등을 들 수 있지만 일반적으로는 전신혈관저항 감소에^{15,16)} 의한 것으로 알려져 있다.

Ketamine은 중추신경계를 통한 교감신경계의 흥분작용, 압수용체에 의한 활성도의 조절, 교감신경말단에서 catecholamine의 흡수 차단, 그리고 심근수축 촉진작용 등을 통해 혈압, 맥박수와 심박출량을 증가시키는 이점이 있어 저혈량성, 혹은 패혈증 환자에서 사용될 수 있는 정맥마취제로 널리 사용되고 있다.^{15,17)} Ketamine은 기관지 평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있으며¹⁸⁾ 전신혈관저항에 미치는 영향에 대한 실험결과는 서로 일치하지 않는데 대체적으

로 사람과 동물 모두에서 ketamine은 비생체내에서 혈관을 이완시키는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁻²¹⁾ Ketamine의 혈관 이완작용과 nitric oxide (NO)와의 연관성에 대한 실험은 제한적이며 그 결과도 다양하게 보고하고 있는데 이 등은²²⁾ ketamine의 혈관 이완작용과 NO와는 무관하다고 한 반면 Miyawaki 등은²³⁾ ketamine이 NO의 생성을 억제한다고 하였다.

일반적으로 혈관 평활근의 내피세포의존성 이완은 NO의 생성, prostanoid 합성, 혈관 평활근의 포타슘통로를 활성화시키는 endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)의 유리에 의하여 내피세포 비의존성 이완은 전위차에 따른 칼슘통로의 활성화에 의한 세포질 칼슘의 변화에 의한다고 한다.²⁴⁾ Halothane, isoflurane, enflurane과 sevoflurane 등과 같은 흡입마취제와 국소마취제는 적출된 혈관에서 내피의존성 혈관 이완작용을 억제한다고 알려져 있으나 정맥마취제가 NO-cyclic guanosine monophosphate (cGMP)계에 미치는 영향에 대한 연구는 미미하며 그 보고도 일치하지 않는다. 따라서 실제 임상적으로 많이 사용하고 있는 정맥마취제들인 thiopental sodium, midazolam, propofol 및 ketamine의 혈관 이완효과의 유무와 이완작용시 혈관내피인자와의 연관성을 규명하고자 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

실험동물로는 체중이 250-300 g 정도인 건강한 흰쥐 수컷(Sprague-Dawley) 77마리를 사용하였다.

흉부대동맥 절편의 제조

흰쥐를 에테르가 들어있는 통속에 집어넣어 기절시킨 후 즉시 흉곽을 절개하고 조심스럽게 흉부대동맥을 적출하여 100% 산소가 통기되고 있는 상온의 Tris 완충 Tyrode 용액에 약 20여분 동안 잠기게 넣어 두었다. 이후 동맥 평활근의 장력에 영향을 주지 않도록 현미경하에서 혈관 주위의 지방과 결합조직을 제거한 후 길이가 1.5-2 mm 정도 되도록 환형의 혈관 절편을 만들어 실험에 사용하였다.

장력의 측정

환형 절편 고리를 만들어 안정시킨 후 20 ml의 Tris 완충 Tyrode 용액이 들어있는 실험수조에 넣고

표본의 한쪽은 수조 하단의 L-자형 철사에 고정시키고 다른 한쪽은 등척성 장력측정기(Isometric tension force displacement transducer, Hugo Sachs Co., 독일)에 연결된 L 자형 철사에 연결하였다. 실험중 절편의 수축 시 발생하는 평활근의 장력을 장력변환기 및 다중기록기(Linear Co., 미국)를 이용하여 지속적으로 기록하였다.

혈관 절편 고리를 Tyrode 용액의 실험조에 고정시킨 후 2.0 g의 안전 장력을 가하여 90-120분간 온도와 흥분성이 일정해질 때까지 안정시키며 평형을 유지시켰다. 이 기간 동안 15분마다 Tyrode 용액으로 실험조를 세척하였으며 실험조 용액에 100% 산소를 지속적으로 투여하고 수조의 온도는 섭씨 37도, 산도는 7.35 ± 0.05 로 유지시켰다. 이 후 10^{-5} M의 phenylephrine (PE)을 투여하여 혈관 평활근의 수축 상태와 acetylcholine (Ach) 10^{-6} M을 투여하여 혈관 평활근의 이완반응을 확인하고 혈관의 상태가 안정되었다고 생각되어 졌을 때 계획된 실험을 시행하였고 실험이 종료된 후 다시 이와 같은 약물을 사용하여 평활근의 수축과 이완을 유도하여 혈관 절편의 상태를 파악하였다.

그리고 기저장력이 변하지 않고 흉부대동맥 절편이 용액 내에서 완전히 평형이 이루어졌을 때 PE 10^{-5} M로 혈관 절편을 최대 수축시킨 후 각각의 정맥마취제 즉 thiopental sodium, midazolam, propofol 및 ketamine을 약물에 따라 10^{-8} M부터 10^{-2} M까지 각각 점차 누적적으로 투여하여 적출 흉부대동맥에 대한 이완효과의 유무를 우선 관찰하였다.

이완효과를 가지고 있는 정맥마취제의 경우 용량이 완반응곡선을 구하여 여기에서 50% 이완농도를 전 처치 농도로 하였다.

혈관 절편에 대한 실험

흉부대동맥 절편 이완효과: 혈관 평활근의 수축 이완반응이 일정하게 유지되었을 때 먼저 혈관 절편에 대한 PE의 용량수축곡선을 그려 대조군으로 하였다. 그 후 Tyrode 용액을 교환하고 절편이 안정된 상태에서 각각의 혈관 절편에 thiopental sodium 10^{-5} M, propofol 10^{-4} M, midazolam 10^{-6} M과 ketamine 10^{-3} M을 전 처치 한 후 다시 PE의 용량수축곡선을 기록하여 각각의 실험군으로 하였다.

혈관 절편 이완작용의 내피 의존성에 대한 실험:

먼저 혈관내피인자(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)와의 관련성을 규명하고자 내피가 정상적으로 존재하는 각각의 절편에 propofol, midazolam과 ketamine을 전 처치 한 후 PE의 용량에 따른 수축곡선을 그려 대조군으로 하였다. 그 후 Tris완충 Tyrode 용액으로 여러 번 세척하여 표본이 안정된 후, 혈관내피인자와 밀접한 연관성이 있는 nitric oxide synthase (NOS)의 활성억제제인 N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 3×10^{-4} M을 각각의 절편에 전 처치한 후 다시 propofol, midazolam 또는 ketamine을 각각 전 처치하고 다시 PE의 용량에 따른 수축곡선을 구하여 실험군으로 하였다.

혈관 절편 이완작용의 guanylate cyclase와의 연관성에 대한 실험: 용해성 guanylate cyclase의 활성으로 인한 c-GMP의 증가에 의한 혈관이완효과인지 여부를 확인하기 위하여 먼저 각각의 절편에 propofol, midazolam과 ketamine을 투여한 후 PE의 용량에 따른 절편 수축곡선을 구하여 대조군으로 하였다. 그 후 Tris완충 Tyrode용액으로 세척하여 절편을 충분히 안정시킨 후 각각의 절편에서 methylene blue (MB) 10^{-5} M을 전 처치 한 후 propofol과 midazolam을 각각 전 처치하고 PE의 용량에 따른 수축곡선을 그려 실험군으로 하였다.

혈관 절편 이완작용의 cyclooxygenase와의 연관성에 대한 실험: Cyclooxygenase의 활성화에 따른 prostacyclin 생성 증가에 의한 혈관 이완효과 여부를 관찰하고자 먼저 각각의 절편에 propofol, midazolam을 투여 후 PE의 용량에 따른 절편 수축곡선을 그려 대조군으로 하였다. 그 후 Tyrode용액으로 세척하여 절편을 충분히 안정시킨 후 각각의 절편에 indo methacine (INDO) 10^{-5} M을 전 처치 한 후 propofol과 midazolam을 각각 전 처치하고 PE의 용량에 따른 수축곡선을 그려 실험군으로 하였다.

용액 조성과 실험 약물

실험수조 용액으로 사용한 Tris 완충 Tyrode 용액의 조성은 NaCl: 158 mM, KCl: 4 mM, $CaCl_2$: 2 mM, $MgCl_2$: 1 mM, Tris: 6 mM, Glucose: 6 mM이었다.

본 실험에 사용된 thiopental sodium은 중외제약, propofol은 Astra Zeneka, midazolam은 Roche회사 제품이고, ketamine, PE, Ach, INDO, L-NAME, EGTA, MB 등은 Sigma회사(St. Louis, 미국) 제품이었다.

자료 분석 및 통계 처리

혈관이완 정도의 측정은 처음 PE에 의한 최대 수축을 100%로 하여 수축 정도를 백분율로 나타내었다. 모든 값은 평균 ± 표준오차로서 나타내었다. 통계처리는 Student's t-test를 이용하였고 각 군내의 비교는 paired t-test로 하였으며 P값이 0.05 미만을 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

흉부대동맥 절편 이완효과

Thiopental Sodium: Thiopental sodium (10^5 M)을 전 처치 한 후 PE을 누적적으로 투여하여 혈관 절편의 수축을 관찰한 실험군과 PE 만을 투여한 대조군과를 비교하였을 때 thiopental sodium 전 처치 시 PE에 의한 수축이 PE 10^{-7} M에서 21.9%의 수축이 14.4%로, PE 3×10^{-7} M에서 66.6%의 수축이 50.4%로, PE 10^{-6} M에서 87.0%의 수축이 73.1%로, PE 3×10^{-6} M에서 95.1%의 수축이 83.7%로, PE 10^{-5} M에서 98.8%의 수축이 87.9%, 그리고 PE 3×10^{-5} M에서 100%의 수축이 89.2%로 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 1).

Midazolam: Midazolam (10^{-6} M)을 전 처치 한 후

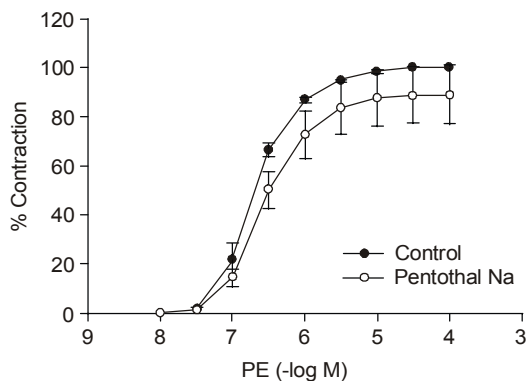


Fig. 1. Cumulative dose-response curves for phenylephrine induced contraction in rat aortic rings after thiopental sodium (10^5 M) administration. Thiopental sodium does not change PE dose-response curves significantly (n = 7). Results are presented as mean ± SE, M: mole/liter, PE: phenylephrine.

PE을 누적적으로 투여하여 혈관 절편의 수축을 관찰한 실험군과 PE 만을 투여한 대조군과를 비교하였을 때 midazolam 전 처치 시 PE에 의한 수축이 억제되어 PE 3×10^{-7} M에서 13.5%의 수축이 8.1%로, PE 10^{-6} M에서 54.3%의 수축이 32.6%로, PE 3×10^{-5} M에서 84.3%의 수축이 57.7%로, PE 10^{-5} M에서 97.7%의 수축이 70.6%로, PE 3×10^{-5} M에서 100%의 수축이 72.0% 그리고 PE 10^{-4} M에서 100%의 수축이 72.0%로 통계적으로 유의하게(P < 0.05) 감소하였다(Fig. 2).

Propofol: Propofol (10^{-4} M)을 전 처치 한 후 PE을 누적적으로 투여하여 혈관 절편의 수축을 관찰한 실험군과 PE 만을 투여한 대조군과를 비교하였을 때 propofol 전 처치 시 PE에 의한 수축이 억제되어 PE 10^{-7} M에서 18.5%의 수축이 2.8%로, PE 3×10^{-7} M에서 51.7%의 수축이 19.6%로, PE 10^{-6} M에서 81.5%의 수축이 46.9%로, PE 3×10^{-6} M에서 92.7%의 수축이 60.0%로, PE 10^{-5} M에서 99.7%의 수축이 67.9%로, PE 3×10^{-5} M에서 100%의 수축이 69.8%로 그리고 PE 10^{-4} M에서 100%의 수축이 69.8%로 통계적으로 유의하게(P < 0.05) 감소하였다(Fig. 3).

Ketamine: Ketamine (10^{-3} M)을 전 처치 한 후 PE을 누적적으로 투여하여 혈관 절편의 수축을 관찰한

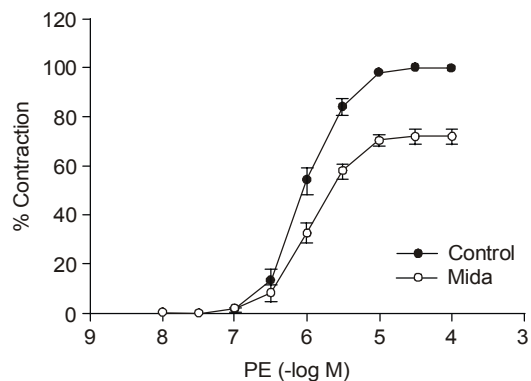


Fig. 2. Cumulative dose-response curves for PE induced contraction in rat aortic rings after midazolam (10^{-6} M) administration. Midazolam decreased PE induced contraction significantly (P < 0.05)(n = 7). Results are presented as mean ± SE, PE: phenylephrine.

$\times 10^{-5}$ M에서 100%의 수축이 163.7%로 그리고 PE 10^{-4} M에서 100.0%의 수축이 163.7%로 L-NAME을 전 처치한 군에서 통계적으로 유의하게($P < 0.05$) 수축이 증가하였다(Fig. 6).

Ketamine: Ketamine (10^{-5} M) 만을 전 처치 한 대조군과 L-NAME (3×10^{-4} M)과 ketamine (10^{-5} M)을 전 처치한 군과 비교하였다. PE 10^{-7} M에서 대조군의 2.5%의 수축이 3.2%로, PE 3×10^{-7} M에서 15.6%의 수축이 18.5%로, PE 10^{-6} M에서 31.2%의 수축이 34.6%로, PE 3×10^{-6} M에서 49.3%의 수축이 53.2%로, PE 10^{-5} M에서 60.6%의 수축이 65.5%로, PE 3×10^{-5} M에서 68.3%의 수축이 72.5%로, 그리고 PE 10^{-4} M에서 68.3%의 수축이 72.5%로 L-NAME을 전 처치 시 증가를 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 7).

혈관 절편 이완작용의 guanylate cyclase와의 연관성에 대한 실험

Midazolam: Midazolam (10^{-6} M)만을 전 처치 한 대조군과 MB (3×10^{-4} M)와 midazolam (10^{-6} M)을 전 처치한 군과 비교 시 PE 10^{-7} M에서 8.9%의 수축이 14.8%로, PE 3×10^{-7} M에서 37.3%의 수축이 41.2%로, PE 10^{-6} M에서 71.5%의 수축이 74.9%로, PE 3×10^{-6} M에서 87.8%의 수축이 91.0%로,

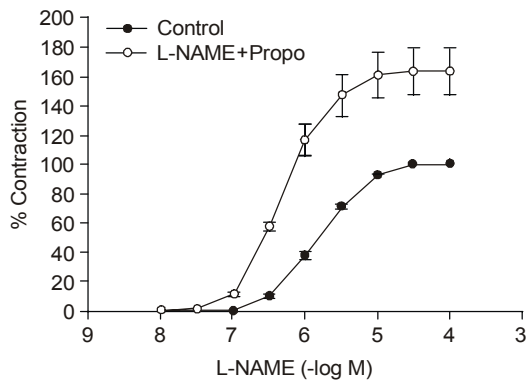


Fig. 6. Effect of L-NAME (3×10^{-4} M) in rat aortic rings on contractile response for phenylephrine after propofol (10^{-4} M) administration. Propofol induced relaxation is recovered with L-NAME pretreatment ($P < 0.05$)($n = 7$). Results are presented as mean \pm SE, M: mole/liter, PE: phenylephrine L-NAME; N-nitro-L-arginine methylester.

PE 10^{-5} M에서 94.6%의 수축이 100.4%로, PE 3×10^{-5} M에서 99.5%의 수축이 100.4%로, 그리고 PE 10^{-4} M에서 100%의 수축이 108.4%로 변화되었으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 8).

Propofol: Propofol (10^{-4} M)만을 전 처치 한 대조군과 MB (3×10^{-4} M)와 propofol (10^{-4} M)을 전 처치

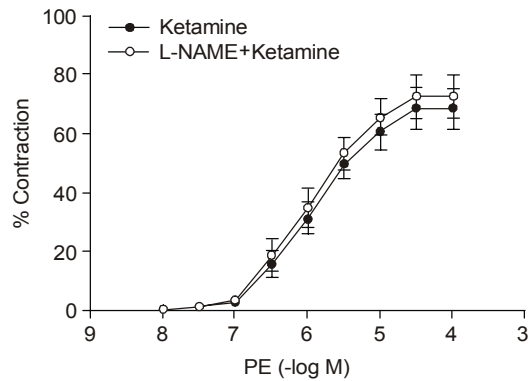


Fig. 7. Effect of L-NAME (3×10^{-4} M) in rat aortic rings on contractile response for phenylephrine after ketamine (10^{-3} M) administration. Ketamine induced relaxation is not recovered with L-NAME pretreatment ($n = 7$). Results are presented as mean \pm SE, M: mole/liter, PE: phenylephrine L-NAME; N-nitro-L-arginine methylester.

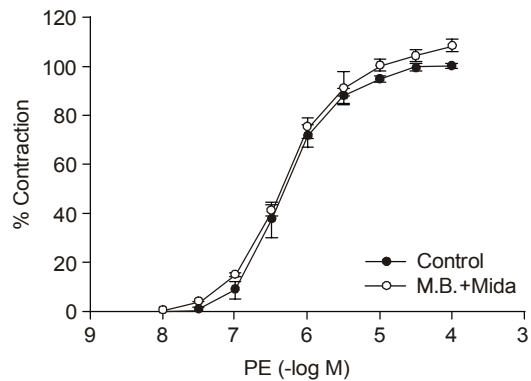


Fig. 8. Effect of methylene blue (3×10^{-4} M) in rat aortic rings on contractile response for phenylephrine after midazolam (10^{-6} M) administration. There is no change between two groups ($n = 7$). MB: methylene blue, PE: phenylephrine Results are presented as mean \pm SE, M: mole/liter.

한 군과 비교하였다. PE 10^7 M에서 대조군의 0.0%의 수축이 11.4%로, PE 3×10^7 M에서 10.3%의 수축이 57.7%로, PE 10^6 M에서 37.8%의 수축이 116.5%로, PE 3×10^6 M에서 71.1%의 수축이 147.1%로, PE 10^5 M에서 93.0%의 수축이 161.2%로, PE 3×10^5 M에서 100 %의 수축이 163.7%로, 그리고 PE 10^4 M에서 100%의 수축이 163.7%로 MB를 전 처치하였을 경우 통계적으로 유의하게($P < 0.05$) 수축이 증가하였다(Fig. 9).

혈관 절편 이완작용의 cyclooxygenase와의 연관성에 대한 실험

Midazolam: Midazolam (10^6 M)만을 전 처치 한 대조군과 INDO (3×10^4 M)와 midazolam (10^6 M)을 전 처치한 군과 비교하였다. PE 10^7 M에서 대조군의 17.6%의 수축이 6.8%로, PE 3×10^7 M에서 47.4%의 수축이 26.7%로, PE 10^6 M에서 79.1%의 수축이 55.5%로, PE 3×10^6 M에서 91.5%의 수축이 73.0%로, PE 10^5 M에서 98.5%의 수축이 80.2%로, PE 3×10^5 M에서 99.8%의 수축이 80.6%로, 그리고 PE 10^4 M에서 100%의 수축이 80.6%로 INDO 전 처치 시 midazolam에 의한 수축 억제 효과가 통계적으로 유의하게($P < 0.05$) 증가하였다(Fig. 10).

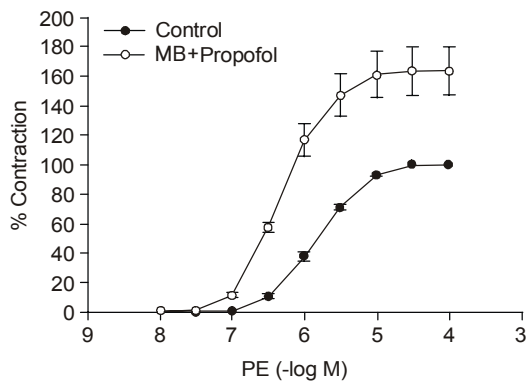


Fig. 9. Effect of methylene blue (3×10^4 M) in rat aortic rings on contractile response for phenylephrine after propofol (10^4 M) administration. Propofol induced relaxation is recovered with MB pretreatment ($P < 0.05$) ($n = 7$). Results are presented as mean \pm SE, M: mole/liter, PE: phenylephrine, MB: methylene blue.

Propofol: Propofol (10^4 M)만을 전 처치 한 대조군과 INDO (3×10^4 M)와 propofol (10^4 M)을 전 처치한 군과 비교 시 PE 10^7 M에서 7.3%의 수축이 2.5%로, PE 3×10^7 M에서 28.3%의 수축이 11.3%로, PE 10^6 M에서 58.0%의 수축이 33.5%로, PE 3×10^6 M에서 81.5%의 수축이 52.0%로, PE

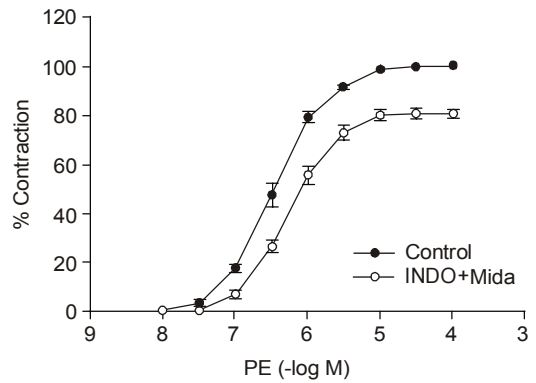


Fig. 10. Effect of indomethacine (3×10^4 M) in rat aortic rings on contractile response for phenylephrine after midazolam (10^6 M) administration. Midazolam induced relaxation is increased with indomethacine pretreatment significantly ($P < 0.05$) ($n = 7$). Results are presented as mean \pm SE, PE: phenylephrine, INDO: indomethacine. M: mole/liter.

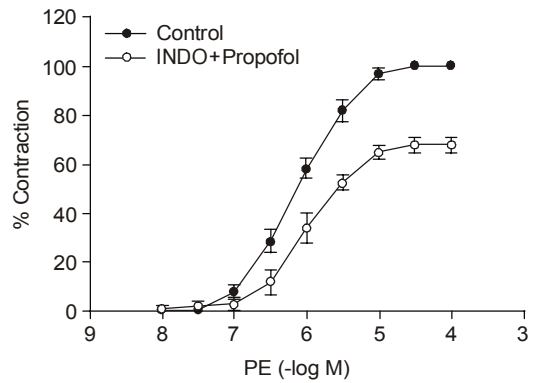


Fig. 11. Effect of indomethacine (3×10^4 M) in rat aortic rings on contractile response for phenylephrine after propofol (10^4 M) administration. Propofol induced relaxation is increased with indomethacine pretreatment significantly ($P < 0.05$) ($n = 7$). Results are presented as mean \pm SE, PE: phenylephrine, INDO: indomethacine. M: mole/liter.

10^{-5} M에서 96.8%의 수축이 64.5%로, PE 3×10^{-5} M에서 100%의 수축이 67.5%로, 그리고 PE 10^{-4} M에서 100%의 수축이 67.5%로 INDO 전 처치로 propofol에 의한 수축 억제가 통계적으로 유의하게($P < 0.05$) 증가하였다(Fig. 11).

고 찰

전신마취의 유도제로 사용되고 있는 정맥마취제들은 직접 또는 간접적으로 심혈관계에 다양한 효과를 나타낸다. 이들 중 thiopental sodium, propofol, etomidate 등은 정맥 투여 시 종종 전신혈관저항의 감소를 초래하여 동맥압의 하강을 볼 수 있는데 이는 중추신경계, 심장 그리고 말초혈관계에 대한 복합작용의 결과로 알려져 있다.¹⁻⁶⁾

Thiopental sodium의 말초혈관에 대한 작용은 다양하게 보고 되었는데 Price 등은²⁸⁾ thiopental sodium이 혈관 벽의 교감신경 자극을 증가시켜 norepinephrine에 의해 야기된 가토의 대동맥 수축을 증가시킨다고 하였다. 또한 Bum 등²⁹⁾은 가토의 귀동맥에서 thiopental sodium이 혈관 벽에 저장된 norepinephrine을 직접 유리시킨다고 하였다. 그러나 Altura 등은³⁰⁾ thiopental sodium이 흰쥐의 적출동맥과 문맥의 epinephrine에 의한 수축을 이완시킨다고 하였다. Fukuda 등은³¹⁾ 고농도의 thiopental sodium이 가토의 폐동맥 절편에서 norepinephrine에 의한 수축 반응을 증가시키는 것은 α_1 아드레날린수용체를 통해서 이루어진다고 하였으며 Raffolo 등은³²⁾ 흰쥐의 대동맥에 α 수용체와 비슷한 수용체가 있음을 보고하였는데 이러한 실험동물의 수용체 차이에서 thiopental sodium이 상이한 반응을 나타낸다고 하였다. 본 실험에서는 thiopental이 흰쥐의 흉부대동맥 절편을 약간 이완시키는 경우도 볼 수 있었으나 통계적으로 의미 있는 변화는 찾아볼 수 없었다.

Midazolam은 수술 전 안정과 마취의 유도를 위하여 사용하고 있다. 그러나 midazolam을 마취 유도 시 단독으로 사용할 경우에는 혈액학적 변화를 초래하지 않지만 마약과 함께 사용할 경우나³³⁾ 심폐회순환³⁴⁾ 시 사용할 경우에는 심한 저혈압을 초래할 수 있다. 이는 아마도 midazolam에 의한 직접적인 혈관의 이완작용에 따른 전신혈관저항의 감소일 것이라고 하였다.³³⁻³⁵⁾ 한편 midazolam의 기관지 평활근

이완효과는 신경계 또는 중추신경계나 말초수용체에 대한 작용이 아니고 기도 내 평활근에 직접적인 작용에 의한 것이라고 보고하였다.³⁶⁾ 본 실험의 경우에도 midazolam의 혈관 이완작용은 NO와 유관한 것 같으며 cyclooxygenase와도 연관되어져 있다고 생각할 수 있다.

George 등은³⁷⁾ 폐순환에서 정맥마취제 중 propofol만이 혈관내피에 의존적이고 thiopental sodium, etomidate 등은 비의존적이며 etomidate는 직접적으로 폐혈관 평활근을 수축시킨다고 보고하였다. Eleanor 등은³⁸⁾ etomidate가 말초혈관에서 prostaglandine의 분비에 의해 혈관을 이완시킨다고 보고하였다.

Propofol을 정맥 투여할 경우 말초혈관저항의 감소에 의해 저혈압이 나타난다고 알려져 있으나 propofol의 혈관 이완작용 기전에 있어서는 아직도 논란이 되고 있다. Petros 등은³⁹⁾ 돼지에서 propofol이 배양된 내피세포에서 용량의존적으로 NO의 생성을 증가시켜 cGMP의 증가에 따른 혈관이완을 초래한다고 하였다. 또한 Gargar 등도⁴⁰⁾ 소의 관상동맥실험에서 propofol의 혈관이완작용이 내피세포에 의존적이라고 보고하였다. 그러나 Park 등은⁴¹⁾ 쥐의 흉부 대동맥에서 propofol이 내피세포이완인자(EDRF)의 생성을 오히려 억제한다고 하였으며 Yamanoue 등도⁴²⁾ 돼지에서 propofol이 내피세포인자와 무관하게 칼슘통로를 차단함으로써 혈관을 이완시킨다고 하였다. 본 실험에서는 propofol이 동맥 절편을 이완시켰고 이는 혈관내피인자와 관련이 있으며 또한 부분적으로 guanylate cyclase 또는 cyclooxygenase와도 관련이 있는 것으로 나타났다. 한편 propofol에 포함되어 있는 지방질에 대한 영향을 배제하기 위하여 시행된 실험에서 Petros 등은³⁹⁾ 지방이 NO와는 아무런 영향이 없음을 보고하였다.

Ketamine은 교감신경계의 직접적인 자극 효과로 catecholamine분비가 증가되어 심혈관계를 자극시켜 동맥혈압을 상승시키고 심박수를 증가시킨다. 심혈관계 흥분의 기전은 명확하지는 않지만 중추적 기전에 의해 나타나는 것으로 알려져 있다. 한편 ketamine이 고립로핵(nucleus tractus solitarius)에서 NMDA 수용체에 영향을 주어 압력수용체 기능을 약화시킨다고 제시하기도 하였는데 ketamine을 중추신경계에 직접 주입하면 즉시 교감신경계 혈역학 반응을 나타낸다. Ketamine은 기관지 확장효과도 있으므로 기관지 경

련의 환자에서도 추천된다. 증가된 심장의 작업량과 심근 산소 소모 때문에 ketamine은 심근 산소 공급과 소모 사이의 균형에 음성적인 영향을 미친다. 결과적으로 ketamine은 심한 관상동맥질환 환자는 사용하지 않는 것이 좋다. 심혈관 자극효과와는 반대로 ketamine은 심근을 직접 억제시키는 효과도 있으므로 catecholamine 분비가 현저하게 감소된 증증환자에서는 오히려 혈압을 더 감소시킬 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. Ketamine은 폐동맥압도 증가시킬 수 있기 때문에 우심실기능이 저하된 성인 환자에서는 사용이 금기가 된다.⁴³⁾

Ketamine이 혈관 수축반응에 미치는 영향으로는 Lee와 Hou 등이¹⁹⁾ ketamine을 흰쥐의 적출 폐동맥에 투여했을 때 투여된 용량에 비례하여 혈관이완현상이 나타났다고 하였으며 Linden 등은²⁰⁾ 개에게 10 mg/kg의 ketamine을 투여했을 때 전신혈관저항이 감소되었다고 보고하였다. 또한 Parke 등은²¹⁾ 적출된 개의 다리에서 시행한 실험에서 ketamine은 고농도에서 약간의 혈관이완을 유발하였다고 하였다. 그러나 비생체 내에서 ketamine은 혈관 평활근의 수축을 억제하며 이것은 전위작동 Ca^{2+} 의 유입과 세포 내 칼슘저장소에서의 작용물질(agonist)에 의한 Ca^{2+} 의 방출을 방해하여 이루어지는 것으로 알려져 있다. Ketamine의 혈관이완작용과 NO와의 관련성에 대하여는 연구된 경우도 적을뿐더러 그 결과도 일치하지 않는다. Miyawaki 등은²³⁾ 흰쥐의 흉부대동맥 절편에 300 μ M의 ketamine을 투여한 실험에서 ketamine이 NO 생성을 억제하였다고 보고한 반면 이덕희 등²²⁾은 흰쥐의 흉부대동맥 절편에 투여한 ketamine 3 \times 10⁻³ M의 혈관 이완반응과 내피세포이완인자와는 무관하다고 하였다. 본 실험에서 ketamine은 용량 의존적으로 혈관을 이완시켰으나 NOS 억제제인 L-NAME의 전 처리로 혈관이완반응이 회복되지 않아 NO와는 무관한 것으로 보이며 이것은 이덕희 등의²²⁾ 연구결과와 일치한다고 하겠다.

혈관 평활근에서 수축과 이완은 주로 세포내 Ca^{2+} 농도에 의한다. 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가는 전위작동 Ca^{2+} 통로나 작용제중재(agonist-mediated) Ca^{2+} 통로에 의한 Ca^{2+} 의 내전 또는 세포내 칼슘 저장소에서 작용제에 의한 유리에 의한다.⁴⁴⁾ 본 실험에서 사용된 정맥마취제들의 세포에서의 Ca^{2+} 통로와 K^+ 통로의 연관성에 대한 실험도 추후 비교 검토해 보아야 할

것으로 사료된다.

결론적으로 백서 흉부대동맥 절편에 대하여 thiopental sodium은 특이할 만한 효과가 없었고, midazolam, propofol 및 ketamine은 이완효과를 나타내었다. 이들 약물의 혈관내피인자와의 연관성은 midazolam과 propofol은 혈관내피인자와 관계가 있었으나 ketamine은 혈관내피인자와 무관하였다. 한편 midazolam의 혈관 이완작용은 cyclooxygenase와 유관하다고 생각되며 propofol의 혈관 이완작용은 cyclooxygenase 뿐만 아니라 guanylate oxygenase와도 연관성이 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Al-Khudhairi D, Whitwam JG, Chakrabarti MK, Askitopoulou H, Grundy EM, Powrie S: Hemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anaesthesia for coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1982; 54: 831-5.
2. Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M: The hemodynamic effects of intravenous induction: Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia* 1985; 40: 735-0.
3. Todd MM, Drummond JC, Hoi SU: The hemodynamic consequences of high dose thiopental anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 681-7.
4. Harries CE, Murrar AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M: Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the hemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43: 32-6.
5. 대한마취과학회: 마취과학. 2판. 서울, 군자출판사. 2002, pp 395-402.
6. Gelissen HPMM, Anpyna AH: Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 1996; 84: 397-403.
7. Ghouri AF, Ruiz MA, White PF: Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation. *Anesthesiology* 1994;81:333-9.
8. Aken VH, Meninshausen E, Prien T, Brussel T, Heinecke A, Lawin P: The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology* 1988; 68: 157-63.
9. Coastes DP, Monk CR, Prys-Robers C, Turtle M: Hemodynamic effects on infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.

10. Profeta JP, Guffin A, Mikula S, Dolman J, Kaplan JA: The hemodynamic effects of propofol and thiamyl sodium for induction in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1987; 66: S142.
11. Mulier JP, Wouters PF, Van Aken H, Vermaut G, Vandermeersch E: Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. *Anesth Analg* 1991; 72: 28-35.
12. Lepage J-Y M, 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.
13. MacPherson RD, Rasiah RL, McLeod LJ: Propofol attenuates the myogenic response of vascular smooth muscle. *Anesth Analg* 1993; 76: 822-9.
14. Biddle NL, Gelb AW, Hamilton JT: Propofol differentially attenuates the responses to exogenous and endogenous norepinephrine in the isolated rat femoral artery in vitro. *Anesth Analg* 1995; 80: 793-9.
15. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen IA, Beeckman CP, Hanegreefs GH: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary by-pass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1115-20.
16. Pensado A, Molins N, Alvarez J: Effects of propofol on mean arterial pressure and systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 498-501.
17. Reves JG, Berkowitz DE: Pharmacology of intravenous anesthetic induction drugs. In Kaplan JA. *Cardiac anesthesia*. 3rd ed, Pennsylvania Philadelphia: WB Saunders. 1993; pp 522-4.
18. Tetsumi S, Kazuyoshi H, Akitomo M, Elemer KZ, Sara FR: The relaxant effect of ketamine on guinea pig airway smooth muscle is epithelium-independent. *Jap Anesth* 1997; 87: 641-647.
19. Lee T, Hou X: The vasoactive effect of ketamine on isolated pulmonary artery. *Anesthesiology* 1992; S3A.
20. Linden PV, Gilbert E, Engelman E: Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg* 1990; 70: 608-17.
21. Parke D, Ann A: Medical summary, katalar CI-581. Michigan, June 1970; 18.
22. 이덕희, 서동혁, 구분업: Ketamine이 흰쥐의 적출대동맥과 폐동맥의 긴장 도에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 484-8.
23. Miyawaki I, Nakamura K, Terasako K: Modification of endothelium-dependent relaxation by propofol, ketamine, and midazolam. *Anesth Analg* 1995; 81: 474-9.
24. Terasakok K, Nakamura K: Inhibitory effects of anesthetics on cyclic guanosine monophosphate accumulation in rat cerebellar slices. *Anesth Analg* 1994; 79: 921-6.
25. Takashi A, Walter A, Boyle III: Dual Actions of halothane on intracellular calcium stores of vascular smooth muscle. *Anesthesiology* 1996; 84: 580-95.
26. 민경태, 김원욱, 남순호, 김종래, 심연희: 토끼 대동맥환에서 halothane과 sevoflurane이 내피의존에 의한 혈관장력에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 29: 8-17.
27. Volker L, Rudi B, Markus H: Inhalation anesthetics inhibit the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the rabbit carotid artery. *Anesthesiology* 1995; 83: 574-82.
28. Price ML, Price HL: Effect of general anesthetics on contractile responses of rabbit aortic strips. *Anesthesiology* 1962; 23: 16-20.
29. Burn JH, Hobbs R: Mechanism of arterial spasm following intra-arterial injection of thiopentone. *Lancet* 1995; 1: 112-15.
30. Altura BT, Altura BM: Barbiturates and aortic and venous smooth muscle function. *Anesthesiology* 1975; 43: 442-4.
31. Fukuda S, Inomata I, Tsuji T, Takeshita H: Thiopental potentiation of isolated rabbit pulmonary artery contractions with alpha receptor agonists. *Anesthesiology* 1984; 60: 187-92.
32. Raffolo RR, Hogstatt ED, Skarby T, Andevson KE: Alpha adrenoreceptors in mammalian aortas. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221: 309-14.
33. West JM, Estrada S, Heerdt M: Sudden hypotension associated with midazolam and sufentanil. *Anesth Analg* 1987; 66: 693-4.
34. McNulty SE, Grstch D, Kim JY: Comparative vascular effects of midazolam and lorazepam administered during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1994; 79: 675-80.
35. Windsor JPW, Sherry K, Feneck RO: Sufentanil and nitrous oxide anaesthesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 662-68.
36. Koya Y, Sato S, Sodeyama N, Takahashi M, Kato M, Iwatsuki N, et al: Comparison of the relaxant effects of diazepam, flunitrazepam and midazolam on airway smooth muscle. *Br J of Anaesth* 1992; 69: 65-9.
37. George FR, Christine M, Roos SM: Direct effect of

- intravenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in the isolated rat lung. *Anesth Analg* 1994; 78: 961-6.
38. Eleanor FA, Nancy LA, Ping YZ: Prostaglandin related microvascular dilation in pentobarbital and etomidate-anesthetized rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 271-8.
39. Petros AJ, Richard G, Bogle D: Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 6-7.
40. Gargar N, Kalyongu NI, Soykan N: The effect of endothelium on the response to propofol on bovine coronary artery rings. *Acta Anesthesiol Scand* 1995; 39: 1080-3.
41. Park WK, Lynch C, Roger A: Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology* 1992; 77: 956-63.
42. Yamanoue T, Brum JM, Estafampis FG: Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. *Anesthesiology* 1994; 81: 443-51.
43. 대한마취과학회: 마취과학. 2판. 서울, 군자출판사. 2002, pp 407-9.
44. Kuriyama H, Ito Y, Suzuki H: Factors modifying contraction-relaxation cycle in vascular smooth muscles. *Am J Physiol* 1982; 243: H641-62.
-