기관내 삽관 시 심혈관계 반응에 대한 Alfentanil과 Fentanyl의 영향 비교

전남대학교 의과대학 마취통증의학교실

박경덕 · 유경연 · 정성수 · 윤명하

Effects of Fentanyl and Alfentanil on Cardiovascular Responses to Induction of Anesthesia and Endotracheal Intubation

Geong Duck Park, M.D., Kyung Yeon Yoo, M.D., Sung Soo Chung, M.D., and Myung Ha Yoon, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Background: The various methods have been used to prevent or minimize the increase of blood pressure and heart rate to endotracheal intubation. Opioids are the most widely used drug for hemodynamic stability. The purpose of this study was to compare the effects of fentanyl with those of alfentanil on hemodynamic changes to induction of anesthesia and endotracheal intubation.

Methods: Forty five patients were divided into three groups. They received intravenous fentanyl 1.0 μ g/kg, alfentanil 5 μ g/kg or saline 10 ml (control group), respectively. Baseline mean arterial blood pressure and heart rate were measured before the induction of anesthesia. Tracheal intubation was done 3 min after the injection of muscle relaxant. Mean arterial blood pressure and heart rate were measured every minute for 3 min after the induction of anesthesia and tracheal intubation and the results were compared with baseline value.

Results: Mean arterial blood pressure decreased significantly compared with baseline value after the induction of anesthesia, but there were no significant differences among the three groups. Heart rate initially increased and then decreased. After tracheal intubation, mean blood pressure and heart rate increased significantly in all groups. The extent of this was significantly lower in the alfentanil group and slightly lower in the fentanyl group than in the control group.

Conclusions: Alfentanil is more effective than fentanyl at inhibiting cardiovascular responses following intubation, but further studies are needed to define the optimal injection time and drug dosage. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 175~178)

Key Words: alfentanil, anesthesia, fentanyl, hemodynamics, intubation.

서론

전신마취 시 기도유지를 위해 시행하는 기관내 삽관은 심박동수 증가, 혈압 상승, 심실부정맥 및 뇌압 상승 등을 유발할 수 있다.¹⁻³⁾ 그리고 후두경 조작에 의해 상기도 반응이 증가되어 후두 경련이 일어날 수도 있다.⁴⁾ 따라서 이러한 변화를 약화시키거나 방지하기 위하여 기관내 삽관 전에 lidocaine의 정주 혹은 분무, 흡입마취제의 투여, 교감신경 베타차단제인 esmolol, labetalol, 혹은 칼슘 통로 차단제

인 verapamil, nicardipine의 정주, 아편양제 투여 등이 시행되어 왔다.⁵⁾ 그러나 lidocaine은 그 효과가 모든 경우에 일정하게 나타나지 않으며,^{6,7)} 흡입 마취제의 사용은 마취깊이가 충분할 때까지는 시간이 필요하고 심혈관계 억압이 생길 수 있다.⁸⁾ 한편 아편양제제는 호흡억제와 근경직을 유발할 수 있지만^{9,10)} 그 발생빈도가 낮고 고용량을 사용한 경우에 발생하므로 기관내 삽관에 의한 혈액학 반응을 억제하기 위하여 가장 널리 쓰이는 약제이다. Fentanyl과 alfentanil이 대표적인 아편양제제이다. Alfentanil의 역가(potency)는 fentanyl의 1/5이지만,¹¹⁾ 효과처(target organ)에서 최고농도에 이르는 시간은 alfentanil이 약 90초, fentanyl은 약 4분으로 alfentanil이 fentanyl보다 약 2.5배 정도 빠르다고 한다.¹²⁾ 따라서 신속한 기관내 삽관을 위해서는 발현시간이 빠른 alfentanil이 fentanyl에 비해 장점일 수 있지만 역가 면에서는 alfentanil이 fentanyl에 비해 더 낮아 그 효과를 정확히 평가하는 것이 매우 중요할 것으로 사료된다.

논문접수일 : 2003년 3월 14일

책임저자 : 윤명하, 광주광역시 동구 학동 8번지

전남대학교병원 마취과, 우편번호: 501-757

Tel: 062-220-6893, Fax: 062-232-6294

E-mail: mhyoon@chonnam.ac.kr

석사학위 논문임.

저자는 fentanyl과 alfentanil의 투여가 기관내 삽관에 의한 혈역학 반응에 미치는 영향을 측정 평가하여 두 약제의 효과를 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구대상은 미국마취과학회 신체등급 분류상 제1급에 속하는 16세 이상 60세 이하의 남녀 환자 45명으로 하였고 환자들은 무작위로 대조군(n = 15), fentanyl군(n = 15)과 alfentanil군(n = 15)으로 나누었다. 과거력상 중추신경계질환, 신경근 전달기능 이상 혹은 고혈압등 심혈관계 이상이 있는 환자이거나 기관내 삽관 시 후두 노출이 어려워 과도한 조작이나 반복 시도한 경우는 연구대상에서 제외하였다. 수술 전날 담당 마취의사는 모든 대상 환자에게 본 연구 목적에 대한 설명을 하고 동의를 구하였다. 모든 환자는 수술 전날 밤 12시부터 금식하였고 환자가 수술실에 도착하면 양와위로 안정을 취하게 한 후 일반적인 감시 장치로 심전도, 맥박산소포화도 등을 환자감시기(Datex-Engstrom, Finland)에 연결하였다. 마취 유도 전 국소 마취 하에 요골 동맥 내로 20 G 카테터를 거치하여 동맥압을 지속적으로 관찰하였다.

마취유도는 혈압과 심박동수가 일정하게 유지됨을 확인한 후 100% 산소 5 L/min를 1-2분간에 걸쳐 공급한 후 pentotal sodium 5 mg/kg 정주로 하였으며 동시에 fentanyl군은 fentanyl 1μg/kg, alfentanil군은 alfentanil 5μg/kg을 saline과 혼합한 10 ml를 추가 투여하였으며 대조군은 saline 10 ml만을 정주하였다. 안검반사가 소실되면 기관내 삽관을 위해 vecuronium 0.1 mg/kg을 정주하였다. N₂O 3 L/min와 O₂ 3 L/min로 마취를 유지하다 vecuronium 투여 3분 후 기관내 삽관을 시행하였다. 마취 유도 전 혈압과 심박수를 측정하여 대조치로 삼았다. 마취유도 시작 시부터 매 1분마다 3분까지, 그리고 기관내 삽관 후 매 1분마다 3분까지 혈압과 맥박을 측정 기록하였다.

관찰자료는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 모든 측정치는 마취유도 전 측정치를 기준으로 하였으며 나머지 시간대 측정치들은 이에 대한 백분율로 환산하였다. 각 군내에서의

변화는 repeated measured ANOVA로, 군간의 비교는 one way ANOVA로 분석하였으며 사후 검증법으로 Tukey test를 이용하였다. 통계적 유의성은 P < 0.05인 경우로 하였다.

결 과

대상 환자의 연령과 체중 등은 세 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 기관내 삽관은 모든 환자에서 특별한 어려움 없이 20초 이내에 이루어졌다. 마취유도 직전의 평균 동맥압은 대조군 89.3 ± 10.5 mmHg, fentanyl군 91.0 ± 8.0 mmHg, alfentanil군 99.2 ± 10.4 mmHg이었고, 심박동수는 대조군 69.3 ± 9.4 beats/min, fentanyl군 70.6 ± 12.6 beats/min, alfentanil군 78.8 ± 17.2 beats/min이었으며 각 측정치는 세 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

마취유도 1, 2 그리고 3분 후에 평균 동맥압은 대조군에서 -13.4 ± 9.3%, -15.0 ± 11.9%, -14.5 ± 13.2%씩 대조치에 비해 유의하게 감소하였고, fentanyl군에서는 -10.1 ± 10.2%, -12.0 ± 13.6%, -14.7 ± 13.7%, alfentanil군에서는 -17.8 ± 12.9%, -22.0 ± 7.6%, -22.8 ± 8.8%씩 대조치에 비해 각각 유의하게 감소하였으나 세 군간에 차이는 없었다. 기관내 삽관 후 평균동맥압은 대조군에서 기관내 삽관 1분과 2분 후에 47.8 ± 23.4%, 22.5 ± 19.6%씩 대조치에 비해 각각 유의하게 증가하였다(Fig. 1). Fentanyl군에서는 기관내 삽관 1분과 2분 후에 33.8 ± 17.3%, 10.5 ± 14.0%씩 대조치에 비해 각각 유의하게 증가하였다(Fig. 1). Alfentanil 군에서는 기관내 삽관 1분 후에 22.3 ± 18.4%만큼

Fig. 1. Changes of mean arterial blood pressure (MAP) following administration of saline, fentanyl, or alfentanil for anesthesia induction and endotracheal intubation. % changes of MAP from B (baseline) plotted against time. Each line represents the mean ± SD. *P < 0.05 vs baseline, † P < 0.05 vs control group.

Table 1. Demographic Data

	Control (n = 15)	Fentanyl (n = 15)	Alfentanil (n = 15)
Sex (M/F)	7/8	6/9	7/8
Age (yr)	38.7 ± 12.5	40.8 ± 12.8	39.5 ± 10.6
Weight (kg)	63.4 ± 10.0	59.3 ± 11.0	59.2 ± 9.8

Values are mean ± SD.

Fig. 2. Changes of heart rate (HR) following administration of saline, fentanyl, or alfentanil for anesthesia induction and endotracheal intubation. % changes of HR from B (baseline) plotted against time. Each line represents the mean $\pm$ SD. *P < 0.05 vs baseline, † P < 0.05 vs control group.

대조치에 비해 유의하게 증가하였다(Fig. 1). Alfentanil군은 대조군과 비교하여 기관내 삽관 1, 2 그리고 3분 후 모두에서 평균동맥압 상승폭의 감소를 보였다. Fentanyl군은 대조군에 비해 기관내 삽관 후 평균동맥압 상승폭의 감소 경향을 보였고 fentanyl군과 alfentanil군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

기관내 삽관 후 심박동수는 대조군에서 기관내 삽관 1, 2 그리고 3분 후에 $47.8 \pm 23.4\%$, $22.5 \pm 19.6\%$, $19.6 \pm 18.5\%$ 씩 대조치에 비해 각각 유의하게 증가하였다(Fig. 2). Fentanyl군에서는 기관내 삽관 1, 2 그리고 3분 후에 $32.2 \pm 24.0\%$, $21.4 \pm 19.4\%$, $16.4 \pm 21.1\%$ 씩 대조치에 비해 각각 유의하게 증가하였다(Fig. 2). Alfentanil군에서는 기관내 삽관 1분과 2분 후에 $18.5 \pm 15.8\%$, $11.0 \pm 14.7\%$ 씩 대조치에 비해 유의하게 증가하였다(Fig. 2). Alfentanil군은 대조군과 비교하여 기관내 삽관 1분 후에 심박동수 상승폭의 감소를 보였다. Fentanyl군은 대조군에 비해 기관내 삽관 후 심박동수 상승폭의 감소 경향을 보였고 fentanyl군과 alfentanil군 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 실험결과 alfentanil은 기관내 삽관 후 혈압 상승과 심박동수 증가를 의의있게 억제하였고 fentanyl은 그 증가폭을 감소시키는 경향을 보였다. 이는 기관내 삽관에 따른 혈역학적 반응의 안정성을 위해 alfentanil이 fentanyl보다 더 효과적이라는 것을 시사한다.

마취유도 시 시행하는 기관내 삽관은 고혈압과 빈맥을 유발하며 이는 심근허혈, 심근경색, 뇌졸중 등을 유발할 수 있다.⁵⁾ Edwards 등은¹³⁾ 심전도 감시 하에서 시행한 기관내 삽관 시 대상환자 60명 중 6명에서 심근허혈이 발생하였다고 하였다. 따라서 이러한 고혈압이나 빈맥 등 심혈관계의 비정상적인 반응을 방지하고 혈역학적 안정성을 유지하기 위하여 기관내 삽관 전에 합성 아편양제제 등 여러 약제들이 마취유도 보조제로 널리 사용되고 있다.¹⁴⁻¹⁹⁾ 1960년에 합성된 fentanyl은 pethidine과 공통되는 core phenylpiperidine 구조로부터 발전된 강력한 마약성 진통제이다. 그러나 fentanyl은 반복 투여에 의한 축적작용이나 느린 제거(elimination)에 의한 술 후 호흡억제를 보여 이러한 단점을 보완하기 위해 alfentanil 등이 개발되게 되었다.²¹⁾ Salihoglu 등은¹⁴⁾ $1\mu\text{g/kg}$ 의 fentanyl과 $10\mu\text{g/kg}$ 의 alfentanil을 마취유도 보조제로 사용한 후 기관내 삽관 시 혈역학적 반응에 대한 영향은 비슷하다고 하였다. 또한 Kirby 등은¹⁵⁾ $600\mu\text{g}$ 의 alfentanil의 정주 후 기관내 삽관시에는 즉각적인 동맥압의 증가가 나타나고 $800\mu\text{g}$ 이상 시에는 기관내 삽관 후 동맥압이 감소된 소견을 보여 $10\mu\text{g/kg}$ 정도가 고령의 환자에게는 기관 내 삽관 시 혈역학적 반응을 약화시킬 수 있으며 심혈관 억제도 최소화 할 수 있는 적정 용량이라 하였다. Crawford 등은²⁰⁾ alfentanil $10\mu\text{g/kg}$ 정도가 기관내 삽관 시 혈역학적 반응을 억제할 수 있다 하였고 이는 기관내 삽관 후 혈장 adrenaline 농도 감소와 연관이 있다고 하였다. 본 실험에서의 fentanyl 용량은 fentanyl이 기관내 삽관 시 혈역학적 반응 완화에 적정한 정주 용량이 $1\mu\text{g/kg}$ 이라는 다른 보고를 기준으로 하였다.¹⁴⁾

한편 Scott와 Stanski가¹¹⁾ 제시한 뇌파 모형에 따르면 alfentanil의 역가는 fentanyl의 1/60이라고 한다. 따라서 alfentanil 용량은 fentanyl의 60배를 투여해야 한다. 그러나 같은 용량의 fentanyl과 alfentanil을 투여할 경우 alfentanil의 지방 용해도가 fentanyl보다 더 낮아 지방막과 조직에 제한된 분포를 보이고 혈장 단백질에 대한 강한 결합력으로 alfentanil은 fentanyl보다 6배 더 높은 혈장 농도를 나타내게 된다.¹¹⁾ 또한 효과처에서 alfentanil은 fentanyl보다 2배 빠른 평형 반감기(equilibration half-life)를 나타내게 된다.¹¹⁾ 그러므로 임상적으로 동등한 효과를 이루기 위해서는 alfentanil의 투여 용량이 fentanyl의 투여용량보다 5배가 필요하다($[60 \div 6] \div 2 = 5$).¹¹⁾ 그러므로 본 연구에서는 등력의 투여량을 정주하기 위해 alfentanil의 용량을 fentanyl의 5배인 $5\mu\text{g/kg}$ 으로 하였다.

Alfentanil은 정주 1-2분 후 바로 효과를 보이는데 이는 pH 7.4에서 비이온화된 형태(non-ionized form)가 약 89%로 혈액장벽(blood brain barrier)을 빠르게 통과하기 때문이고 반면에 fentanyl은 pH 7.4에서 91%가 이온화된 형태(ionized)

form)이어서 효과 발현 시간이 더 늦다.²¹⁾ 본 실험결과 alfentanil의 기관내 삽관에 따른 심혈관계 반응은 대조치에 비해 억제되었으나 fentanyl은 대조치와 유의한 차이가 없었다. 이는 alfentanil의 효과발현 시간이 fentanyl보다 빠르기 때문으로 사료된다. 한편, Ko 등이¹⁹⁾ 시행한 연구에서 기관내 삽관에 의한 혈역학적 변화를 차단하기 위한 2 μ g/kg fentanyl의 적절한 정주 시기는 기관내 삽관 5분 전이었다. Fentanyl의 효과치 농도가 최고가 되는 시간이 약 4분임을 고려할 때 fentanyl이 기관내 삽관에 의한 혈역학적 변화를 차단하는 효과를 나타내기 위해서는 정주 후 최소 4분 이상 경과 후에 기관내 삽관을 시행해야 될 것이다.

본 연구 결과 alfentanil은 기관내 삽관 1분 후 평균동맥압이 대조치에 비해 유의하게 증가하였고 심박동수는 기관내 삽관 1, 2분 후 대조치에 비해 유의하게 증가하였다. 이러한 소견으로 보아 alfentanil이 대조군과 비교하여 기관내 삽관에 따른 혈역학 변화 차단에 효과적이나, 대조치보다 유의하게 증가됨을 고려할 때 용량을 증량하여 정주하는 것이 적절할 것으로 생각된다. 한편 Black 등이¹⁷⁾ 시행한 연구에서 15 μ g/kg alfentanil과 5 μ g/kg fentanyl은 기관내 삽관 후 혈압의 증가를 억제 하였고, 30 μ g/kg alfentanil은 혈압과 심박동수의 증가를 차단하였다.

결론적으로 alfentanil은 기관내 삽관에 의한 혈압과 심박동수의 증가를 효과적으로 억제하였고, 적절한 투여시기와 약물 용량에 관해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Thomson IR: The haemodynamic response to intubation: a perspective. *Can J Anaesth* 1989; 36: 367-9.
- Splinter WM, Cervenka F: Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth* 1989; 36: 370-6.
- Kovac AL: Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 63-79.
- Ovassapian A, Meyer RM: Airway Management. In: Introduction to Anesthesia. 9th ed. Edited by Longnecker DE, Murphy FL: Philadelphia, W. B. Saunders Company. 1997, pp 157-8.
- 유은숙, 한상건, 민상기, 박관식, 김재형, 이숙영 등: 기관내삽관 시 nicardipine 투여가 혈역학적 변화에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 2001; 41: 23-7.
- Stoelting R: Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation: influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine. *Anesthesiology* 1977; 47: 381-4.
- 이병호: 3.0 mg/kg lidocaine 정주 후 기관내 삽관에 따른 혈중 catecholamine 농도 변화. *대한마취과학회지* 1992; 25: 564-70.
- King B, Harris L, Greifenstein F, Elder J, Dripps R: Reflex circulatory response to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia. *Anesthesiology* 1951; 12: 556-66.
- Iyer V, Russel W: Induction using fentanyl to suppress the intubation response in the cardiac patient: what is the optimal dose? *Anaesth Intens Care* 1988; 16: 411-7.
- Chung F, Evans D: Low-dose fentanyl: hemodynamic response during induction and intubation in geriatric patients. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 622-8.
- Scott C, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 159-66.
- Clotz MA, Nahata MC: Clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Clin Pharmacy* 1991; 10: 581-93.
- Edwards ND, Alford AM, Dobson PMS, Peacock JE, Reilly CS: Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth* 1994; 73: 537-9.
- Salihoglu Z, Demiroglu S, Demiroglu S, Demirkiran, Kose Y: Comparison of effects of remifentanyl, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 125-8.
- Kirby IJ, Northwood D, Dodson ME: Modification by alfentanil of the haemodynamic response to tracheal intubation in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 384-7.
- Scott JC, Stanski DR: Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 159-66.
- Black TE, Kay B, Healy TE: Reducing the haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: a comparison of alfentanil with fentanyl. *Anaesthesia* 1984; 39: 883-7.
- Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.
- Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS: Small-dose fentanyl: Optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1998; 86: 658-661.
- Crawford DC, Fell D, Achola KJ, Smith G: Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1987; 59: 707-12.
- Hull CJ: The pharmacokinetics of alfentanil in man. *Br J Anaesth* 1983; 55(S): 157-64.