Propofol-Alfentanil 마취 시 Ephedrine 투여에 따른 혈압과 심박수의 변화; 각성 환자에서의 변화와 비교

전북대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실

문성신 · 손지선 · 최 훈 · 한영진 · 이상귀

The effect of ephedrine on blood pressure and heart rate during propofol-alfentanil anesthesia; compare to the awake patients

Seong Shin Moon, M.D., Ji Seon Son, M.D., Huhn Choe, M.D., Young Jin Han, M.D., and Sang Kyi Lee, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Background: Hypotension and bradycardia in the propofol and alfentanil anesthesia are common during induction and maintenance. Ephedrine has been used to attenuate hypotension and bradycardia in the propofol and alfentanil anesthesia. We designed this study to determine whether propofol and alfentanil anesthesia could affect the blood pressure and heart rate response to intravenous ephedrine when compared with the awake state.

Methods: Forty patients of ASA physical status 1 or 2 were assigned to one of two groups (Awake vs Propofol-alfentanil [P-A] group). Each patients received ephedrine 0.15 mg/kg after assessment of baseline hemodynamic values. In the awake patients, ephedrine were administered after hemodynamic parameters are stabilized. If hemodynamic parameters are stabilized after intubation, ephedrine were administered in the propofol-alfentanil anesthesia patients. The changes in systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP), mean blood pressure (MBP), and heart rate (HR) were recorded every one minute for 10 minutes.

Results: Ephedrine increased the heart rate significantly in Awake group but not in P-A group. In the P-A group, 3 min after the administration of ephedrine, MBP increased 25.3%. In Awake group, 2 min after the administration of ephedrine, MBP increased only 6.3%.

Conclusions: We conclude that propofol and alfentanil anesthesia augments the BP response to intravenous ephedrine but not HR. (Korean J Anesthesiol 2008; 55: 560~4)

Key Words: alfentanil, blood pressure, ephedrine, heart rate, propofol.

서 론

현 임상에서 propofol과 아편양제제를 이용한 완전 정맥마취(total intravenous anesthesia)가 여러 가지 장점이 있어 보편적으로 시행되고 있으며 이 중 한 형태로 propofol-alfentanil 마취가 자주 이용되고 있다.¹⁾ 그러나 임상에서 사용할 때 propofol은 교감신경계 억제 및 심근수축력 억제 효과가 있어 저혈압을 유발할 수 있으며,^{2,3)} alfentanil도 용량에 따라 저혈압과 서맥을 일으킬 수 있으므로⁴⁾ 이 두 약제를 병

행 투여하여 마취유도 및 유지를 시행할 경우 저혈압과 서맥이 흔히 발생할 수 있다.⁵⁾ 따라서 저혈압과 서맥이 발생한 경우 이를 교정하기 위해 임상에서 쉽게 이용할 수 있는 ephedrine이 자주 사용되고 있다.^{6,7)} 그러나, propofol 마취 유지 시 ephedrine 사용에 따른 반응은 고유반응과는 다른 양상을 보인다.⁷⁾

저자들은 propofol과 alfentanil 마취 상태에서 ephedrine을 투여하여 나타나는 혈압과 심박수의 변화를 살펴보고자 하였으며, 이를 잘 이해하기 위해 마취 관리에 필요한 약물의 효과를 배제할 수 있는 각성 환자에서의 변화와 비교하였다.

대상 및 방법

미국마취과학회 신체등급 분류 1 또는 2에 해당하며 전신마취 하에 계획수술이 예정된 환자 중 본 연구의 목적과

논문접수일 : 2008년 6월 18일
책임저자 : 손지선, 전북 전주시 덕진구 금암동 산2-20
전북대학교 의학전문대학원 마취통증의학교실
우편번호: 561-180
Tel: 063-250-1241, Fax: 063-250-1240
E-mail: sjs6803@chonbuk.ac.kr

방법에 대해 설명을 듣고 동의한 환자를 대상으로 하였으며 본 병원의 윤리심의위원회의 인준을 받아 진행하였다. 과거력상 심폐혈관 질환이 있거나 항고혈압제를 복용하고 있는 환자, 내분비계 질환이 있거나 중추신경계 약물을 복용한 환자, 간 또는 신장 질환이 있는 환자, 연구 전 혈압 160/100 mmHg, 심박수 140 회/분 이상이거나 혈압 80/40 mmHg, 심박수 50 회/분 미만인 경우 등은 대상에서 제외하였다. 또한 연구 중 혈압 180/110 mmHg, 심박수 140 회/분 이상으로 상승할 경우나 혈압 80/40 mmHg, 심박수 50 회/분 미만으로 감소할 경우 즉각적으로 적절한 처치를 하고 연구에서 제외하였다. 대상 환자의 성별, 연령, 체중, 신장은 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

대상 환자들에게 마취 전 투약은 약제에 의한 영향을 배제하기 위해 투여하지 않았으며, 심전도, 맥박산소계측기, 비침습적 혈압 측정기를 거치하고 활력징후를 지속적으로 감시하였다. 무작위로 각성군과 마취군으로 분류하고 연구를 진행하였으며 각각 20명씩 배정하였다.

각성군은 수술실에 입실 후 환자가 어느 정도 안정감을 표현할 수 있는 시간을 가졌다. 이 후 1분 간격으로 세 번 측정된 혈압과 심박수의 평균치를 기준으로 설정하고 ephedrine 0.15 mg/kg을 4 ml로 만들어 아래팔부위 혈관내로 서서히 주입한 후 1분 간격으로 10분간 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균동맥압, 심박수를 각각 측정 기록하였다.

마취군은 propofol TCI(Fresenius Vial S.A., France)를 이용하여 목표농도를 4 μ g/ml로 설정하여 주입하였고 의식소실

후 vecuronium 0.15 mg/kg을 정주하였다. 근이완제 주입 후 컴퓨터보조지속주입(computer assisted continuous infusion, CACI)으로 소프트웨어 Stelpump version 1.07(Ralph Pina & Johan Coetzee, University of Stellenbosch, Republic of South Africa)을 사용하여 alfentanil의 목표농도를 80 ng/ml로 유지하였으며 Maitre 모델을 선택하였다. 마취유도 후 기관내삽관은 동일한 의사에 의해 시행되었다. 기관내삽관에 의한 혈역학적 변동이 안정된 후에 1분 간격으로 세 번 측정된 혈압과 심박수의 평균치를 기준으로 설정하고 ephedrine 0.15 mg/kg을 4 ml로 만들어 아래팔부위 혈관내로 서서히 주입한 후 1분 간격으로 10분간 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균동맥압, 심박수를 측정 기록하였다.

인구학적 자료와 혈역학적 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균동맥압의 변화율, 심박수 변화율의 군내 비교는 repeated measure ANOVA test로 하였고 평균동맥압 변화율과 심박수 변화율의 군간 비교는 t-test로 하였다. 통계분석은 SigmaStat for Windows version 3.0을 이용하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

연구는 총 41명에서 진행되었으며 각성군에서 1명이 수축기 혈압이 180 mmHg 이상이 되어 연구에서 제외되었다. 양군의 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균동맥압과 심박수의 기준값은 Table 2와 같다.

Table 1. Dermographic Data

	Awake group (n = 20)	Propofol-alfentanil group (n = 20)
Sex (M/F)	6/14	6/14
Age (yr)	39.9 $\pm$ 10.0	40.1 $\pm$ 13.2
Weight (kg)	60.0 $\pm$ 10.7	60.7 $\pm$ 8.8
Height (cm)	160.2 $\pm$ 8.8	161.7 $\pm$ 7.2

Values are expressed as mean $\pm$ SD or number of patients.

Table 2. Base Hemodynamic Data

	Awake group (n = 20)	Propofol-alfentanil group (n = 20)
SBP (mmHg)	137.0 $\pm$ 10.1	97.2 $\pm$ 22.0
DBP (mmHg)	86.1 $\pm$ 6.8	62.7 $\pm$ 9.5
MBP (mmHg)	101.1 $\pm$ 9.4	75.1 $\pm$ 8.0
HR (bpm)	76.6 $\pm$ 14.8	61.9 $\pm$ 8.2

Values are expressed as mean $\pm$ SD. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, HR: heart rate.

Fig. 1. Changes in systolic and diastolic blood pressure (BP) according to measurement times after ephedrine 0.15 mg/kg IV in patients during propofol-alfentanil anesthesia (P-A group) or when awake (Awake group). Values are expressed as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ versus baseline.

Fig. 2. Percent changes in mean blood pressure (MBP) after ephedrine 0.15 mg/kg IV in patients during propofol-alfentanil anesthesia (P-A group) or when awake (Awake group). Values are expressed as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ versus baseline, †: $P < 0.05$ versus Awake group.

각성군에서 수축기 혈압은 ephedrine 투여 후 2, 3분경에만 유의한 상승을 보였고 이완기 혈압은 관찰 10분 동안 유의한 변동이 없었으나, 마취군에서는 수축기 혈압은 2, 3, 4, 5, 6, 7분경에 유의하게 상승하였고 이완기 혈압은 2, 3, 4, 5분경에 유의한 상승을 보였다(Fig. 1).

평균동맥압 변화율로 살펴보면 각성군은 ephedrine 투여 후 2, 3분경에만 유의한 상승 결과를 보였고 마취군에서는 2, 3, 4, 5, 6분경에 유의한 상승을 보였으며, 변화율을 이용한 구간 비교를 하면 마취군에서 2분경부터 유의하게 높은 증가율을 보였다(Fig. 2).

심박수의 변화율로 살펴보면 각성군은 ephedrine 투여 후 1분경부터 유의하게 상승하였으나 마취군에서는 관찰 10분 동안 유의한 변화가 없었으며, 변화율을 이용한 구간 비교를 하면 각성군에서 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10분경에 유의하게 높은 증가율을 보였다(Fig. 3).

각성군에서 수축기 혈압이 160–179/100–109 mmHg에 해당하는 경우가 4명이 있었으나 마취군에서는 혈압이 160–179/100–109 mmHg에 해당하거나 80/40 mmHg 미만인 경우는 한명도 없었다. 심박수가 140 회/분 이상이거나 50 회/분 미만인 경우는 양군 모두에서 없었다.

고 찰

본 연구를 통해 ephedrine 0.15 mg/kg을 투여할 경우 각성 상태에서는 혈압의 유의한 상승은 2, 3분경에만 관찰되었으나 심박수의 유의한 상승은 1분경부터 관찰되어 지속되는 양상이었다. 이와는 달리 propofol-alfentanil 마취 상태에서는 혈압의 유의한 상승은 2분경부터 6분경까지 관찰되었으나

Fig. 3. Percent changes in heart rate (HR) after ephedrine 0.15 mg/kg IV in patients during propofol-alfentanil anesthesia (P-A group) or when awake (Awake group). Values are expressed as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ versus baseline, †: $P < 0.05$ versus P-A group.

심박수의 유의한 상승은 관찰기간 내내 없었다.

Ephedrine은 직접적으로 알파, 베타 아드레날린성수용체를 작용시키고 간접적으로는 신경말단에서 노르에피네프린(norepinephrine)을 분비시킴으로써 말초혈관 수축을 강화시키고 심근수축력 및 심박수를 증가시켜 저혈압과 서맥을 교정할 수 있다.⁸⁾ 이 약제의 작용발현은 1분 이내로 신속하고 작용시간은 10분 정도로 짧아서 마취와 연관된 단기간의 서맥 및 저혈압 치료에 매우 유용하게 사용되고 있다. Ephedrine은 베타1 아드레날린 작용 효과로 인해 심박수와 심근수축력을 증가시킨다.⁸⁾ 또한 혈관수축에 미치는 영향을 보면 알파 아드레날린 작용 효과와 혈관 확장 효과가 있는 베타2 아드레날린 작용 효과 간의 상쇄에 따라 실질적인 혈관수축 정도가 결정된다고 볼 수 있으며 일반적으로 정맥혈관에 대한 수축력이 조금 더 강한 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 본 연구에서 각성상태에 있는 환자에게 ephedrine 0.15 mg/kg을 투여한 후 살펴본 결과 심박수는 1분경부터 전반적으로 유의한 상승을 보였고 1분경 최고 10.3% 증가율을 보였으며 혈압은 2, 3분경에 유의한 상승을 보였고 2분경 최고 6.3% 증가율을 보였다. 각성군은 긴장으로 인해 어느 정도 교감신경계가 항진될 수밖에 없는 상태에 있었기에 비교적 높은 혈압상태에서 연구가 진행되었고 임상적으로 유의하지는 않았지만 심박수의 증가와 이 보다는 짧은 기간의 혈압 상승을 관찰할 수 있었다.

임상에서 propofol-alfentanil 병합 사용은 각성과 회복이 빨라 임상에서 자주 이용되고 있으나,¹⁾ 마취유도 시 저혈압과 서맥이 흔히 발생할 수 있다.⁵⁾ 따라서 저혈압과 서맥을 교정해야 할 필요가 많아 질 수 있으며, 이를 교정하기 위해 ephedrine이 자주 사용되고 있는 편이다.^{6,7)} 하지만 사용되는

마취 관련 약물의 영향으로 ephedrine 투여에 따른 혈역학적 반응에 차이가 있을 수 있기에 propofol-alfentanil 마취 시에 실질적으로 나타나는 혈역학적 반응을 이해할 필요가 있다. Propofol은 일반적으로 교감신경계 억제와 심근수축력 억제 효과가 있어 저혈압을 흔히 유발할 수 있다.^{2,3)} Propofol 마취 시에 임상적인 용량의 ephedrine을 투여하면 혈압 상승은 잘 나타나지만 심박수 증가가 뚜렷하게 나타나지 않는 편이다.^{7,9)} 이것은 propofol이 심근에서 베타 아드레날린 수용체 매개성 효과를 억제하므로 심박수 증가 효과가 뚜렷하지 않으면서, 혈관계에서도 베타 아드레날린 작용효과를 억제하는 효과가 있어 상대적으로 알파 아드레날린 작용 효과가 더 크게 나타날 수 있는 것으로 설명할 수 있다.^{10,11)} Alfentanil도 용량에 따라 저혈압과 서맥을 일으킬 수 있다.⁴⁾ 그러나 여러 실험 연구들에서 심근에 대한 직접적인 영향을 살펴보면 alfentanil이 칼슘에 대한 민감성을 증가시켜 심근수축력을 증가시킨다는 결과와^{12,13)} 영향이 없다는 상반된 결과¹⁴⁾ 등이 보고되어 있다. 혈관에 대한 영향을 살펴본 연구에서는 칼슘통로 차단효과로 인해 phenylephrine에 의해 수축된 혈관이 이완될 수 있지만 임상적 사용량보다 많은 용량을 사용해야 한다고¹⁵⁾ 보고하였다. 임상에서 alfentanil에 의해 나타나는 혈역학적 변화는 직접적인 효과보다는 교감신경긴장도 감소에 따른 효과가 더 크게 나타난다고 볼 수 있다. 본 연구에서 propofol(4 μ g/ml)-alfentanil(80 ng/ml) 마취 시 ephedrine 0.15 mg/kg을 투여한 후 살펴본 결과 2분경부터 5분간 평균동맥압의 상승이 관찰되었고 3분경 최고 25.3%의 혈압 증가율을 보였으나 관찰 기간 내내 심박수의 상승 소견은 보이지 않았다. 이 양상은 propofol 마취와 propofol-alfentanil 마취에서 직접적으로 ephedrine 투여에 따른 반응을 비교하지 않아 단정할 순 없지만 전체적으로 propofol 마취 시 ephedrine 투여에 따른 반응과 비슷하다고 할 수 있다.^{7,9)}

본 연구에서 흔히 사용되는 ephedrine 용량을 각성상태와 propofol-alfentanil 마취 시에 투여하여 혈압과 심박수의 변화를 살펴본 결과 심박수는 각성상태에서는 1분경부터 상승 소견이 나타났으며 최고 10.3% 증가율을 보일 정도로 비교적 뚜렷했으나 마취상태에서는 심박수의 상승소견은 없었다. 이는 propofol이 베타 아드레날린 작용 효과를 억제하기에 마취군에서 심박수의 유의한 상승이 없었다고 생각할 수 있었다. 한편으로 혈압은 각성상태에 비해 마취상태에서 상승효과가 5분 정도로 보다 길게 유지되었으며 최고 25.3% 증가율을 보였으며 두 군간에 증가율만을 비교하면 2분경부터 마취군에서 유의하게 높은 증가가 유지되었다. 이 또한 propofol이 베타2 아드레날린 작용을 억제하는 효과로 인해 알파 아드레날린 작용 효과가 크게 나타난 것으로 생각할 수 있었다.

본 연구는 비마취 상태에서 정해진 용량의 ephedrine을 투여해 나타나는 효과를 바탕으로 propofol-alfentanil 마취 상태에서 같은 량의 ephedrine을 투여한 후 나타나는 효과를 비교 평가해 보고자 하였지만 각성군과 마취군 각각에서 위약 대조치가 없다는 문제점이 있다. 또한 각성군에서는 수술실 입실에 따른 긴장으로 교감신경계가 항진된 상태에서 ephedrine이 투여되어서 그 효과가 실제보다 미비하게 관찰될 수 있다는 문제점이 있다.

본 연구에서 마취 관리 시 흔히 사용되는 ephedrine 용량을 propofol-alfentanil 마취 시에 투여할 경우 각성상태에 비해 심박수의 변화는 관찰할 수 없었으나 혈압은 보다 크게 증가한다는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 ephedrine 0.15 mg/kg은 propofol-alfentanil 마취 시 서맥보다는 저혈압을 교정할 목적으로 투여하는 것이 좋을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Ozkose Z, Yalcin Cok O, Tuncer B, Tufekcioglu S, Yardim S: Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early post-operative pain control and costs of remifentanyl versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA). *J Clin Anesth* 2002; 14: 161-8.
2. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-33.
3. Larsen JR, Torp P, Norrild K, Sloth E: Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: a transthoracic echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2007; 98: 183-8.
4. Rucquoi M, Camu F: Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. *Br J Anaesth* 1983; 55: 223S-30S.
5. Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, Bovill JG, Burm AGL: Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2001; 94: 949-57.
6. Chow MY, Sim KM, Sia AT, Chan YW: Haemodynamic effects of adding ephedrine to propofol and alfentanil. *Can J Anaesth* 1998; 45: 597-8.
7. Shin CH, Kim SS, Kim DS, Ryu SJ, Jang TH, Kim SH, et al: The effect of ephedrine on blood pressure and heart rate during induction with propofol and fentanyl in hysterectomy patients. *Korean J Anesthesiol* 2002; 43: 33-7.
8. Stoelting RK, Miller RD: Basics of anesthesia. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2007, pp 71.
9. Galmin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J: The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia* 1996; 51: 488-91.
10. Kurokawa H, Murray PA, Damron DS: Propofol attenuates beta-adrenoreceptor-mediated signal transduction via a protein kinase C-dependent pathway in cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2002; 96: 688-98.
11. Kondo U, Kim SO, Nakayama M, Murray PA: Pulmonary vascular

- effects of propofol at baseline, during elevated vasomotor tone, and in response to sympathetic alpha- and beta-adrenoreceptor activation. *Anesthesiology* 2001; 94: 815-23.
12. Graham MD, Hopkins PM, Harrison SM: The effects of alfentanil on cytosolic Ca^{2+} and contraction in rat ventricular myocytes. *Anesth Analg* 2004; 98: 1013-6.
13. Duncan DJ, Hopkins PM, Harrison SM: Negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β are ameliorated by alfentanil in rat ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 720-6.
14. Süzer O, Süzer A, Aykac Z, Özünür Z: Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 480-5.
15. Sohn JT, Park KE, Kim C, Jeong YS, Shin IW, Lee HK, et al: Alfentanil attenuates phenylephrine-induced contraction in rat aorta. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 276-82.
-