

체외순환 없는 관상동맥우회술시 Propranolol이 Dobutamine 투여에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 *마취통증의학교실 및 † 마취통증의학연구소

오영준*[†] · 방서욱*[†] · 이종화*[†] · 신혜란* · 이재훈* · 곽영란*[†]

The Effect of Preoperative Propranolol Medication on Dobutamine Infusion in Off-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Young Jun Oh, M.D.*[†], Sou Ouk Bang, M.D.*[†], Jong Hwa Lee, M.D.*[†], Helen Ki Shinn, M.D.*, Jae Hoon Lee, M.D.*, and Young Lan Kwak, M.D.*[†]

*Department of Anesthesiology & Pain Medicine and † Anesthesia & Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Preoperative β -adrenergic receptor (β -AR) antagonist administration is known to improve ventricular function by decreasing the myocardial oxygen demand in coronary artery obstructive disease (CAOD). This study evaluated the effect of preoperative propranolol on response to β -AR agonist, dobutamine in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery (CABG)

Methods: Twenty six patients undergoing off-pump CABG, and treated with propranolol preoperatively, were enrolled in this study. After anesthesia, the infusion of dobutamine was started at 2 μ g/kg/min (D2) for 5 min and then increased to 4 μ g/kg/min (D4) and 8 μ g/kg/min (D8) in succession. The same protocol was performed twice before and after coronary artery anastomosis (pre-graft and post-graft). Hemodynamic variables were measured just before the infusion of dobutamine (D0, baseline) and after each dobutamine infusion at D2, D4 and D8.

Results: No significant change was observed in the cardiac index (CI) during the pre-graft period, but CI increased significantly at D4 and D8 compared with D0 during the post-graft period. Mean arterial pressure (MAP), mean pulmonary artery pressure (MPAP) and systemic vascular resistance index (SVRI) increased at D2, D4 and D8 and heart rate (HR) decreased at D2 and D4 during the pre-graft period. MAP and SVRI did not change and HR and CI increased at D4 and D8 during the post-graft period. The % change of CI from D0 significantly increased at D4 and D8 during the post-graft period than during the pre-graft period but not at D2. MAP, SVRI and MPAP after dobutamine infusion significantly increased during the pre-graft period than during the post-graft period. HR showed a reversed trend.

Conclusions: Dobutamine infusion did not exert any known positive inotropic effect, besides increased MAP, MPAP and SVRI, in patients treated with propranolol preoperatively undergoing off-pump CABG during the pre-graft period. Meanwhile, dobutamine exerted slight inotropic effects during the post-graft period. Cautious use of dobutamine during the pre-graft period is needed in patients treated with propranolol preoperatively. (Korean J Anesthesiol 2004; 46: 59~64)

Key Words: catecholamine, dobutamine, off-pump coronary artery bypass graft surgery, propranolol, hemodynamics.

서 론

관상동맥우회술(coronary artery bypass graft surgery, CABG)을 시행 받는 많은 환자들이 수술 전 β -adrenergic receptor (β -AR) 차단제를 복용하는데, 이는 β -AR 차단제가 심근의 산소소모량을 감소시킴으로써 장기적으로는 이환율 및 사망률을 낮출 수 있기 때문이다.¹⁻⁴⁾ 또한 체외순환(cardiopulmonary bypass, CPB) 중에 esmolol과 같이 작용시간이 짧은

논문접수일 : 2003년 3월 13일

책임저자 : 곽영란, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세의료원 마취통증의학과, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-7224, Fax: 02-364-2951

E-mail: ylkwak@yumc.yonsei.ac.kr

이 논문은 2002년도 연세대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

β-AR 차단제를 투여할 경우에도 CPB 사용에 따른 혈중 카테콜라민 증가로 인해 초래될 수 있는 심장 β-AR의 숫자 감소 및 기능 저하를 억제하여 긍정적 효과를 얻을 수 있다는 보고도 있다.^{5,6)} 그러나 술 전 β-AR 차단제의 복용은 개심술 시 투여되는 카테콜라민의 효과를 예측하게 힘들게 한다는 보고도 있다.^{7,8)}

최근 체외순환 없는(off-pump) CABG가 많이 시행되고 있는데, 이는 CPB와 관련된 합병증, 즉 불완전한 심근 보호, 신장 기능 저하, 뇌신경 장애 및 전신 염증 반응 등의 발생 빈도를 줄일 수 있기 때문이다.⁹⁻¹¹⁾ 이론적으로는 CPB 사용에 따른 혈중 카테콜라민의 급격한 증가는 초래되지 않는다고 추측할 수 있으나, 한편으로는 off-pump CABG의 경우 관상동맥을 이식하는 동안에 상당한 혈역학적 변화가 초래되므로^{12,13)} 스트레스 호르몬의 혈중 농도가 증가하리라 예상해 볼 수도 있다. 수술 중 혈중 카테콜라민 농도 변화는 심근 수축제의 작용에 영향을 미칠 수 있는 중요 변수의 하나로 CPB 사용 유무가 혈중 카테콜라민 농도에 다른 영향을 미친다면 이에 따라 β-AR 효현제에 대한 반응도 영향을 받을 수 있다고 생각된다.

이에 저자는 수술 전 복용해 온 propranolol이 off-pump CABG를 시행 받는 환자에서 관상동맥 문합 전·후 투여하는 dobutamine의 혈역학적 효과에 미치는 영향 및 수술 중 혈중 카테콜라민 농도 변화를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 임상연구 윤리위원회의 승인을 거친 후, 수술 전 propranolol을 복용한 정례 off-pump CABG를 시행 받는 환자를 대상으로 하였다. 술 전 신장이나 신경계에 이상이 있거나 불안정성 협심증, 심장 박출 계수 40% 미만, 좌주관상동맥(left main coronary artery) 80% 이상 폐쇄된 경우는 연구에서 제외하였으며, 그 밖에 관상동맥 이식 중 심근 수축제를 투여 받거나, 연구 기간 중 혈압 하강제나 상승제의 투여가 필요하였던 환자들도 연구에서 제외하였다.

모든 환자는 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.05 mg/kg를 근주 받았으며, 평소 복용해 온 모든 약은 수술 당일 아침까지 정상시대로 투여 받았다. 수술실 도착 후 요골동맥을 천자하고, 우측 내경정맥을 통해 폐동맥 카테테르(Swan-Ganz CCombo CCO/SvO₂[®], Edwards Lifesciences LLC, USA)를 삽입하였다. 심전도는 5개의 lead를 붙인 후 lead II 및 V₅를 지속적으로 감시하였다. 마취유도를 위해 midazolam 2.5 mg, sufentanil 1.5-3.0µg/kg, rocuronium 50 mg을 정주한 후 기관삽관을 시행하였다. 마취유지는 sufentanil (0.5-1.5µg/kg/h) 지속정주 및 O₂-Air (50%)-isoflurane (0.5-1.0 vol%) 흡입으로 하였으며, 동맥혈내 이산화탄소분압이

30-35 mmHg로 유지되도록 환기하였다. 마취유도 후부터는 경식도 식도 초음파 소식자를 삽입하여 좌심실 유두근이 보이는 단축면 상(short-axis midpapillary muscle view)에서 술 중 심근의 운동을 지속적으로 관찰하면서, 0.5-1.5µg/kg/min의 isosorbide dinitrate를 지속정주 하였다. 수술실 온도를 25°C 이상으로 유지하고 호흡기에 가온 가슴기를 장착하여 직장온도가 36°C 이상 유지되도록 하였다.

내유동맥 박리 시작 5분 후(pre-graft period) 심장지수(cardiac index, CI), 평균동맥압(mean arterial pressure, MAP), 평균폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure, MPAP), 심박동수(heart rate, HR)를 측정된 후 전신혈관저항지수를 계산하였다(대조치, D0). 그 후 2.0, 4.0, 8.0µg/kg/min의 dobutamine을 각각 5분씩 투여하면서(각 D2, D4, D8) 매시기마다 상기 혈역학 지수를 측정하였다. 관상동맥 이식이 끝나고 흉막봉합 후(post-graft period) 상기와 같은 방법으로 혈역학 지수를 다시 반복 측정하였다.

관상동맥 이식을 위해서 심낭 봉합사를 좌측 상폐정맥과 하폐정맥 사이 및 하대정맥 근처의 횡경막 면에 각각 거치시킨 후, 문합 할 혈관에 따라 다양한 방향으로 심장을 거상 시킨 상태에서 노출된 관상 동맥 부위에 옥토푸스 심장 고정기(Octopus Tissue Stabilization System[®], Meditomic Inc., USA)를 부착하였다.

수술 중 혈중 에피네프린 및 노어에피네프린 농도의 측정은 내유동맥 절개 중 dobutamine을 투여하기 직전, 관상동맥 이식 중 좌회선 동맥(left circumflex artery) 또는 우후하행 동맥(right posterior descending artery) 이식 중 및 흉막봉합 후 dobutamine 투여 직전에 시행하였는데, 환자의 혈액 5 ml를 원심 분리하여 혈장을 -70°C의 액체 질소에서 보관한 후, 고성능 액체 크로마토그래피 방법(high performance liquid chromatography method)을 이용하여 측정하였다. 관상동맥이식 중 MAP가 70 mmHg 이하로 떨어질 경우에는 phenylephrine을 투여하였으며, 혈역학 지수를 측정하는 동안에는 혈압 하강제 또는 상승제를 투여하지 않았다.

통계분석은 SPSS (version 10.0)을 이용하였고 관상동맥 이식 전·후 D0에 대한 각 시기별 혈역학 지수의 변화 및 혈중 카테콜라민치 농도 변화는 repeated measures ANOVA test를, 매시기 D0에 대한 혈역학 지수 변화율(%)의 관상동맥 이식 전·후 비교는 paired t-test를 시행하였다. P값이 0.05 미만인 경우에 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

총 26명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였으며, 환자에 대한 자세한 정보는 Table 1과 같다. 관상동맥 이식 중에 투여 된 phenylephrine의 총량은 2.0 ± 1.2 (0.0-4.0) mg이

었으며, 수술 중 투여 된 수액 및 혈액의 총량은 2,615 ± 612 (1,700-3,800) ml였다.

CI는 관상동맥 이식 전에는 매시기에 유의한 변화는 없었지만, 관상동맥 이식 후에는 D4, D8에서 D0에 비해 유의하게 증가하였다. MAP, MPAP 및 SVRI는 관상동맥 이식 전에는 매시기마다 D0보다 유의한 증가를 보였지만, 관상동맥 이식 후에는 변화가 없었다. HR는 관상동맥 이식 전에는 D2, D4에는 D0보다 감소하였지만, 관상동맥 이식 후에는 D4, D8에 D0보다 증가하였다(Table 2).

혈역학 지수의 D0에 대한 변화율을 관상동맥 이식 전 · 후로 비교한 결과, CI 변화는 D4 및 D8에서 관상동맥 이식 후 이식 전보다 더 유의하게 증가하였다. MAP, SVRI 및

MPAP의 변화는 관상동맥 이식 전에는 크게 증가 한데 비해 이식 후에는 큰 변화가 없어 유의한 차이를 보였다. HR 변화는 관상동맥 이식 전에는 감소한데 비해 관상동맥 이식 후에는 매시기마다 증가함으로써 두 군간에 유의한 차이를 보였다(Table 3).

Table 1. Demographic Data (n = 26)

		Range
Age (yr)	61.4 ± 9.7	43-77
BSA (m ²)	1.7 ± 0.1	1.4-2.0
EF (%)	61 ± 11	46-86
Grafted vessels (n)	2.8 ± 0.7	2-5
Grafting time (min)	72 ± 23	44-129
Propranolol dose (mg/d)	72 ± 23	40-120
Ca ²⁺ Ch blocker (n)	20	
ACEI (n)	16	
Nitrate (n)	21	
DM (n)	13	

All values are expressed as mean ± SD. BSA: body surface area, EF: preoperative LV ejection fraction, ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors

Table 3. % Changes of Hemodynamic Variables from Baseline (D0) (n = 26)

		D2	D4	D8
CI (%)	Pre-G	-1 ± 18	-1 ± 18	4 ± 19
	Post-G	4 ± 24	10 ± 19 [†]	11 ± 22 [†]
MAP (%)	Pre-G	12 ± 13	22 ± 24	31 ± 25
	Post-G	-3 ± 16 [†]	2 ± 16 [†]	7 ± 20 [†]
MPAP (%)	Pre-G	8 ± 13	12 ± 20	24 ± 29
	Post-G	-5 ± 13 [†]	-1 ± 16 [†]	0 ± 19 [†]
HR (%)	Pre-G	-5 ± 6	-5 ± 9	-6 ± 19
	Post-G	1 ± 7 [†]	4 ± 7 [†]	13 ± 10 [†]
SVRI (%)	Pre-G	18 ± 25	29 ± 31	38 ± 33
	Post-G	1 ± 28*	0 ± 27 [†]	6 ± 34 [†]

All values are expressed as mean ± SD. CI: cardiac index (L/min/m²), MAP: mean arterial pressure (mmHg), MPAP: mean pulmonary arterial pressure (mmHg), HR: heart rate (beats/min), SVRI: systemic vascular resistance index (dyne · s/cm⁵/m²). D0: just before dobutamine infusion, D2: 5 min after 2µg/kg/min dobutamine infusion, D4: 5 min after 4µg/kg/min dobutamine infusion, D8: 5 min after 8µg/kg/min dobutamine infusion. Pre-G: pre-graft period, Post-G: post-graft period. *: P < 0.05 compared with the value of Pre-G, [†]: P < 0.01 compared with the value of Pre-G, [‡]: P < 0.001 compared with the value of Pre-G.

Table 2. Hemodynamic Changes after Dobutamine Infusion (n = 26)

		D0	D2	D4	D8
CI	Pre-G	2.4 ± 0.5	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.5
	Post-G	2.7 ± 0.6	2.8 ± 0.9	2.9 ± 0.8*	2.9 ± 0.9*
MAP	Pre-G	82 ± 8	90 ± 8 [†]	97 ± 15 [†]	105 ± 16 [‡]
	Post-G	81 ± 10	78 ± 13	81 ± 12	85 ± 14
MPAP	Pre-G	18 ± 3	20 ± 4 [†]	20 ± 4 [†]	22 ± 5 [†]
	Post-G	20 ± 5	18 ± 3*	19 ± 4	19 ± 5
HR	Pre-G	55 ± 6	52 ± 4 [†]	53 ± 6*	52 ± 12
	Post-G	66 ± 9	66 ± 10	69 ± 11*	74 ± 14*
SVRI	Pre-G	2440 ± 624	2798 ± 670 [†]	3050 ± 855 [‡]	3194 ± 918 [‡]
	Post-G	2188 ± 593	2147 ± 573	2110 ± 565	2045 ± 527

All values are expressed as mean ± SD. CI: cardiac index (L/min/m²), MAP: mean arterial pressure (mmHg), MPAP: mean pulmonary arterial pressure (mmHg), HR: heart rate (beats/min), SVRI: systemic vascular resistance index (dyne · s/cm⁵/m²). D0: just before dobutamine infusion, D2: 5 min after 2µg/kg/min dobutamine infusion, D4: 5 min after 4µg/kg/min dobutamine infusion, D8: 5 min after 8µg/kg/min dobutamine infusion. Pre-G: pre-graft period, Post-G: post-graft period. *: P < 0.05 compared with the value of D0, [†]: P < 0.01 compared with the value of D0, [‡]: P < 0.001 compared with the value of D0.

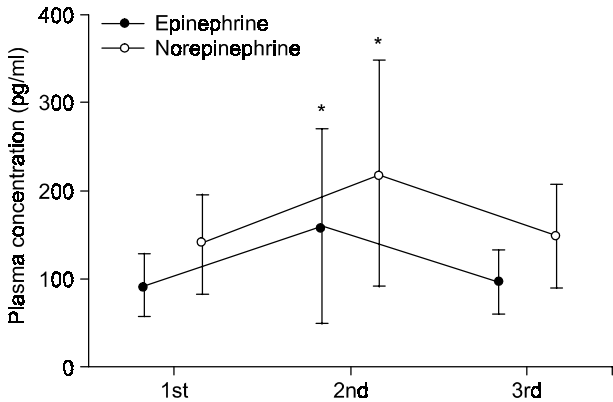


Fig. 1. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations significantly increased during the grafting of left circumflex or right posterior descending coronary artery than those during the dissection of internal mammary artery. Vertical bars are SD. 1st: during the dissection of internal mammary artery, 2nd: during the grafting of left circumflex or right posterior descending coronary artery, 3rd: after the closure of pericardium. *: P < 0.05 compared with the value of 1st.

혈중 에피네프린 농도는 내유동맥 박리 시에는 93.5 ± 35.7 pg/ml였으나 좌회전 동맥 또는 우하행 동맥 문합 중에는 159.7 ± 109.6 pg/ml로 유의하게 증가하였으며(P = 0.021), 노어에피네프린 농도 역시 139.2 ± 57.0 pg/ml에서 219.6 ± 128.6 pg/ml로 유의하게 증가하였다(P = 0.013). 하지만 심낭 봉합 후에는 각각 97.1 ± 36.3 pg/ml, 148.3 ± 59.6 pg/ml로 감소하였다(Fig. 1).

고 찰

Dobutamine은 β -AR 효현제로써 심근에서는 β_2 -AR보다는 주로 β_1 -AR에 더 선택적으로 작용함으로써 심근 수축 촉진 효과가 심박동수 증가효과보다 더 크며, 말초혈관에서는 β_2 -AR 뿐 아니라 α_1 -AR에 대해서도 효현작용이 있기 때문에 상대적으로 혈관확장작용은 미미한 합성 카테콜라민이다.¹⁴⁾ 그러나 본 연구에서 술 전 propranolol을 투여 받고 있던 환자에게 dobutamine을 관상동맥 이식 전에 투여하였을 때는 심장에 대한 후부하를 반영한다고 할 수 있는 MAP, MPAP 및 SVRI가 모든 시기에서 dobutamine 투여 전에 비해 유의하게 증가한 반면, dobutamine의 β -AR에 대한 효현작용을 반영한다고 할 수 있는 CI는 증가하지 않았을 뿐 아니라, HR는 오히려 감소하였다. 이는 수술 전에 복용해 왔던 propranolol이 β -AR에 결합하여 β -AR 효현제인 dobutamine에 대해 경쟁적 길항작용을 함으로써, dobutamine 자체의 심장에 대한 β -AR 효현작용은 사라지고 말초혈관에서의 α_1 -AR에 대한 효현작용만이 강화되어 나타난 것이라고 할 수 있

다. 특히 dobutamine의 용량을 증가시킬수록 MAP의 평균값이 뚜렷하게 증가하는 경향을 보였으며, SVRI 역시 같은 양상을 보인 것을 볼 때, dobutamine의 용량이 증가할수록 심장에 대한 후부하는 더 증가한다고 볼 수 있다. 이는 propranolol이 β -AR의 활동성과 반비례 관계를 보이는 isoproterenol의 chronotropic dose 25 (CD25)를 증가시킨다고 보고한 Cleaveland 등의¹⁵⁾ 연구와 부합한다고 할 수 있다. Tamow 등도⁷⁾ β -AR 차단제를 복용한 경우 1-4 μ g/kg/min의 저용량의 dobutamine 투여 시에도, isoproterenol의 CD25와 CI는 역비례 관계가 있고, SVRI와는 비례관계에 있다고 하였다. 한편 Eldrup 등은¹⁶⁾ 4 μ g의 isoproterenol을 일시 정주한 결과, off-pump CABG시 관상동맥 이식 전후로 β -AR의 활동성이 잘 유지된다고 언급하면서 그 근거로써 관상동맥 이식 전 및 후에, CI 및 HR는 증가하고 MAP 감소한다고 하였다. 하지만 이는 propranolol과 같은 비선택적 β -AR 차단제 대신에 선택적 β_1 -AR 차단제를 복용해 왔기 때문에 isoproterenol의 β_2 -AR에 대한 효현작용으로 심근 수축력 및 심박동수가 증가하고 말초혈관이 이완 되었을 뿐만 아니라, α_1 -AR에 대한 효현작용이 없는 isoproterenol을¹⁴⁾ 사용하였기 때문에 본 저자의 연구와 다른 결과를 얻었으리라 생각된다.

한편 off-pump CABG하에서 관상동맥 이식을 시행한 후에는 dobutamine 투여 시 MAP, MPAP 및 SVRI는 투여 전에 비해 변화가 없었던 반면, CI와 HR는 D4 및 D8 시기에 D0보다 증가했을 뿐 아니라, dobutamine 투여 후 혈액학 지수의 변화율을 관상동맥 이식 전과 후로 비교해 본 결과에서도 D2 시의 CI만 제외하고는 매시기마다 뚜렷한 차이를 보였다. 이는 본 연구에서 관상동맥 이식에 걸린 시간은 평균 72분이었지만 관상동맥 이식 전후로 약 평균 130분 정도의 시간 간격을 두고 dobutamine을 투여하였을 뿐 아니라, off-pump CABG 중 출혈로 인해 평균 약 2,600 ml 이상의 수액 및 혈액이 투여 되었고, propranolol의 반감기가 약 3-4 h임을¹⁾ 고려할 때, 비록 본 연구에서는 혈중 propranolol 농도를 측정하지 못하였지만, 관상동맥 이식 후 dobutamine을 다시 투여할 시점에는 propranolol의 혈중농도가 감소하여 dobutamine에 대한 propranolol의 경쟁적 길항작용이 거의 사라짐으로써 결국 dobutamine의 β -AR에 대한 효현작용이 나타났다고 생각된다. Sill 등은¹⁷⁾ 술 전 40-240 mg/d의 propranolol을 복용한 CABG 환자를 대상으로 외과적 스트레스 시 혈액학적 반응을 관찰하였는데, CPB 전에는 propranolol의 혈중 농도는 25 ng/ml 이상이였으며 이 때 HR, MAP, PCWP 및 CI의 변화율은 혈중 propranolol의 대수(log) 농도와 역비례 관계를 보인 반면 SVR은 비례 관계를 보인다고 하였는데, 이는 propranolol에 의한 β -AR에 대한 길항 효과와 함께 외과적 스트레스에 의해 α_1 -AR가 활성화되었기 때문으로 생각된다. 그러나 CPB 후에는 propranolol의 혈

중 농도는 약 10 ng/ml 정도로 감소됨으로써 상기 혈역학 지수의 변화와 혈중 propranolol 농도의 상관관계는 없어졌다고 하였는데, 이는 본 저자들의 연구도 대부분의 환자가 수술 당일 아침까지 40-120 mg/d의 propranolol을 복용해 왔다는 점에서 Sill의 연구 결과를 적용할 수 있다고 생각한다. 따라서 관상동맥 질환에서 propranolol과 같은 β -AR 차단제를 복용한 경우 장기적으로는 환자의 이환율과 사망률을 낮출 수 있겠지만, 수술 중 특히 관상동맥 이식 전에는 심근 수축 촉진을 위해 dobutamine의 사용은 오히려 주의를 요하며 이 경우 phosphodiesterase inhibitors의 사용을 우선 고려해 보는 것이 좋으리라 사료된다.

Propranolol은 β_1 - 및 β_2 -AR 길항제로써 일차통과 간대사율(first-pass liver metabolic rate)은 약 90%이며, 따라서 경구 복용 시 propranolol의 혈중농도는 환자에 따라 차이가 심하고 정주할 때보다 훨씬 더 많은 용량이 필요하다.¹⁾ Propranolol은 100 ng/ml의 혈중 농도에서 운동유도 빈맥 발생을 최대로 억제할 수 있다고 하고, 30 ng/ml 정도에서는 협심증의 발생빈도를 감소시키며 8 ng/ml 정도의 저농도에서도 운동으로 유발된 빈맥을 억제할 수 있다고 하였다.¹⁸⁻²⁰⁾ CPB가 propranolol의 혈중농도에 미치는 영향에 대해서는 McAllister 등은²¹⁾ 저체온 시에는 propranolol의 제거율이 감소한다고 하였고, Plachekta 등은²²⁾ CPB 시작 시 혈액 희석에 의해 propranolol의 혈중 농도는 약 50% 정도 감소한다고 하였다. 즉 CPB 중에는 저체온에 의한 propranolol의 혈중농도 증가 효과가 혈액희석에 의해 없어짐으로써 혈중 농도는 오히려 감소한다고 볼 수 있다. 하지만 본 연구는 off-pump CABG를 대상으로 하였고 수술 중 직장 온도는 36°C 이상 유지되었기 때문에, propranolol의 혈중농도에 대한 저체온이나 CPB에 의한 영향은 배제할 수 있었다고 할 수 있겠다.

CPB로 인한 심근의 β -AR 탈감작(desensitization)은 주로 CPB 중·후에 혈중 카테콜라민의 증가 때문인데, 이는 CPB 이탈 후 심근 기능 저하를 초래하는 중요한 원인 중 하나라고 알려져 있으며,²³⁻²⁶⁾ Booth 등은²⁶⁾ 술 전 β -AR 차단제를 장기적으로 복용하더라도 그것을 예방하지는 못하였다고 하였다. 그러나 앞서 언급한 CPB 중 심장 β -AR의 탈감작에 대한 여러 연구들은 대부분 심근 생검으로 β -AR의 숫자 및 기능을 측정한 것이거나, isoproterenol을 투여하여 혈역학적 반응을 살펴 본 것들으로써, 실제 임상에서 심근 수축력을 증가시키기 위한 목적으로 보편적으로 사용하는 dobutamine을 이용한 혈역학적 반응을 살펴 본 연구는 별로 없고, 더구나 off-pump CABG를 대상으로 β -AR와 그 차단제 및 효현제의 상호 작용에 관한 연구는 거의 전무한 상태이다. 본 연구에서는 관상동맥 이식 중의 혈중 카테콜라민 농도를 좌회선 동맥 또는 우후하행 동맥 이식 중에 측

정하였는데, 이는 이 시기의 혈역학적 변화가 좌전하행 동맥(left anterior descending artery) 이식 때보다 더 심하고 알려져 있으며^{16,17,27)} 따라서 이에 따른 스트레스 호르몬의 변화가 심할 것이라는 가정 하에서 였다. 그 결과 이 시기 혈중 카테콜라민 농도가 유의하게 증가하였으나 CPB를 사용한 다른 연구들 만큼^{23,24)} 크게 증가하지는 않았다. 이는 off-pump CABG 중 혈역학적인 불안정에 의해 초래되는 스트레스가 CPB 사용에 따른 스트레스보다는 크지 않다는 것을 반증한 것이라고 볼 수 있다. 따라서 관상동맥 이식 후 관찰된 CI 및 HR 증가가 앞서 언급하였듯이 propranolol의 혈중 농도 감소에 기인한 가능성 외에, off-pump CABG 중의 카테콜라민 증가 정도에 한해서는 propranolol이 β -AR 탈감작을 어느 정도 예방할 수 있다는 가능성도 배제할 수는 없기 때문에 이에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다. 한편 혈중 카테콜라민 농도가 환자마다 상당한 차이를 보였는데 이는 아마도 심장의 위치 이동 및 심장 고정기에 의한 압박과 같은 외과적 조작 정도에 따라 차이가 난 것으로 보인다.

본 연구에서는 dobutamine을 용량별로 각 5분간 투여하였는데, 이는 dobutamine의 약리작용발현이 즉각적일 뿐 아니라 반감기도 2-3분으로 매우 짧아서²⁸⁾ dobutamine의 용량에 따른 혈역학적 영향을 평가하는데 충분할 뿐 아니라, dobutamine의 투여 자체에 따른 β -AR의 탈감작의 발생 가능성도 없앨 수 있기 때문이었다.^{26,29)} 한편 연구 대상자 중 propranolol 외에 술 전 칼슘 통로 차단제 77%, nitrate 81%, angiotensin-converting enzyme inhibitors를 62%가 복용해 왔고, 당뇨병 환자가 50%여서 실제 propranolol에 의한 영향만을 평가하기에는 어려운 점이 있지만, 본 연구가 임상 연구로써 실제로 많은 환자들이 고혈압 및 당뇨를 동반하고 있을 뿐 아니라, 여러 가지 심혈관계 약들을 동시에 복용한다는 것을 고려할 때 본 연구 결과를 임상에 적용하는 데에는 큰 무리가 없을 것으로 생각된다.

결론적으로 술 전 propranolol을 복용하고 off-pump CABG를 시행 받는 환자에서 관상동맥 이식 전에 투여한 dobutamine은 β -AR에 대해 경쟁적 길항작용을 함으로써 심박출량 증가 효과를 일으키지 못하고 심장의 후부하를 증가시켰으며, 관상동맥 이식 후에는 심박출량 및 심박동수를 증가시킨 바, 관상동맥 이식 전 dobutamine의 사용은 이러한 작용효과를 잘 고려한 후 결정되어야 한다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Royster RL, Zvara DA: Anti-ischemic drug therapy. In: Cardiac Anesthesia. 4th ed. Edited by Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN: Philadelphia, W.B. Saunders. Company. 1999, pp 104-10.

2. Jugdutt BI, Lee SKJ: Intravenous therapy with propranolol in acute myocardial infarction: effects on changes in the ST segment and hemodynamics. *Chest* 1978; 74: 514-21.
3. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
4. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al: 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
5. Kuhn-Regnier F, Natour E, Dhein S, Dapunt O, Geissler HJ, LaRose K, et al: Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 67-74.
6. Booth JV, Spahn DR, McRae RL, Chesnut LC, El-Moalem H, Atwell DM, et al: Esmolol improves left ventricular function via enhanced beta-adrenergic receptor signaling in a canine model of coronary revascularization. *Anesthesiology* 2002; 97: 162-9.
7. Tamow J, Komar K: Altered hemodynamic response to dobutamine in relation to the degree of preoperative beta-adrenoceptor blockade. *Anesthesiology* 1988; 68: 912-9.
8. Tamow J, Muller RK: Cardiovascular effect of low-dose epinephrine infusions in relation to the extent of preoperative beta-adrenoceptor blockade. *Anesthesiology* 1991; 74: 1035-43.
9. Lee JH, Capdeville M, Marsh D, Abdelhady K, Poostizadeh A, Murrell H: Earlier recovery with beating-heart surgery: a comparison of 300 patients undergoing conventional versus off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 139-43.
10. Lee JH, Abdelhady K, Capdeville M: Clinical outcomes and resource usage in 100 consecutive patients after off-pump coronary bypass procedures. *Surgery* 2000; 128: 548-55.
11. Mack M, Bachand D, Acuff T, Edgerton J, Prince S, Dewey T, et al: Improved outcomes in coronary artery bypass grafting with beating-heart techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 598-607.
12. 정성미, 박수달, 신혜란, 박현주, 최미영, 광영란: 체외순환 없는 관상동맥우회술 시행 시 심장 고정기의 부착과 거상에 의한 혈액학적 변화. *대한마취과학회지* 2002; 43: 611-8.
13. 한성희, 김진희, 심성은, 함병문: 심폐바이패스 없이 시행하는 관상동맥우회술 중의 혈액학적 변화. *대한마취과학회지* 2002; 43: 44-8.
14. Givertz MM, Colucci WS: Inotropic and vasoactive agents in the cardiac intensive care unit. In: *Cardiac Intensive Care*. 1st ed. Edited by Brown DL: Philadelphia, W.B. Saunders. Company. pp 545-7.
15. Cleaveland CR, Rangno RE, Shand DG: A standardized isoproterenol sensitivity test. The effects of sinus arrhythmia, atropine, and propranolol. *Arch Intern Med* 1972; 130: 47-52.
16. Eldrup N, Rasmussen NH, Yndgaard S, Bigler D, Berthelsen PG: Impact of off-pump coronary artery surgery on myocardial performance and beta-adrenoceptor function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 428-32.
17. Sill JC, Nugent M, Moyer TP, Torres LE, Schaff HV, Tinker JH: Influence of propranolol plasma levels on hemodynamics during coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1984; 60: 455-63.
18. Mullane JF, Kaufman J, Dvornik D, Coelho J: Propranolol dosage, plasma concentration, and beta blockade. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 692-700.
19. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Medina N, Yushak M: Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987 24; 317: 799-804.
20. Chidsey C, Pine M, Favrot L, Smith S, Leonetti G, Morselli P: The use of drug concentration measurements in studies of the therapeutic response to propranolol. *Postgrad Med J* 1976; 52 (Suppl): 26-32.
21. McAllister RG Jr, Bourne DW, Tan TG, Erickson JL, Wachtel CC, Todd EP: Effects of hypothermia on propranolol kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 1-7.
22. Plachetka JR, Salomon NW, Copeland JG: Plasma propranolol before, during, and after cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 745-51.
23. Schwinn DA, Leone BJ, Spahn DR, Chesnut LC, Page SO, McRae RL, et al: Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass. Evidence for early uncoupling and late downregulation. *Circulation* 1991; 84: 2559-67.
24. Chello M, Mastroberroto P, De Amicis V, Pantaleo D, Ascione R, Spampinato N: Intermittent warm blood cardioplegia preserves myocardial beta-adrenergic receptor function. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 683-8.
25. Gerhardt MA, Booth JV, Chesnut LC, Funk BL, el-Moalem HE, Kwatra MM, et al: Acute myocardial beta-adrenergic receptor dysfunction after cardiopulmonary bypass in patients with cardiac valve disease. Duke Heart Center Perioperative Desensitization Group. *Circulation* 1998; 98(Suppl): 275-81.
26. Booth JV, Landolfo KP, Chesnut LC, Bennett-Guerrero E, Gerhardt MA, Atwell DM, et al: Acute depression of myocardial beta-adrenergic receptor signaling during cardiopulmonary bypass: impairment of the adenylyl cyclase moiety. Duke Heart Center Perioperative Desensitization Group. *Anesthesiology* 1998; 89: 602-11.
27. Jansen EW, Borst C, Lahpor JR, Grundeman PF, Eefting FD, Nierich A, et al: Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass using the octopus method: results in the first one hundred patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 60-7.
28. Mets B: Cardiac pharmacology. In: *Textbook of Cardiothoracic Anesthesiology*. Edited by Thys DM, Hillel Z, Schwartz AJ: New York, The McGraw-Hill Company. pp 416-9.
29. Smiley RM, Kwatra MM, Schwinn DA: New developments in cardiovascular adrenergic receptor pharmacology: molecular mechanisms and clinical relevance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 80-95.