

관상동맥우회술 환자의 마취유도시 Fentanyl과 Vecuronium 사용으로 발생하는 서맥에 대한 Atropine의 약물 효과

국립의료원 마취통증의학과, *연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

곽현정 · 이우경 · 박근모 · 곽영란*

= Abstract =

Effects of Preinduction Atropine on the Hemodynamic Response to Induction with Fentanyl and Vecuronium for Coronary Artery Bypass Grafting

Hyun Jeong Kwak, M.D., Woo Kyung Lee, M.D., Geun Mo Park, M.D., and Young Lan Kwak, M.D.*

Department of Anesthesiology, National Medical Center, Seoul, Korea,

*Department of Anesthesiology, Yonsei University

College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Induction of anesthesia with a high dose of fentanyl and vecuronium decreases the heart rate and blood pressure. This study was designed to evaluate the effect of preinduction atropine on these hemodynamic changes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Methods: Forty-one patients who underwent CABG were randomly divided into two groups. After insertion of a radial artery cannula and a Swan-Ganz catheter, normal saline 1 ml (control group, n = 20) or atropine 0.5 mg (atropine group, n = 21) was injected intravenously 1 min before the induction of anesthesia. Anesthesia was induced with a first dose of fentanyl (5-8 μ g/kg) and vecuronium (0.12 mg/kg) and a second dose of fentanyl (5-10 μ g/kg). The patient was then intubated. Hemodynamic variables were measured before the induction of anesthesia, 1 min after the administration of each drug during the induction of anesthesia and 5, 10, and 30 min after the intubation.

Results: There was no significant differences between the two groups in terms of demographic data except that the number of patients with diabetes mellitus was greater in the control group than in the atropine group. The number of patients treated for hypotension or bradycardia during the induction of anesthesia was greater in the control group than in the atropine group, but this was not statistically significant. Heart rates significantly decreased in the control group but were maintained in the atropine group without any significant tachycardia. Blood pressure significantly decreased in both groups.

논문접수일 : 2002년 11월 18일

책임저자 : 곽영란, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세의료원 마취통증학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-361-7224, Fax: 02-364-2951, E-mail: ylkwak@yonsei.ac.kr

이 논문은 2002년도 국립의료원 임상연구비 지원으로 이루어짐.

각각의 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 통계는 각 군 내에서의 시기별 측정치와 대조치 간의 차이는 반복측정에 의한 분산분석법을, 측정 시기별 군 간의 비교는 unpaired t-test를 이용하여 처리하였는데, 군간의 시기별 측정치의 대조치에 대한 비(Tx/T0; x는 각 정해진 시점)를 군 간 비교에 이용하였다. 과거력, 술 전 치료약제, 마취유도 중 저혈압 또는 서맥 때문에 phenyleprine이나 ephedrine을 투여 받은 빈도에 대한 비교는 카이제곱 검정을 이용하였으며, P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

대상환자의 나이, 성별, 술 전 치료약제는 두 군간에 유의한 차이가 없었으나, 과거력 상 당뇨병력을 가진 환자는 atropine군에서 유의하게 많았다. 술 전 심박출계수는 두 군 간에 유의한 차이가 없었고, 마취유도 중 저혈압과 서맥의 치료를 위해 사용한 약물 사용빈도에 있어서는 대조군에서의 ephedrine 사용 빈도가 atropine군에 비해 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

심박수와 평균 전신동맥압의 변화를 살펴보면, 대조군에서는 T2 시기부터 심박수와 평균동맥압이 대

조치에 비해 유의하게 감소함을 보였다. 다른 혈액학적 변수는 유의한 변화를 보이지 않았다. Atropine군에서는 T1 시기에 대조치에 비해 유의하게 심박수가 증가하였고 대조군과 비교하여서도 유의한 증가를 보였다. 이후 시기의 심박수는 대조군에서와 달리 대조치에 대한 의미 있는 변화가 없었으나, 대조군과도 의미있는 차이가 없었다. 평균 전신동맥압은 대조군과 마찬가지로 T2 시기 이후부터 대조치에 비해 유의하게 감소하였으며 두 군 간의 차이는 없었다(Table 2).

대조군에서 심장지수, 일회심박출지수, 전신혈관저항지수, 폐혈관저항지수의 유의한 변화는 없었고, T6와 T7 시기에 좌심실심박출량지수가 대조치에 비해 유의하게 감소하였다. Atropine군에서 T1 시기에 폐혈관저항지수가 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며, T6 시기에 전신혈관저항지수가 대조치에 비하여 감소하였다. T6, T7 시기에 대조군에서와 같이 좌심실심박출량지수가 대조치에 비해 유의하게 감소하였다(Table 3). Atropine군에서 atropine 0.5 mg 정주 이후에 빈맥(100회/분 이상)을 보이거나, 고혈압 또는 ST 분절의 변화 등의 심근허혈 징후를 나타낸 경우는 없었다.

Table 3. Changes of Calculated Hemodynamic Data

		T0	T1	T6	T7
CI	Control group	3.3 ± 1.2	3.4 ± 1.4	2.4 ± 1.2	2.5 ± 1.0
	Atropine group	3.0 ± 0.8	3.4 ± 1.0	3.1 ± 0.8	2.7 ± 0.8
SVI	Control group	50 ± 19	50 ± 18	42 ± 21	46 ± 19
	Atropine group	52 ± 12	50 ± 15	49 ± 10	44 ± 9
PVRI	Control group	165 ± 72	172 ± 89	251 ± 138	271 ± 111
	Atropine group	177 ± 90	169 ± 85 [†]	184 ± 108	240 ± 225
SVRI	Control group	2476 ± 887	2243 ± 783	2693 ± 1145	2395 ± 851
	Atropine group	2432 ± 613	2238 ± 572	1900 ± 462*	2250 ± 719
LVSWI	Control group	60 ± 21	59 ± 20	37 ± 19*	42 ± 19*
	Atropine group	57 ± 14	55 ± 17	44 ± 12*	40 ± 12*

Values are mean ± SD. T0: before the induction of anesthesia, T1: 1 min after the injection of atropine 0.5 mg or normal saline 1 ml, T6: 10 min after intubation, T7: 30 min after intubation. CI: cardiac index (L/min/m²), SVI: stroke volume index (ml/beat/m²), PVRI: pulmonary vascular resistance index (dyne · sec/cm⁵/m²), SVRI: systemic vascular resistance index (dyne · sec/cm⁵/m²), LVSWI: left ventricular stroke work index (g · m/m²). *P < 0.05 compared with T0, [†] P < 0.05 compared with control group.

고찰

Vecuronium 사용과 관련하여 발생하는 서맥의 발생기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지는 않다. 다만 이런 서맥은 vecuronium 자체의 약리 작용보다는 기계적으로 유도된 미주신경 자극(mechanically-induced vagal stimulation)이나 보상적인 교감신경유사작용이 없는 마취방법에서 더 호발한다는 여러 보고가 있었다.^{5,6)} 본 연구에서는 관상동맥질환 환자를 대상으로 fentanyl/vecuronium 마취유도시 서맥의 발생을 감소시키기 위해 항콜린제제인 atropine 0.5 mg을 사전 정주해 본 결과 심박수의 감소를 억제할 수 있었으나, 동반되는 저혈압의 발생을 감소시키고, 이의 치료를 위한 ephedrine이나 phenylephrine의 사용 빈도를 줄일 수는 없음을 알 수 있었다.

Fentanyl/vecuronium의 사용으로 유발되는 서맥에 항콜린제제가 가지는 효과에 대한 연구를 살펴보면, Cozantis 등은⁷⁾ 아편유사제/vecuronium을 사용하는 마취유도시에 항콜린제제를 사용하지 않는 경우에 서맥의 발생이 많음을 관찰하고 두 약제의 사용시에는 항상 항콜린제제의 사용을 고려해야 한다고 하였고, Coventry 등도⁸⁾ 개복수술을 받는 건강한 성인 환자에서 glycopyrrolate 0.005 mg/kg 또는 atropine 0.01 mg/kg을 사전 정주한 경우에는 서맥이 발생하지 않았으나, 생리식염수를 정주한 대조군에서는 18%에서 서맥이 발생하였다고 하였다. 그러나 Paulissian 등은⁹⁾ 22명의 관상동맥우회술을 시행받는 환자들을 대상으로 fentanyl/vecuronium 마취유도 전에 6µg/kg의 scopolamine을 근주하였으나 서맥 발생을 줄이는데 효과가 없었다고 보고하였다. 이렇게 항콜린제제의 효과가 연구에 따라 다르게 나타나는 첫번째 이유는 대상환자의 차이, 즉 환자가 수술 전 복용하는 약물과 이에 따른 교감신경 흥분도의 차이에서 비롯되는 것으로 생각된다. Yamaguchi 등도¹⁰⁾ 마취방법을 달리하여 환자의 자율신경 흥분도가 달라졌을 때 atropine이 나타내는 심장반응의 정도가 달랐다고 보고한 바 있다. 두 번째 이유는 각각의 항콜린제제가 가지는 중추신경계 효과나 심박수에 대한 효과로서 다르기 때문으로 생각된다. 일반적으로 scopolamine은 심박수에 대한 영향이 적고, glycopyrrolate는 중추신경계 효과가 없다고 알려져 있고,

atropine은 중추신경계 자극 효과도 있으며 심박수에 대한 영향도 큰 것으로 알려져 있다.¹¹⁾ Atropine은 경쟁적 무스카린 수용체에 길항제로 작용하여 심박수를 증가시키는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 고용량의 fentanyl은 미주신경에 작용하여 서맥을 유발하며, vecuronium은 pancuronium과 같은 미주신경 억제효과가 없어 fentanyl/vecuronium 마취시 서맥이 유발되기 때문에 본 연구에서 atropine의 사전정주는 대조군에서 관찰된 심박수의 감소를 억제하였으며 평균 심박수도 60회/분 이상으로 유지되었다. 그러나 몇몇 연구에서 서맥의 방지와 더불어 심장지수의 증가 또는 혈압 상승 효과가 동반되어 나타난다고 보고된 것에 비하여,^{10,13)} 마취유도 중에 나타나는 혈압저하에는 긍정적 영향을 미치지 못하였다. 평균 전신동맥압이 대조군과 마찬가지로 유의하게 감소하였고, 그 결과 저혈압 치료를 위한 phenylephrine의 사용 빈도가 대조군과 다르지 않았으며, ephedrine의 사용빈도 또한 atropine군에서 적었으나 통계학적으로 유의한 정도는 아니었다. Gautret와 Schmitt의 보고에¹⁴⁾ 따르면 fentanyl은 미주신경말단 뿐 만 아니라 뇌에서 직접 중추성 교감신경 활성화작용을 억제하여 심혈관계작용을 나타내며, 다량의 fentanyl 사용시에는 심장의 아편유사제 수용체(cardiac opiate receptor)에도 작용한다고 한다. 따라서 fentanyl에 의한 저혈압을 예방하기 위해서는 교감신경 흥분 작용이 있는 약제가 도움이 되며, 부교감신경계는 교감신경계에 비해 혈압의 변화에 미치는 영향이 미미하기 때문에 atropine의 부교감신경 억제 작용만으로는 고용량의 fentanyl에 의해 초래될 수 있는 저혈압을 예방할 수 없었던 것으로 생각된다. 본 연구의 결과에서 기관내 삽관 후 좌심실박출작업지수가 두 군 모두에서 의미있게 감소한 것도 fentanyl의 교감신경 억제 효과와 관련이 있는 것으로 생각된다. Ridley 등의¹⁵⁾ 연구에 따르면 건강한 성인을 대상으로 atropine의 용량-반응 곡선을 그렸을 때 vecuronium 0.01 mg/kg를 정주한 군과 정주하지 않은 군 사이에 차이가 없었다고 보고한 바 있어, 본 연구에서 근이완제로 사용된 vecuronium은 atropine으로 유발되는 심박수의 변화에는 영향을 주지 않은 것으로 생각된다.

본 연구와 대상환자 및 사용한 fentanyl 양의 차이가 있기는 하지만 일부 연구에서는 atropine을 사용한 경우에 환자의 심박수와 혈압의 감소가 없었다는

보고도 있었는데,^{10,13)} 특히 당뇨나 고혈압이 없는 환자를 대상으로 한 연구에서는 atropine 정주 이후에 유의한 정도의 수축기 혈압의 상승이 있었다고 보고하였다.¹⁰⁾ 본 연구에서 전체 대상환자의 83%가 고혈압으로 β -수용체차단제나 Ca^{2+} 통로차단제를 복용하고 있었고, 환자의 66%가 당뇨의 병력을 가지고 있었으며, 특히 atropine군에서 당뇨병력을 가진 환자가 대조군에 비해 유의하게 많았는데 이것이 atropine의 효과가 다른 연구결과에서와 다르게 나타나는데 영향을 미칠 수 있다고 생각된다. 당뇨의 합병증으로 나타나는 자율신경병증(autonomic neuropathy) 때문에 당뇨환자에서는 atropine이나 propranolol과 같은 약물에 대해 심박수의 변화가 적게 나타나기 때문이다.¹⁶⁾ 그러나 관상동맥질환을 가진 많은 환자들이 당뇨와 고혈압을 동반하고 있다는 점을 고려해 본다면 이런 환자에서 고용량의 fentanyl/midazolam/vecuronium으로 유발된 서맥과 저혈압 예방에 대해서는 좀 더 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

대부분의 임상연구에서 atropine을 0.01 mg/kg 사용하는데 비해서 본 연구에서는 atropine의 사전 정주 용량을 통상적으로 성인에서 사용되는 0.5 mg으로 고정하여 사용하였다. 이는 몇몇 연구에서^{8,17)} atropine 정주 후 심박수가 분당 100회 이상으로 증가한 환자들이 있었기 때문에 관상동맥우회술을 시행받는 환자에서는 심근허혈의 위험성이 있다고 생각되어 안정성을 경험한 통상용량을 사용하였다. 그러나 결과적으로는 체중을 감안할 때 다른 연구에서 사용된 용량과 큰 차이는 없다고 생각된다. 또한 본 연구에서는 마취유도 중 저혈압이나 서맥의 치료를 위해 약제를 사용하였으며, 이로 인해 atropine의 작용을 정확히 판단하기는 어렵다는 문제가 있다. 그러나 두 군 간에 치료를 받은 환자수가 차이가 없었으며, 이러한 치료에도 불구하고 두 군 모두에서 혈압이 감소하였던 바 결과를 해석하는데는 큰 영향을 미치지 않은 것으로 본다. 마지막으로 이중맹검법으로 연구를 고안하였으나 atropine 정주 후 심박수의 변화가 확인하여 이중맹검 시험이 되지 못했다는 문제가 있었다.

결론적으로 관상동맥우회술을 시행받는 환자의 마취유도에서 atropine 0.5 mg의 사전 정주는 고용량의 fentanyl/midazolam/vecuronium으로 마취유도시 유발되는 심박수 감소를 줄일 수 있었으나, 저혈압의 발생

이나 치료빈도는 감소시키지 못했다. 따라서 이러한 약제 조합을 사용하여 마취유도시에는 atropine 전처치만으로는 저혈압과 서맥의 발생을 완전히 예방할 수 없는 바 지속적인 혈역학적 감시와 승압제 준비 등의 세심한 마취관리가 필요하다고 본다.

참 고 문 헌

- Schmeling WT, Kampine JP, Warltier DC: Negative chronotropic actions of sufentanil and vecuronium in chronically instrumented dogs pretreated with propranolol and/or diltiazem. *Anesth Analg* 1989; 69: 4-14.
- Egan TD, Block-Utne JG: Asystole after anesthesia induction with fentanyl, propofol, and succinylcholine sequence. *Anesth Analg* 1991; 73: 818-20.
- Peter LB, Talmage DE, Theodore HS: Intravenous opioid anesthetics. In: *Anesthesia*. 5th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000, pp 298-300.
- 곽영란: 관상동맥질환 및 판막질환에서 O₂-midazolam-fentanyl 마취유도시 vecuronium, pancuronium, 그리고 rocuronium의 혈역학적 효과(박사). 아산(충남): 순천향대학교, 2002.
- Starr NJ, Sethna DH, Estafanous FG: Bradycardia and asystole following the rapid administration of sufentanil with vecuronium. *Anesthesiology* 1986; 64: 521-3.
- May JR: Vecuronium and bradycardia. *Anaesthesia* 1985; 40: 710.
- Cozantis DA, Pouttu J, Rosenberg PH: Bradycardia associated with vecuronium. A comparative study with pancuronium with and without glycopyrronium. *Anaesthesia* 1987; 42: 192-4.
- Coventry DM, McMenemin I, Lawrie S: Bradycardia during intra-abdominal surgery. Modification by preoperative anticholinergic agents. *Anaesthesia* 1987; 42: 835-9.
- Paulissian R, Mahdi M, Joseph N, Salem MR, Pavlovich B, Crystal GJ: Hemodynamic responses to pancuronium and vecuronium during high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 120-5.
- Yamaguchi H, Dohi S, Sato S, Naito H: Heart rate response to atropine in humans anaesthetized with five different techniques. *Can J Anaesth* 1988; 35: 451-6.
- Moss J, Renz CL: The autonomic nervous system. In: *Anesthesia*. 5th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia,

- Churchill Livingstone. 2000, pp 564-6.
12. Brown JH, Taylor P: Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE: International edition, McGraw-Hill. 1996, pp 149-52.
 13. Schieber RA, Stiller RL, Cook DR: Cardiovascular and pharmacodynamic effects of high-dose fentanyl in newborn piglets. *Anesthesiology* 1985; 63: 166-71.
 14. Gautret B, Schmitt H: Multiple sites for the cardiovascular actions of fentanyl in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1895; 7: 649-52.
 15. Ridley S, Gaylard DG, Lim M: Effect of vecuronium on atropine-induced changes in heart rate. *Anaesthesia* 1989; 44: 216-8.
 16. Tsueda K, Huang KC, Dumond SW, Wieman TJ, Thomas MH, Heine MF: Cardiac sympathetic tone in anaesthetized diabetics. *Can J Anaesth* 1991; 38: 20-3.
 17. Mirakhur RK, Jones CJ, Dundee JW: Effects of intravenous administration of glycopyrrolate and atropine in anaesthetised patients. *Anaesthesia* 1981; 36: 277-81.
-