

관상동맥우회술 후 고혈압 조절을 위한 Nicardipine과 Sodium Nitroprusside의 효과 비교

연세대학교 의과대학 마취과학교실

오영준 · 박영란 · 방서욱 · 이종화 · 조혁래 · 홍용우

= Abstract =

The Comparison of Nicardipine and Sodium Nitroprusside on Postoperative Hypertension after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Young Jun Oh, M.D., Young Lan Kwak, M.D., Sou Ouk Bang, M.D.
Jong Hwa Lee, M.D., Hyuk Rae Jo, M.D., and Yong Woo Hong, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Hypertension following coronary artery bypass graft surgery (CABG) occurs frequently. Pharmacologic therapy of postoperative hypertension has often been treated with sodium nitroprusside (SNP). Nicardipine which is a dihydropyridine calcium-channel blocker, has little or no direct negative effects on cardiac contractility. Thus, we have compared the effects on hemodynamics between nicardipine and SNP after a CABG.

Methods: After a CABG, when systolic blood pressure (SBP) was elevated above 140 mmHg, patients were randomized to receive either nicardipine (N-group, n = 26) or SNP (S-group, n = 21) at an initial rate of 2µg/kg/min until the SBP was lowered to 120-130 mmHg (target blood pressure, TBP) for 10 minutes. If the TBP was not achieved, the infusion rates of both drugs were increased by 1µg/kg/min every 10 minutes. If SBP was lowered below 100 mmHg, phenylephrine was infused. Hemodynamic measurements were obtained just before (T1) and at 10 min (T2), 60 min (T3) and 24 h (T4) after the infusion of nicardipine or SNP. Infusion time, total doses, creatine phosphokinase (CK)-MB, plasma catecholamine and the use of phenylephrine were compared between groups.

Results: The SBP and systemic vascular resistance were significantly decreased in both groups. The cardiac index and stroke volume index were significantly increased at T3 in both groups but they were significantly increased only in the N-group at T2. The infusion time and the total doses of both drugs were significantly less in the N-group than the S-group. There were no significant differences in CK-MB, plasma catecholamine and the use of phenylephrine between groups.

Conclusions: It has been suggested that the infusion of nicardipine is as effective as the infusion of SNP for the control of postoperative hypertension and the increase of cardiac output after a CABG. However, immediately after the drug infusion, nicardipine was superior to SNP in maintaining left ventricular performance. (*Korean J Anesthesiol* 2002; 42: 500~507)

Key Words: Coronary artery disease; hypertension; nicardipine; nitroprusside.

논문접수일 : 2002년 1월 9일

책임저자 : 홍용우, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세의료원 마취과학교실, 우편번호: 120-752

Fax: 02-364-2951, E-mail: ywhong@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2001년도 연세대학교 의과대학 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

관상동맥우회술 후 발생하는 고혈압의 발생빈도는 30-70% 정도이며 대부분이 술 후 6시간 내에 발생한다.^{1,2)} 그 원인으로는 혈중 카테콜라민의 증가, renin-angiotensin계의 활성화, 심장 및 기타 동맥들의 신경반사 증가 및 체온감소 등이며,^{3,4)} 이것들은 결과적으로 전신혈관저항을 증가시키고 좌심실의 기능저하, 술 후 출혈, 부정맥, 뇌내출혈 및 심근경색 등을 초래한다.^{5,6)} 그러므로 관상동맥우회술 후 초기의 혈압상승은 혈관확장제 투여 등의 신속한 치료를 요하는데 그 중에서도 sodium nitroprusside (SNP)는 작용발현시간이 빠르고 반감기가 짧고 쉽게 조절이 가능하기 때문에 일반적으로 많이 사용되어 왔다.⁷⁻⁹⁾ 하지만 SNP는 단시간 사용의 장점은 있지만 장기간 투여 시 시안화물 중독이 나타날 수 있을 뿐 아니라 심장의 전부하를 감소시키며 반사성빈맥, coronary steal에 의한 심근허혈 발생 등의 위험을 초래할 수 있다.^{10,11)}

Nicardipine은 선택적 동맥혈관확장제인 dihydropyridine계의 칼슘통로길항제로써 빛에 안정되고 수용성이며^{12,13)} 전신동맥 혈관저항뿐만 아니라 관상동맥 혈관저항도 감소시키고 관상동맥혈류를 증가시키는데¹⁴⁾ 이러한 효과는 전신혈관저항의 감소보다 더 크다고 한다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 또한 심장에 대한 직접적인 음성변력 작용 및 방실전도장애를 거의 초래하지 않는 것으로 알려져 있으며 심박출량 및 박출계수를 증가시킨다고 한다.¹⁸⁾

이에 본 연구는 관상동맥우회술 후 중환자실에서 발생한 고혈압의 치료를 위해 nicardipine과 SNP를 지속정주한 후 두 약물의 유용성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

관상동맥우회술을 시행 받은 후 중환자실에서 6시간 내에 수축기혈압이 150 mmHg 이상으로 상승한 환자 중 술 전에 신장이나 신경계에 이상이 있거나 심박출계수가 40% 미만인 환자, 술 중에 혈압상승으로 인해 혈관확장제 등을 투여 받거나 술 후에 출혈과다로 인해 재수술을 시행한 경우를 제외한 환

자 47명을 대상으로 하였고, 술 전에 본 연구에 대해서 모든 환자에게 충분히 설명을 하고 동의서를 얻은 후 본 연구를 시행하였다. 모든 환자는 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.05 mg/kg를 근주 받았으며 digoxin 및 이뇨제를 제외한 모든 심장약은 평상시대로 투여 받았다. 수술실 도착 후 요골동맥을 천자하여 지속적으로 혈압을 감시하였으며 우측 내경정맥을 통해 폐동맥카테테르(Swan-Ganz®, Baxter Healthcare Co., USA)를 삽입한 후 감시장치(HP/M1165A®, Hewlett Packard, USA)에 연결하여 폐동맥압, 중심정맥압 및 심장지수 등을 측정하였다. 심장지수는 온도회석법을 이용하여 3번 반복측정 후 평균하여 각각의 측정치가 10%의 범주를 벗어나는 경우는 제외하였다. 심전도는 5개의 lead를 붙여 lead I, II, III, aVF, aVL, aVR, V₅를 볼 수 있도록 하였으며 lead II 및 V₅를 지속적으로 감시하였다. 마취유도는 midazolam 2.5 mg, fentanyl 15-30µg/kg, pancuronium 혹은 vecuronium 8 mg 정주로 하고, 마취유지는 fentanyl (5-15µg/kg/h) 및 isoflurane (0.5-1.0 vol%)으로 하였다. 동맥혈내 이산화탄소분압이 30-35 mmHg내에서 유지되도록 환기하였으며 마취유도 후부터 isosorbide dinitrate를 0.5-1.5µg/kg/min으로 지속정주 하였다. 관상혈관이식 종료 후 심박동수가 분당 65회 이하인 경우 심박조율기를 사용하여 심박동수를 분당 70-80회로 조절하였고 심장지수가 2.5 L/min/m² 이하이거나 경식도 심장초음파상술 전보다 심근의 수축력이 저하된 경우에는 dobutamine을 투여하였다. 수술종료 후에는 환자를 중환자실로 이송하였다.

중환자실 도착 후 6시간 내에 수축기혈압이 150 mmHg이상으로 상승한 환자들을 임의로 두 군으로 나누어 nicardipine (Perdipine®, 동아제약, 한국) (N-군, 26명)과 SNP (Nitropress®, Abbott, USA) (S-군, 21명)를 10분 동안 각각 2µg/kg/min으로 지속정주 하였다. 목표혈압은 두 군 모두 수축기혈압 120-140 mmHg로 하였으며 이 보다 높을 경우 매 10분마다 각각 1µg/kg/min씩 증가시켰다. 목표혈압에 도달할 경우 투여량을 각각 1µg/kg/min으로 감소시켰으며 수축기혈압이 120 mmHg 이하이거나 목표혈압내에서 투여량을 감소시켜도 더 이상 혈압이 상승하지 않은 경우에는 약 투여를 중지하였고, 수축기혈압이 100 mmHg 이하로 감소한 경우에는 phenyleph-

rine을 투여하였다. 수축기혈압, 심박동수, 평균폐동맥압, 중심정맥압, 폐모세혈관쇄기압, 심장지수, 심박출량지수, 좌심실박출작업지수, 전신혈관저항지수 및 폐혈관저항지수를 약 투여 직전, 약 투여 10분, 60분 및 24시간 후에 측정하였다. 출혈 및 소변량과 수액투여량, 통증조절을 위해 정주한 morphine 투여량을 약 투여 60분 후와 24시간 후에 측정하였고 직장온도도 약 투여 직전, 투여 60분 후와 24시간 후에 측정하였다. 또한 약의 투여용량과 투여시간도 측정하였으며 phenylephrine의 투여 여부도 측정하였다. 심근허혈에 대한 효과를 비교해 보기 위해 CK-MB치를 약 투여직전과 투여 24시간 후에 측정하였으며 그밖에 혈중 카테콜라민치를 약 투여직전과 투여 60분 후에 측정하였다.

통계적인 분석은 SPSS (version 10.0)통계 프로그램을 이용하였고 모든 측정치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 두 군간의 체외순환의 사용, 과거력상 심근경색의 발생 및 술 중 dobutamine의 사용 비교는 Chi-square test로, 두 군내에서의 시간대별 혈역학지수의 변화는 repeated measures of ANOVA로, 두 군간의 비교는 unpaired t-test로, 두 군간의 phenylephrine의 사용 여부는 Fisher's exact test로 통계 분석하였으며 P값이 0.05 미만인 경우에 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

환자의 연령, 성별, 체표면적은 두 군간에 차이가 없었다. 또한 과거력상 심근경색의 발생, 술 전의 약물치료 및 마취유도 후의 심장지수, 술 중 dobutamine의 투여, 수축기혈압, 심박동수 및 이식혈관 수

는 두 군간에 유의한 차이가 없었으며 체외순환의 사용 역시 N-군이 16명, S-군이 12명으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

중환자실에서 약 투여 60분과 24시간내의 출혈량, 소변량 및 수액투여량은 두 군간에 유의한 차이가 없었고 통증치료를 위해 정주한 morphine 투여량 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 약 투여직전, 투여 60분 후, 투여 24시간 후의 직장온도는 N-군이 각각 $36.1 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$, $36.4 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$, $37.0 \pm$

Table 1. Demographic Data

	Nicardipine group (N = 26)	SNP group (N = 21)
Age (yr)	59.2 \pm 6.8	59.8 \pm 11.5
Sex (m/f)	21/5	13/8
BSA (m ²)	1.72 \pm 0.18	1.69 \pm 0.15
Prior MI history (No)	11	8
Preop. medication (No)		
β -blocker	19	13
Ca ²⁺ channel blocker	15	14
ACE inhibitor	15	14
Nitrate	21	20
Postinduction hemodynamics		
CI (L/min/m ²)	2.82 \pm 0.50	2.63 \pm 0.49
SBP (mmHg)	120.9 \pm 17.8	124.4 \pm 22.0
HR (beat/min)	63.4 \pm 8.0	62.4 \pm 11.2
CPB (on/off)	16/10	12/9
Dobutamine infusion (No)	5	6
Grafted vessels (No)	3.0 \pm 0.7	2.7 \pm 0.8

All values are expressed as mean \pm SD. BSA: body surface area, CI: cardiac index, SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate, CPB: cardiopulmonary bypass.

Table 2. Input/Output of Volume and Doses of Morphine

	Nicardipine group (n = 26)		SNP group (n = 21)	
	60 min	24 h	60 min	24 h
Bleeding (ml)	186.4 \pm 147.8	894.8 \pm 443.7	102.9 \pm 72.8	684.2 \pm 248.5
Urine output (ml)	525.4 \pm 346.4	2677.7 \pm 921.6	412.2 \pm 155.1	2689.2 \pm 635.3
Fluid input (ml)	541.0 \pm 224.0	4020.6 \pm 939.3	478.3 \pm 242.3	3693.2 \pm 769.3
Morphine (mg)	7.3 \pm 5.3	17.5 \pm 11.1	10.8 \pm 8.2	17.1 \pm 14.1

All values are expressed as mean \pm SD.

0.3°C였고 S-군이 각각 36.2 ± 0.7°C, 36.5 ± 0.6°C, 37.2 ± 0.6°C로서 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

혈역학 지수의 결과는 Table 3과 같다. 수축기혈압은 두 군 모두에서 약물투여 10분, 60분, 24시간 후에 약 투여직전보다 유의하게 감소하였으며 두 군간에는 유의한 차이가 없었다. 심박동수는 두 군 모두에서 약물투여 전에 비해 매 시기마다 유의한 차이가 없었으며 두 군간에도 유의한 차이가 없었다. 평균폐동맥압은 N-군에서는 nicardipine 투여 24시간 후에만 투여직전보다 유의하게 감소한데 반해 S-군에서는 SNP 투여 10분 후에 유의하게 감소하였으며(P = 0.000), 투여 10분 후와 60분 후 N-군보다 유의하게 낮았다(P = 0.001, P = 0.004). 중심정맥압 및 폐모세혈관쇄기압도 S-군에서만 투여 10분 후 유의하게 감소하였다(P = 0.01, P = 0.003). 심장지수는 N-군에서는 투여 10분 후와 60분 후에 유의하게 증가하였지만(P = 0.000, P = 0.000), S-군에서는 SNP 투여 60분 후에서만 투여직전보다 유의하게 증가하였으며(P = 0.001), 두 군간 비교에서는 네 시기 모두에서 N-군의 심장지수가 S-군보다 유의하게 높았다. 심박출량지수 역시 심장지수와 마찬가지로 N-군에서는 투여 10분 후와 60분 후 유의하게 증가하였지만(P = 0.001, P = 0.005), S-군에서는 SNP 투여 60분 후에서만 유의하게 증가하였으며(P = 0.03), 두 군간 비교에서는 약물투여직전, 10분 후 및 60분 후에 N-군이 S-군보다 유의하게 높았다. 좌심실박출작업지수는 N-군에서 nicardipine 투여 24시간 후에 투여직전보다 유의하게 감소하였고(P = 0.046), S-군에서는 SNP 투여 10분 후 및 24시간 후에 투여직전보다 유의하게 감소하였다(P = 0.002, P = 0.006). 전신혈관저항은 N-군과 S-군 모두에서 투여 10분 후와 60분 후 유의하게 감소하였으며, 두 군간 비교에서는 약물투여직전, 10분 후 및 60분 후에 N-군이 S-군보다 유의하게 낮았다. 폐혈관저항은 S-군에서 투여 60분 후 유의하게 감소하였으며(P = 0.001) 이는 N-군보다도 유의하게 낮은 수치였다.

약물의 투여시간은 N-군이 183.4 ± 150.2분, S-군이 553.8 ± 456.7분으로 두 군간에 유의한 차이를 보였으며(P = 0.000), 총 투여량 역시 N-군이 25028.4 ± 21206.1µg, S-군이 55253.0 ± 58456.7µg으로 두 군간에 유의한 차이를 보였다(P = 0.023). 혈압감소로 인한 phenylephrine의 투여는 N-군에서 6명, SNP-

Table 3. Hemodynamic Data

	Nicardipine group (n = 26)				SNP group (n = 21)			
	Baseline	10 min	60 min	24 h	Baseline	10 min	60 min	24 h
SBP (mmHg)	164.3 ± 13.1	147.4 ± 23.6†	132.7 ± 10.1†	127.2 ± 14.3†	161.2 ± 16.9	136.3 ± 19.1†	138.1 ± 12.7†	128.7 ± 13.5†
HR (beat/min)	83.9 ± 16.9	84.1 ± 12.6	87.1 ± 15.8	80.0 ± 10.0	83.7 ± 10.3	83.6 ± 12.8	88.1 ± 14.5	85.0 ± 13.7
MPAP (mmHg)	21.3 ± 4.6	21.0 ± 4.8*	21.4 ± 3.3*	17.6 ± 3.8†	19.2 ± 4.7	16.5 ± 4.0†	18.4 ± 3.6	18.1 ± 4.5
CVP (mmHg)	7.8 ± 3.9	7.8 ± 3.3	7.6 ± 2.8	8.3 ± 4.5	8.7 ± 3.1	7.4 ± 2.7†	8.7 ± 2.7	7.7 ± 2.9
PCWP (mmHg)	12.4 ± 4.2	11.2 ± 4.2	11.3 ± 3.9	11.4 ± 4.0	11.9 ± 3.4	10.0 ± 3.2†	11.7 ± 2.3	10.5 ± 3.4
CI (L/min/m ²)	3.87 ± 1.22*	4.37 ± 1.33*†	4.68 ± 1.64*†	3.59 ± 0.93*	2.97 ± 0.97	2.98 ± 0.84	3.78 ± 1.22†	2.81 ± 0.71
SVI (ml/beat/m ²)	47.0 ± 15.5*	52.9 ± 13.3*†	54.1 ± 14.1*†	45.5 ± 16.4	36.5 ± 9.7	36.8 ± 8.6	44.3 ± 15.5†	37.4 ± 13.9
LVSWI (g · m/m ²)	58.6 ± 17.3*	58.9 ± 20.2*	54.3 ± 14.0	43.9 ± 12.9*	46.0 ± 12.8	39.8 ± 11.8†	45.5 ± 16.4	34.6 ± 7.6†
SVR (dyne · s/cm ⁵)	1314.2 ± 488.8*	1004.5 ± 308.8*†	876.4 ± 295.7*†	1163.8 ± 371.5	1604.4 ± 428.2	1327.9 ± 310.2†	1087.9 ± 312.7†	1420.1 ± 437.0
PVR (dyne · s/cm ⁵)	133.0 ± 79.0	109.6 ± 47.3	111.6 ± 50.0*	93.2 ± 40.0	116.2 ± 58.3	99.5 ± 42.0	82.9 ± 36.2†	128.9 ± 53.0

All values are expressed as mean ± SD. Baseline: just before drug administration, SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate, MPAP: mean pulmonary arterial pressure, CVP: central venous pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, CI: cardiac index, SVI: stroke volume index, LVSWI: left ventricular stroke work index, SVR: systemic vascular resistance, PVR: pulmonary vascular resistance. *: P < 0.05 compared with the value of SNP group, †: P < 0.05 compared with the value of baseline.

Table 4. Plasma Catecholamine Concentration

	Nicardipine group (n = 26)		SNP group (n = 21)	
	Baseline	60 min	Baseline	60 min
Epinephrine (pg/ml)	253.5 ± 357.2	563.8 ± 869.9*	305.3 ± 246.9	653.7 ± 555.2*
Norepinephrine (pg/ml)	294.2 ± 330.4	671.8 ± 816.3*	328.2 ± 234.2	623.5 ± 487.5*

All values are expressed as mean ± SD. *: P < 0.05 compared with the value of baseline.

군에서 1명이었으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다(P = 0.08). CK-MB치는 N-군 및 S-군이 투여직전 각각 21.5 ± 19.0 IU/L와 22.3 ± 13.9 IU/L에서 투여 24시간 후에는 각각 24.7 ± 26.6 IU/L와 18.2 ± 18.9 IU/L로 측정되어 유의한 변화가 없었으며 두 군간에도 유의한 차이가 없었다. 혈중 에피네프린과 노어에피네프린치는 N-군과 S-군 모두 투여 60분 후 투여 직전보다 유의하게 증가하였으며(P = 0.027, P = 0.004) 두 군간에는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

본 연구에서는 두 약제의 지속정주 시작 10분 후부터 N-군에서는 심장지수 및 심박출량지수가 유의하게 증가된 반면 S-군에서는 변화가 없었으며 목표혈압을 유지하는데 필요한 약물의 정주시간 및 총투여용량이 N-군에서 유의하게 낮았던 것으로 미루어 관상동맥우회술 후의 혈압상승 억제에 nicardipine의 지속정주가 SNP의 지속정주보다 더 효과적이었음을 알 수 있었으며, 두 군 모두에서 전신혈관저항의 감소가 혈압상승 억제를 유발하였다고 생각된다. 투여 10분 후에 나타난 심장지수 변화의 차이는 S-군에서 중심정맥압 및 폐모세혈관쇄기압이 SNP 투여전보다 유의하게 감소된 것으로 미루어 볼 때 전부하의 감소가 후부하 감소의 효과를 상쇄시킨 때문으로 생각된다. 그에 반해 N-군에서는 중심정맥압 및 폐모세혈관쇄기압의 변화가 없었는데 nicardipine이 여타의 칼슘통로 차단제와는 달리 음성변력 작용이 미미할 뿐만 아니라 동맥혈관만을 선택적으로 확장시켜 전부하의 감소 없이 후부하만 감소시킴으로써 심박출량을 증가시켰다고 볼 수 있으며 이는 David 등의¹⁸⁾ 연구결과와 일치하였다. 한편 투약 60분 후에는 두 군 모두 심장지수가 유의하게 증가하

였는데 이는 술 후에 심박동수가 분당 65회 이하인 경우에 심박조율기로 심박동수를 분당 70-80회 정도로 조절하였을 뿐 아니라, 대상환자 중 상당수가 술 전에 β-차단제를 비롯한 내과적 처치를 적절히 받아 술 후 빈맥이 거의 발생하지 않아 두 군 모두에서 심박동수의 특별한 변화가 없었음을 고려할 때, nicardipine과 SNP 모두가 심박출량지수를 유의하게 증가시킨 결과 심장지수가 증가한 것으로 볼 수 있다. 또한 두 군 모두에서 전신혈관저항은 감소하는 추세였으나 더 이상의 전부하 감소는 없었던 것으로 볼 때 후부하의 감소가 심장지수 및 심박출량지수를 증가시켰다고 생각된다. 특히 본 연구에서는 술 후 혈압의 변동에 영향을 미칠 수 있는 인자들, 즉 체외순환의 사용, 체온 및 술 후의 진통제 사용량 및 수액 투여량 등이 두 군간에 유의한 차이가 없었고 혈중 카테콜라민치 역시 두 군 모두 약 투여 전에 비해 지속정주 60분 후에 유의하게 증가하였지만 두 군간에 의미 있는 차이는 없었음을 고려할 때, 본 연구의 혈액학적 결과들은 전적으로 nicardipine과 SNP의 약리학적 작용에 의한 것이라고 할 수 있겠다.

한편 본 연구에서는 nicardipine과 SNP의 심근허혈에 대한 효과를 술 후 CK-MB치를 통해 비교하여 보았는데 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 이와는 달리 van Wezel 등은¹⁹⁾ 심전도를 이용하여 관상동맥우회술 중 심근허혈의 발생을 비교하였는데 nicardipine을 투여한 경우에는 10%이었던 반면 SNP를 투여한 경우에는 24%로써, 전자가 후자보다 심근허혈의 예방에 더 효과적이라고 하였다.

Nicardipine의 투여방법에는 경구투여 외에 일시정주방법이 있는데, 일반적으로 0.5-20.0 mg의 투여로 혈액학적 변화를 예상할 수 있으며¹³⁾ 0.125 mg 정도의 소량 정주로도 효과적인 혈압감소를 초래할 수

있다고 하였다.²⁰⁾ Silke 등은²¹⁾ 1.25, 2.5, 5.0 mg과 같이 순차적으로 2배씩 용량을 늘리는 방법을 사용하였는데 혈압감소와 투여용량은 직선적인 상관관계가 있다고 하였고, 심근허혈이 있는 경우에 5.0-10.0 mg의 일시정주로 혈압을 평균 16-36% 정도 감소시킬 수 있다고 하였다. 그 외의 방법으로는 Lambert 등이나¹⁴⁾ David 등의¹⁸⁾ 연구처럼 소량의 nifedipine을 일시정주하여 목표혈압에 도달시킨 후 유지용량을 지속정주하는 방법을 쓰기도 한다. 그 밖에 Harpen 등이나²²⁾ van Wezel 등처럼¹⁹⁾ 처음부터 1-5 µg/kg/min의 nifedipine을 지속정주 후 목표혈압에 도달하면 유지용량으로 지속정주하는 방법이 있다. 본 연구에서는 혈압상승 직후부터 nifedipine과 SNP를 최초 10분 동안 각각 2µg/kg/min으로 지속정주하였는데, N-군에서 투여 10분 후에만 목표혈압보다 약간 높았던 것으로 볼 때 본 저자의 투여 방법이 관상동맥우회술 후의 고혈압 조절에 적절하였다고 생각된다. 그러나 본 실험에서는 수축기혈압이 100 mmHg 이하로 감소하여 phenylephrine을 투여 받은 환자가 N-군에서는 6명, S-군에서는 1명으로 비록 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 nifedipine을 지속정주 할 경우에는 일시정주 시 보다 작용시간이 훨씬 길어지기 때문에 혈압이 일정 수준 이하로 감소할 경우 투여용량을 주의해서 미리 감소시킬 필요가 있다고 하겠다. Bernald 등은²³⁾ 척추측만증으로 수술 받는 환자들을 대상으로 nifedipine을 수 시간 이상 지속정주하면서 유도저혈압을 시행하였는데, nifedipine은 SNP와는 달리 투여를 정지한 후 혈중농도가 현저히 감소했음에도 불구하고 평균 43분 동안 저혈압으로 유지되었다고 하였다. 한편 David 등은¹⁸⁾ 관상동맥우회술 후의 고혈압 조절을 위해 두 약물을 지속정주 한 후 약물의 용량조절 횟수를 비교하였는데 nifedipine을 투여한 경우에는 평균 1.1회, SNP를 투여한 경우에는 평균 2.7회로써 전자가 혈압 조절에 더 편리하다고 하였으며, 이는 Herpen 등의²²⁾ 연구결과와 일치하였다.

두 군의 평균 약물투여시간은 N-군이 183분, S-군이 553분으로 S-군에서 유의하게 길었다. Nifedipine은 정주 시 광범위한 간대사를 거치고 빠른 분포와 빠른 반감기를 나타내는데,²⁴⁾ Cheung 등은²⁰⁾ 0.125-7.0 mg의 nifedipine을 일시정주 한 후에 혈중 최고농도 도달시간은 투여 1분 후였고 혈압이 최대로 감

소하는 시기는 투여 2.5분 후, 작용시간은 평균 24분이었으며, 용량과 혈중농도는 혈압감소와 비례한다고 하였다. 이는 0.5-2.0 mg의 nifedipine을 일시정주한 후 평균 작용발현시간 2.5분, 평균 작용지속시간은 19분이었다고 밝힌 Kishi 등의²⁵⁾ 연구결과와 거의 일치하였다. 이에 반해 nifedipine을 지속정주 할 경우 Cook 등은²⁶⁾ 일시정주 시보다 약효발현이 더 늦어지고 작용지속시간도 더 길어진다고 하였는데, 이는 nifedipine의 분포반감기가 17분이고 최종 소실반감기가 12시간 정도 되기 때문이라고 하였으며, 일시정주 시에는 이구획(two compartment) 모형으로, 수 시간 이상 지속정주 할 경우에는 삼구획(three compartment) 모형으로 설명할 수 있다고 하였다.¹³⁾ 한편 본 연구에서 투여된 SNP의 총량은 평균 55253 µg으로 S-군의 평균 체중 64 kg으로 계산하면 약 0.86 mg/kg이 투여되었는데, 일반적으로 SNP를 3-4 시간 내에 1.5 mg/kg 이상 투여 받을 경우 시안화물 중독을 초래할 수 있다고 하지만²⁷⁾ 본 연구에서는 3명의 환자가 1.5 mg/kg 이상의 SNP를 투여 받기는 하였으나 투여시간은 10시간 이상이였다.

본 연구의 문제점으로서 첫 번째로는 약 투여 전 심장지수, 심박출량지수, 좌심실박출작업지수가 N-군이 S-군보다 유의하게 높았던 부분이 지적될 수 있겠는데, 이는 대상 환자들을 두 군으로 무작위로 분류한 결과이며 시간에 따른 혈액학적 변화가 각 군 내에서 의미 있는 차이가 있었던 것으로 미루어 결과에 큰 영향을 미칠 수 있는 사항은 아니라고 생각한다. 두 번째로는 N-군 및 S-군의 평균 약 투여시간이 각각 3시간과 9시간 내외로 크게 차이가 나서 투약시작 24시간 후의 혈액학 지수는 두 약물의 효과를 충분히 반영하지 못했을 것으로 보여지며 따라서 혈액학 변수의 측정 시간 설정을 좀 더 짧은 시간 간격으로 하는 것이 필요했던 것으로 생각된다. 세 번째로는 연구대상을 심폐바이패스의 시행 유무와 상관없이 선정된 부분인데, 결과에 언급하지는 않았으나 두 군간에 심폐바이패스를 시행 받은 환자의 빈도가 유의한 차이가 없었고, 두 군내에서 심폐바이패스를 시행 받은 환자 군과 받지 않은 환자 군 사이에 매 시기별로 유의한 혈액학적 차이가 없었던 것으로 미루어 볼 때 심폐바이패스의 시행 유무가 술 후 SNP와 nifedipine에 대한 반응정도에 영향을 미치지 않는다고 보여진다.

결론적으로 관상동맥우회술 후 발생하는 혈압상승을 억제하기 위하여 nicardipine과 SNP을 지속정주한 결과 두 약제 모두 혈압상승을 억제하고 심박출량지수 및 심장지수를 유의하게 증가시켰으나, nicardipine군에서만 투여직후부터 심장지수의 유의한 증가가 나타났고, 목표혈압을 유지하는데 소요된 약물의 정주시간과 총투여량 역시 nicardipine 군에서 현저히 작았던 것으로 볼 때 관상동맥우회술 후의 갑작스런 혈압상승 시에는 nicardipine의 지속정주가 SNP의 지속정주보다 더 효과적인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Estafanous FG, Tarazi RC, Viljoen JF, el-Tawil MY: Systemic hypertension following myocardial revascularization. *Am Heart J* 1973; 85: 732-8.
2. Davis M, Feneck RO: Hypertension after coronary revascularization. *Cardiovasc Med* 1987; 6: 45-8.
3. Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR, James TN: Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
4. Roberts AJ, Niarchos AP, Subramanian VA, Abel RM, Herman SD, Sealey JE, et al: Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. Predisposing factors, hemodynamic characteristics, humoral profile, and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 846-59.
5. Stinson EB, Holloway EL, Derby GC, Copeland JG, Oyer PE, Beuhler DL, et al: Control of myocardial performance early after open-heart operations by vasodilator treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 523-30.
6. Roy WL, Edelist G, Gilbert B: Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease. *Anesthesiology* 1979; 51: 393-7.
7. Fremes SE, Weisel RD, Baird RJ, Mickleborough LL, Burns RJ, Teasdale SJ, et al: Effects of postoperative hypertension and its treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 47-56.
8. Hess W, Schulte-Sasse U, Tarnow J: Nifedipine versus nitroprusside for controlling hypertensive episodes during coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 1984; 5: 140-5.
9. Harold JG, Bateman TM, Czer LS, Chaux A, Matloff JM, Gray RJ: Mitral valve replacement early after myocardial infarction: attendant high risk of left ventricular rupture. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 277-82.
10. Mann T, Cohn PF, Holman LB, Green LH, Markis JE, Phillips DA: Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. Results in 25 patients and comparison with nitroglycerin. *Circulation* 1978; 57: 732-8.
11. Becker LC: Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 1978; 57: 1103-10.
12. Sorkin EM, Clissold SP: Nicardipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1987; 33: 296-345.
13. Turlapaty P, Vary R, Kaplan JA: Nicardipine, a new intravenous calcium antagonist: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and perioperative applications. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 344-55.
14. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, Pepine CJ: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. *Am J Cardiol* 1985; 55: 652-6.
15. Thomassen A, Bagger JP, Nielsen TT, Henningsen P: Metabolic and hemodynamic effects of nicardipine during pacing-induced angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59: 219-24.
16. Rocha P, Zannier D, Baron B, Pathe M, David D, Kahn JC: Acute hemodynamic effects of intravenous nicardipine in patients treated chronically with propranolol for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 775-81.
17. David D, Guize L, Leheuzey JY, Lavergne T, Loria Y, Ourbak P: Electrophysiologic effects of intravenous nicardipine on sinus node function and conduction in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 130-7.
18. David D, Dubois C, Loria Y: Comparison of nicardipine and sodium nitroprusside in the treatment of paroxysmal hypertension following aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 357-61.
19. van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, Dijkhuis JP, Vergroesen I, Mouljijn AC, et al: Antihypertensive and anti-ischemic effects of nicardipine and nitroprusside in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989; 64: 22-7.
20. Cheung DG, Gasster JL, Neutel JM, Weber MA: Acute pharmacokinetic and hemodynamic effects of intravenous bolus dosing of nicardipine. *Am Heart J*

- 1990; 119: 438-42.
21. Silke B, Verma SP, Hafizullah M, Reynolds G, Fraiss MA, Jackson NC: Haemodynamic effects of nicardipine in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1984; 60 (Suppl 4): 29-34.
 22. Halpern NA, Goldberg M, Neely C, Sladen RN, Goldberg JS, Floyd J, et al: Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 1992; 20: 1637-43.
 23. Bernard JM, Passuti N, Pinaud M: Long-term hypotensive technique with nicardipine and nitroprusside during isoflurane anesthesia for spinal surgery. *Anesth Analg* 1992; 75: 179-85.
 24. Higuchi S, Shiobara Y: Metabolic fate of nicardipine hydrochloride, a new vasodilator, by various species in vitro. *Xenobiotica* 1980; 10: 889-96.
 25. Kishi Y, Okumura F, Furuya H: Haemodynamic effects of nicardipine hydrochloride. Studies during its use to control acute hypertension in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1003-7.
 26. Cook E, Clifton GG, Vargas R, Bienvenu G, Williams R, Sambol N, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and minimum effective clinical doses of intravenous nicardipine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 706-18.
 27. Calhoun DA, Oparil S: Hypertensive emergency. *Cardiac Intensive Care*. Edited by Brown DL. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1998, pp 447-59.
-