

폐성 고혈압환자에서 Amrinone과 Dobutamine이 전신 및 폐순환에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과, 심장혈관센터 연구소

홍용우 · 광영란 · 민상기 · 남상범
방서욱 · 유은숙 · 김명옥 · 김민석

= Abstract =

Comparison of Hemodynamic Effects between Dobutamine and Amrinone in the Patients with Pulmonary Hypertension

Yong-Woo Hong, M.D., Young-Lan Kwak, M.D., Sang Kee Min, M.D., Sang-Beom Nam, M.D.
Seo-Ouk Bang, M.D., Eun-Sook Yoo, M.D., Myoung-Ouk Kim, M.D.
and Min Seok Kim, M.D.

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

Background: Dobutamine and amrinone, phosphodiesterase-III inhibitor, are known to have both inotropic and vasodilatory properties. We evaluated the effects of both drugs on systemic and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension(PH).

Methods: With Institutional Review Board approval, 45 patients whose mean pulmonary arterial pressure was greater than 30 mmHg were studied. After sternotomy under the steady state of anesthesia and controlled ventilation($30 \text{ mmHg} < \text{PaCO}_2 < 40 \text{ mmHg}$), patients recieved one of following drugs for 30minutes(min); dobutamine $5.0 \mu\text{g/kg/min}$ (Group I), low dose amrinone(loading dose 1.0 mg/kg , followed by infusion $7.5 \mu\text{g/kg/min}$, Group II) or high dose amrinone (loading dose 2.0 mg/kg , followed by infusion $10 \mu\text{g/kg/min}$, Group III). Hemodynamic variables were measured at 10 min and 30 min after start of infusion.

Results: Dobutamine didn't decrease pulmonary arterial pressure(PAP) and cause no hemodynamic change while low and high dose amrinone reduced PAP and especially decrease of PAP in low dose amrinone group was statistically significnat. High dose amrinone increased cardiac index(CI) and decreased both systemic vascular resistance index(SVRI) and central venous pressure(CVP) more significantly than control value.

Conclusions: In patients with chronic right ventricular failure associated with PH, amrinone may decrease the PAP and improve cardiac performance more effectively than dobutamin does. Increment of dosage of amrinone may not result in significant reduction of PAP. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 928~936)

Key Words: Blood pressure: hypertension; pulmonary. Drug: amrinone; dobutamine.

논문접수일 : 1997년 7월 21일

본 연구는 1996년도 연세대학교 의과대학 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

만성적 판막질환을 갖고 있는 환자에서 병리양태의 변화가 지속되면 우심실부전이 초래되는데 이는 판막 대치술을 시행한 후에도 정상으로 환원되지 않으며 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치게 된다. 우심실부전은 우심실 허혈, 우심실 경색, 압력의 과부하(pressure overload), 용적의 과부하(volume overload) 및 체외순환등의 비허혈성 원인으로 생기는 수축력의 감소로 인한 부전등 여러가지 원인에 의해 야기될 수 있으며 이런 모든 원인의 우심실부전이 개입술시 발생할 수 있다. 판막질환을 갖고 있는 환자의 우심실 부전은 이중에서도 압력의 과부하에 의한 것이 대부분으로 압력의 과부하는 전제 우심실 부전의 가장 흔한 원인이다. 우심실은 좌심실에 비해 심근의 발달이 적고, 심실벽이 얇아 후부하의 증가에 특히 민감하며¹⁾ 후부하, 주로는 폐동맥압의 증가에 비례해서 우심실 기능이 감소한다²⁾. 후부하가 증가함에 따라 우심실은 비후되며 우심실압의 증가 및 우심실의 부하는 심실을 평평하게(flattening)하고 종국에는 좌심실쪽으로(toward the left ventricle) 돌출시켜 좌심실의 전부하를 제한하고, 좌심실 수축시의 수축을 방해한다³⁾. 이러한 심실간의 상호작용에 의해 우심실부전은 좌심실부전을 초래하게 되고 이로 인한 심박출량의 감소와 전신저혈압은 우심실의 전부하 감소 및 관류압을 감소시켜 우심실부전의 악화, 폐동맥압의 상승이라는 악순환 고리를 만들어 환자의 생명을 위협하는 수준으로 병세를 진행시킨다. 그러나 우심실부전의 치료는 아직까지 확실하게 정립되지 못했는데 이는 탁월하게 효과적인 치료방법이나 치료약제를 개발하지 못했기 때문이다. 전통적으로 강조되고 있는 우심실부전의 치료방법으로는 적당한 순환용적의 유지, 심근수축촉진제의 사용, 혈관확장제를 이용한 우심실 후부하의 감소, 혈관수축제를 이용한 우심실 관류압의 유지, 기계적 보조방법 이용 등이 거론되고 있으며 이러한 여러 치료방법의 선택에 있어 가장 중요한 부분은 폐혈관저항의 감소와 우심실의 수축력 증가에 얼마만큼 효과를 미칠 수 있는가 하는 것이다³⁾. 그간 폐혈관저항의 감소를 위해 칼슘통로 억제제, nitroglycerin, sodium nitroprusside등 많은 혈관 확장제들이 사용되

었으나⁴⁾ 큰 효과를 얻지는 못하였다. 한편 심근수축제 중에서는 dobutamine이 여타의 심근수축촉진제와는 달리 혈관확장 작용을 함께 갖고 있어 이론적으로는 매우 이상적인 우심실부전 치료제이나 폐혈관저항에 미치는 영향에 관해서는 이론이 있으며^{5,6)} 폐동맥 고혈압으로 인한 우심실부전 환자에서의 치료효과에 대한 연구는 거의 진행된 바가 없다. 1981년 Levine등에 의해 개발된 amrinone은 phosphodiesterase-III를 억제하여 세포내 c-AMP의 농도를 높임으로써 심근의 수축력을 증가시키고 혈관저항을 감소시키는, 기존의 카테콜아민 제제와는 다른 작용기전으로 작용하는 심근수축촉진제이다⁷⁾. 개발 초기에는 주로 심부전 환자의 치료에 많이 이용되었으며⁸⁾, Hess등⁹⁾ 및 저자등¹⁰⁾이 amrinone을 폐동맥 고혈압 환자에서 사용한 결과 폐동맥압의 감소 및 양성변력 작용효과가 뛰어나 폐동맥 고혈압으로 인한 우심실부전의 치료에 매우 적합한 약물이라고 보고한 바 있다. Amrinone과 dobutamine은 양성 변력작용과 혈관이완 작용을 동시에 갖고 있다는 점에서 두 약제의 치료 효과에 대한 여러 가지 비교 연구^{11,12)}가 진행되었으나 주로는 좌심실부전 환자의 치료에 관한 것이었다. 이에 저자들은 dobutamine과 amrinone의 폐동맥 고혈압 환자에서의 치료효과를 비교해보고 동시에 amrinone의 권장용량 중 저용량과 고용량으로 사용하였을 때 용량의 차이에 따른 혈역학적 변화 양상을 관찰해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

판막대치술을 시행받는 환자들 중 평균 폐동맥압이 30 mmHg 이상인 환자 45명을 대상으로 하였으며 환자의 동의하에 전향적으로 연구를 진행하였다. 대상 환자 중 혈소판 수치가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 환자들, 동반된 간장 및 신장 질환을 갖고 있는 환자들은 본 연구에서 제외시켰다.

2) 방 법

환자는 수술당일 아침까지 digoxin 및 이뇨제를 제외한 모든 심장약을 평소대로 투약받은 후 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.1 mg/kg를 근주받았다. 수술실 도착 직후 심전도를 부착한 후 lead II와

V_s 를 지속적으로 관찰하면서 요골 동맥관을 삽관하여 지속적 혈압감시가 가능하도록 하였다. 이후 우측내경정맥을 통해 폐동맥 카테테르를 삽입하여 폐동맥압 및 중심정맥압을 관찰할 수 있도록 하였다. 상기의 환자감시 장치는 Hewlett Packard Model 154S (HP Component Monitoring System, USA)에 연결하여 관찰하였으며 폐동맥 카테테르는 Baxter Swan-Ganz® (Baxter Healthcare Co., USA) 카테테르를 사용하였다. 마취유도는 midazolam 2.5 mg, fentanyl 5~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 및 pancuronium 8 mg 혹은 vecuronium 10 mg으로 하였으며 마취 유지는 간헐적 fentanyl 투여와 저농도의 isoflurane(0.2~0.5 vol%)으로 하였다. 흡입산소 농도는 0.6~1.0으로 하였으며 동맥혈 가스 검사상 이산화탄소 분압이 30~35 mmHg 내에서 유지되도록 환기 관리하였다.

(1) 약물 투여: 흉골절개 후 활력징후가 10분 이상 안정화 되었을때(각각의 혈역학적 변수 측정치가 10% 범주를 벗어나지 않을때) 환자들을 임의적으로 3군으로 구분하여 1군의 환자에서는 부하용량 없이 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 dobutamine을 30분간 점적 주입하였다. 제 2군에서는 1 mg/kg의 amrinone을 10~20분간에 걸쳐서 정주한 후 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 30분간 점적 투여하였고 제 3군에서는 2 mg/kg의 amrinone을 정주한 후 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 역시 30분간 점적 투여하였다. 이때 amrinone의 정주에 따른 저혈압의 발생 빈도를 감소시키기 위하여 amrinone은 10~20분간에 걸쳐 서서히 정주하였다. 실험 중 수축기 전신동맥압이 100 mmHg 이하로 감소되거나 150 mmHg 이상 증가하는 경우, 맥박수가 100회 또는 투약전의 20%이상 증가하는 경우, 폐동맥압이 계속적으로 증가 추세를 보이는 경우 및 마취상태가 부적절 하다고 판단되어 500 μg 이상의 fentanyl이나 0.5 vol% 이상의 isoflurane이 투여된 경우에는 실험을 중단하고 결과에서 제외시켰다.

(2) 혈역학적 계수의 측정: 흉골절개 후 환자들에게 실험약제들을 투약하기 직전에 혈압, 심박동수, 폐동맥압, 중심정맥압, 폐모세혈관쇄기압 및 심박출량을 측정하였다. 심박출량은 온도희석법(thermodilution technique)을 이용하여 3회씩 반복 측정된 후 평균하였으며 각각의 측정치가 평균치의 10%를 벗어나는 경우는 계산에서 제외시켰다.

또한 측정된 혈역학치를 이용하여 전신혈관저항계수, 폐혈관 저항계수, 일회심박출 계수, 전신 산소소모량(심박출량 \times (CaO_2 - CvO_2))을 계산하였다. 이러한 혈역학적 계수는 1군에서는 약물의 점적투입 직전 및 점적주입 시작 10분후 및 30분후에 다시 측정하였고 2군 및 3군의 환자들에서도 부하용량 정주 전 및 점적 주입 시작 10분 및 30분에서 측정하였다.

3) 통계

각각의 측정치는 mean \pm SD으로 표시하였으며 대조치와 10분, 30분에서의 혈역학적 계수의 측정치간의 비교 및 각 군간의 각 시기별 측정치간의 비교는 모두 one-way ANOVA test를 사용하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

환자들의 demographic data는 Table 1과 같다. 45명의 환자중 1군에 속한 2명의 환자에서 100회 이상의 빈맥이 지속되어 약물의 투여를 중단하였으며 3군의 3명은 amrinone의 부하용량 정주후 수축기 전신동맥압이 100 mmHg 이하로 감소하여 실험을 중단하였다. 따라서 총 40명의 환자에서 결과를 얻을 수 있었다.

Table 1. Demographic Data of Patients

	Group I	Group II	Group III	Total
Age(yrs)	48.3 \pm 11.8	48.3 \pm 13.5	54.3 \pm 12.3	50.1 \pm 12.6
BSA(m ²)	1.49 \pm 0.15	1.59 \pm 0.11	1.58 \pm 0.23	1.55 \pm 0.17
Sex(M/F)	8/7	3/10	6/6	17/23

1) 전신동맥압 및 폐동맥압의 비교

약제를 투약하기 전에 세군간의 전신동맥압의 유의한 차이는 없었다. 약제의 점적주입 10분후 amrinone을 투여한 2군과 3군에서 전신동맥압이 1군에 비해 감소하였으나 1군에서의 전신동맥압이 약물투약

전에 비해 의미있게 증가한데 비해 2군 및 3군에서의 전신동맥압이 대조치에 비해 의미있게 감소하지는 않았다(Table 2). 폐동맥압의 변화에 있어서는 약물의 투약전에는 세군간에 차이가 없었으나 amrinone을 투여한 2군 및 3군에서 모두 amrinone을 투여하기 전에 비해서 10분, 30분후의 평균폐동맥압이 2군

Table 2. Systemic Blood Pressure(SBP) of Patients

SBP(mmHg)		Group I	Group II	Group III
pre	S	115.8±12.6	122.5±13.1	119.8±15.2
	D	65.9±8.6	70.5±12.9	65.8±12.7
	M	82.5±8.8	87.9±10.6	82.8±11.6
10 min	S	132.8±21.5°	116.6±13.4*	111.8±10.3*
	D	74.8±12.4	61.0±11.3*	55.1±11.1*
	M	94.1±14.2°	79.5±10.5*	72.8±10.0*
30 min	S	121.1±13.6	111.2±13.7	110.3±15.9
	D	64.3±10.9	61.9±14.4	55.7±11.0
	M	83.2±10.5	78.4±11.4	72.0±10.9*

*, p<0.05; compared with group I

°, P<0.05; compared with SBP pre

pre; before administration of drugs

S; systolic arterial pressure, D;diastolic arterial pressure

M; mean arterial pressure

Table 3. Pulmonary Arterial Pressure(PAP) of Patients

PAP(mmHg)		Group I	Group II	Group III
pre	S	67.1±23.0	65.5±14.4	64.8±19.7
	D	31.5±10.5	30.7± 6.5	32.8±10.9
	M	43.4±14.2	42.3± 7.5	44.9±12.7
10 min	S	77.5±31.8	52.2±15.1*,°	50.2±15.5*
	D	34.9±13.2	24.1± 6.2*,°	24.0± 8.7*
	M	49.1±18.9	33.5± 8.8*,°	34.3±10.2*
30 min	S	66.5±27.4	46.7±12.4*,°	48.6±18.9
	D	32.4±16.5	22.7± 5.6°	23.7±10.1
	M	43.7±19.9	30.7± 7.2°	33.5±12.8

S; systolic pulmonary arterial pressure, pre; before administration of drugs

D; diastolic pulmonary arterial pressure

M; mean pulmonary arterial pressure

*, p<0.05; compared with Group I

°, p<0.05; compared with pre PAP

에서는 각각 $8.78 \pm 2.87 \text{ mmHg}$, $11.50 \pm 2.87 \text{ mmHg}$, 3군에서는 $10.67 \pm 4.89 \text{ mmHg}$, $11.42 \pm 4.89 \text{ mmHg}$ 로 dobutamine 투여군에 비해 유의하게 감소하였다. 2군에서의 폐동맥압의 감소는 약물투여전의 대조치와 비교해 통계학적으로 유의한 것이었으나 3군에서는 약물투여전에 비해 의미있는 감소는 관찰되지 않았다(Table 3).

2) 기타 다른 혈액학적 변수의 변화

심박동수 및 심박출계수는 약제의 주입시작 후 증가하였으나 통계학적으로 유의한 변화는 없었으

며 시기별 각 군간의 차이도 없었다. 고용량의 amrinone을 사용한 3군에서 중심정맥압이 약제 투여전에 비해 유의하게 감소하였다. 전신혈관저항계수는 1, 2군에서 별 변화가 없었던 것에 비해 약제 투여 후 3군에서는 의미있게 감소 하였다. 투약전의 전신혈관저항계수가 3군에서 1, 2군에 비해 유의하게 높았던 관계로 시기별 각 군간의 변화 비교는 별 의미가 없을 것으로 사료된다. 폐혈관 저항계수는 투약전에 3군에서 높았으나 통계적 의의는 없었으며 약물주입 10분과 30분 후 2, 3군에서 의미있는 폐혈관 저항계수의 감소를 나타냈고 dobutamine 투여군

Table 4. Hemodynamic Variables

Variables		Group I	Group II	Group III
HR	Pre	81.2 ± 10.3	87.1 ± 14.7	84.6 ± 20.6
	10 min	93.0 ± 18.7	83.3 ± 14.1	95.8 ± 23.3
	30 min	94.6 ± 15.4	83.3 ± 11.8	95.9 ± 25.0
CI	Pre	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.8	2.0 ± 0.8
	10 min	3.1 ± 0.8	2.7 ± 0.6	$3.1 \pm 1.0^{\circ}$
	30 min	3.1 ± 0.9	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.6
CVP	Pre	12.2 ± 4.5	12.1 ± 6.3	10.9 ± 3.5
	10 min	9.9 ± 3.8	9.5 ± 4.3	$7.1 \pm 2.5^{\circ}$
	30 min	8.8 ± 5.4	8.6 ± 4.7	$6.8 \pm 3.0^{\circ}$
SVI	Pre	31.6 ± 6.8	28.0 ± 8.3	24.0 ± 7.9
	10 min	35.1 ± 11.7	33.1 ± 7.0	$33.8 \pm 9.7^{\circ}$
	30 min	33.9 ± 11.2	31.2 ± 5.9	28.8 ± 6.9
SVRI	Pre	1674 ± 488	2120 ± 968	$3102 \pm 873^*, \Delta$
	10 min	1587 ± 538	1737 ± 725	$1870 \pm 692^{\circ}$
	30 min	1418 ± 617	1797 ± 543	$2060 \pm 651^*$
PVRI	Pre	380 ± 139	400 ± 158	555 ± 264
	10 min	379 ± 179	$277 \pm 92^{\circ}$	$299 \pm 142^{\circ}$
	30 min	324 ± 177	$264 \pm 135^{\circ}$	$315 \pm 146^{\circ}$

*, $p < 0.05$; compared with Group I

Δ , $p < 0.05$; compared with Group II

$^{\circ}$, $p < 0.05$; compared with pre

pre; before administration of drugs

SVRI; systemic vascular resistance index($\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$)

PVRI; pulmonary vascular resistance index($\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$)

CVP; central venous pressure(mmHg)

HR; heart rate (beats/minute) SVI; stroke volume index(ml/m^2)

CI; cardiac index($\text{L} \cdot \text{m}^{-2}/\text{min}$)

Table 5. Values of Oxygen Consumption in Patients

Variables		Group I	Group II	Group III
VO ₂	Pre	119.3 ± 29.6	165.1 ± 62.4	145.5 ± 53.1
	10 min	119.8 ± 24.0	162.6 ± 56.8	164.4 ± 67.1
	30 min	137.5 ± 40.1	154.0 ± 52.4	153.9 ± 48.9
RPP	Pre	9360 ± 1292	10656 ± 2013	10233 ± 3342
	10 min	12285 ± 2978°	9599 ± 1373*,°	10689 ± 2900
	30 min	11419 ± 2013	9245 ± 1670°	10609 ± 3501
TRI	Pre	300096 ± 122886	326085 ± 97443	359893 ± 253590
	10 min	438314 ± 223435	228930 ± 57127*	257614 ± 12985*
	30 min	372981 ± 206085	207004 ± 55854*	252775 ± 137187

*, p < 0.05; compared with Group I

°, p < 0.05; compared with Pre

Pre; before administration of drugs

VO₂; total body oxygen consumption(ml/min)

RPP; rate-pressure product(=SBP × HR)(mmHg · beats/m²)

TRI; triple-product(=SBP × HR × PCWP)((mmHg)² · beats/m²)

에서는 변화가 없었다. 일회심박출계수는 세군에서 모두 증가추세를 보였으나 3군에서의 약물주입 시작 10분후 일회심박출계수의 증가만이 통계학적으로 의미가 있었다(Table 4).

3) 산소소모량에 미치는 영향

분당 전신산소소모량은 세 군간, 시기별 차이가 없었다. 심장의 산소소모량의 지표로 사용될 수 있는 맥압승치(심박동수 × 수축기 혈압)는 2군에서 약제 주입시작 10분, 30분후에 모두 의미있게 감소하였는데 비하여 1군에서는 약제주입 시작 10분후에 오히려 유의한 증가를 보였다. 또한 triple product(수축기 전신혈압 × 심박동수 × 폐모세혈관쇄기압)도 amrinone을 투여한 2, 3군에서는 의미있게 감소한 반면 dobutamine을 투여한 1군에서는 triple product가 증가하였으나 통계학적 의미는 없었다(Table 5).

고 찰

Amrinone은 비카테콜아민성, 비글라이코사이드성 phosphodiesterase III 억제제로서 심근수축촉진 작용과 혈관이완 효과를 동시에 갖고 있다. 이는 세포내의 c-AMP의 증가가 심근에서는 양성 심근수축촉진

작용을, 말초 혈관에서는 혈관이완이라는 서로 다른 양태로 발현되기 때문이며 β-수용체와는 무관하다. Amrinone은 이완기말 좌심실 용적, 폐모세혈관쇄기압, 폐동맥압, 중심정맥압, 전신혈관저항을 감소시킨다. 심박동수에 미치는 영향은 거의 없으며 전신혈압은 감소시키나 통계학적으로 유의한 정도는 아니다⁹⁾. Amrinone이 다른 카테콜아민 제제와는 달리 심근수축촉진 작용과 동시에 후부하의 감소, 심근 장력의 감소 효과가 있으면서 빈맥은 유발하지 않으므로 심근 산소소모량의 증가가 거의 없다는 것이 이 약제의 장점이다. 또한 만성 심부전등으로 혈중 카테콜아민치가 상승되어 있고 β-수용체의 하향조절(down-regulation)이 일어나 있는 환자에서 카테콜아민과는 다른 작용 기전을 갖는 phosphodiesterase 억제제의 사용으로 보다 나은 치료 효과를 얻을 수 있다는 보고가 많이 되고있다¹⁰⁾. 이러한 amrinone의 적정용량에 대해서는 아직까지 일반화 된 것은 없으나 Bailey등¹³⁾이 치료효과를 얻기 위해서는 혈장농도가 1.5~2.0 μg/ml 이상 되어야 하며 이를 위해서는 1.5~2.0mg/kg의 용량을 정주한 후 10 μg/kg/min의 점적주입을 하여야 한다고 보고한 후 이 방법이 많이 이용되고 있다. Sonnenblick등¹⁴⁾은 매우 특이한 결과를 보고한 바 있는데 amrinone은 부하용

량 0.75~3.0mg/kg 사이에서 심박출계수가 부하용량과 곡선적 비례관계(curvilinear regression)가 있는 반면 폐모세혈관쇄기압은 0.5~1.5mg/kg의 부하용량에서 가장 큰 폭의 감소효과를 보이고 그 이상의 용량에서는 용량증가에 따라 매우 완만한 폐모세혈관쇄기압의 감소현상을 관찰할 수 있었다는 것이다. 또한 amrinone과 dobutamine이 모두 심근수축촉진 작용과 동시에 혈관이완 작용(modulatory effect)을 갖고 있으며 성인의 심부전 치료에 많이 사용되고 있다는 점에서 두 약물을 비교한 연구가 많이 진행되었는데 Klein등¹¹⁾은 amrinone이 dobutamine에 비해 전신혈관 저항을 감소시키며 폐모세혈관쇄기압을 낮추는 반면 dobutamine은 amrinone에 비해 심박출계수의 증가 효과가 크나 이러한 차이는 모두 통계학적 의미는 없는 것이라고 보고한 바 있고 Tanaka등¹⁵⁾도 이와 유사한 결과를 보고하였다. 또한 dobutamine과 amrinone을 병용하여 사용하는 경우 Gage등¹⁶⁾은 dobutamine이나 amrinone을 단독으로 사용한 경우보다 두 약제를 병용하여 사용하는 경우 심박출계수가 의미있게 증가하고 이완기말 좌심실 면적 및 전신혈관 저항은 의의있게 감소 하였으며 전신혈압의 감소나 심박동수의 증가는 없는, 약물작용의 상승효과(synergistic effect)를 얻었다고 하였으며 Sundram등¹⁷⁾도 특발성 확장성 심근병증 환자에서 두 약제를 병용하여 사용했을 때 dobutamine만을 단독으로 사용한 경우보다 혈액학적 상태가 개선되면서 심근의 혐기성 대사는 증가하지 않는 좋은 치료 결과를 얻었다고 보고하였다. 그러나 이러한 두 약제의 비교연구는 모두 심부전 환자에 국한된 것이었으며 폐동맥부전으로 인한 우심실 부전 환자에서의 치료효과에 대한 연구는 진행된 바가 거의 없다. 이에 본 연구에서는 dobutamine과 amrinone이, 또 부하용량 및 점적주입 속도를 달리한 amrinone의 사용용량이 폐순환 및 전신순환에 미치는 영향을 비교해 보고자 하였다. 연구결과 amrinone은 전신혈압을 감소시키지 않으면서도 폐동맥압을 의의있게 감소시키는 반면 dobutamine은 폐동맥압을 오히려 증가시킬 수 있었다. Amrinone의 용량에 따른 차이를 살펴보면 1 mg/kg의 amrinone을 부하하고 7.5 μ g/kg/min으로 점적주입한 2군과 2 mg/kg의 amrinone을 부하하고 10 μ g/kg/min의 amrinone을 점적주입한 3군간에 폐동맥압 및 폐혈관 저항의 변화는 수치상으로

큰 차이가 없는 것으로 나타났다. Table 3의 결과를 보면 오히려 저용량을 사용한 2군에서 폐동맥압이 약제 투여전보다 의미있게 감소한 반면 고용량의 amrinone을 투여한 3군에서는 폐동맥압의 감소가 통계학적 의미는 없다는 결과가 나왔는데 이는 3군에서 환자들의 폐동맥압의 정도가 다양해서 표준편차가 컸기 때문이며 폐혈관 저항 계수는 양군에서 모두 투약전에 비하여 의미있게 감소하였다. 이는 Sonnenblick등¹⁴⁾의 연구결과와 일치하는 것으로 amrinone의 용량과 폐동맥압 및 폐혈관 저항 계수의 감소는 직선적 비례관계에 있지는 않은 것으로 사료된다. Dobutamine이 폐혈관에 미치는 영향에 대해서는 여러 연구자간에 이견이 있었으나 본 연구에서는 오히려 폐동맥압을 증가시키는 것으로 나타났으며 심박출계수 또한 증가시켜 폐혈관 저항 계수는 증가시키지 않았다. 전신순환에 미치는 약제의 효과에 있어서 dobutamine은 심박동수 및 심박출계수를 증가시켰으나 통계적 의의는 없는 것으로 나타났는데 이는 dobutamine의 심박출계수의 증가효과는 주로 심박동수의 증가에 기인하며 본 연구에서는 100회 이상의 빈맥이 나타난 환자를 제외시킨데서 연유하는 것으로 생각된다. Amrinone의 경우 고용량을 사용한 3군에서 분당 심박출지수 및 일회심박출계수의 의미있는 증가 및 전신혈관저항의 의미있는 감소효과를 얻었으며 amrinone의 용량과 양성변력 효과가 비례관계에 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 부하용량이 증가할 수록 저혈압의 빈도도 증가하여 3군의 대상환자 15명 중 3명에서 수축기 전신동맥압이 100 mmHg 이하로 낮아져 투약을 중단하였으며 전신혈관저항 계수도 40% 가까이 감소한 것으로 미루어 약제의 투여시 특별한(close) 관찰이 필요하다. 고용량의 amrinone은 또한 중심정맥압을 의미있게 감소시켰는데 이는 amrinone이 말초 정맥 혈관을 이완시키는 효과를 갖고있기 때문인 것으로 생각되며⁸⁾ 정맥혈관에서의 작용효과 또한 동맥혈관의 이완 효과와 마찬가지로 용량과 비례관계가 있는 것으로 보여진다. Amrinone은 심박동수를 증가시키지 않으나 3군에서의 심박동수의 증가는 말초 혈관 확장으로 인한 전부하의 감소에 따른 반사작용으로 보여진다. 따라서 폐동맥압을 감소시켜 우심실의 기능을 호전시키려는 목적으로 amrinone을 사용할 때 권장되고 있는 최대용량, 즉

2.0 mg/kg 이상의 amrinone을 부하용량으로 주입하고 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 점적주입하는 방법이 폐동맥압의 감소효과 보다는 전신 동맥압의 감소 및 이로 인한 우측관상동맥 혈류의 감소, 이차적 우심실 부전의 악화등을 야기할 수도 있으므로 1 mg/kg의 amrinone을 부하한 후 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 amrinone을 점적주입하는 것이 바람직할 것으로 보여지며 amrinone의 일차적 사용목적이 양성변력 작용에 있다면 전부하의 유지에 주의하면서 2 mg/kg 이상의 amrinone을 주사(injection)하는 방법을 고려해 볼 만하다고 생각된다. 또한 저용량의 amrinone이 투여 직후에는 의의있는 심박출계수의 증가를 보이지는 못했지만 폐동맥압의 감소와 이에 따른 우심실 부전의 개선이 장기적으로는 심박출계수의 상승과도 연결될 수 있으므로 장기적인 치료효과를 관찰한다면 다른 결과를 얻을 수도 있다고 보여진다. 한편 심근의 산소소모지표로 사용될 수 있는 rate-pressure product와 triple product는 dobutamine 투여군에서는 증가한 반면 amrinone 투여군에서는 감소추세를 보였으며(통계학적 의미는 없었다), 약제 투여전에 세 군간의 triple product가 큰 차이가 없었던 반면 약제 투여후에는 amrinone 투여군에서의 triple product가 1군에 비해 의미있게 낮아졌음을 통해 dobutamine에 비해 amrinone이 심근산소소모량을 증가시키지 않으면서 분당 심박출계수를 증가시킬 수 있는 장점이 있음을 알 수 있다. 이러한 결과는 또 다른 phosphodiesterase 억제제인 milinone과 dobutamine을 비교한 Grose¹⁸⁾의 결과와 유사하다. 본 연구에서 dobutamine의 점적주입 용량을 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 으로 결정한 것은 이 용량에서 dobutamine이 전신동맥압의 증가나 빈맥의 초래없이 분당 심박출계수를 증가시켰다는 Salmon¹⁹⁾의 보고 및 Fowler²⁰⁾의 연구에 기초한 것이다. 환자의 상태에 따라 dobutamine의 투여가 다른 혈액학적 효과를 나타내며, 특히 후부하가 증가된 상태 및 전부하가 감소된 상태에서는 dobutamine의 양성변력작용 효과가 감소된다고 Disesa⁵⁾의 보고에서 본 연구가 타 연구들과는 다른 혈액학적 결과를 얻게 된 원인을 찾을 수 있을 것 같다.

결론적으로 양성변력 효과 및 혈관확장 효과를 동시에 나타내는 것으로 알려진 dobutamine과 amrinone을 폐동맥 고혈압을 갖고 있는 환자에게 투여하였을 때 amrinone은 dobutamine에 비해 폐동맥압

소 효과가 뛰어나고 양성변력 효과상 차이가 없어 폐동맥 고혈압으로 인한 우심실 부전의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었으며 심박출계수 및 폐동맥압의 저하 정도가 amrinone의 용량과 비례하여 증가되지는 않으므로 저혈압의 발생빈도가 높은 고용량의 amrinone의 부하 및 점적주입은 고려되어야 한다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Calvin JE, Langlós S, Garneys G: Ventricular interaction in a canine model of acute pulmonary hypertension and its modulation by vasoactive drugs. *J Crit Care* 1988; 3: 43-55.
2. Sibbald W, Driedger AA, Myers ML: Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Circulation* 1979; 60: 1293-300.
3. Kaplan JA: Cardiac Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; p 1107.
4. Wynands JE: Amrinone: Is it the inotrope of choice? *J Thorac Cardiovasc Anesthesia* 1989; 3: 45-57.
5. Disesa VJ, Brown E, Mudge GH, Collins JJ, Cohn LH: Hemodynamic comparison of dopamine and dobutamine in the postoperative volume-loaded, pressure loaded, and normal ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 256-63.
6. Meretoja DA: Haemodynamic effects of combined nitroglycerin and dobutamine infusions after coronary bypass surgery. *Acta Anesth Scand* 1980; 24: 211-5.
7. Levine S, Jacoby M, Satriano J: The effects of amrinone on transport and c-AMP metabolism in toad urinary bladder. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 220: 216-24.
8. Hines R: Clinical application of amrinone. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 6: 24-32.
9. Hess W, Arnold B, Vett S: The hemodynamic effects of amrinone in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1986; 7: 800-7.
10. 광영란, 유은숙, 임현교, 이춘수, 홍용우, 방서욱: 폐동맥 고혈압 환자에서 amrinone이 전신 및 폐순환에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 30: 160-5.
11. Klein NA, Siskind SJ, Frishman WH, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH: Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 48: 170-5.
12. Konstam MA, Cohen SR, Weiland DS, Martin TT,

- Das D, Isner JM, et al: Relative contribution of inotropic and vasodilator effects to amrinone-induced hemodynamic improvement in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 242-8.
13. Bailey JM, Levy JH, Rogers HG, Szlam F, Hug CC: Pharmacokinetics of amrinone during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 961-8.
14. Sonnenblick EH: The therapeutic efficacy of acute intravenous and prolonged oral Inocor (Amrinone-WIN 40680) in patients with inadequately controlled congestive heart failure 1986; Protocol p81.
15. Tanaka K, Takano T, Seino Y: Effects of intravenous amrinone on heart failure complicated by acute myocardial infarction; Comparative study with dopamine and dobutamine. *Jpn Circ J* 1986; 50: 652-8.
16. Gage J, Rutman H, Lucido D, Le Jemtel TH: Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 1986; 74: 367-73.
17. Sundram P, Reddy HK, Burstein S; Improved myocardial efficiency with cardiostonic agents in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1987; 76: 255.
18. Grose R, Strain J, Greenberg M, Le Jemtel TH: Systemic and coronary effects of intravenous milinone and dobutamine in congestive heart failure. *JACC* 1986; 7: 1107-13.
19. Salmon NW, Plachetka JR, Pharm D, Copeland JC: Comparison of dopamine and dobutamine following coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 48-54.
20. Fowler MB, Alderman EL, Oesterle SN, Debby G, Daughters GT, Sinsong EB: Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: Greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine. *Circulation* 1984; 70: I-103.
-