

## Sufentanil이 토끼의 심근 분리조직에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

남 순 호 · 김 원 옥 · 전 성 식

=Abstract=

### Effects of Sufentanil on Isolated Cardiac Tissue of the Rabbits

Soon Ho Nam, M.D., Won Oak Kim, M.D. and Sung Sik Chon, M.D.

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

**Background:** The synthetic narcotic sufentanil has been used in clinical practice for anesthetic induction and maintenance. But there is little information concerning its direct effects on heart. The purpose of this study is to evaluate the direct effects of sufentanil on contracture of ventricular myocardium.

**Methods:** Isometric contraction of isolated right ventricular papillary muscle of rabbit was measured under 0.2 Hz electrical stimulation in Kreb's solution. Peak developed force( $F_0$ ), maximum rate of rise of developed force( $+dF/dt_{max}$ ), maximum rate of fall of developed force( $-dF/dt_{max}$ ) were analyzed.

**Results:** There were no statistically significant differences in frequency of isometric contraction from the 100% baseline value in time-matched control group. Sufentanil, in concentration of 0.01~0.1 mM, increased  $F_0$  and  $-dF/dt_{max}$  was decreased especially in concentration of 0.1 mM but not  $+dF/dt_{max}$ .  $F_0$ ,  $+dF/dt_{max}$  and  $-dF/dt_{max}$  were statistically different from time-matched control group in concentration of 0.1 mM.

**Conclusions:** We conclude that sufentanil has mild contracture effect on ventricular muscle of rabbit directly. (Korean J Anesthesiol 1996; 30: 20~24)

**Key Words:** Heart, Contracture: Papillary muscle, Analgesics: Sufentanil

## 서 론

합성마약제제인 sufentanil은 일종의 fentanyl 유도체로 알려져 있다. 그 약리작용에 있어서 fentanyl에 비하여 진통효과는 약 5~10배 강력하며, 약효발현 시간이 빠르고 또한 작용시간이 짧다는 것은 약역

학적 및 약물동태학적인 연구로 밝혀져 있어 fentanyl보다 우수한 마약제제로 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>.

그러므로 균형마취를 많이 하게 되는 심장수술에 있어서 주마취제 또는 주마취제를 보조하는 마취약물로 많이 사용되고 있다. 특히 histamine의 분비를 거의 유발하지 않기 때문에 혈액학적으로 안정성을 가져다준다. 이러한 장점으로 인하여 관상동맥 재건술, 심장이식술, 판막수술 등의 마취에서 마취유도, 유지 및 수술후의 통증완화의 목적으로 sufentanil의 임상적 사용이 보편화되고 있다<sup>3~7)</sup>.

그러나 때로는 임상에서 많은 양(high-dose)의 투

논문접수일 : 1995년 11월 14일

심사완료일 : 1996년 1월 16일

\*이 연구 논문은 1994년도 연세대학교 학술연구비에 의해 이루어진 것임.

여로 서맥 및 저혈압을 초래할 수도 있는 것으로 알려지고 있다. 더구나 드물게는 심장지까지 보고된 바가 있어 sufentanil이 심근에 직접적으로 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다고 생각한다<sup>8~10)</sup>. 그렇지만 이와 관련된 연구는 드물며, 단지 sufentanil의 심근에 대한 전기 생리적인 연구가 Purkinje fiber에서 이루어져 있는 정도이다<sup>11)</sup>.

Sufentanil의 부작용으로 전신혈관저항의 감소<sup>8)</sup>, 좌심실의 preload의 감소, 평균동맥압의 하강으로 나타나는 것으로 보고되고 있다. 임상적으로 이러한 결과는 환자의 나이, 병의 상태, 다른 약물과의 관계, 약물 투여경로 및 정도, 반사작용 그리고 심장의 preload와 afterload의 다양한 조건에 따라 나타나므로 정확하게 부작용에 대한 인과관계를 규명하기가 어렵다<sup>12)</sup>. 실제로 생체연구에서는 복합적인 여러 요인이 작용하게 되므로 심근에 대한 sufentanil의 약리작용을 명확하게 밝히기가 어렵다고 할 수 있다.

따라서 저자들은 비록 sufentanil이 아직 국내 임상 마취에서는 사용되고 있지 않지만 조만간 이용이 가능할 것으로 생각하고 sufentanil이 심근에 미치는 직접적인 영향을 알아보았기에 이를 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1) 심장조직의 분리와 전기적 자극

무게 1.5~2 kg되는 토끼를 대상으로 하여 10 mg/kg의 ketamine를 정주하고, 후두부를 강하게 타격을 가한 후에 경동맥을 절개하여 사혈을 하여 희생시켰다. 그런 후에 즉각 흉곽을 열고 심장을 얻어서 100% 산소화가 된 Krebs용액에 넣었다. 빠른 시간 내에 우심실의 유두근(papillary muscle)을 따로 박리하였다. 그리고 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>로 산소화가 되어 있는 Krebs 용액(pH 7.4±0.4, 온도 37±0.6℃)이 들어 있는 조직수조(tissue bath)에 유두근을 넣었다. Krebs 용액은 두개의 맥동펌프를 통하여 순환(분당 6 ml) 되도록 하고 용액이 수조에 들어가기 직전에 heat exchanger에 의해 데워지도록 하였다.

분리된 유두근은 수평방향으로 누여 오른쪽 끝은 실리콘으로 처리된 수조바닥에 수지침으로 고정하고, 왼쪽은 약간 들리게 하면서 갈고리 모양의 가느

다란 침으로 심건색(chordae tendineae)에 걸어 force displacement transducer(Grass FT 03, Grass Instruments, USA)에 연결하였다.

전기적 자극(Grass S44 stimulator, Grass Instruments, USA)은 수조바닥 양쪽으로 배치되어 있는 가느다란 백금선을 통하여 하였는데, 이때 자극은 square-wave DC impulse, 4-ms duration, voltage(double the threshold)를 사용하였다. 심근의 수축장력은 적당한 길이로 해서 수축을 보이는 순간으로부터 조금씩 늘려가다가 최대장력(peak developed force, F<sub>0</sub>)이 생기는 길이로 당기도록 하였다. 측정되는 등척성 장력(isometric force)은 최대장력과 최대 상승속도(+dF/dt<sub>max</sub>), 이완속도(-dF/dt<sub>max</sub>)를 각각 Gould recorder(Gould TA 240S, Valley View, USA)에 계속 기록되도록 하였다.

Krebs용액의 성분(mM)은 NaCl 121, KCl 2.4, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgSO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 22, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, glucose 11.2가 되도록 하였다.

### 2) 실험절차

각각의 심근 실험에서 준비된 조직은 20분 동안 0.25 Hz의 자극으로 최대장력이 생기도록 한 후에 다시 20분간 자극없이 안정시켰다. 그리고 0.2 Hz의 자극을 주어 최대장력과 최대 상승속도(maximum rate of rise of developed force, +dF/dt<sub>max</sub>), 이완속도(maximum rate of fall of developed force, -dF/dt<sub>max</sub>)를 측정하였다.

실험은 두 군으로 나누어 실험군(N=8)은 sufentanil 0.001 mM, 0.01 mM, 0.05 mM, 0.1 mM이 되도록 cumulative dose로 15분 간격으로 주었다. 대조군(time-matched control, N=5)에서는 실험군의 sufentanil과 같은 동량의 증류수를 실험군과 같은 시간 간격으로 주었다. 각 실험이 끝난 후에는 유두근의 길이와 무게를 측정하여 cross-sectional area를 계산(무게/길이)하도록 한다. 이때 density는 1.06 gm/cm<sup>3</sup>로 간주하였다<sup>13)</sup>. 그리고 유두근에 관여되는 변수의 값은 cross-sectional area값으로 보정하도록 하였다.

실험으로 얻어진 결과는 최대장력(F<sub>0</sub>), 최대 상승과 하강율(+dF/dt<sub>max</sub>과 -dF/dt<sub>max</sub>)을 분석하였는데, 각 농도의 약물을 주기전의 값을 100%로 하여 약물의 농도에 따른 실험결과를 %로 나타내었다. 또한 실

**Table 1.** Effects of Sufentanil on the Peak Developed Force( $F_0$ ) and Maximum Rate of Rise( $+dF/dt_{max}$ ), Fall( $-dF/dt_{max}$ ) of Developed Force(% of Baseline)

Sufentanil [mM]	$F_0$		$+dF/dt_{max}$		$-dF/dt_{max}$	
	Time control	Sufentanil	Time control	Sufentanil	Time control	Sufentanil
0	100	100	100	100	100	100
0.001	99.2 $\pm$ 2.5	98.7 $\pm$ 2.3	98.7 $\pm$ 3.5	99.3 $\pm$ 4.2	98.3 $\pm$ 3.6	99.2 $\pm$ 2.9
0.01	98.8 $\pm$ 1.4	100.1 $\pm$ 1.2	96.9 $\pm$ 1.2	98.3 $\pm$ 2.1	97.3 $\pm$ 4.1	98.3 $\pm$ 2.8
0.05	98.9 $\pm$ 4.2	100.3 $\pm$ 2.4	97.2 $\pm$ 3.1	98.1 $\pm$ 5.5	98.6 $\pm$ 3.6	99.3 $\pm$ 1.1
0.1	98.6 $\pm$ 3.1	103.1 $\pm$ 3.2 <sup>@&amp;</sup>	98.4 $\pm$ 6.5	97.3 $\pm$ 2.7	98.5 $\pm$ 2.2	90.3 $\pm$ 4.2 <sup>@&amp;</sup>
R	98.5 $\pm$ 2.2	99.1 $\pm$ 1.6	98.2 $\pm$ 1.8	99.0 $\pm$ 1.2	98.9 $\pm$ 4.5	99.1 $\pm$ 3.5

Time control: n=5, sufentanil: n=8 Values are mean  $\pm$  SEM., R: Recovery,

@: Difference from the baseline value(100%) within group by ANOVA( $p < 0.05$ ).

&: Difference from the time matched-control values between group by unpaired t-test( $p < 0.05$ ).

험군과 대조군의 값을 %로 비교하였다.

### 3) 실험약물

Sufentanil citrate는 Janssen Pharmaceutica회사의 것이며, 다른 화학물은 시약 수준의 것으로, 증류수로 희석하여 사용하였다. Sufentanil citrate의 stock 용액은 증류수로 희석하여 0.1mM, 0.01mM로 준비한 후에 이를 다시 희석하여 적절한 양을 cumulative dose로 실험하였다.

### 4) 통계처리

각 실험군과 대조군의 비교는 unpaired t-test로 하였고, 실험군내에서 약물농도에 따른 %값의 차이는 repeated measures of ANOVA 후에 Scheffé test로 검정하였다. P값은  $< 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 받아들였다. 통계값은 평균 $\pm$ 표준오차로 표시하였다.

## 결 과

최대장력은 Table 1에 나타난 바와 같이 대조군(time-matched control)에서는 시간의 경과에 따른 변화는 유의한 차이가 없었다. 그러나 실험군(sufentanil)에서는 0.1 mM 미만의 농도와 0.1 mM 농도 때와 비교하면 유의한 차이를 볼 수 있었다. 대조군과 실험군의 비교에서 0.1 mM 미만의 농도에서는 차이가 없었지만, 0.1 mM의 농도에서는 5%의 유의한

차이가 나타났다.

최대 상승속도의 변화는 대조군과 실험군에서 자체 군내 비교결과 유의한 차이가 없었다. 또한 대조군과 실험군을 각각 비교해 보았을 때도 차이가 없었다.

최대 이완속도의 변화는 대조군에서 자체 군내 비교결과와는 차이가 나타나지 않았다. 실험군에서는 0.1 mM의 농도에서 0.1 mM 미만의 농도 때와 비교하여 유의한 감소가 있었다. 대조군과 실험군을 각각 비교해 보았을 때는 0.1 mM 농도에서 8% 정도의 감소가 있었다.

## 고 찰

일반적으로 수축과 자극회수 사이에는 삼상곡선(triphasic curve) 관계로 말하고 있다. 즉 연축(twitch) 회수가 1 Hz가 넘을 때까지는 회수가 증가할 수록 수축이 증가한다. 그리고 2~3 Hz에서 수평을 이루다가 그 이상의 회수가 되면 점차 감소된다. 낮은 회수(1 Hz 이하)에서는 0.1~0.2 Hz까지는 회수가 낮을 수록 수축이 감소되다가 0.1~0.2 Hz에서 수평을 이루지만 0.2 Hz까지는 회수에 비례하여 수축이 증가한다<sup>(13,14)</sup>. 이러한 결과는 본 실험에서도 확인할 수 있었다. 0.1, 0.2, 0.25, 0.4, 1, 2, 3 Hz의 자극을 차례로 주었을 때 이러한 삼상현상을 볼 수 있었다. 그렇지만 각 자극회수에 따른 sufentanil의 영향과 양

상이 차이가 없음으로 해서 이중에서 대표적으로 0.2 Hz만으로 결과를 비교하였다. 또 Zhang등<sup>13)</sup>에 의하면 alfentanil의 농도 증가에 따라 baseline이 증가하였다고 하였지만 sufentanil 실험에서는 그러한 현상을 관찰할 수 없었다. 이들은 baseline의 증가 원인으로 alfentanil에 의해 산소소모의 증가 또는 조직내 산소 확산의 불충분이 생길 수 있는 것을 암시하고 있다. 그러나 sufentanil은 이러한 baseline의 증가가 없는 것으로 볼 때 이러한 가능성은 배제할 수 있을 것으로 보여진다. 그렇지만 sufentanil이 alfentanil과 어떠한 요인에 의해 그러한 차이가 생기는지는 앞으로 규명해 보아야 할 문제라고 보여진다.

지금까지 알려진 심장근육의 수축기전은 대략적으로 요약하면 다음과 같다. 즉 심장근육의 세포막에서 탈분극이 생기고 활동전위(action potential)가 발생한다. 그리고 이 활동전위는 transverse tubule로 전달되고 다시 근소포체(sarcoplasmic reticulum, SR)에 신호를 전달하여 SR에서 calcium을 방출하도록 한다. 세포 바깥에서 calcium이 들어오거나(influx) 그리고/또는 SR에서 방출된 calcium은 세포내의 자유 calcium의 농도를 증가시키고 이러한 calcium은 수축단백질(troponin C)과 결합하여 근육수축과 더불어 장력을 나타내게 된다<sup>15)</sup>.

본 실험에서 sufentanil의 최대장력이 미미하지만 증가한 것은 calcium이 세포 밖에서 유입 그리고/또는 SR에서 방출되어 세포내의 자유 calcium의 농도가 증가했거나 수축단백질의 예민성이 증가했기 때문으로 생각할 수 있다. 이러한 장력의 증가는 Zhang등<sup>13)</sup>의 alfentanil 실험결과와 유사한 것이며, 또한 다른 연구자의 결과와 일치한다. 즉 마약제(narcotics)는 저농도에서 약간의 심장근의 수축력에 증가작용이 있으며 고농도에서는 억제작용이 있다는 것이다<sup>16)</sup>. 본 연구에서는 0.1 mM 이상의 고농도에 대한 실험은 하지 못하였고, 또 calcium의 세포내 유입, SR에서의 방출, 수축단백질의 예민성 변화에 대한 구체적인 실험도 하지 못하였다. 그렇지만 마약제에 의한 심근 수축력의 증가는 약소하여 임상적으로는 별로 큰 의의가 없는 것으로 간주되고 있다.

Sufentanil은 0.1 mM에서 최대 이완속도를 다소

감소시키는 것으로 나타났다. 이것은 세포내 calcium의 배출(efflux) 그리고/또는 SR의 재흡수(reuptake)의 감소, 수축단백질과 calcium의 분리가 둔화되었기 때문으로 생각할 수 있는데, 이중에서 구체적으로 어느 기전에 의한 것인지는 알 수 없다. 이점은 앞으로 연구해 보아야 할 과제라고 할 수 있다. 또 0.1 mM 이상의 고농도에서 최대 이완속도가 더욱 줄어들면 불완전한 이완으로 다음 연축에 영향을 주어 최대장력의 감소로 이어질 수 있음을 나타내고 있다. 따라서 최대 상승속도는 유의한 차이가 없고 최대장력의 증가와 최대 이완속도가 줄어드는 것으로 볼 때 sufentanil은 활동상태(active state)의 기간이 늘어나는 효과를 가져오는 것으로 생각할 수 있다.

요약하면 분리된 토끼의 심장 유두근에서 sufentanil의 영향을 실험해 본 바에 의하면 0.1 mM 미만에서는 최대장력, 최대 상승, 이완속도에 변화를 유발하지 않았지만 0.1 mM에서는 최대장력의 증가와 최대 이완속도의 감소 효과가 있는 것으로 나타났다. 따라서 이와 같은 결과를 볼 때 임상적으로 sufentanil은 0.1 mM 미만에서 심근 수축력을 약간 증가시킬 수도 있을 것으로 보이지만, 0.1 mM 이상이 되면 심근 수축력의 감소가 나타날 수 있음을 보여주고 있다.

\*본 실험을 위하여 기술적인 자문을 해주신 박운곤 선생님에게 감사사를 드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74(1): 53-63.
2. Stanley TH. Opiate anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1987; 15: 38-59.
3. Thomas IR, Hudson RJ, Rosenbloom M, Meatherall RC. A randomized doubled-blind comparison of fentanyl and sufentanil anaesthesia for coronary artery surgery. *Can J Anaesth* 1987; 34: 227-32.
4. Clark NJ, Meuleman T, Liu WS, Zwanikken P, Pace NI, Stanley TH. Comparison of sufentanil-N<sub>2</sub>O and fentanyl-N<sub>2</sub>O in patients without cardiac disease undergoing general surgery. *Anesthesiology* 1987; 66(2): 130-5.
5. Stanley TH, de Lange S. Comparison of sufentanil-

- oxygen and fentanyl-oxygen anesthesia for mitral and aortic valvular surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2(1): 6-11.
6. Windsor JP, Sherry K, Feneck RO. Sufentanil and nitrous oxide anaesthesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61(6): 662-8.
7. Raza SM, Masters RW, Vasireddy AR, Zsigmond EK. Haemodynamic stability with midazolam-sufentanil analgesia in cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 1988; 35(5): 518-25.
8. White DA, Reitan JA, Kien ND, Thorup SJ. Decrease in vascular resistance in the isolated canine hindlimb after graded doses of alfentanil, fentanyl, and sufentanil. *Anesth Analg* 1990; 71(1): 29-34.
9. Schmeling WT, Berstein JS, Vucins EJ, Cody R. Persistent bradycardia with episodic sinus arrest after sufentanil and vecuronium administration - successful treatment with isoproterenol. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4(1): 89-94.
10. Sherman EP, Lebowitz PW, Street WC. Bradycardia following sufentanil-succinylcholine[letter]. *Anesthesiology* 1987; 66(1): 106.
11. Blair JR, Pruett Jk, Introna RP, Adams RJ, Balser JS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology* 1989; 71(4): 565-70.
12. Meistelman C, Benhamou D, Barre J, Levron JC, Mahe V, Mazoit X. Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology* 1990; 72(3): 470-3.
13. Zhang CC, Su JY, Calkins D. Effects of alfentanil on isolated tissues of the rabbit. *Anesth Analg* 1990; 71: 268-74.
14. 박윤곤, 서창국. 흡입마취제인 Sevoflurane의 심근수축 억제기전에 대한 기계적 및 전기생리학적인 연구: Isoflurane과의 비교. *대한마취과학회지* 1995; 28: 345-60.
15. Katz AM. *Physiology of the heart*. 2nd ed. New York, Raven Press. 1992, pp178-95.
16. Kitahata LM. *Narcotic analgesics in anesthesiology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, pp91-132.