

신장이식술시 마취유도제로서 Propofol의 심혈관계 효과

연세대학교 의과대학 마취과학교실

최은환 · 남순호 · 신양식 · 김종래

=Abstract=

Cardiovascular Effects of Propofol as an Induction Agent in Kidney Recipients

Eun Hawn Choi, M.D., Soon Ho Nam, M.D., Yang-Sik Shin, M.D. and Jong Rae Kim, M.D.

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

A need has been recognized for a safe and effective induction for patients undergoing elective renal transplantations. We have evaluated the effect of propofol (injection rate; 50 mg/min, average dosage; 2.28 ± 0.08 mg/kg, n=10) on a cardiovascular stability compared with that of thiopental (injection rate; 100 mg/min, average dosage; 5.22 ± 0.18 mg/kg, n=10) as an induction agent. Blood pressure and heart rate as cardiovascular parameters were checked before induction(control), one, two, three minutes after induction, before and after orotracheal spray of lidocaine, and immediately, one and two minutes after endotracheal intubation.

The results were as follows:

- 1) There were no significant cardiovascular changes in the propofol group during the whole induction period.
- 2) In the thiopental group, diastolic blood pressures checked just after intubation, which were 120.20 ± 7.79 mmHg, were significantly higher than those of one or two minutes after induction, which were 86.30 ± 4.36 , 88.40 ± 3.85 mmHg, respectively.

The above results suggest that intravenous propofol (2.0 ~ 2.5 mg/kg) is a safe and effective induction agent for renal recipients. (*Korean J Anesthesiol* 1995; 29: 192 ~ 197)

Key Words: Cardiovascular effect, Propofol, Renal transplantation

서 론

Propofol은 최근 개발된 phenol 치환체로서 정주시 의식소실이 주사부위에서 뇌에 도달하는 순환시간내에 이루어지며 마취회복은 5분 내외로 thiopental보다

빠르다¹⁾. 하지만 propofol은 마취유도 용량인 2.0 ~ 2.5 mg/kg 으로서도 혈관확장 및 심박출량의 감소로 인해 일시적인 혈압의 하강을 초래하며²⁾, 이는 특히 노인에서 심하여 마취유도 용량을 감소할 것을 권장하고 있다³⁾. 그러나 propofol은 간 및 신장의 혈류에 영향을 별로 미치지 않기 때문에 만성신부전 환자의 마취유도시 적정 주사속도를 지키면 혈압 및 맥박의 변화가 정상 환자에서와 별 차이가 없다는 보고도 있다⁴⁾.

논문접수일:1995년 3월 17일

심사완료일:1995년 7월 20일

이에 본 연구자는 신장이식을 받는 만성신부전 환자에서 마취유도시 propofol이 심혈관계에 미치는 영향을 일반적으로 널리 사용되는 마취유도제인 thiopental sodium과 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

세브란스 병원서 신장 이식술이 계획된 20~50세 사이의 미국 마취과학회 전신상태 분류 제 2, 3 등급에 속하는 만성신부전 환자 20명을 대상으로 하여 무작위로 thiopental로 마취 유도한 군(Thiopental군)과 propofol(Diprivan®, 현대약품)로 마취 유도한 군(Propofol 군)으로 각각 10명씩 분류하였다. 마취전투약으로 수술 30분 내지 한시간 전에 glycopyrrolate 0.004 mg/kg 과 lorazepam 0.04 mg/kg을 근주하였다. 수술실 도착후 환자감시장치(SpaceLab 90622A, U.S.A.)를 통하여 심전도는 표준 II 전극을 관찰하였으며, 동정맥 fistula가 없는 상지의 요골동맥에 20 gauge 카테테르를 거치하여 지속적으로 혈압을 측정하였고, 병실에서 술전에 전주와정맥을 통해 삽입한 중심정맥압 카테테르로 중심정맥압을 측정하였다.

마취유도는 마스크로 100% 산소를 흡입시키면서 1% propofol 50 mg/min, 또는 2.5% thiopental 100 mg/min의 속도(통상 2분 이상)로 중심정맥 카테테르를 통해 환자가 의식소실 될 때까지 서서히 정주하였다. 그후 vecuronium 0.1 mg/kg을 투여한 후 100% 산소로 환기 보조하면서 충분한 근이완이 된 후 laryngotracheal anesthesia kit (LTK)을 사용하여 4% lidocaine 3 ml을 기관내 분무하고 기관내 삽관을 시행하였다. 기관내삽관 후 반 폐쇄식 순환방법으로 N₂O와 O₂를 분당 2L씩의 기류량으로 조절호흡을 실시하였다. 삽관 후 2분까지 N₂O 외의 추가의 정맥마취제나 흡입 마취제는 투여하지 않았으며 또한 외과적 stress도 주지 않았다.

양군에서 심혈관계 변화를 비교하기 위해 혈압 및 심박수를 마취유도 전(대조치), 마취유도제 주입 완료 후 1분, 2분, 및 3분후, lidocaine분무 전 후, 기관내 삽관 직후, 1분 및 2분 후에 측정하였다. 통계 처리는 양군의 혈액학적 변화는 two-sample(independent) t-test를 하였으며, 각 군간의 시간대에 따른 혈액학적 비교는 repeated measured ANOVA 처리후

Scheffé's test로 다중비교하여 p값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 대상환자의 분포 (Table 1)

Thiopental군과 Propofol군의 남녀 성비는 각각 8/2 및 6/4 명이었고 연령, 체중 및 신장은 유의한 차이가 없었다. 또한 마취전 측정된 중심 정맥압은

Table 1. Demographic Data

Group	Thiopental	Propofol
Patients(No.)	10	10
Sex ratio(M/F, No.)	8(2)	6(4)
Age(year)	46±3	39±4
Weight(kg)	64±3	57±4
Height(cm)	168±2	166±3
*CVP(mmHg)	2.42±0.81	1.78±0.56
Dose(mg/kg)	5.22±0.18	2.28±0.08

M: male, F: female, All values except Patients and Sex ratio are mean±S.E., *CVP: Central venous pressure are measured at the preanesthetic period.

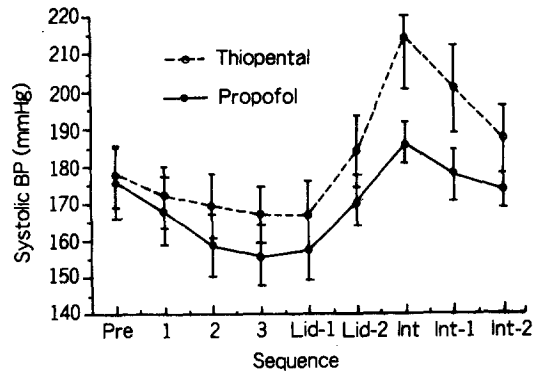


Fig. 1. Changes in systolic blood pressure during induction period. There is no significant different change in systolic blood pressures between groups, and the each event in intergroup. Data are expressed as mean±S.E. pre; pre-induction, 1, 2, 3; 1, 2 and 3 minutes after induction, Lid-1, Lid-2; before and after lidocaine spray, int; immediately after intubation, int-1 and 2; 1 and 2 minutes after intubation, respectively.

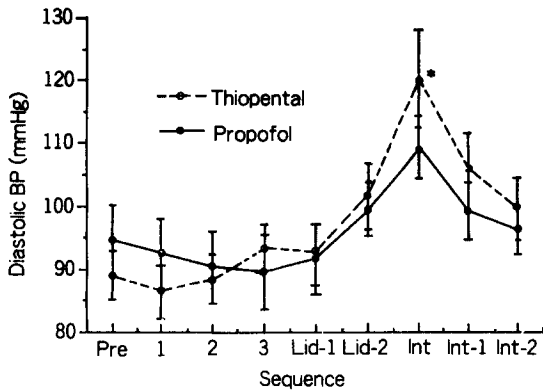


Fig. 2. In the thiopental group, diastolic blood pressures immediately after intubation were significantly increased than those of 1, 2 minutes after the induction value ($p < 0.05$). Data are expressed as mean \pm S.E. pre; pre-induction, 1, 2, 3; 1, 2 and 3 minutes after induction, Lid-1, Lid-2; before and after lidocaine spray, int; immediately after intubation, int-1 and 2; 1 and 2 minutes after intubation, respectively.

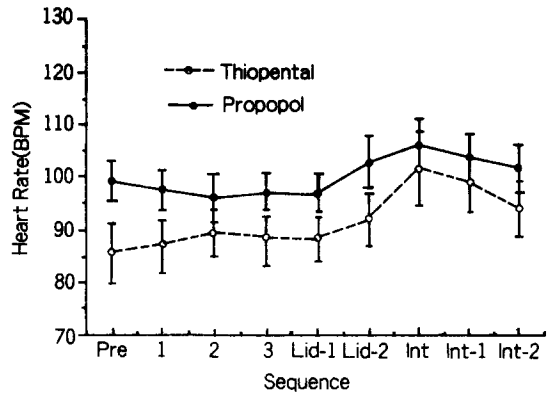


Fig. 4. Changes in heart rate during induction period. There is no significant different change in heart rate between groups, and the each event in intergroup. Data are expressed as mean \pm S.E. pre; pre-induction, 1, 2, 3; 1, 2 and 3 minutes after induction, Lid-1, Lid-2; before and after lidocaine spray, int; immediately after intubation, int-1 and 2; 1 and 2 minutes after intubation, respectively.

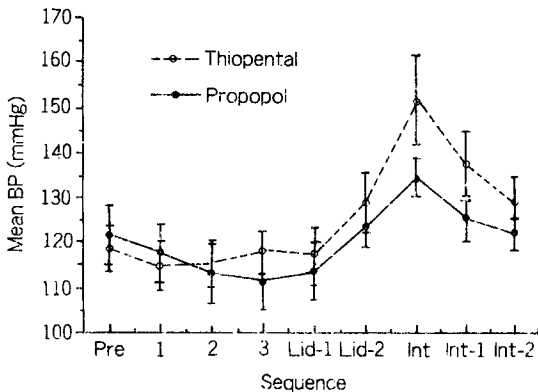


Fig. 3. Changes in mean arterial pressure during induction period. There is no significant different change in mean arterial pressures between groups, and the each event in intergroup. Data are expressed as mean \pm S.E. pre; pre-induction, 1, 2, 3; 1, 2 and 3 minutes after induction, Lid-1, Lid-2; before and after lidocaine spray, int; immediately after intubation, int-1 and 2; 1 and 2 minutes after intubation, respectively.

Thiopental군 2.42 ± 0.81 mmHg, Propofol군 1.78 ± 0.56 mmHg로 양 군간의 유의한 차이는 없었다.

2) 의식소실 때까지의 마취유도용량으로 Thi-

opental군이 5.22 ± 0.18 mg/kg, Propofol군이 2.28 ± 0.08 mg/kg 사용되었다(Table 1).

3) 혈압 및 맥박의 변화(Fig. 1, 2, 3, 4)

(1) 마취유도 전과정동안 각 측정 지점에서의 혈압 및 맥박은 양군간에 유의 있는 차이가 없었다.

(2) Thiopental 군에서의 기관내 삽관 직후의 이완기 혈압이 120.20 ± 7.79 mmHg로, 마취 유도 1분 및 2분후의 각각 이완기 혈압 86.30 ± 4.36 및 88.40 ± 3.85 mmHg보다 유의하게 증가하였다($P < 0.05$).

(3) Propofol 군내에서 마취유도 전과정동안 혈압 및 맥박의 유의한 차이가 없었다.

고 찰

신부전 환자는 혈액학적 불안정, gastric emptying time의 지연, 단백질 결합력(protein binding)의 변화 등으로 인하여 마취유도시 혈압 및 맥박의 변화가 심하게 올 수 있다. 따라서 신부전 환자의 이상적인 마취유도제로는 심혈관 반응이 최소이면서 마취유도가 빠르고 흥분적인 움직임 없이 한번의 상지-뇌순환시간내에 수면이 이루어져야 한다.

Propofol(Diprivan[®], 2,6-diisopropyl phenolin aqueous emulsion)은 Glen⁵⁾의 동물실험 등을 거쳐서 최근 임상에 도입된 최면작용이 있는 정맥 마취제로서 barbiturate, steroid, eugenol 제제와 화학적 관련성이 없는 phenol 유도체이다. Kay 와 Rolly¹¹⁾가 처음으로 임상마취에 도입하였으나 상온에서 oil 상태이므로 정맥투여시 사용되는 용해제 Cremophor EL에 의해 과민양반응이 많아 거의 사용되지 않고 있다가 1% Propofol, 10% soybean oil, 2.25% glycerol, 1.2% 순수 egg phosphatide로 재구성하여 다시 사용되고 있다. 이 약제는 지질 용해도가 높고 배설반감기가 짧아 마취도입이 빠르고 각성시 부작용 및 축적 효과가 없으며 반감기는 0.5~1시간이며 최종 약의 소멸시간은 0.5시간에서 길게는 6시간까지로 알려져 있다. 신속한 마취유도 및 각성 때문에 외래환자 마취, 전신마취의 유도시 및 총 정맥마취(total intravenous anesthesia)에 널리 사용되고 있다. Propofol에 의한 마취는 2개 이상의 propofol molecule이 GABA_A receptor-chloride ionophore complex에 결합하여 chloride conductance가 증가하게 되어 중추 신경계의 post-synaptic excitation를 억제시킴으로서 발생한다고 한다⁶⁾.

Propofol의 마취유도 용량은 성인환자에서 2.0~2.5 mg/kg⁷⁾이 추천되고 있으며, 이는 본 연구에서 사용된 2.28±0.08 mg/kg의 용량과 비슷하나, 아편양제제나 benzodiazepine 계의 마취전처치를 환 경우는 감소해야되며⁸⁾, 60세 이상의 노인서는 1~1.75 mg/kg 이 추천되고 있다³⁾. Propofol의 잘 알려진 심혈관계 억제 원인으로는 심근의 수축력 저하에 인한 심박출량 감소⁹⁾, 근소포체에서 calcium 흡수의 감소로 인한 papillary muscle의 isotonic relaxation의 감소¹⁰⁾, 말초 저항의 감소^{11,12)}, 혈관확장 및 심장으로 가는 sympathetic discharge의 감소¹³⁾ 등의 여러가지 원인 들이 제기되고 있다. 또한 심혈관계 억제의 정도도 thiopental, methohexital 등의 다른 마취유도제와 비교하여 혈압의 감소가 더 심하다는 보고^{14,15)}, 혈압의 감소는 비슷하나 심박수는 변화 없다는 보고¹⁶⁾ 등이 있다. 또한 초기 용량 1 mg/kg을 bolus, 그 후 10분 10 mg/kg/hr, 다음 10분 8 mg/kg/hr, 그 후 6 mg/kg/hr의 속도로 정주하니 마취유도, 기관내 삽관 등의 시기에 혈압 및 맥박의 변화가 없었던 보고¹⁷⁾도 있다.

심혈관계가 심하게 불안정한 uremic 환자에서는 propofol이 마취유도제로서 적절치 않을 수 있으며, 또한 심각한 심혈관계 부작용을 유발할 수 있다고¹⁸⁾ 한다. 하지만 propofol로 마취유도시 발생할 수 있는 심혈관계 부작용은 마취 유도시간을 적절히 하고⁴⁾ 신고혈압(renal hypertension)에 의한 빈혈과 저혈액량을 예방함으로써 덜 발생할 수 있다¹⁹⁾고 한다. 따라서 저자들은 신장질환이 없는 환자에서의 마취유도 용량과 상응되는 용량으로 마취유도시 propofol 50 mg/min, thiopental 100 mg/kg의 속도로 서서히 정주 하였다. 본 연구에서 Propofol군에서는 마취유도시 수축기, 이완기 혈압, 평균 동맥압 및 맥박이 각각 대조치 175.80±9.65, 94.70±5.76, 121.73±6.77 mmHg 및 99.20±3.69 회/분 에서 마취유도 3분 후 155.80±8.50, 89.60±6.06, 111.67±6.77 mmHg 및 96.80±4.11 회/분 으로 감소경향은 보였지만 통계학적 유의성은 없었다. 이는 술전 빈혈 및 저혈액량의 교정, 적정 주사속도를 강조한 Morcos 등⁴⁾, Roberts 등¹⁷⁾의 연구에 따라 50 mg/min의 속도로 서서히 마취유도를 한 결과라고 생각된다. 반면에 Thiopental군에서는 수축기, 이완기 혈압, 평균 동맥압 및 맥박이 각각 대조치 178.00±8.28, 89.00±3.76, 118.67±5.13 mmHg 및 85.70±5.94 회/분에서 마취유도 3분 후 167.00±7.62, 93.30±4.19, 117.87±5.08 mmHg 및 88.30±5.37 회/분으로, 수축기 혈압은 감소, 이완기 혈압은 증가하였으나, 평균동맥압은 변화 없으며, 맥박은 증가경향을 나타냈지만 통계학적 의의는 없었다.

Harris 등²⁰⁾은 propofol, thiopental, etomidate등을 사용하여 기관내 삽관시의 혈액학적 변화를 비교 관찰한 바, thiopental과 etomidate군에서는 혈압과 심박수가 기관내 삽관 전보다 기관내 삽관후 증가하였으나 propofol군에서는 증가하지 않았다고 한다. 또한 Coates 등²¹⁾의 연구에 의하면 propofol은 기관내 삽관에 의한 혈압 및 심박수의 상승을 어느 정도 예방하는 것으로 되어 있다. Thiopental은 정맥 투여 후의 혈압 감소에 대한 반사성 압수용체 효과로 기관내삽관시 혈액학적 변화가 현저한데 비하여^{22,23)}, propofol은 심혈관계 억제작용 및 항통증 효과로 기관내삽관의 혈압 및 심박수의 증가를 억제한다^{21,24~26)}고 하며 본 연구에서도 Propofol군은 기관내 삽관 전과 직후

뿐만 아니라 마취 전 과정 동안 혈압 및 맥박의 의의 있는 변화가 없었으나, thiopental군은 기관내 삽관 직후 이완기 혈압이 120.20 ± 7.79 mmHg로 마취 유도 1분 및 2분후의 이완기 혈압 86.30 ± 4.4 , 88.40 ± 3.8 mmHg에 비해 의의 있게 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 이는 propofol의 항통증 효과²⁷⁾로 기관내 삽관시 thiopental에 비해 심박수 증가가 둔화되고, norepinephrine혈중 농도도 현저히 증가하지 않으며²⁾ 성문이완이 더 두드러지는 점²⁸⁾으로도 설명될 수 있다.

Propofol을 사용하여 마취 유지시 Coates 등²¹⁾의 실험에서는 propofol의 지속적 정주와 동시에 아산화질소를 병용하였는데, 마취유도후 20분에 임상적으로 충분한 마취상태에 도달하여 심박수나 혈압이 안정된 상태로 유지하였고, 수술적 자극에 의하여 혈압이나 심박수가 증가하였으나 현저하지 않았다고 한다. 본 연구에서도 N₂O를 병용하고 외과적 자극이 없는 상태인 기관내 삽관 2분 후의 수축기, 이완기 및 평균 혈압은 대조치 175.80 ± 9.65 , 94.70 ± 5.76 및 121.73 ± 6.77 mmHg에서 173.70 ± 4.74 , 96.10 ± 3.64 및 121.97 ± 3.62 mmHg로 거의 비슷하며, 맥박도 대조치 99.20 ± 3.69 회/분에서 101.60 ± 4.45 회/분으로 안정된 상태를 유지 하였다.

결론적으로 본 연구는 만성신부전 말기 환자의 신장이식 마취시 유도제로 propofol을 적용하였던 바 thiopental 보다는 심박수 및 혈압의 변동이 적어 심혈관계 안정이 더 뛰어나다고 판단되므로 고혈압 또는 심부정맥등을 보이는 수신자 마취유도시 추천 할 수 있는 약제로 사료된다.

결 론

연세의료원 신촌세브란스 병원에서 신장이식을 받는 성인 환자 20명을 대상으로 하여 마취유도제로 propofol (주사속도 50 mg/min, 용량 평균 2.28 ± 0.08 mg/kg)과 thiopental (주사속도 100 mg/min, 용량 평균 5.22 ± 0.18 mg/kg)을 사용하여 마취유도 및 기관내삽관 전후의 심혈관계 변화를 비교하였던 바 마취유도 전 과정동안 각 측정 시점에서의 혈압 및 맥박은 양군에서 의의 있는 차이가 없었으나, thiopental 군에서의 기관내 삽관 직후의 이완기 혈압이 $120.20 \pm$

7.79 mmHg로, 마취 유도 1분, 2분후의 이완기 혈압 86.30 ± 4.4 , 88.40 ± 3.8 mmHg보다 유의한 증가를 보였다. 한편 propofol 군내에서 마취유도 전과정동안 혈압 및 맥박의 유의한 차이가 없었다.

따라서 신장이식수술을 받는 만성신부전 환자에서 마취유도시 propofol 2.0~2.5 mg/kg은 심혈관계 변화는 thiopental 보다 적은 것을 관찰 할 수 있었으며 일반적으로 사용되는 마취유도제인 thiopental을 대체 할 수 있는 약물로 적합한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Kay B, Rolly G. ICI 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesth Belg* 1977; 28(4): 303-16.
- 2) Coley S, Mobly K, Fell D, Achola KT, Smith G, et al. Sympathoadrenal responses to tracheal intubation after thiopentone or propofol. *Br J Anaesth* 1987; 59: 659-60.
- 3) Steib A, Freys G, Curzola U, Otteni JC. Propofol in edlerly high risk patients. A comparison of haemodynamic effects with thiopentone during induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43: 111-4.
- 4) Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61(suppl): 62-3.
- 5) Glen JB. The animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868. *Br J Anaesth* 1980; 52: 731-42.
- 6) Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABA_A receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 1993; 79: 781-8.
- 7) Cummings GC, Dixon J, Kay NH, Windsor JPW, Major E, Morgan M, et al. Dose requirement of ICI 35868(propofol, 'Diprivan') in a new formulation for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 1984; 39: 1168-71.
- 8) Briggs LP, White M. Effects of premedication on an anaesthesia with propofol(Diprivan). *Postgrad Med J* 1985; 61: 35.
- 9) Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, et al. Effect of various plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Anesth Analg* 1989; 69: 473-83.

- 10) Riou B, Besse S, Lexarpenier Y, Viars P. In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology* 1992; 76: 609-16.
 - 11) Rouby J, Andreev A, Leger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991; 75: 32-42.
 - 12) Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca²⁺ channel blocker. *Anesth Analg* 1993; 76: 24-32.
 - 13) Ismail E, Kim S, Salem R, Crystal G. Direct effects of propofol on myocardial contractility in In Situ canine heart. *Anesthesiology* 1992; 77: 964-72.
 - 14) Farifield JE, Dritsas A, Beale RJ. Haemodynamic effects of propofol: induction with 2.5 mg/kg. *Br J Anaesth* 1991; 67: 618-20.
 - 15) Mackenzie N, Grant IS. Comparison of the new emulsion formation of propofol with methohexitone and thiopentone for induction of anaesthesia in day case. *Br J Anaesth* 1985; 57: 725-31.
 - 16) Fahy LT, Van Mourik GA, Utting JE. A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol. *Anaesthesia* 1985; 40: 939-44.
 - 17) Roberts FL, Dixon J, Lewis GTR, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43: 14-7
 - 18) Heino A, Orko R, Rosenberg PH. Anaesthesiological complications in renal transplantation: a retrospective study of 500 transplantation. *Acta Anaesth Scand* 1986; 30: 574-80.
 - 19) Pouttu J. Haemodynamic responses during general anaesthesia for renal transplantation in patients with and without hypertensive disease. *Acta Anaesth Scand* 1989; 33: 245-9.
 - 20) Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M. Effect of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43(suppl): 32-6.
 - 21) Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M. Hemodynamic effects of infusion of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anaesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.
 - 22) Forbes AM, Dally FG. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970; 42: 618-24.
 - 23) Prys-Roberts C, Green LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43: 531-46.
 - 24) Patric MR, Blair IJ, Feneck RO. A comparison of the haemodynamic effect of propofol('Diprivan') and thiopental in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1985; 61(Suppl 3): 23-7.
 - 25) Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle M, Norley I, Spelina KR, et al. Haemodynamic responses to induction and endotracheal intubation with propofol/nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1986; 3: 65-6.
 - 26) Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C. Haemodynamic effects of a prolonged infusions of the propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 200-25.
 - 27) Briggs LP, Dundee JW, Bahar M, Clarke RSJ. Comparison of the effect of diisopropyl phenol (ICI 35868) and thiopental on response on somatic pain. *Br J Anaesth* 1982; 54: 307-31.
 - 28) De Grood PM, Van Egmond J, Van De Wetering M, Van Beem HB, Booij LH, Crul JF. et al. Lack of effects of emulsified propofol('Diprivan') on vecuronium pharmacodynamics-preliminary results in man. *Postgrad Med J* 1985; 61(Suppl 3): 28-30.
-