

체외순환 없는 관상동맥우회술시 고혈압 예방을 위한 Nicardipine 혹은 Nitroglycerin의 효과

계명대학교 의과대학 마취과학교실 및 *생리학교실

홍지희 · 엄진원 · 장영호 · 김진모 · 김애라 · 전재규 · 박원균*

= Abstract =

The Effect of Preventive Antihypertensive Medication with Nicardipine or Nitroglycerin during Off-pump Coronary Artery Bypass Graft

Ji Hee Hong, M.D., Jin Won Uhm, M.D., Young Ho Jang, M.D., Jin Mo Kim, M.D.,
Ae Ra Kim, M.D., Jae Kyu Cheun, M.D., and Won Kyun Park, M.D.*

Departments of Anesthesiology and *Physiology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: Tight control of blood pressure in patients with coronary artery disease is critical, especially in the setting of long-standing hypertension and left ventricular dysfunction. With off-pump coronary artery bypass graft (CABG), hypertension usually occurs after the sternotomy, along with an increase in heart rate and filling pressure. In order to minimize hypertension during this period, nitroglycerin or nicardipine was prophylactically infused.

Methods: Twenty patients scheduled to undergo an off-pump CABG from April to August, 2001, were selected and divided into two groups. Group I (n = 10) received nicardipine and Group II (n = 10) received nitroglycerin. Before the skin incision, nicardipine (0.5-1.0µg/kg/min) or nitroglycerin (0.5-1.0µg/kg/min) was continuously infused. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), mean pulmonary artery pressure (mPAP), pulmonary artery occlusion pressure (PAOP), cardiac index (CI), and the systemic vascular resistance index (SVRI) were repeatedly measured at the stages of preincision, postincision, poststernotomy, pericardium open, and 10 min after reperfusion.

Results: Although MAP after the sternotomy was increased compared with preincision, it remained within a normal range. Similarly, HR, mPAP, and PAOP were all within a normal range despite increases. The CI was within a normal range at all stages in both groups, and there were no significant difference between the two groups. In group I, the SVRI was significantly decreased compared with group II when pericardium was opened.

Conclusions: Both nicardipine and nitroglycerin were effective in preventing or attenuating hypertension after sternotomy with the hemodynamic stability. (Korean J Anesthesiol 2002; 42: 478~486)

Key Words: Heart; hemodynamics; nicardipine; nitroglycerin.

논문접수일 : 2002년 1월 11일

책임저자 : 김진모, 대구광역시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 700-712

Tel: 053-250-7249, Fax: 053-250-7240, E-mail: kimjin00@dsmc.or.kr

석사학위 논문임.

서 론

관상동맥경화를 반영하는 허혈성 심질환의 빈도는 미국의 성인 중 대략 1,000만명으로 추정되며 매년 새로운 심근 경색증 환자가 약 130만명 발생한다. 또한 미국에서 심질환으로 사망하게되는 원인 중 가장 많은 비중을 차지하며 매년 수술을 받는 것으로 추정된 2,500만명의 환자 중에서 대략 700만명이 허혈성 심질환의 고위험도인 것으로 보고된 바 있다.¹⁾ 한국인에 있어서 허혈성 심질환의 유병률은 정확한 통계적 자료는 없지만 점차 증가 추세에 있는 것만은 확실하고, 또한 수술실에서 마취과 의사가 흔히 접할 수 있는 성인의 심장 질환 중 관상동맥질환의 빈도도 증가하는 추세이다.

관상동맥질환을 가진 환자들의 개심술 및 비개심술을 위한 마취 시 가장 흔하게 직면하게 되는 문제점은 고혈압과 빈맥을 적절히 조절하는 것이다. 특히 관상동맥질환 환자들의 대부분은 술 전 좌심실 기능 부전과 고혈압을 동반하고 있는 경우가 많으므로 항고혈압제의 사용 등으로 이를 적절히 조절하는 것은 곧 심근 허혈의 예방과 함께 술 후 결과에까지 영향을 줄 수 있다고 하겠다.

지금까지 대부분의 심장수술 시 혈압조절을 위하여 sodium nitroprusside가 가장 많이 사용되었으나 이 약물은 혈압의 급격한 변화를 초래하고 빛에 약한 단점이 있어 최근에는 nitroglycerin이나 칼슘길항제로 대체하는 경향이 많다. Nitroglycerin은 그 주된 작용이 정맥혈관 확장 작용이며 정맥 긴장도를 감소시키고 체순환 혈액을 재분포 시킴으로써 심장으로 돌아오는 혈류량을 감소시킨다. 부분적으로는 동맥 혈관도 확장시키며 주로 세동맥 보다는 대동맥에 주로 작용한다.²⁾ Nitroglycerin은 심외막 관상동맥(epicardial coronary artery)은 확장시키나 관상동맥 저항과 대부분 관련이 있는 심근내 관상동맥(intramyocardial artery)에는 거의 영향을 미치지 않는다고 한다.^{3,4)}

Nicardipine은 dihydropyridine 칼슘길항제로서 화학적 구조상 nifedipine과 매우 유사하며 nifedipine 보다 100배 정도 수용성이 강하고 빛에 저항성이 있어서 쉽게 정맥으로 투여가 가능하다. 심장수술시 심근허혈은 문합술이나 재관류 시 잘 발생하는데 이는

심혈관 운동 변화가 주요 원인 중의 하나로 알려지고 있다.⁵⁾ Nicardipine이나 nifedipine과 같은 칼슘길항제는 심근허혈에 상당한 효과가 있는데 이들은 심장관 혈관의 평활근 세포내의 칼슘 농도의 증가를 방해하는 효과가 있으나 약물에 따라 구조적으로 다양한 형태를 가지면서 또한 다양한 혈역학적 효과를 나타낸다. 마취 중 투여된 nicardipine은 용량 의존적으로 혈압을 감소시키나 혈관충만압이나 심박수에는 거의 영향을 주지 않는다. 관상동맥질환 환자를 수술하는 데 있어서 이러한 반사성 빈맥이 없다는 것은 매우 중요한 장점 중의 하나이다. 최근에는 nifedipine보다 nicardipine을 임상에서 더 선호하는 경향이 있는데 이는 nicardipine이 혈압을 감소시키고 동시에 심혈관 확장 효과로 심혈류와 심근의 산소 공급도 증가시키며 nifedipine에 비하여 심근 억제 작용이 훨씬 적기때문이다.⁵⁾

체외순환 없는 관상동맥우회술 시행 시의 고혈압은 주로 흉골 절개 후에 나타날 수 있으며 이때 심박수 및 혈관충만압의 증가도 함께 나타날 수 있다.⁶⁾ 이에 저자는 관상동맥우회술시에 흉골 절개 후의 고혈압 방지 및 혈역학적인 안정성을 도모하기 위해 nicardipine 혹은 nitroglycerin을 예방적으로 투여하여 관찰되는 혈역학적인 변동을 비교 관찰하였다.

대상 및 방법

2001년 4월부터 8월까지 계획된 관상동맥폐쇄증 환자 중 체외순환 없는 관상동맥우회술을 받은 환자 20명을 대상으로 하였다. 판막 질환 등으로 개심술을 시행 받은 기왕력이 있는 환자, 신장 질환이 있는 환자, 출혈 등을 이유로 술 후 24시간 이내에 재수술을 한 환자 및 술 중 상태 악화로 체외 순환을 하게 된 환자는 제외하였다.

환자들은 무작위로 nicardipine을 투여한 제1군과 nitroglycerin을 투여한 제2군으로 나누었다. 마취 전 투약은 morphine sulfate 0.1 mg/kg, glycopyrrolate 0.2 mg, midazolam 0.05 mg/kg을 수술실 도착 30분 전에 근주하였다. 수술실에 도착한 후 심전도와 맥박 산소 측정기(Nellcor Puritan Bennett, USA)를 부착하고 요골동맥이나 상완골동맥을 천자하여 20게이지 혈관 카테테르(angiocatheter, Becton Dickson, USA)를 거치하여 지속적으로 혈압을 감시하였으며, 모든 환자에

계 분당 3 L의 O₂를 공급하여 전산소화를 시킨 후 마취 유도를 위해 thiopental sodium (4-5 mg/kg)과 vecuronium bromide (0.1 mg/kg), fentanyl (3-5 µg/kg)을 정주하여 기관내 삽관을 시행하였다. 기계적 환기를 위하여 일회 호흡량 8-10 ml/kg, 호흡수를 10-12회/분, 흡입산소 농도를 Air/O₂ 50%로 하고(Servoventilator 900 C, Simens Inc., Sweden) 마취 유지를 위해 isoflurane을 1.0 vol%로 설정하여 PaCO₂가 40 ± 5 mmHg가 되도록 기계환기를 시켰다. 수술 중 환자 감시장치(Siveinst 1261, Simens Inc., Sweden)를 이용하여 혈액학적 변화와 함께 전극 II와 V₅에서 심전도를 관찰하였다. 우측 내경정맥이나 쇄골하정맥을 천자하여 폐동맥 카테터(CCO catheter, Baxter, USA)를 폐동맥에 삽입하여 지속적으로 심박출량(Vigilance monitor, Baxter, USA)을 측정하면서 폐동맥압과 폐동맥쇄기압 및 중심정맥압을 측정하였다. 또한 좌측 내경정맥이나 쇄골하정맥을 천자하여 중심정맥 카테터(Hydrocatheter, Faraday Road Swindon, UK)를 삽입하여 수액과 혈액 및 약물 투여의 경로로 사용하였다. 후두경을 사용하여 경식도 초음파측정기(CFM-800C, Vingmed, Norway)를 삽입한 후 시간에 따른 좌심실벽 운동의 변화를 감시하였다. 좌측 내유동맥(left internal mammary artery) 박리 시 헤파린 150 IU/kg를 투여하였고 평균적으로 교질용액 500 ml와 정질용액 2,000 ml를 정주하여 중심정맥압을 10-13 mmHg 정도를 유지하였다. 관상동맥을 봉합한 뒤에는 protamine sulfate를 투여하여 헤파린의 항응고 효과를 중화하였다. 흉벽 피부 절개 10분전부터 제1군은 fentanyl (2-4 µg/kg/hr)과 nicardipine (0.5

-1.0 µg/kg/min)을 제2군은 동일한 용량의 fentanyl과 nitroglycerin (0.5-1.0 µg/kg/min)을 지속적으로 주입하기 시작하였다. 혈액학적 변화는 피부 절개 전, 절개 후, 흉골 절개 후, 심외막이 열렸을 때, 그리고 관상동맥의 재문합 후 10분에 각각 관찰하였다.

통계학적인 분석은 SPSS 프로그램을 이용하여 군 내에서 Wilcoxon Signed Ranks test를 하였고 군간에서는 Mann-Whitney test를 하였으며 연구의 모든 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였고, P < 0.05인 경우를 유의 있는 값으로 인정하였다.

결 과

제1군은 10예로서 남자 7예, 여자 3예이었으며, 연령은 61.8 ± 12.9세, 체중은 63.3 ± 9.8 kg, 신장은 161.3 ± 7.8 cm이었고 제2군은 10예로서 남자 6예, 여자 4예이었으며, 연령은 61.3 ± 6.7세, 체중은 63.9 ± 5.3 kg, 신장은 161.4 ± 7.3 cm이었으며 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 1). 제1군에서 당뇨 환자는 3예, 고혈압 환자는 1예이었으며 제2군에서 당뇨 환자는 4예, 고혈압 환자는 2예이었다.

평균 동맥압의 경우 흉골 절개 후 제1군에서는 90.9

Table 1. Demographic Data

	Group 1 (n = 10)	Group 2 (n = 10)
Age (yr)	61.8 ± 12.9	61.3 ± 6.7
Sex (m/f)	7/3	6/4
Weight (kg)	63.3 ± 9.8	63.9 ± 5.3
Height (cm)	161.3 ± 7.9	161.4 ± 7.3
No of diabetes mellitus	3	4
No of hypertension	1	2

Values are mean ± SD. Group 1; nicardipine, Group 2; nitroglycerin.

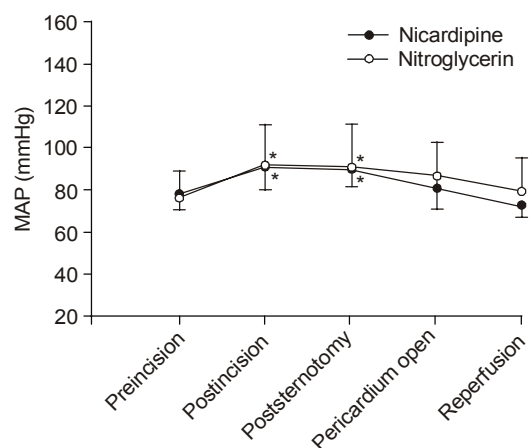


Fig. 1. Changes in mean arterial blood pressure (MAP) after the administration of nicardipine and nitroglycerin during off-pump coronary artery bypass graft. Data are presented as mean ± SD. *: P < 0.05 compared with preincision.

± 8.1 mmHg, 제2군에서는 91.4 ± 20.4 mmHg이었다. 피부 절개 후와 흉골 절개 후에는 두 군 모두에서 피부 절개 전에 비해서 평균 동맥압이 유의성 있게 증가($P < 0.05$) 하였으나 모두 정상 수치 내의 범위였다(Fig. 1). 심박수, 폐동맥압, 폐동맥 췌기압의 경우 피부 절개 후와 흉골 절개 시 피부 절개 전에

비하여 모두 유의 있게($P < 0.05$) 증가하였으나 정상 수치내의 범위였고 두 군간의 유의성은 없었다(Fig. 2-4). 단, nicardipine을 사용한 경우에는 심박수가 피부 절개 전에 비하여 유의 있는 증가가 없었다. 심박출지수는 군내의 모든 시점 및 두 군간의 차이는 없었으며 정상적 범위를 유지하였다(Fig. 5). 전신혈관

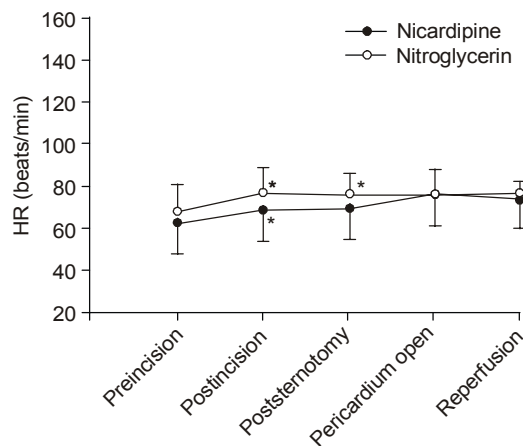


Fig. 2. Changes in heart rate (HR) after the administration of nicardipine and nitroglycerin during off-pump coronary artery bypass graft. Data are presented as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ compared with preincision.

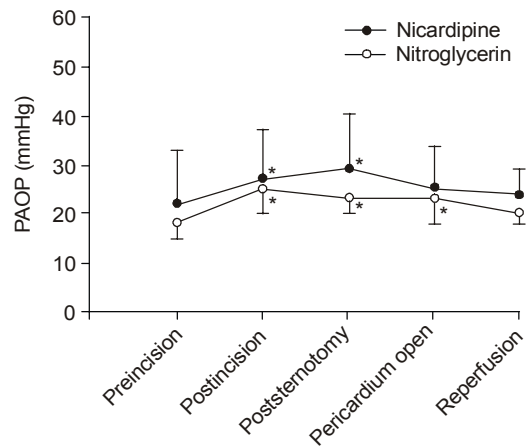


Fig. 4. Changes in pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) after the administration of nicardipine and nitroglycerin during off-pump coronary artery bypass graft. Data are presented as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ compared with preincision.

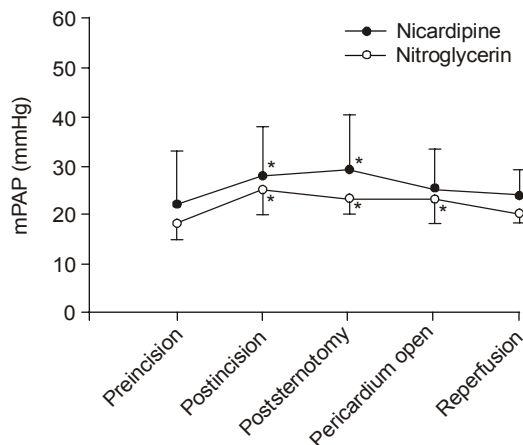


Fig. 3. Changes in mean pulmonary artery pressure (mPAP) after the administration of nicardipine and nitroglycerin during off-pump coronary artery bypass graft. Data are presented as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ compared with preincision.

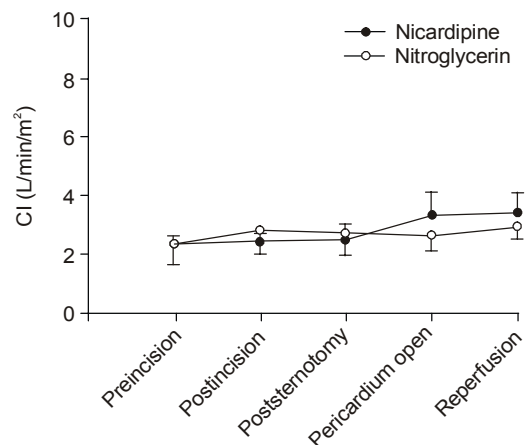


Fig. 5. Changes in cardiac index (CI) after the administration of nicardipine and nitroglycerin during off-pump coronary artery bypass graft. Data are presented as mean $\pm$ SD.

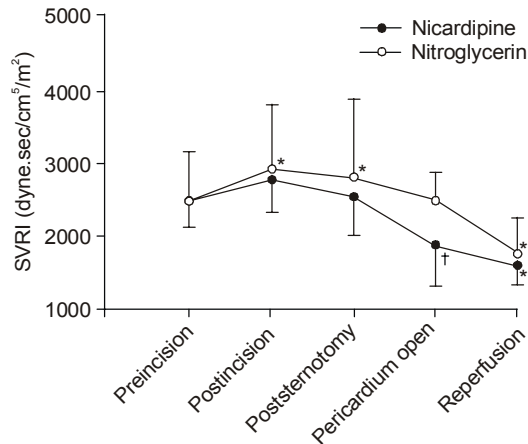


Fig. 6. Changes in systemic vascular resistance index (SVRI) after the administration of nicardipine and nitroglycerin during off-pump coronary artery bypass graft. Data are presented as mean $\pm$ SD. *: $P < 0.05$ compared with preincision, †: $P < 0.05$ compared with nitroglycerin.

저항지수는 재관류 시에 제1군은 1580 ± 249 dyne $\cdot$ sec/cm⁵/m², 제2군은 1768 ± 484 dyne $\cdot$ sec/cm⁵/m²로서 모두 피부 절개 전에 비해서는 의의 있게($P < 0.05$) 감소하였으나 두 군간의 차이는 없었다. 단, 심낭 개방시에 제1군에서는 1869 ± 557 dyne $\cdot$ sec/cm⁵/m², 제2군에서는 2495 ± 380 dyne $\cdot$ sec/cm⁵/m²로서 의의 있는 차이($P < 0.05$)를 보였다(Fig. 6).

고 찰

관상동맥우회술은 1970년대 이후로 심폐체외순환을 통한 혈액학적인 안정성과 심정지액을 통한 심근 보호 등의 이점 때문에 심근 경색증 환자에게 가장 많이 시행되고 있는 수술중의 하나이다. Hannan 등에⁷⁾ 의하면 1993-1995년 동안의 관상동맥우회술과 경피적 관상동맥성형술(percutaneous coronary angioplasty)을 후향적으로 비교한 결과 대부분의 심근 경색증 환자에서 관상동맥우회술이 좀 더 우수한 생존률을 나타내었다.⁷⁾ 이러한 장점을 가질 수 있는 이유중의 하나가 좌전하행지(left anterior descending coronary artery)에 이식되어지는 좌측 내유동맥의 장기적인 개통률 때문이다.⁸⁾

관상동맥우회술을 위한 마취관리 시 고혈압, 저심박출량, 부정맥 등의 방지 및 이에 대한 치료가 가

장 중요하다. 이러한 점은 특히 체외순환 없는 관상동맥우회술 중 회선동맥(circumflex artery) 분지 주위에 혈관을 문합할 때 심장이 많이 들려 지거나 위치가 부적절할 수 있으므로 더욱 중요하다고 할 수 있다. 심장이 많이 들려질 경우에는 임상 및 실험적 연구상 두부를 아래로 향하게 하거나 전부하를 증가 시킴으로써 심박출량과 관류압을 유지하는데 도움을 준다고 한다.⁹⁾ 본 연구에서도 심장의 위치가 부적절하였을 경우 폐동맥쇄기압의 증가와 함께 심박출량의 감소, 심한 저혈압과 서맥 등이 발생하였으며 심장 위치의 재변화, 교질용액과 정질용액의 정주, epinephrine이나 norepinephrine 등의 약물 투여, 대동맥 내 풍선펌프의 삽입 등을 통해 혈액학적 안정화를 얻어 수술을 끝낼 수 있었다.

관상동맥우회술시에 주로 생길 수 있는 고혈압과 빈맥은 기관내 삽관 시의 유해한 자극, 피부 절개와 그 후의 조직박리, 흉골 절개 그리고 대동맥 결찰 등에 의해 생길 수 있다.¹⁰⁾ 특히 흉골 절개는 상당히 큰 절개를 요구하며 상지를 정상적으로 움직일 수 있을 정도로 회복하는 데에는 6-8주 정도 걸린다고 한다. 이 때의 자극들은 혈중 catecholamines를 증가시켜 혈압 상승, 심박수 증가 및 부정맥을 유발시키고,¹¹⁻¹³⁾ 이러한 과활동성 심혈관계반응이 특히 고혈압, 관상동맥 질환 및 뇌혈관 질환, 심지어 좌심실 기능이 정상인 환자에서도 쉽게 발생할 수 있으며,¹⁴⁾ 비록 일과성이라 할지라도 심근허혈, 폐동맥 고혈압, 좌심실 부전 및 뇌출혈 등의 치명적인 합병증을 일으킬 수 있다.¹⁵⁾ Slogoff와 Keats에¹⁶⁾ 의하면 심박수의 증가가 고혈압보다 심전도상 심근허혈을 더 유발하는 것으로 보이며 마취중 심박수가 분당 110회 이상(허혈 역치)인 경우 심전도상의 심근허혈의 발생 빈도가 급격히 증가됨이 알려져 있다. 심박수가 분당 110회 미만인 경우, 심근허혈의 빈도는 심박수와는 무관하다고 볼 수 있다. 이론적으로 빈맥은 심근 산소요구량을 증가시키고 관상동맥의 관류가 발생하는 이완기를 감소시킴으로써 결국 심근에서의 산소공급을 감소시킨다. 반면에 고혈압에 의한 심근 산소요구량의 증가는 압력-존속적인 동맥경화성 관상동맥(pressure-dependent atherosclerotic coronary arteries)을 통한 관류의 향상에 의해 상쇄된다. 급격한 동맥혈 이산화탄소 분압의 감소를 유발할 정도의 과호흡은 관상동맥을 수축시킬 수 있으므로 피

해야 한다. 결국 심박수와 혈압을 지속적으로 안정시키는 것이 중요하며 의식이 있는 정상인 수치의 20% 이내로 유지하는 것이 좋다. 본 연구에서는 피부 절개 후와 흉골 절개 후에 평균 동맥압과 심박수 모두가 피부 절개 전의 수치에 비하여 유의하게 증가하였으나 두 군 모두에서 고혈압과 빈맥의 범주에 넣을 수 있는 수치가 아니었으므로 사실상 의의가 없다고 할 수 있다.

심폐체외순환 직후 혈관 재문합 후의 초기 심근허혈이 심근경색증과 가장 많이 연관되어 있고 이 때의 심근 손상은 CK-MB의 상승, 심부전, 심정지로 이어질 수 있다.¹⁷⁾ 이 시기의 심근허혈을 막기 위한 많은 치료적 방법 중의 한가지가 고용량의 아편양 제제의 사용이다.¹⁸⁾ 고용량 아편양 제제를 사용함에도 불구하고 관상동맥우회술중 고혈압과 빈맥이 나타날 수 있는데 이는 주로 fentanyl에 의한 미미한 음성 변력 효과에 의한 것이며,⁶⁾ 고혈압 기간 동안 체내의 catecholamines 농도가 유의성 있게 증가하지 않았던 것으로 보아¹⁹⁾ 마취심도의 부적절함과 스트레스 등은 이에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 그러나 아편양 제제는 비용-효과면에서 적절치 않다는 것과 장기간의 기계환기를 요구하기 때문에 조기 발판과 술 후 빠른 신경학적 검사를 위한 환자에서는 이용이 제한되고 있다.

1976년 Kaplan에²⁰⁾ 의해 심근허혈을 진단하기 위한 V₃ 전극이 도입된 이후로 nitroglycerin이 수술기 주위의 심근허혈을 치료하는 데 있어서 선택적 약제로 가장 많이 사용되어 왔다. 관상동맥우회술 동안 nitroglycerin은 ST 분절의 저하와 같은 심근허혈의 징후가 있을 때, 20% 이상의 혈압 상승 시, 심실 부전 혹은 관상동맥 경련시 주로 사용된다. 그러나 개심술이나 비개심술 환자에서 심근 허혈을 방지하기 위해서 예방적으로 사용되는 nitroglycerin의 효과는 아직 잘 정립되어 있지 않다.²¹⁾ 심근 허혈의 고위험군 환자에서 관상동맥 연축의 예방을 위해 nitroglycerin (0.25-1µg/kg/min IV)의 지속 투여가 사용되어 왔으나 이 치료의 이론적 근거에도 불구하고 많은 보고에서 수술 중 심근 허혈의 발생 빈도를 감소시키는 효과에 대해서는 논쟁거리로 남아 있다.²²⁾ 최소 침습적 관상동맥 우회술 동안에는 nitroglycerin을 주로 좌심실의 크기와 심실벽압을 줄이기 위해 사용하였고 체외순환을 하는 관상동맥우회술의 경우

에는 평균 동맥압을 조절하기 위해 사용되었으며 체외순환을 하는 동안 60%의 환자에서 효과적이었다고 한다.²³⁾ Nitroglycerin의 현저한 정맥 확장 효과는 저용량에서 주로 나타나며 그 용량이 증가됨에 따라 확장 효과가 증가되는 것은 아니다.²⁴⁾ 정맥확장이 일어남에 따라 일차적으로 내장 정맥총의 혈액 저류가 일어나게 되고 이 저류량은 심실 크기, 심실압과 심외막내의 압력이 감소함에 따라서 증가하게 된다.²⁵⁾ 저용량에서 nitroglycerin은 전신혈관저항을 변화시키지 않고 비교적 큰 대동맥들을 확장시키는데 이것이 항상 후부하의 감소를 의미하는 것은 아니다.²⁶⁾ 본 연구에서도 0.5-1.0µg/kg/min의 비교적 저용량의 nitroglycerin을 사용하여 혈액학적 변화를 관찰하였는데 흉골 절개 후에 고혈압 방지에 효과적이었으며 전신혈관저항지수는 일시적으로 증가하였으나 관상동맥 문합 후 재관류 시에는 다시 감소함을 볼 수 있었다. 또한 심외막을 열었을 때 nicardipine과 비교하여 nitroglycerin의 전신혈관저항지수가 유의성 있게 높은 것으로 나왔는데 동일 용량의 nicardipine과 nitroglycerin 투여시의 전신혈관저항지수는 nicardipine이 좀 더 많이 감소시키는 것 같다. 고용량의 nitroglycerin은 세동맥과 심외막 관상동맥을 확장시키며 후부하와 혈압을 감소시키게 된다. 후부하의 감소는 만성 울혈성 심부전 환자의 치료에 있어서 전부하의 감소와 함께 중요한 상승요소가 되며 울혈성 증상의 호전과 함께 일회 심박출량과 말초의 관류를 증가시키게 된다.²⁷⁾ 그러나 체액량이 부족한 상태의 환자에서 고용량의 nitroglycerin을 쓸 경우 혈압을 심각하게 감소시킬 수 있으며 반사성 빈맥을 초래할 수 있다. Nitroglycerin은 폐동맥을 확장시키며 신동맥, 뇌동맥도 확장시키는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ Nitroglycerin은 정상적이거나 병적인 혈관 모두에서 심외막 관상동맥을 확장시키며 비교적 큰 관상동맥보다 작은 관상동맥을 확장시키는 것으로 보인다.²⁹⁾ 관상동맥조형술시 nitroglycerin은 측부 관상동맥도 확장시키는데,³⁰⁾ 이러한 효과는 심외막 관상동맥이 90% 이상 폐쇄된 환자에게 특히 중요하며³¹⁾ 다른 관상동맥 확장 제제의 사용으로 인한 관상동맥 스틸 현상이 일어나는 상황에서도 심근 보호효과가 있다. 심근허혈이 가장 발생하기 쉬운 부위는 심내막하이고 이 부위의 혈류의 증가는 측부 혈류의 증가와 좌심실 확장기말 압력의 감소로서 일어나게 된

다. Phenylephrine 등의 사용으로 인한 적절한 관상동맥 관류압을 유지하면서 nitroglycerin을 사용하는 것이 심내막하 혈류를 가장 증가시키는 것으로 보인다.³²⁾

술 중에 대표적인 칼슘길항제인 nicardipine의 사용 시에는 심박수의 변동은 적으면서 혈압을 적절히 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다. Nicardipine은 nifedipine 처럼 1,4-dihydropyridine으로서 말초혈관과 관상동맥을 확장시키지만 nifedipine과 달리 관상동맥 내로 직접 주입 시에도 음성 변력 효과가 거의 없다고 한다.³³⁾ 이 약제의 작용 기전은 심근과 혈관평활근의 slow channel에서 칼슘의 유입을 막음으로써 일어나며 대사는 대부분 간에서 이루어지게 된다. 또한 뇌혈관과 심혈관을 확장시키는데 있어서 papaverine보다 100배 정도 더 강한 것으로 알려져 있으며, 특히 허혈 뇌신경 조직을 잘 통과하며 보고된 뇌혈관계 효과로는 뇌혈관 경련의 방지, 뇌혈류 및 산소 전달의 증가 그리고 혈소판 응집의 방해 등이 있다.²⁰⁾ Nicardipine은 강력한 혈관확장 효과를 가지면서 동시에 혈관 내막에서의 prostacyclin (PGI₂)의 생산을 증가시켜 항혈소판 작용의 특징도 가지고 있어 혈소판의 응집을 억제하여 항허혈효과도 있다고 하였다.³⁴⁾ 칼슘길항제 중에서 관상동맥 혈류를 증가시키고 전신혈관 보다 관상동맥을 좀더 선택적이고 효과적으로 확장시키는 약제는 nicardipine이 유일한 것으로 알려져 있다.³²⁾ Nicardipine이 관상동맥을 확장시키는 데 있어서 nifedipine 보다는 2배, nitroglycerin보다는 6배 정도 더 확장시킨다.³⁵⁾ Nicardipine은 정맥 투여 시 전신 동맥압은 24%, 전신혈관저항은 약 50% 정도 감소시키며 좌심실 박출 지수, 폐혈관 저항도 감소시킨다. 빛에 대해 안전하며 nifedipine에 비하여 100배 정도 수용성이 강하다. Isoflurane으로 마취한 개의 실험에서 nicardipine을 정맥으로 일시 주입하였을 때에는 심박수, 심근 기능이나 심근 부위 혈류의 변화를 보이지 않았다는 보고가 있다.³⁶⁾ 그 외에도 관상동맥우회술시에 칼슘 길항제는 말초혈관과 관상동맥을 확장시킴으로써 심근 산소의 수요와 공급을 유지시킨다. 또한 심근허혈이나 심정지, 재관류 동안에 심근의 adenosine triphosphate의 파괴를 느리게 하여³⁷⁾ 부가적인 심근 보호작용을 하게 된다. 따라서 nicardipine을 관상동맥 우회술 환자에게 쓸 경우에는 (1) 관상동맥 선택성, (2) 관상동

맥 경련의 감소, (3) 심근 보호와 심정지역의 효과 증대, (4) 뇌 보호 효과 등의 장점이 있다고 하겠다.³⁸⁾ 또한 nicardipine은 nitroglycerin에 비해 심박출량은 증가시키나 충만압은 nitroglycerin 만큼 감소시키지 않으며 nitroprusside에 비해서 혈압을 서서히 떨어뜨리는 특성을 갖고 있다.³⁹⁾

2001년 4월부터 8월까지 계획된 관상동맥폐쇄증 환자 중 체외순환 없는 관상동맥우회술을 받을 환자 20명을 대상으로 하여 nicardipine 군과 nitroglycerin 두 군간의 혈액학적 수치로 서로 비교한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

Nicardipine 군과 nitroglycerin 두 군간에 연령, 성별, 키, 몸무게, 당뇨 및 고혈압의 빈도에 있어서 큰 차이가 없었다.

평균 동맥압의 경우 흉골 절개 후 nicardipine 군에서는 피부 절개 후와 흉골 절개 후에는 두 군 모두에서 피부 절개 전에 비해서 유의 있게 증가하였으나 모두 정상 수치내의 범위였다.

심박수, 폐동맥압, 폐동맥폐기압의 경우 피부 절개 후와 흉골 절개 시 피부 절개 전에 비하여 모두 유의 있게 증가하였으나 정상 수치 내의 범위였고 두 군간의 유의성은 없었다.

심박출지수는 두 군간에서와 군내의 모든 시점에서 유의 있는 차이는 없었고 정상적 범위를 유지하였다.

전신혈관저항지수는 재관류 시에 모두 피부 절개 전에 비해서는 유의 있게 감소하였으나 두 군간의 차이는 없었다. 단 심낭 개방 시에 nicardipine 군에서는 $1869 \pm 557 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{m}^5/\text{m}^2$, nitroglycerin 군에서는 $2495 \pm 380 \text{ dyne} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ 로서 유의 있는 차이를 보였다.

이상의 결과로 nicardipine의 경우는 동일 용량의 nitroglycerin과 비교했을 때 전신혈관저항을 좀더 떨어뜨리는 차이는 있으나 두 약제 모두 항고혈압 효과가 있으면서 심박출지수는 정상적으로 유지하였으므로 nicardipine과 nitroglycerin 모두 관상 동맥 우회술 마취에 있어서 혈액학적으로 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S,

- Hebert P, O' Connor GT: The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-16.
2. Needleman P, Johnson EM: Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 184: 709-15.
3. Cohen MV, Kirk ES: Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin. *Circ Res* 1973; 33: 445-53.
4. Vatner SF, Heyndrickx GR: Mechanism of action of nitroglycerin: coronary, cardiac and systemic effects. In Needleman P Ed: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 40, Berlin, springer-verlag, 1975, pp 131-61.
5. Apostolidou IA, Despotis GJ, Hogue CW, Skubas NJ, McCawley CA, Hauptmann ELL, et al: Antiischemic effect of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 417-22.
6. Bovil JG, Sebel PS, Stanley TH: Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: 731-55.
7. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, Ryan TJ, Arani DT, Isom OW: A comparison of three year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 63-72.
8. Cooper GJ, Underwood MJ, Deverall PB: Arterial and venous conduits for coronary artery bypass, a current review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 129-40.
9. Grundeman PF, Borst C, van Herwaarden JA, Verlaan CW, Jansen EW: Vertical displacement of the beating heart by the octopus tissue stabilizer and influence on coronary flow. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1348-52.
10. Pryss-Roberts C: Hypertension and anesthesia-fifty years on. *Anesthesiology* 1979; 50: 281-84.
11. Fox EJJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BE: Complication related to the pressure response to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977; 47: 524-5.
12. Giles RW, Berger HJ, Barash PG, Tarabaskar S, Marx P, Hammond GL: Continuous monitoring of left ventricular performance with the computerized nuclear probe during coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1982; 50: 735-41.
13. Sonntag H, Larsen R, Kettler D, Brockschneider B: Myocardial blood flow and oxygen consumption during high fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1982; 56: 417-22.
14. Russell WJ, Morris RG, Frewin DB, Drew SE: Changes in plasma catecholamine concentration during endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1981; 53: 837-9.
15. Forbes AM, Dally FG: Acute hypertension during induction of anesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970; 42: 618-24.
16. Slogoff S, Keats AS: Does chronic treatment with calcium entry blocking drug reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology* 1988; 68: 576-60.
17. Smith RC, Leung JM, Mangano DT and the SPI Research Group: Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1991; 74: 464-73.
18. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner ES: Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992; 76: 342-53.
19. Sebel PS, Bovil JG, Schellekens AP, Hawker CD: Hormonal responses to high-dose fentanyl anesthesia. A study in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1981; 53: 941-8.
20. Kaplan JA: The role of nicardipine during anesthesia and surgery. *Clin Ther* 1989; 11: 84-93.
21. Gallagher JD, Moore RA, Jose AB: Prophylactic nitroglycerin infusions during coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 1986; 64: 785-9.
22. Thomson IR, Mutch WAC, Culligan JD: Failure of intravenous nitroglycerin to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61: 385-93.
23. Ochs HR, Carstens G, Greenblatt DJJ: Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol. *N Engl J Med* 1980; 303: 373-7.
24. Imhof PR, Ott B, Frankhauser P, Chu LC, Hodler J: Difference in nitroglycerin dose-response in the venous and arterial beds. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 455-60.
25. Smith ER, Smiseth OA, Kingma I, Manyari D, Benlenkie I, Tyberg JV, et al: Mechanism of action of nitrates. Role of changes in venous capacitance and in the left ventricular diastolic pressure-volume relation. *Am J Med* 1984; 76: 14-21.
26. Simon AC, Levenson JA, Levy BY, Bouthier JE, Peronneau PP, Safar ME, et al: Effect of nitroglycerin on peripheral large arteries in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 241-6.
27. Abrams J: Hemodynamic effects of nitroglycerin and

- long acting nitrates. *Am Heart J* 1985; 110: 216-24.
 28. Vatner SF, Pagani M, Rutherford JD, Millard RW, Manders WT: Effects of nitroglycerin on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Am J Physiol* 1978; 234: H244-52.
 29. Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR, Curry RC, Whittle JL: Magnitude of dilation of large and small coronary arteries of nitroglycerin. *Circulation* 1981; 64: 324-33.
 30. Cohen MV, Downey JM, Sonneblich EHH: The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J Clin Invest* 1973; 52: 2836-47.
 31. Feldman RL, Joyal M, Conti CR, Pepine CJ: Effects of nitroglycerin on coronary collateral flow and pressure during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1984; 54: 958-63.
 32. Moir TW: Subendocardial distribution of CBF and the effect of antianginal drugs. *Circ Res* 1972; 30: 621-7.
 33. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, Pepine CJ: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. *Am J Cardiol* 1985; 55: 652-6.
 34. Greer IA, Walker JJ, McLaren M, Calder AA, Forbes CD: Inhibition of whole blood platelet aggregation by nicardipine, and synerism with prostacyclin in-vitro. *Thromb Res* 1986; 41: 509-18.
 35. Bruno A, Adams HP: Subarachnoid hemorrhage, expanding treatment options. *Hosp Ther* 1987; 58-66.
 36. Hysing ES, Chelly LE, Doursout MF, Hartley C, Merin RG: Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. Nicardipine and isoflurane. *Anesthesiology* 1986; 65: 385-91.
 37. Braunwald E: Mechanism of calcium blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307: 1618-27.
 38. Van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA: The efficacy of nicardipine and nitroprusside in preventing post-sternotomy hypertension. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 700-6.
 39. Dubois C, Davis D: Nicardipine vs. nitroprusside in the treatment of hypertension following CABG. Second Cardiovascular Pharmacotherapy international Symposium, 1987, 5, 10 San Francisco, Calif, USA, pp 17-21.
-