

고혈압 환자 마취시 Transdermal Clonidine (St 155 BS)의 임상적 유용성

경희대학교 의과대학 마취과학교실

이현화 · 김동욱 · 김건식 · 최영규
신 옥 영 · 권 무 일 · 이 두 익

= Abstract =

Clinical Efficacy of Transdermal Clonidine(St 155 BS) for Anesthetic Management in Hypertensive Patients

Hyun Hwa Lee, M.D., Dong Ok Kim, M.D., Keon Sik Kim, M.D., Young Kyoo Choi, M.D.
Ok Young Shin, M.D., Moo Il Kwon, M.D. and Doo Ik Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, Kyung Hee University College of Medicine Seoul, Korea

Clonidine, a centrally-acting antihypertensive agent known to reduce central sympathetic outflow and modulate presynaptic transmitters' release, has shown to suppress central noradrenergic hyperactivity induced by immobilization stress in animals, by decreasing the MAC of halothane and the dose of narcotics required to prevent reflex cardiovascular response to noxious stimuli, and to have potent analgesic properties in humans. These characteristics suggest that clonidine might be a useful adjunct to the anesthetic management of patients with preexisting hypertension.

Accordingly, we determined the clinical efficacy and safety on analgesia, sedation and hemodynamic stability in the perioperative period.

Thirty patients(ASA physical status II-III) with a history of arterial hypertension, scheduled for elective orthopedic surgery were randomly assigned to two groups. We applied CPA-clonidine patch(6.9 mg/cm², 0.2 mg delivered daily) or placebo patch to each groups, 48 hours prior to induction of anesthesia. Antihypertensive medication was continued until the morning of the scheduled surgery. All patients received premedication of atropine and lorazepam, and induced anesthesia with thiopental and succinylcholine, and maintained with enflurane and 50% nitrous oxide, while sustaining the BP and pulse rate at acceptable range. For the relief of pain postoperatively, diclofenac and fentanyl were administered intramuscularly on demand.

The results were as follows:

- 1) The change of hemodynamic responses in clonidine group was less compared to the placebo group.
- 2) Intraoperative anesthetic requirement for enflurane in clonidine group were significantly lower than placebo group.
- 3) Postoperative analgetic requirement in clonidine group were significantly lower than placebo group. In clonidine group, 5 cases out of 15 cases were required no analgetics, and the incidence of administration of additional fentanyl was decreased to 5 cases, comparing with 10 cases in placebo group.

Key Words: Transdermal clonidine, Hypertension, Hemodynamics, Anesthetic requirement, Postoperative analgesia

서 론

고혈압은 술전 마취과에 지문 의뢰하는 질환중 수위를 차지하며 술전 조절된 고혈압 환자도 수술실 도착시, 기관내관 삽관시 및 회복시에 혈압이 급상승됨을 임상에서 흔히 경험할 수 있다. 이러한 심혈관 반응은 반사적 교감신경 흥분에 의하여 나타나는 것으로 이러한 반응을 예방하기 위한 많은 노력이 이루어 지고 있다. Clonidine은 뇌중추에서 alpha2-adrenergic receptor를 자극함으로써 중추신경계로부터의 sympathetic outflow를 억제하고 presynaptic transmitter의 유리를 조절함으로써 심박수 및 혈압을 감소시키는 항고혈압제이다¹⁾. 또한 강력한 진통작용을 나타내어 흡입성 마취제 및 진통제의 요구량을 감소시킨다고 한다²⁻⁵⁾. 본 연구에서는 주수술기 동안 지속적인 혈중 clonidine 농도를 유지하고자 CPA(controlled percutaneous application)-clonidine patch의 경피적 투여 방법을 사용하여 고혈압 환자 수술시 혈액학적 안정도에 미치는 영향을 관찰하였고, 또한 clonidine 추가에 따른 술중 흡입마취제 요구량 및 술후 진통제 요구량의 변화를 관찰하여 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대 상

경희대학교 부속병원 중상수술실에서 정형외과 수술이 예정된 고혈압 환자중 술전 이완기 혈압이 110 mmHg이하로 조절된 ASA physical status II-III에 해당하는 남녀환자 30명을 대상으로 하였으며 대상환자를 clonidine 처치군(15명)과 대조군(15명)의 두 군으로 무작위 분류하여 관찰하였다. 관찰대상 환자의 연령, 성비, 체중 및 혈압, 심박수는 Table 1에서 보는 바와 같다.

2) 방 법

모든 환자는 수술전 48시간에 병실에서 모양이 똑같은 CPA-clonidine patch(6.9 mg/10 cm²) 또는 위약 patch를 좌측 어깨에 부착하였으며 술후 48시간에 제거하였다.

Table 1. Demographics of Patients

| | Placebo group | Clonidine group |
|-----------------------|---------------|-----------------|
| Age(years) | 47.6±12.3 | 49.2±13.7 |
| Body weight(kg) | 58.9±9.7 | 60.8±10.5 |
| Sex(M:F) | 7:8 | 6:9 |
| Blood pressure(mmHg) | | |
| Systolic | 142±11 | 142±14 |
| Diastolic | 95±6 | 95±11 |
| Heart rate(beats/min) | 78±7 | 79±6 |

Values are mean±S.D.

술전 항고혈압 처치를 수술당일 아침까지 지속시켰으며, 마취 전투약은 atropine 0.01 mg/kg, lorazepam 0.04 mg/kg을 마취 60~90분전에 근주하였다. 수술실 도착후 약 5분간 안정 상태를 유지한 후 수축기 및 이완기 혈압, 심박동수를 측정하여 대조치로 설정하고, thiopental 5 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg를 정주한 후 100% 산소와 2.0 vol% enflurane으로 조절호흡을 시행하고 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유지는 50% nitrous oxide와 enflurane를 혈압 및 심박동수가 적정치를 유지하도록 투여하였다. 혈압과 심박동수의 측정은 마취유도 직전, 기관내 삽관 직후, 수술절개 직후, 수술중 안정 상태, 발관 직후 및 회복실 도착시에 시행하였다. 주수술기 동안의 흡입마취제 요구량은 시간당 평균 투여 농도를 산출하였고 술후 진통을 위하여 환자의 요구에 따라 diclofenac과 fentanyl을 근주하고 술후 48시간 동안의 사용량을 산출하였다. 모든 관찰 결과는 통계처리하여 mean±S.D.로 표시하였으며 Student's t-test로 검정하여 p<0.05인 경우를 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

1) 수축기 혈압의 변화

Clonidine 처치군은 기관내 삽관 후 대조군의 180±22 mmHg에 비하여 159±18 mmHg로 유의한 감소를 나타내었으며(p<0.05), 그 이외의 시간대에서도 대조군에 비하여 감소하는 양상을 나타내었다(Fig. 1).

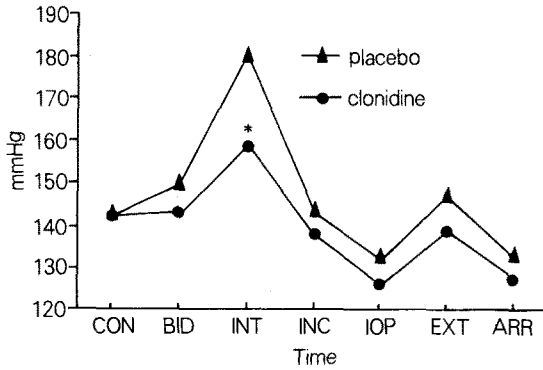


Fig. 1. Changes in systolic blood pressure.
 CON: control, BID: before induction, INT: intubation, INC: incision, IOP: intraoperation, EXT: extubation, ARR: anesthetic recovery room
 * $p < 0.05$ as compared with placebo values

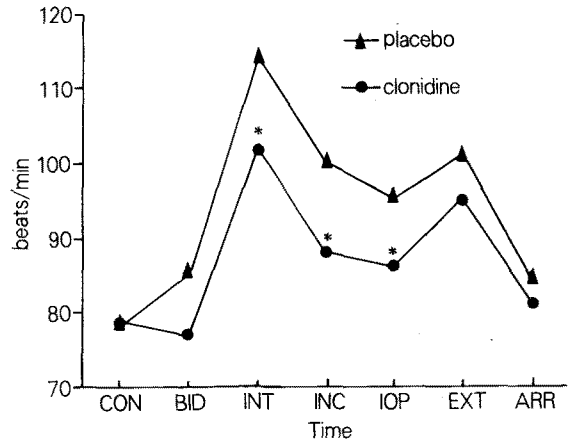


Fig. 3. Changes in heart rate.
 * $p < 0.05$ as compared with placebo values

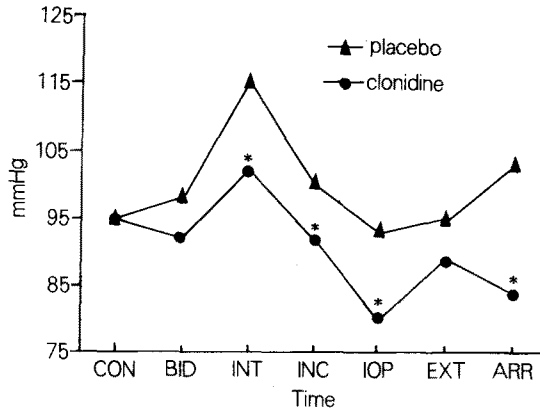


Fig. 2. Changes in diastolic blood pressure.
 * $p < 0.05$ as compared with placebo values

2) 이완기 혈압의 변화

Clonidine 처치군은 기관내 삽관 후 대조군의 115 ± 13 mmHg에 비하여 102 ± 11 mmHg로, 피부 절개 후 대조군의 100 ± 10 회에 비하여 88 ± 9 회로, 수술 중 대조군의 95 ± 8 회에 비하여 86 ± 7 회로 유의한 감소를 나타내었으며 ($p < 0.05$), 그 이외의 시간대에서도 대조군에 비하여 감소하는 양상을 나타내었다(Fig. 2).

Table 2. Drug Requirements

| | Placebo group | Clonidine group |
|-------------------------|-----------------|-------------------|
| Enflurane(vol.%/hour) | 1.62 ± 0.37 | $1.33 \pm 0.28^*$ |
| Diclofenac(mg/48 hours) | 290 ± 119 | $130 \pm 67^*$ |

Values are mean \pm S.D.

*: $p < 0.05$ compared with placebo group

3) 심박동수의 변화

Clonidine 처치군은 기관내 삽관 후 대조군의 114 ± 15 회에 비하여 102 ± 12 회로, 피부 절개 후 대조군의 100 ± 10 회에 비하여 88 ± 9 회로, 수술 중 대조군의 95 ± 8 회에 비하여 86 ± 7 회로 유의한 감소를 나타내었으며 ($p < 0.05$), 그 이외의 시간대에서도 대조군에 비하여 감소하는 양상을 나타내었다(Fig. 3).

4) 술중 흡입 마취제와 술후 진통제 요구량의 변화(Table 2)

술중 enflurane의 요구량은 대조군의 시간당 1.62 ± 0.37 vol.%에 비하여 clonidine 처치군에서는 시간당 1.33 ± 0.28 vol.%로 유의한 감소를 나타내었으며 ($p < 0.05$), 술후 48시간 동안의 diclofenac요구량은 대조군의 290 ± 119 mg에 비하여 clonidine 처치군에

서는 130 ± 67 mg으로 유의한 감소를 나타내었으며($p < 0.05$), clonidine 처치군 중 5예에서는 전혀 진통제를 필요로 하지 않았고, fentanyl의 추가 투여도 대조군의 15예 중 10예에 비하여 clonidine 처치군에서는 15예 중 5예로 감소되었다.

고 안

정상 혈압의 환자에서도 전신마취 유도시의 후두경 및 기관내 삽관, 피부절개 등의 외과적 자극, 수술에 대한 심적 불안상태는 교감신경을 자극함은 물론 부신 피질에서 catecholamine의 분비를 자극하여 혈압 및 심박동수의 증가를 초래하고 심부정맥의 발생을 야기시킬 수 있다⁶⁾. 이러한 심혈관계 위험성은 고혈압 환자나 허혈성 심장 질환을 가진 환자에서는 더욱 증대되는데, 심근 작업량을 현저히 증가시켜 심근의 산소 소모량이 증가되고 또한 심근의 산소 공급과 소모량의 불균형으로 산소부족 상태를 초래하여 협심증이나 심근 허혈상태를 일으키며 이것은 심근경색증으로 진행하여 심정지까지 일으킬 수 있으므로 더욱 세심한 주위를 기울여야 한다⁷⁾.

Slogoff와 Keats⁸⁾는 혈액학적 이상이 없더라도 심한 교감성 자극을 발생시키는 마취 또는 수술적 수기를 주수술기 동안의 심근 허혈 또는 경색증과 밀접한 관계가 있다고 경고하고 있다. 따라서 이러한 혈액학적 위험성을 예방하거나 최소화시키기 위하여 심도 흡입마취, 교감신경차단제, 칼슘차단제, lidocaine의 정주 또는 분무도포, fentanyl, sodium nitroprusside 등의 단독 또는 병용 투여가 시도되어 왔다^{9~16)}.

Clonidine은 alpha2-adrenoreceptor agonist로서 혈압조절을 관장하는 catecholaminergic neuronal system과 상호 작용하여, 중추와 말초 모두에서 신경말단으로 부터의 norepinephrine유리를 감소시킨다¹⁷⁾. 즉 sympathetic outflow의 감소에 의하여 결과적으로 심박수를 감소시키고 심박출량과 전신 혈관 저항을 떨어뜨려 혈압의 감소를 나타낸다.

마취 또는 수술적 자극에 의한 빈맥을 방지함에 있어, clonidine은 중추적으로 alpha2-adrenoreceptor를 활성화하여 말초의 교감신경 반응을 억제하고, 미주신경에 의한 reflex bradycardia를 증가시키며,

말초적으로는 presynaptic alpha-adrenoreceptor를 자극하여 신경말단에서의 norepinephrine유리를 감소시켜 말초저항을 떨어뜨린다¹⁸⁾. Ghignone등³⁾이 고용량의 fentanyl로 마취를 유도한 허혈성 심장질환을 가진 환자의 마취에서 clonidine전처치는 심장의 수축력의 감소를 나타내지 않았다는 보고에서 보는 바와 같이 clonidine은 심근허혈이 발생할 가능성이 큰 환자에서 심혈관 반응을 둔화시킴에 있어 효과적인 약제이다¹⁸⁾.

이외에도 진정, 불안해소, 진통, 등의 중추신경계 작용이 있고, 환기의 감소, 기관지 확장 등의 호흡기계 작용, 이뇨작용, insuline, cortisol의 분비 감소와 성장ホルモン 분비 증가 등의 내분비계 작용, 타액 분비 및 위장관 운동성 감소등의 위장관계 작용, 혈소판 응집등의 생리적 반응을 일으킨다²⁰⁾. Clonidine은 약 200:1(alpha 2: alpha 1)의 비율로 alpha2 adrenoreceptor에 선택적으로 작용하는데 경구적 투여후 빠르게 거의 전부가 흡수되어 60~90분내에 최고혈장농도에 도달하여, transdermal patch로 투여시에는 효과가 나타나는데 적어도 2일 경과되어야 한다²¹⁾. 경구적으로는 하루에 1~3회 투여해야 하는데 비하여 transdermal patch는 1주일에 1번만 바꾸어 주면 되고, 경구적 투여시 간헐적으로 혈장농도가 상승하므로 부작용이 나타날 수 있는데 비하여 transdermal patch는 지속적인 혈장농도를 유지시킬 수 있으므로 위험성을 줄일 수 있는 장점이 있다²²⁾.

본 연구에서는 술전 48시간에 CPA-clonidine patch를 부착하였는데 6.9 mg/10 cm²의 용량으로 일일 방출량이 0.2 mg인 것으로서 혈액학적 안정도에서 clonidine 처치군이 대조군에 비하여 수축기 및 이완기 혈압, 심박동수를 의미있게 억제함을 알 수 있었다. 그러나 전투약과 상승 작용을 할 경우에는 심혈관 반응이 심하게 억제될 수 있으며, 과량 투여시에는 심방실결절 전도를 억제하므로 노인환자나 심전도상 전도계의 이상이 있는 경우에는 주의하여야 한다는 보고도 있으며^{20, 23)}, 일반적으로 clonidine의 상용량에서는 마취회복을 지연시키지 않으나, 수술시간이 짧은 경우에는 술후 회복실에서 저혈압이 지속되고 마취상태가 연장될 수 있다고 하므로 사용에 주의를 요할 것으로 생각된다²³⁾.

Clonidine이 마취제 요구량을 감소시킨다는 여러

보고가 있는데, Ghignone⁴⁾은 EEG를 이용한 연구에서 clonidine 5 mcg/kg을 사용한 경우 isoflurane요구량을 40% 감소시켜도 비슷한 정도의 마취심도를 유지할 수 있다고 하였고, 이는 Bloor²⁾의 halothane MAC이 감소했다는 보고와도 일치한다. 이는 clonidine이 locus ceruleus의 자발적 또는 유발적 활성을 억제하는 것으로 설명될 수 있으며²⁴⁾, locus ceruleus가 이러한 상호 작용이 일어나는 일차적 부위라는 사실은 halothane 마취중 pontine structure에 norepinephrine농도가 증가한다는 사실로 뒷받침될 수 있다²⁵⁾. 또한 척수의 배각에서 유해 자극을 선택적으로 억제함으로써 마취제 요구량 감소에 관여한다²⁶⁾. 심혈관 수술시 clonidine의 사용에 의한 마약제 요구량의 감소에 대하여 Flacke⁵⁾은 sufentanyl 40%의 감소, Ghignone³⁾은 fentanyl 45%의 감소를 나타내었다고 보고하였다.

Clonidine자체가 진통 작용을 갖고있다는 보고²⁷⁾가 있으나 마취제 요구량의 감소는 진통 작용을 나타내는데 필요한 용량보다 훨씬 적은 용량을 쓴 경우에도 나타나므로 충분한 설명이 될 수 없다. opiate withdrawal이나 naloxone투여시에 나타나는 교감성 반응을 안정시키는데 clonidine이 효과적이며^{28, 29)}, 반대로 clonidine의 항고혈압 작용이 naloxone에 의해 길항된다는 것은 clonidine과 opiate system사이의 연관성이 있다는 사실을 나타낸다²⁹⁾. 본 연구에서 시간당 enflurane요구량을 측정한 결과 대조군의 1.62 ± 0.37 vol%/hour에 비하여 clonidine투여군에서 1.33 ± 0.28 vol%/hour로 유의한 감소를 나타내었으며, 술후 진통제의 사용도 대조군의 경우 15예 모두에서 290 ± 119 mg/48hours를 사용한 것에 비하여 clonidine투여군에서는 15예중 10예에서 만 130 ± 112 mg/48hours를 사용하였고, fentanyl의 추가 투여를 요한 경우도 대조군의 10예에 비하여 clonidine사용군에서는 5예로 유의한 감소를 나타내었다. 저자들은 술전 혈압이 조절된 고혈압 환자의 전신마취시, 주수술기 동안의 혈액학적 안정을 기대하고 transdermal clonidine을 사용한 결과, 수축기 및 이완기 혈압, 심박동수가 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었으며, 흡입마취제 및 술후 진통제의 요구량도 감소되어 유의한 결과를 얻을 수 있었으나 노인 환자나 심방실 전도 이상이 있는 환자에서는 심한

심혈관 억제를 나타낼 수 있으므로 사용에 주의를 요할 것으로 사료된다.

결 론

술전 혈압이 조절된 고혈압 환자의 전신마취시 transdermal clonidine을 사용하여 혈액학적인 안정도에 미치는 영향과 술중 마취제 요구량과 술후 진통제 요구량을 대조군과 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 혈액학적 안정도에서 수축기 혈압은 기관내 삽관 후, 이완기 혈압은 기관내 삽관후, 피부절개후, 술중 및 회복시에, 심박동수는 기관내 삽관후, 피부 절개후 및 술중에서 clonidine처치군이 대조군에 비해 유의한 억제를 나타내었다.

2) 술중 enflurane 요구량은 clonidine 처치군이 1.33 ± 0.28 vol%/hour로 대조군의 1.62 ± 0.37 vol%에 비하여 유의하게 감소되었다.

3) 술후 진통제(diclofenac) 요구량은 clonidine 처치군이 130 ± 112 mg/48 hours으로 대조군의 290 ± 119 mg/48 hours에 비하여 유의하게 감소되었고, clonidine 처치군 중 5례에서는 전혀 진통제를 필요로 하지 않았으며, fentanyl의 추가 투여도 대조군의 15예중 10예에 비하여 clonidine 처치군에서는 15예중 5예로 감소되었다.

참 고 문 헌

- 1) Langer SZ, Cavero I, Masinghaun R. *Recent development in noradrenergic transmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. Hypertension* 1980; 2: 372-382.
- 2) Bloor BC, Flacke WE. *Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. Anesth Analg* 1982; 61: 741-745.
- 3) Ghignone M, Quintin L, Duke PC, et al. *Effects of clonidine on narcotic requirement and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.

- 4) Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. *Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative hemodynamic and isoflurane requirements. Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.
- 5) Flacke JW, Bloor BC, Flake WE, et al. *Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology* 1987; 67: 11-19.
- 6) Forbes AM, Dally FG. *Acute hypertension during induction of anesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. Br J Anaesth* 1970; 42: 618-624.
- 7) Roy WL, Edelist G, Gillbert B. *Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedure in patients with coronary artery disease. Anesthesiology* 1979; 393-397.
- 8) Slogoff S, Keats AS. *Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? Anesthesiology* 1985; 62: 107-114.
- 9) Abou-Madi M, Keszler H, Yacoub JM. *A method for prevention of cardiovascular reactions to laryngoscopy and intubation. Canad Anaesth Soc J* 1975; 22: 316-329.
- 10) Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP, et al. *Studies for anesthesia in relation to hypertension: Adrenergic beta-receptor blockade. Br J Anaesth* 1973; 45: 671-681.
- 11) Reves JG, Kissin I, Lell WA, et al. *Calcium entry blockers: Uses an implication for anesthesiologist. Anesthesiology* 1982; 57: 504-518.
- 12) Puri GD, Batra YK. *Effect of nifedipine on cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation. Br J Anaesth* 1988; 60: 579-581.
- 13) Stoelting RK. *Blood pressure and heart rate change during laryngoscopy for tracheal intubation: Influence of viscous or intravenous lidocaine. Anesth Analg* 1978; 59: 197-199.
- 14) Stoelting RK. *Circulatory change during direct laryngoscopic tracheal intubation with or without prior lidocaine. Anesthesiology* 1977; 47: 381-384.
- 15) Kautto UM. *Attenuation of circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. Acta Anaesth Scand* 1982; 26: 217-221.
- 16) Stoelting RK. *Attenuation of blood pressure to laryngoscopy and tracheal intubation with sodium nitroprusside. Anesth Analg* 1979; 58: 116-119.
- 17) Reis DJ, Granata AR, Joh TH, et al. *Brain stem catecholamine mechanism in tonic and reflex control of blood pressure. Hypertension* 1984; 6(Suppl. II): II-7-II-15.
- 18) Cavero I, Roach AG. *Effects of clonidine on canine cardiac neuroeffector structures controlling heart rate. Br J Pharmacol* 1980; 70: 269-276.
- 19) Giles RW, Berger HJ, Barash PG, et al. *Continuous monitoring of left ventricular performance with the computerized nuclear probe during laryngoscopy and intubation before coronary artery bypass surgery. Am J Cardiol* 1982; 50: 735-741.
- 20) Maze M, Tranquilli W. *Alpha-2 adrenoreceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
- 21) Toon S, Hopkins KJ, Aarons L, et al. *Rate and extent of absorption of clonidine from a transdermal therapeutic system. J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 17-21.
- 22) Arndts D, Arndts K. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermally administered clonidine. Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 79-85.
- 23) Carabine UA, Wright PMC, Moore J. *Preanesthetic medication with clonidine: A dose-response study. Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.
- 24) Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. *Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. Physiol Rev* 1983; 63: 844-914.
- 25) Roizen MF, Kopin IJ, Thoa NB, et al. *The effects of two anesthetic agents on norepinephrine and dopamine in discrete brain nuclei, fiber tracts and terminal regions of the rat. Brain Res* 1976; 110: 515-522.
- 26) Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, et al. *An alpha2-receptor mediates the selective inhibitor of nociceptive responses of identified dorsal horn neurons. Brain Res* 1985; 334: 243-254.
- 27) Gordh TE, Tamsen A. *A study of the analgesic effect of clonidine in man(abstract). Acta Anaesthesiol Scand(Supp2)* 1983; 78: 72.
- 28) Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. *Clonidine in opiate withdrawal. Lacet* 1978; 1: 929-930.
- 29) Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, et al. *Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. Anesth Analg* 1983; 62: 304-313.