

흰쥐에서 Ketamine에 의한 혈압하강

유선봉 · 김상진 · 이문영 · 강형섭*** · 김진상*¹

전북대학교 수의과대학

*생체안전성연구소

**헬스케어 기술개발 사업단

Ketamine-Induced Blood Pressure Lowering in the Rat

Xian-Feng Yu, Shang-Jin Kim, Mun-Young Lee, Hyung-Sub Kang*** and Jin-Shang Kim*¹

College of Veterinary Medicine, *Bio-safety Research Institute, **Center for Healthcare Technology Development, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

Abstract: Although ketamine has been used in the field of anesthetic medicine for its safety and favourable respiratory effects, the cardiovascular effects of ketamine is still controversial. To clarify the action and mechanism of ketamine upon cardiovascular system, arterial blood pressure, tension of aortic ring, left ventricular developed pressure and heart rate were measured in rats. Ketamine produced two types of effects on arterial blood pressure in anesthetized rats; monophasic effect (blood pressure lowering) and biphasic effect (initial transient blood pressure increasing following sustained lowering). The ketamine-induced lowering of arterial blood pressure showed a concentration-dependent manner, inhibited by the pretreatment of MgCl₂ and potentiated by the pretreatment of CaCl₂. The ketamine-induced lowering of arterial blood pressure was suppressed by the pretreatment of nifedipine, verapamil or lidocaine. In phenylephrine-precontracted endothelium intact (+E) aortic rings, ketamine sometimes caused a small enhancement of contraction (112.5±3.6%). However, in many experiments, ketamine produced a concentration-dependent relaxation in +E aortic rings precontracted with either phenylephrine or KCl. Ketamine-induced relaxation was significantly greater in KCl-precontracted strips than phenylephrine-precontracted strips. In phenylephrine-precontracted +E aortic rings, the ketamine-induced vasorelaxation was not suppressed by endothelium removal or by the pretreatment of a nitric oxide synthase inhibitors, L-N^G-nitro-arginine and a guanylate cyclase inhibitors, methylene blue, suggesting that the ketamine-induced vasorelaxation is not dependent on the endothelial function. In addition, ketamine elicited an increase in left ventricular developed pressure in perfused hearts accompanied by decrease in heart rate. These results suggest that ketamine could evoke a hypotension due to vasorelaxation and decrease in heart rate in rats. The inhibitory effect of cardiovascular system might be associated with modulation of Ca²⁺ homeostasis.

Key words : aorta, arterial blood pressure, calcium, heart, heart rate, ketamine, vasorelaxation.

서 론

Ketamine은 Corssen과 Domino⁸가 처음으로 임상에 적용한 이래 정맥용 해리성 전신마취제로 진통효과가 탁월하고, 마취유도가 신속하며¹⁴, 호흡기계²⁷ 및 심혈관계³¹의 억제작용이 비교적 적고 기관지 평활근을 이완시키는²⁵ 장점이 있기 때문에 단기간 수술에서 단독 마취제로 혹은 전신마취나 국소마취의 보조제로 인의 및 수의 영역에서 널리 사용되고 있다.

Ketamine은 심혈관계에서 주로 활성을 야기한다고 알려져 있는데 혈압상승⁴³, 빈맥¹¹, 심박출량 증가²⁸, 심장지수 증가²¹와 폐동맥압 증가⁶ 등을 일으킨다고 보고되었으며, 이러한 활성 기전으로 중추신경계나 압수용기에 작용하거나 교감신경의 활성^{16,23}이 제시되었다. 이러한 이유로 심박수와 혈압을 상승시킬 수 있는 부작용이 있기 때문에 인의 영역에서 고

혈압 환자나 뇌졸중의 기왕력이 있는 환자에는 사용이 제한되고 있으며^{7,14}, 수의 영역에서는 심혈관계를 억압하여 저혈압과 서맥을 야기하는 것으로 알려진 α₂-adrenergic agonist인 xylazine과 병용함¹²으로써 ketamine의 심혈관계 활성을 상쇄하는 효과 뿐만 아니라 상호작용을 통해 과용량에 따른 부작용을 줄이는 효과를 얻고 있다. 이와는 반대로 ketamine이 심혈관계를 억압한다는 상반된 보고도 있다. Ketamine이 개⁴⁵와 토끼³⁶에서 심근 수축력을 감소시켰으며, 개에서 혈압하강을 일으킬 뿐 만 아니라^{10,30}, 인간의 정맥혈관은 수축시키고 동맥혈관은 이완시킨다고 보고²⁴하였다. 또한 ketamine이 cardiovascular dynamics에 대하여 2상성 반응을 가지고 있으며^{13,28}, 흰쥐에서 동맥압에 대해서 2상성 반응 즉 혈압하강작용과 혈압 상승작용을 나타낸다고 보고³⁸하였다.

상기와 같이 ketamine은 생체에서 혈압을 상승시키거나 하강시키기도 하며 두가지 반응이 시간을 두고 순차적으로 나타내기도 한다. 혈압 상승작용은 중추신경계나 압수용기에 작용하거나 교감신경을 자극하기 때문이며^{16,23}, 혈압 하강효

¹Corresponding author.
E-mail : kimjs@chonbuk.ac.kr

과는 혈관에 직접 작용하여 혈관 평활근의 이완을 유도하기 때문으로 추측하고 있다.^{11,15} 이러한 차이점은 단순한 실험방법, 용량, 실험동물 종의 차이 때문이라고도 추측되지만^{29,42}, 한 종내의 상이한 결과와 2상성 반응 등의 보고에 의하면 명백한 약리학적 작용이 아직까지는 논란의 여지가 있어 임상적 적용에 문제가 야기될 수 있다.

따라서 흰쥐에서 혈압, 분리 대동맥의 장력, 관류 심장의 좌심실압 및 심박수에 대한 ketamine의 효과를 관찰하여 심혈관계에 대한 효과 및 그 기전을 밝히고자 하였다.

재료 및 방법

혈압 측정

수컷 흰쥐(Sprague-Dawley, 200-300 g, 전북대학교 생체안전성 연구소)를 urethane으로 마취하고, hot plate(37±0.5°C)에서 체온을 유지하면서 약 20분 동안 안정시켰다. 기도 유지를 위해 기관에 catheter를 삽입하여 고정하고 ventilator로 호흡을 유지하였다. 혈관내에 약물을 투여하기 위해 왼쪽 총경정맥에 cannula를 삽입하여 고정하였고, 혈압을 측정하기 위해 오른쪽 총경동맥에 cannula를 삽입하여 고정하고 생리기록계에 연결하였다. 오른쪽 총경동맥에 삽입한 cannula에는 heparin(5 IU/ml)이 함유된 생리식염수를 채워서 혈액응고를 억제하였다. 혈압이 안정된 후 ketamine을 왼쪽 총경정맥에 투여하여 혈압변동을 관찰하였다. 혈압의 회복을 위해 약 20분간 안정시킨 후 전처치 약물을 투여하고 혈압이 안정(2분 이내)되면 ketamine을 재투여하여 혈압반응을 비교 관찰하였다.

혈관 적출 및 장력 측정

수컷 흰쥐의 두부를 타격하여 방혈시킨 후 흉부 대동맥을 적출하여 산소 포화 영양액[(mM); 133.0 NaCl, 5.0 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.2 MgSO₄, 1.0 NaH₂PO₄, 11.0 glucose 및 12.0 NaHCO₃; 95% O₂/5% CO₂, 37±0.5°C와 pH 7.4±0.5]에서 혈액을 제거한 다음 실체 현미경하에서 지방 및 결합 조직편을 제거하고 고리모양으로 절단하였다. 길이 약 2 mm로 절단된 한 개의 혈관 고리 한쪽을 상기 영양액이 계속적(5±0.5 ml/min)으로 관류되는 tissue chamber 내 직경 50 µm 고정판에 고정하고 다른 한쪽은 직경 25 µm 은선에 연결한 후 tension transducer(Model 400A, Cambridge, USA)로 혈관의 장력을 측정하였다. 250-300 µg의 장력(정지 장력)을 준 후 안정화되면 등장성 40-70 mM KCl이 함유된 영양액을 20-30분간 1-2회 관류시켜 장력을 안정화시켰다. 내피 존재 유무에 따른 실험은 내피가 존재한 상태에서 혈관 이완 효과를 관찰한 후 정지 장력이 유지된 상태에서 saponin(0.3 mg/ml)을 영양액에 녹여 12-15분간 관류시켜 내피를 제거하고 다시 ketamine의 효과를 관찰하였다. 혈관내피 존재 유무는 0.5 µM의 acetylcholine을 투여하여 그 이완 여부로 혈관내피 제거 상태를 확인하였다. 장력의 변동은 생리기록기(Model 3400, Gould, USA)을 이용하여 기록하였다.

심장의 적출 및 좌심실압 측정

수컷 흰쥐를 두부 타격 후 심장을 적출하여 4°C로 냉장된 아래 기술한 산소 포화 영양액에서 신속하게 혈액 등을 제거하였다. 영양액[(mM); 137 NaCl, 5.4 KCl, 1.8 CaCl₂, 1.1 MgCl₂, 0.45 NaH₂PO₄, 11.9 NaHCO₃, 5.0 glucose; 95% O₂/5% CO₂, 37±0.5°C와 pH 7.4±0.5]이 계속적으로 관류되고 있는 관류 system(Langendorff open system)에 심장의 대동맥 부위를 연결하였다. 심장박동이 안정화되면 공기 balloon을 좌심방을 경유하여 좌심실내에 삽입하여 pressure transducer에 연결하고 좌심실 압력을 측정하였다. 좌심실압(left ventricular development pressure, LVDP)은 computer analysed physiograph(Model, Analab, USA)로 기록하였다.

사용 약물 및 통계처리

Ketamine hydrochloride는 유한양행(Korea)에서 구입하였고, acetylcholine, heparin, lidocaine, L-N^G-nitro-arginine(L-NNA), methylene blue, nifedipine, phenylephrine, saponin, urethane 및 verapamil은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험성적은 mean±SE로 나타냈고, 각 실험결과의 유의성은 Student's *t*-test에 의해 검정하였다.

결 과

Ketamine이 흰쥐의 혈압에 미치는 영향

Fig 1은 마취한 흰쥐에 ketamine을 투여하여 혈압을 측정한 결과이다. Ketamine(5 mg/kg)은 2가지 양상의 혈압변동을 야기하였다. 일시적인 초기 혈압상승에 이어 지속적인 하강을 나타내는 2상성 반응(81%; n=22)을 나타냈으며, 또 다

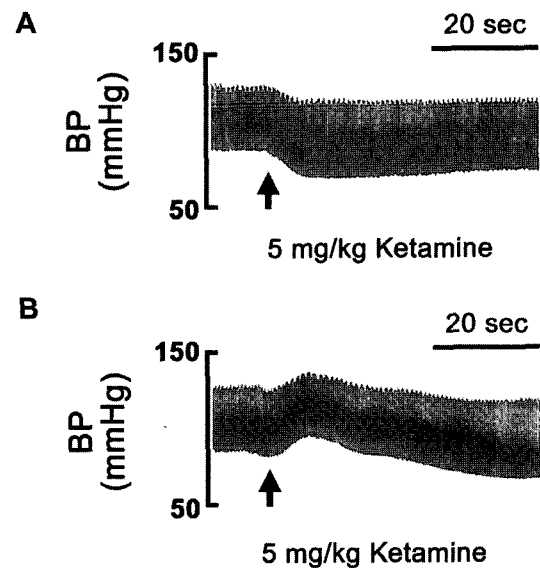


Fig 1. Effects of ketamine on arterial blood pressure. Typical tracings of the suppressive (A) and active effects (B) of ketamine on the blood pressure in the anesthetized rats.

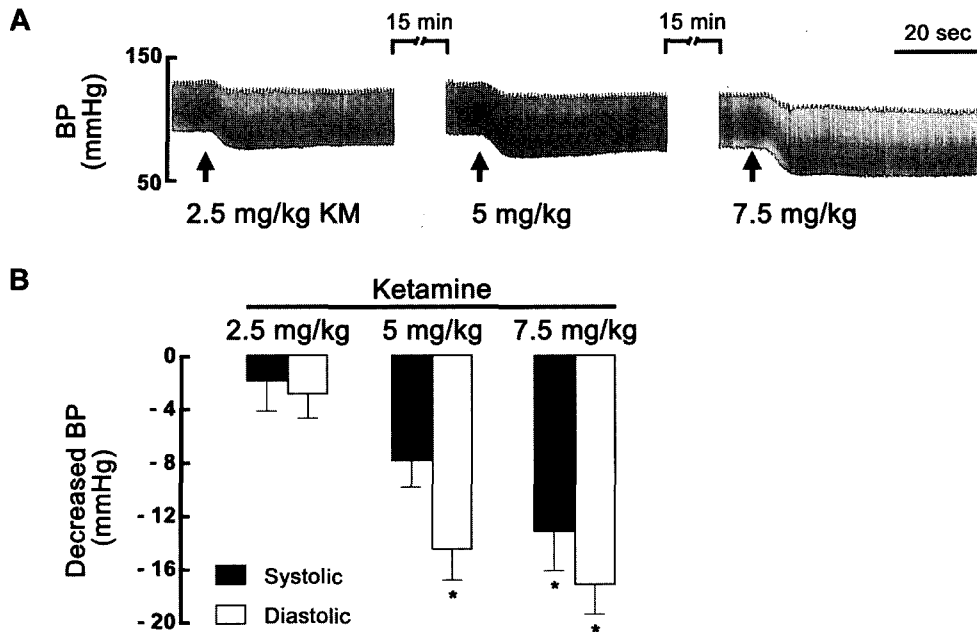


Fig 2. Effects of concentration on ketamine-induced lowering of blood pressure. Typical tracing (A) and data summary (B) showed the concentration-dependent suppressive effects of ketamine on the blood pressure in the anesthetized rats. The data are expressed mean±SE. *P<0.05 vs. before the treatment of ketamine, n = 5.

른 양상으로는 지속적인 하강만을 나타내는 1상성 반응(19%; n=5)을 나타내었다.

Ketamine 농도에 따른 혈압 하강효과

Ketamine 농도 변동에 따른 혈압 하강효과를 관찰하였다. 마취한 흰쥐에서 ketamine을 2.5, 5 및 7.5 mg/kg을 투여한 결과 혈압 하강 효과가 농도 의존적으로 나타났다(Fig 2). 수축기 혈압은 121±6.5 mmHg에서 2.5 mg/kg의 ketamine 투여에 의해 2.0±1.5 mmHg, 5 mg/kg에서 8.1±1.9 mmHg와 7.5 mg/kg에서 13.3±3.0 mmHg가 감소하였으며, 이완기 혈압은 84±5.7 mmHg에서 2.5 mg/kg의 ketamine 투여에 의해 3.0±1.8 mmHg, 5 mg/kg에서 14.6±2.4 mmHg와 7.5 mg/kg에서 17.3±2.3 mmHg가 감소하였다. 5 mg/kg의 ketamine에 의한 수축기 혈압하강과 7.5 mg/kg에 의한 수축기 및 이완기 혈압 하강효과는 유의성(P<0.05)이 있었다.

Mg²⁺이 ketamine의 혈압 하강효과에 미치는 영향

Mg²⁺이 ketamine에 의한 혈압 하강효과에 미치는 영향을 알아보기 위하여 MgCl₂(30 mg/kg)을 전 투여한 후 ketamine (5 mg/kg)을 투여하였다. Fig 3에서 MgCl₂의 전투여에 의하여 수축기 혈압하강은 전투여하기 전의 9.5±3.1 mmHg에서 5.4±2.6 mmHg로, 이완기 혈압하강은 14.1±2.3 mmHg에서 6.8±2.3 mmHg로 억제되었다. MgCl₂의 전투여는 ketamine의 이완기 혈압 하강효과를 유의성(P<0.05)있게 억제하였다.

Ca²⁺이 ketamine의 혈압 하강효과에 미치는 영향

혈중 Ca²⁺ 농도는 심근 수축력 변동 및 혈관 수축에 중요한

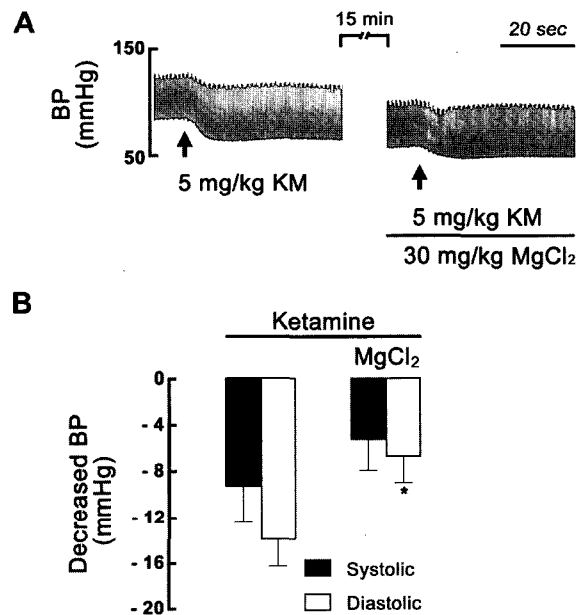


Fig 3. Effects of MgCl₂ on ketamine-induced lowering of blood pressure. Typical tracing (A) and data summary (B) showed the effect after pretreatment (2 min) of 30 mg/kg MgCl₂ on ketamine-induced lowering of blood pressure in the anesthetized rats. The data are expressed mean±SE. *P<0.05 vs. before the pretreatment of MgCl₂, n = 5.

인자로 알려져 있다²². 따라서 혈중 Ca²⁺ 농도 조절이 ketamine의 혈압 하강효과에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 CaCl₂ (30 mg/kg)를 전투여한 후 ketamine을 투여하였다. Fig 4에서

나타낸 바와 같이 CaCl₂ 전투여에 의하여 수축기 혈압하강은 전투여하기 전의 7.2±1.6 mmHg에서 12.4±2.8 mmHg로, 이완기 혈압하강은 10.6±2.4 mmHg에서 20.5±2.2 mmHg로 강화되었다. 따라서 CaCl₂의 전투여는 ketamine의 수축기 및 이완기 혈압 하강효과를 유의성(P<0.05) 있게 강화시켰다.

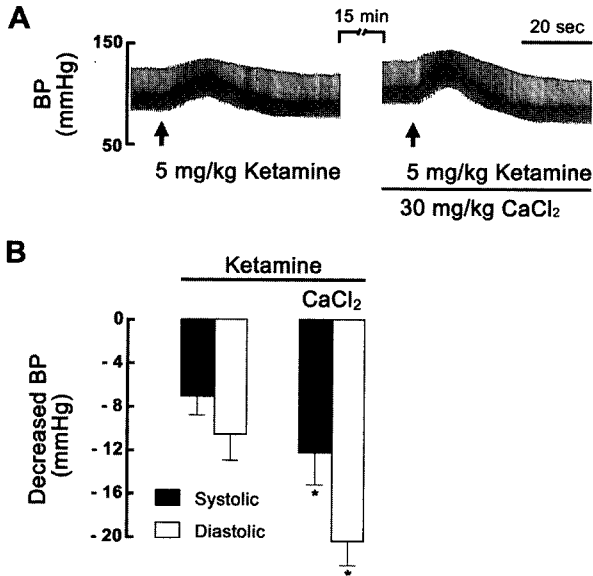


Fig 4. Effects of CaCl₂ on ketamine-induced lowering of blood pressure. Typical tracing (A) and data summary (B) showed the effects after pretreatment (2 min) of 30 mg/kg CaCl₂ on ketamine-induced lowering of blood pressure in the anesthetized rats. The data are expressed mean±SE. *P<0.05 vs. before the pretreatment of CaCl₂, n = 5.

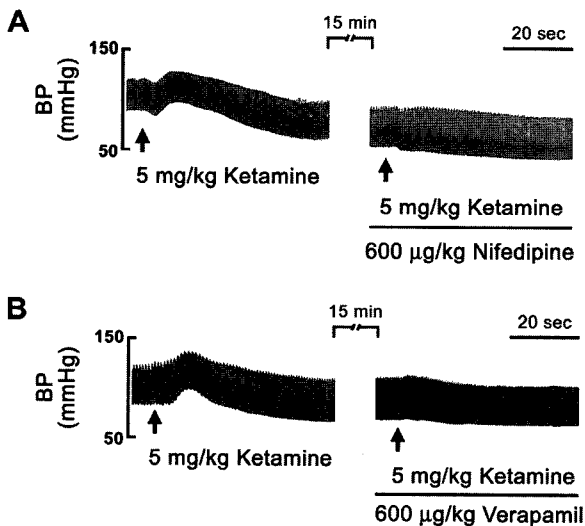


Fig 5. Effects of Ca²⁺ channel inhibitors on ketamine-induced lowering of blood pressure. Typical tracings showed the effects after pretreatment (2 min) of 600 µg/kg nifedipine (A) or verapamil (B) on ketamine-induced lowering of blood pressure in the anesthetized rats.

Ca²⁺ 통로 차단제가 ketamine의 혈압 하강효과에 미치는 영향

Fig 4에서와 같이 CaCl₂의 전투여에 의해 ketamine의 혈압 하강효과가 강화되었음을 관찰하였기 때문에 ketamine의 혈압 하강효과와 Ca²⁺ 항상성의 관계를 명확히 하고자 L-type Ca²⁺ 통로 차단제인 verapamil 또는 nifedipine을 전투여한 후 ketamine의 혈압 하강효과를 관찰하였다. Fig 5에서와 같이 ketamine의 수축기 및 이완기의 혈압 하강효과는 verapamil 또는 nifedipine의 전투여에 의해 완벽하게 억제되었다.

Na⁺ 통로 억제제가 ketamine의 혈압 하강효과에 미치는 영향

혈중 Na⁺의 농도가 Mg²⁺과 Ca²⁺ 항상성과 밀접한 관계가 있기 때문에 ketamine의 혈압 하강효과와 Na⁺과의 관계를 알아보기 위하여 lidocaine을 전투여한 후 ketamine의 혈압 하강효과를 관찰하였다. Fig 6에서와 같이 ketamine의 수축기 및 이완기 혈압 하강효과는 lidocaine의 전투여에 의하여 완벽하게 억제되었을 뿐만 아니라 오히려 ketamine에 의한 혈압 상승효과가 나타났다.

Ketamine의 혈관 이완효과

혈압변동은 혈관수축과 이완에 의존적인 것으로 알려져 있다²². 따라서 분리한 대동맥 고리에서 ketamine이 혈관의 수축력 변동에 미치는 영향을 관찰하였다. 내피가 존재하는 혈관을 phenylephrine으로 수축시킨 후 ketamine을 투여한 결과 농도에 관계없이 때로는 phenylephrine의 혈관 수축효과를 강화(112.5±3.6%)시켰다. 그러나 대부분의 경우 Fig 7에서 나타난 바와 같이 40 mM KCl과 2 µM phenylephrine으로 수축시킨 혈관에서 5, 25, 50, 100 µg/ml ketamine을 처치한 결과 농도 의존적인 혈관 이완효과를 나타냈다. 또한 phenylephrine으로 수축시킨 혈관보다 KCl로 수축시킨 혈관에서 이완효과가 크게 나타났다.

Phenylephrine에 의한 수축 혈관에서 내피 제거와 nitric oxide synthase(NOS)와 guanylate cyclase(GC) 억제제가 ketamine의 혈관 이완작용에 미치는 영향

혈압하강의 요인이 되는 혈관 이완효과가 내피의존성 nitric

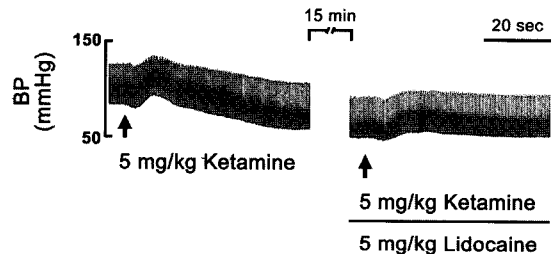


Fig 6. Effects of Na⁺ channel inhibitor on ketamine-induced lowering of blood pressure. Typical tracings showed the effects after pretreatment (2 min) of 5 mg/kg lidocaine on ketamine-induced lowering of blood pressure in the anesthetized rats.

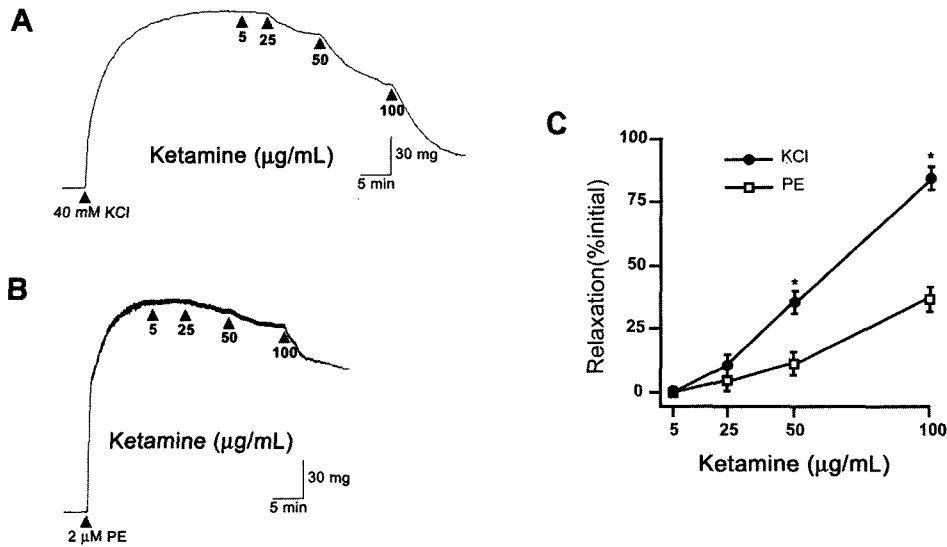


Fig 7. Effects of ketamine on aortic rings. Typical tracings showed the effects of ketamine (5, 25, 50 and 100 µg/ml) on 40 mM KCl (A) and 2 µM phenylephrine (B; PE)-precontracted isolated rat aortic rings. C: The data summary shows ketamine's concentration-dependent relaxation in KCl- and PE-precontracted aortic ring. Each point represents means ± SE expressed as percentage (%) of maximum contraction. *p<0.05 vs. PE; n = 5.

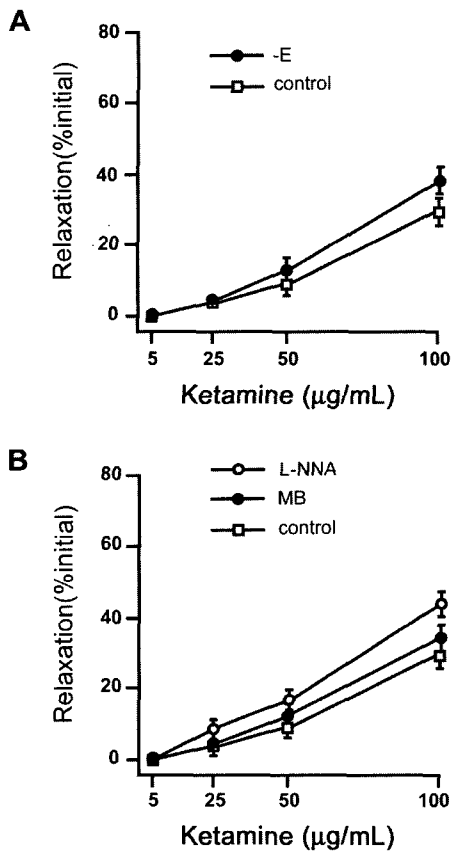


Fig 8. Effects of endothelium removal (A, -E), NOS inhibitor (B, 10 µM L-NNA) and GC inhibitor (B, 10 µM methylene blue, MB) on ketamine-induced relaxation in PE-precontracted aortic rings. Each point represents means ± SE expressed as percentage (%) of PE-induced maximum contraction. *p<0.05 vs. control; n = 4-5.

oxide(NO)/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate(cGMP)와의 관련성을 규명하기 위하여 ketamine의 혈관 이완효과에 대한 혈관내피 제거와 NOS와 GC 억제제의 영향을 관찰하였다(Fig 8). 내피가 존재하는 혈관을 phenylephrine으로 수축시킨 후 5, 25, 50, 100 µg/ml ketamine을 관류시킨 결과 농도 의존적으로 혈관을 이완시켰다. 동일 조직에 saponin을 처리하여 혈관내피를 제거(acetylcholine 이완 여부로 내피 존재 유무 확인)한 후 혈관을 phenylephrine으로 수축시키고 상기와 동일 농도의 ketamine을 관류시킨 결과, ketamine은 혈관내피 유무에 관계없이 농도 의존적으로 혈관을 이완시켰다. 또한 내피가 존재하는 혈관에서 ketamine의 농도 별 혈관 이완효과를 관찰한 후 10 µM L-NNA 또는 10 µM MB를 포함하는 영양액을 각각 50-60분 동안 관류시켰다. 그 후 다시 phenylephrine으로 수축시킨 후 상기와 같은 농도로 ketamine을 각각 관류시킨 결과, ketamine의 혈관 이완효과가 각각의 NOS 또는 GC 억제제들에 의하여 억제되지 않았다.

Ketamine이 심장의 좌심실압 및 심박수 변동에 미치는 영향

혈압변동은 혈관 긴장도 뿐 만 아니라 심근 수축력 및 심박수와 같은 심장 기능의 변동에도 매우 의존적인 것으로 알려져 있다²¹. 따라서 ketamine의 혈압 하강효과가 심장 기능과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 분리한 관류심장에서 좌심실압과 심박수를 측정하였다. Fig 9에서 보는 바와 같이 30 µg/ml ketamine은 좌심실압을 현저히 증가(28.3 ± 4.8%; n=10; P<0.05)시켰으며, 이때 심박수의 감소(12.9 ± 3.5%; n=10; P<0.05)를 동반하였다.

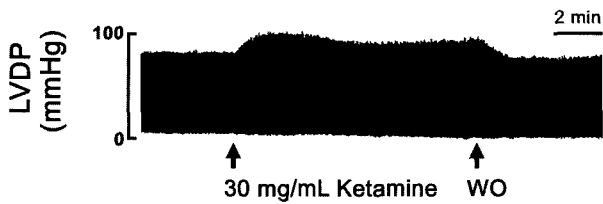


Fig 9. Effects of ketamine on isolated perfused heart. The time course of changes in left ventricular developed pressure (LVDP) during the treatment of 30 µg/ml in perfused heart. Heart was perfused during 20 min as baseline before the treatment of ketamine during 10 min. WO; wash out.

고찰

Ketamine은 호흡기계와 심혈관계에 대하여 비교적 부작용이 적은 비 barbiturate계 속효성 정맥마취제로 소개되어¹¹ 30년 이상 동안 수의 영역에서 사용되어 왔다. 대부분 마취제의 부작용으로 나타나는 호흡 억제작용이 적고^{27,47} 오히려 기관지 평활근을 이완²⁵시키는 장점이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 ketamine은 뇌압 상승⁴⁸, 고혈압, 구토, 심각한 유연, 강직, 진전 및 해리성 약리효과에 의한 시각적 환각작용 등의 부작용⁴⁶을 일으키는 것으로 알려져 있다.

Ketamine의 심혈관계 영향에 대해서는 서로 상이한 결과들이 보고되고 있다. 임상 및 실험연구에서 ketamine 마취에 의해 심혈관계의 활성이 관찰되는데, 사람에서 빈맥, 심박출량 증가, 심장지수 증가 및 폐동맥압 증가 등이 보고되었다.^{5,11,19,21,28,29,44} 이와는 반대로 심혈관계를 억압한다는 보고도 있다. 개에서 혈압하강을 일으키며^{10,30}, 사람의 정맥혈관은 수축시키고 동맥혈관은 이완시키고²⁴, 흰쥐를 포함하여 토끼, 개 및 사람에서 ketamine의 동맥압에 대한 지속적인 혈압 상승작용 이전에 초기 일시적인 혈압 하강작용이 나타나며^{10,11,19,21,28,29}, 원숭이, 토끼와 흰쥐에서 심각한 저혈압을 야기하였다는 보고도 있다.^{5,30,34}

임상적으로 개에서 단기간 마취를 위한 ketamine의 정맥 주사 용량은 10 mg/kg이고 흰쥐는 40-50 mg/kg이 사용되고 있다. 본 실험 결과에서 정상적 마취용량의 약 1/10인 5 mg/kg의 농도로 흰쥐에 대한 혈압은 두 가지 반응을 보였다. 즉, 실험군의 약 80%에서 초기 일시적인 증가에 이은 지속적인 하강을 보인 2상성 반응과 20%에서 지속적인 하강을 나타냈으며 두 반응 모두에서 최종적으로는 혈압의 하강을 나타내었다. 이러한 혈압 하강효과는 ketamine에 농도 의존적인 경향을 보였다. 그리고 2상성 반응의 경우에서도 농도 의존적인 혈압 하강효과가 관찰되었다(자료 미제시). 이러한 하강효과는 현재 임상에서 응용되는 ketamine 마취시 심혈관계 자극 효과를 감소시키기 위하여 이용되는 다른 혈압하강 마취제와의 병용시⁴⁶에 심각한 저혈압을 야기할 수도 있으므로 주의해야 할 것이다.

동물과 사람에서 체내 Mg²⁺은 심혈관계 질환과 통계학적으로 상관관계^{26,40}가 있으며, 저마그네슘혈증은 교감신경계 활

성에 의해 고혈압을 일으키며^{26,32}, Mg²⁺이 Ca²⁺ 길항제로 작용할 수 있다는 연구보고²⁰가 있고, Mg²⁺에 의한 혈관 이완은 막전압 의존성 및 수용체 경유 기전에 의한 세포내·외 Ca²⁺ 조절과 밀접한 관련이 있다고 보고³⁵되었다. 따라서 본 연구에서 Mg²⁺과의 관련성을 알아보기 위하여 ketamine의 혈압 하강효과에 대한 Mg²⁺의 영향을 관찰한 결과 Mg²⁺ 전투어는 ketamine의 혈압하강을 억제하여 ketamine의 혈압하강효과가 Mg²⁺ 또는 Ca²⁺ 조절과 연관될 가능성이 있을 것으로 추측된다. 혈중 Ca²⁺ 농도는 심근 수축력 변동 및 혈관 수축에 중요한 인자²²로 혈압변동에 결정적인 역할을 담당하고 있다. 혈중 Ca²⁺ 농도를 증가시켰을 때 ketamine에 의한 혈압 하강효과는 증가하였을 뿐 만 아니라 L-type Ca²⁺ 통로 차단제인 nifedipine과 verapamil의 전투어 의해 이 하강효과가 완벽하게 차단된 결과로부터 미루어 볼 때 ketamine에 의한 혈압 하강효과는 Ca²⁺의 항상성과 밀접한 관계가 있을 것으로 추측된다. 또한 ketamine의 혈압 하강효과는 Na⁺ 통로 억제제인 lidocaine의 전투어에 의해서도 완벽하게 차단됨을 보였을 뿐 만 아니라 오히려 혈압 상승효과만을 지속적으로 나타내었다. 이는 ketamine에 의한 혈압 하강효과가 직접적으로 Na⁺의 항상성과 밀접한 관계가 있거나 Na⁺ 유입의 차단에 의한 이차적인 Na⁺/Mg²⁺ 교환기 혹은 Na⁺/Ca²⁺ 교환기의 억제에 의하여 세포내 Mg²⁺ 및 Ca²⁺의 변동에 의한 것으로 추측할 수 있다.

혈압변동은 다양한 생리학적, 병리학적인 인자에 의해 혈관의 직접적인 이완 및 수축 그리고 심근의 수축력 및 심박수 변동에 기인한다⁹. 따라서 ketamine에 의한 혈압 하강효과가 혈관 장력, 심장의 수축력과 심박수의 변동에 의한 것인지를 밝히기 위하여 분리한 대동맥의 장력과 관류 심장에서의 좌심실압 및 심박수를 측정하였다. 일반적으로 혈관수축 및 이완에 대한 연구는 norepinephrine, phenylephrine 및 5-HT와 같은 수용체 효현제와 고농도 KCl로 혈관을 수축시켜 수행한다. 수용체 효현제와 고농도 KCl에 의한 혈관수축은 각각 다른 기전 및 경로를 경유하므로 혈관이완 실험에서 상기 수축제에 의하여 혈관을 수축시킨 후 특정약물 또는 물질에 의한 이완 여부는 그 기전을 밝히는데 중요한 수단이 되어왔다. 본 연구에서는 고농도 KCl에 의한 혈관수축과 phenylephrine에 의한 혈관수축을 야기한 후 ketamine의 혈관 장력에 대한 효과를 실험하였다. 고농도 KCl에 의한 혈관수축은 세포외 Ca²⁺ 제거나 L-type Ca²⁺ 통로 차단제에 의하여 억제⁴되기 때문에 KCl에 의한 수축은 전위 의존성 Ca²⁺ 통로를 경유한 Ca²⁺ 유입에 의존적임을 의미한다¹⁸. 따라서 특정약물이나 물질이 고농도 KCl에 의한 수축을 억제하거나 수축 혈관을 이완시키면 세포막 탈분극에 의한 Ca²⁺ 유입이 억제되었다고 할 수 있다. 본 연구에서 고농도 KCl에 의하여 수축된 혈관에 대하여 ketamine을 처치한 결과 농도 의존적으로 혈관을 이완시켰다. 이는 ketamine에 의한 혈관 이완효과가 Ca²⁺ 조절과 관련될 가능성이 있음을 알 수 있었다. 특히 수용체 효현제인 phenylephrine으로 수축시킨 혈관에서 보다 고농도 KCl로 수축시킨 혈관에서

ketamine의 혈관 이완효과는 크게 나타났음은 수용체 자극 경로를 경유한 이온 조절보다는 직·간접적으로 전압 의존적 Ca^{2+} 통로 조절에 관여하여 혈관을 이완시킬 수 있는 가능성이 크다. 수용체 효현제에 의한 혈관 평활근 수축은 주로 수용체 자극 경로를 경유한 Ca^{2+} 통로의 개방에 의한 세포외 Ca^{2+} 의 세포내로 유입, 세포내 저장소로부터 Ca^{2+} 유리^{2,39} 및 비선택적 양이온 통로를 경유한 Ca^{2+} 유입^{22,33}에 의하여 일어난다. 본 연구에서 혈관 평활근에 주로 분포하는 수용체인 α_1 -adrenoceptor에 선택적으로 작용하는 효현제인 phenylephrine을 전처치하여 수축시킨 혈관에서 ketamine은 농도 의존적으로 혈관을 이완시킴을 확인하였다. 이러한 결과는 ketamine이 수용체를 경유하여서도 야기될 수 있음을 배제할 수는 없다. 따라서 주요 혈관 이완기전과의 관련성을 검토하였다. 현재까지 알려진 주요 혈관 이완기전으로 세포내 Ca^{2+} 농도를 감소시켜 혈관을 이완시키는 Ca^{2+} 통로 차단이다. 즉, cGMP 활성화에 의한 PKG 활성화와 직접적인 Ca^{2+} 통로 차단이다. PKG 활성화는 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화, 원형질막 Ca^{2+} 펌프 활성화, 근형질세포내 Ca^{2+} 펌프 활성화, IP₃ 수용체 억제, IP₃ 합성 억제, 근수축계의 Ca^{2+} 감수성 감소 및 PKC 활성을 감소시켜 혈관을 이완시킬 수 있다³. 혈관내피가 존재하는 경우, 혈관내피 유래 이완인자인 NO 유리는 물론 평활근에서 NO는 cGMP를 증가시키기 때문에 혈관 이완 및 수축 기전 연구에서 혈관 내피의 유무, NOS 억제 및 활성화 상태는 매우 중요하다. 혈관이완 물질 중 외인성 유기 질산 화합물 혈관 이완제(nitrovasodilator)는 혈관내피 세포와 관련없이 NO를 제공하여 GC를 활성화시키고, 내인성 호르몬 또는 신경전달물질들은 혈관내피 세포에서 NOS 활성화로 NO를 유리시켜 GC를 활성화시킴으로써 세포내 cGMP를 증가시킨다³. 그러나 본 연구 결과에 의하면 phenylephrine으로 수축시킨 혈관에서 ketamine에 의한 혈관 이완효과가 혈관내피 제거, NOS 억제제 및 GC 억제제에 의하여 억제되지 않았다. 따라서 ketamine에 의한 혈관 이완효과는 내피 의존성 NOS/cGMP계와 관련없음을 의미한다.

Ketamine에 의한 심근 수축력 변화에 대해서도 상이한 효과가 보고되고 있다^{13,17,36,37,41,42,45}. 심근의 수축력 및 심박수 변동 역시 혈압에 직·간접적으로 영향을 미치는 매우 중요한 요소이다⁹. 관류심장을 이용한 실험에서 ketamine은 좌심실압 증가는 심박수 감소를 동반하였다. 따라서 ketamine에 의한 심박수 감소효과는 혈관 이완효과와 더불어 혈압하강에 대하여 영향을 미치는 중요한 요소로 생각된다.

본 연구결과를 종합해 볼 때 ketamine은 심혈관계에 억제 작용을 나타낼 수 있으며 이는 혈관이완과 심박수의 감소에서 기인하며 이는 Ca^{2+} 이온의 항상성의 변동에 의한 것으로 생각된다. 또한, Ca^{2+} 농도의 증가에 의해서 혈압하강이 더욱 현저히 나타나므로 임상에서 심장질환 혹은 이온 불균형이 있는 경우에 마취유도제로 사용할 때 각별한 유의가 필요할 것이다.

결론

Ketamine은 임상에서 널리 사용되고 있지만 심혈관계에 대한 부작용 및 기전에 대해서는 아직 논란의 여지가 남아 있다. 따라서 본 연구에서는 ketamine이 혈압, 혈관이완 및 좌심실 압력에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

Ketamine은 흰쥐에서 농도 의존적으로 혈압 하강효과를 일으켰으며 $MgCl_2$ 전투여에 의하여 ketamine의 혈압 하강효과가 억제된 반면 $CaCl_2$ 전투여에 의하여 혈압 하강효과가 강화되었다. Ketamine에 의한 혈압 하강효과는 nifedipine 또는 verapamil(L-type Ca^{2+} 통로 차단제)의 전투여에 의하여 완벽하게 차단되었다.

Ketamine은 phenylephrine으로 수축시킨 혈관에서 때로 혈관을 수축시켰으며, 대부분의 경우 phenylephrine과 KCl로 수축시킨 혈관에서 농도 의존적으로 이완시켰다. Ketamine의 혈관 이완효과는 phenylephrine으로 수축시킨 혈관에서 보다 고농도 KCl로 수축시킨 혈관에서 크게 나타났고, phenylephrine으로 수축시킨 혈관에서 ketamine에 의한 혈관 이완효과가 혈관내피 제거, NOS 억제제 및 GC 억제제에 의하여 억제되지 않았다. 추가적으로 관류심장에서 ketamine은 심박수를 감소시켰다.

이상의 결과를 종합하면 흰쥐에서 ketamine은 심혈관계를 억제하는데 혈관이완 및 심박수 감소를 통해 혈압의 하강효과를 나타내며 이러한 효과는 세포내의 Ca^{2+} 조절계 변동과 밀접한 관련이 있을 것으로 생각된다.

감사의 글

본 논문은 과학재단 젊은과학자연구활동지원연구사업(R08-2003-000-10605-0) 및 2005년도 교육인적자원부 지방연구중심대학육성사업 헬스케어기술개발사업단의 지원에 의하여 연구되었으며 지원에 감사드립니다.

참고 문헌

1. Altura BM, Altura BT, Carella A. Effects of ketamine on vascular smooth muscle function. *Br J Pharmacol* 1980; 70: 257-267.
2. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor-operated Ca^{2+} -permeable channel activated by ATP in smooth muscle. *Nature* 1987; 328: 275-278.
3. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol* 2000; 184: 409-420.
4. Cauvin C, Loutzenhiser R, Van Breemen C. Mechanism of calcium-antagonist induced vasodilation. *Annu Rev Pharmacol* 1983; 23: 373-396.
5. Clanachan AS, McGrath JC. Effects of ketamine on peripheral autonomic nervous system of the rat. *Br J Pharmacol* 1976; 58: 247-252.
6. Clanachan AS, McGrath JC, Machenzie JE. Cardiovascular effects of ketamine in the pithed rat, rabbit and cat. *Br J Anaesth* 1976; 48: 935-939.

7. Churchill-Davidson HC. A practice of anesthesia, 5th ed. Chicago: Yearbook Medical Publisher. 1984: 636.
8. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia; Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencycline derivative CI-581. *Anesth Analg Curr Res* 1966; 45: 29-40.
9. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure-a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975-984.
10. Diaz FA, Bianco JA, Bello A, Beer N, Velarde H, Izquierdo JP, Jaen R. Effect of ketamine on canine cardiovascular function. *Brit J Anesth* 1976; 48: 941-946.
11. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacological effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 279-291.
12. Donald C. Plumb, Pharm D. Veterinary drug handbook. Veterinary Teaching Hospitals, College of Veterinary Medicine University of Minnesota 2002: 463.
13. Dowdy EG, Kaya K. Studies of the mechanism of cardiovascular response to CI-581. *Anesthesiology* 1968; 29: 931-943.
14. Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD. Introduction to anesthesia, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1982: 155.
15. Fukuda S, Murakawa T, Takeshita H, Toda N. Direct effects of ketamine on isolated canine cerebral and mesenteric arteries. *Anesth Analg* 1983; 62: 553-558.
16. Fukuda S, Su C, Lee TJ. Potentiation of pressor responses to serotonin by ketamine in isolated perfused rat mesentery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 756-770.
17. Goldberg AH, Klane PW, Phear WPC. Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 175: 388-394.
18. Hudgins PM, Weiss GB. Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159: 91-97.
19. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KF. Ketamine infusion: Pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anesth* 1979; 51: 1167-1173.
20. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiological calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108:188-193.
21. Ivankovich AD, Miletich DJ, Reinamm C, Albrecht RF, Zahed B. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974; 53: 924-933.
22. Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Saito M, Amano K, Harada K, Miyamoto S, Nakazawa H, Won KJ, Sato K. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 157-230.
23. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87: 1186-1193, 1998.
24. Lehot JJ, Bastien O, Pelissier FT, Villard J, Estanove S. Vascular effects of ketamine during anesthesia with diazepam and fentanyl. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11: 8-11.
25. Lundy PM, Gowdy CW, Colhoun FH. Tracheal smooth muscle relaxant effect of ketamine. *Br J Anesth* 1974; 46: 333.
26. Laurant P, Dalle M, Berthelot A, Rayssiguier Y. Time-course of the change in blood pressure level in magnesium-deficient Wistar rats. *Br J Nutr* 1999; 82: 243-251.
27. Maducka AL, Hajghassemali M. Arterial blood gases in mothers and infants during ketamine anesthesia for surgical delivery. *Anesth Analg* 1978; 57: 121-123.
28. McCarthy DA, Chen G, Kamump DH, Ensor C. General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(Ochloropheny-2-methylamino-cyclo-hexanone HCl (CI-581). *J New Drugs* 1965; 5: 21-33.
29. McGrath JC, MacKenzie JE, Miller RA. Circulatory responses to ketamine: dependence on respiratory pattern and background anesthesia in the rabbit. *Brit J Anesth* 1975; 47: 1149-1156.
30. McGrath JC, MacKenzie JE. The effects of intravenous anaesthetics on the cardiovascular system of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1977; 61: 199-212.
31. Miller RD, Anesthesia, 2nd ed. NewYork: Churchill-Livingstone. 1986: 815.
32. Murasato Y, Harada Y, Ikeda M, Nakashima Y, Hayashida Y. Effect of magnesium deficiency on autonomic circulatory regulation in conscious rats. *Hypertension* 1999; 34: 247-252.
33. Nakajima T, Hazama H, Hamada E, Wu SN, Igarashi K, Yamashita T, Seyama Y, Omata M, Kurachi Y. Endothelin-1 and vasopressin activate Ca²⁺-permeable non-selective cation channels in aortic smooth muscle cells: mechanism of receptor-mediated Ca²⁺ influx. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 707-722.
34. Ochsner AJ. Cardiovascular and respiratory responses to ketamine hydrochloride in the rhesus monkey (macaca mulatta). *Lab Animal Sci* 1977; 27: 69-71.
35. Oh SS, Lee SW, Kang HS, Kim JS. Magnesium-induced vasorelaxation effects and blood pressure lowering. *Kor J Vet Res* 2003; 43: 373-382.
36. Rusy BF, Amuzu JK, Bosscher HA, Redon D, Komai H. Negative inotropic effect of ketamine in rabbit ventricular muscle. *Anesth Analg* 1990; 71: 275-278.
37. Schwartz DA, Horwitz LD. Effects of ketamine on left ventricular performance. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 194: 410-414.
38. Shirahata M, Okada Y, Minomiya I. Effect of ketamine on renal nerve activity, Arterial pressure and heart rates in rats. *Jap J Physiol* 1983; 33: 391-401.
39. Somlyo, AP, Himpens B. Cell calcium and its regulation in smooth muscle. *FASEB J* 1989; 3: 2266-2276.
40. Sjogren A, Edvinsson L and Fallgren B. Magnesium deficiency in coronary artery disease and cardiac arrhythmias. *J Intern Med* 1989; 226: 213-222.
41. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth Analg* 1968; 47: 769-777.
42. Traber DL, Wilson RD. Involvement of the sympathetic nervous system and pressor responses to ketamine. *Anesth Analg* 1969; 48: 248-252.
43. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. The effect of beta-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth Analg* 1970; 49: 604-613.
44. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37: 613-619.
45. Urthaler F, Walker AA, James TN. Comparison of the inotropication of morphine and ketamine studies in canine cardiac muscle. *J Thor Cardiovasc Surg* 1976; 72: 142-149.
46. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231.
47. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
48. Wyte SR, Shapiro HM, Turner P, Harris AB. Ketamine-induced intracranial hypertension. *Anesthesiology* 1972; 36: 174-176.