

폐동맥 압이 증가된 환자에서 Nitroglycerin 의 혈역학적 효과

전남대학교 의과대학 내과학교실

정명호 · 김승관 · 박상진 · 양승진 · 신순철 · 박종춘 · 강정채 · 박옥규

= ABSTRACT =

Acute Hemodynamic Effects of IV Nitroglycerin in the Patients with Chronic Pulmonary Hypertension

Jeong MH, M.D., Kim SG, M.D., Park SJ, M.D., Yang SJ, M.D.,
Shin SC, M.D., Park JC, M.D., Kang JC, M.D., Park OK, M.D.

Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

To evaluate the acute hemodynamic effects of the intravenous nitroglycerin on the chronic pulmonary hypertension, the changes of cardiac output, pulmonary and systemic vascular resistances were simultaneously measured before and after the administration of intravenous nitroglycerin (Nitro Pohl Infus, 100ug bolus) in ten patients with pulmonary hypertension (group A) caused by various cardiac diseases and fifteen patients without pulmonary hypertension (group B).

A Swan-Ganz thermodilution catheter was placed so that the distal end is in the right pulmonary artery and the proximal opening in the right atrium, and a pigtail catheter was placed in the ascending aorta. Continuous recording of the pulmonary arterial and aortic pressures were made during and after the injection of the nitroglycerin and cardiac output was measured by thermodilution method before and after the intravenous nitroglycerin.

The results were as follows:

- 1) Mean pulmonary arterial pressure, aortic pressure and the length of cardiac cycle were significantly decreased after intravenous nitroglycerin in both groups ($p < 0.01$).
- 2) Cardiac output was slightly increased but not meaningfully in group A ($0.05p < pp < 0.10$) but decreased in group B ($pp < 0.01$) after intravenous nitroglycerin.
- 3) Pulmonary and systemic vascular resistances decreased significantly in both group A and B ($pp < 0.01$), while the ratio of the pulmonary to systemic vascular resistance was significantly decreased only in group A ($pp < 0.01$).

These results suggest that intravenous nitroglycerin is effective and beneficial in the management of the chronic pulmonary hypertension caused by various cardiac disorders.

* 본 논문의 일부 요지는 1985년도 추계 대한 순환기 학회 석상에서 발표하였음.

서 론

울혈성 심부전증 환자의 치료에 혈관확장제가 사용된 것은 비교적 근래의 경험이며 울혈성 심부전 상태에서의 혈관확장제가 작용하는 기전이나 작용효과에 대해서는 아직까지 명확하지 못한 부분이 많으며, 그에 대한 연구는 계속되고 있다.

좌심실부전증에 의해 폐혈관저항력이 증가된 경우에 다양한 혈관확장제를 투여할 수 있으며 폐동맥고혈압시 혈관확장제 투여에 따르는 혈액학적 변화에 대해서는 확실히 밝혀진 바는 없으며 지금까지 특수한 심장질환환자를 대상으로 연구된 보고가 소수 있을 뿐이다¹⁻⁵⁾.

이에 저자 등은 한국에 많은 각종 심장판막질환을 포함하여 고혈압성 심장질환, 선천성 심장질환, 관상동맥질환 및 관상동맥조영술상 정상으로 판명된 환자 등 다양한 심장질환환자 25명을 대상으로 폐동맥고혈압을 가진 10예(A군)와 정상폐동맥압을 가진 15예(B군)로 나누어 정맥주사용 nitroglycerin을 중심정맥에 투여한 후, 투여전후의 혈액학적 변화를 관찰하였기에 이에 보고하는 바이다.

관 찰 대 상

각종 심장병의 진단을 위해 전남의대 부속병원 순환기내과에 입원하여 심도자 검사를 받았던 환자에서 부정맥이 없는 환자 중 약물효과관찰실험에 동의한 25예를 대상으로 하였으며, 평균폐동맥압이 20mmHg 이상인 폐동맥고혈압군인 10예를 A군이라 하고 정상 폐동맥압을 보인 15예를 B군으로 구분하였다.

A군의 평균연령은 44.2 ± 17.2 ($m \pm SD$)세이고 B군의 평균연령은 31.5 ± 12.4 세였으며, A군에 속하는 환자는 판막질환환자 7예, 고혈압성 심장병 2예, 관상동맥질환 1예 등 총 10예였으며, 정상대조군인 B군에 속하는 환자는 심장판막질환환자 4예, 고혈압성 심장질환 3예, 선천성 심

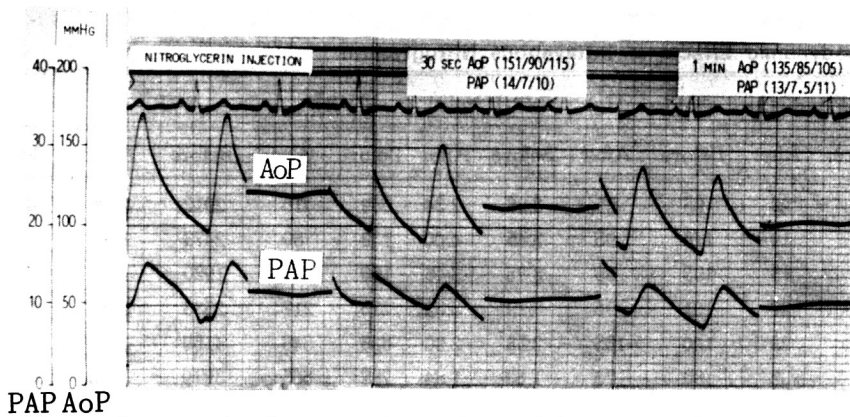
장질환 5예($Qp/Qs < 1.5$ 인 심실중격 결손증 환자), 관상동맥질환 1예, 흉통을 호소하는 환자로써 운동부하검사상 음성이었으며 관상동맥조영술상 정상으로 판명된 2예 등 총 15예였다(표 1).

Table 1. Characteristics of patients.

Group	No.	Diagnosis	Age	Sex	PAP
A	1	ASI	55	F	33/18/23
	2	Hypertension	70	M	32/15/21
	3	CAD	52	M	30/15/23
	4	MI	52	F	52/18/33
	5	Hypertension	61	F	40/25/30
	6	MS	40	M	51/33/38
	7	MS, ASI	25	M	36/27/21
	8	MS	18	M	70/42/52
	9	MS	44	F	31/18/23
	10	AI, MSI	24	M	33/22/24
mean \pm SD			44.2 \pm 17.2		24.2 \pm 9.67
B	1	VSD*	20	M	18/11/13
	2	Hypertension	38	M	27/15/19
	3	VSD*	25	M	21/ 6/10
	4	VSD*	15	F	19/ 7/10
	5	VSD*	35	M	25/11/15
	6	Hypertension	60	M	23/ 8/14
	7	Hypertension	50	M	26/15/19
	8	AI	32	F	20/10/15
	9	VSD*	20	M	20/10/13
	10	Normal	30	M	14/ 5/ 8
	11	AI, MI	31	F	26/12/17
	12	Normal	24	M	18/ 8/11
	13	AI, MS	29	M	23/12/15.5
	14	CAD	50	F	17/9/10.5
	15	AI	24	M	20/10/13
mean \pm SD			31.5 \pm 12.4		11.67 \pm 3.03

* $Qp/Qs < 1.5$

Abbr. ASI: Aortic Stenoin-sufficiency, CAD: Coronary Artery Disease, MI: Mitral Insufficiency, MS: Mitral Stenosis, AI: Aortic Insufficiency, MSI: Mitral Stenoin-sufficiency, VSD: Ventricular Septal Defect



PAP AoP
Fig. 1. An example of the actual recordings of the aortic and pulmonary arterial pressures before and 30, 60 seconds after the injection of nitroglycerin.

● : group A(pulmonary hypertension)
○ : group B(no pulmonary hypertension)

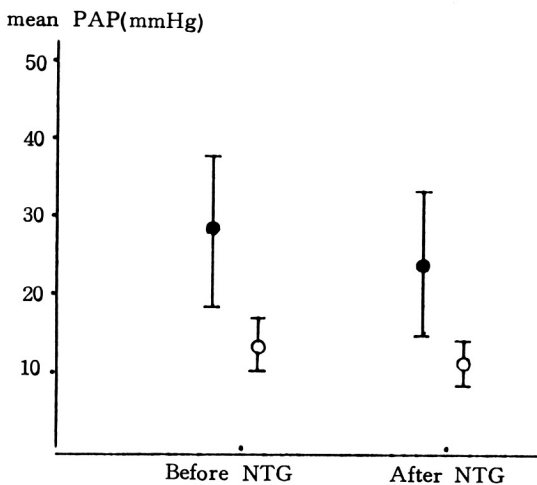


Fig. 2. Changes of mean pulmonary artery pressure after the administration of nitroglycerin in the group A and B ($p < 0.01$).

방 법

심도자검사실에서 Seldinger방법에 의해 우측 대퇴정맥을 통해 Swan-Ganz 열회색카테타를 삽입하여 말단부 및 열측정부를 폐동맥에, 근위공을 우심방부에 위치시키고, 우측대퇴동맥을

통하여 pig-tail 카테타를 삽입하여 카테타 말단부를 상행대동맥에 위치시킨 후 Swan-Ganz 카테타를 통하여 우심방에 정맥주사용 nitroglycerin(G. Pohl-Boskamp사, Nitro-Pohl®) 100-200 μ g을 생리적 식염수 5ml에 희석시켜 1회 bolus 주입하고 Hewlett-Packard사 HP8890 B Cath. Lab. System을 이용하여 표준 fluid-filled catheter법으로 폐동맥압과 대동맥압, 심전도를 기록하면서 15초 간격으로 평균동맥압을 HP 8890 Cath. Lab. System의 Computation으로 측정하였고 심박출량은 혈압변화가 최대로 나타나는 시기인 5분전후에 열회색법에 의하여⁹ thermodilution CO computer(American Edwards Laboratories사, 9250 A CO computer)를 이용하여 5회 반복측정하였으며, 혈압변화의 관찰시간은 적어도 15분간으로 하였다(그림 1).

결 과

관찰대상인 25예의 환자에서 nitroglycerin 투여후의 혈액학적 지표의 변화양상은 표 2와 같으며 각각의 변화를 보면 다음과 같다.

1) 평균폐동맥압은 A군에서는 nitroglycerin 투여전 28.8 ± 9.9 ($m \pm SD$)mmHg에서 투여후 24.2 ± 9.7 mmHg로, B군은 nitroglycerin 투여전

Table 2. Hemodynamic Effects of Intravenous Nitroglycerin

Case No.	PAP(mmHg)		AoP(mmHg)		C.O.(L/min)		PVR*		SVR*		Rp /Rs	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
A - 1	23	20	95	85	2.28	2.34	509	410	2912	2496	0.17	0.16
2	21	19	115	95	3.46	4.00	139	80	2473	1740	0.06	0.05
3	23	15	105	85	3.75	3.46	160	46	1920	1619	0.08	0.03
4	33	27	101	95	3.19	3.32	276	217	2533	2289	0.11	0.09
5	30	23	120	105	2.13	2.20	826	546	4169	3490	0.20	0.16
6	38	32	80	75	1.83	1.84	787	565	3279	3174	0.24	0.18
7	21	19	73	70	5.06	5.26	40	8	1091	1004	0.04	0.01
8	52	48	75	68	2.93	3.63	737	507	2073	1446	0.27	0.35
9	23	18	80	75	3.22	3.56	149	23	1864	1566	0.08	0.01
10	24	21	84	78	2.75	2.87	189	98	2327	2063	0.08	0.05
mean	28.8	24.2	92.8	83.1	3.06	3.25	381.2	250	2524	2091	0.13	0.11
±S.D.	9.9	9.7	16.9	12.2	0.9	1.0	96.1**	73.3**	268**	248**	0.03**	0.03**
	p < 0.01		p < 0.01		0.05 < p < 0.10		p < 0.01		p < 0.01		p < 0.01	
B - 1	13	12	92	87	8.01	6.47	110	124	899	1051	0.12	0.12
2	19	16	120	80	3.50	2.86	80	70	2560	2014	0.03	0.03
3	10	8	100	90	5.39	4.47	59	27	1469	1351	0.04	0.02
4	10	10	85	80	5.24	6.29	137	114	1251	979	0.10	0.12
5	15	12	102	76	6.93	5.67	75	49	1143	1030	0.07	0.04
6	14	10	120	95	3.36	3.14	238	178	2750	2306	0.09	0.08
7	19	17	140	125	5.01	3.98	272	302	2180	2442	0.12	0.12
8	15	12	115	106	4.23	5.18	199	139	2128	1444	0.09	0.10
9	13	12	85	68	5.10	4.33	102	111	1271	1004	0.08	0.11
10	8	7	101	90	4.53	3.95	97	91	1757	1792	0.06	0.05
11	17	16	90	88	3.74	4.20	75	48	1739	1501	0.04	0.03
12	11	8	90	85	3.59	3.27	111	49	1944	2108	0.06	0.02
13	15.5	13.5	85	80	4.36	4.23	64	28	1505	1456	0.04	0.02
14	10.5	9.5	95	80	5.56	4.40	65	64	1281	1346	0.05	0.05
15	13	12	102	95	5.74	5.59	84	72	1408	1345	0.06	0.05
mean	15.5	11.7	102	89	4.95	4.54	118	98	1686	1544	0.07	0.06
±S.D.	3.3	3.0	16.0	13.7	1.30	1.10	17.1**	18.4**	138**	124**	0.01**	0.01**
	p < 0.01		p < 0.01		p < 0.01		p < 0.01		0.01 < p < 0.05		p > 0.20	

*dyne · sec/cm⁵ **S.E., Abbr. PAP:Pulmonary Arterial Pressure, AoP:Aortic Pressure, C.O.: Cardiac Output, PVR:Pulmonary Vascular Resistance, SVR: Systemic Vascular Resistance, Rp/Rs: The Ratio between Pulmonary Vascular Resistance and Systemic Vascular Resistance

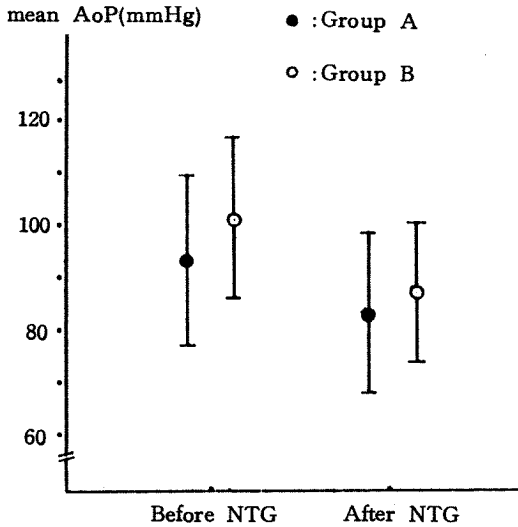


Fig. 3. Changes of mean aortic pressure after the administration of nitroglycerin in the group A and B ($p < 0.01$ in each group).

13.5 ± 3.3mmHg에서 투여후 11.7 ± 3.0mmHg로 각각 유의하게 감소되었다(각각 $p < 0.01$)(그림 2).

2) 평균대동맥압은 A군에서는 nitroglycerin 투여전 92.8 ± 16.9(m ± SD)mmHg에서 투여후 83.1 ± 12.2mmHg로, B군은 nitroglycerin 투여전 101.5 ± 16.0mmHg에서 투여후 88.3 ± 13.7 mmHg로 유의하게 감소되었다(각각 $p < 0.01$)(그림 3).

3) 심주기는 A군은 nitroglycerin투여전 821.2 ± 158.2(m ± SD)msec에서 투여후 760.0 ± 153.0 msec로, B군은 nitroglycerin투여전 790.7 ± 228.1msec에서 투여후 680.9 ± 153.9msec로 각각 유의하게 감소되었다(각각 $p < 0.01$)(그림 4).

4) 심박출량은 A군은 nitroglycerin투여전 3.1 ± 0.9(m ± SD)L/min에서 투여후 3.25 ± 1.0L/min로 증가되었으나 통계학적 유의성은 인정되지 않았으며($0.05 < p < 0.1$), B군은 nitroglycerin 투여전 4.95 ± 1.31L/min에서 투여후 4.54 ± 1.0 L/min로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$)(그림 5).

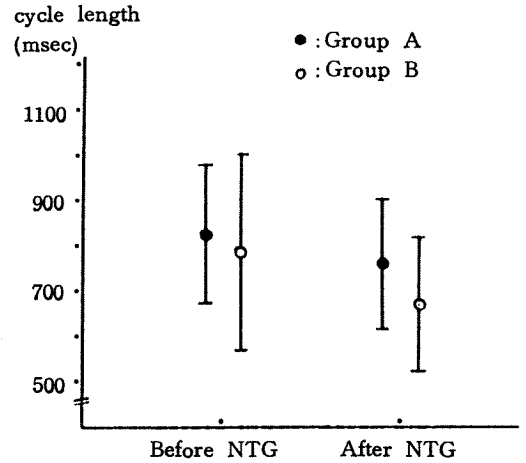


Fig. 4. Changes of the length of cardiac cycle after the administration of nitroglycerin in the group A and B (mean ± S.D., $p < 0.01$ in each group).

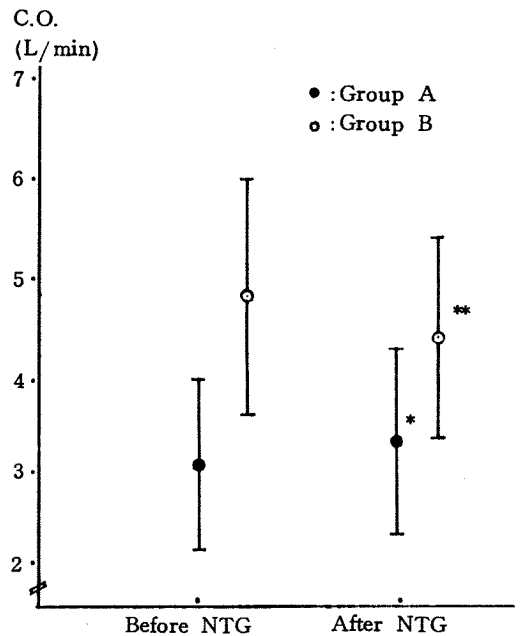


Fig. 5. Changes of cardiac output after the administration of nitroglycerin in the group A and B (mean ± S.D., $0.05 < p < 0.10$ in group A* and $p < 0.01$ in group B**).

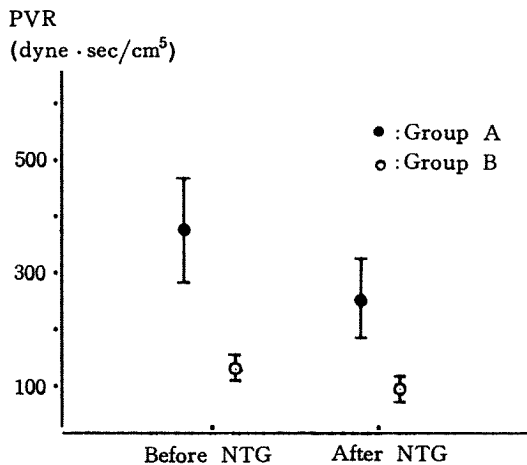


Fig. 6. Changes of pulmonary vascular resistance after the administration of nitroglycerin in group A and B(mean \pm S.E., $p < 0.01$ in each group).

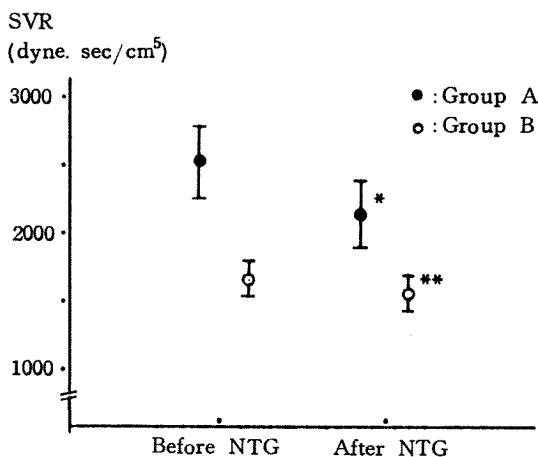


Fig. 7. Changes of systemic vascular resistance after the administration of nitroglycerin in the group A and B(mean \pm S.E., $p < 0.01$ in group A* and $p < 0.05$ in group B**).

5) 폐혈관저항은 A군은 nitroglycerin 투여전 381.2 ± 96.1 (m \pm SE) dyne · sec/cm⁵에서 투여후 249.9 ± 73.3 dyne · sec/cm⁵로 B군은 nitroglycerin 투여전 117.8 ± 17.1 dyne · s/cm⁵에서 투여후 97.7 ± 18.4 dyne · sec/cm⁵로 각각 유의하게 감소

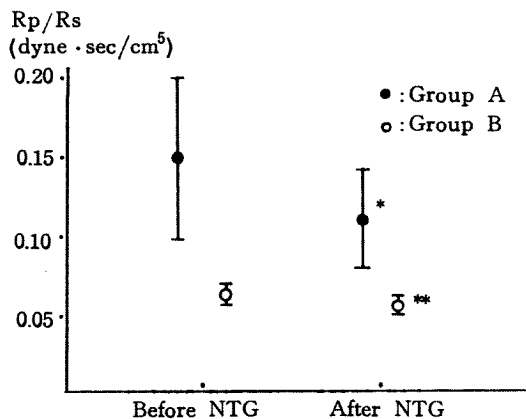


Fig. 8. Changes of Rp/Rs ratio after the administration of nitroglycerin in the group A and B($p < 0.01$ in group A* but $p > 0.20$ in group B**, mean \pm S.E.).

되었다(각각 $p < 0.01$)(그림 6).

6) 말초혈관저항은 A군은 nitroglycerin투여전 2524.1 ± 267.6 (m \pm SE) dyne · sec/cm⁵에서 투여후 2090.6 ± 247.9 dyne · sec/cm⁵로 B군은 nitroglycerin 투여전 1685.6 ± 138.1 dyne · sec/cm⁵에서 투여후 1543.9 ± 124.1 dyne · sec/cm⁵로 각각 유의하게 감소되었다(각각 $p < 0.01$)(그림 7).

7) 폐혈관저항/말초혈관저항(Rp/Rs)은 A군에서 nitroglycerin 투여전 0.15 ± 0.05 (m \pm SE)에서 0.11 ± 0.03 로 유의하게 감소되었고($p < 0.01$) B군에서는 0.07 ± 0.01 에서 0.06 ± 0.01 로 감소되었으나 통계학적 유의성은 없었다($p > 0.2$)(그림 8).

8) 심박출량과 폐혈관저항은 음의 상관관계를 보였다($r = -0.61$)(그림 9).

고 안

임상적으로 울혈성심부전증에 의해 폐동맥고혈압이 유발된 환자를 많이 접하게 되며, 증가된 폐혈관저항을 감소시키기 위하여 폐혈관확장제를 치료에 이용하게 되는데, 이에 산소, nitroglycerin, hydralazine, phentolamine, isoprotere-

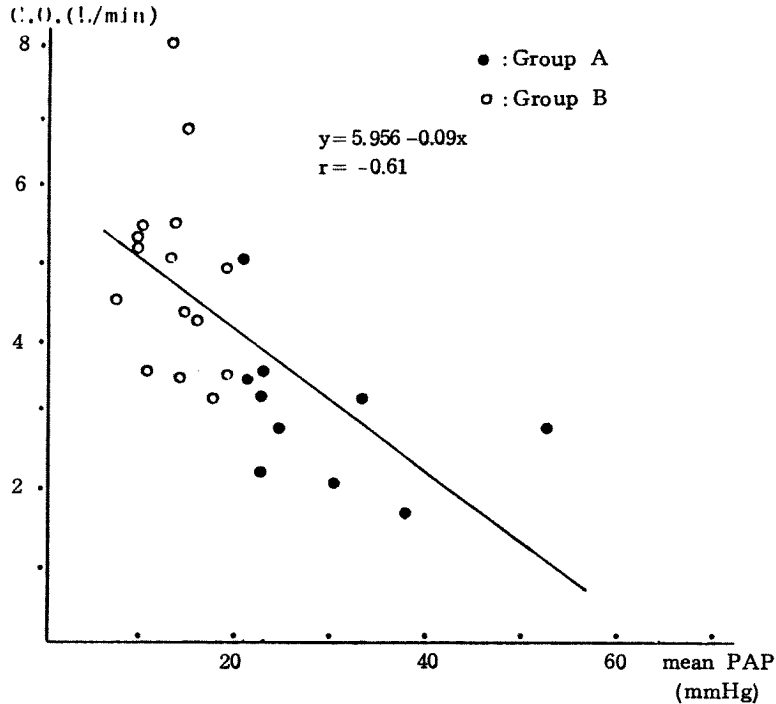


Fig. 9. The relationship of mean PAP and cardiac output.

nol, diazoxide, nifedipine, prostacyclin, tola-zoline 등이 있으나 인체에 대한 그 작용기전 및 혈역학적 효과에 대해서는 많은 보고가 되어 있지는 않다⁷⁻¹⁰⁾.

Johnson 등¹⁾은 고혈압성 심장질환에 의해 좌심실부전증에 빠져 호흡곤란을 호소하는 13명의 환자를 대상으로 설하 nitroglycerin을 투여한 후 10명의 환자에서 폐동맥고혈압이 신속히 호전됨을 관찰하였으나 심박출량에는 변화가 없음을 보고하였고 Gold 등¹¹⁾은 급성심근경색증으로 인한 폐부종이 발생한 17명의 환자를 대상으로 nitroglycerin을 투여한 결과 폐동맥폐기압이 증가된 13예에서는 심박출량이 증가됨을 보여주었다. Tranciosa 등¹²⁻¹⁴⁾은 심근증과 허혈성 심장병 환자를 대상으로 nitroglycerin을 투여한 후 그 효과를 검토한 결과, 대부분의 환자에서 임상적으로 호전됨을 보고하였다. 또한 Ziskind 등¹⁵⁾은 1985년의 보고에서 '승모판막치환술 직후에 발생한 폐

동맥고혈압환자에서 nitroglycerin을 정맥내 점적시 심박출량이 증가됨을 보고하였다.

본 연구의 결과를 보면 nitroglycerin투여후에 양군에서 폐혈관저항, 전신혈관저항이 유의하게 감소되었지만 전신혈관저항에 대한 폐혈관저항의 비율은 A군에서만 유의하게 감소되었고, 심박출량은 B군에서는 유의한 감소를 보였지만 A군의 경우에는 대부분의 예에서 증가하였음을 관찰하였다. 즉, 심부전증이 진행되어 폐동맥고혈압이 유발된 경우에서 nitroglycerin투여는 전부하감소뿐만 아니라 폐동맥 및 말초혈관저항의 감소에 따르는 좌우심실의 후부하의 감소에 의해 심박출량이 증가됨을 볼 수 있었다. 이는 1981년 Flaim 등¹⁶⁾이 시행한 쥐를 이용한 동물실험결과 심부전 상태에서 nitroglycerin이 심박출량을 증가시키고 내장 및 혈액순환을 증가시킨다고 보고한 것과 일치하는 결과이다.

본 연구에서는 대상예수가 적은 관계로 폐동맥

고혈압의 정도와 발생기간을 구별하여 분리관찰하지 못했으므로 기저질환의 차이, 폐동맥압의 상승정도에 따른 반응의 차이 등에 대해서는 본 연구의 결과로는 언급할 수 없었다. Leier 등¹⁷⁾은 1981년의 보고에서 nitrate와 hydralazine 병용시에 nitroglycerin이 hydralazine의 작용을 증폭시키지 못한다고 하였다. 타 약제와 병용시의 nitroglycerin의 효과, 타 약제의 효과와의 비교나 nitroglycerin의 장기간 사용시의 반응효과나 부작용에 대해서는 본 연구의 영역밖이었다.

결 론

폐동맥고혈압이 있는 환자에 있어서 혈관확장제인 nitroglycerin의 혈액학적 효과를 평가하기 위하여 전남의대부속병원 순환기내과에 입원하여 심도자검사를 받았던 환자중 다양한 심장질환을 가진 25예의 환자를 대상으로 폐동맥압이 높은 10예(A군)와 폐동맥압이 높지 않은 15예(B군)를 대비관찰하여 심주기, 폐동맥압, 대동맥압, 심박출량, 폐혈관저항, 폐혈관저항/체혈관저항(Rp/Rs)등의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 평균 폐동맥압, 대동맥압과 심주기는 양군에서 nitroglycerin투여후 유의하게 감소되었다($p < 0.01$).

2) 심박출량은 nitroglycerin투여후 A군에서 증가되었으나 큰 의의는 없었으며($0.05 < p < 0.1$), B군에서는 유의하게 감소되었다($p < 0.01$).

3) 폐혈관저항과 체혈관저항은 nitroglycerin투여후 양군에서 유의하게 감소되었으나($p < 0.01$), 그 비(폐혈관저항/체혈관저항, Rp/Rs)는 A군에서만 유의하게 감소되었다($p < 0.01$).

이러한 결과는 다양한 심장질환에 의해 장기간 폐동맥고혈압이 유발된 예에서의 치료에 nitroglycerin이 혈액학적 호전을 가져올 수 있음을 시사하였다.

REFERENCES

- 1) Johnson JB, Fairley A, Carter C: *Effects of sublingual nitroglycerin on pulmonary arterial pressure in patients with left ventricular failure. Circulation* 50 : 34 42, 1959
- 2) Rudolph AM, Paul MH, Sommer LS, Nadas AS: *Effects of Tolazoline on circulatory dynamics of patients with pulmonary hypertension. Am Heart J* 55 : 424 432, 1958
- 3) Franciosa JA, Blank RC, Cohn JN: *Nitrate effects on cardiac output and left ventricular outflow resistance in chronic congestive heart failure. Am J of Cardiology* 64 : 207 213, 1978
- 4) Franciosa JA, Nordstrom LA, Cohn JN: *Nitrate therapy for congestive heart failure. JAMA* 240 : 443 446, 1978
- 5) Franciosa JA, Cohn JN: *Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. Am J of Cardiology* 45 : 648 654, 1980
- 6) Ganz W, donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC: *A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. Am J of Cardiology* 27 : 392 396, 1971
- 7) Wood P, Besterman EM, Towers MK, McIlroy MB: *The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis.*
- 8) Miller RR, Vismara LA, Williams DO, Amsterdam EA, Marm DT: *Pharmacological mechanisms for left ventricular unloading in clinical congestive heart failure. Cir Res* 39 : 127 133, 1976
- 9) Mookherjee S, Fuleiham D, Warner RA, Vardan S, Obeid AI: *Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamics in man. Circulation* 57 : 106 110, 1978
- 10) Walsh WF, Freenberg BH: *Results of long-*

- term vasodilator therapy in patients with refractory congestive heart failure. Circulation 64 : 499 505, 1981*
- 11) Gold HK, Leinbach RC, Sanders CA : *Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. Circulation : 839 845, 1972*
 - 12) Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Jose E, Fabie A : *Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. Circulation 50 : 1020 1024, 1974*
 - 13) Franciosa JA, Cohen JN : *Immediate effects of hydralazine-isosorbide dinitrate combination on exercise capacity and exercise hemodynamics in patients with left ventricular failure. Circulation 59 : 1085 1091, 1979*
 - 14) Franciosa JA, Cohn JN : *Effect of isosorbide dinitrate on response to submaximal and maximal exercise in patients with congestive heart failure. Am J of Cardiology*
 - 15) Ziskind Z, Pohoryles L, Mohr R, Smolinovsky A, Ouang Ht, Ruvolo G, Goor Da : *The effect of low dose intravenous nitroglycerin on pulmonary hypertension immediately after replacement of a stenotic mitral valve. Circulation 72 (Suppl II), II 164, 1985*
 - 16) Flaim SF, Weitzel RL, Zelis R : *Mechanism of action of nitroglycerin during exercise in a rat model of heart failure. Cir Res 49 : 458 468, 1981*
 - 17) Leier CV, Magorien RD, Desch CE, Thompson MJ, Unverferth DV : *Hydralazine and isosorbide dinitrate : Comparative control and regional hemodynamic effects when administered alone or in combination. Circulation 63 : 102 109, 1981*
-