Original Articles Korean Circulation J 1998;28(8):1244-1252

정상성인의 Dobutamine 심초음파시 투여시간에 따른 혈역학적 반응의 비교연구

고려대학교 의과대학 내과학교실
김현철 · 오영재 · 김수미 · 이은미 · 황교승 · 안정천 · 송우혁
임도선 · 박창규 · 김영훈 · 서홍석 · 심완주 · 오동주 · 노영무

Hemodynamic Responses during Dobutamine Stress Echocardiography according to Stage Duration in Normals

Hyun Chul Kim, MD, Young Jae Oh, MD, Soo Mi Kim, MD, Eun Mi Lee, MD, Gyo SeungvHwang, MD, Jeong Cheon Ahn, MD, WoovHyukvSong, MD, Do Sun Lim, MD, Chang Gyu Park, MD, Young Hoon Kim, MD, Hong Seog Seo, MD, Wan Joo Shim, MD, Dong JoovOh, MD and Young Moo Ro, MD
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background: The 3 minutes increment of dobutamine dose protocol is most commonly used method in dobutamine stress echocardiography(DSE). But the precise hemodynamic response to dobutamine dosage and its difference by extending stage duration have not been well elucidated. **Materials and Method**: Nineteen healthy voluntary subjects with a mean age of 23.9±4.7 years were included. All subjects underwent 3-minutes incremental and 5-minnutes incremental protocol of DSE at random order in a same day. Heart rate, blood pressure, stroke volume, fractional shortening, rate-pressure product and cardiac output were measured every 3 minutes in 3-min protocol of DSE. In 5-min protocol, same variables were measured at 3 minutes of each stage as well as at 5 minutes. **Results**: 1) Heart rate did not increase until 10 μg/kg/min dose and increased thereafter by increment of dobutamine dose 2) Fractional shortening and stroke volume increased markedly from the 5 μg/kg/min until 20 μg/kg/min dose and showed slow increase or plateau at a higher dobutamine dose. 3) Systolic blood pressure, cardiac output and rate-pressure product increased continuously from initial dose to maximal dose. 4) Although by extending stage duration to 5 minute in 5-min protocol produced greater hemodynamic effects than those measured at 3 minutes of each stage, there were no significant difference in the results of 3-min and 5-min protocol of DSE. **Conclusion**: The increase of cardiac contractility most contributed to increase of cardiac output until 20 μg/kg/min dose and the increase of herat rate contributed dominantly thereafter, thus the hemodynamic variables showed different responses to increment of dobutamine dose. There were no significant difference in hemodynamic effects between the two protocols. So it is considered that 3-min protocol of DSE gives similar hemodynamic information as 5-min protocol and is more time-saving method. **(Korean Circulation J 1998;28(8):1244-1252)**

KEY WORD: Dobutamine stress echocardiography.

논문접수일 : 1998년 9월 23일
심사완료일 : 1998년 9월 25일
교신저자 : 심완주, 136 - 075 성북구 안암동 5가 고려대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 920 - 5445 · 전송 : (02) 927 - 1478

서 론

Dobutamine은 합성된 catecholamine으로서 그 약리작용은 심근의 수축력과 심박동수 및 심박출량을 증가시키고 따라서 심근의 산소 소모량을 증대시킨다.[1] 이와같은 약리학적인 특성을 이용해 1984년부터 dobutamine 심근부하에 관한 연구가 보고된 이후[2)3)] dobutmaine 부하 심초음파 검사가 임상에서 이용되기 시작하였다.

Dobutamine 약물부하 심초음파도는 비침습적인 안전한 검사방법으로 보고되고 있으며[4)] 관상동맥질환에서 질병의 진단 및 예후 판정에 유용하하다.[5-9)] 또한 저하된 심실 국소벽운동을 보이는 부위에서 생존심근의 색출과[10-15)] 대동맥판막 협착증 환자의 평가[16)]에 임상에서 널리 쓰여지고있다. 현재 이용되고있는 dobutamine 부하 심초음파 검사는 저용량부터 최고용량까지 dobutamine을 3분 간격으로 증가시키는 방법이 가장 많이 사용되고 있다.[17)] 그러나 dobutamine의 반감기는 2분[18)]으로서 6분 이상 지나야 약물의 효과가 충분히 발현될 것으로 예측되며 보고에 의하면 10분이 지나도 그 약리작용이 일정한 상태 (steady state)에 이르지 못한다고도 한다.[18)19)] Dobutamine 투여기간을 비교한 연구에 의하면 dobutamine투여 시간을 2분을 연장한 5분마다 dobutamine의 용량을 올리는 방법이 3분 마다 용량을 올리는 protocol보다 낮은 용량에서도 혈역학적 변화가 더 크게 나타난다고 하였다.[20)] 따라서 dobutamine의 약리적 대사과정을 감안해볼 때, 현재 널리 이용되어지고 있는 3분마다 dobutamine의 용량을 증가시키는 검사방법은 심혈관계에 최대한 효과가 나타나기 전에 혹은 약리학적으로 일정한 상태에 도달하기도 전에 용량이 계속 증가될 가능성이 충분히 있으며 또한 각 용량단계에서 dobutamine 투여시간을 3분에서 더 연장하였을 때 혈역학적 변화에 관하여는 확실하게 알려져 있지 않다.

본 연구는 dobutamine 투여시의 혈역학적인 변화를 관찰하며 각 용량의 dobutamine 투여시간을 3분에서 5분으로 연장시켰을 때 심혈관계에 나타나는 영향이 더욱 증폭되는지를 관찰하고 또한 3분 간격으로 dobutamine 용량을 증가시키는 방법과 5분 간격으로 용량을 증가시키는 방법 사이에 각 용량단계 마다 심혈관계에 나타나는 반응의 차이가 있는지를 알기위하여 시행하였다.

재료 및 방법

대 상

심혈관계의 증상이 없고 자발적으로 연구에 참여하는 정상인을 대상으로 하였다. 특별한 약물복용력이 없고 진찰소견상 이상소견이 없으며 안정시 혈압이 140/ 90 mmHg이하인 경우에만 연구에 포함하였다. 12유도 심전도상 전도장애나 부정맥이 있는 경우는 제외하였고 안정시 심초음파 영상의 해상도가 낮거나 이상소견이 있을 때도 연구대상에서 제외시켰다. 대상군은 19명이었고 평균연령은 23.9±4.6세였으며 모두 남자였다.

Dobutamine의 투여방법

전예에서 dobutamine의 용량을 5 μg/kg/min부터 10, 20, 30, 최고 40 μg/kg/min까지 3분 간격으로 올리는 방법(3분 protocol)과 5분마다 올리는 방법(5분 protocol)을 모두 시행하였다. 3분 및 5분 protocol의 dobutamine 부하 심초음파검사의 순서는 무작위로 정하였다. 두방법의 dobutamine부하 심초음파 검사는 동일한 날에 시행하였으며 한가지 dobutamine 투여검사가 끝난 뒤에는 최소한 30분이상 안정을 취하여 심박수나 혈압등의 혈역학적인 지표들이 dobutamine 투여전의 수준으로 내려온 후 두번째 protocol의 dobutamine 투여검사를 시행하였다. 3분 protocol의 dobutamine 심초음파 검사에서는 각 단계 마다 여러 혈역학적인 지표들을 측정하였고 5분 protocol의 dobutamine 심초음파 검사 경우에는 시간경과에 따른 혈역학적인 변화의 추이를 관찰하기위해 각 단계의 5분 뿐만아니라 3분 경과시에도 혈역학적인 지표들을 측정하여 비교하였다.

Dobutamine 투여중 심각한 심방성 혹은 심실성 부정맥이나 방실차단이 관찰되거나 혈압이 240/130 mmHg으로 증가하거나, 또는 참기어려운 약물의 부작용 증상으로 연구대상자가 검사의 중단을 요구할 때 dobutamine 부하검사를 조기에 종료하였다. Dobutamine 최고용량에 도달하기전에 검사를 종료한 대상은

2명으로서 1명은 2도 방실차단, 1명은 심한 두통과 오심을 호소해 검사를 조기에 중단하였고 이들의 검사성적은 연구결과에 포함시키지 않았다.

혈역학적 지표 측정 및 Dobutamine 심초음파도

심초음파도의 검사방법은 2.5 MHz 탐촉자를 이용해 피검자를 좌측 앙와위로 눕게한 다음 M형 심초음파도와 2면성 심초음파도로 흉골연 장축 및 단축단면도, 4방 단면도와 2방 단면도를 관찰기록하였으며 심첨부 5방단면도에서 간헐적 doppler검사를 시행하였다.

Dobutamine투여 중 관찰한 혈역학적인 지표는 심박수, 혈압, 일회박출량(SV), 좌심실구획단축율(fractional shortening(FS))이며 수축기 혈압과 심박수를 곱하여 rate-pressure product를 계산하였고 심박출량은 일회심박출량과 심박수로 구하였다.

여러지표의 측정은 각 단계의 dobutamie 용량이 들어가고 2분이상 경과후에 측정하였고 다음단계의 dobutamine 용량이 들어가기전에 끝냈다. 심박수는 12유도 표면심전도를 기록하여 구하였고 혈압은 수은혈압계를 이용하여 측정하였다. 일회박출량은 대동맥 판막륜의 면적을 이면성 심초음파로 좌흉골연 장축단면도에서 구한후 심첨부 5방단면도의 대동맥륜에서의 간헐적 doppler로 구한 spectral의 time velocity integral (TVI)을 곱해서 산출하였다. 좌심실 구획단축율은 M형 심초음파상의 〔LVDd(확장기 말기 좌심실내경) - LVDs(수축기 말기 좌심실내경)〕/LVDd (확장기 말기 좌심실내경)×100(%)을 이용해서 구하였다. 심박출량은 심박수×일회박출량에 의해서 계산하였다.

심초음파 검사의 전과정은 1/2 inch VHS 비디오 테이프에 녹화한 다음에 위의 지표들을 측정하였으며 연속적으로 3회 이상 측정한 값을 평균하였다.

통 계

모든 표의 성적은 평균값±표준편차로 표시하였다. 3분 protocol과 5분 protocol의 각 단계별 혈역학적인 지표들의 비교는 t-test를 시행하였다. 5분 protocol에서 시간경과에 따른 혈역학적 변화의 추이를 보기위해 3분과 5분에 여러 지표들을 측정했는데 이들의 비교는 paired t-test를 이용했다. p값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단했다.

결 과

안정시 혈역학적 지표

Dobutamine 투여전의 혈압, 심박수, 일회박출량, 좌심실 구획단축율등 여러 혈역학적인 지표들은 Table 1에서와 같이 3분 protocol로 검사를 시행하기 전이나 5분 protocol로 dobutamine을 투여하기전에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

심박수의 변화

Dobutamine 투여시 심박수의 변화는 안정시부터 5 μg/kg/min과 10 μg/kg/min의 용량증가시까지는 심박수가 증가하지 않았으며 10 μg /kg /min 이후부터 40 μg/kg/min까지는 용량에 비례하여 지속적인 증가를 보였다. 20 μg/kg/min의 용량 이후 3분 protocol보다 5분 protocol에서 심박수가 더 높은 경향이 관찰되었지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 5분 protocol의 dobutamine 심초음파 검사에서는 각 용량단계에서 5분에 측정한 심박수가 3분에 측정한 심

Table 1. Baseline hemodynamic variables

	3'protocol	5'protocol	P value
HR (beat/min)	64±6.4	62±5.8	NS
SBP (mmHg)	110±15.4	110±13.5	NS
RPP	6728±900	7025±1213	NS
SV (ml/beat)	83.2±17.5	83.4±14.8	NS
CO (L/min)	5.15±1.97	5.15±1.06	NS
FS (%)	37.6±7.4	36.5±5.6	NS

HR : Heart Rate, SBP : Systolic Blood Pressure
RPP : Rate-Pressure Product, SV : Stroke Volume
CO : Cardiac Output, FS : Fractional Shortening

Table 2. Response of heart rate to dobutamine infusion (BPM)

Dobutamine dose (μg/Kg/min)	3'protocol	3 min in 5' protocol	5 min in 5'protocol
Baseline	64± 6.4	62± 5.8	62± 5.8
5	58± 6.7	60± 6.1	59± 7.0
10	59± 6.0	58± 5.0	61± 6.7
20	67±10.4	67± 9.8	74±11.9*
30	78±13.6	81±12.0	86±12.4*
40	90± 9.5	94±13.0	98±13.9*

3'protocol : 3minute dobutamine increment
5'protocol : 5minute dobutamine increment
* : 5min in 5'protocol vs 3min in 5'protocol = $p<0.05$

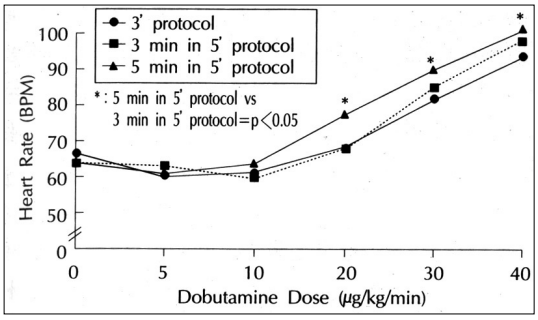

Fig. 1. Response of heart rate to dobutamine infusion.

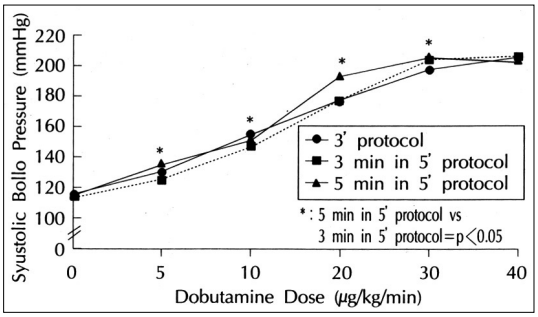

Fig. 2. Response of systolic blood pressure to dobutamine infusion.

Table 3. Response of systolic blood pressure to dobutamine infusion (mmHg)

Dobutamine dose (μg/Kg/min)	3'protocol	3 min in 5' protocol	5 min in 5'protocol
Baseline	110±15.4	110±13.5	110±13.5
5	124±17.4	119±19.2	129±29.9*
10	147±28.9	141±37.2	145±36.4*
20	168±36.0	170±33.5	184±30.3*
30	189±35.4	195±23.4	199±24.8*
40	196±25.1	198±25.4	195±25.0

3'protocol : 3 minute dobutamine increment
5'protocol : 5 minute dobutamine increment
* : 5 min in 5'protocol vs 3 min in 5'protocol=p<0.05

박수보다 dobutamie 투여시간을 연장시킴에 따라 높아지는 반응을 보였으며 20 μg/kg/min 이상의 고용량에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있었다(Table 2, Fig. 1).

혈압의 변화

혈압은 dobutamine의 용량을 증가시킴에 비례하여 저용량에서부터 증가하였으며 이러한 경향은 양군에서 비슷하였다. 심박수의 변화와 비슷하게 20 μg/kg/min이상의 dobutamine 용량에서 5분 protocol로 검사를 시행할 때 3분 protocol의 dobutamine 심초음파검사의 각 단계의 혈압보다 더 높은 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 그러나 5분 protocol에서 3분과 5분에 관찰한 수축기 혈압은 5 μg/kg/min이상에서 각 단계마다 5분에 측정한 수축기혈압이 통계적으로 유의하게 더 높게 관찰되었고 40 μg/kg/min의 최고 용량에서는 통계적으로 유의한 차이없이 비슷한 결과를 보였다(Table 3, Fig. 2).

일회박출량의 변화

일회박출량의 변화는 20 μg/kg/min 미만의 용량에서 dobutamine의 용량이 증가함에 따라 두 protocol에서 모두 급격한 증가를 보이다가 20 μg/kg/min이상의 dobutamine 용량에서는 증가폭이 완만하거나 정체(plateau)를 이루고 있었다. 3분 protocol과 5분 protocol을 비교해보았을 때 20 μg/kg/min이상의 고용량에서 3분 protocol보다 5분 protocol에서 일회박출량이 통계적으로 유의하지는 않았지만 높은 경향을 보였다. 5분 protocol로 dobutamine 부하검사시 5 μg/kg/min, 20 μg/kg/min, 40 μg/kg/min의 용량에서 3분에 측정한 일회박출량보다 5분에서 측정한 일회박출량이 통계적으로 유의하게 높았다(Table 4, Fig. 3).

Table 4. Response of stroke volume to dobutamine infusion (ml/beat)

Dobutamine dose (μg/Kg/min)	3'protocol	3 min in 5' protocol	5 min in 5'protocol
Baseline	83.2±17.5	83.4±14.8	83.4±14.8
5	96.2±20.6	87.3±18.4	92.7±19.6*
10	96.6±25.2	100.0±24.3	99.9±24.0
20	101.7±28.8	103.1±22.8	113.5±27.0*
30	104.0±32.7	114.1±27.0	114.1±27.2
40	106.2±26.6	109.7±24.7	117.3±30.5*

3'protocol : 3 minute dobutamine increment
5'protocol : 5 minute dobutamine increment
* : 5 min in 5 ' protocol vs 3 min in 5'protocol=p<0.05

좌심실 구획단축율의 변화

좌심실 구획단축율의 변화는 일회박출량의 변화와 유사하였다. 5 μg/kg/min에서 10 μg/kg/min까지는 dobutamine 용량의 증가에 따라 좌심실 구획단축율이 증가하였고 20 μg/kg/min이상의 고용량에서는 증가폭이 완만해졌으며 양군에서 통계적인 차이는 없었다(Table 5, Fig. 4).

Rate Pressure Product의 변화

Dobutamine의 용량에 비례해 지속적으로 증가추세가 관찰되었고 20 μg/kg/min이상의 고용량에서 3분 protocol보다 5분 protocol에서 통계적으로 유의하지는 않지만 높은 경향을 보이고 있었다. 5분 protocol의 경우 5 μg/kg/min이상에서 dobutamine의 용량의 증가에 따라 3분보다 5분에서 통계적으로 유의하게 높았다(Table 6, Fig. 5).

심박출량의 변화

심박출량 역시 초기 용량부터 증가하였고 20 μg/kg/min이상의 dobutamine 용량에서 3분 protocol보다 5분 protocol에서 심박출량의 증가가 더 크게 나타나고었지만 통계적인 차이는 없었다. 5분 protocol의 경우 20 μg/kg/min에서 3분보다 5분에서 심박출량이 통계적으로 유의하게 높았다(Table 7, Fig. 6).

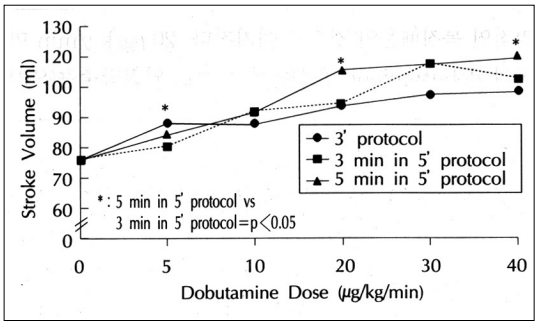

Fig. 3. Response of stroke volume to dobutamine Infusion.

Table 5. Response of fractional shortening to dobutamine infusion (%)

Dobutamine dose (μg/Kg/min)	3'protocol	3 min in 5' protocol	5 min in 5'protocol
Baseline	37.6± 7.4	36.5±5.6	36.5± 5.6
5	38.1± 6.0	37.1±8.0	44.3± 7.3*
10	40.8± 7.9	42.0±6.0	42.6± 5.9
20	48.6±13.4	46.7±5.8	48.0± 7.2
30	48.8±13.8	48.9±8.8	51.3± 9.5
40	50.3± 8.0	50.2±9.6	50.5±11.7

3'protocol : 3 minute dobutamine increment
5'protocol : 5 minute dobutamine increment
* : 5 min in 5'protocol vs 3 min in 5'protocol = p < 0.05

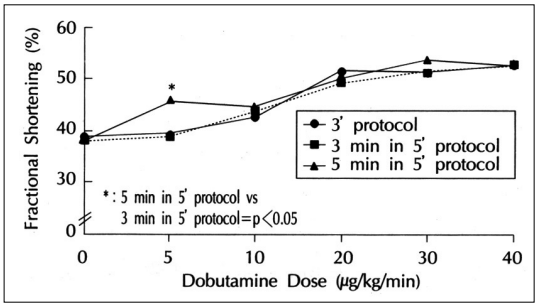

Fig. 4. Response of Fractional shortening to dobutamine infusion.

여러 혈역학적 지표들의 변화양상(Fig. 7)

심박수는 20 μg/kg/min이상의 고용량에서부터 증가하기 시작해서 5분 protocol의 경우 dobutamine투

Table 6. Response of rate-pressure product to dobutamine infusion

Dobutamine dose (μg/Kg/min)	3'protocol	3 min in 5' protocol	5 min in 5'protocol
Baseline	6728±900	7025±1213	7025±1213
5	7244±1330	7105±1194	7526±1467*
10	8626±1939	8336±2351	8787±2331*
20	11680±3617	12345±3114	13150±3505*
30	14878±4146	15985±2871	17140±3235*
40	17718±3055	18920±3258	19253±3976*

3'protocol : 3 minute dobutamine increment
5'protocol : 5 minute dobutamine increment
* : 5 min in 5'protocol vs 3 min in 5'protocol = p < 0.05

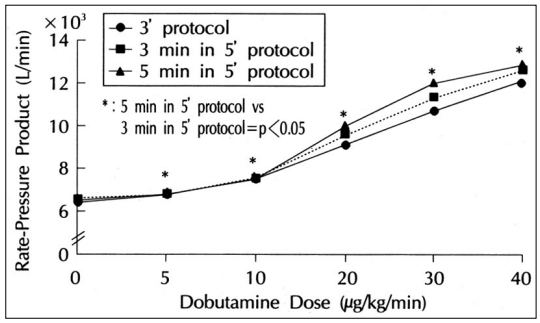

Fig. 5. Response of rate pressure product to dobutamine infusion.

Table 7. Response of cardiac output to dobutamine infusion (L/min)

Dobutamine dose (μg/Kg/min)	3'protocol	3 min in 5' protocol	5 min in 5'protocol
Baseline	5.15±1.97	5.15±1.06	5.15±1.06
5	5.00±1.30	5.37±1.15	5.44±1.21
10	5.70±1.57	5.95±1.54	6.06±1.58
20	6.90±2.38	6.97±2.03	8.35±2.19*
30	8.19±3.10	9.43±2.44	9.76±2.42
40	9.52±2.40	10.39±2.27	11.56±3.43

3'protocol : 3minute dobutamine increment
5'protocol : 5minute dobutamine increment
* : 5min in 5'protocol vs 3min in 5'protocol = p < 0.05

여전에 비해 최고 용량에서 57%, 3분 protocol에서는 42%까지 증가하였고 일회박출량은 20 μg/kg/min의 dobutamine 용량까지 5분 protocol에서는 36%, 3분 protocol에서는 22%로 급격하게 증가했고 그이후 증가폭이 완만해져서 최고용량에서는 각각 39%, 28%의 변화를 보였고 fractional shortening도 비슷한 경향을 보였다. 한편 심박출량은 5 μg/kg/min부터 최고용량까지 꾸준히 증가해서 5분 protocol은 120%, 3분 protocol에서는 85%의 증가를 보였다.

부작용

19명중 13명에서 dobutamine 투여중 심계항진을 호소했고 다음으로 두통을 호소하였다. 1명은 심한 심계항진과 두통으로인해 최대 용량전에 dobutamines 투여를 정지하였다. 또 1명은 dobutamine부하시 심전도에서 2도 방실차단이 초래되어 검사를 중단했다(Table 8).

고 찰

Dobutamine은 β_1, β_2, α_1수용체를 자극해서 심근수축력과 심박수를 증가시키고 말초혈관저항을 감소시키지만[21] β수용체에 작용하는 다른 약물에 비해 심박수변동성(chronotropic) 효과보다 특히 수축력변동성(inotropic)에 더 큰 영향을 주는 것으로 알려져있고[1)19)] Carstensen 등[22]의 보고에 의하면 정상인을 대상으로 dobutmaine 투여시 10 μg/kg/min이하의 저용량에서는 심근수축력이 유의하게 증가한 반면 혈압이나 심박수의 증가는 미비하였다. 본 연구에서도 10 μg/kg/min이하의 저용량에서 심박수는 별다른 변동이 없는 반면 심근수축력은 용량에 비례하여 증가하였고 dobutamine의 용량을 20 μg/kg/min 이상 올렸을 때부터 심박수가 꾸준히 증가한 것은 위와같은 dobutamine의 약리적인 특징때문인 것으로 여겨진다. 20 μg/kg/min 미만의 dobutamione 용량에서는 주로 일회박출량(SV)의 증가에 의해서, 20 μg/kg/min이상의 고용량에서는 일회박출량의 증가는 완만한 반면 심박수의 지속적인 상승에 의해 심박출량이 dobutamine의 저용량에서부터 용량에 비례하여 꾸준히 증가하였다. 따라서 dobutamine의 용량에 따라 혈역학적 지표들의 변화양상이 달랐고, 현재 심부전 환자 치료시 흔히 2.5 10 μg/kg/min 범주에서 dobutmaine이 투여되고 있는데[23] 그용량이 적절하다는 것을 확인할 수 있었다.

본연구에서 3분 protocol보다 5분 protocol에서 전반적인 혈역학적인 변화가 크게 나타나고 있었고 특히 20 μg/kg/min이상의 고용량에서 그 변화의 차이가 더 커지는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않

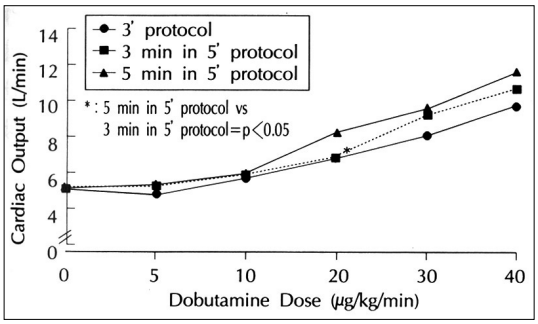

Fig. 6. Response of cardiac output to dobutamine infusion.

Table 8. Side effects

Symptoms and signs	명 (%)
Palpitation	13/19명 (76%)
Headache	12/19명 (70%)
Nausea	9/19명 (53%)
2 °A-V block	1/19명 (5.9%)

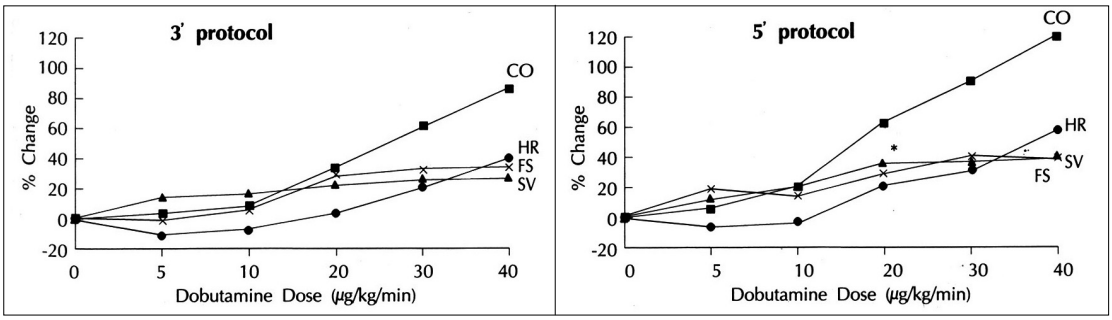

Fig. 7. % Change of hemodynamic variables from baseline.

았다. 반면 5분 protocol에서 각단계 3분과 5분에 여러 지표들을 측정하여 비교한 결과 일부 혈역학지표들, 특히 혈압과 심박수는 3분보다 2분을 연장한 5분에서 통계적으로 유의하게 높았다. 따라서 5분 protocol의 경우 각 단계 3분에는 dobutamine이 약리학적으로 일정한 상태에 도달하지 않았기 때문에 5분에 혈역학적으로 더 큰 변화가 나타난 것으로 생각되어진다. 이 결과로 미루어볼 때 3분 protocol보다 5분 prototocol에서 통계적으로 유의하게 여러 혈역학적 변수들이 더 높게 나올 것으로 예측되지만 5분 protocol에서 좀더 높기는 하나 3분 protocol과 통계적 차이는 없었다. Daly 등은[1] dobutamine의 용량을 증가시킴에 따라 혈중 dobutamine의 농도가 증가하였고 혈역학적인 변화가 증가됨을 관찰하였지만 혈중 dobutamine의 농도가 높더라도 혈역학적인 반응이 낮은 경우도 있었다. 이는 β수용체의 반응성(responsivity) 또한 dobutamine의 심혈관계에 영향을 미치는 효과에 중요한 요소로서 혈중 dobutamine 농도가 높더라도 혈역학적인 반응은 적게 나타날 수 있다고 하였다. 이번 연구에서 두 protocol 사이에 통계적 차이는 없었는데 만약 혈중 dobutamine 농도를 측정하였다면 두 protocol간에 dobutmaine 농도의 차이가 없었는지, 혈중농도의 차이가 있더라도 저농도의 dobutamine의 용량에 이미 β수용체가 충분히 반응한 상태여서 이후 dobutamine의 혈중 농도가 증가해도 β수용체의 반응이 소폭으로 증가하는 즉, β수용체의 반응성의 정도가 다르기 때문에 위와같은 결과가 초래되었는지를 밝히는 데 도움이 되었을 것이다. 또한 본 연구에서 3분 protocol을 먼저 하든 5분 protocol을 먼저 하든간에 대상군이 첫 protocol을 시행할 때 대체로 심계항진이나 두통 등을 경험하였고 부작용이 나타난 대상군의 대부분은 다음 protocol 시행 시 부작용의 증상발생이 훨씬 빨리 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 아마도 이미 부작용을 경험한 심적인 부담감이 다음 protocol을 시행할 때 혈역학적인 변화에 영향을 주었고 결과에 있어서 오류(bias)로 작용했을 것이다.

대상군의 대부분이 부작용을 경험했으나 협심증, 심근경색, 심실빈맥, 저혈압 등의 심각한 부작용은 없었고 2도 방실차단이 한명에서 발생하였는데 약물 중단 후 정상 심전도 소견을 보였다. Mertes 등[4]이 1118명, Kishida 등[24]이 400명의 환자군을 대상으로 dobutamine 부하 심초음파검사시 부작용의 양상에 대해 보고하였는데 대부분이 dobutamine에 잘 견디었고 10~20%에서 협심증, 조기심근수축이 관찰되었고 심근경색이나 지속적인 협심증, 치명적인 심실부정맥은 없었다. 심계항진, 두통, 오심등의 빈도는 매우 낮았다. 본연구의 대상군은 기저 심질환이 없었기 때문에 예측된 바와같이 심각한 부작용은 없었지만 비심인성 증상이 높은 빈도로 나타났는데 평균연령이 24세의 젊고 건강한 성인층으로 중장년층에 비해 교감신경반응이 항진되어있기 때문인 것으로 생각되어진다.

현재 dobutamine부하 심초음파도는 운동부하 심전도가 여의치않은 환자군에서 관동맥질환을 진단하는데 있어서 비교적 정확하고 안전한 검사방법으로 널리 이용되어지고 있고[5-9] 운동부하 심전도가 3분마다 단계가 올라가기 때문인지는 모르지만 3분마다 dobutamine의 용량을 올리는 방법이 가장 보편적으로 적용되고 있다.[17] 하지만 dobutamine의 반감기가 2분인 점을 감안해 볼 때 약리학적으로 심혈관계에 충분히 영향을 미치기전에 용량이 증가되고 있을 가능성이 다분히 있기에 2분을 더 연장한 5분 protocol을 시행해서 3분 protocol과 비교하였다. 심질환이 있는 환자를 대상으로 했더라면 다른 결과를 보였을 가능성을 배제할 수는 없겠으나 대상군이 젊고 건강한 성인이었고 결과에 있어서 임상적인 의미는 없었다. 따라서 3분 protocol이 5분 protocol과 비슷 혈역학적인 정보를 주면서도 시간을 절약할 수 있는 dobutamine 부하 심초음파검사 방법이라고 여겨진다.

요 약

서 론:

Dobutamine부하 심초음파도 검사는 관동맥질환 및 판막질환의 평가에 유용한 검사방법으로서 3분 간격으로 용량을 올리는 방법이 주로 이용되고 있다. 그러나 dobutamine 투여시 혈역학적인 반응과 단계별 투여시간을 5분으로 연장했을 때의 그 반응의 차이에 대하여는 잘 알려져있지 않다. 따라서 본 연구는 정상성인에서 3분마다 dobutamine 용량을 올리는 protocol과 5분마다 용량을 올리는 protocol을 모두 시행하여 dobutamine 용량증가에 따른 혈역학적인 변화를 관찰하고 두 방법 사이의 차이를 알기위하여 시행하였다.

재료 및 방법 :

건강한 성인남자(나이 23.9±4.7세) 19명을 대상으로 dobutamine을 5 μg/kg/min부터 10, 20, 30, 최고 40 μg/kg/min까지 정주하였다. 용량증가 간격은 3분마다 dobutmaine을 올리는 protocol과 5분마다 올리는 protocol을 대상군 모두에 시행하였으며 검사의 순서는 무작위로 했다. Dobutamine 투여중 각 단계마다 심박수와 혈압을 측정하고 일회박출량, 구획단축율(FS)을 심초음파도와 도플러 검사로 측정하였으며 심박출량, rate-pressure product(RPP)를 계산하였다. 3분 protocol은 매 3분마다 위의 혈역학적 지표들을 측정하였고 5분 protocol 시행 중에는 각단계의 5분 뿐만아니라 3분에서도 혈역학적인 변화를 관찰하였다.

결 과 :

1) 심박수는 10 μg/kg/min의 dobutamine 용량까지는 큰 변동이 없었으며 20 μg/kg/min이상의 용량에서는 용량에 비례하여 증가하였다.

2) 구획단축율과 일회박출량은 20 μg/kg/min의 용량까지 급격한 증가를 보였으며 그이상의 용량에서는 증가가 완만해지거나 정체되는 소견을 보였다.

3) 수축기 혈압, 심박출량 및 rate-pressure product는 초기 용량부터 최대용량까지 지속적으로 증가하였다.

4) 5분 protocol에서 각 단계의 5분에서 측정한 혈역학적 지표들이 3분에서 측정한 결과보다 더 높았지만 3분 protocol과 5분 protocol에서 혈역학적 지표들 사이에 통계적인 차이는 없었다.

결 론 :

저용량에서는 좌심실 수축력의 증가가, 고용량에서는 주로 심박수의 증가가 심박출량의 증가에 기여하였다. 따라서 dobutamine 투여시 혈역학적 지표들의 변화양상은 각 지표에 따라 차이가 있었다. Dobutamine 투여시간을 3분에서 5분으로 증가시켰을 때 두 protocol간에 혈역학적 반응이 통계적으로 유의한 차이는 없어 3분 간격으로 용량을 증가시키는 방법이 적절한 것으로 사료되었다.

중심 단어 : Dobutamine 부하 심초음파도.

REFERENCES

1) Daly AL, Linares OA, Smith MJ, Starling MR and Supiano MA. *Dobutamine pharmacokinetics during dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 1997;79:1381-6.*
2) Mason JR, Palac RT, Freeman ML, Virupannavar S, Loeb HS, Kaplan E, *et al. Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: Nonexercise-dependent screening test for coronary disease. Am Heart J 1984;107:481-5.*
3) Palac RT, Coombs BJ, Kudenchuk PJ, Crane SK, Murphy ES. *Two-dimensional echocardiopraphy during dobutamine infusion: Comparison with exercise testing in evaluation of coronary disease. Circulation 1984;70(Suppl II):184 (abstr).*
4) Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. *Symptoms, adverse effects, and complication associated with dobutamine stress echocardiography: Experience in 1118 patients. Circulation 1993;88:15-9.*
5) Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, *et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. Circulation 1991;83:1605-14.*
6) Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H. *Dobuatmine stress echocardiography: Correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. J Am Coll Cardiol 1992;19:1197-202.*
7) Marcovitz PA, Armstrong WF. *Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 1992;69:1269-73.*
8) Baudhuin T, Marwick T, Melin J, Wijns W, D Hondt AM, Detry JM. *Diagnosis of coronary artery disease in elderly patients: Safety and efficacy of dobutamine echocardiography. Eur Heart J 1993;72:1226-31.*
9) Cohen JL, Ottenweller JE, George AK, Duvvuri S. *Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. Am J Cardiol 1993;72:1226-31.*
10) Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. *Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:1021-31.*
11) Barilla F, Gheorghiade M, Alam M, Khaja F, Goldstein S. *Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. Am Heart J 1991;122:1522-31.*
12) Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. *Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. Circulation 1993;88:430-6.*
13) Watada H, Ito H, Oh H, *et al. Dobutamine stress echocardiography predicts reversible dysfunction and quantitates the extent of irreversibly damaged myocardium after reperfusion of anterior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994;24:624-30.*
14) Previtali M, Poli A, Lanzarini L, Fetiveau R, Mussini A, Ferrario M. *Dobutamine stress echocardiography for assessment of myocardial viability and ischemia in acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Am J*

Cardiol 1993;72:124G-30G.
15) La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. *Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1994;23:617-26.*
16) Biltz LR, Herrmann HC. *Hemodynamic assessment of patients with low-flow, low-gradient valvular aortic stenosis. Am J Cardiol 1996;78:657-61.*
17) Armstrong WF. *Stress echocardiography: Introduction, history and methods: Progress in Cardiovascular Disease 1997;39(No 6):499-522.*
18) Kates RE, Leier CV. *Dobutamine pharmacokinetics in severe heart failure. Clin Pharmacol Ther 1978;24:537-41.*
19) Tuttle RR, Mills J. *Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. Cir Res 1975; 36:185-96.*
20) Weissman NJ, Nodorf SM, Guerrero JL, Weyman AE, Picard MH. *Optimal stage duration in dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol 1995;25:605-9.*
21) Rufflolo R. *Review: The pharmacology of dobutamine. Am J Med Sci 1987;294:244-8.*
22) Carstensen S, Ali SM, Toft J, Haunso S, Kelbaek H, Saunamaki K. *Dobutamine-Atropine stress echocardiography in asymptomatic healthy individuals: The relativity of stress-induced hyperkinesia. Circulation 1995;92:3453-63.*
23) Braunwald E. Heart failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL,Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Ed. ;1998. p.1296, New York, WB McGraw-Hill Co.*
24) Kishida H, Kusama Y, Homma H. *Dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease and viable myocardium. Jpn Heart J 1997;38:151-61.*