

제왕절개술시 Prostaglandin F₂α 자궁근주가 심혈관계에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 마취과학교실, 및 ¹포천 종문의과대학 마취과학교실

이영주·정금희¹

Cardiovascular Effects of Prostaglandin F₂α Injection to the Myometrium during Cesarean Section

Young-Joo Lee and Keum-Hee Chung¹

Department of Anesthesiology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
¹Pochun CHA Medical College, Pochun, Korea

Background: Intramyometrial injection of prostaglandin F₂α (PGF₂α), in doses varying from 0.5 to 2 mg, has been used as a safe and effective method in the control of severe postpartum hemorrhage due to uterine atony which does not respond to conventional treatment. We earlier reported 8 cases of acute but transient hypertension after myometrial injection of PGF₂α. The purpose of the present study was to examine cardiovascular consequence of intramyometrial injection of PGF₂α and incidence of hypertension.

Methods: Forty full term pregnant women with no cardiovascular and respiratory diseases, who were scheduled for elective cesarean section under general anesthesia, were randomly grouped into two groups: control (pitocin) and experimental (PGF₂α) groups. Hypertension developed in five cases after PGF₂α intramyometrial injection. Thus PGF₂α group was divided into PGF₂α-normotension (PGF-N) and PGF₂α-hypertension (PGF-HS) groups, and 20 units of pitocin was infused intravenously in both groups after placental delivery. Twenty unit of pitocin in the control group and 2 mg of PGF₂α in the PGF₂α group were directly injected into myometrium, respectively. Blood pressure (BP), heart rate (HR) and EKG were continuously monitored, and arterial blood was withdrawn for arterial blood gas analysis.

Results: The systolic BP was markedly increased in the PGF-HS group and slightly decreased in the PGF-N group ($P < 0.05$). The diastolic BP was markedly increased in PGF-HS group, but decreased in the PGF-N and pitocin groups ($P < 0.05$). The HR was increased at 2 min in the PGF-HS group ($P < 0.05$). There was no significant difference in ABGA among the groups. Change of EKG occurred in 4 cases only in the PGF-HS group.

Conclusions: Only in the PGF-HS group, HR, systolic and diastolic BP are markedly increased and EKG changes are observed. These findings suggest that careful attention should be paid to toxemia as well as to healthy patients when PGF₂α is used. (Ajou Med J 1999; 4(1): 58~63)

Key Words: Complication: Arrhythmia, Hypertension, Intramyometrial injection, PGF₂α

서 론

제왕절개술시 자궁수축 촉진제로 pitocin이 흔히 사용되고 있으며, 최근에는 Prostaglandin F₂α (PGF₂α)가 강력한 자궁수축 작용으로 임신중기 이후의 유산, 유도분만 및 분만 후 자궁근 무력으로 인한 출혈시 비교적 안전한 자궁수축 촉진제로 산부인과 영역에서의 사용이 다양화되고 있다.

Pitocin은 자궁 평활근의 수축력과 수축 횟수를 자극시켜 자궁수축제로 사용되고 있으며, 심혈관계에 대한 영향은 상용량을 정주 시에는 별로 영향을 미치지 않으나 다량을 정주 시에는 혈압하강 특히 확장기 혈압이 감소하고 심박수는 증가하며 심박출량이 증가한다고 한다.^{1,2}

PGF₂α의 심혈관계에 미치는 영향은 다양하여 일반적으로는 혈관확장제로 알려졌으나 실험동물의 종류와 투여량에 따라 혈관수축제로 작용하기도 하며, 주로 평활근에 직접 작용하여 혈압 상승을 유발한다고 한다.^{3~5}

본 원에서 제왕절개술시 태반 만출 후 일상적으로 2 mg의 PGF₂α 자궁근주를 시행하는데, 이로 인하여 발생한 것으로 사료되는 일시적 부정맥을 동반한 급성고혈압을 경험하고 저자들이 이미 보고하였으며,⁶ Silva 등⁷도 제왕절개술시 마취 중 PGF₂α를 사용한 후 발생한 급성고혈압에 대하여 보고하였다.

본 연구에서 저자들은 심혈관계 및 호흡기가 정상인 임산부에서 제왕절개술시 PGF₂α를 자궁근주 하여 혈압, 맥박, 심전도 및 동맥혈 가스분석에 미치는 영향과 고혈압 발생빈도 등을 관찰하여 보고하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에서 전신마취 하에 선택 제왕절개술이 예정된 임산부

Table 1. Characteristics of patient

Group	N	Age	Body wt.	Performed Op.	
		(yr)	(kg)	Pc/s	Rc/s
Pitocin	20	29.6±3.2	60.8±1.5	8	12
PGF-N	15	30.5±3.9	61.9±5.1	6	9
PGF-HS	5	28.8±1.6	56.4±13.7	3	2
Total	40			17	23

Values are Mean±SD. PGF-N: PGF2 α normotension PGF-HS: PGF2 α hypertension One-way ANOVA showed no significant difference among groups.

40명을 대상으로 하였으며, 이를 무작위로 두 군으로 분류하여 각 군에 20명씩 배정하였다. 대조군은 pitocin을, 실험군은 PGF₂α를 투여하였고, PGF₂α 군 중 약물을 투여 후 혈압이 160/100 mmHg 이상으로 측정되는 고혈압이 5예에서 발현하였으므로 이를 다시 PGF₂α-정상혈압(PGF-N)군과 PGF₂α-고혈압(PGF-HS)군으로 분류하였으며, 각 군간의 연령 및 체중의 차이는 없었으며 ($P>0.05$) 일차제왕절개술이 17예, 이차제왕절개술이 23예이었다(Table 1). 마취전 환자의 상태는 임신중독증이 없는 미국 마취과학회(ASA) 전신상태 분류상 1급 및 2급에 해당하였다.

전 대상환자에게 마취 전처치제로 glycopyrrolate 0.2 mg만을 마취유도 1시간 전에 근육주사하였고, 마취유도는 thiopental (4 mg/kg)과 succinylcholine (1 mg/kg)을 정주한 후 기관내 삽관을 시행하였다. 태아분만 전까지 0.5% halothane을 흡입시켰으나 태아분만 후에는 Innovar 2 mL를 정주하였고 분당 N₂O (2 L)와 O₂ (1 L)를 사용하여 반폐쇄식으로 마취를 유지하였으며, 일회 호흡량은 10 ml/kg, 분당 호흡수는 10회로 정하여 기계적 환기로 조절호흡을 실시하였고, 이때 근육이완제로는 pancuronium 4 mg을 투여하였다.

태반 만출 후 대조군은 pitocin 20 IU, 실험군은 PGF₂α 2 mg을 자궁근주하고 동시에 pitocin 20 IU를 1000 mL 하트만씨 용액에 회석하여 정주 하였다.

혈압 및 맥박을 마취유도전, 약물투여 전 및 약물투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15분에 자동혈압계인 Sentron (Bard Biomedical Co. 미국)을 이용하여 측정하였고 심전도 감시도 동시에 하였다. 동맥혈 가스분석은 요골 동맥에 20 Gauge 카테터를 거치 한 후 마취유도전, 약물투여 전, 약물 투여 후 2분 및 30분에 각각 채혈하여 동맥혈 가스분석을 시행하였다. 혈압, 맥박 및 동맥혈가스의 변화는 약물 투여 전과 후의 시간대를 비교하였다.

통계처리는 SPSS PC 버전 7.5를 이용하였으며 모든 자료는 mean±SD로 나타내었다. 각 군간의 연령 및 체중과 마취전의 혈압, 맥박 및 동맥혈 가스분석의 결과는 Scheffé 씨 법에 의한 일원변량분석(one-way ANOVA)으로 하였고, 약물투여전과 투여 후 시간에 따른 혈압, 맥박 및 동맥혈 가스분석은 one-way repeated measures ANOVA로 처리하였으며 유의수준은 P 값이 0.05 미만인 것으로 하였다.

결 과

각 군의 혈압 및 맥박 변화는 Table 2 및 Fig. 1에서

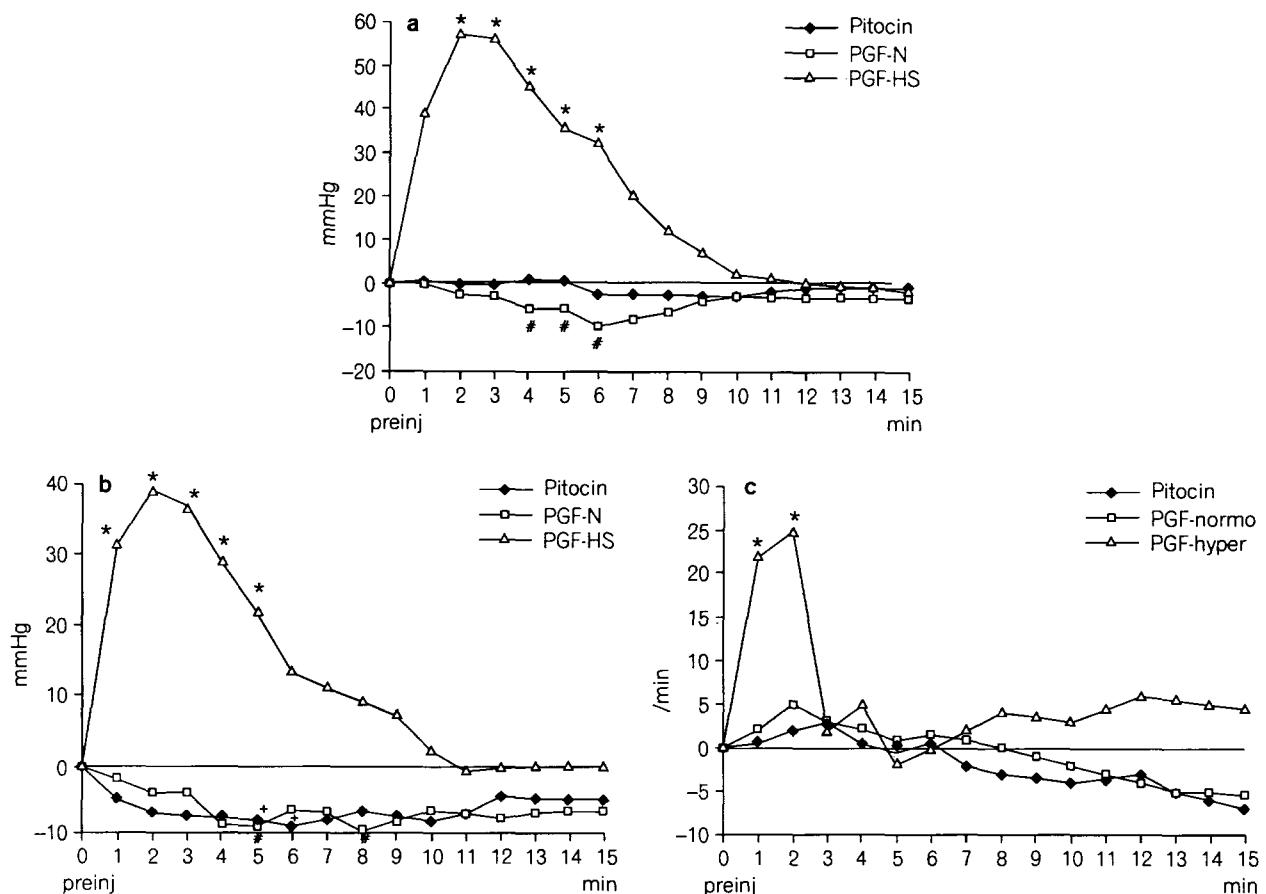


Fig. 1a. The data reveal the difference between preinjection and postinjection as a function of time. Systolic blood pressure was not changed in the pitocin group, slightly decreased in the PGF₂α-normotension group, from 4 to 6 min ($p < 0.05$), and markedly increased in the PGF₂α-hypertension group, from 2 to 6 min ($p < 0.05$). *: $P < 0.05$ vs preinjection in the PGF₂α-hypertension group, #: $P < 0.05$ vs preinjection in the PGF₂α-normotension group. **b.** The data reveal the difference between preinjection and postinjection as a function of time. Diastolic blood pressures were significantly decreased in the pitocin group at 5 and 6 min, and decreased in the PGF₂α-normotension group, at 5 and 8 min ($p < 0.05$), and markedly increased in the PGF₂α-hypertension group at 1–5 min ($p < 0.05$). *: $P < 0.05$ vs preinjection in the PGF₂α-hypertension group, #: $P < 0.05$ vs preinjection in the PGF₂α-normotension group, +: $P < 0.05$ vs preinjection in the pitocin group. **c.** The data reveal the difference between preinjection and postinjection by time sequence. The heart rate was unchanged in the pitocin and PGF₂α-normotension group, but significantly increased in the PGF₂α-hypertension group in the first 2 min ($p < 0.05$). *: $P < 0.05$ vs preinjection in PGF₂α-hypertension group.

보는 바와 같다.

세 군간의 혈압 및 맥박의 마취 유도전 및 약물 투여 전에 유의한 차이는 없었다.

세 군 모두 혈압과 맥박의 변화의 차이를 약물투여 전과 비교하였으며 다음과 같다.

Pitocin군은 확장기 혈압만 5분과 6분에 유의하게 감소하였다($P < 0.05$).

PGF-N군은 수축기 혈압이 4분에서 6분까지 감소하였으며, 확장기 혈압은 5분과 8분에만 감소하였다($P < 0.05$). PGF-HS군에서는 수축기 혈압이 2분에 증가하여 6분까지 지속되었으며, 확장기 혈압은 1분에 증가하여

5분까지 지속되었고($P < 0.05$), 최고 혈압은 174/110~200/140 mmHg이었다.

맥박은 pitocin군과 PGF-N군에서는 유의한 변화가 없었으나, PGF-HS군에서는 1분과 2분에 유의하게 증가하였다($P < 0.05$).

각 군의 동맥혈 가스분석 결과는 각 군간에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). PaO₂는 pitocin군이나 PGF-N군에서 PGF₂α 투여 전과 비교하여 후에 통계적으로는 감소되는 경향이 있었으나($P < 0.05$) 임상적으로는 정상 범위였다.

각 군에서 관찰된 심전도상의 이상소견은 PGF-HS군

Table 2. Effects of intramyometrial injection of PGF2α on blood pressure and heart rate

Time	Cont.	Preinj	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	
Gr													
Pitocin	118.5±9.2	118.6±15.8	119.5±15.6	118.6±16.5	118.7±18.1	119.6±15.4	119.4±16.2	116.1±15.8	115.9±15.7	115.5±10.9	116.9±11.1	116.8±10.8	
SBP	PGF+HS	120.1±10.1	127.4±8.0	166.0±23.8	183.2±15.4*	182.4±12.1*	171.0±16.6*	161.6±17.9*	159.4±15.0*	140.0±6.6*	137.6±13.1	135.9±13.1	
	PGF-N	121.0±10.8	124.9±18.3	124.4±19.4	123.3±19.5	121.7±21.2	117.6±18.5*	117.5±18.3*	113.2±14.7*	118.7±15.4	120.5±14.4	119.8±14.3	119.6±13.1
Pitocin	77.7±8.2	76.9±10.8	72.1±15.8	70.2±14.0	69.9±17.3	69.6±15.2	68.4±12.8*	67.8±14.7*	70.2±12.2	68.8±12.1	72.5±16.3	71.9±15.7	
DBP	PGF+HS	79.8±6.7	78.4±9.6	109.2±20.9*	117.0±16.8*	114.2±14.5*	106.6±19.5*	100.6±16.9*	91.6±16.7	87.4±13.7	80.6±14.3	78.0±17.8	78.2±16.4
	PGF-N	70.5±10.4	76.3±15.3	74.5±18.9	71.9±18.3	72.2±16.5	68.5±16.6	66.8±14.7*	67.6±14.9	67.9±13.5*	69.7±13.0	68.6±12.7	69.6±13.1
Pitocin	87.2±12.4	108.3±16.0	109.8±13.9	111.0±14.1	110.8±13.6	108.9±15.3	107.9±18.8	108.7±17.9	106.0±11.9	104.6±11.3	104.8±10.6	100.1±14.8	
HR	PGF+HS	87.6±21.4	106.0±14.2	127.8±18.4*	131.5±16.5*	107.3±18.4	110.5±14.7	104.8±18.7	105.8±15.4	109.6±10.2	111.6±10.6	109.8±10.1	
	PGF-N	90.7±16.9	107.2±14.3	108.7±13.5	111.9±14.1	110.1±14.4	109.2±13.1	108.0±13.3	108.3±13.1	107.3±10.3	105.4±10.4	102.5±11.8	101.5±10.6

Values are Mean±SD. Unit: SBP & DBP: mmHg, HR: /min *: P<0.05 vs preinjection SBP: systolic blood pressure DBP: diastolic blood pressure HR: heart rate PGF2α: normotension PGF-HS: PGF2α hypertension cont: before induction of anesthesia preinj: before injection of PGF2α

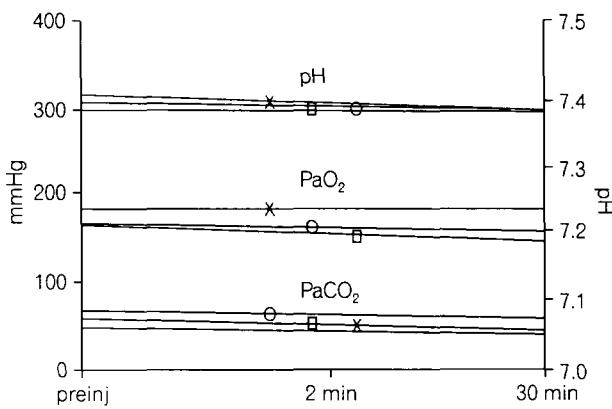


Fig. 2. No significant difference in arterial blood gas analysis (pH, PaO₂, and PaCO₂) among groups. ○: pitocin group, □: PGF₂α - normotension group, ×: PGF₂α - hypertension group

의 4예를 제외하면 전 대상환자에서 부정맥의 발현은 없었으며, 4예에서 발현된 부정맥은 약물 투여 후 1~2분에 발현하였고, multifocal PVC는 3예로 2~3분 지속되었으나 치료 없이 소실되었고, ST depression은 1예로 15분간 계속되었으나 특별한 처치없이 정상으로 되었다(Table 3).

고찰

PGF₂α가 1973년에 미국 FDA의 공인을 받은 이후 강력한 자궁수축작용으로 임신중반기의 유산이나, 유도 분만시 pitocin과 병용하여 사용하거나 정상분만 후 자궁수축제로 사용되어 왔는데^{8,9} 자궁근무력증으로 인한 극심한 산후출혈의 처치로 Takagi 등¹⁰과 Jacobs와 Arias¹¹는 PGF₂α의 자궁근주가 매우 효과적이라고 하였고, Kupferminc 등¹²은 저농도의 PGF₂α 용액(20 mg의 PGF₂α를 500 mL 식염수에 혼합)을 산후 12~24시간 동안 자궁내에 관주(irrigation)시키는 것도 효과적이라고 보고하였다.

자궁수축을 위하여 마취 중 pitocin을 수액에 혼합하여 점적 주입 시는 심혈관계에 거의 영향을 미치지 않으며, 일회 정주(bolus injection)시는 halothane 마취의 경우 저혈압, 빈맥 및 부정맥을 야기한다고 하였는데^{1,2} 본 연구에서는 pitocin을 점적 주입과 자궁근주시에 특별한 심혈관계의 부작용은 나타나지 않았으나, 확장기 혈압의 저하를 보였는데 임상적으로 유의할 정도는 아니었다.

Prostaglandin은 신체내에서 합성되는 호르몬으로 일반적으로 혈관확장 작용이 있는데 반하여, 동물실험에

Table 3. Blood pressure and EKG finding of PGF₂α-hypertension patients

Case No.	Hypertension			Arrhythmia		
	Peak BP (mm Hg)	Onset (min)	Duration (min)	Type	Onset (min)	Duration (min)
1	200/120	1	6	PVC	1	3
2	174/108	1	3	PVC	2	2
3	200/140	1	5	PVC	2	3
4	175/106	2	3	ST depression	2	15
5	172/114	2	2	None		

의하면 PGF₂α는 동물종류와 투약량에 따라 효과가 다양하여, 고양이나 토끼에서는 혈압하강제로, 쥐와 개에서는 혈압과 맥박을 증가시키는 작용을 한다고 하며,^{3,4,13} 인체실험에 의하면 PGF₂α가 심혈관계에 영향을 별로 미치지 않으나, 다량(300 μg/min)을 정주시에는 폐동맥압, 폐혈관저항 및 심박출량이 증가하며 전신 혈관저항은 감소한다고 한다.^{14,15} Douglas 등¹⁶은 과량의 PGF₂α를 자궁근주 한 후 심한 저혈압과 폐부종을 초래한 경우를 보고하였고, Secher 등³은 마취 하에서 임신 10~12주의 임산부에 PGF₂α를 300 μg/min으로 정주시 동맥압 25%, 폐동맥압 125%, 폐혈관저항은 100% 증가하였고 이때의 동맥혈 가스분석은 pH와 PaO₂는 감소하고 PaCO₂는 증가하였다고 보고하였는데, 본 연구에서는 이와는 달리 동맥혈 가스분석은 약물투여로 인하여 영향이 없는 것으로 나타났으며 특히 PGF-HS 군도 갑작스런 고혈압 발생시 pH와 PaO₂, PaCO₂에서 의미 있는 변화를 나타내지 않음으로써, 폐혈관수축으로 인한 폐혈관 저항증가가 폐에서의 가스교환에 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

여러 다른 연구들에서 PGF₂α로 인한 혈압 상승작용의 기전으로 동물실험에 의하면, 말초혈관 평활근에 대한 직접적인 작용과 중추신경계를 통한 작용,^{11,13} 교감 신경 전달에 의한 간접작용,¹³ 그리고 Ca²⁺의 세포 내로의 이동을 촉진시키거나 세포내 저장된 Ca²⁺의 유리를 촉진시키는 작용이 보고되었고,^{18~20} 세포내 Ca²⁺과 protein kinase C가 강직성(tonic) 혈관수축에 관여한다는 것도 보고되었다.²¹ Ono와 Furukawa¹⁷는 신경절 차단제인 hexamethonium, 수용체 차단제인 phentolamine이나 propranolol로 혈관수축이 소실되지 않는 것으로, 말초혈관에 대한 직접작용을 설명하고 있으며, 47.4 μg의 PGF₂α 정주시 일시적인 혈압과 맥박의 상승이 있었으나 곧 정상으로 되었고 폐에서의 신속한 대사로 인해 소량(2.4 μg)을 사용할 때는 수액에 혼합하여 점적투여 하면 심혈관계에 별 영향이 없다고 하였다.²²

본 연구에서도 혈관분포가 많은 자궁근육내로 2 mg

의 PGF₂α를 주사함으로서 다량이 흡수되어 5예(25%)에서 고혈압이 발생하였으며 지속시간이 짧았던 것은 이 약물의 폐에서의 빠른 대사 때문으로 사료되며, 본 예에서 발생한 부정맥은 Needleman과 Kaley²³가 보고한 것처럼 PGF₂α가 관상동맥을 수축시켜 심근의 혈액공급을 저하시키는 것과 관계가 있다고 생각된다. 또한, Vincenti 등²⁴이 보고한 것처럼 산후 자궁근무력증으로 인한 극심한 출혈의 경우에 소량인 0.5 mg의 PGF₂α를 자궁근주 할 때 안전하게 투여할 수 있다고 본다.

결론적으로 본 연구에서 PGF₂α를 정상혈압인 산모에게 투여 시에도 25%의 환자에서 급격한 고혈압이 발생하였으므로 임신중독증이나 본태성 고혈압환자에서는 PGF₂α의 자궁근주가 신중을 요한다고 사료되지만, 소용량을 사용하면 보다 안전하게 사용 가능하고 좋은 결과를 기대할 수 있을 것이고, 모든 경우에 심전도 감시와 혈압에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Lichfiger M and Moya F: Introduction of the practice of anesthesia. 2nd ed, Harper & Row, 1978, pp327
2. Smith NT and Corbascio AN: Drug interaction in anesthesia. 2nd ed, Lea Febiger, 1986, pp427
3. Ducharme DW and Weeks JR: Prostaglandins. (Proceedings of the second Nobel symposium Ieds. S. Bergström and Samuelsson), Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1966, pp173
4. Kadowitz PJ, Joiner PD and Hyman AL: Effect of Prostaglandin E₂ on pulmonary vascular resistance in intact dog, swine and lamb. Eur J Pharmacol 31: 72, 1975
5. Secher NJ, Thayssen P and Arnsbo P: Effect of prostaglandin E₂ and F₂α on the systemic and pulmonary circulation in pregnant anesthetized woman. Acta Obstet Gynecol Scand 61: 213, 1982
6. 이영주, 김영주, 이영석 및 조정현: Prostaglandin F₂α 자궁근육주사 후 발생한 급성 고혈압 8예. 대한마취과학회지 20: 425, 1987
7. Silva DA, Singh PP, Bauman J and Miller R: Acute hyper-

- tensive response to prostaglandin F₂α during anesthesia. *J Reproductive Med* 32: 700, 1987
8. Cates W, Grimes DA and Haber RM: Abortion death associated with the use of prostaglandin F₂α. *Am J Obstet Gynecol* 127: 219, 1977
 9. Cates W and Jordan HVF: Sudden collapse and death of women abortion induced with prostaglandin F₂α. *Am J Obstet Gynecol* 133: 398, 1979
 10. Takagi S, Yoshida T and Togo Y: The effects of intramyometrial injection of prostaglandin F₂α on severe postpartum hemorrhage. *Prostaglandins* 12: 565, 1976
 11. Jacobs MM and Arias F: Intramyometrial prostaglandin F₂α in the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 55: 665, 1980
 12. Kupfermic MJ, Gull I and Bar-Am A: Intrauterine irrigation with prostaglandin F₂α for management of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77: 548, 1998
 13. Ducharme DW, Weeks JR and Montogomery RG: Studies on the mechanism of the hypertensive effect of prostaglandin F₂α. *J Pharmacol Exp Ther* 160: 1, 1968
 14. Lavery HA, Lowe RD and Scoop GC: Cardiovascular effects of prostaglandins mediated by the central nervous system of the dog. *Br J Pharmacol* 39: 511, 1970
 15. Alpert JB, Haynes FW and Knutson PA: Prostaglandins and the pulmonary circulation. *Prostaglandins* 3: 759, 1973
 16. Douglas MJ, Farquharson DF and Ross PL: Cardiovascular collapse following an overdose of prostaglandin F₂α: a case report. *Can J Anaesth* 36: 466, 1989
 17. Ono N and Furukawa T: Central effect of prostaglandin F₂α on the cardiovascular system in rat. *Pharmacology* 27: 23, 1983
 18. Andersson KE, Edvinsson L and Mackenzie EJ: Influence of extracellular calcium and by potassium and prostaglandin F₂α in isolated cerebral and mesenteric arteries of cat. *Br J Pharmacol* 79: 135, 1983
 19. Godfraind T and Miller RC: Actions of prostaglandin F₂α and noradrenaline on calcium exchange and contraction in rat mesenteric arteries and their sensitivity to calcium entry blockers. *Br J Pharmacol* 75: 229, 1982
 20. Tosun M, Paul RJ and Rapoport RM: Intracellular Ca⁺⁺ elevation and contraction due to prostaglandin F₂α in rat aorta. *Eur J Pharmacol* 340: 203, 1997
 21. Morimoto S, Kim S and Fukuo K: Participation of both intracellular free Ca⁺⁺ and protein kinase C in tonic vasoconstriction induced by prostaglandin F₂α. *Eur J Pharmacol* 188: 369, 1990
 22. Fuchs AR, Goeschken K and Husslein P: Oxytocin and initiation of human parturition. *Am J Obstet Gynecol* 147: 497, 1983
 23. Needleman P and Kaley G: Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N Engl J Med* 298: 1122, 1978
 24. Vincenti E, Tamburino B and Marchesoni D: Use of intramyometrial injection of prostaglandin F₂α in the management of intractable hemorrhage due to uterine atony. *Clin Exp Obstet Gynecol* 9: 26, 1982