

Lidocaine이 Cisatracurium의 용량-반응곡선에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 마취과학교실
*경북대학교 의과대학 마취과학교실

오은주 · 임여정 · 홍정길* · 양홍석

= Abstract =

Effects of Lidocaine on the Dose-Response Curve of Cisatracurium

Eun-Joo Oh, M.D., Yu-Jung Lim, M.D., Jung-Gil Hong, M.D.*, and Hong-Seuk Yang, M.D.

Department of Anesthesiology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul,
*Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: Lidocaine is useful as a local anesthetic and antiarrhythmic agent perioperatively. It may augment a neuromuscular block from both nondepolarizing and depolarizing muscle relaxants. Cisatracurium is a new muscle relaxant as an isomer of atracurium. We investigated the interaction of cisatracurium and lidocaine on the dose-response curve in vitro.

Methods: Institutional approval was obtained. Forty male Sprague-Dawley rats (150-200 gm) were divided into four groups (control, lidocaine 0.01, 0.1, or 1 μ g/ml). The animals were anesthetized with 40 mg/kg pentobarbital. The hemidiaphragm with the phrenic nerve was dissected and mounted within 5 minutes in a bath containing 100 ml Krebs's solution at 32°C. The phrenic nerve was stimulated at supramaximal intensity by a Grass[®] S88 stimulator through an SIU5 isolation unit. A twitch height was measured by a precalibrated Grass FT88 force displacement transducer and recorded with a Grass 79 polygraph. After stabilization of the twitch response, cisatracurium was added to the solution to obtain an initial concentration of 50 μ g/ml with saline 1 ml or lidocaine 0.01, 0.1 or 1 μ g/ml. When a stable 3-5 twitch inhibition was obtained after the first dose, additional cisatracurium was added to the Krebs's solution in increments of 25 μ g/ml to more than a 90% neuromuscular block. The data was analyzed by repeated measures of ANOVA.

Results: There was a significant decrease in the effective dose of cisatracurium needed to depress the twitch response in lidocaine 0.1 μ g/ml and 1 μ g/ml groups compared with the control group and with the lidocaine 0.01 μ g/ml group.

Conclusions: We concluded that lidocaine will increase the sensitivity to cisatracurium in the hemidiaphragm preparation of rats. (*Korean J Anesthesiol* 2002; 42: 351 ~ 354)

Key Words: Cisatracurium; dose-response curve; lidocaine.

논문접수일 : 2002년 1월 30일

책임저자 : 양홍석, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 138-736

Tel: 3010-3868, Fax: 470-1363, E-mail: hsyang@www.amc.seoul.kr

석사학위 논문임.

서 론

임상에서 근이완제는 마취과 의사가 마취 보조약제로 가장 흔히 사용하는 약물 중의 하나로 이들의 약역학적, 약동학적 특징과 근이완제에 대해 감수성의 변화를 일으킬 수 있는 요인들에 대하여 알아야만 안전한 마취를 시행할 수 있다.

국소마취제인 lidocaine은 심부정맥의 치료제이고 기침반사를 억제하여 전신마취때 기관투브의 삽관이나 발관에 따른 혈액학적 변화를 둔화시키는데 사용되고 있다.^{1,2)} 또한 국소마취제는 대량 정주시에는 신경근전도를 차단하고 소량 사용시에는 탈분극성과 비탈분극성 근이완제의 신경근차단을 증강시키는 특성이 있다.³⁾ 그러므로 국소마취제는 기관내 삽관을 위해 비탈분극성 근이완제를 이용하는 경우 작용발현을 촉진할 수 있고^{4,5)} 수술중, 후에 부정맥을 치료할 목적으로 사용했을때 근육이완이 재발현될 수도 있다.³⁾

Cisatracurium은 중간 작용시간을 갖는 benzylisoquinoline계 비탈분극성 근이완제로 atracurium의 이성체이다. Cisatracurium은 작용이 더욱 강력해지고 장기기능과 무관한 Hofmann 제거방식으로 대사되며 histamine 분비가 적어 혈액학적으로 안정된 약제이며^{6,7)} 최근 이러한 약제의 장점때문에 임상에서 선호되고 있다.

이에 저자는 백서의 횡격막 신경근 표본을 이용하여 국소마취제인 lidocaine이 cisatracurium에 대한 감수성에 어떤 영향을 미치는지 용량반응 곡선을 이용하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

실험동물은 체중이 150-200 g인 수컷 백서(SpragueDawley rat) 40마리를 각 군당 10마리씩 4군(즉 saline을 주입한 대조군, lidocaine 0.01 μ g/ml 주입군, lidocaine 0.1 μ g/ml 주입군, lidocaine 1 μ g/ml 주입군)으로 나누어 pentobarbital (40 mg/kg)을 복강내 주입하여 마취시킨 후, 좌측 횡격막을 횡격신경과 함께 절제하여 Krebs 용액이 들어있는 100 ml 크기의 유리병 내에 고정하였다. 실험 기간 동안 용액은 95%

O₂와 5% CO₂로 기포화하여 산소를 공급하고 온도는 32°C로 유지시켰다. 횡격막은 force displacement transducer (Grass[®] FT03, Grass Inc., USA)와 Grass[®] 79 physiograph (Grass[®] 79, Grass Inc., USA)에 연결 고정하고, 횡격신경의 전기적 자극은 stimulation isolation unit (SIU 5B, Grass Inc., USA)를 통한 Grass[®] 88 신경자극기(Grass[®] S88, Grass Inc., USA)를 이용하여 0.1 Hz의 극대자극(supramaximal pulse)을 1 msec (single twitch)로 자극하여 transducer를 통하여 physiograph에서 근연축에 따른 변화를 기록하도록 하였다. 모든 준비가 완료되면 전기적 자극에 따른 횡격막 근육의 근연축이 20-30분 정도 안정된 반응을 얻을 수 있도록 조절한 후 안정된 근연축이 유지되면 4군(대조군, L1군, L2군, L3군)의 Krebs 용액에 cisatracurium 50 μ g/ml을 초기 용량으로 투여하고 근연축이 3-5회 이상 같은 크기를 유지하면 추가용량(cisatracurium 25 μ g/ml)을 투여하는 방법으로 연축 높이의 변화를 관찰하였다. 이를 이용하여 용량반응 관계식을 구하고 ED₅(연축높이가 5% 억제되는 농도), ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅를 구하였다. 근이완 반응의 효과는 약물 투여 전 연축높이에 대한 백분율로 나타내었다.

모든 자료는 평균 \pm 표준편차로 나타내고 각 군의 비교는 분산분석을 이용하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우에서 통계적으로 유의한 차이가 있다고 하였다.

결 과

Lidocaine은 투여용량에 비례해서 cisatracurium의 용량반응 곡선을 좌측으로 이동시켰다. Lidocaine 0.1 μ g/ml군과 1 μ g/ml군에서 대조군에 비해 연축반응을 억제시키는데 필요한 cisatracurium의 유효용량이 의미있게 감소하였다(P < 0.05) (Table 1).

Lidocaine 1 μ g/ml군은 lidocaine 0.01 μ g/ml군과 비교해서 의미있는 감소를 나타냈다(P < 0.05) (Table 1).

고 찰

본 실험에서 lidocaine 0.1, 1 μ g/ml군은 대조군에 비해서, lidocaine 1 μ g/ml군은 0.01 μ g/ml군에 비해서 연축반응을 억제시키는데 필요한 cisatracurium의 유효용량을 감소시켰다. 다시 말해서 lidocaine은 용량

Table 1. Effective Dose of Cisatracurium

	ED ₅	ED ₅₀	ED ₉₀	ED ₉₅
Control	0.65 ± 0.33	1.53 ± 0.54	2.18 ± 0.76	2.41 ± 0.84
Lidocaine 0.01µg/ml	0.60 ± 0.20	1.35 ± 0.41	1.91 ± 0.70	2.10 ± 0.80
Lidocaine 0.1µg/ml	0.66 ± 0.28*	1.14 ± 2.81*	1.50 ± 0.39*	1.62 ± 0.44*
Lidocaine 1µg/ml	0.45 ± 0.14* [†]	0.83 ± 0.19* [†]	1.12 ± 0.29* [†]	1.20 ± 0.32* [†]

Values are mean ± S.D., ED₅, ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅: 5, 50, 90, 95% effective dose of cisatracurium. *P < 0.05; compared with control group. *[†] P < 0.05; compared with lidocaine 0.01µg/ml group.

에 비례해 cisatracurium의 유효용량을 감소시켰다. 이것은 lidocaine이 근이완을 강화시키기 때문인 것으로 생각된다.

김 등은⁸⁾ lidocaine 전처치 후 rocuronium의 ED₅₀, ED₉₅가 rocuronium 단독 투여시에 비해 유의하게 낮았다고 하였다.

국소마취제는 탈분극성, 비탈분극성 근이완제와 상호작용하여 근이완을 증강시키고 연장시킬 수 있다.⁹⁾ Usubiaga 등은¹⁰⁾ lidocaine이 succinylcholine에 의한 무호흡을 연장시켰다고 하였고, Telivuo와 Katz는¹¹⁾ alcuronium chloride에 의한 근이완으로부터 회복하고 있는 환자에게 lidocaine, mepivacaine, prilocaine, bupivacaine을 극소량 투여한 후 연속높이와 일회호흡량이 감소한다고 하였다. 또한 마취유도시 사용된 비탈분극성 근이완제의 작용발현속도를 촉진시키는 방법중 하나로 국소마취제를 이용하기도 한다.^{4,5)}

국소마취제가 근이완을 강화시키는 기전은 첫째, 신경섬유내 전기전도를 차단한다. 신경에 투여된 국소마취제는 전기 자극에 대한 역치(threshold)를 높이고 세포막의 활성전위(action potential) 상승을 막으며 전도율을 느리게 할 뿐만 아니라 높은 농도에서는 신경전도를 완전히 차단시킨다. 또한 세포막의 Na⁺ 이온통로와 결합하여 Na⁺의 투과성을 억제하여 세포막을 안정상태로 머물게 한다.^{12,13)} 둘째, 접합부 전막에서 아세틸콜린의 분비를 억제한다.^{12,13)} 셋째, 아세틸콜린에 대한 접합부 후막의 감수성을 저하시킨다.^{12,13)} 넷째, 근섬유에 직접 작용하여 근육 수축을 억제한다. Procaine은 근육수축에 필요한 칼슘을 억제하여 actin-myosin 복합체 형성을 방해하고 연속반응을 감소시킨다.^{12,13)} 즉, 대부분의 국소마취제는 신경근 접합부에서 신경, 접합전막, 접합후막

그리고 근섬유에 작용하여 근이완을 강화시킨다.³⁾

임상용량의 lidocaine 단독 투여는 자체만으로는 근육이완 효과를 가지지는 못하지만 탈분극성, 비탈분극성 근이완제와 함께 사용하면 신경근차단 효과를 강화시킨다.^{4,5)} 구체적으로 임상용량의 lidocaine은 pancuronium에 의한 근육이완을 20% 가량 강화시킨다고 하였다.^{10,12,14)} Lidocaine은 국소마취제이나 과량 투여하면 그 자체가 신경근 억제작용을 일으켜 스스로 근이완 효과를 나타내며 탈분극성 또는 비탈분극성 근이완 현상을 나타낸다.^{8,13)}

Telivuo와 Katz는¹¹⁾ alcuronium을 사용한 환자에게 lidocaine 3 mg/kg을 투여한 결과 일회호흡량의 감소가 신경근 전도 억제보다 그 정도가 더 심하였다고 보고하였다. 또한 마취 종료때 근이완 작용을 반전시켜서 외형적으로는 회복이 되었으나 환자의 42-50%에서 TOF 비가 0.7 이하였으며,^{8,15)} 폐활량은 정상이나 최대 흡기력의 심한 감소를 일으키고 있는 잠재 근이완 상태에 놓여 있었다. 이러한 상태에서 근이완 작용을 증강시키는 요소가 있다면 근이완 재현 현상(recurarization)이 일어날 수 있는 불완전한 상태에 있으므로^{8,16)} 부정맥을 치료하기 위해 lidocaine을 투여할 경우 장기간의 무호흡이 초래될 수도 있으며 인공호흡이 필요할 수도 있음을 알아야 한다.¹²⁾

국소마취제외에 비탈분극성 근이완제의 작용을 증강시키는 요인으로는 amino-glycoside 항생제, 마그네슘, 칼슘차단제, 저체온, 산혈증, 저칼륨혈증 등이 있고, phenytoin, carbamazepine과 같은 항전간제, testosterone 등은 비탈분극성 근이완제의 요구량을 증가시킨다.¹⁷⁾

Cisatracurium은 atracurium의 이성체이며 중간작용

시간을 갖는 benzyisoquinoline계 근이완제로 장기기능과 무관한 Hofmann 제거방식으로 대사되어 신부전, 간부전 환자에게 사용할 수 있으며 ED₉₅의 8배 (0.4 mg/kg)를 사용해도 histamine 분비가 없고 심혈관계에 대한 영향도 거의 없다는 잇점이 있으나 작용발현이 atracurium 이성체 중에서 가장 느린 근이완제이다.^{6,7,18)} 95% 유효용량(ED₉₅)은 0.05 mg/kg이며 ED₉₅의 2배를 사용하면 투여 3.5분이 지나야 기관내삽관의 적절한 조건을 얻을 수 있다. 그러므로 기관내 삽관에 필요한 근이완작용의 발현을 촉진하기 위하여 ED₉₅의 4배를 투여하거나¹⁹⁾ lidocaine을 사용할 수 있다.^{4,5)}

결론적으로 백서의 횡경막 신경근 표본에서 cisatracurium의 용량반응곡선은 lidocaine의 투여량에 비례하여 감수성을 증가시켰다. 그러므로 cisatracurium과 같은 근이완제의 작용이 잔류된 상태에서 lidocaine을 투여할 경우에는 주의가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp 201-15.
2. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR: Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or laryngotracheal? Anesthesiology 1981; 55: 578-81.
3. Miller RD: Anesthesia. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000, pp 412-90.
4. 김태엽, 김상범, 김혜경, 이은주, 최윤, 양홍석: Lidocaine 사전투여가 atracurium의 작용발현에 미치는 영향. 정맥마취 1999; 3: 33-7.
5. 김태엽, 성규완, 양홍석: Lidocaine이 vecuronium의 작용발현에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1999; 37: 736-8.
6. Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP: The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. Anesth Analg 1997; 85: 1278-83.
7. Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE Jr, Guarderas JC: Anaphylactic reaction after cisatracurium. Anes-

- thesiology. 1997; 87: 690-2.
8. 김성열, 진희철, 이정석, 박진혁, 조수현, 김순임: Lidocaine 및 verapamil이 rocuronium의 신경근차단에 미치는 영향. 대한마취과학회지 2000; 38: 1054-61.
9. Stockley IH: Drug interactions. 3rd ed. London, Blackwell Scientific Publications. 1994, pp 693-726.
10. Usubiaga JE, Wikinski JA, Morales RL, Usubiaga LE: Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. Anesth Analg 1967; 46: 39-45.
11. Telivuo L, Katz RL: The effects of modern intravenous analgesics on respiration during partial neuromuscular block in man. Anaesthesia 1970; 25: 30-5.
12. Matsuo S, Rao DB, Chaudry I, Folds FF: Interaction of muscle relaxants and local anesthetics at the neuromuscular junction. Anesth Analg 1978; 57: 580-7.
13. 이정석, 전대근, 김성열, 최세진: 흰쥐 횡격막신경근 표본에서 Hexamethonium과 Lidocaine, α-Bungarotoxin 또는 Decamethonium과의 상호작용에 관한 연구. 대한마취과학회지 2001; 40: 645-54.
14. Usubiaga JE, Standaert F: The effect of local anesthetics on motor nerve terminals. J Pharmacol Exp Ther 1968; 159: 353-61
15. Anderson BN, Madsen JV, Schurizek BA, Juhl B: Residual curarization: a comparative study of atracurium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 79-81.
16. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effects of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. Br J Anaesth 1975; 47: 570-4.
17. Lee HT, Appel MI: Increased tolerance to vecuronium in a patient with testicular feminization. J Clin Anesth 1998; 10: 156-9.
18. Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp 110-23.
19. Soppitt AJ, Glass PS, el-Moalem H, Ginsberg B, Weatherwax K, Gan TJ: Duration and recovery profile of cisatracurium after succinylcholine during propofol or isoflurane anesthesia. J Clin Anesth 1999; 11: 652-6.