고양이에서 Lidocaine의 점적 주입이 Succinylcholine이나 Vecuronium의 근이완 작용에 미치는 영향

延世大學交 醫科大學 麻酔科學教室

申亮植 · 金明熙 · 李基榮 · 文鳳基
郭 縷 蘭 · 金 鍾 來 · 朴 光 遠

= Abstract =

The Effect of Intravenous Lidocaine Infusion on Succinylcholine- or Vecuronium-induced Neuromuscular Block in the Cat

Yang-Sik Shin, M.D., Myoung Hee Kim, M.D., Ki Young Lee, M.D., Bong Gi Moon, M.D.
Yung Lan Kwak, M.D., Jong Rae Kim, M.D. and Kwang Won Park, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The effect of lidocaine on the neuromuscular junction and the interaction between lidocaine and the muscle relaxant, succinylcholine(SCC) or vecuronium(VEC), were investigated in 12 cats of either sex using the sciatic nerve-anterior tibialis muscle preparation.

The degree of twitch depression with lidocaine itself was $16.43 \pm 14.94\%$, and the ED_{50} from dose-response curves of SCC and VEC (8.35 ± 4.62 and $6.36 \pm 8.03 \mu\text{g/kg}$, respectively) in group II (under lidocaine infusion) were smaller than those (20.57 ± 15.80 and $8.98 \pm 7.31 \mu\text{g/kg}$) in group I (without lidocaine). There was no difference in the duration of action of SCC and VEC between the two groups, but the onset of VEC in group II was longer than in group I ($p < 0.05$). The mean arterial pressure(MAP) after lidocaine infusion was reduced 149.17 to 130.83 mmHg and MAPs at the same dose of each agent were also lower in group II than in group I.

The authors conclude that lidocaine itself produces the twitch depression and potentiates the SCC-or VEC-induced neuromuscular block. However, there is no influence on the duration of SCC or VEC.

Key Words: Drug interaction; Lidocaine, Succinylcholine, Vecuronium

서 론

Lidocaine은 전신마취를 위한 기관내 삽관시 두개

강 내압의 증가를 방지하거나 심혈관계반응을 감소시킬 목적으로 단회 정주하기도 하고 혹은 심실 조기 수축(PVC's)등의 심실부정맥의 치료를 위해 점적주입하는 경우는 임상에서 흔히 있는 일이다. 한편 lidocaine은 개에서 succinylcholine(SCC)에 의한 근 산소 소모량에 대한 영향을 감소시키며¹⁾ lidocaine을 국부적으로 동맥내 주입을 하면 연속과 근강축을 억제

* 본 논문은 1992년도 연세대학교 의과대학 과별 project연구비에 의해 이루어졌음.

시킬 뿐 아니라²⁾ 정수도 succinylcholine에 의한 무호흡 기간을 연장시킨다고 보고되었다³⁾. 이러한 연구 결과 국소마취제가 신경근 차단제의 작용을 증강시킨다고는 하나 그 기전에 대해서는 많은 이론이 있으며 그 중 국소 마취제가 curare와 유사한 방식으로 신경근 전도를 차단한다는 주장이 가장 유력시되고 있다⁴⁾. 즉 lidocaine을 포함한 대부분의 항부정맥제들이 신경근 접합부에 직접적으로 근연축을 억제하거나 혹은 근이완제의 상호작용등으로 인하여 근이완제의 강도나 지속시간 등에 영향을 줄 수 있음이 동물실험을 통하여 시사되고 있다⁴⁻⁹⁾. 그러나 lidocaine의 점적주입시 단독으로 어느 정도의 근이완 효과가 있는지, 탈분극성 근이완제나 비탈분극성 근이완제중 어느것이 더 증가효과를 보이는지, 또는 개개별 근이완제마다 차이를 보이는지는 잘 밝혀져 있지않고 있을 뿐 아니라 vecuronium(VEC)에 대한 영향은 거의 알려져 있지 않다.

따라서 lidocaine의 점적 주입 자체만으로도의 근이완 정도와 SCC이나 VEC에 의한 근이완의 증강 정도를 규명하기 위하여 고양이에서 lidocaine의 점적 주입하에 SCC이나 VEC의 서로 다른 용량을 일정 간격을 두고 투여함으로써 용량-반응곡선을 얻어 그 역가의 차이를 규명하고 그 작용발현시간과 지속시간을 비교하여 lidocaine의 근이완 효과에 대한 포괄적인 평가를 하고자 이 연구에 착수하였다.

방 법

1) 동물 준비와 수술적 조작

체중 1.5~3.5 kg인 성체 고양이 암수 12마리를 대상으로 하였으며 각 고양이는 ketamine 10~15 mg/kg을 근육주하여 전치치 한 후, 좌측 상지에 20 G 플라 스틱 주사바늘로 정맥로를 확보하였다. 연이어 혈압과 심박수를 참작하여 적정마취가 유지되도록 Terumo[®] syringe infusion pump를 이용하여 pentobarbital 3 mg/kg/hr내외의 속도로 정맥내 점적주입하였다. 기관지 절개후 내경 3.0~3.5 mm size의 기관내관을 삽관하여 기도를 유지한 후 동물 호흡기(Ugo-Basyl[®] Animal Ventilator)를 사용하여 12 ml/kg의 1회 환기량과 35~45 cycles/min의 호흡수로 PaCO₂ 35~45를 유지하도록 공기로 조절호흡 시켰다. 약물들

을 투여하고 지속적인 동맥압을 측정하기 위하여 좌측의 외정정맥과 내경동맥에 도관하였다. 서맥이나 부정맥 등 심장 박동을 감시하기 위해 심전도 standard lead II의 바늘전극을 부착하였다. 직장에 thermister probe를 삽입하여 YSI-Telethermometer[®]에 연결하고 warming mattress와 heating lamp를 사용하여 실험기간동안 체온을 섭씨 37~39도로 유지하였다. 근이완정도를 지속적으로 관찰하기위해 우측의 좌골신경을 분리하여 근위부를 결찰하고 두개의 배금전극을 거치한 후 Grass[®] 44 nerve stimulator에 연결하여 0.1 Hz의 frequency와 0.2초의 duration으로 supramaximal square impulse를 주었다. 또한 동측의 전경골근의 전을 박리하고 그말단부를 Grass[®] FT-10 force-displacement transducer에 연결하여 Grass[®] 79E polygraph에 연축강도를 기록하였다.

2) 실험 방법

암수 12마리의 고양이를 각각 6마리씩 lidocaine을 주입하지 않는 군(I군)과 lidocaine을 0.5 mg/kg/min으로 점적주입하는 군(II군)으로 나누었다. 양군 공히 수술적 조작이 끝나고 연축의 대조치를 얻은후 baseline twitch height를 안정시키기위해 1시간을 기다렸다. 한편 II군에서는 다시 1시간 동안 lidocaine 점적주입하에서 연축강도를 관찰하였다. 각 고양이에서 SCC 혹은 VEC의 순서나 이들의 각각의 용량의 순서는 무작위로 선택 투여하였다. 세개의 정도가 다른 연축억제를 얻기위해 양군에서 각 고양이에 SCC의 용량을 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30 혹은 45 μ g/kg중에서 3가지 용량을 적용하였고 VEC의 용량은 3, 7, 10, 15 혹은 30 μ g/kg중에서 3가지 용량을 적용하여 연축억제 세값을 얻었다. 동일 약제에서 각각의 용량에 대한 연축이 투여전 높이로 완전 회복된 후 30분 그리고 다른 약제로의 전환때는 연축이 완전히 회복된 후 1시간을 기다렸다. 가장 큰 용량에 대한 작용발현시간과 작용지속시간을 측정하였는데 작용발현시간은 근이완제 주사 종료시부터 최대억제까지, 작용지속시간은 연축이 최대로 억제될 때 부터 투여전 높이의 75%까지 회복될 때로 하였다.

용량-반응 곡선은 analysis of linear regression으로 처리하여 ED₅₀을 얻고, analysis of variance

로 비교하였으며 두 군간의 SCC이나 VEC의 가장 큰 용량에 대한 작용발현시간, 작용지속시간은 t-test로 비교하였다. 통계처리 후 $p < 0.05$ 일때 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

Lidocaine을 0.5 mg/kg/min의 속도로 점적주입한 후 30분에 얻은 연속억제는 $16.43 \pm 14.94\%$ 로 그 범위는 0부터 36.50%까지를 보였고 이때의 평균 동맥압은 lidocaine주입전 149.17 ± 16.56 mmHg에 비해 낮은 130.83 ± 16.25 mmHg였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1). 개별적 용량-반응 곡선으로부터 산출한 ED_{50} 은 I 및 II군이 SCC은 각각 20.57 ± 15.60

와 8.35 ± 4.62 $\mu\text{g/kg}$ 였고 VEC은 각각 8.98 ± 7.31 와 6.36 ± 8.03 $\mu\text{g/kg}$ 였다(Fig. 1 및 Table 2). 각각의 군이완제 투여 후 연속이 최대로 억제되었을 때 평균 동맥압 역시 통계적 유의성은 없었으나 lidocaine을 점적주입한 II군이 모든 군이완제 용량에서 I군보다 낮았으며 작용량의 크기간에는 별 차이가 없었다(Table 3). 양군에서 각각 20, 50 혹은 70% 내외의 연속억제를 나타내도록 투여한 세 용량의 평균값은 SCC의 경우 I군에서 7.33 ± 5.99 , 11.67 ± 8.76 및 20.00 ± 14.49 $\mu\text{g/kg}$ 였으며 II군에서는 4.50 ± 2.17 , 7.50 ± 2.74 및 13.67 ± 3.83 $\mu\text{g/kg}$ 였고, VEC의 경우 I군에서 5.67 ± 2.07 , 9.00 ± 1.55 및 15.83 ± 7.36 $\mu\text{g/kg}$ 였으며 II군에서는 3.67 ± 1.63 , 7.50 ± 1.22 및 11.67 ± 2.58 $\mu\text{g/kg}$ 로서 통계적 유의성은 보이지 않았으나 전반적으로

Table 1. The Changes of MAP and Twitch Depression after Lidocaine Infusion in Group II

	MAP(mmHg)	Twitch depression(%) <Range>
Before*	149.17 ± 16.56	0
After**	130.83 ± 16.25	16.43 ± 14.94 <0~36.5>

MAP refers to mean arterial pressure. All values except range are mean $\pm$ SD. *Before and **After represent the time sequences before and after lidocaine infusion, respectively.

Table 2. The Median Effective Doses(ED_{50}) of Succinylcholine and Vecuronium

Agent	Group	$ED_{50}(\mu\text{g/kg})$	
		I	II
SCC		20.57 ± 15.60	8.35 ± 4.62
VEC		8.98 ± 7.31	6.36 ± 8.03

SCC and VEC refer to succinylcholine and vecuronium, respectively. The values are calculated from the individual dose-response curve by linear regression. All values are mean $\pm$ SD.

Fig. 1. Dose-response curves of vecuronium with (Group II) or without (Group I) lidocaine infusion. The slopes and intercepts in two groups are not significantly different.

Fig. 2. Dose-response curves of succinylcholine with (Group II) or without (Group I) lidocaine infusion. The intercept in Group II is smaller than that in Group I, but there is no difference in the slopes between groups.

I군에 비해 II군에서 적었다. Table 4에서 보는바와 같이, 작용발현시간은 SCC의 경우 I 및 II군이 각각 1.0 ± 0.5 및 0.7 ± 0.3 분으로 차이가 없었으나 VEC의 경우는 I 및 II군이 각각 2.4 ± 0.8 및 4.0 ± 1.6 분으로 통계학적으로 유의하게 II군이 늦었다($p < 0.05$). 작용 지속시간은 SCC은 양군 공히 평균 3.2분으로 차이가 없었으며 VEC도 I 및 II군에서 각각 11.9 ± 7.1 및 13.6 ± 11.4 분으로 유의있는 차이는 없었다.

Table 3. Mean Arterial Pressures(MAP) at the Maximum Twitch Depression of Each Doses in Succinylcholine or Vecuronium

Agent	Dose	MAP(mmHg)	
		Group	II
SCC	Small	134.2 ± 30.2	124.2 ± 28.9
	Medium	134.2 ± 33.8	107.5 ± 11.3
	Large	124.2 ± 21.5	106.3 ± 5.9
VEC	Small	113.3 ± 19.4	104.2 ± 21.3
	Medium	114.2 ± 24.6	108.3 ± 18.6
	Large	121.7 ± 26.6	107.5 ± 16.1

All values are mean $\pm$ SD. SCC and VEC represent succinylcholine and vecuronium, respectively. In Group I, the Small doses of SCC and VEC are indicated to 7.33 ± 5.99 and $5.67 \pm 2.07 \mu\text{g/kg}$, the Medium to 11.67 ± 8.76 and $9.00 \pm 1.55 \mu\text{g/kg}$, and the Largest to 20.00 ± 14.49 and $15.83 \pm 7.36 \mu\text{g/kg}$. In Group II, the Small doses of SCC and VEC are indicated to 4.50 ± 2.17 and $3.67 \pm 1.63 \mu\text{g/kg}$, the Medium to 7.50 ± 2.74 and 7.50 ± 1.22 and the Largest to 13.67 ± 3.83 and 11.67 ± 2.58 , respectively.

고 안

본 연구는 고양이에서 국소마취제인 lidocaine 자체의 근이완 정도 및 SCC이나 VEC의 근이완 작용에 대한 lidocaine의 영향을 규명해 보았던 바, lidocaine을 0.5 mg/kg/min 의 속도로 점적주입하였을 때 lidocaine 자체의 연축억제는 $16.43 \pm 14.94\%$ 로 그 범위는 0에서 36.5%였고, lidocaine을 점적주입하면서 투여한 SCC나 VEC의 ED_{50} 도 각각 8.35 ± 4.62 및 $6.35 \pm 8.03 \mu\text{g/kg}$ 로 lidocaine을 투여하지 않을 때의 20.57 ± 15.80 및 $8.98 \pm 7.31 \mu\text{g/kg}$ 보다 작았다.

이러한 국소마취제 및 항부정맥제제의 근이완제와의 상관관계 및 신경근 접합부에 대한 직접적인 영향은 많이 연구 되어 왔다. Usubiaga 등²⁾은 lidocaine을 15분 간격으로 투여했을 때의 각 용량간에 축적효과가 없다고 하였다. 따라서 본 연구에서 점적주입을 한 것은 시간경과에 따른 lidocaine의 축적효과를 배제할 수 있겠다. Matsuo 등³⁾은 쥐에서 lidocaine 단회 정주에 의한 근이완의 ED_{50} 은 $62.3 \pm 2.00 \mu\text{g/ml}$ 라고 하였으며, 본 연구에서는 점적주입을 하였기 때문에 이들의 결과와 비교할 수는 없다. 이들의 보고에 의하면 lidocaine 처치없이 d-tubocurarine, pancuronium 및 SCC의 ED_{50} 은 각각 0.48 ± 0.02 , 2.26 ± 0.02 및 $7.28 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ 였는데 반해, lidocaine $25 \mu\text{g/ml}$ 을 투여한 후의 ED_{50} 은 각각 0.25 ± 0.01 , 1.00 ± 0.05 및 1.12 ± 0.01 로 이 세가지 근이완제에서 모두 유의있게 감소하였다고 보고한 바 있다. Miller 등³⁾은 고양이에서 항부정맥제제중의 하나인 quinidine의 투여후 d-tubocurarine 및 SCC의 근이완

Table 4. The Onset and Duration of Succinylcholine or Vecuronium with the Largest Dose

Group	I		II	
Agent	SCC	VEC	SCC	VEC
Onset(min)	1.0 ± 0.5	2.4 ± 0.8	0.7 ± 0.3	$4.0 \pm 1.6^*$
Duration(min)	3.2 ± 2.1	11.9 ± 7.1	3.2 ± 1.0	13.6 ± 11.4

All values are mean $\pm$ SD. SCC and VEC represent succinylcholine and vecuronium, respectively. The onset is indicated to the time from injection to the maximum twitch depression in the largest dose, and the duration is from the injection to the recovery of 75% twitch.

* $p < 0.05$ Group II vs I

증강효과가 이와 비슷한 결과를 보였다고 하였다. 또한 Usubiaga 등²⁾은 사람에서 lidocaine을 국부적으로 동맥내 주입한 결과 그 동맥에서 혈류공급을 받는 근육에서 그 즉시 연축과 근강축이 감소하였다고 보고하였다. Lidocaine의 점적주입이라는 방법상의 차이는 있었지만 본 연구에서도 lidocaine 자체에 의한 연축억제를 보였고, lidocaine 투여후 SCC 및 VEC의 ED₅₀이 통계적 의의는 없었을지라도 모두 감소한 것을 볼 수 있었다. 그리고 SCC 및 VEC의 ED₅₀은 II군과 I군의 값이 다른 연구자들보다 모두 작았기 때문에 절대용량으로는 비교할 수가 없었다^{10,11)}.

본 연구에서 SCC 및 VEC의 작용지속시간은 두군간에 별 차이가 없었고 작용발현시간은 SCC에서는 두군간에 차이가 없었는데 VEC에서 lidocaine을 투여한 경우 의의있게 증가하였다. 이것은 작용발현시간이 짧은 SCC은 혈류순환에 크게 영향을 받지 않으나 VEC은 lidocaine에 의한 순환억제로 인하여 지연을 보인 것으로 생각된다. Usubiaga 등²⁾은 lidocaine의 minimal paralyzing dose인 0.5 mg/kg을 투여시 muscle paralysis의 작용지속시간이 4.1±1.1분이었다고 했으며 그 작용시간은 신경근 접합부로부터의 확산속도 및 국소마취제와 접합부 수용체간의 결합정도에 의존한다고 하였다. 이러한 영향이 VEC의 작용발현시간에 지연을 초래했는지는 규명할 수 없었다. Quinidine 전처치 후 SCC 및 d-tubocurarine의 작용발현 시간 및 회복지수가 의의있게 증가함을 보고하고 있는데¹⁵⁾ 이것이 lidocaine과 같은 기전에서 기인한지는 밝혀져 있지 않다.

본 실험에서 사용한 고양이에서 두군간의 성별 및 체중은 별 차이가 없었고 평균동맥압은 100 mmHg 이상을 유지하도록 하였으며 심박수 및 체온도 정상범위내로 유지하였다. Harrison 등¹²⁾은 lidocaine의 항부정맥 용량인 1~2 mg/kg을 투여했을 때 심한 순환장애를 볼 수 없었다고 하였으나 Harrah⁶⁾은 5 mg/kg의 lidocaine을 투여하여 혈압이 13% 하강하였다고 보고했다. 그러나 본 실험에서도 lidocaine을 투여한 II군에서 I군에 비해 모두 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 그리고 두마리의 고양이에서는 PVC's 등의 부정맥도 관찰되었으며 오히려 lidocaine 투여를 중단한 후 교정되었다. 대부분의 고양이들이 수술적 조작 직후의 동맥 혈액가

스 분석상 약간의 대사성 산증을 보였지만 sodium bicarbonate 등을 투여하여 즉시 교정하였고 PaO₂가 80 torr 이하인 경우에는 산소를 투여해 저산소증을 교정하였다.

SCC 및 VEC의 순서나 이들의 각각의 용량의 순서는 무작위로 선택 투여함으로써 전투여된 약물에 의한 후속 약물에의 영향을 배제하고자 하였다. 한편 근이완제의 반복투여때에는 동일 약제의 축적효과 혹은 길항효과 등이 예견되는데 본 연구에서는 동일 약제에서는 각각의 용량에 대한 연축이 투여전 높이로 완전 회복된 후 30분 그리고 다른 약제로의 전환때에는 1시간은 기다림으로써 이러한 효과를 최소화 하고자 하였다. 한편 d-tubocurarine이나 SCC을 45분 간격으로 투여했을 때 연축높이에 별 차이가 없으며⁵⁾ d-tubocurarine을 45분 간격으로 투여했을 때 각 용량의 연축 높이에 별차이가 없음은 밝혀진 사실이다⁶⁾.

본 실험에서도 SCC 및 VEC의 각각의 용량투여후 연축이 투여전 높이로 완전히 회복된 점, 그리고 투여용량의 순서에 상관없이 더 큰 용량에서 더 큰 연축억제를 보인 점 등으로 보아 이런 효과는 없었다고 사료된다.

국소마취제 및 항부정맥제제의 근이완제 및 신경근 차단제에 대한 작용 및 그 기전에 대해서는 많은 연구가 있는 바, quinidine이 동물실험에서 탈분극성 및 비탈분극성 근이완제의 작용을 강화시키고 사람에서 recurarization을 일으킬 수 있으며^{13,14)} procaine이 SCC의 제2상 차단인 curarizing effect를 강화시킨다든가¹⁵⁾ procaine과 lidocaine이 acetylcholine에 대한 신경근 접합부의 후접합 수용체의 반응을 억제시킨다¹⁶⁾는 것 등이 그 기전에 접근된 결과들이다. 고양이에서도 신경근 접합부에 작용하는 국소마취제의 원초 작용부위는 신경말단부임이 밝혀졌다⁴⁾. 이들을 종합해 보면 국소마취제는 이론적으로 ① 운동신경말단부 섬유의 전도를 차단함으로써, ② acetylcholine(ACh)의 합성을 억제함으로써, ③ quanta의 수나 quanta내 ACh의 함량을 감소 시킴으로써, ④ ACh의 후접합막 수용체로의 흡수를 방해함으로써, ⑤ ACh-receptor couples이 형성된 후 말단부에서 탈분극-재분극의 과정을 변화시킴으로써 ⑥ 근섬유의 수축을 억제함으로써 신경근 전도에 영향을 미친다고 한다. 실제 동물 실험 결과 국소 마취제가 운동

신경섬유에서 전도를 억제하였고 nerve impulse에 의해 분비되는 ACh의 양을 감소시켰으며 후점합막의 탈분극을 감소시킴이 입증되었다⁹⁾.

고양이에서 국소마취제에 의한 d-tubocuraine의 무호흡 작용기간 및 그 강도가 증가하고⁶⁾ SCC의 무호흡 효과를 증가시키며 procaine의 용량을 증가시키는 데 따라 무호흡도 증가한다¹⁵⁾. 그러나 그 투여순서는 그 결과에 영향을 미치지 않는다¹⁶⁾. 이러한 결과는 국소마취제의 신경근 차단에 대한 효과뿐만 아니라 직접적인 중추신경계 억제에 기인한다는 주장을 가능케 한다¹⁷⁾.

결론적으로 lidocaine 0.5 mg/min을 투여한 결과 lidocaine 자체에 의한 연축억제는 36.5%까지 보였으며 이때에 평균동맥압은 감소하였으나 통계적 유의성은 없었고 lidocaine을 점적주입한 군에서 특히 SCC의 근이완이 증가되었다. 또한 두약제의 근이완 작용지속시간에는 영향이 없었으나 VEC의 작용발현 시간은 더 늦어졌다. Lidocaine은 국소 마취제 중 임상에서 가장 널리 사용되는만큼 더 다양한 용량에 따른 각각의 근이완제의 근이완 효과를 비교해 볼 수 있는 연구가 진행 되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

국소마취제인 lidocaine의 근이완 정도 및 SCC이나 VEC에 대한 근이완 증강정도를 규명하기 위하여 암수 12마리의 고양이를 두군으로 나누어 근이완 검사를 하였던 바, lidocaine 자체의 연축억제는 $16.43 \pm 14.91\%$ 였고 용량반응곡선으로부터 산출한 ED_{50} 은 I 및 II군에서 SCC은 20.57 ± 15.80 및 $8.53 \pm 4.62 \mu\text{g/kg}$ 였으며 VEC은 각각 8.98 ± 7.31 및 $6.36 \pm 8.03 \mu\text{g/kg}$ 이었다. SCC와 VEC의 가장 큰 용량에서 관찰한 작용발현시간 및 지속시간은 VEC의 작용발현시간이 I 및 II군에서 2.4 ± 5.8 및 4.0 ± 1.6 분으로 II군에서 유의있게 증가한 외에는 두군간에 별차이가 없었다. 양군에서 각각 비슷한 연축억제를 나타내도록 투여한 SCC 및 VEC의 용량도 I군에 비해 II군에서 적었다.

Lidocaine주입후 평균동맥압은 149.17 mmHg에서 130.83 mmHg으로 감소하였고 각각의 용량 투여 후 관찰한 평균동맥압도 II군에서 I군에 비해 낮았으

나 통계적 유의성은 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Fukuda S, Wakuta K, Ishikawa T, et al. Lidocaine modifies the effect of succinylcholine on muscle oxygen consumption in dogs. *Anesth Analg* 1987; 66: 325-328.
- 2) Usubiaga JE, Moya F. Neuromuscular effects of six local anaesthetics on anaesthetized subjects. *Can Anaesth Soc J* 1968; 15: 56-62.
- 3) Dekorandfeld TJ, Steinhaus JE. The effect of intravenously administered lidocaine and succinylcholine on the respiratory activity of dogs. *Anesth Analg* 1959; 38: 173-177.
- 4) Usubiaga JE, Standaert F. The effects of local anesthetics on motor nerve terminals. *J Pharmacol Exper Ther* 1968; 159: 353-361.
- 5) Miller RD, Way WL, Katzung BG. The potentiation of neuromuscular blocking agents by quinidine. *Anesthesiology* 1967; 28: 1036-1041.
- 6) Harrah MD, Way WL, Katzung BG. The interaction of d-tubocurarine with antiarrhythmic drugs. *Anesthesiology* 1970; 33: 406-410.
- 7) Steinbach AB. Alteration by xylocaine(lidocaine) and its derivatives of the time course of the end plate potential. *J Gen Physiol* 1968; 52: 144-160.
- 8) Kordas M. The effect of procaine on neuromuscular transmission. *J Physiol* 1970; 209: 689-693.
- 9) Matsuo S, Rao DBS, Chaudry I, et al. Interaction of muscle relaxants and local anesthetics at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1978; 57: 580-587.
- 10) Shin YS, Yoo ES, Min SK, et al. Modification of atracurium or vecuronium blockade and their reversal by succinylcholine in the cat. *YMJ* 1992; 33: 81-86.
- 11) Sutherland GA, Squire IB, Gibb AJ, et al. Neuromuscular blocking and autonomic effects of vecuronium and atracurium in the anaesthetized cat. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1119-1126.
- 12) Harrison DC, Sprouse JH, Morrow AG. The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide. *Circulation* 1963; 28: 486-491.
- 13) Way WL, Katzung BG, Larson CP. Recurariization with quinidine. *JAMA* 1967; 200: 153-156.
- 14) Schmidt JL, Vick NA, Sadove MS. The effect of quinidine on the action of muscle relaxants. *JAMA*

- 1963; 183: 669-674.
- 15) Salgado AS. Potentiation of succinylcholine by procaine. *Anesthesiology* 1961; 22: 897-899.
- 16) Steinbach AB. A kinetic model for the action of xylocaine on receptors for acetylcholine. *J Gen Physiol* 1968; 52: 162-179.
- 17) Usubiaga JE, Wikinski JA, Morales RL, et al. Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. *Anesth Analg* 1967; 46: 39-45.
- 18) Telivuo L, Katz RL. The effects of modern intravenous local analgesics on respiration during partial neuromuscular block in man. *Anaesthesia* 1975; 25: 30-35.
-