Pancuronium 및 Vecuronium과 비교한 Pipecuronium의 신경근 차단작용과 심혈관계 영향

서울대학교 의과대학 마취과학교실

이 상 철 · 이 병 건 · 김 영 모
곽 미 숙 · 고 홍 · 김 용 락

-Abstract-

Neuromuscular Blocking and Cardiovascular Effects of Pipecuronium Comparing with Pancuronium and Vecuronium

Sang Chul Lee, M.D., Byeong Geon Lee, M.D., Young Mo Kim, M.D.
Mi Sook Gwak, M.D., Hong Ko, M.D. and Yong Lak Kim, M.D.

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

Background: Pipecuronium bromide is a long-acting steroidal neuromuscular blocking drug. This study was designed to evaluate the neuromuscular-blocking action and the cardiovascular effects of pipecuronium in patients under O₂-N₂O-enflurane anesthesia, by comparing with those of pancuronium and vecuronium.

Methods: Fifty-one adult patients (ASA class 1 or 2) were randomly received pipecuronium 0.1 mg/kg (n=17), pancuronium 0.12 mg/kg (n=17), or vecuronium 0.1 mg/kg (n=17) as a single intravenous bolus dose. Anesthesia was induced with thiopental 5 mg/kg, followed by one of the muscle relaxants. Patients were then given O₂(2 L/min)-N₂O(2 L/min)-enflurane(1.8 vol%) by face mask. Trachea was intubated, and anesthesia was maintained with O₂(2 L/min)-N₂O(2 L/min)-enflurane(1-2.5 vol%) during whole study period. Neuromuscular blocking effect was assessed by response of the adductor pollicis muscle in 2Hz train-of-four(TOF) stimulation of ulnar nerve every 20 seconds. The times from administration of initial dose to loss and reappearance of four twitches to TOF were measured. Systolic and diastolic blood pressure(SAP,DAP) and heart rate(HR) were noninvasively measured.

Results: The onset times of pipecuronium, pancuronium, and vecuronium were 278 ± 99 , 268 ± 67 , and 208 ± 56 seconds, respectively. The duration of action of pipecuronium, pancuronium, and vecuronium were 148 ± 99 , 145 ± 35 , and 52 ± 12 minutes, respectively. SAP and DAP with pancuronium were significantly greater than those with pipecuronium or vecuronium 1 minute after the administration. No significant difference in SAP and DAP was found until 5 minutes after the administration among the agents. HR was increased significantly until 20 minutes after the administration of pancuronium.

Conclusion: Pipecuronium is a long-acting drug suitable for longer operations in which cardiovascular stability is required. (Korean J Anesthesiol 1996; 30: 582~589)

Key Words: Neuromuscular Relaxants: pipecuronium; pancuronium; vecuronium. Pharmacodynamics: onset; duration, Cardiovascular; heart rate; blood pressure

논문접수일 : 1996년 2월 28일

*본 논문은 서울대학교병원 연구비(01-95-059)로 이루어졌음.

서 론

신경근 차단제, 즉 근이완제는 1942년에 Harold Griffith가 처음으로 Curare를 임상 마취에 도입한 이래 50년이상 마취에 이용되어 오고 있으며, 기존의 약제들의 부작용을 개선시킨 안전한 근이완제의 개발을 위한 노력이 계속되어 왔다¹⁾. 1961년 Beird와 Reid에 의해 steroid구조를 가진 비탈분극성 근이완제인 pancuronium이 소개되었는데, 약리작용이 종전의 근이완제에 비해 월등하였으나 빈맥, 혈압 상승 등 심혈 관계에 미치는 작용으로 인해 사용상 제한이 있었다. 따라서 이런 단점을 보완한 새로운 근이완제가 절실히 요구되어 새로운 근이완제의 개발에 박차를 가하게 되었으며 이중 하나로 pipecuronium이 1980년대 Karpati등에 의해 헝가리에서 개발되어 동유럽에서 사용되어 왔으며²⁾, 미국에서도 사용이 승인되었다³⁾. Pipecuronium은 장시간 작용하는 새로운 비탈분극성 근이완제로서, bisquaternary aminosteriod구조를 가지고 있으며, pancuronium에 비해 근이완 작용 역가(potency)가 20% 정도 강하고, 심혈 관계 효과와 히스타민 분비가 없는 것이 특징이다. 이 약제는 흡입 마취제의 의해 약효가 증강되며, 반복 투여시 축적작용이 나타날 수 있어 주의를 요하며²⁾, 그 구조가 pancuronium이나 vecuronium과 유사하나, pancuronium과 달리 A ring(2- to 3- position) acetylcholine-like moiety가 없어 vagolytic activity가 없는 것으로 알려져 있다¹⁾. Pipecuronium은 근이완 발현 시간, 지속 시간 등은 pancuronium과 유사하나, vecuronium과 같이 빈맥이나 혈압 상승 등 심혈 관계 부작용이 적어 심혈 관계의 질환이 있는 환자에서 장시간 시행하는 수술시 사용하는 것이 추천되고 있다⁴⁾.

본 연구에서는 pipecuronium의 신경근 차단 작용과 심혈 관계에 미치는 효과를 산소, 아산화질소, enflurane를 이용하여 전신마취를 시행하면서 화학구조가 유사한 steroid성 근이완제이며 현재 임상 마취에서 가장 흔히 쓰이는 pancuronium 및 vecuronium과 비교 관찰하여 그 임상적 유용성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상은 서울 대학교 병원에 입원하여 전신 마취하에 정구 수술을 시행 받는 환자중, 과거력 및 현병력상 근이완제의 작용에 영향을 미칠 요인이 없고, 신질환, 간질환이 없으며 신경근 전달 장애가 없는 미국 마취과 학회(ASA) 분류법으로 1 내지 2 급에 속하는 성인 남녀 51명을 대상으로 하였으며, 무작위로 근이완제의 종류에 따라 pipecuronium (Arduan[®], 한화제약)을 투여한 군(n=17, 0.1 mg/kg), pancuronium(Mioblock[®], 한화제약)을 투여한 군(n=17, 0.12 mg/kg), vecuronium(Norcuron[®], 한화제약)을 투여한 군(n=17, 0.1 mg/kg)으로 분류하였다.

마취전투약은 하지 않았으며, 심박수, 수축기 및 이완기 동맥압을 지속적 심전도와 비침습성 자동혈압 감시 장치(Cardiacap[®], Datex, Finland)를 이용하여 측정하였다. 수술장 도착후 환자의 활력 증상이 안정되었다고 판단 되었을 때 측정된 값을 대조치로 삼았으며, 그후로 thiopental투여 직후, 근이완제 투여 1분후, 근이완제 투여 5분후(기관내 삽관전), 삽관후 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 10분, 15분에 각각 동일한 방법으로 측정하였다.

Thiopental sodium 5 mg/kg을 정주하여 마취를 유도하였으며, 의식이 소실된 후 각 군에 따라 각각의 근이완제를 손등에 거치한 정맥로를 통하여 투여하며 신경근이완 감시를 시작하였다. O₂(2 L/분)-N₂O(2 L/분)-enflurane(1.8 vol%)을 마스크로 흡입시키면서 근이완제를 투여한 후 5분이 되었을 때 기관내 삽관을 시행하며 삽관에 적절한 상태인지를 평가하였다. 근이완 측정은 Anesthesia and Brain activity monitor[®](Datex instrumentarium Corp, Helsinki, Finland)를 사용하여 손목의 척골 신경을 자극하여 20 초간격으로 2 Hz TOF의 전기 자극을 주어 모지내 전근(adductor pollicis muscle)의 연축반응을 관찰하였다. 연축의 대조치는 thiopental투여후 근이완제를 정주전에 극대자극(supramaximal stimuli)을 가하여 얻은 연축반응의 높이로 하였다. 근이완제 투여직후부터 TOF자극에 의한 4개의 연축반응이 소실되는 시간(onset time, TOF의 4번째 연축의 높이가 대조치의 0일때)과, 회복되어 TOF의 자극에 의해 4개의 반응

Table 1. Scoring of Intubating Conditions

Score	Jaw relaxation	Vocal cords	Coughing or bucking	Body movement
0	Poor	Closed	Severe	Severe
1	Moderate	Moving	Mild-Moderate	Mild-Moderate
2	Good	Open	None	None

Table 2. Demographic Data

	Group		
	Pip	Pan	Vec
Age(yr)	46.5 ± 13.0	43.1 ± 11.8	42.4 ± 14.1
Weight(kg)	56.4 ± 9.4	58.4 ± 9.9	56.4 ± 9.4
Height(cm)	159.8 ± 8.6	164.4 ± 9.3	159.8 ± 8.6
Sex(male/female, No)	9/8	10/7	8/9

Data are Mean ± SD. No statistical difference among these three groups. pip, pan and vec groups refer to pipecurionium, pancuronium, and vecuronium respectively.

이 다시 나타나는 시간(duration, 첫번째 연축반응에 대한 네번째 연축반응의 높이가 25%일때)을 측정하였다. 기관내 삽관시 임상적 근이완 상태는 한 사람의 마취과 전문의가 하악의 이완정도, 성대 개폐 정도, 기침, 몸의 움직임을 관찰하여 평가하였다(Table 1). 하악의 이완도와 성대 개폐 정도를 각각 충분(good)-2점, 보통(moderate)-1점, 불충분(poor)-0점으로 나누었고, 기침과 몸의 움직임은 없다-2점, 조금있다-1점, 많다-0점으로 나누어 점수화하였다. 상기한 4 항목의 점수를 합하여 6~8점은 우수(excellent), 3~5점은 보통(average), 0~2점은 불량(poor)으로 하였다.

본 연구의 모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였고, 통계학적 평가는 나이, 체중 및 신장의 경우 one way analysis of variance를 이용하여 검정하였고, 성별은 Chi-square 검정을 사용하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압, 맥박의 동일군내 비교는 마취 유도전 측정치를 대조치로 삼아 repeated measures of ANOVA를 이용하여 실시하였으며, 군간의 비교는 unpaired t-test with Bonferroni correction을 이용하였

Table 3. The Onset and Duration of Pipecurionium, Pancuronium and Vecuronium

	Group		
	Pip	Pan	Vec
onset (sec)	278 ± 99*	269 ± 67	208 ± 56
duration (min)	148 ± 54*	145 ± 35	52 ± 12

Data are mean ± SD. *: p < 0.05 compared with the vecuronium group. No statistical difference between pip group and pan group. Grouping is same as in Table 2.

다. 근이완작용시간의 군간 비교는 unpaired t-test with Bonferroni correction를 이용하여 비교하였으며, 모든 통계는 p값이 0.05미만인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 대상 환자의 나이, 성별, 체중, 신장 등은 세 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2) 근이완 작용 발현 시간 및 작용 시간 (Table 3)

(1) 발현 시간은 pipecurionium군에서 278 ± 99 초로서 vecuronium군의 208 ± 56 초에 비해 유의하게 느렸으나(p < 0.05), pancuronium군의 269 ± 67 초와 비교하여 유의한 차이가 없었다.

(2) 작용 시간은 pipecurionium군에서 148 ± 99분으로서 vecuronium군의 52 ± 12분에 비해 유의하게 길었으며(p < 0.05), pancuronium군의 145 ± 35분과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

(3) 심혈관계 변화 (Table 4, 5)

① 수축기 혈압은 마취유도전과 thiopental투여후

Table 4. Changes of Systolic and Diastolic Arterial Pressure at Each Event

	Systolic arterial pressure			Diastolic arterial pressure		
	Pip	Pan	Vec	Pip	Pan	Vec
Preinduction	124 ± 15	127 ± 16	129 ± 13	78 ± 12	78 ± 11	80 ± 7
Thiopental	113 ± 15*	119 ± 12*	115 ± 12*	72 ± 10*	78 ± 7	71 ± 8*
1 min after M.R.	109 ± 12 [Ⓢ]	122 ± 15	115 ± 9*	71 ± 10 [Ⓢ] *	80 ± 12	71 ± 9*
5 min after M.R.	102 ± 14*	102 ± 10*	103 ± 9*	66 ± 12*	67 ± 13*	65 ± 8*
Intubation immediate	144 ± 19*	149 ± 21*	151 ± 24*	99 ± 16*	106 ± 15*	103 ± 16*
1 min	134 ± 21	141 ± 14*	136 ± 21	86 ± 18	97 ± 10*	90 ± 15*
2 min	124 ± 20	130 ± 11	127 ± 18	79 ± 16	88 ± 12*	84 ± 15
3 min	119 ± 18	125 ± 10	120 ± 16	77 ± 18	83 ± 14	77 ± 15
4 min	114 ± 15*	120 ± 12	114 ± 14*	71 ± 12	80 ± 12	72 ± 11*
5 min	108 ± 10*	116 ± 13*	110 ± 14*	65 ± 10 [Ⓢ] *	76 ± 12	69 ± 10*
10 min	104 ± 10*	111 ± 11*	100 ± 10*	64 ± 9 [Ⓢ] *	73 ± 10	63 ± 11*
15 min	99 ± 8 [Ⓢ] *	110 ± 9*	101 ± 8*	61 ± 10 [Ⓢ] *	73 ± 13	62 ± 9*

Data are mean ± SD, mmHg. Grouping is same as in Table 2. thiopental=thiopental injection; M.R.=muscle relaxant injection. *: p<0.05 compared with the value of "preinduction". [Ⓢ]: p<0.05 compared with the value of "pancuronium"

각각 세군 간에 유의한 차이가 없었다. 근이완제 투여 1분후 수축기 혈압은 pipecuronium, pancuronium 및 vecuronium에서 각각 평균 109, 122, 115 mmHg로 pipecuronium군에 비해 pancuronium군에서 유의하게 높았으나(p<0.05), pipecuronium군과 vecuronium군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 이후 세군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 15분후 pipecuronium군에 비해 pancuronium군에서 유의하게 높았으며(p<0.05), pipecuronium군과 vecuronium군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

동일 군내에서의 변화는 마취유도전 혈압에 비해 pipecuronium군과 vecuronium군에서 thiopental투여후부터 기관내 삽관전까지 감소하였다가, 기관내 삽관 직후 유의하게 증가하였다. 그러나 pancuronium군에서는 thiopental투여후 유의한 감소를 보였다가 pancuronium투여후 마취유도전 수축기 혈압으로 회복되었다. 기관내 삽관직후 유의한 상승을 보였으며 5분 후부터 유의한 감소를 나타내었다.

② 이완기 혈압은 마취유도전과 thiopental투여후 각각 세군간에 유의있는 차이가 없었다. 근이완제 투여 1분후 pipecuronium, pancuronium 및 vecuronium에서 각각 평균 71, 80, 71 mmHg로 pipecuronium군

Table 5. Changes of Heart Rate

	Heart rate		
	Pip	Pan	Vec
Preinduction	85 ± 17	79 ± 11	81 ± 10
Thiopental	87 ± 14	84 ± 13*	87 ± 12*
1 min after M.R.	82 ± 12	90 ± 16*	82 ± 8
5 min after M.R.	79 ± 12 [Ⓢ] *	98 ± 16*	80 ± 10
Intubation			
immediate	98 ± 17*	111 ± 21*	102 ± 14*
1 min	96 ± 16 [Ⓢ] *	109 ± 15*	98 ± 15*
2 min	91 ± 16 [Ⓢ]	106 ± 16*	92 ± 17*
3 min	88 ± 14 [Ⓢ]	102 ± 17*	92 ± 16*
4 min	83 ± 13 [Ⓢ]	100 ± 16*	85 ± 15
5 min	83 ± 13 [Ⓢ]	96 ± 17*	80 ± 15
10 min	79 ± 13 [Ⓢ]	94 ± 16*	78 ± 15
15 min	78 ± 10 [Ⓢ] *	91 ± 16*	75 ± 16

Data are mean ± SD, beats/min. Grouping is same as in Table 2. thiopental=thiopental injection; M.R.=muscle relaxant injection. *: p<0.05 compared with the value of "preinduction". [Ⓢ]: p<0.05 compared with the value of "pancuronium"

Table 6. Scoring for Intubating Condition

Effect (score)	Group		
	Pip(n=17)	Pan(n=17)	Vec(n=17)
Excellent(6-8)	15	16	16
Average(3-5)	1	1	1
Poor(0-2)	1	0	0

Grouping is same as in Table 2. All the values are numbers of patients.

에 비해 pancuronium군에서 유의하게 높았으나($p < 0.05$), pipecuronium군과 vecuronium군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 이후 세군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 15분후 pipecuronium, pancuronium, 및 vecuronium에서 각각 평균 61, 73, 62 mmHg로 pipecuronium군에 비해 pancuronium군에서 유의하게 높았으나($p < 0.05$), pipecuronium군과 vecuronium군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

Pipecuronium군내에서 thiopental투여후부터 기관내 삽관전까지 유의한 감소를 보였으나 기관내 삽관후 유의한 증가를 보였고, 5분후부터는 유의하게 감소하였다. Vecuronium군은 이와 유사한 양상의 변화를 나타내었다. Pancuronium군내에서는 근이완제 투여 1분후 대조치와 거의 동일하였으며 기관내 삽관 3분후부터 15분후까지 대조치와 유사한 측정치를 보였다.

③ 심박수는 마취유도전과 thiopental투여후, 근이완제 투여 1분후, 기관내 삽관직후 측정된 심박수는 pipecuronium군과 pancuronium군사이에 유의한 차이가 없었으나, 기관내 삽관전과 기관내 삽관 1분 경과 후부터는 pancuronium군에서 pipecuronium군에 비해 유의하게 높았다($p < 0.05$). pipecuronium군과 vecuronium군 사이에는 유의한 차이가 없었다.

군내의 비교를 보면 pipecuronium군에서 기관내 삽관전 유의한 감소를 보였다가 기관내 삽관후 일시적으로 증가하였으나, 그 후 유도전 상태로 회복되었다. Pancuronium군에서 thiopental투여후부터 15분후까지 유의한 증가를 나타내었다. Vecuronium군은 pipecuronium군과 유사한 양상을 보였다.

(4) 기관내 삽관시 임상적 근이완 상태: Pipecuron-

ium군에서는 88.2%, pancuronium군에서는 94.1%, vecuronium군에서는 94.1%으로 충분한 효과를 나타내었으며 세군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 6).

고 찰

임상에서 근이완제를 선택시 작용 발현 속도, 작용 시간, 배설 경로, 혈압이나 심박수의 증가와 같이 약제와 관련된 부작용등을 고려하여야 한다⁵⁾. Pipecuronium은 bis-quaternary aminosteroid계로서, 구조식은 2 β ,16 β -bis-(4'-dimethyl-1'-piperazino)-3 α , 17 β -diacetoxy-5 α -androstane dibromide로서 pancuronium의 화학구조내 5 α -androstane의 2,16위치에서 piperidine고리가 piperazine고리로 치환된 형태이다⁶⁾. Pipecuronium, pancuronium, vecuronium의 95% 유효량(ED95)은 각각 0.05 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.05 mg/kg로서 pipecuronium이 pancuronium에 비해 신경근 차단 작용의 역가가 20%정도 높다¹⁾. 이 세 약제의 대사를 살펴보면 간에서 pipecuronium은 투여량의 10%, pancuronium은 10~40%, vecuronium의 경우는 20~30%가 3-OH, 17-OH, 또는 3,17-OH 유도체로 대사된다. 배설은 pipecuronium의 경우 신장으로 70%, 담즙으로 20% 정도 배설되고, pancuronium에서는 80%가 신장으로 5~10%가 담즙으로 배설되며, vecuronium은 15~25%가 신장으로, 20~30%가 담즙으로 배설된다. Pipecuronium과 pancuronium의 약동학적 성질은 매우 유사하다. 혈장 청소율(plasma clearance)은 pipecuronium 2.4 ml/kg/min, pancuronium 1.8 ml/kg/min, vecuronium 5.2 ml/kg/min이고, 배설 반감기는 pipecuronium 118분, pancuronium 140분, vecuronium 71분이다^{3,7)}. 따라서 pipecuronium과 pancuronium은 신부전증 환자에서 혈장 청소율이 감소되고, 배설 반감기가 길어져서 작용 시간이 연장되며, 반복투여시 축적작용이 있다¹⁾.

Pipecuronium의 작용 발현 시간은 0.07 mg/kg을 투여했을 때 90% 차단을 일으키는데, 젊은 성인의 경우 4.3분이 소요되었으나, 노인의 경우는 6.9분으로 젊은 사람에 비해 노인에서 더 느렸으며⁸⁾, 1~6세의 어린이와 비교해 볼 때 12개월 이하의 영아에서 감수성(sensitivity)이 증가하여 투여 용량을 감소시켜야 하나, 영아에서 pipecuronium의 작용 시간은 성인에

서보다 감소된다고 한다. 이에 비해 vecuronium은 주로 간에서 배설되므로 신부전 환자에서 사용시 유리하나, 간경변증환자에서는 작용 시간이 2배나 연장된다³⁾. Pipecuronium의 작용 발현 시간이나 작용 지속 시간에 대해서는 저자마다 연구 방법과 투여 용량이 각각 다르므로 약간씩 차이를 보이고 있다. 황경호등⁹⁾은 산소-아산화질소-enflurane마취하에서 근이완 작용의 발현 시간은 근이완제 투여 후부터 T_1 이 대조치의 95%이상 억제될 때까지를 기준으로 하여 pipecuronium(0.08 mg/kg 정주)의 경우 3.8분으로 pancuronium(0.1 mg/kg 정주)의 4.3분에 비해 유의 있게 빨랐으나, vecuronium(0.08 mg/kg 정주)의 3.4분과 비교시는 유의 있는 차이가 없었다고 보고하였다. Wierda등¹⁰⁾은 95% 유효량의 2배용량을 투여했을 경우 pipecuronium과 vecuronium의 작용 발현 시간은 2~4분이었다고 하였다. Foldes등¹¹⁾의 보고에 의하면 fentanyl을 이용한 균형 마취에서 pipecuronium 0.08 mg/kg을 단독투여시 최대 근이완 발현 시간이 3.6분, pancuronium 0.1 mg/kg을 투여시 3.7분이었다고 하였으며, 95% 유효량의 2배용량의 pipecuronium, pancuronium, 그리고 vecuronium을 투여시 작용 발현 시간은 임상적으로 유의한 차이가 없다고 언급하였다. Stanley¹²⁾등은 pipecuronium 0.045 mg/kg, pancuronium 0.06 mg/kg을 투여시 최대 근이완 발현 시간이 각각 4.3분, 5.7분으로 pipecuronium이 pancuronium보다 근이완 작용 발현 시간이 빠르다고 하였으며, Larijani등⁴⁾은 균형마취하에서 pipecuronium 0.08 mg/kg을 투여시 3.2분, vecuronium 0.1 mg/kg 투여시 3.0분, pancuronium 0.1 mg/kg 투여시 3.5분이라고 하였다.

95% 유효량의 2배를 투여한 본 연구에서는 작용 발현 시간이 pipecuronium, pancuronium, vecuronium에서 각각 278 ± 99 초, 269 ± 67 초, 208 ± 56 초로서 pipecuronium과 pancuronium사이에 유의한 차이는 없었으며 vecuronium이 pipecuronium, pancuronium보다는 유의하게 빨랐다.

황경호등⁹⁾은 근이완제 투여 후부터 T_1 이 대조치의 25%로 회복될 때까지를 근이완제의 작용 시간으로 정할때 pipecuronium이 vecuronium보다 약 3~4배 길었으나 pancuronium보다는 유의 있게 짧았다고 보고하였다. Wierda등¹⁰⁾에 의하면 95% 유효량의 2배용량

을 투여했을 경우 pipecuronium과 vecuronium이 임상적으로 효과를 나타내는 시간(근이완제 투여후부터 T_1 이 대조치의 25%로 자연 회복될 때까지 걸리는 시간)은 각각 80~110분, 30~40분이라고 하였고, Larijani등⁴⁾은 균형마취하에서 pipecuronium 0.08 mg/kg을 투여시 99.4분, vecuronium 0.1 mg/kg 투여시 54.3분, pancuronium 0.1 mg/kg 투여시 85.9분이라고 하였으며, Caldwell등¹³⁾은 halothane마취하에서 pipecuronium과 pancuronium의 작용시간을 비교해 본 결과 두군사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 하였다.

Naguib등¹⁴⁾의 연구에 의하면 pipecuronium의 역가는 fentanyl- O_2-N_2O 마취에서와 비교해 볼 때 enflurane, isoflurane에 의해 증가되며, halothane에 의해서는 증가되지 않는다고 하였고, 최대 근이완 발현 시간은 0.05 mg/kg을 투여시 fentanyl, halothane, isoflurane, 그리고 enflurane에서 각각 6.3분, 4.2분, 3.8분, 2.7분으로, 임상적 작용 지속 시간은 각각 29.4분, 39.5분, 50.9분, 62.9분으로 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다고 하였다.

이처럼 지속 시간 역시 마취 방법에 의해 상당히 영향을 받는데, 그 정도는 enflurane > isoflurane > halothane > fentanyl 순이라고 한다. 본 연구에서 작용 시간이 pipecuronium군에서 148 ± 99 분으로서, pancuronium군의 145 ± 35 분과 비슷하였으며, vecuronium군의 52 ± 12 분에 비해 3배정도 길었다. 다른 보고에 비해 작용 시간이 긴 이유는 흡입 마취제에 의한 영향과 작용 시간을 근이완제투여후부터 TOF의 4개 반응이 나타나기 시작했을 때로 정의했기 때문으로 생각된다. 근이완 작용을 증강시키는 효과는 체외에서(in vitro)는 isoflurane이나 halothane에서 같은 정도의 효과를 나타내나 체내에서(in vivo)는 isoflurane이 더 강력한데, 그 이유는 isoflurane에 의해 근육으로 가는 혈류량이 증가하기 때문이다¹⁵⁾. 흡입 마취제가 근이완제의 작용을 증강시키는 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았으나 흡입 마취제가 중추 신경계를 억제하고, presynaptic site에서 아세틸콜린의 이동과 분비를 방해하고, 접합후막에 있는 수용체를 탈감작(desensitization)시키며, 콜린성 수용체의 원위부에 있는 근섬유에 작용을 나타내기 때문일 것으로 추정된다¹⁶⁾. Stance와 Baker¹⁷⁾는 근이완제와

흡입 마취제가 신경근 접합부의 접합전막에서 상승 (synergistic) 작용을 갖는다고 하였다.

Foldes 등¹¹⁾과 Stanley 등¹²⁾은 pancuronium을 0.09 ~ 0.1 mg/kg 투여시 심박수가 20% 정도 증가하였으나, pipecuronium 0.07 ~ 0.08 mg/kg을 투여한 후에는 유의 있는 변화를 보이지 않았다고 보고하였다. Halothane 마취하에서 사람에게 상기한 약제를 각각 95% 유효량의 1.5 ~ 2배의 용량을 투여했을 때 심박출량, 혈압, 심박수는 pancuronium에서만 증가하며, pipecuronium을 투여시 마취유도후 시간이 경과함에 따라 약간의 심박수의 감소가 관찰되기도 하나 이는 pipecuronium의 직접적인 작용 때문이 아니며, 이런 현상은 vecuronium에서 드물지 않게 관찰된다³⁾. 한편 Wierda 등¹⁸⁾은 관상동맥질환 환자에서 pipecuronium 투여시 심박수는 변화없이 수축기 및 이완기 동맥압, 심박출량이 감소되어 관상동맥의 관류압이 저하되지만 심근으로의 산소 공급이 감소되는 것보다 심실 운동의 감소로 산소 수요가 더 현저하게 감소되기 때문에 충분히 보상될 수 있으므로 기관내 삽관으로 인한 급격한 혈압의 변동만 피한다면 고혈압이나 심장 질환 환자의 마취시 pancuronium보다 적절한 근이완제라고 하였다.

일반적으로 비탈분극성 근이완제는 체내에서 히스타민 분비를 유도하거나 심장의 신경절후 무스카린성 수용체(postganglionic muscarinic receptor)를 차단함으로써 또는 자율신경절(autonomic ganglia)에 있는 니코틴성 수용체(nicotinic receptor)를 차단함으로써 심혈 관계에 영향을 미치는데, 상기한 세 약제는 정도의 차이는 있으나 무스카린성 수용체를 차단함으로써 심혈 관계에 작용을 나타내며, 히스타민을 분비시키거나 니코틴성 수용체를 차단하는 작용은 없다⁵⁾. Appadu 등¹⁹⁾과 Folds 등²⁰⁾은 이들 세 약제의 심혈 관계에 작용하는 효과의 차이는 우심방의 심박 조율세포와 노르아드레날린성 신경말단에 존재하는 M₂ 무스카린성 수용체와의 작용 차이 때문이며 이 수용체를 차단하는 정도는 pancuronium > vecuronium > pipecuronium 순인데, 이 수용체를 차단시 노르아드레날린이 유리되어 우심방의 수축력을 증가시켜 심박수와 혈압의 상승을 가져온다고 한다. 이들 세 약제는 D-ring에 acetylcholine-like fragment를 가지고 있어 강력한 근이완 작용을 가지나, pancu-

ronium은 A-ring에도 acetylcholine-like fragment가 있어 무스카린성 수용체를 강력하게 차단한다고 하였다²⁰⁾.

결론적으로 비탈분극성 근이완제인 pipecuronium은 근이완 작용의 발현 시간과 지속 시간은 pancuronium과 유사하며, vecuronium처럼 심혈 관계에 미치는 영향은 거의 없었다. 따라서 pipecuronium은 관상동맥질환을 갖고 있거나 고혈압과 빈맥을 나타내는 환자에서 장시간 수술을 요할 경우 또는 관상동맥 우회술과 같이 수술 시간은 길면서 혈압 상승이나 빈맥을 피해야 할 수술에서 pancuronium이나 vecuronium과 대체하여 보다 안전하고 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이상적인 근이완제의 조건을 가능한 충족시키면서 임상에서 근이완제를 사용시 환자의 상태와 수술 상황에 따라 적절히 선택할 수 있도록 다양한 근이완제의 개발이 필요하리라고 본다.

참 고 문 헌

1. Bevan DR: Newer Neuromuscular Blocking Agents. *Pharmacology & Toxicology* 1994; 74: 3-9.
2. 대한마취과학회 교과서 편집위원회: 마취과학. 제3판, 서울, 여문각 1994; pp 143-7, 169-71.
3. Kaplan JA: Cardiac Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders. 1993, pp 540-7.
4. Larijani GE, Gratz I, Minassian SS, Hughes DL, Afshar M, Karayannis BN: Comparative evaluation of the neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium, pancuronium, atracurium, vecuronium under isoflurane anesthesia. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 278-82.
5. Stoelting RK, Miller RD: Basics of Anesthesia. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone Inc. 1994, pp 83-95.
6. Tuba Z: Synthesis of 2β,16β-bis-(4'-dimethyl-1'-piperazino)-3α, 17β-diacetoxy-5α-androstane dibromide and related compounds. *Arzneimittel Forschung/Drug Research* 1980; 30: 342-6.
7. Caldwell JE, Castagnoli KP, Canfell PC: Pipecuronium and pancuronium: comparison of pharmacokinetics and duration of action. *Br J Anaesth* 1988; 61: 693-7.
8. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Jamdar SC, Diaz J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pipecuronium bromide (Arduan) in elderly surgical

- patients. *Anesth Analg* 1992; 74: 84.
9. 황경호, 박옥, 김성열: Pipecuronium bromide의 신경근 차단 작용 및 심혈 관계에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1992; 25: 25-37.
10. Wierda JMKH, Richardson FJ, Agoston S: Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane, or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg* 1989; 68: 208-13.
11. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Duncalf D, Goldiner PL: Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium. *Can J Anaesth* 1990; 37: 549-55.
12. Stanley JC, Carson IW, Gibson FM: Comparison of the haemodynamic effects of pipecuronium and pancuronium during fentanyl anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 262-6.
13. Caldwell JE, Castagnoli KP, Canfell PC: Pipecuronium and Pancuronium-A comparison of their pharmacokinetics and durations of action. *Anesthesiology* 1987; 67: A611
14. Naguib M, Seraj M, Abdulrazik E: Pipecuronium-induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-fentanyl, enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in surgical patients. *Anesth Analg* 1992; 75: 193-7.
15. Waud BE, Waud DR: The effects of diethyl ether, enflurane, and isoflurane at the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1975; 42: 275-80.
16. Waud BE, Waud DR: Comparison of the effects of general anesthetics on the end-plate of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1975; 43: 540-7.
17. Stance A, Baker MS: Prejunctional effects of potent inhalation anesthetics in man and cat. *Anesthesiology* 1987; 67: A336.
18. Wierda JMKH, Karliczek GF, Vandenbrom RHG: Pharmacokinetics and cardiovascular dynamics of pipecuronium bromide during coronary artery surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37: 183-91.
19. Appadu BL, Lambert DG: Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994; 72: 86-8
20. Foldes FF, Kobayashi O, Kinjo M: Presynaptic effect of muscle relaxants on the release of ^3H -norepinephrine controlled by endogenous acetylcholine in guinea pig atrium. *Neural Trans* 1988; 76: 169-80.