한국산 잡견에서 Clonidine 전처치가 Bupivacaine 정주에 의한 심독성과 심소생에 미치는 영향

경상대학교 의과대학 마취과학교실 및 서울대학교 마취과학교실

이현근 · 안현영 · 이주혜 · 손주태
정영균 · 고 흥* · 함병문* · 김광우*

= Abstract =

Effects of Clonidine Pretreatment on Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity Resuscitation in Dogs

Heon Keun Lee, M.D., Heon Young Ahn, M.D., Ju Hye Lee, M.D., Young Kyun Cheong, M.D.
Hong Ko, M.D.*, Byung Moon Ham, M.D.* and Kwang Woo Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Gyeongsang University, Chinju,
and Seoul University*, Seoul, Korea

Background: Bupivacaine is a amide type local anesthetic agent, widely used for its excellent quality of analgesia and long duration of action. But unintended intravenous injection causes severe complication such as convulsion and cardiovascular collapse, which is known for its difficulty in resuscitation. With all the study, the exact mechanism is still unclear and there are much debate on the method of resuscitation.

Method: We studied the effect of clonidine pretreatment on bupivacaine-induced cardiac toxicity and resuscitation in anesthetized dog. Twelve dogs were divided into two groups. : saline pretreatment group (control, N=6) and clonidine pretreatment group (clonidine group, N=6). The dogs were anesthetized with N₂O-O₂-enflurane and vecuronium. Thoracotomy was done in 4th or 5th intercostal space for open cardiac massage. After confirming stability of vital signs, we administered clonidine (10 mcg/kg) or saline, and then administered bupivacaine with the rate of 2 mg/kg/min. When the electrocardiogram showed asystole, 20 mcg/kg of epinephrine was administered via central venous line and open cardiac massage with the rate of 120 beat/min. was performed. We observed electrocardiogram (lead II), arterial blood pressure, heart rate, dose of infused bupivacaine to be required for QRS widening and arrest, required time and administered dose of epinephrine for resuscitation.

Results: Clonidine group showed significant decrease of heart rate after pretreatment ($p < 0.05$). There was no significant difference in required dose for QRS widening between two groups. The dose administered for inducing arrest was less in clonidine group than control group ($p < 0.05$). The time required for resuscitation was shorter in clonidine group than control group ($p < 0.05$). The total dose of epinephrine required for resuscitation was less in clonidine group than control group ($p < 0.05$). The blood concentration of catecholamine did not showed significant difference during the whole course of experiment.

Conclusions: Above results demonstrated that clonidine, a central nervous system-mediated sym-

patholytic agent, facilitated cardiac arrest when bupivacaine was infused intravenously and cardiac resuscitation. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 15~24)

Key Words: Anesthetics, local: bupivacaine. Sympathetic nervous system, pharmacology: clonidine. Complication: cardiac arrest. Resuscitation

서 론

Bupivacaine은 amide제의 국소마취제로서 진통작용의 우수성과 긴 작용시간으로 인하여 부위마취 및 통증치료에 많이 사용되고 있다. 그러나 부주의하게 과량정주가 되었을 때 중독한 심혈관계 부작용을 일으키며 심정지시 심소생이 어려운 약제로 알려져 있다.

Bupivacaine에 의한 심독성은 중추신경계를 통한 간접적인 작용과 심근에 전기생리학적인 장애와 심근수축력 억제를 일으키는 직접적인 작용으로 나누어 볼 수 있다.^{1,2)} Bupivacaine은 같은 amide제인 lidocaine에 비해 Purkinje섬유와 심근세포의 탈분극을 더 억제시키며 탈분극의 정상회복도 느린 속도로 일어나고 불완전하여 훨씬 중독한 심독성을 일으킨다. 또한 위와 같은 차이로 인해 lidocaine은 심실성 부정맥의 치료제로 이용되고 있으나 bupivacaine은 심실부정맥을 야기하는 약제로 알려져 있다. Lidocaine의 경우 중추신경계의 독성을 일으키는 용량의 7.1배의 용량으로 심정지를 야기하나 bupivacaine의 경우 3.7배의 용량으로 심정지를 야기시켜 bupivacaine의 심근에 대한 친화성이 높은 것이 심장에 대한 독성을 강화시키는 한 요인으로 추측된다³⁾. 또한 bupivacaine을 뇌의 특정 부위에 소량 주사하면 부정맥, 고혈압 등이 발현되어 bupivacaine의 심장에 대한 독성 작용은 여러 가지 기전에 의해 일어나는 것으로 생각된다⁴⁾.

Clonidine은 항고혈압제로 쓰여오던 약물이었으나 최근 여러 연구를 통해 진정작용, 진통작용, 마취보조제로 사용시 전신마취제의 양을 감소시키는 효과, 분비물의 감소를 가져오는 효과가 있는 것으로 알려져 마취전처치 및 통증치료의 보조제로 널리 쓰이고 있다⁵⁻⁷⁾. Clonidine의 전처치 또는 동시투여가 bupivacaine의 심독성에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 실험동물에 따른 양상이

다양하다. Kock등⁸⁾은 쥐를 이용한 실험에서 혈액학치의 관찰을 통해 clonidine전처치가 bupivacaine의 심독성을 억제한다고 발표하였고 de La Coussaye등⁹⁾은 개를 이용한 실험에서 clonidine의 병용투여가 bupivacaine에 의한 방실절 전도속도억제, 서맥, 혈액학적 억제를 약화시킨다고 보고하였다. 한편 Kasten등¹⁰⁾은 개에서 bupivacaine의 과량정주로 인한 심정지시 epinephrine, atropine의 적절한 투여 및 개흉심마사지를 통해 성공적으로 심소생을 시행하였다고 보고하였다. 그러나 아직까지 심소생시 clonidine의 전처치가 미치는 영향에 대한 보고는 없다. 이에 저자는 개에서 clonidine전처치가 bupivacaine에 의한 심독성에 미치는 영향과 심정지가 발생하였을 때 심소생에 미치는 영향을 관찰하기 위해 본 실험을 실시하였다.

대상 및 방법

한국산 잡견 12마리(10.5~13.0 kg)를 대상으로 하여 각각 6마리씩 나누어 생리식염수 전처치군(대조군), clonidine 전처치군(clonidine군)으로 하여 실험을 실시하였다.

Thiopental(Pentothal sodium, 중외제약) 25 mg/kg을 개의 상지에 있는 정맥을 통해 정주하여 마취유도를 하고 내경 8.0 mm의 기관내 튜브(Sheridan, Sheridan Catheter Corp., USA)를 삽관하고 아산화질소와 산소를 각각 2 L/min, enflurane 3 vol.%를 흡입시키면서 마취기에 부착된 인공호흡기(Dameca, Copenhagen, Denmark)를 이용하여 조절호흡을 하였고 호기말 이산화탄소측정기(Cardiocap, Datex Corp., Helsinki, Finland)를 이용하여 호기말 이산화탄소의 농도를 30~35 mmHg의 범위로 유지하였다. Vecuronium(Norcuron, 한화) 0.2 mg/kg을 정주하여 근이완을 시켰다. EKG(Data-scope 2000, Datascope Corp. USA)는 lead II를 지속적으로 감시하였고 우측 정맥맥에 중심정맥압과 지속적인 투약을 위해 정맥로를 확보하였다. 우측 대퇴동맥에 채혈 및 지속적인 혈압측정을 위한 카테

터를 거치하였다. Warming blanket(K-Thermia RK 600, American Pharmaseal Co.)을 이용하여 체온은 37~38°C를 유지하였다. 중심정맥압이 5 cmH₂O에 이를 때까지 Hartmann씨 용액을 50 ml/min의 속도로 투여한 후 10 ml/kg/h의 속도로 유지하였다. 개흉심마사지를 위해 좌측 4번째 또는 5번째 늑간을 절개하였고 5분 동안 활력증후의 안정을 확인한 후 동맥혈가스분석(ABL-520, Copenhagen, Denmark), 전해질 및 혈중 epinephrine, norepinephrine의 농도측정을 위한 채혈을 하였다. Normac(Datex, Canada)을 이용하여 호기말 enflurane농도를 측정하면서 호기말 enflurane 농도가 1 vol.%로 안정적으로 유지되었을 때 대조군은 생리식염수를, clonidine군은 clonidine 10 mcg/kg (Miniten, 한림)를 2분간에 걸쳐 서서히 정주하였다. 생리식염수 또는 clonidine을 투여하고 15분이 경과한 후 bupivacaine 2 mg/kg/min(Pucain, 이연)을 infusion pump(Imed 960, Imed Corp. San Diego, USA)를 통해 지속적으로 투입하고 다음과 같은 시점에서 동맥혈가스농도, 혈중 epinephrine, norepinephrine, bupivacaine 및 전해질 농도측정을 위한 채혈을 하였다.

- * bupivacaine 투여직전(기준치)
- * EKG상 QRS complex의 widening 이 나타나는 시점
- * 평균동맥압이 기준치의 50%로 하강하는 시점
- * 심정지
- * 심폐소생술을 실시한 후 수축기 혈압이 기준치를 2분이상 유지하는 시점

그리고 bupivacaine 투여후 위의 각 시점까지의 경과된 시간과 투여된 용량을 측정하고 비교하였다. QRS complex의 widening은 심전도상 QRS complex가 0.08초 이상 경과할 때로 하였고 맥압이 없는 상태로 10초 이상 경과시 심정지로 하였다. 심정지가 일어나면 1차 소생처치의 프로토콜에 따라 100% 산소를 환기시키며 120회/분의 빈도로 개흉심마사지를 실시하였다. 동시에 epinephrine 0.02 mg/kg을 정주하며 심소생시까지 2분간격으로 반복투여하였다. Epinephrine의 추가 투여없이 2분간 수축기동맥압이 기준치 이상 유지되었을 때 심소생이 된것으로 판정하였고 30분간의 심마사지에도 심소생이 되지 않으면 소생불가로 판정하였다.

Bupivacaine의 혈중농도는 고압액상크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC)로 측정

하였다. 헤파린으로 처리된 혈장 1.2 ml를 6N NaOH와 ethyl ether를 섞어 진탕한 후 원심분리기로 처리하여 상층을 분리하였다. 분리된 상층을 건조시킨 후 이동상(mobile phase)에서 HPLC로 측정하였다.

Data는 평균치와 표준편차로 표시하였고 통계처리는 Friedman's two way ANOVA와 Student t-test로 하였고 p값이 0.05 미만인 경우 통계학적인 의의가 있는 것으로 하였다.

결 과

1) 체중, 동맥혈가스분석치 및 전해질농도

전처치전 평균체중, 동맥혈가스분석치 및 전해질농도는 양군간의 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 전처치후 평균동맥압과 맥박수의 변화

전처치후 15분에 측정한 평균동맥압은 양군 모두 전처치전에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

심박수는 대조군에서는 유의한 변화를 보이지 않았으나 clonidine 군에서는 투여전 135±20 회/분에서 87±23 회/분으로 유의한 감소를 보였다(Fig. 2).

3) Bupivacaine정주후 심전도, 평균동맥압 및 심박수의 변화

심전도상에서 QRS complex의 widening이 나타난 시간은 대조군이 4.2±1.3분으로 clonidine군의 3.3±0.6분에 비해 연장되어 있으나 통계적인 의의는 없었으며 평균동맥압이 기준치의 50%로 하강하는 시간을 보면 대조군에서 7.5±2.2분, clonidine군에서 5.5±1.3분으로 clonidine군이 유의하게 짧아진 소견을 보였다(Fig. 1).

심박수의 변화를 관찰해 보면 clonidine 군이 전처치후 유의한 감소를 보였으며 전처치후의 심박수를 기준으로 하여 비교하였을 때 clonidine군이 완만히 감소하는 소견을 보였다(Fig. 2).

심정지를 유발한 시간은 대조군에서 10.5±2.1분, clonidine군에서 7.8±1.1분으로 clonidine군에서 유의하게 짧은 소견을 보였다(Fig. 3).

4) 심정지후 심소생의 비교

심정지를 확인한 후 개흉심마사지를 실시하고 심소생에 이른 시간을 보면 대조군에서 10.0±3.5분, clo-

Table 1. Group Characteristics at Baseline(Mean $\pm$ SD)

	Weight (kg)	PH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Control	12.3 $\pm$ 1.5	7.36 $\pm$ 0.07	133 $\pm$ 55	35 $\pm$ 6	144 $\pm$ 4	3.3 $\pm$ 0.5	111 $\pm$ 4
Clonidine	12.5 $\pm$ 1.3	7.31 $\pm$ 0.02	118 $\pm$ 18	35 $\pm$ 5	145 $\pm$ 7	3.7 $\pm$ 0.8	113 $\pm$ 5

Fig. 1. Changes of mean arterial pressure(MAP) during bupivacaine infusion. -15: time of pretreatment with saline or clonidine, 0: starting time of bupivacaine infusion, *: $p < 0.05$, vs. control group **Fig. 2.** Changes of heart rate(HR) during bupivacaine infusion. -15: time of pretreatment with saline or clonidine, 0: starting time of bupivacaine infusion, * $p < 0.05$, vs. control group

nidine군에서 6.9 ± 1.6 분으로 clonidine군에서 유의하게 짧았으며 epinephrine의 총량은 대조군에서 108 ± 29 mcg/kg, clonidine군에서 67 ± 19 mcg/kg로 clonidine군에서 유의하게 적었다(Table 3, Fig. 4).

5) 혈중 catecholamine의 농도

Epinephrine과 norepinephrine의 혈중농도는 실험의

Fig. 3. Total doses of bupivacaine for each events. *: $p < 0.05$, vs. control group **Fig. 4.** Total doses of epinephrine for resuscitation *: $p < 0.05$, vs. control group**Table 2.** Comparison of Pretreatment Effects on Mean Arterial Pressure and Heart Rate (Mean $\pm$ SD)

	Mean Arterial Pressure (mmHg)		Heart Rate (beat/min)	
	Baseline	After PT	Baseline	After PT
Control	109 $\pm$ 15	104 $\pm$ 13	137 $\pm$ 25	139 $\pm$ 31
Clonidine	100 $\pm$ 18	97 $\pm$ 19	135 $\pm$ 20	87 $\pm$ 23*

* $p < 0.05$, compared with control group. # $p < 0.05$, compared with baseline. PT: Pretreatment

Table 3. Time Required of Development of Each Events(Mean $\pm$ SD)

	QRS widening (min)	50% decrease of MAP	Arrest	from Arrest to Resuscitation
Control	4.2 $\pm$ 1.3	7.5 $\pm$ 1.9	10.5 $\pm$ 2.1	100.0 $\pm$ 3.5
Clonidine	3.3 $\pm$ 0.6	5.5 $\pm$ 1.1*	7.8 $\pm$ 1.1*	6.9 $\pm$ 1.6*

*p<0.05, compared with control group

Table 4. Plasma Concentrations of Epinephrine
(Mean $\pm$ SD)

	Baseline (pg/mL)	QRS Widening	Arrest	Resuscitation
Control	80 $\pm$ 27	80 $\pm$ 30	60 $\pm$ 23	71 $\pm$ 39
Clonidine	86 $\pm$ 28	76 $\pm$ 29	64 $\pm$ 10	60 $\pm$ 18

Table 6. Plasma Concentrations of Bupivacaine
(Mean $\pm$ SD)

	QRS widening (mcg/mL)	Arrest	Resuscitation
Control	36.3 $\pm$ 4.3	55.4 $\pm$ 7.6	10.3 $\pm$ 0.9
Clonidine	26.2 $\pm$ 3.5*	39.1 $\pm$ 9.9*	14.7 $\pm$ 1.1*

Table 5. Plasma Concentrations of Norepinephrine
(Mean $\pm$ SD)

	Baseline (pg/mL)	QRS Widening	Arrest	Resuscitation
Control	151 $\pm$ 40	133 $\pm$ 28	181 $\pm$ 69	137 $\pm$ 44
Clonidine	153 $\pm$ 65	167 $\pm$ 60	176 $\pm$ 47	138 $\pm$ 25

전과정을 통해 양군간, 각군내의 유의한 차이가 없었다(Table 4, 5).

6) 혈중 bupivacaine의 농도

혈중 bupivacaine의 농도는 QRS complex의 widening을 보이는 시점과 심정지가 일어나는 시점에서 대조군이 clonidine군에 비해 유의하게 높았으며, 심소생의 시점에서는 clonidine군이 대조군에 비해 유의하게 높은 소견을 보였다(Table 6).

고 찰

우발적으로 정주된 과량의 국소마취제는 중추신경계, 심혈관계에 중독한 합병증을 일으킨다. 특히 bupivacaine은 현저한 심혈관계독성으로 인해 심정지

가 일어날수 있으며 심소생이 어려운 것으로 알려져 있다. 특히 bupivacaine으로 인한 심정지시 심소생의 어려움으로 인해 인공심폐기(cardiopulmonary bypass)를 이용한 구명례도 보고가 된 바 있다¹¹⁾. Bupivacaine을 이용한 부위마취중 우발적인 정주로 인하여 발생한 심정지로 사망한 증례보고 이후 Bupivacaine의 심혈관계 독성과 치료에 대한 연구가 활발하게 행해지고 있다¹²⁾. 그러나 실험대상에 따른 독작용의 양상과 실험방법에 따른 결과가 차이가 많이 있다.

Clonidine은 현재 진정작용, 기관내삽관에 따른 심혈관계의 반응을 약화시키고 흡입마취제의 양을 줄일 수 있으므로 마취전처치로 점점 사용이 늘고 있으며 척추마취의 시간과 경막외 morphine의 진통작용을 강화시키므로 부위마취 및 통증치료에도 사용되고 있다. 따라서 clonidine과 최근 부위마취시 많이 사용되는 bupivacaine의 상호작용에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. 본 실험은 마취된 개를 대상으로 한 실험이며 전처치로 clonidine을 정주한 후 심혈관계 독성과 심소생에 관한 영향을 관찰하였다. 심장의 전기생리학적 지표로 QRS complex의 변화를 관찰하였고 심근수축력의 억제에는 혈압을 측정함으로써 간접적으로 관찰하였다. 쥐를 대상으로 한 Kock 등⁸⁾과 김등¹³⁾의 연구 결과에 의하면 가토에서 clo-

midine 전처치가 QRS complex 변화의 역치를 현저하게 상승시켰는데 본 실험에서는 의의있는 감소를 보이지 않았다. 이것은 실험대상의 차이와 실험방법의 차이에 기인한 것으로 추측이 되는데 본 실험에서는 흡입마취제를 이용하였기 때문에 흡입마취제를 이용하지 않은 대상에 비해 흡입마취제와 clonidine의 상호약리작용이 관여되었을 것으로 생각된다. Betrix 등¹⁴⁾은 흡입마취제를 이용한 bupivacaine의 심독성의 실험에서 흡입마취제가 심근수축력 억제 및 심실내 전도를 억제하는데 상승적인 작용을 한다고 보고하였다. Kock 등은 clonidine의 전처치가 서맥을 야기하고 서맥으로 인해 bupivacaine이 작용하는 sodium channel의 폐쇄시간의 증가로 bupivacaine의 affinity가 떨어져 독작용을 줄인다고 추측하였으나 de La Coussaye 등¹⁵⁾은 마취된 개에서 beta-blocker를 이용한 실험에서는 교감신경계의 차단으로 서맥이 일어났으나 QRS complex의 변화를 포함한 전기생리학적 지표 및 혈액학적 지표를 악화시켰다고 보고하였고, clonidine 전처치로 인한 교감신경계반응의 억제가 대조군에 비해 QRS complex의 조기변화에 한 요인으로 작용하였을 것으로 생각하였다. 심박수의 변화에서 Kock 등은 심박수의 25%와 50%의 감소를 보이는 시간의 비교를 통하여 bupivacaine의 긍정적인 효과를 기술하였으나 본 실험에서는 clonidine 투여 후 심박수가 35% 감소하여 이것을 기준으로 하여 비교하기는 어려웠으나 bupivacaine에 비해 심박수의 감소속도가 억제되는 것은 관찰할 수 있었다. Bupivacaine의 심독성을 일으키는 기전은 심장뿐만 아니라 중추신경계도 관여한다는 보고가 있다.

Bernards 등¹⁶⁾은 패지를 이용한 실험에서 benzodiazepine계 약물의 전처치가 bupivacaine 과량투여로 인한 고혈압과 빈맥을 예방하고 심실성 부정맥을 유발하는 역치를 증가시키나 심혈관계의 허탈을 유발하는 역치는 변화시키지 않는다고 보고하였다. 또한 뇌실내에 bupivacaine을 주입하면 뇌간내 억제적인 GABA성 뉴론을 차단하여 중추신경계로 부터 자율신경계 유출이 변화하여 부정맥이 발생하는데 이것은 교감신경계의 유출증가 또는 교감신경계와 부교감신경계의 불균형으로 발생한다고 보고하였고 hexamethonium은 말초의 신경절에 작용하여 자율신경계의 유출을 차단함으로써 부정맥과 고혈압을 예방한다고 설명하였다¹⁷⁾. 그러나 de La Coussaye 등¹⁸⁾은

신경절차단제인 hexamethonium의 투여가 QRS widening의 역제를 가져오나 atrial pacing을 통해 기준치와 같은 심박수를 유지하였을 때 hexamethonium의 이같은 효과는 소실되는 것으로 보아 단지 hexamethonium으로 인한 서맥의 효과라고 설명하였다. 또한 Heavner¹⁹⁾는 고양이의 측부뇌실에 여러가지 국소마취제를 투여한 결과 bupivacaine이 100 mcg의 극소량의 투여로도 모든 대상에서 심실성 부정맥이 나타나 가장 강력한 심독성을 유발하였고 lidocaine이 가장 안전한 약이라고 보고하였다. 측부뇌실에 투여한 국소마취제의 용량은 정주시 독작용을 일으키지 않는 용량이므로 bupivacaine의 심혈관계 독성은 중추신경계도 관여하는 것으로 생각되며 정확한 기전은 좀더 연구해 보아야 할 것이다.

Feldman 등²⁰⁾에 의하면 개에서 bupivacaine의 정맥 투여가 혈중 catecholamine의 일시적인 상승을 가져와 혈압의 상승과 부정맥을 발생시킨다고 하였고 Hasselstrom 등²¹⁾은 사람에서 bupivacaine을 투여하여 1~2 mcg/ml의 농도를 유지하였을 때 혈중 norepinephrine의 농도는 유의한 변화가 없었으나 epinephrine의 농도는 유의한 상승이 있었다고 보고하였다. 한편 clonidine의 투여는 혈중 catecholamine의 농도를 감소시키는 것으로 알려져 있다^{22,23)}. 본 실험에서는 의의있는 혈압의 상승이나 부정맥의 소견은 보이지 않았고 epinephrine과 norepinephrine의 혈중농도의 의의있는 변화를 볼 수 없었다. 이것은 catecholamine의 상승이 1~2분내에 정상치로 환원되기 때문에 채혈시간의 차이에 따른 현상일 가능성과 bupivacaine의 투여량과 투여방법의 차이에 기인할 것으로 생각된다. 그러나 아산화질소와 휘발성 흡입마취제를 이용한 전신마취가 혈중 catecholamine치의 상승을 가져온다는 점을 고려하면 본 실험에서 catecholamine치의 유의한 변화가 없었지만 전신마취에 의한 영향도 완전히 배제할 수 없을 것으로 본다^{24,25)}.

Bupivacaine의 심독성의 예방과 치료효과에 대한 epinephrine의 효과에 대한 논란이 많이 있다^{26,27)}. Moor 등²⁸⁾의 보고에 의하면 부위마취를 위해 epinephrine을 사용하는 경우가 많은데 epinephrine을 병용하였던 환자에서 bupivacaine과량에 의한 심독작용을 완화시켰다고 하였으나 Bernards 등²⁹⁾은 epinephrine 자체가 부정맥을 야기하는 약으로 epinephrine의 병용투여가 중추신경계 및 심혈관계의 독성을 강화시킨다

고 보고하였고 Reuter³⁰⁾는 epinephrine이 cyclic AMP dependent kinase를 이용하여 calcium channel의 인산화를 일으켜 심근내의 개방된 형태의 calcium channel을 증가시켜 bupivacaine의 독작용을 강화한다고 상반된 결과를 보고하였다. Kambam등(1990)은 bupivacaine이 전신혈관저항과 폐혈관저항을 증가시키며 관상동맥수축을 가져오는데 epinephrine은 각 혈관저항을 더욱 증가시켜 bupivacaine의 심독성을 강화시킨다고 설명하였다. 또한 Butterworth등³¹⁾은 부정맥의 유발성분이며 epinephrine의 세포내 제 2-messenger인 cyclic AMP의 농도를 측정하여 epinephrine의 병용시 cyclic AMP의 농도가 증가됨을 밝혀 epinephrine이 bupivacaine의 독성을 강화시킨다고 보고하였다. 또한 Matsuda등³²⁾ calcium channel blocker인 nicardipine의 전처치가 bupivacaine의 독작용을 완화시킨다고 밝혔고 그 기전으로 bupivacaine의 투여로 야기된 catecholamine의 증가가 cardiac irritation을 일으키는 것을 차단하는 것과 관상동맥확장으로 인한 효과라고 설명하였다. 따라서 epinephrine의 투여는 bupivacaine의 독작용에 상승적인 작용을 할 것으로 추측된다.

그러나 지금까지 bupivacaine에 의한 심정지시 epinephrine이 많이 사용되고 있다. Heavner등³³⁾은 심정지를 일으킨 후 여러 종류의 승압제를 이용하여 심폐소생술을 시행한 결과 norepinephrine과 epinephrine이 우수한 효과를 보인다고 발표하였다. 그러나 Saitoh등³⁴⁾에 의하면 bupivacaine의 투여로 인한 심근수축력의 억제시 amrinone이 epinephrine보다 우수한 효과를 보인다는 보고를 하였는데 이 실험에서는 sevoflurane으로 마취한 개를 대상으로 하였고 완전한 심정지가 일어나기 전에 치료한 결과이기 때문에 실험의 조건이 차이가 있어 상이한 결과를 나타내지 않았나 추측된다. Kasten등¹¹⁾은 개에서 bupivacaine 64.1 mg/kg의 투여로 야기된 심정지시 epinephrine을 이용해 심폐소생술을 실시한 결과 모든 개에서 성공적으로 심폐소생이 되었다고 보고하였으며 Davis와 de Jong³⁵⁾은 고양이에서 bupivacaine 11.8 mg/kg의 투여로 야기된 심정지시 모두 소생되었다고 보고하였다. 본 실험에서도 양군 모두에서 심소생이 가능하였으며 clonidine군에서 좀더 빨리 소생이 되었고 사용된 epinephrine의 총량도 의의있게 적었다.

지금까지 심정지시 심소생에 clonidine이 미치는 영향에 대한 보고는 없었다. Clonidine은 alpha-1에 비해 alpha-2 수용체에 200배 정도 선택적으로 작용하는 alpha-agonist로서 비경구적 투여, 경구적 투여 및 경막의 투여시에도 빠른 전신적 흡수를 보이며 다양한 약리작용을 보인다.^{36,37)} 심혈관계에 대한 작용에서는 중추신경계를 통한 항교감신경계의 작용을 통해 저혈압과 서맥이 나타나며 동맥과 정맥혈관계에서 alpha-1과 alpha-2 수용체를 통한 작용으로 혈관수축작용을 일으킨다.

심폐소생시 말초혈관의 수축으로 혈액의 흐름을 중추적인 기관인 심폐에 집중시키는 것이 심폐소생의 주요한 요인이라고 알려져 있다.^{38,39)} 앞서 언급하였던 Heavner등³³⁾의 실험에서 나타난 결과를 보면 bupivacaine으로 인한 심정지의 심폐소생술시 다양한 승압제중 norepinephrine과 epinephrine이 amrinone, dopamine, isoproterenol에 비해 우수한 결과를 보인 것은 이 약들의 강력한 말초혈관의 수축작용 때문이 아닌가 사료된다. 특히 norepinephrine이 더 효과적이었다는 결과를 보면 norepinephrine이 epinephrine에 비해 alpha adrenergic effect가 더 강한 약리작용에 기인할 것으로 생각된다. 말초혈관계의 교감신경계분포를 보면 동맥관계는 주로 alpha-1 수용체, 정맥관계는 alpha-2 수용체를 통해 작용하는 것으로 알려져 있다.⁴⁰⁾ 최근 Inomata등⁴¹⁾은 clonidine으로 전처치된 환자에서 phenylephrine을 사용시 승압작용이 대조군에 비해 현저히 증가한다는 결과를 보고하였고, Nishikawa등⁴²⁾은 enflurane을 이용한 전신마취시 clonidine 전처치를 받은 환자에서 ephedrine의 승압작용이 증가되었다고 보고하고 이것은 alpha-2 수용체를 매개한 혈관수축의 작용과 clonidine에 의해 방출이 억제된 synaptic vesicle의 증가된 catecholamine 양에 의한 것으로 설명하였다. 그러나 Tanaka등⁴³⁾은 clonidine이 전처치된 환자에서 ephedrine을 투여하였을 때 혈중 catecholamine의 농도변화가 없었다고 밝혀 증가된 승압작용은 catecholamine 분비의 증가에 의한 것이 아니고 alpha 수용체의 sensitivity의 증가에 의한 것이라고 설명하였다. 한편 중추신경계를 경유하여 승압작용을 일으키는 ketamine은 clonidine을 전처치한 환자에서 승압작용이 억제된다는 보고⁴⁴⁾가 있는데 중추신경계에서 clonidine이 교감신경계의 유출을 억제하기 때문인 것으로 사료된다.

본 실험에서 clonidine군과 대조군이 혈중 catecholamine농도의 차이를 보이지 않았다. 그러나 clonidine군에서 심소생이 더 빨리 이루어진 것은 epinephrine에 대한 말초혈관의 sensitivity가 증가된 것으로 설명할 수 있을 것이다. 그러나 더 정확한 기전을 설명하려면 심박출량과 전신혈관저항의 측정이 필요할 것으로 사료된다. 또한 clonidine군에서 좀더 단시간내에 심정지가 이루어져 심근손상이 대조군에 비해 더 적을 수 있으며 이것으로 인해 심소생이 좀더 용이하게 이루어졌을 것이라는 가능성도 완전히 배제할 수는 없을 것이다. Bupivacaine 투여후 심전도의 변화 양상을 보면 양군 모두 서맥과 함께 QRS complex의 widening이 나타났으며 심실성 빈맥이나 심실세동의 소견은 보이지 않았다. 심소생술중 epinephrine을 투여하였을 때 모든 대상에서 심실성 빈맥, 연속적인 심실조기수축동의 소견이 나타났으나 시간의 경과와 함께 모두 sinus rhythm으로 환원되어 정상 심전도 소견으로 회복되었다.

한편 bupivacaine의 혈중농도는 QRS complex의 widening과 심정지시에 대조군에서 유의하게 높았다. Bupivacaine의 혈중농도에 영향을 미칠수 있는 요인으로 크게 두가지를 생각해 볼 수 있을 것이다. 첫째 대조군에서 QRS complex의 widening과 심정지시 까지의 경과된 시간이 길어 투여된 bupivacaine의 총량이 많았다는 것과 두번째로는 Bruguierolles 등⁴⁵⁾이 쥐를 이용한 실험에서 밝혔듯이 clonidine의 전처치가 간에서의 대사감소를 가져와 bupivacaine의 대사를 떨어뜨린다는 점이다. 그러나 clonidine군에서 더 낮은 농도를 보인 것은 간에서의 대사감소는 큰 영향을 미치지 못하고 투여된 bupivacaine의 총량이 큰 영향을 미쳤을 것으로 사료된다. 또한 심소생시의 혈중농도는 대조군에서 유의하게 낮았는데 이것은 심소생시까지 걸린 시간이 clonidine군에 비해 길었던 것이 영향을 미쳤을 것으로 생각한다.

본 실험에서 시행된 심폐소생술을 통해 모든 대상에서 성공적으로 심폐소생이 되었는데 이것은 심정지시 즉시 1차 심폐소생술을 실시하였던 것이 중요한 요인이 되었을 것으로 생각된다. 즉 100% 산소를 이용하여 환기를 하였고 개흉심마사지를 통해 효과적으로 순환을 유지하였기 때문이라고 본다. Bupivacaine으로 심독성이 발현될 때 저산소증, 과이산화탄소혈증, 산증, 저체온 등이 동반되어 있으면

심독성이 훨씬 증폭해지며 심폐소생이 효과적으로 잘 이루어지지 않는다⁴⁶⁾. 또한 Freysz등⁴⁷⁾은 심근허혈이 있을 때 bupivacaine은 심실세동의 역치를 감소시킨다고 보고하였다. 특히 실험대상 동물에 따라 결과가 현저히 다른데 양을 대상으로 한 경우 개에 사용한 용량의 약 7분의 1의 용량으로 심정지가 일어났으며 심소생에 실패한 경우가 많았다는 보고가 있어 동물을 이용한 실험결과를 그대로 사람에게 적용할 수 없을 것으로 사료된다⁴⁸⁾.

결론적으로 clonidine의 전처치는 bupivacaine의 과량정주시 심정지를 빨리 일으키지만 심정지시 심폐소생술을 실시하면 빠른 소생을 보이는 것으로 나타났다.

마취과 영역에서 최근 clonidine과 bupivacaine을 병용하는 빈도가 많아지므로 clonidine과 bupivacaine의 상호작용에 대한 연구와 bupivacaine의 독작용을 예방하고 치료하는 방법에 대한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Block A, Covino BG: Effect of local anesthetics on cardiovascular conduction and contractility. *Reg Anesth* 1981; 6: 55-61.
2. Thomas RD, Behbehani MM, Dennis EC, Denson DD: Cardiovascular toxicity of local anesthetics: An alternative hypothesis. *Anesth Analg* 1986; 65: 444-50.
3. de Jong R, Ronfeld R, DeRosa R: Effects of convulsion and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth Analg* 1982; 61: 3-9.
4. Heavner JE, Dryden CF, Sanghani V, Huemer G, Bessir BS, Badgwell, et al: Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1992; 77: 142-7.
5. Watkins J, Fitzgerald G, Zamboulis: Absence of opiate and histamine H₂-receptor mediated effects of clonidine. *Clin Pharm Ther* 1980; 28: 605-10.
6. Bloor BC, Flacke WE: Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha adrenergic agent. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-5.
7. Tamsen A, Gordh T: Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 2: 231-2.
8. Kock MD, Polain BL, Henin D, Vanderwalle F, Scholtes JL: Clonidine pretreatment reduces the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats.

- Anesthesiology 1993; 79: 282-9
9. de La Coussaye JE, Bassoul B, Brugada J, Albat B, Peray PA, Gagnol JP: Reversal of electrophysiologic and hemodynamic effects induced by high dose of bupivacaine by combination of clonidine and dobutamine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1992; 74: 703-11.
10. Kasten GW, Martin ST: Successful cardiovascular resuscitation after massive intravenous bupivacaine overdosage in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1985; 64: 491-7.
11. Long WB, Rosenblum S, Grady IP: Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989; 69: 403-9.
12. Albrght GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7.
13. 김치호, 김종학, 이춘희: 가토에서 clonidine과 midazolam전처치가 bupivacaine의 심혈관계독성에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1718-26.
14. Betrix L, Timour Q, Mazze RI, Freysze M, Samii K, Faucon G: Adverse interaction between bupivacaine and halothane on ventricular contractile force and intraventricular conduction in dog. *Anesth Analg* 1991; 73: 434-40
15. de La Coussaye JE, Eledjam JJ, Brugada J, Bassoul B, Gagnol JP, Sassine A, et al: Les beta-bloquants aggravevntils la cardiotoxicie de la bupivacaine ? *Ann Fr Anesth Reanim* 1990; 9: 132-6
16. Bernards CM, Carpenter RL, Rupp SM: Effect of midazolam and diazepam premedication on central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in pigs. *Anesthesiology* 1989; 70: 318-23.
17. Bernards CM, Artu AA: Hexamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertension caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiology* 1991; 74: 89-96.
18. de La Coussaye JE, Eledjam JJ, Bruelle P, Bassoul B, Peray PA: Mechanism of the putative cardioprotective effect of hexamethonium in anesthetized dogs given a large dose of bupivacaine. *Anesthesiology* 1994; 80: 595-605.
19. Heavner JE: Cardiac dysrhythmia induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 1986; 65: 133-8.
20. Feldman HS, Arthur GR, Pitkanen M, Hurley R, Covino BG: Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991; 73: 373-84.
21. Hasselstrom LJ, Morgensen T, Kehlet H, Christensen NG: Effects of intravenous bupivacaine on cardiovascular function and plasma catecholamine levels in humans. *Anesth Analg* 1984; 63: 1053-8.
22. Hokfelt B, Hansson: The effect of clonidine and penbutolol, respectively on catecholeamines in blood and urine, plasma renin activity and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Arch Int Pharmacodyn* 1975; 213: 307-21.
23. Veith RC, Best JD, Halter JB: Dose dependant suppression of nor- epinephrine appearance rate in plasma by clonidine in man. *J Clin Endo Metab* 1984; 59: 151-5.
24. Smith NT, Eger I, Stoelting RK, Whayne TF, Cullen D, Kadis LB: The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 1970; 32: 410-21.
25. Rorie DK, Tyce GM, Sill JC: Increased norepinephrine release from dog pulmonary artery caused by nitrous oxide. *Anesth Analg* 1986; 65: 560-4.
26. Kambam JR, Kinney WW, Matsuda F, Wright W: Epinephrine and phenylephrine increase cardiorespiratory toxicity of intravenously administered bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 1990; 70: 543-5.
27. Kinney WW, Hyman SA, Horn JL: Epinephrine increase bupivacaine toxicity in rats. *Anesthesiology* 1991; 75: A681.
28. Moore DC, Scurlock JE: Possible role of epinephrine in prevention or correction of myocardial depression associated with bupivacaine. *Anesth Analg* 1983; 62: 450-3.
29. Bernards CM, Carpenter RL, Kenter ME, Brown DL, Rupp SM, Thomsen GE, et al: Effect of epinephrine on central nervous system and cardiovascular system toxicity of bupivacaine in pigs. *Anesthesiology* 1989; 71: 711-7.
30. Reuter H: Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature* 1983; 301: 569-74.
31. Butterworth JF, Brownlow RC, Cole LR, Anderson R: Stimulation of cyclic AMP production by bupivacaine: A possible mechanism of local anesthetic cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1991; 75: A682.
32. Matsuda F, Kinney WW, Wright W, Kambam JR: Nicardipine reduces the cardiorespiratory toxicity of intravenously administered bupivacaine in rats. *Can J Anaesth* 1990; 37: 920-3.

33. Heavner JE, Pitkanen MT, Shi B, Rosenberg PH: Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: Comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 1995; 80: 1134-9.
 34. Saitoh K, Hirabayashi Y, Shimizu R, Fukuda H: Amrinone is superior to epinephrine in reversing bupivacaine-induced cardiovascular depression in sevoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1995; 83: 127-33.
 35. Davis NL, de Jong RH: Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. *Anesth Analg* 1982; 61: 62-4 .
 36. Castro MI, Eisenach JC: Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal, and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989; 71: 418-25.
 37. Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoreceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
 38. Michael JR, Guerri AD, Koehler RC, Shi AY, Tsitlik J, Chandre N, et al: Mechanism by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiovascular resuscitation in dogs. *Circulation* 1984; 69: 822-7.
 39. Schleien CL, Koehler RC, Gervais HL, Berkowitz ID, Dean JM, Michael JR, et al: Organ blood flow and somato-sensory evoked potential during and after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine or phenylephrine. *Circulation* 1989; 79: 1332-6.
 40. Ruffolo RR: Distribution and function of peripheral α -adrenoceptors on the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 827-33.
 41. Inomata S, Nishikawa T, Kihara S, Taguchi N: Enhancement of pressor response to intravenous phenylephrine following oral clonidine pre-medication in awake and anesthetized pigs. *Can J Anaesth* 1995; 42: 119-25.
 42. Nishikawa T, Kimuta T, Taguchi N, Dohi S: Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressure response to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology* 1991; 74: 705-10.
 43. Tanaka M, Nishikawa T: Effects of clonidine on the pressor response to alpha-adrenergic agonists. *Br J Anaesth* 1995; 75: 93-7.
 44. Tanaka M, Nishikawa T: Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. *Br J Anaesth* 1994; 73: 758-62.
 45. Bruguerolle B, Attolini L, Lorec AM, Gantenbeim M: Kinetics of bupivacaine after clonidine pretreatment in mice. *Can J Anaesth* 1995; 42: 434-7.
 46. Rosen MA, Thigpen JW, Stanley SM, Foutze SE, Levinsohn G, Koike M: Bupivacaine induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesth Analg* 1985; 64: 1089-96.
 47. Freysz M, Timour Q, Betrix L, Loufona J, Aupetit JF, Faucon G, et al: Bupivacaine hastens the ischemia-induced decrease of the electrical ventricular fibrillation threshold. *Anesth Analg* 1995; 80: 657-63.
 48. Kasten GW, Martin ST: Comparison of resuscitation of sheep and dogs after bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Anesth Analg* 1986; 5: 1029-32.
-