Lidocaine 및 Verapamil이 Rocuronium의 신경근차단에 미치는 영향

순천향대학교 의과대학 마취과학교실

김성열 · 진희철 · 이정석 · 박진혁 · 조수현 · 김순임

= Abstract =

Lidocaine and Verapamil Enhances Neuromuscular Block Induced by Rocuronium

Sung Yell Kim, M.D., Hee Chul Jin, M.D., Jeong Seok Lee, M.D., Jin Hyuk Park, M.D.
Su Hyun Cho, M.D., and Soon Im Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Medical School, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Background: Lidocaine or verapamil are used as an antiarrhythmic agent or agent blunting the cardiovascular changes induced by intubation or extubation during anesthesia. After recovery from general anesthesia with muscle relaxants, most patients remained in a residual paralytic state, hence it might develop easily recurarization by factors that affect neuromuscular transmission. Lidocaine and verapamil are well known as agents to potentiate the neuromuscular block. We investigated the effects of lidocaine or verapamil on neuromuscular transmission in vitro.

Methods: Square wave, 0.2 ms duration at a frequency of 0.1 Hz supramaximal or train of four stimuli was applied and the twitch height response was recorded mechanomyographically on rat phrenic nerve hemidiaphragm preparations. Dose responses of rocuronium, lidocaine, verapamil, rocuronium pretreated with lidocaine or verapamil, lidocaine pretreated with rocuronium, and verapamil pretreated with rocuronium were observed by cumulative method, and effective doses (Lag dose, ED₅₀ and ED₉₅) between a pretreated and nonpretreated agent were compared statistically. TOF ratios were observed at 80, 70, 40 and 30% of the control twitch height value during the observation of dose responses.

Results: Lag dose, ED₅₀ and ED₉₅ of rocuronium were reduced significantly after pretreatment of lidocaine, verapamil or their mixture, and the dose response of lidocaine, verapamil or their mixture were also reduced significantly by rocuronium pretreatment. TOF ratios at the point of each twitch height decreased significantly after pretreatment.

Conclusions: Lidocaine or verapamil itself did not affect the neuromuscular transmission but might have potentiated the neuromuscular blocking effect induced by rocuronium. However, in excessive doses, these agents produced neuromuscular blockade. Consequently, in the residual neuromuscular block induced by rocuronium, lidocaine or verapamil may enhance recurarization. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 1054 ~ 1061)

Key Words: Neuromuscular transmission: lidocaine; rocuronium; verapamil.

논문접수일 : 2000년 3월 15일

책임저자 : 이정석, 서울시 용산구 한남동 657, 순천향의대 마취과학교실, 우편번호: 140-743

Tel: 709-9298, Fax: 793-5090, E-mail: juju1218@dreamwiz.com

박사학위논문임.

서 론

전신마취 유도시 기관내 삽관이나 마취 회복시 발관에 의해서 기도가 자극되어 심한 기침과 후두경련 및 혈역학적 변화가 유발될 수도 있다. 심한 기침은 횡격막근, 흉근, 복근의 근육축을 초래하여 복압, 뇌압 및 안압 등이 상승하여 뇌혈관과 수술환부에 손상과 통증을 일으킬 수 있으며, 후두 경련은 저산소혈증과 탄산가스 축적을 유발하여 혈압상승과 부정맥 같은 혈역학적 변화를 일으킬 수 있다.¹⁾ 이러한 혈역학적 변화는 심근의 산소 요구량을 증가시키기 때문에 심장 질환이나 뇌혈관질환이 있는 환자의 상태를 더욱 악화시킬 수 있다.²⁾ 이런 반응을 최소화하기 위한 목적으로 opioid,³⁾ esmolol,³⁾ lidocaine,⁴⁾ labetalol⁵⁾ 등을 사용하고 있다. 특히 최근에 calcium 이온 통로 차단제인 verapamil과 국소마취제인 lidocaine으로 기관내관 발관의 심혈관계 변화를 둔화시켰다는 보고가 있으며 이 두 약제를 혼합 투여하면 더욱 그 효과가 강화된다고 한다.⁶⁾ Lidocaine 정주 방법은 오래 전부터 발관에 의한 혈역학적 반응을 둔화시키는데 사용하여 왔으나⁷⁾ 혈장 catecholamine 농도 증가에 의한 결과로 나타나는 교감신경 반응을 진정시키지 못하며⁸⁾ 기침이나 후두경련을 간접적으로 진정시킴으로서 기도자극을 둔화시키는 것으로 보고 있다.⁹⁾ 따라서 발관에 의한 자극으로 일어나는 혈역학적 변화를 효과적으로 둔화시키기 위해서 최근에 verapamil을 겸용하고 있다.⁶⁾ 그러나 lidocaine이나 verapamil이 근이완제의 작용을 촉진시키며¹⁰⁾ 근이완작용이 더욱 강화될 수 있다.¹¹⁾ 따라서 본 연구에서는 마취회복시 기도 자극 없이 발관하기 위하여 lidocaine과 verapamil을 투여한다는 가정하에 이 두 약제의 근이완작용과 잠제 근이완 상태에서 근이완 재현을 일으키는 지 또한 작용기전에 의한 부위는 어디인지 흰쥐의 횡격막신경근 표본을 이용하여 관찰하였다.

대상 및 방법

암수 구별 없이 체중이 200-300 gm인 흰쥐 (Sprague-Dawley rat)의 복강내로 2.5% thiopental sodium 1-5 ml를 주사하여 마취시킨 후 앞쪽 흉복부를 절

개하고 약 3 cm 길이의 횡격막 - 신경근(phrenic nerve hemidiaphragm) 표본을 채취하여 특수제작된 고정 장치에 표본의 늑골 부위(costal margin)를 고정하고 횡격신경은 전극에 고정하였다. 표본의 전측 부위(tendinous portion)에 고리(hook)를 이용하여 2 gm의 전부하를 가하도록 전환기(isometric transducer Grass FT03, USA)에 연결하여 NaCl 118 mM, KCl 5.0 mM, CaCl₂ 2.5 mM, NaHCO₃ 30.0 mM, KH₂PO₄ 1.0 mM, MgSO₄ 1.0 mM, 그리고 포도당 11 mM로 구성된 100 ml의 Krebs 용액이 담겨 있는 이중벽 실험 조내에 고정하고 실험 기간 동안 용액의 pH를 7.4로 유지하기 위하여 5% CO₂와 95% O₂로 기포화시키고 온도는 32°C로 유지시켰다.

횡격신경을 고정시킨 전극을 전기 자극기인 Grass S88 stimulator (Grass Inc., USA)에 연결하고 각각의 isolation unit (SIU 5B, Grass Inc., USA)를 통해 0.2 msec의 사각파장(square wave), 0.1 Hz의 극대자극(supramaximal stimuli), 또는 2 Hz, 0.2 msec의 사연속자극(train of four, TOF)을 가하여 나타나는 횡격막 근육의 연축반응을 force-displacement transducer (Grass FT03, USA)로 감지하여 Grass 79 polygraph (Grass Inc., USA)로 기록하였다. 근이완 반응의 효과는 약물 투여 전 연축높이(대조치)에 대한 백분율로 나타내었다. Train of four fade를 측정하기 위한 TOF 비(TOF ratio)는 첫 번째 반응(T₁)에 대한 네 번째 반응(T₄)의 백분율(T₄/T₁ × 100)로 하였다.

0.1 Hz의 단일 전기자극을 가하면서 근연축반응이 안정된 후, 각각 rocuronium은 100 µg씩, lidocaine은 500 µg씩, verapamil은 250 µg씩 투여하면서 근연축높이가 5회 이상 변하지 않을 때 추가 용량을 투여하는 방법으로 연축높이의 변화를 관찰하였다. 각 표본의 data로 부터 최소자승법을 이용하여 구한 선형 회귀곡선으로 용량반응 관계식을 구하여 이로부터 lag dose, ED₅₀ 및 ED₉₅를 계산하여 평균치와 표준편차를 구하였다.

근연축억제를 일으키지 않는 용량 즉, 용량반응에서 얻어진 ED₉₅의 1/5인 lidocaine 2 mg, verapamil 0.7 mg을 각각 또는 혼합하여 전처치하고 30분후 rocuronium을 50 µg씩 투여하면서 0.1 Hz 전기자극으로 근연축 높이가 5회 이상 변하지 않을 때 추가 용량을 투여하는 방법으로 연축높이의 반응을 관찰하였고 그외 위의 방법을 따랐다.

또한 용량반응에서 얻어진 ED₉₅의 1/5인 rocuronium 0.2 mg을 전처치하고 30분후 lidocaine을 500 µg씩, verapamil을 250 µg씩, lidocaine-verapamil 혼합액 (각각의 용량반응에서 얻어진 ED₉₅의 비율인 20 : 7로 혼합한 용액, 1 cc에 lidocaine과 verapamil이 각각 15.6 mg, 0.55 mg)을 0.1 cc씩, 0.1 Hz 전기자극으로 근연축 높이가 5회 이상 변하지 않을 때 추가 용량을 투여하는 방법으로 연축높이의 반응을 관찰하였고 그외 위의 방법을 따랐다.

Rocuronium, lidocaine 및 verapamil의 용량 반응을 구하면서 각각의 연축높이가 대조치의 80, 70, 40 및 30%로 억제되었을 때 사연속자극(TOF)을 가하여 TOF 비(TOF ratio)를 구하였고, lidocaine, verapamil 또는 lidocaine-verapamil 혼합액을 전처치한 후의 rocuronium 용량 반응시 TOF 비를 구하여 rocuronium 단독 투여시와 비교하였다.

또한 rocuronium 전처치 후 lidocaine, verapamil 또는 lidocaine-verapamil 혼합액의 용량 반응을 구하면서 각각의 연축높이가 80, 70, 40 및 30%로 억제되었을 때 사연속자극 (TOF)을 가하여 TOF 비를 측정하였고 이를 각각 lidocaine 및 verapamil 단독 투여시와 비교하였다.

본 연구에서 얻어진 결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 각 군간의 용량 반응에 있어서 lag dose,

ED₅₀ 및 ED₉₅, 그리고 TOF 비는 컴퓨터 프로그램인 SPSS package의 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였고 P < 0.05일 때 유의 있는 것으로 판정하였다.

결 과

Rocuronium, Lidocaine 및 Verapamil의 군이완에 대한 용량반응은 다음과 같았다.

Rocuronium에 의해 연축높이의 억제가 시작되는 용량 (lag dose)은 0.485 ± 0.088 mg이었으며 ED₅₀은 0.707 ± 0.099 mg, ED₉₅는 0.995 ± 0.070 mg이었다 (Table 1, Fig. 1).

Lidocaine에 의해 연축높이의 억제가 시작되는 용량은 5.956 ± 1.210 mg이었으며 ED₅₀은 7.686 ± 1.790 mg, ED₉₅는 9.671 ± 1.946 mg이었다 (Table 1, Fig. 2).

Verapamil에 의해 연축높이의 억제가 시작되는 용량은 2.220 ± 0.403 mg이었으며 ED₅₀은 2.945 ± 0.428 mg, ED₉₅는 3.799 ± 0.542 mg이었다 (Table 1, Fig. 3).

Lidocaine 및 Verapamil 전처치후 Rocuronium의 용량 반응은 다음과 같았다.

Lidocaine 전처치후 rocuronium에 의해 연축억제가

Table 1. Dose Responses (Lag Dose, ED₅₀, ED₉₅) of Rocuronium, Lidocaine, Verapamil, Rocuronium Pretreated with Lidocaine or Verapamil, and Lidocaine or Verapamil Pretreated with Rocuronium (mean ± SD)

Group	Lag dose*	ED ₅₀ (mg)	ED ₉₅ (mg)
Rocuronium			
Alone	0.485 ± 0.088 ^A	0.707 ± 0.099 ^A	0.995 ± 0.070 ^A
Pretreated with			
Lidocaine	0.156 ± 0.030 ^B	0.283 ± 0.047 ^B	0.485 ± 0.070 ^B
Verapamil	0.290 ± 0.059 ^C	0.462 ± 0.074 ^C	0.702 ± 0.125 ^C
Mixture [†]	0.219 ± 0.037 ^D	0.310 ± 0.050 ^B	0.459 ± 0.069 ^B
Lidocaine			
Alone	5.956 ± 1.210 ^E	7.686 ± 1.790 ^D	9.671 ± 1.946 ^D
Pretreated with rocuronium	2.568 ± 0.350 ^F	4.358 ± 0.490 ^E	7.013 ± 1.160 ^E
Verapamil			
Alone	2.220 ± 0.403 ^G	2.945 ± 0.428 ^F	3.799 ± 0.542 ^F
Pretreated with rocuronium	1.912 ± 0.460 ^G	2.666 ± 0.501 ^F	3.596 ± 0.577 ^F

Different capital letters represent significant differences between groups (p < 0.05), *Lag dose: Maximum dose beginning twitch height depression (mg), [†]Mixture: Rate dependent dose mixed lidocaine and verapamil

Fig. 1. Dose response of rocuronium alone (●) and rocuronium after verapamil (▼), lidocaine (▲) and lidocaine-verapamil mixture pretreatment (■). *p < 0.05 vs Rocuronium alone, mean $\pm$ SD.

Fig. 2. Dose response of lidocaine alone (●) and lidocaine after rocuronium pretreatment (▲). *p < 0.05 vs Lidocaine alone, mean $\pm$ SD.

시작되는 용량 (lag dose)은 0.156 ± 0.030 mg, ED_{50} 은 0.283 ± 0.047 mg, ED_{95} 는 0.485 ± 0.070 mg으로 rocuronium 단독 투여시에 비해 모두 유의하게 낮았다(p < 0.05, Table 1, Fig. 1).

Verapamil 전처치후 rocuronium에 의해 연속억제가 시작되는 용량(lag dose)은 0.290 ± 0.059 mg, ED_{50} 은 0.462 ± 0.074 mg, ED_{95} 는 0.702 ± 0.125 mg로 rocuronium 단독 투여시에 비해 모두 유의하게 낮았다(p < 0.05, Table 1, Fig. 1). 그러나 lidocaine 전처치 때보다는 유의하게 높았다(p < 0.05, Table 1).

Lidocaine-Verapamil 혼합처치 후 rocuronium에 의

Fig. 3. Dose response of verapamil alone (●) and lidocaine after rocuronium pretreatment (▲).

해 연속억제가 시작되는 용량(lag dose)은 0.219 ± 0.037 mg, ED_{50} 은 0.310 ± 0.050 mg, ED_{95} 는 0.459 ± 0.069 mg로 rocuronium 단독 투여시에 비해 모두 유의하게 낮았으며 verapamil 전처치시보다는 유의하게 낮았다(p < 0.05, Table 1, Fig. 1). 그러나 lidocaine 전처치시와 비교했을 때 연속억제가 시작되는 용량은 유의하게 높았으며(p < 0.05, Table 1) ED_{50} 과 ED_{95} 는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Rocuronium 전처치 후 Lidocaine 및 Verapamil의 용량 반응은 다음과 같았다.

Rocuronium 전처치 후 lidocaine에 의해 연속높이의 억제 시작되는 용량(lag dose)은 2.568 ± 0.350 mg, ED_{50} 은 4.358 ± 0.490 mg, ED_{95} 는 7.013 ± 1.160 mg으로 lidocaine 단독 투여시에 비해 유의하게 낮았다(p < 0.05, Table 1, Fig. 2).

Rocuronium 전처치 후 verapamil에 의해 연속높이의 억제 시작되는 용량(lag dose)은 1.912 ± 0.460 mg, ED_{50} 은 2.666 ± 0.501 mg, ED_{95} 는 3.596 ± 0.577 mg로 verapamil 단독 투여시와 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Rocuronium 전처치 후 lidocaine-verapamil 혼합액에 의해 연속높이의 억제가 시작되는 용량(lag dose)은 lidocaine이 2.107 ± 0.531 mg, verapamil이 0.740 ± 0.211 mg, ED_{50} 은 lidocaine이 3.080 ± 0.613 mg, verapamil이 1.083 ± 0.215 mg, 그리고 ED_{95} 는 lidocaine이 4.333 ± 1.440 mg, verapamil이 1.525 ± 0.507 mg으로 rocuronium 전처치 후 lidocaine 또는 verapa-

Table 2. TOF Ratios (%) at 80, 70, 40 and 30% of First twitch Height of TOF in Depression after Administration of Rocuronium, Lidocaine, Verapamil, Rocuronium Pretreated with Lidocaine or Verapamil, and Lidocaine or Verapamil Pretreated with Rocuronium (mean $\pm$ SD)

T ₁ (%)	80	70	40	30
Rocuronium				
Alone	53.1 $\pm$ 9.0 ^A	31.2 $\pm$ 7.8 ^A	0	0
Pretreated with				
Lidocaine	39.1 $\pm$ 3.6 ^B	26.1 $\pm$ 7.8 ^B	0	0
Verapamil	27.7 $\pm$ 8.6 ^C	16.4 $\pm$ 7.5 ^C	0	0
Mixture [†]	26.3 $\pm$ 5.0 ^C	15.1 $\pm$ 5.9 ^C	0	0
Lidocaine				
Alone	97.9 $\pm$ 2.1 ^D	98.4 $\pm$ 1.2 ^D	97.1 $\pm$ 2.0 ^A	96.5 $\pm$ 2.0 ^A
Pretreated with rocuronium	49.7 $\pm$ 19.5 ^A	12.7 $\pm$ 12.9 ^C	0	0
Verapamil				
Alone	88.3 $\pm$ 10.1 ^E	78.0 $\pm$ 10.5 ^E	40.0 $\pm$ 8.4 ^B	28.6 $\pm$ 8.5 ^B
Pretreated with rocuronium	51.3 $\pm$ 17.8 ^A	48.4 $\pm$ 15.0 ^F	20.9 $\pm$ 7.8 ^C	0
Mixture [†] pretreated with rocuronium	11.4 $\pm$ 13.5 ^F	2.7 $\pm$ 6.1 ^G	0	0

Different capital letters represent significant differences between groups ($p < 0.05$), [†]Mixture: Rate dependent dose mixed lidocaine and verapamil

mil만 투여한 경우와 유의 있는 차이를 보였다($p < 0.05$, Table 1).

T₁이 대조치의 80, 70, 40 및 30%일 때 rocuronium의 TOF 비는 각각 53.1 $\pm$ 9.0, 31.2 $\pm$ 7.8, 0 및 0%로 연속높이가 감소함에 따라 TOF 비가 작아지는 fade 현상을 보였으며, verapamil의 TOF 비는 각각 88.3 $\pm$ 10.1, 78.0 $\pm$ 10.5, 40.0 $\pm$ 8.4 및 28.6 $\pm$ 8.5%로 연속높이가 감소함에 따라 역시 fade 현상을 보였으나 lidocaine의 TOF 비는 각각 97.9 $\pm$ 2.1, 98.4 $\pm$ 1.2, 97.1 $\pm$ 2.0 및 96.5 $\pm$ 2.0%으로 fade 현상을 보이지 않았다(Table 2).

Lidocaine 전처치시 rocuronium의 TOF 비는 T₁이 대조치의 80, 70, 40 및 30%일 때 각각 39.1 $\pm$ 3.6, 26.1 $\pm$ 7.8, 0 및 0%로 rocuronium 단독 투여시에 비해 80 및 70%일 때 유의 있게 낮았다($p < 0.05$, Table 2). Verapamil 전처치시 rocuronium의 TOF 비는 27.7 $\pm$ 8.6, 16.4 $\pm$ 7.5, 0 및 0%로 rocuronium 단독 투여시와 lidocaine 전처치시에 비해 80 및 70%일 때 유의 있게 낮았다($p < 0.05$, Table 2). Lidocaine과 verapamil을 혼합하여 전처치한 경우 rocuronium의 TOF 비는 각각 26.3 $\pm$ 5.0, 15.1 $\pm$ 5.9, 0 및 0%로 rocuronium 단독 투여시와 lidocaine 전처치시에 비해 유의 있게 낮았으나($p < 0.05$, Table 2)

verapamil 전처치시와는 통계학적인 차이가 없었다($p < 0.05$, Table 2).

Rocuronium을 전처치한 후 lidocaine의 TOF 비는 T₁이 80, 70, 40 및 30%일 때 각각 49.7 $\pm$ 19.5, 12.7 $\pm$ 12.9, 0 및 0%로 lidocaine 단독 투여시에 비해 유의 있게 낮았으며($p < 0.05$, Table 2) rocuronium을 전처치한 후 verapamil의 TOF 비는 각각 51.3 $\pm$ 17.8, 48.4 $\pm$ 15.0, 20.9 $\pm$ 7.8 및 0%로 verapamil 단독 투여시에 비해 유의 있게 낮았다($p < 0.05$, Table 2). Rocuronium을 전처치한 후 lidocaine과 verapamil을 혼합하여 투여한 경우 TOF 비는 각각 11.4 $\pm$ 13.5, 2.7 $\pm$ 6.1, 0 및 0%로 lidocaine 단독 투여군에 비해 80 및 70%일 때 유의 있게 낮았으며($p < 0.05$, Table 2) verapamil 전처치군에 비해 80, 70% 및 40%일 때 유의 있게 낮았다($p < 0.05$, Table 2).

고 찰

혈역학적 견지에서 lidocaine은 말초 세동맥 평활근 이완, 직접적인 심근 억제, 체혈관 저항 및 심박출량을 감소시켜 혈압을 낮춘다. 또 심근 전도율을 느리게 하여 심전도상의 PR 간격 및 QRS 군(com-

plex)을 지연시키고 맥박을 느리게 함으로서 항부정맥제로 사용되기도 한다.⁷⁾ 따라서 일찍부터 기관내삽관 및 발판으로 야기되는 심혈관계 변화를 경감시키기 위하여 lidocaine을 정주하여 왔다.¹²⁾ Lidocaine 정주는 기침을 진정시키기도 하나¹³⁾ 기도자극에 의한 혈장 catecholamine 농도 증가로 일어나는 교감신경 반응은 진정시키는 효과가 약하기 때문에^{8,9)} 최근에는 verapamil을 겸용함으로써 좋은 효과를 얻었다는 보고가 있다.⁶⁾ Verapamil은 혈관확장은 물론 동방결절(SA node)에 직접 억제 효과가 있어 방실결절(AV node)을 통한 심근 전도(cardiac impulse)를 지연시킴으로서 심혈관 변화를 둔화시키는 목적으로 사용되고 있다.¹⁴⁾ 그러나 발판시 관상동맥 질환과 같은 심질환이 있는 환자에서 심근의 허혈(myocardial ischemia)이 일어날 수 있으며¹⁵⁾ 이와 같은 허혈(ischemia)은 술후 심근경색(myocardial infarction)의 발생과 깊은 관계가 있다.¹⁶⁾ 더욱이 lidocaine과 verapamil, 또는 이 두 약제를 동시에 혼합하여 사용하면 혈액학적 합병증의 발생 가능성이 커지기 때문에 매우 위험하다.¹⁷⁾ 이와 같이 발판에 의해 발생하는 혈액학적 변화를 둔화시키기 위하여 lidocaine과 verapamil을 정주함으로써 좋은 결과를 얻을 수는 있겠으나 한편으로는 기존의 심질환이 더 악화될 수 있다는 것을 생각해야 한다. 한편 마취 종료시 근이완 작용을 반전시켜서 외형적으로는 회복이 되었으나 환자의 42 내지 50%에서 TOF 비가 0.7 이하이며,¹⁸⁾ 이 상태에서 폐활량(vital capacity)은 정상이나 최대 흡기력(maximum inspiratory force)의 심한 감소를 일으키고 있는 잠재 근이완 상태에 놓여 있으며 조금이라도 근이완 작용을 조장시키는 요소가 있다면 근이완 재현 현상이 일어날 수 있는 불완전한 상태에¹⁹⁾ 있으므로 lidocaine이나 verapamil과 같은 약제를 투여하면 어떤 결과가 초래될지 생각하여야 한다. 따라서 술후 근이완 효과가 남아 있는지, 경우에 따라서 어느 정도의 근이완 작용이 초래될지, 심도 있게 관찰하는 것은 매우 중요한 일이라 하겠다.

Lidocaine 2.2 mg/kg의 용량으로는 임상에서 근이완 작용이 일어나지 않으나 연축억제 반응을 일으키지 않는 적은 양의 근이완제를 투여한 상태에서는 연축 반응의 억제가 일어나며²⁰⁾ 국소마취제를 과다 투여하면 그 자체가 신경근 차단 작용을 일으킬 수 있다.¹⁾ 이러한 경우를 생각해 볼 때 근이완으로부터

회복하였다 하더라도 부정맥을 치료하기 위해서 국소마취제를 투여할 경우 근이완 재현(recurarization)이 일어날 수 있다. 본 연구에 있어서 lidocaine 단독에 의한 근이완 작용은 상당량(5.956 ± 1.21 mg)을 투여함으로써 나타났으며 근이완 작용이 일어나지 않는 용량의 범위내에서 rocuronium 전처치는 ED₅₀ 및 ED₉₅를 낮추었으며 rocuronium의 잠재 근이완 상태 때 lidocaine의 근이완을 일으키지 않는 적은 용량에서도 근이완 재현이 나타나는 등 근이완 작용을 현저시 촉진하는 것을 관찰할 수 있었다. 한편 lidocaine이 근이완 작용을 일으킬 때 tetanic fade를 일으키며²¹⁾ d-tubocurarine으로 이 fade는 더 심해진다는²²⁾ 보고가 있으나 본 연구에서는 lidocaine 단독 투여로 인한 근이완시 TOF 자극에 의한 TOF 비의 감소(fade)는 관찰할 수 없었으며 이는 접합부 후막 효과가 있음을 암시해 준다. Rocuronium 단독 때보다 lidocaine과 혼합작용 때 TOF 비는 더 적게 나타난 것을 감안할 때 lidocaine의 접합부 작용은 rocuronium의 근이완 작용을 촉진하여 acetylcholine 분비억제에도 관여하는 접합전막 작용으로 생각이 되었다. 또한 단독 투여 때 TOF fade가 나타나지 않는 것으로 보아서는 접합 후막 기능과 직접적인 근수축에 대한 억제 효과가 더 우세하게 작용하는 것으로도 볼 수 있다.²²⁾

Verapamil은 단독으로는 골격근이완 효과가 없다.¹⁰⁾ 본 실험에 있어서는 소량에서는 근이완 효과가 없었으나 2.220 ± 0.403 mg이라는 과량으로 연축높이의 억제현상을 관찰할 수 있었다. 또한 verapamil은 탈분극성 및 비탈분극성 근이완제의 신경근 차단 작용을 촉진한다하며¹⁰⁾ 본 연구 결과에서 rocuronium의 ED₅₀ 및 ED₉₅를 감소시켰으며 rocuronium의 잠재 근이완 상태에서 근이완 재현을 일으키는 결과를 관찰하였는데 이 작용의 기전은 항생제의 근이완 촉진 작용과 흡사하다.²³⁾ Calcium과 calmodulin은 신경근 전달 매개체를 유출시키는 요소이며²⁴⁾ 근 수축을 조작하는데도 관여하고 있다. Verapamil의 신경근 차단 기전은 아직 잘 모르나 신경근 접합부에서 이온 통로 차단 작용과²⁵⁾ 골격근에 대한 직접적인 효과가 있다고²⁶⁾ 보고되어 있으며 접합부 전 후막 모두에 작용한다고 하며 분명히 근이완 작용을 강화시킨다.²⁷⁾ 그외에 verapamil은 myopathy²⁸⁾ 및 myasthenic syndrome의²⁹⁾ 신경근 기능을 억제시키고 Duchenne

써 근위축증 환자의 근무력을 더욱 악화시키며²⁸⁾ 항생제나³⁰⁾ enflurane 같은 흡입마취제에²³⁾ 의해 verapamil의 신경근전달기능 억제 작용이 증강되는 것은 근이완작용이 있음을 간접적으로 시사하는 것이다. 일반적으로 정상 근육에서 verapamil의 작용은 0.1 Hz 빈도의 전기 자극으로 극대 연축 높이 억제 현상이 일어나지 않으나 자극 빈도를 1 Hz로 높이면 연축 높이 억제 현상이 나타나며 TOF 자극을 주었을 때 fade가 일어나는 것을 볼 수 있다. 동물 실험에서 verapamil을 다량을 투여했을 때 근이완 작용보다는 심혈관계의 심한 손상을 야기 시키기 때문에 근이완 효과를 기대하기는 어렵다.³¹⁾ 본 실험결과 verapamil에 의한 부분 근이완 상태에서 TOF fade가 나타났으며 그 정도는 rocuronium과 혼합하였을 때 더 심해지는 것을 관찰할 수 있었고 이는 분명히 접합전막 작용(presynaptic effect)의 양상임을 알 수 있었다.

Lidocaine과 verapamil은 각기 근이완 작용이 없거나 미약하나 탈분극성 및 비탈분극성 근이완제의 작용을 촉진 혹은 증강시키기 때문에 이 두 약제를 동시에 투여하였을 때 야기되는 근이완 촉진 작용에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. Verapamil은 Ca^{++} 통로 차단제의 작용 이외에도 procaine의 1.6 배나 되는 고도의 국소마취 효과를 가지고 있다는³⁰⁾ 사실을 감안할 때 lidocaine과 혼합 사용할 때 그 약리작용은 상승효과가 있을 것으로 생각된다.

한편 verapamil은 고도로 단백질 결합하는데 lidocaine이 결합을 차단함으로써 혈중 농도를 상승시키기 때문에 verapamil의 혈역학적 억제 효과가 더 촉진된다.¹⁷⁾ Mikawa 등의 경우에는 lidocaine과 verapamil을 혼합 투여하였을 때 혈역학적 변화가 단독 투여 때보다 의의 있게 나타났다고 한다.³²⁾ 그러나 본 연구에 있어서 이 두 약제를 혼합하였을 때 근이완 작용은 lidocaine 및 verapamil 단독 투여 때보다 뚜렷한 현상은 볼 수 없었으나 rocuronium의 ED₅₀ 및 ED₉₅를 낮추었고 rocuronium의 잠재 근이완 상태를 근이완 재현으로 이끌어 내는 데는 충분하였다.

참 고 문 헌

1. Benumof JL: Airway management: principles and practice. St. Louis, Mosby. 1999, pp 886-902.
2. Miller KA, Harkin CP, Bailey PL: Postoperative tracheal extubation. *Anesth Analg* 1995; 80: 149-72.
3. Fuhrman TM, Ewell CL, Pippin WD, Weaver JM: Comparison of the efficacy of esmolol and alfentanil to attenuate the hemodynamic responses to emergence and extubation. *J Clin Anesth* 1992; 4: 444-7.
4. Bidwai AV, Bidwai BA, Rogers CR, Stanley TH: Blood pressure and pulse rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 171-3.
5. Muzzi DA, Black S, Lasasso TJ, Cucchiara RF: Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 68-71.
6. 강화자, 이병익, 이봉재, 김진식, 신옥영, 신광일: Lidocaine, verapamil 및 lidocaine-verapamil 혼합 사용이 기관내 튜브 발관시 혈압과 심박수에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1999; 36: 250-5.
7. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR: Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or laryngotracheal? *Anesthesiology* 1981; 53: 578-81.
8. Wallin G, Cassuto J, Höglström S, Linden I, Faxen A, Rimback G, et al: Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1987; 66: 1008-13.
9. Theren P, Oberg G: Studies on the endoanesthetic effects of lidocaine and benzonatate on non-modulated nerve endings in the left ventricle. *Acta Physiol Scand* 1981; 11: 51-8.
10. Durant NN, Nguyen N, Katz RL: Potentiation of neuromuscular blockade by verapamil. *Anesthesiology* 1984; 60: 298-303.
11. 대한마취과학회 편저. 마취과학. 3판. 서울, 여문각. 1996, pp 143-78.
12. Steinhaus JE, Gaskin L: A study of lidocaine as a suppressant of cough reflex. *Anesthesiology* 1965; 24: 285-90.
13. Poulton TJ, James FM III: Cough suppression by lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 50: 470-2.
14. McTavish D, Sorkin EM: Verapamil: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 1989; 38: 19-76.
15. Braunwald E: Control of myocardial oxygen consumption: anesthesiologic and clinical consideration. *Am J Cardiol* 1971; 278: 416-32.
16. Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 1985; 62: 107-14.

17. Belpaire FM, De Rick A, Bourda A, De Smet F, Rosseel MT, Bogaert MG: Influence of lignocaine on plasma protein binding and pharmacokinetics of verapamil in dogs. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 45-9.
18. Anderson BN, Madsen JV, Schurizek BA, Juhl B: Residual curarization: a comparative study of atracurium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 32: 79-81.
19. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ: The effects of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in human. *Br J Anaesth* 1975; 47: 570-4.
20. Zukaitis MG, Hoech GP: Train of 4 measurement of potentiation of curare by lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 51: S288.
21. Suzuki M, Yazake S, Kanayama T, Nakagawa H, Ogawa S, Kuniyoshi K, et al: Neuromuscular effects of intra-arterial infusion of lidocaine in man. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1117-22.
22. Wali FA: The neuromuscular effects of lignocaine. *Gen Pharmacol* 1984; 15: 197-200.
23. Williams JP, Broadbent MP, Pearce AC, Jones RM: Verapamil potentiates the neuromuscular blocking effects of enflurane in vitro. *Anesthesiology* 1983; 59: A276.
24. Landers DF, Becker GC, Wong KC: Calcium, Calmodulin and anesthesiology. *Anesth Analg* 1989; 69: 100-12.
25. Wachtel RE: Calcium channel antagonists shorten the life time of endplate channels activated by acetylcholine. *Anesthesiology* 1985; 63: A326.
26. Anderson KA, Marshall RJ: Interaction between calcium entry blockers and vecuronium bromide in anesthetized cats. *Br J Anaesth* 1985; 57: 775-81.
27. Baraka A: Action of verapamil at the neuromuscular junction: prejunctional or postjunctional?. *Anesthesiology* 1985; 63: 234-6.
28. Zalman F, Perloff JK, Durant NN, Campion DS: Acute respiratory failure following intravenous verapamil in Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1983; 105: 510-1.
29. Van Poorten JF, Dhasman KM, Kuypers RSM, Erdmann W: Verapamil and reversal of vecuronium neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1984; 63: 155-7.
30. Bikhazi GB, Foldes FF, Flores C: The in vitro neuromuscular effects of verapamil, gentamycin and polymyxin B combination. *Anesthesiology* 1984; 61: A315.
31. Agoston S, Maestroni E, Van Hezik EJ, Ket JM, Houertjes MC, Uges DRA: Effective treatment of verapamil intoxication with 4-aminopyridine in the cat. *J Clin Invest* 1984; 73: 1291-6.
32. Mikawa K, Nishina K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H: Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: comparison of verapamil, lidocaine and verapamil-lidocaine combination. *Anesth Analg* 1997; 85: 1005-10.