잡견에서 Bupivacaine에 의한 심독성으로부터 회복되는 동안의 심전도 및 혈액학적 변화

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 마취과학교실, *한국보훈병원 마취과
† 고려대학교 의과대학 마취과학교실

조현성 · 최수주* · 이유미† · 광미숙 · 양미경 · 최덕환

= Abstract =

Electrocardiographic and Hemodynamic Changes during Recovery from Bupivacaine Toxicity in Anesthetized Dogs

Hyun Sung Cho, M.D., Soo Joo Choi, M.D.*, Yu Mee Lee, M.D.†, Mi Sook Gwak, M.D.
Mi Kyung Yang, M.D. and Duck Hwan Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center,
Seoul; *Department of Anesthesiology, Korea Veterans Hospital, Seoul; † Department of
Anesthesiology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Severe cardiac arrhythmia after accidental intravascular injection of bupivacaine in the practice of regional anesthesia has been reported and is known to be difficult to treat. We evaluated the electrocardiographic and hemodynamic changes during recovery from bupivacaine-induced cardiac toxicity.

Methods: In eight male dogs receiving pentobarbital, after baseline recordings were obtained, 0.5% bupivacaine was infused at a rate of 0.5 mg/kg/min intravenously until cardiac output decreased to 50% or less (1/2 CO), which was defined as the point of cardiac depression in this study. The hemodynamic and electrocardiographic parameters were recorded at 1/2 CO, and 5, 10, 15, 20, 30 and 40 min after 1/2 CO. The following electrocardiographic parameters were measured: duration of QRS complex and T wave, PR interval and the corrected QT interval, all determined on the lead II.

Results: Mean arterial pressure was significantly decreased throughout the experimental period after 1/2 CO, and cardiac output and SO_2 were significantly decreased until 20 min after 1/2 CO in comparison with those at baseline. All dogs had serious changes on the ECG. Heart rate and ECG changes returned to baseline within 20 min after 1/2 CO, but QRS duration remained increased until 30 min after 1/2 CO. Systemic vascular resistance, pulmonary vascular resistance and serum electrolytes were not changed with time.

Conclusions: In the absence of hypoxia, acidosis, and hyperkalemia, QRS duration returned to control values more slowly than other variables on the EKG after bupivacaine cardiac toxicity. MAP and PCWP recovered the slowest of all hemodynamic variables. (Korean J Anesthesiol 2001; 40: 220~228)

Key Words: Anesthetics, local: bupivacaine. Monitoring: electrocardiography; hemodynamics.
Toxicity: bupivacaine.

논문접수일 : 2000년 12월 18일

책임저자 : 광미숙, 서울시 강남구 일원동 50번지, 삼성서울병원 마취과, 우편번호: 135-710

Tel: 02-3410-0264, Fax: 02-3410-0361, E-mail: gwakms@smc.samaung.co.kr

서 론

국소마취제 중 amide형에 속하는 bupivacaine은 장시간 지속되는 발현시간과 다른 국소마취제와 달리 낮은 농도에서는 운동신경을 거의 차단하지 않고 감각신경만을 차단하는 장점 때문에 국소마취나 부위마취 및 술후 통증치료 등에 널리 사용되어지고 있다. 부위마취 시행시 우발적으로 정주된 국소마취제는 중추신경계와 심혈관계에 급성 독성반응을 일으키며, 이중 심혈관계의 독성반응으로 나타나는 증상으로는 심근 억제, 심박출량 감소, 저혈압, 서맥, 전도장애, 부정맥 등이 있는데, 혈중농도가 증가함에 따라 중추신경계에 독성 반응이 먼저 출현하고 이어서 심혈관계 반응들이 나타나며 따라서 심혈관계의 독성발생은 빈도가 드물긴 하지만 환자에게 미치는 결과는 더욱 심각하다.¹⁻³⁾ 심독성 발생시 기존의 심폐소생술로 처치시 치료 반응이 좋지 않다고 알려져 있는데, Albright는⁴⁾ bupivacaine이나 etidocaine을 사용하여 심혈관계 허탈이 발생했던 임상 증례들을 보고하면서 작용시간이 긴 국소마취제가 작용시간이 짧은 국소마취제보다 심독성을 더 빈번히 일으키며, 소생술이 실패하거나 치료가 매우 어렵다고 하였다. Bupivacaine을 정주하여 심혈관계에 독성반응을 유발시킨 후 epinephrine, amrinone, bretylium 등을 이용하여 심폐소생술을 시행하여 이들 약제에 대한 반응 및 효과를 연구한 논문들이 있으며,⁵⁻¹²⁾ Solomon 등도¹³⁾ 심독성을 유발시킨 뒤 magnesium sulfate를 정주 하면서 심혈관계 변화, 심전도의 변화를 관찰하여 bupivacaine의 부정맥 유발 성향으로부터 magnesium이 심장을 보호할 수 있다는 연구논문을 발표한 바 있다. 즉 상기한 바와 같이 국소마취제 독성으로부터 회복시키기 위한 소생법을 시행시 여러 약제들의 치료 효과에 대한 연구는 보고되었으나 독성 반응을 일으키는 기전이나 치료 약제의 효과에 관하여서는 여전히 연구의 과제로 남아 있으며, 국소마취제로 인한 심독성으로부터 회복되는 과정에서 관찰되는 혈액학적 변수들과 심전도의 각 성분들의 변화 양상에 대한 연구보고는 매우 드문 편이다. 이에 본 연구에서는 한국산 잡견을 대상으로 혈관 내로 bupivacaine을 지속 정주 하여 심독성을 나타낼 때의 혈액학적 및 심전도의 변화와 지속 정주를 중단한 후 이들

변화가 대조치로 회복되어 가는 과정을 관찰하고, 이들 변화의 양상과 현재까지 알려진 bupivacaine이 심독성을 일으키는 기전에 관하여 문헌 고찰을 해 보 고자 한다.

대상 및 방법

체중 10-20 kg (16.9 ± 3.1 kg)의 한국산 잡견 8마리를 대상으로 하였다. 일주일간 사육실에서 순화시킨 후 실험에 사용하였다.

마취 전 처치는 시행하지 않았으며 18G 카테테르로 전박에 말초정맥로를 거치 하여 thiopental sodium 10 mg/kg을 정주하고 내경 7.0 비강화 튜브로 기관내 삽관하였다. 마취유지는 pentobarbital 20 mg/kg, vecuronium 0.1 mg/kg을 정주한 후 pentobarbital을 5 mg/kg/hr로 지속 정주하고, vecuronium은 한시간 간격으로 0.02 mg/kg을 정주하였다. 호흡은 Servo ventilator 9000C (SIEMENS, Erlangen, Germany)를 이용하여 흡입산소분을 1.0, 일회 호흡량 15 ml/kg, 호흡수는 16-25회/분 사이에서 실험 전 동맥혈 이산화탄소 분압이 35-45 mmHg로 유지되도록 조절한 후 실험을 시작하였으며 이 상태가 유지되도록 호흡수를 조절하였다. 수액은 Lactated Ringer's solution을 5 mg/kg/h로 지속 정주하였다. 수술대 온도를 40°C로 가온하고 방포를 덮어 체온을 37-38°C로 유지하였다.

심전도를 부착하여 lead II로 지속적으로 심전도를 감시하였고 맥박산소계측기를 혀에 부착하여 혈액 산소포화도를 측정하였다. 좌측 또는 우측 고동맥에 20 G 카테테르로 동맥로를 거치하여 전신 동맥압을 지속적으로 감시하고 동맥혈 가스분석, 혈청 전해질 측정을 위한 채혈로 사용하였다. 우측 외경정맥을 통하여 5 Fr Swan-Ganz catheter (model 93A-132-5F, Baxter Healthcare Corporation, USA)를 삽입하여 중심정맥압, 폐동맥압, 폐모세혈관쇄기압, 심박출량을 측정하고 혼합정맥혈 가스분석을 위한 채혈로로 이용하였다.

실험준비가 끝나면 pentobarbital과 vecuronium만 투여하는 상태에서 60분간 휴식을 취한 후 혈액학적 소견이 안정을 이루었다고 판단되면 그 수치를 기록하고, 혈액가스분석, 혈청전해질 측정 및 심전도를 기록한 후 대조치로 삼았다. 심전도의 분석을 위해 QRS와 T파의 duration, PR과 QT interval을 각각 측

Fig. 1. The waveforms and intervals(horizontal bars of the ECG are shown).

정하였다(Fig 1). Q파가 시작되어 T파가 끝날 때까지 측정하는 QT 간격은 심장 박동수에 따라 변화하므로 교정 QT간격은 $QT_c = QT/RR^{\frac{1}{4}}$ 공식을 사용하여 계산하였다. 심박출량 측정은 온도희석법(thermodilution method)을 이용하며 호기말에 세 번 시행하여 그 평균을 취하였다. 전신혈관 저항과 폐혈관 저항은 $SVR \text{ (dynes} \cdot \text{sec/cm}^5) = (MAP-CVP) \times 80/CO$, $PVR \text{ (dynes} \cdot \text{sec/cm}^5) = (MPAP-PCWP) \times 80/CO$ 의 공식을 이용하여 계산하였다. HP Component Monitoring System (Hewlett-Packard Model 54S, USA)을 이용하여 심전도와 혈액학적 수치들을 기록하였다. 마취가스분석기(CRITICARE POET IQ, USA)를 이용하여 호기말 이산화탄소분압을 지속적으로 감시하였고, 혈액가스분석기(M288, CIBA-CORNING, USA)를 이용하여 동맥혈 및 혼합정맥혈 가스분석을 시행하였다. Syringe pump (medfusion 2000 I, Medex Inc, Duluth, GA, USA)를 사용하여 bupivacaine을 0.5 mg/kg/min의 속도로 지속 정주 하였으며, 실험중 정주된 bupivacaine의 총량은 $132.4 \pm 28.9 \text{ mg}$ 이었다. 산혈증을 방지하기 위해 같은 syringe pump를 사용하여 sodium bicarbonate를 2 mEq/kg/h의 속도로 동시에 투여하면서 동맥혈 가스분석 결과에 따라 용량을 증감하였다. Bupivacaine을 투여하면서 5분 간격으로 심박출량을 측정하다가 심박출량 수치가 점차 감소하기 시작하여 기준치의 1/2 수치를 근접하였다고 판단되는 순간부터 1분 간격으로 심박출량을 측정하여 심박출량이 기준치의 1/2 이하로 측정되는 최초의 시점을 1/2 CO로 정하였다. 동시에 심전도 기록, 혈

액학적 수치와 혈액 가스분석 및 혈청 전해질을 측정, 기록하고 혈중 bupivacaine 농도 측정을 위해 채혈을 시행하였다. 이후 첫 30분 동안은 5분 간격으로, 30분 경과 후부터는 10분 간격으로 상기 항목에 대한 검사를 시행하였으며, bupivacaine 농도 측정은 채혈한 혈액을 EDTA tube에 담아 3000 rpm으로 15분간 원심 분리하여 혈장을 분리한 후 -20°C 에 보관하면서 상기 검체들을 모았다가 high-performance liquid chromatographic method (HPLC 1090, Hewlett-Packard, Germany)을 이용하여 농도 측정을 시행하였다.

모든 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 시간대별 변화의 비교는 Repeated Measures of ANOVA를 이용하여 분석하고 Turkey test를 이용하여 사후 검증하고 자료가 정규분포를 하지 않는 경우에는 Friedman Repeated Measures ANOVA on Ranks를 시행하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하고 통계처리 program으로는 Jandel SigmaStat (version 2.0, Jandel Corporation, USA)를 사용하였다.

결 과

혈청 bupivacaine 농도

각 단계별 측정된 혈청 bupivacaine의 농도는 Fig. 2과 같으며, 최고치는 $11.4 \pm 2.83 \mu\text{g/ml}$ 로 측정되었다.

혈액학적 변화

심박수와 심박출량은 1/2 CO 시점에서부터 20분까지 대조치에 비해 유의한 감소를 보였다. 중심정맥압은 1/2 CO 시점에서부터 5분까지만 대조치에 유의한 차이를 보였으며 10분부터는 대조치로 회복되었다. 전신 평균 동맥압과 폐모세혈관 췌기압은 1/2 CO 시점에서부터 40분 후까지도 대조치에 비해 유의하게 차이를 보이며 회복이 이루어지지 않았다. 폐동맥압과 전신혈관저항, 폐혈관 저항은 대조치에 비해 전 구간에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

심전도 변화

각 단계에서 나타나는 심전도의 대표적인 모양을 Fig. 3에 나열하였다.

QRS duration은 기준치에 비해 bupivacaine투여 중

Table 1. The Changes of Cardiovascular Hemodynamics

	Baseline	1/2 CO	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	40 min
HR (BPM)	155 ± 15	93 ± 11*	90 ± 11*	96 ± 21*	103 ± 148*	108 ± 18*	121 ± 25	122 ± 26	122 ± 28
MAP (mmHg)	133 ± 19	67 ± 1*	72 ± 14*	78 ± 12*	92 ± 16*	98 ± 17*	102 ± 17*	104 ± 18	106 ± 19*
PAP (mmHg)	17.6 ± 2.1	21.2 ± 2.1	20.6 ± 2.5	20.7 ± 2.3	19.4 ± 2.5	18.6 ± 2.9	18.1 ± 2.2	17.6 ± 2.4	18.1 ± 2.1
PCWP (mmHg)	10.3 ± 3.4	18.4 ± 2.2*	17.3 ± 2.1*	16.3 ± 2.8*	15.8 ± 3.2*	14.6 ± 2.9*	14.1 ± 3.1*	13.7 ± 3.2*	13.4 ± 3.6*
CVP (mmHg)	7.4 ± 1.7	11.8 ± 2.3*	11.6 ± 2.7*	10.9 ± 2.1	9.7 ± 2.7	8.9 ± 1.9	8.7 ± 1.6	8.4 ± 1.6	8.4 ± 2.0
CO (l/min)	3.3 ± 0.9	1.3 ± 0.3*	1.4 ± 0.4*	1.6 ± 0.5*	1.8 ± 0.6*	2.0 ± 0.7*	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.8
SVR (dynes · sec/cm ⁵)	3351 ± 1327	3363 ± 217	3436 ± 502	3486 ± 665	3838 ± 954	3802 ± 1139	3701 ± 1081	3686 ± 1023	3824 ± 1357
PVR (dynes · sec/cm ⁵)	188 ± 78	177 ± 118	179 ± 64	221 ± 99	172 ± 71	170 ± 68	157 ± 84	143 ± 87	188 ± 106

Values are mean ± SD. HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, PAP: mean pulmonary arterial pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, CVP: central venous pressure, CO: cardiac output, SVR: systemic vascular resistance, PVR: pulmonary vascular resistance. *: P < 0.05 compared to the baseline.

Fig. 2. Mean (± SD) change in serum concentration of bupivacaine.

지 후 30분까지 유의하게 넓은 수치를 보이다가 40분에서 유의한 차이를 보이지 않았다. T파의 duration과 PR interval, 교정 QT interval은 기준치에 비해 1/2 CO를 보이는 시점에서 유의하게 증가되었으며 이후 약제 투여를 중단한지 20분까지 유의한 증가치를 보였으나 이후에는 대조치와 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Fig. 3. Tracings of ECG at baseline, point of bupivacaine cardiac toxicity(1/2CO) and during recovery from toxicity.

Table 2. The Changes of ECG

	Baseline	1/2 CO	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	40 min
QRS duration (sec)	0.06 ± 0.01	0.12 ± 0.01*	0.11 ± 0.02*	0.10 ± 0.01*	0.09 ± 0.01*	0.08 ± 0.00*	0.08 ± 0.01*	0.08 ± 0.01*	0.07 ± 0.01
T wave (sec)	2.12 ± 1.41	4.87 ± 3.08*	4.32 ± 2.48*	3.92 ± 1.69*	3.96 ± 1.78*	3.22 ± 1.45*	3.16 ± 1.66	2.60 ± 1.15	2.57 ± 1.33
PR interval (sec)	0.09 ± 0.01	0.18 ± 0.06*	0.15 ± 0.03*	0.18 ± 0.06*	0.17 ± 0.07*	0.15 ± 0.06*	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.11 ± 0.01
QTc interval (sec)	0.21 ± 0.02	0.30 ± 0.03*	0.28 ± 0.02*	0.29 ± 0.05*	0.28 ± 0.05*	0.28 ± 0.08*	0.23 ± 0.01	0.24 ± 0.03	0.24 ± 0.02

Values are means ± SD. *: P < 0.05 compared to baseline.

Table 3. The Changes of Arterial and Mixed Venous Blood Gas

	Baseline	1/2 CO	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	40 min
EtCO ₂ (mmHg)	37.3 ± 3.8	24.9 ± 4.2*	26.0 ± 4.4*	27.6 ± 5.2*	29.0 ± 4.0*	31.3 ± 3.7	31.6 ± 3.9	32.9 ± 3.7	33.9 ± 3.7
Arterial blood									
pH	7.38 ± 0.03	7.44 ± 0.04	7.43 ± 0.05	7.41 ± 0.05	7.41 ± 0.05	7.042 ± 0.06	7.42 ± 0.04	7.42 ± 0.04	7.41 ± 0.03
PaCO ₂ (mmHg)	41.4 ± 4.5	43.3 ± 3.54	44.8 ± 2.9	46.2 ± 3.5	47.2 ± 3.7	49.0 ± 3.6	47.1 ± 3.8	44.8 ± 4.2	43.9 ± 2.5
PaO ₂ (mmHg)	532 ± 68	539 ± 82	546 ± 84	515 ± 93	502 ± 90	473 ± 74	511 ± 66	487 ± 78	505 ± 70
SaO ₂ (%)	99.9 ± 0.03	99.9 ± 0.07	99.9 ± 0.04	99.9 ± 0.04	99.8 ± 0.09	99.9 ± 0.03	99.9 ± 0.03	99.9 ± 0.03	99.9 ± 0.07
Mixed venous blood									
P _v O ₂ (mmHg)	59.7 ± 3.7	36.9 ± 3.3*	36.4 ± 3.7*	37.8 ± 4.6*	40.9 ± 4.0*	44.7 ± 4.8*	47.5 ± 7.0*	48.2 ± 6.2*	48.5 ± 6.9*
S _v O ₂ (%)	88.5 ± 1.4	65.9 ± 4.5*	64.4 ± 8.5*	66.4 ± 10.4*	71.7 ± 7.1*	75.9 ± 6.3	78.5 ± 6.6	79.4 ± 6.5	79.7 ± 7.7

Values are mean ± SD. *: P < 0.05 compared to the baseline.

Table 4. The Changes of Serum Electrolytes

	Baseline	1/2 CO	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	40 min
Na ⁺ (mEq/L)	139.7 ± 2.1	140.1 ± 2.6	140.0 ± 1.5	140.4 ± 1.5	140.7 ± 1.6	140.9 ± 1.7	141.2 ± 1.6	141.3 ± 1.6	141 ± 2.0
K ⁺ (mEq/L)	4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.7	4.3 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.2 ± 0.7	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5
Ca ²⁺ (mEq/L)	1.09 ± 1.8	0.98 ± 0.12	0.99 ± 0.12	1.00 ± 0.16	0.98 ± 0.07	0.97 ± 0.07	1.04 ± 0.07	1.0 ± 0.10	0.97 ± 0.15

Values are mean ± SD.

동·정맥혈 혈액 가스 분석 및 호기말 이산화탄소 분압

동맥혈의 pH, 이산화탄소 분압, 산소 분압, 산소포화도는 모든 시간대에서 대조치와 유의한 차이를 보이지 않았다. 혼합 정맥혈의 산소 분압은 대조치에 비해 1/2 CO 시점부터 40분 후까지 유의하게 낮았으나, 산소포화도는 20분 후부터는 대조치와 유의한 차이를 보이지 않았다. 호기말 이산화탄소 분압도 1/2 CO 시점부터 20분 경과 후에는 대조치와 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

혈청 전해질 수치의 변화

혈청 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 의 농도는 전 구간에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

본 연구에서 심박출량이 50% 이하로 감소하였을 시점(1/2 CO)에서 측정된 bupivacaine의 혈중 농도는 $11.4 \pm 2.83 \mu\text{g/ml}$ 이었으며, 이 때의 혈액학적 변화는 심박수, 심박출량, 평균 동맥압의 유의한 감소와 중심 정맥압, 폐모세혈관 폐기압의 유의한 증가를 보였다. 전신 및 폐혈관 저항의 변화는 관찰되지 않았으며, 혼합 정맥혈의 산소 분압과 산소포화도의 유의한 감소를 나타내었다. 심전도상에서 QRS와 T 파의 duration, PR과 QTc interval 모두 유의하게 연장되었다. 이후 회복되는 과정을 살펴보면 대부분의 변수들은 1/2 CO 시점부터 25분 후에 대조치와 유의한 차이를 보이고 있지 않았으나, 심전도상의 QRS duration은 40분 후 대조치와 유의한 차이를 보이지 않게 되었다. 혈액학적 수치중 평균 동맥압, 폐모세혈관 폐기압, 혼합 정맥혈의 산소 분압은 투여 중단 40분 후에도 회복되지 않았다. Bupivacaine으로 인한 심독성 발생 후에 bretylium과 lidocaine의 치료 효과를 비교한 Kasten과 Martin의⁷⁾ 논문을 살펴보면 bupivacaine 4 mg/kg를 일시 정주한 후 0.2 mg/kg/min을 지속 정주하여 혈중 농도를 $7.1 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ 로 유지하면서 관찰한 결과 심박출량, 일회 심박출량, 심박수, 평균 동맥압 등은 의미있는 감소를 보였으며, 전신 혈관 저항 및 폐혈관 저항, 폐모세혈관 폐기압은 유의한 증가를 보였다고 한다. 이때 심박출

량은 bupivacaine을 투여하기전 보다 투여한 후에 50% 정도 감소를 보였다. 다른 혈액학적 변수와 심전도의 변화는 본 연구 결과와 동일한 양상을 보였으나 전신 혈관 저항과 폐혈관 저항은 본 실험에서는 유의한 변화를 보이지 않았다. 이들 혈액학적 수치들은 bretylium 정주에 의해서는 교정되나 lidocaine 정주는 효과가 없거나 오히려 악화시킨다고 하였다. 또한 bupivacaine은 심실 빈맥의 역치를 낮추고, QT interval을 증가시켜 여러 가지 형태의 심실 빈맥을 일으키는데 bretylium의 정주는 이 역치를 증가시켜 주지만, lidocaine은 효과가 없거나 오히려 이 역치를 낮춘다고 보고하였다.

Bupivacaine의 사용으로 인하여 발생하는 심장 독성의 기전 및 치료법에 관하여 많은 연구가 진행되고 이에 관한 논문들이 꾸준히 보고되고 있으나 아직 명확히 밝혀진 바 없으며,⁸⁾ 그 결과 또한 일치를 보이고 있지 않다. 예를 들면 동물들을 대상으로 한 실험에서 epinephrine/atropine, norepinephrine, amrinone, bretylium 등이 bupivacaine 정주 후 발생한 심장의 독성 치료에 효과적이었다는 논문들도 있고,⁵⁻¹⁰⁾ magnesium sulfate를 bupivacaine 지속 정주 15분 전부터 투여하였더니 투여하지 않은 경우보다 항부정맥 효과가 있었다고 보고한 논문도 있으나,¹³⁾ 이들 약제를 이용한 치료가 별 도움이 되지 않았다고 발표한 논문들도 많이 있다.^{11,12)} 또한 같은 약제라도 각각의 연구에서 사용한 실험 동물에 따라 치료 반응이 상반되는 결과를 보이는가 하면, 장시간 작용을 갖는 bupivacaine이나 etidocaine으로 인한 심정지는 소생법이 별 효과가 없다는 보고도 있다.⁴⁾ 그리하여 본 연구는 bupivacaine으로 인한 심독성의 치료법의 연구와 임상에서 환자의 경과를 예측하는데 도움을 주고자 심독성 발생시의 혈액학 및 심전도 변화와 회복되는 과정 및 양상에 관하여 자세히 관찰해 보고자 하였다.

국소마취제의 대부분의 독성 반응은 혈액내 농도의 급격한 증가와 관련되며, 많은 양이 혈관이나 지주막하에 주사되어 발생한다. 따라서 bupivacaine은 혈관 내로 직접 정주하여 사용하는 약제는 아니지만, 중추신경계와 심장에 미치는 영향을 연구하기 위해서는 혈관 내로 직접 정주하는 방법을 사용하여 심독성을 유발하였다. Bupivacaine은 혈중 농도가 증가하면 전기 전도의 억제와 심실 리듬의 교란을 일

으키고, 심근 수축력을 저하시키는데, 저산소혈증이나 산혈증, 고칼륨혈증 등이 있으면 이들 심독성 반응이 악화된다고 한다.¹⁴⁾ 임상에서 국소 마취제로 인한 독성 반응 발생 시 이들 악화 인자들은 신속한 발견과 적절한 처치로 교정 가능하므로 본 연구에서는 이들 인자들의 영향을 배제하고자 기관내 삽관과 100% 산소를 투여하였으며, 동맥혈 가스 분석과 전해질 검사를 각 단계마다 시행하여 산-염기 및 전해질 상태를 대조치와 유의한 차이가 발생하지 않도록 조절하였다.

모든 심근세포는 전기적 활성도를 가지며 이는 각 세포막 안팎의 이온 농도차에 의해서 이루어진다. 세포 내 칼륨농도는 세포 밖 농도보다 30배나 높으며 세포 밖으로 확산되어 나가면서 완전한 재분극 상태에서 세포막에 -90 mV의 전압차를 형성한다. 세포 밖 나트륨 농도는 세포 안보다 15배 높으며 세포 안으로 빠른 유입이 일어나면서 빠른 탈분극 과정이 일어난다. 그러나 세포가 -55 mV 이하로 탈분극되면 세포막은 더 이상 작동하지 않게 되고 느린 탈분극 과정이 일어나며 이때는 칼슘이온이 주로 작용한다. 심근 세포의 활성은 동방 결절에서 칼슘 의존적 탈분극에서 시작되어 방실 결절로 전달되며 여기에서의 전도는 칼슘 의존적 탈분극 과정이 주로 관여한다.¹⁵⁾ 다른 국소 마취제처럼 bupivacaine도 심장의 전기적 활성에 직접적인 영향을 미치는데, bupivacaine에 의한 심기능 장애는 일차적으로 심장 전도계의 억제에 있다고 하며,^{14,16)} 이 심장 전도계의 억제는 나트륨 통로를 차단함으로써 발생한다고 한다.¹⁷⁾ 나트륨 통로의 차단으로 활동전압에서 upstroke의 최대속도가 감소하게 되고,¹⁷⁾ 심전도상의 PR interval이 길어지고 QRS duration이 넓어지는 것으로 나타난다고 한다.^{14,18)} Rosen 등은⁶⁾ bupivacaine으로 인한 심독성 시 심전도의 QRS duration이 넓어지는 것이 특징적이라고 하였다. Bupivacaine이 심장의 탈분극과 재분극을 교란시켜 심전도 상에서의 PR과 QT interval의 연장을 유발하고, QRS duration을 넓히며 심박동수의 감소를 일으킨다고 보고한 논문들과^{19,20)} 비교해 볼 때 본 실험의 결과도 심독성 발생 시 나타나는 심전도 및 혈액학적 변화의 양상이 유사함을 알 수 있다. 본 실험에서 bupivacaine 정주 후 심독성이 발생하였다고 정의한 지점인 심박출량이 50% 정도 감소하였을 시점을 살펴보면 PR interval이 연

장되고, QRS duration이 넓어졌으며, QT interval이 길어졌다. 또한 T파의 duration도 유의하게 넓어지고, 서맥이 발생하였다.

Bupivacaine은 여러 종류의 이온 통로에 영향을 미치는 것으로 보여지는데 Eledjam 등은¹⁹⁾ bupivacaine의 혈중 농도를 달리하면서 마취된 개에서 전기 생리적 효과를 연구했는데 혈중 농도가 1.5µg/ml 이하에서 infranodal conduction time이 억제되고 QRS complex의 duration이 넓어졌는데, 이는 fast inward current INa의 방해에 의해서 발생한다고 해석하였으며, nodal activity가 억제되는 것은 bupivacaine의 칼슘 통로에 대한 영향 때문이라고 주장하였다. 이보다 앞서 deJong 등도²¹⁾ bupivacaine이 칼슘 통로에 영향을 준다는 논문을 발표하였다. Kotelko 등은¹⁴⁾ 양에서 0.75% bupivacaine 2.1 mg/kg을 정주 하여 경련을 유발한 후 혈중 농도를 경련하는 동안, 이후 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30분에 측정하였는데 혈중 농도가 가장 높을 때 11µg/ml로 측정되었고, 이때 빈맥, 여러 형태의 심실성 부정맥, 방실 전도 장애 등의 부정맥과 함께 QRS duration이 넓어지고, ST-T 파의 변화 등이 나타나는 것을 관찰하였으며, 정주 후 3-5분내에 혈중농도는 3µg/ml 이하로 급속히 감소되었고, 대부분에서 8-10분내에 정상 동성 리듬으로 회복되었다고 보고하였다. 본 실험에서 사용한 bupivacaine의 농도와 양, 실험 동물은 다르지만 심독성 발생시 혈중 농도가 $11.4 \pm 2.83 \mu\text{g/ml}$ 로 유사한 혈중농도를 나타내고 있으며, 심전도 상 각 성분의 변화도 동일한 양상을 보이고 있다. 상기 논문에서는 3-5분내에 혈중농도가 3µg/ml 이하로 급속히 감소되었다고 하였으나 본 실험에서는 심박출량이 50% 이하로 감소한 시점에서 bupivacaine의 지속정주를 중단하였는데 중단 5분 후 측정된 혈중농도는 $7.43 \pm 1.84 \mu\text{g/ml}$ 로 평균 34.8%의 급격한 감소를 보였으나 이후는 서서히 감소하였다. QRS duration을 제외한 심전도의 측정치 및 심박수가 대조치와 유의한 차이를 보이지 않는 시점인 25분 후에는 $4.69 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$ 로, QRS 폭이 대조치로 회복된 시점인 40분 후에는 $3.75 \pm 0.93 \mu\text{g/ml}$ 로 측정되었다. 상기 결과로 미루어 볼 때 저산소증, 산혈증, 고칼륨혈증 등이 존재하지 않는 경우 bupivacaine 혈중 농도가 5µg/ml 이하로 감소하여야 PR, QTc interval이 대조치로 회복되며, 가장 늦게 회복되는

것으로 나타난 QRS duration은 4 μ g/ml 미만으로 저하되어야 대조치로 회복될 것으로 예상할 수 있었다. 혈액학적 변수 중에서는 심박출량과 심박수가 평균 동맥압과 폐모세혈관 췌기압보다 빨리 회복됨을 알 수 있었다. 회복되는 시간이 상기 논문과 본 실험 결과 사이에 두 배 정도 차이가 나는데 이는 실험동물의 종류, 정주시간이나 방법의 차이 등이 원인으로 생각되며, 각 논문에서의 보고하는 회복 시간을 임상에서 적용할 수는 없겠으나, 변화되는 양상을 관찰하면서 회복되는 양상과 시간을 예측하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

Avery 등은²²⁾ 혈중 칼륨 농도가 정상 범위인 대조군보다 고칼륨혈증이 있는 개에서 bupivacaine 혈중 농도가 더 낮은 상태에서 심전도 상 PR과 QT interval, QRS duration의 증가와 심박출량과 혈압의 감소를 나타남을 관찰하여 고칼륨혈증이 bupivacaine의 심독성을 악화시킨다고 하였다. Komai와 Rusy도²³⁾ 쥐의 심장모델을 이용한 실험을 통해서 고칼륨혈증이 bupivacaine의 negative chronotropic 효과를 증가시키는 인자중의 하나임을 입증하였다. 혈중 칼륨 농도의 증가는 안정막 전압을 감소시키고 이것은 순응 과정에 의해 Na⁺의 세포 내로의 이동 속도를 떨어뜨려 활동 전압의 upstroke 속도를 감소시키고, 그 결과 심실내에서 활동 전압의 전도 속도가 떨어지게 되고 QRS duration이 넓어지게 된다고 하였다. 칼륨의 이러한 작용으로 인해 bupivacaine의 심장 독성 작용을 상승시키는 역할을 한다고 설명하고 있다. Bupivacaine을 포함한 여러 국소 마취제의 중추 신경계와 심혈 관계의 독성 반응과 혈청 전해질 농도와의 상관 관계에 대한 연구도 매우 유용할 것이라고 생각한다.

결론적으로 마취된 개에서 bupivacaine 정주로 심독성을 유도하여 심박출량이 50% 이하로 감소했을 때 심박수, 평균 동맥압, 혼합정맥혈의 산소분압 등은 유의한 감소를 보였으며, 심전도의 QRS, T파의 duration과 PR, QTc interval은 유의한 증가를 보였다. 심독성으로 회복되는 양상은 bupivacaine의 혈중 농도는 투여 중단 5분 후 가장 급속히 감소하였으며 이후는 서서히 감소하였다. 심전도상 PR, QTc interval, T파의 duration이 먼저 대조치로 회복된 후 QRS duration의 회복이 이루어졌고, 혈액학적 변수 중 심박출량과 심박수가 PR, QTc interval과 같은 시기에 대조치로 회복되었으며, 평균 동맥압과 폐모세혈관 췌기압이 회복

이 가장 늦게 이루어지고 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 대한마취과학회 교과서 편찬위원회: 마취과학. 제 3판. 서울. 여문각 1994, pp 179-91.
2. Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997, pp 201-15.
3. Tucker GT, Mather LE : Clinical pharmacokinetics of local anesthetics. Clin Pharmacokinet 1979; 4: 241-78.
4. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51: 285-6.
5. Chadwick HS: Toxicity and resuscitation in lidocaine or bupivacaine-infused cats. Anesthesiology 1985; 63: 385-90.
6. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM, Foutz SE, Levinson G, Koike M: Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. Anesth Analg 1985; 64: 1089-96.
7. Kasten GW, Martin ST: Bupivacaine cardiovascular toxicity: Comparison of treatment with bretylium and lidocaine. Anesth Analg 1985; 64: 911-6.
8. Kasten GW, Martin ST: Successful cardiovascular resuscitation after massive intravenous bupivacaine overdosage in anesthetized dogs. Anesth Analg 1985; 64: 491-7.
9. 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.
10. Mallampati SR, Liu PL, Knapp RM: Convulsion and ventricular tachycardia from bupivacaine with epinephrine: Successful resuscitation. Anesth Analg 1984; 63: 856-9.
11. Wu SJ, Bercher NG, Safer P: Epinephrine reverses bupivacaine-induced cardiac arrest in rats. Anesthesiology 1990; 73: A303.
12. Feldman HS, Arther GR, Pitkanen M, Hurley R, Doucette AM, 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.
13. Solomon D, Bunegin L, Albin M: The effect of magnesium sulfate administration on cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine in dogs. Anesthesiology 1990; 72: 341-346.

14. Kotelko AM, Shnider SM, Daily PA, Brizgys RV, Levinson G, Shapiro WA, et al: Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 1984; 60: 10-8.
 15. Morgan GE, Mikhail MS: *Clinical anesthesiology*. 1st ed. California, Appleton & Lange. 1992, pp 285-9.
 16. Moller RM, Convino BG: Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990; 72: 322-9.
 17. Walton MK, Fozzard HA: Experimental study of the conducted action potential in cardiac Purkinje strands. *Biophys J* 1983; 44: 147-52.
 18. Clarkson CW, Hondeghem LM: Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction. Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396-405.
 19. Eledjam JJ, Coussaye JE, Brugada J, Masse C, Desh G, D'Athis F, et al: Cardiac electrophysiological effects of bupivacaine in the anesthetized dog: Relation with plasma concentration. *Arch Int Pharmacodyn* 1988; 295: 147-56.
 20. Lynch C: Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine and lidocaine. *Anesth Analg* 1986; 65: 551-9.
 21. deJong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA: Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of local anesthetics. *Anesth Analg* 1982; 61: 3-9.
 22. Avery P, Redon D, Schaenzer G, Rusy G: The influence of serum potassium on the cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* 1984; 61: 134-8.
 23. Komai H, Rusy BF: Effects of bupivacaine and lidocaine on AV conduction in the isolated rat heart: Modification by hyperkalemia. *Anesthesiology* 1981; 55: 281-5.
-