흰쥐 횡격막신경근 표본에서 Nimodipine이 비탈분극성 근이완제의 용량반응곡선에 미치는 영향

엔제림성형외과, *이화여자대학교 의과대학 마취통증의학교실

조인해 · 김윤진* · 백희정* · 김종학*

Effects of Nimodipine on Dose-Response Curves of Vecuronium, Rocuronium, and Atracurium Using Phrenic Nerve-Diaphragm Preparations of Rats

In Hea Cho, M.D., Yun Jin Kim, M.D.*, Hee Jung Baik, M.D.*, and Jong Hak Kim, M.D.*

Njelim Plastic Surgery; *Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Background: Interactions between nimodipine, a calcium channel blocker, used perioperatively for the treatment of subarachnoid hemorrhage, and vecuronium, rocuronium, and atracurium were studied with phrenic nerve-hemidiaphragm preparations of rats.

Methods: Male 200-300 g Sprague-Dawley rats were randomly allocated into four groups (control, NMD₅, NMD₅₀ and NMD₅₀₀ group, n = 10, respectively) according to the nimodipine concentration, and three groups (control, NMD_{2D} and NMD_{7D}, n = 10, respectively) according to the pretreatment duration. A square wave 0.1 Hz supramaximal stimuli was applied to the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation and the twitch height response was recorded with mechanomyography. The dose-response curves were measured, and ED₅, ED₅₀, ED₉₀, and ED₉₅ of each vecuronium, rocuronium, and atracurium in different concentrations of nimodipine of 5, 50, and 500 ng/ml and rocuronium in pretreatment with nimodipine 2.5 mg/kg/d for 2 and 7 days were calculated using an inhibitory sigmoid E_{max} model.

Results: The dose-response curves of rocuronium and atracurium were significantly shifted to the left in NMD₅₀₀ group, and significantly shifted to the right in NMD_{7D} group (P < 0.05). In NMD₅₀₀ group, ED₅₀, ED₉₀, and ED₉₅ of rocuronium and atracurium were significantly reduced, and those of rocuronium in NMD_{7D} group were significantly increased compared with the control group (P < 0.05).

Conclusions: Nimodipine 500 ng/ml in the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of rat increased sensitivity to rocuronium and atracurium, and the dose-response curve was significantly shifted to the left, but following pretreatment for 7 days, nimodipine decreased the potency of rocuronium, and the dose-response curve was significantly shifted to the right. (Korean J Anesthesiol 2006; 50: 572~8)

Key Words: atracurium, dose-response curve, nimodipine, rocuronium, vecuronium.

서 론

칼슘통로차단제 중 nimodipine은 지방친화성이 강해 혈액 뇌장벽을 잘 통과하여 뇌동맥의 혈관확장효과가 강한 약제이다. 따라서 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage, SAH)의 주요 합병증인 뇌혈관경련에 의한 심한 신경학적 손상을

예방하기 위하여 수술기 동안 효과적으로 사용되고 있으나 정확한 기전은 알려져 있지 않다.^{1,2)}

수술 환자들은 수술 전부터 최소한 한 가지 이상의 약물 치료를 받으므로 근이완제와 같이 약리 작용이 복잡한 약물과의 상호작용을 이해하는 것이 중요하다.

칼슘통로차단제가 신경근차단에 미치는 영향에 대한 여러 동물실험과³⁻⁶⁾ 임상실험에서^{7,8)} 칼슘통로차단제의 신경근 효과와 약물들의 역가가 종(species)마다 다양하여⁴⁾ 기전이나 작용 부위가 확실히 규명되지 못하고 있다. 또한 대부분의 연구가 verapamil이나 nifedipine과 같은 칼슘통로차단제와 근이완제의 상호작용에 관한 연구이며, nimodipine과 비탈분극성 근이완제와의 상호작용에 대한 연구는 드물다.

근이완제는 전신마취 시 기관내삽관을 용이하게 하고 수

논문접수일 : 2006년 2월 2일

책임저자 : 김종학, 서울 중로구 중로 6가 70

이화여자대학교 동대문병원 마취통증의학과

우편번호: 110-783

Tel: 02-760-5089, Fax: 02-745-3880

E-mail: kjhanes@ewha.ac.kr

박사학위 논문임.

술 중 수술시야 개선과 조절호흡을 위한 근이완 목적으로 사용하게 된다. 많은 약제들이 근이완제와 상호작용을 일으켜 근이완 작용이 길항되거나 또는 강화되어 원치 않는 상황이 나타날 수도 있다. 수술 후 호흡 회복이 지연되어 중환자실에서 조절호흡을 받기도 하고 근이완제현(recurarization)이 발생할 수도 있기 때문에 근이완제의 작용 변화를 예견하여 미리 대처하는 것은 환자 관리에서 중요하며 효과적으로 합병증과 부작용을 예방할 수 있을 것으로 기대된다.⁹⁾

이에 저자들은 흰쥐의 횡격막신경근 표본을 이용하여 선택적 칼슘통로차단제인 nimodipine의 투여 용량과 기간이 비탈분극성 근이완제인 vecuronium, rocuronium과 atracurium의 용량반응곡선과 유효 용량(effective dose, ED)에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원 동물실험 윤리위원회의 승인 후 실시되었으며, 체중이 200-300 g인 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rat)를 대상으로 하여 복강 내로 2.5% thiopental sodium 40 mg/kg을 주사하여 마취시킨 후, 앞쪽 흉복부를 절개하고 횡격막신경근(phrenic nerve-hemidiaphragm) 표본 150개를 채취하여 신경자극을 위한 전극이 부착된 실험조 내의 고정 장치에 표본의 늑골 부위(costal margin)를 고정하고 횡격막신경은 전극에 고정하였다. 표본의 건측 부위(tendinous portion)에 고리(hook)를 이용하여 역변환기(force displacement transducer, Grass FT03, Grass Inc., USA)에 연결하고 2 g의 전부하를 가하였다. 실험 기간 동안 100 ml의 Krebs 용액(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 mM)이 담겨있는 이중벽 실험조 내에 고정하고 실험조 내의 pH를 7.4로 유지하기 위하여 5% CO₂와 O₂로 기포화시켰고 온도는 수조(water bath)를 이용하여 32°C로 유지시켰다.

횡격막신경을 고정시킨 후 신경자극기(Grass S88, Grass Inc., USA)와 isolation unit (SIU 5B, Grass Inc., USA)를 통해 0.2 msec의 사각파장(square wave), 0.1 Hz의 최극대자극(supramaximal stimuli)의 단순 연속 자극을 횡격막신경에 가하여 나타나는 횡격막근육의 연속 반응을 역변환기를 통해 PowerLab system (ADInstruments Pty Ltd, Australia)으로 기록하였다. 근이완의 효과는 약물투여 전 연속 높이(대조치)에 대한 억제 정도를 백분율로 나타내었다.

단순 연속 반응이 한 시간 이상 안정된 후, 무작위로 각각의 비탈분극성 근이완제마다 대조군(control 군, n = 10)과 100 ml 실험조 내 nimodipine (Nimodipine[®], 삼진제약, 한국) 5 ng/ml (NMD₅ 군, n = 10), 50 ng/ml (NMD₅₀ 군, n = 10),

500 ng/ml (NMD₅₀₀ 군, n = 10)를 투여하는 4개의 군으로 나누었다. 각 군별로 nimodipine 투여와 동시에, vecuronium (Norcuron[®], 오가논, 한국) 0.5µg/ml, rocuronium (Esmeron[®], 오가논, 한국) 1.0µg/ml, 그리고 atracurium (Atra[®], 하나제약, 한국) 1.0µg/ml를 각각 100 ml 실험조 내 Krebs 용액에 초회 투여하고 이후 근연축 반응 3-5개가 같은 크기로 나타나면 vecuronium 0.25µg/ml, rocuronium 0.5µg/ml, 그리고 atracurium 0.5µg/ml씩 추가 용량을 누적 투여하여 연속 높이의 변화를 각각 관찰하였다.

각 용량에 따른 연속 높이의 평균치를 구한 후 Sigma-Plot[®] version. 8.0 (SPSS Inc., USA)을 이용하여 S자형 E_{max} 모델에 의한 용량반응곡선을 구하였고, 이로부터 연속 반응을 5%, 50%, 90% 및 95% 억제하는 유효 용량(ED₅, ED₅₀, ED₉₀ 및 ED₉₅)을 구하였다.

Nimodipine의 전처치 기간에 따라 무작위로 대조군(control 군, n = 10), 2일(NMD_{2D} 군, n = 10) 및 7일(NMD_{7D} 군, n = 10)간 투여하는 3개의 군으로 분류하였다. 실험군은 매일 동일한 시간에 nimodipine 2.5 mg/kg/d를 하루에 한번 복강 내로 투여하고, 대조군은 같은 방법으로 동량의 생리식염수를 2일간 투여하였다. 횡격막신경근 표본을 24시간 후 절제하여 rocuronium 1.0µg/ml를 100 ml Krebs 용액에 투여하고 0.5µg/ml의 추가 용량을 누적 투여하여 연속 높이의 변화를 관찰하였다. 또한 앞선 방법과 동일한 방법으로 용량반응곡선을 구하고, 이로부터 ED₅, ED₅₀, ED₉₀ 및 ED₉₅를 구하였다.

본 연구에서 얻어진 결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 대조군 및 실험군에서 투여한 vecuronium, rocuronium, 그리고 atracurium 각각의 유효 용량과, nimodipine 전처치 기간에 따른 rocuronium의 유효 용량의 변화를 SPSS version 11.0 (SPSS Inc., USA)를 이용하여 Kruskal-Wallis test로 분석하였고, 다중비교는 Tukey 방법을 사용하였으며 P < 0.05 일 때 통계적으로 의미 있다고 판정하였다.

결 과

Vecuronium, rocuronium, 그리고 atracurium의 ED₅₀과 ED₉₅는 각각 82.7µg/dl 및 187.2µg/dl, 193.1µg/dl 및 485.2µg/dl와 379.5µg/dl 및 801.4µg/dl로 역가는 vecuronium, rocuronium, 그리고 atracurium의 순이었다(Fig. 1).

Nimodipine의 투여량이 증가함에 따라 nimodipine 50 ng/ml 군에서는 vecuronium을 제외한 rocuronium과 atracurium의 용량반응곡선이 좌측으로 이동하는 경향을 보여주었으나 통계적 유의성은 보이지 않았고, nimodipine 500 ng/ml 군에서는 통계적으로 유의하게 좌측으로 이동하였다(Fig. 2, 3, 4).

Nimodipine 500 ng/ml 투여 군의 용량반응곡선을 비교하였

Fig. 1. Dose-response curves of vecuronium, rocuronium, and atracurium in isolated phrenic nerve-hemidiaphragms of rats. Each point presents mean $\pm$ SD.

Fig. 2. Dose-response curves of vecuronium with different concentrations of nimodipine. Each point presents mean $\pm$ SD. NMD₅, NMD₅₀, and NMD₅₀₀: 5, 50, and 500 ng/ml of nimodipine in Krebs solution. *: $P < 0.05$ compared with the control group.

을 때 ED₅, ED₅₀, ED₉₀ 및 ED₉₅는 대조군보다 vecuronium에서 각각 18, 19, 22 및 27%, rocuronium에서 각각 20, 20, 37 및 34%, 그리고 atracurium에서 각각 23, 28, 47 및 43%가 감소하였고, rocuronium (ED₅₀: 154.4 μ g/dl, ED₉₅: 321.7 μ g/dl)과 atracurium (ED₅₀: 276.6 μ g/dl, ED₉₅: 458.7 μ g/dl)의 유효 용량은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$).

Nimodipine 전처치 기간에 따른 rocuronium의 용량반응곡선을 분석하면 NMD₂₀ 군은 대조군과 차이는 없었으나 NMD₇₀ 군은 대조군과 비교하여 유의하게 우측으로 이동하

Fig. 3. Dose-response curves of rocuronium with different concentrations of nimodipine. Each point presents mean $\pm$ SD. Nimodipine 500 ng/ml treatment group (NMD₅₀₀ group) is significantly reduced ED₅, ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅ of rocuronium, and resulted in left-shifting of dose response curve. NMD₅, NMD₅₀, and NMD₅₀₀: 5, 50, and 500 ng/ml of nimodipine in Krebs solution. *: $P < 0.05$ compared with the control group, †: $P < 0.05$ compared with the NMD₅ group.

Fig. 4. Dose-response curves of atracurium with different concentrations of nimodipine. Each point presents mean $\pm$ SD. Nimodipine 500 ng/ml treatment group (NMD₅₀₀ group) is significantly reduced ED₅, ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅ of atracurium, and resulted in left-shifting of dose response curve. NMD₅, NMD₅₀, and NMD₅₀₀: 5, 50, and 500 ng/ml of nimodipine in Krebs solution. *: $P < 0.05$ compared with the control group, †: $P < 0.05$ compared with the NMD₅ group.

였고($P < 0.05$, Fig. 5), NMD₇₀ 군의 ED₅₀ 및 ED₉₅는 263.7 μ g/dl 및 407.7 μ g/dl로 대조군의 ED₅₀ 및 ED₉₅인 176.3 μ g/dl 및 324.4 μ g/dl와 비교하여 통계적으로 유의하게 50% 및 26% 증가하였다($P < 0.05$).

Fig. 5. Dose-response curves of rocuronium with different durations of nimodipine (2.5 mg/kg/d) pretreatment. Each point presents mean $\pm$ SD. NMD_{7D} group is significantly increased ED₅, ED₅₀, ED₉₀, ED₉₅ of rocuronium, and resulted in right-shifting of dose response curve. NMD_{2D} and NMD_{7D}: pretreatment groups with nimodipine 2.5 mg/kg/d for 2 days and 7 days in Krebs solution. *: $P < 0.05$ compared with the control group, +: $P < 0.05$ compared with the NMD_{2D} group.

고 찰

본 연구 결과 nimodipine의 투여량이 증가함에 따라 nimodipine 50 ng/ml 군에서는 vecuronium을 제외한 rocuronium과 atracurium의 용량반응곡선이 좌측으로 이동하는 경향을 보여주었으나 통계적 유의성은 보이지 않았고, nimodipine 500 ng/ml 군과 같이 고용량의 투여는 통계적으로 유의하게 좌측으로 이동하였으며 유효 용량의 유의한 감소를 보였다. 또한 nimodipine의 투여 기간에 따른 rocuronium과 상호작용의 결과 nimodipine을 7일간 전처치한 군에서 대조군과 비교하여 유효 용량은 유의하게 증가되었다.

칼슘통로차단제는 허혈성 재관류 손상에 대하여 잠재적으로 중요한 세포보호 효과를 제공한다. 그 기전으로는 첫째, 세포 내 칼슘의 유입과 칼슘/칼모둘린(calmodulin) 복합체에 의한 크산틴(xanthine) 탈수소효소의 크산틴 산화효소의 전환을 예방함으로써 산화자유기의 축적을 감소시킨다. 둘째, 허혈 후 역류에 의한 혈관수축을 약화시키고, 셋째, 사구체에서 안지오텐신에 의한 혈관수축을 억제시키며, 넷째, IL-2 (interleukin-2) 수용체를 감소시킴으로써 보호작용을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

임상적으로 4-5가지의 칼슘통로차단제들이 몇몇 특별한 질환의 치료를 위하여 사용되고 있다. 이들은 구조, 전기생리학적 및 약리학적 성질이 서로 다른 약물이지만 세포의 칼슘의 중요한 작용을 공유한다. 칼슘통로차단제의 유용

한 약리효과는 주로 심혈관계이며, 칼슘 의존성인 심근과 평활근에서 선택적이고 slow-channel 효과로 칼슘통로차단제에 민감하게 반응하지만, 횡문근은 근육의 흥분과 수축의 조합이 세포내 칼슘 저장소인 근육세포질세망에서 장시간 동안 재생이 이루어져 지속적인 수축을 유지할 수 있으므로 칼슘통로차단제는 횡문근의 수축에 유의할 만한 영향을 미치지 않는다.^{1,2)}

칼슘통로차단제가 신경근차단에 미치는 영향에 대하여 동물실험과 임상실험 결과는 다양하게 보고되고 있다.^{3-8,11-14)} 칼슘통로차단제들의 신경근 전달 효과가 적은데도 불구하고, 상대적으로 높은 농도의 칼슘통로차단제는 쥐,¹³⁾ 개구리나¹⁴⁾ 병아리의¹⁵⁾ 생체 외(in vitro) 연구와 개의¹⁶⁾ 생체 내(in vivo) 연구에서 근수축력을 억제한다고 보고되었으나 그 기전을 확실히 알 수는 없다. 또한 고양이와³⁾ 토끼의⁶⁾ 생체 내 연구에서는 임상적 치료 농도의 칼슘통로차단제는 신경근차단에 영향이 없다고 하였다. 이러한 상반된 결과들은 칼슘통로차단제가 신경근 접합부의 접합 전, 후 요소(pre, post-synaptic component)에 미치는 상대적 중요성이 종마다 다양하기 때문이다.⁴⁾

Anderson과 Marshall의³⁾ 고양이를 이용한 생체 내 실험에서 칼슘통로차단제는 대조군과 비교하여 vecuronium의 유효 용량을 24% 감소시키며 용량반응곡선을 좌측으로 1.3 정도 이동시켰고 이러한 반응은 McIndewar와 Marshall의¹⁷⁾ 흡입 마취제와 근이완제의 상호작용에서 보인 결과와 유사한 정도였다고 하였다. Kim 등도⁵⁾ 쥐를 이용한 생체 외 연구에서 verapamil과 rocuronium의 상호작용 결과 ED₅₀과 ED₉₅를 각각 35%와 29% 감소시키며 잠재 근이완상태에서 근이완 재현을 일으키는 결과를 관찰할 수 있었다. 또한 Bikhazi 등은⁴⁾ 생체 외 연구에서는 칼슘통로차단제와 근이완제의 상호작용 시 부가효과 이상으로 근이완을 강화시키며 신경근 접합부에서 제거되기가 어렵기 때문에 칼슘통로차단제의 지속적 치료를 받는 경우 세척(washout)되거나 neostigmine의 역전에 의해서만이 부분적으로 회복될 수 있다고 하였다. 또한, 생체 내 연구에서는 칼슘통로차단제는 부가적으로 근이완제의 신경근 효과를 강화시키나 대조군과 유사하게 회복되었다. 따라서 칼슘통로차단제를 단기간 사용한 경우 마취 중 근이완제의 역가(potency)를 증가시키나 잠재근이완 효과나 회복에는 영향이 없는 반면, 장기간 사용한 경우에는 잠재근이완 효과를 역전시키기는 어려울 것이라고 주장하였다.

임상 연구에서는 칼슘통로차단제 중 특히 verapamil과 근이완제의 상호작용에 대한 연구가 대부분이며 신경근 접합부에서 이온통로차단작용,¹⁸⁾ 횡문근에 대한 직접적인 효과와³⁾ 접합 전, 후막 모두에 작용하여 근이완작용을 강화시킨다고¹⁹⁾ 하였다. 하지만 각각의 칼슘통로차단제에 따라 근이

완제와의 상호작용의 결과는 다양하게 보고되고 있다. Loan 등은⁸⁾ verapamil과 같은 칼슘통로차단제는 신경근차단의 효과를 가지며 근이완제의 역전을 어렵게 하지만, nifedipine은 임상에서는 vecuronium과 유의할 만한 상호작용은 없어 보이며 rocuronium과 verapamil 간의 상호작용은 배제하지 못한다고 하였다. 또한 Takasaki 등의²⁰⁾ diltiazem을 이용한 연구에서는 농도 의존적으로 vecuronium의 효과를 연장시킨다고 하였다. 그러나 Bell 등은²¹⁾ 실험연구와 비교하여 임상에서는 훨씬 더 소량의 농도가 사용되기 때문에 칼슘통로차단제와 근이완제의 상호작용은 발견할 수 없다고 하였다.

SAH 후 적절한 수술적 시기에 관하여 SAH 후 0-3일 내 초기 수술이 7-10일 경과 후 수술을 하는 경우와 비교하여 재출혈의 빈도를 줄이고 뇌혈관 수축을 일으키는 물질의 빠른 제거가 가능하기 때문에 선호되고 있다. 하지만 지연 수술을 하는 경우보다 뇌혈관 수축의 위험도가 높고 이로 인한 뇌기능 장애는 영구적인 신경학적 장애 및 사망에까지 이를 수 있어 뇌혈관 수축을 방지하기 위한 집중적인 치료가 필요하다.²²⁾ SAH 후 중요한 합병증인 뇌혈관 수축의 원인으로는 지주막하 공간의 손상된 혈관이나 혈액 파괴로 인한 뇌척수액 내 출혈이 혈관수축인자를 활성화시키는 것으로 여겨지나 확실히 규명되지는 않았다. 따라서 SAH 후 뇌척수액 내 혈관수축인자로 추측되는 칼슘의 세포 내 유입을 막아 뇌혈관 수축을 방지하기 위해 칼슘통로 차단제를 쓰게 되었다.^{1,2)}

Nimodipine은 dihydropyridine 계의 칼슘통로차단제로서 강력하며 선택적으로 뇌혈관을 확장시킨다. 치료적 용량의 평균 혈장농도는 53 ng/ml (12-98 ng/ml)로 반감기는 1-2 h 이고 대개 1시간 내에 최고 혈중농도인 7.0-96.0 ng/ml에 도달하며 임상적으로 1 mg/h 정주로 출혈 후 5-14일, 최대 21일까지 사용하게 된다.²³⁾ 다른 칼슘통로차단제와는 달리 선택적 뇌혈관확장제인 nimodipine과 근이완제의 상호 작용에 대한 연구는 드물다. Gomez-Iglesias 등의²⁴⁾ 토끼를 이용한 생체 내 연구에서 nimodipine은 atracurium의 ED₅₀, ED₉₅를 각각 31%, 23% 의미있게 감소시켰지만 임상연구에서는⁷⁾ nimodipine과 atracurium이나 vecuronium은 유의할 만한 상호 작용을 보이지 않았다. 또한 본 연구에서 사용된 치료적 용량인 50 ng/ml의 nimodipine과 vecuronium, rocuronium 및 atracurium과의 상호작용의 결과 역시 대조군과 비교하여 ED₅₀과 ED₉₅를 각각 8% 및 32%, 15% 및 23%, 그리고 4% 및 11% 감소시키기는 하였지만 통계적 유의성은 없었다. Gomez-Iglesias 등은²⁴⁾ 임상 용량보다 많은 0.1 mg/kg을 정주하여 nimodipine과 atracurium이 유의할 만한 상호작용을 보였다고 하였는데, 이는 본 연구의 NMD₅₀₀ 군에 해당하는 용량으로 NMD₅₀₀ 군의 atracurium의 ED₅₀ 및 ED₉₅가 각각 28% 및 43% 유의하게 감소한 결과와 유사하다. 또한 본 연

구결과 steroid 형 비탈분극성 근이완제인 vecuronium과 rocuronium이 nimodipine과의 상호작용에서 다른 결과를 보였던 것은 rocuronium은 접합 전, 후막 모두에 친화력을 보이는 vecuronium과는 달리 신경근 접합부의 접합 전막에 친화력이 더 높다고 한 England 등의²⁵⁾ 연구 결과를 볼 때 steroid형 근이완제의 신경근 접합부의 작용 부위 차이로 인한 것으로 추정되나 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

Nimodipine은 임상적으로 경구나 정주 경로를 통하여 약물의 치료범위를 유지하게 되나 정주방법이 우수한 생체 내이용률을 제공하는 것으로 알려져 있다. 하지만 동물실험에서 nimodipine의 7일간 지속적인 정주는 방법상 용이하지 않고 매 정주 시 마취를 시행해야 하는 윤리적인 문제를 가지게 되어 본 실험에서는 Laslo 등의²⁶⁾ 연구 방법을 변형하여 복강을 통하여 nimodipine을 주입하여 전처치 기간에 따른 상호작용을 연구하였다. Nimodipine을 2일 동안 전처치한 경우 대조군과 유사한 반응을 보였으나 7일간 전처치 시 대조군에 비해 rocuronium의 유효 용량을 유의하게 증가시켜 장기적으로 투여된 항경련제와 rocuronium의 상호작용에서 보이는 결과와²⁷⁾ 유사한 결과를 보여주었다. 또한 nimodipine 용량에 따른 rocuronium의 용량 반응의 대조군과 nimodipine의 전처치 기간에 따른 rocuronium의 대조군의 ED₉₀과 ED₉₅ 값의 차이는 명확히 설명하기는 어렵지만 연구 방법 상 2일간 생리식염수의 복강 내 전처치가 미친 영향을 고려해 볼 수 있겠다. 그리고 nimodipine의 전처치 기간에 따른 rocuronium의 상호작용의 기전은 약역학적으로 장기간 항경련제 투여 시 보이는 신경근 접합부의 아세틸콜린 수용체 수의 증가 또는 감수성의 변화가²⁸⁻³⁰⁾ nimodipine 7일 이상의 투여 시에도 발생하였을 가능성 및 약동학적으로는 칼슘통로 차단제가 간대사에 미쳤을 영향 등을 추정해 볼 수는 있지만³¹⁾ 본 연구에서 전처치 기간에 따른 nimodipine의 혈장농도의 측정 및 신경근 접합부의 수용체의 수 증가나 감수성 변화에 대한 분석이 시행되지 않아 정확한 기전을 입증할 수는 없다. 하지만 nimodipine 전처치 7일 투여 군에서 횡격막신경근 표본 채취 시 간비대가 관찰되었던 것으로 미루어보아 분포용적 증가로 인한 근이완제의 약동학적 변화를 초래했을 가능성을 추측해 볼 수는 있으나 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

Nimodipine은 뇌동맥류의 파열로 인한 뇌동맥의 수축 방지를 위하여 사용되는 약물이다. 따라서 임상적으로는 신경외과 마취를 제외하고는 nimodipine과 근이완제의 상호작용에 대한 연구를 하기 어렵다. 그리고 저체온, 이뇨제의 사용, 저탄산혈증과 같은 뇌압상승의 방지와 대뇌보호를 위한 방법들이 병행하여 사용되며, 항생제, 술 후 경련예방을 위해 사용되는 항경련제 및 스테로이드 등 적어도 한 가지

이상의 약물들을 술 전부터 투약은²²⁾ 물론 마취 중 사용되는 마취제까지 근이완제에 미칠 수 있는 요인을⁹⁾ 고려할 때 단독적으로 nimodipine과 근이완제 상호작용에 대한 연구는 임상연구에서 확실히 규명될 때까지 술 후 최대 21일까지 뇌혈관수축 방지를 위해 nimodipine을 정주 받는 SAH 환자에서 수술기 신경근기능을 주의 깊게 감시를 하여야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 흰쥐의 횡격막 신경근 표본에서 근이완작용에 대한 nimodipine의 효과는 nimodipine 50 ng/ml군에서는 vecuronium을 제외한 rocuronium과 atracurium의 용량반응곡선이 좌측으로 이동하는 경향을 보여주었으나 통계적 유의성은 보이지 않았고, nimodipine 500 ng/ml 군과 같이 고용량의 투여는 유효 용량의 유의한 감소와 통계적으로 유의하게 용량반응곡선을 좌측으로 이동시켰다. 또한 7일 이상 nimodipine의 투여는 rocuronium의 유효 용량을 유의하게 증가시키며 역가를 감소시켰다. 따라서 수술기 nimodipine을 정주 받는 SAH 환자의 경우 약물 상호작용의 잠재적 위험성에 대한 주의와 세심한 감시가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Kazda S, Towart R: Nimodipine: a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action. *Acta Neurochir* 1982; 63: 259-65.
- Vinge E, Andersson KE, Brandt L, Ljunggren B, Nilsson LG, Rosendal-Helgesen S: Pharmacokinetics of nimodipine in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 421-5.
- Anderson KA, Marshall RJ: Interactions between calcium entry blockers and vecuronium bromide in anaesthetized cats. *Br J Anaesth* 1985; 57: 775-81.
- Bikhazi GB, Leung I, Flores C, Mikati HM, Foldes FF: Potentiation of neuromuscular blocking agents by calcium channel blockers in rats. *Anesth Analg* 1988; 67: 1-8.
- Kim SY, Jin SH, Lee JS, Park JH, Cho SH, Kim SI: Lidocaine and verapamil enhances neuromuscular block induced by rocuronium. *Korean J Anesthesiol* 2000; 38: 1054-61.
- Durant NN, Nguyen N, Katz RL: Potentiation of neuromuscular blockade by verapamil. *Anesthesiology* 1984; 60: 298-303.
- Aysel I, Hepaguslar H, Balcioglu T, Uyar M: The effects of nimodipine on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 383-9.
- Loan PB, Connolly FM, Mirakhor RK, Kumar N, Farling P: Neuromuscular effects of rocuronium in patients receiving beta-adrenoreceptor blocking, calcium entry blocking and anticonvulsant drugs. *Br J Anaesth* 1997; 78: 90-1.
- Kim SY: Interactions involving relaxants. In: *Neuromuscular pharmacology in clinical anesthesia*. Edited by Kim SY: Seoul, Ryo Moon Gak. P. Co. 2000, pp 137-58.
- Sladen R: Renal physiology. In: *Anesthetic pharmacology: physiologic principles and clinical practice*. Edited by Evers AS, Maze M: Philadelphia, Elsevier Inc. 2004, p 352.
- Patel PM, Drummond JC: Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques. In: *Miller's anesthesia*. 6th ed. Edited by Miller RD: Philadelphia, Churchill Livingstone Inc. 2005, p 831.
- Durand PG, Lehot JJ, Foex P: Calcium-channel blockers and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1991; 38: 75-89.
- Bikhazi GB, Flores C, Foldes FF: The effect of verapamil and EGTA on the rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. *Anesth Analg* 1985; 64: 505-8.
- Kraynack BJ, Lawson NW, Gintautas J, Tjay HT: Effects of verapamil on indirect muscle twitch responses. *Anesth Analg* 1983; 62: 827-30.
- Wali FA: Interaction of verapamil with d-tubocurarine and cholinergic agonists at the avian neuromuscular junction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 15-20.
- Lawson NW, Kraynack BJ, Gintautas J: Neuromuscular and electrocardiographic responses to verapamil in dogs. *Anesth Analg* 1983; 62: 50-4.
- McIndewar IC, Marshall RJ: Interactions between the neuromuscular blocking drug Org NC 45 and some anesthetic, analgesic and antimicrobial agents. *Br J Anaesth* 1981; 53: 785-92.
- Wachtel RE: Effects of diltiazem and verapamil on responses to acetylcholine. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 561-6.
- Baraka A: Action of verapamil at the neuromuscular junction: prejunctional or postjunctional? *Anesthesiology* 1985; 63: 234-6.
- Takasaki Y, Naruoka Y, Shimizu C, Ochi G, Nagaro T, Arai T: Diltiazem potentiates the neuromuscular blockade by vecuronium in humans. *Masui* 1995; 44: 503-7.
- Bell PF, Mirakhor RK, Elliott P: Onset and duration of clinical relaxation of atracurium and vecuronium in patients on chronic nifedipine therapy. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6: 343-6.
- Black S, Sulek A, Day AL: Cerebral aneurysm and arteriovenous malformation. In: *Clinical neuroanesthesia*. 2nd ed. Edited by Cucchiara RF, Black S, Michenfelder JD: New York, Churchill Livingstone Inc. 1998, pp 265-318.
- Auer LM: Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1984; 15: 57-66.
- Gomez-Iglesias E, Garcia E, Suarez E, Martinez R, Rodriguez-Sasiain JM, Calvo R: In vivo potentiation of atracurium neuromuscular blockade by nimodipine in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 67-9.
- England AJ, Richards KM, Feldman SA: The effect of rate stimulation on force of contraction in a partially paralyzed rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation. *Anesth Analg* 1997; 84: 882-5.
- Laslo AM, Eastwood JD, Urquhart B, Lee TY, Freeman D: Subcutaneous administration of nimodipine improves bioavailability in rabbits. *J Neurosci Methods* 2004; 139: 195-201.
- Lee YK, Park SK, Kim JW, Yang HS, Han SM: Effects of

- phenytoin on rocuronium-induced neuromuscular blockade using a rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Korean J Anesthesiol* 2003; 45: 244-50.
28. Martyn JA, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM: Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76: 822-43.
29. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Silverberg PA, Young WL, Diaz J: The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology* 1987; 67: 191-6.
30. Gage PW, Lonergan M, Torda TA: Presynaptic and postsynaptic depressant effects of phenytoin sodium at the neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1980; 69: 119-21.
31. Zanaboni P, Hill L: Vasodilators. In: *Anesthetic pharmacology: physiologic principles and clinical practice*. Edited by Evers AS, Maze M: Philadelphia, Elsevier Inc. 2004, p 697.
-