

## Diazepam전투여와Lidocaine투여용량이 혈중농도 및 심혈역학적 변화에 미치는 영향

영남대학교 의과대학 마취과학교실

이경숙 · 김세연 · 박대팔

계명대학교 의과대학 마취과학교실

김진모 · 정정길

### 서 론

Acetanilid의 유도체인 lidocaine은 amide형의 국소 마취제로써 ester형의 국소 마취제에 비해 대사가 느리고 체내에 잘 축적되는 경향이 있어 전신 중독반응이 잘 나타나나, 마취발현시간이 빠르고 국소 자극증상이 없으며 강도가 높고 작용시간이 길며 표면 마취효과가 있으며 알레르기 반응이 거의 없어서 침윤 마취, 경막의 마취, 표면 마취시 빈번하게 사용되는 국소 마취제이다.

또한 lidocaine은 현저한 항부정맥 효과가 있어서 심실성 부정맥에 대한 응급치료에 흔히 쓰이며,<sup>1)</sup> 특히 관상혈관 감시병실에서 사용시 정맥내 투여로 빠르고 안전하게 항부정맥 작용을 얻을 수 있고 주사가 끝나면 효과가 재빨리 종식되어서 심실의 이소성 활동을 순간마다 적정할 수 있는 장점이 있다.

이외에도 lidocaine은 전신 마취를 위한 기관내 삽관시, laryngoscope 삽입으로 인한 자율신경 반응과 기침 반사를 완화시켜서 전신마취 유도를 원활히 할 수 있게 한다.<sup>2)</sup>

환자가 각성시는 소량의 lidocaine 정주로는 혈역학적 변화를 거의 볼 수 없으나 마취시 혹은 혈중 lidocaine 농도가 일정치를 넘으면 심실 수행능력에 이상을 초래할 수 있다고 한다. 일반적으로 lidocaine은 심장기능이 심하게 저하되어 있는 환자에서는 혈역학을 더 악화시킬 수도 있으나 대부분의 경우에 바람직하지 않는 심혈관계 작용은 비교적 적다.

Lidocaine의 주요 유해 작용은 중추 신경계와 심혈관계에 미치는 작용으로써 5 mcg/ml 정도의 혈장농도에서는 격리감, 감각이상 (흔히 입술주위), 가벼운 졸음 혹은 초조감과 같은 증상이 있을 수 있고, 그 이외는 말초혈관 확장과 직접적인 심근억제로 인한 저혈압, 청력감퇴, 지남력상실, 근육경련, 전신경련, 호흡정지 등을 초래할 수 있다고 한다.

Lidocaine의 다른 약물과의 상호작용으로는 beta-아드레날린 길항제인 propranolol을 심장병 환자에 사용시 간혈류를 감소시킬 수 있으며<sup>3)</sup> 이로 인하여 lidocaine의 간 대사의 감소를 일으켜 혈중농도가 증가한다<sup>4)</sup>고 한다. 이외 염기성 약물은

alpha-산성당단백 (acid glycoprotein)의 결합장소로 부터 lidocaine을 치환할 수 있다.<sup>5)</sup>

Lidocaine의 혈장 농도는 cimetidine을 동시에 투여하고 있는 환자에서는 더 높으므로 lidocaine의 투여량을 조절하여 사용할 필요가 있고 사용시 주의를 요하며<sup>6)</sup> 또한 lidocaine은 탈분극성 근육 이완제인 succinylcholine의 작용을 강화시킨다고 한다.

Barbiturate는 국소 마취제인 lidocaine의 중독량 (toxic dose)에 의해 발생하는 경련을 억제시키는데 이때 요구되는 barbiturate의 양은 마취 용량 (anesthetic dose)과 거의 같은 정도의 양이어야 하나 순환 및 호흡억제를 가중시킬 위험이 있으며 보통 임상에서 사용하는 용량으로는 단순히 정신적 안정은 되지만 경련 작용을 방지할 수 없다고 한다.

최근 국소 마취제의 독작용을 예방하거나 감소시키기 위하여 diazepam이 권장되고 있으나 diazepam도 직접적인 심근 및 호흡억제 효과가 있으므로 전신 경련, 호흡 부전 및 심혈관계의 억제와 같은 lidocaine의 전신중독 반응의 치료에 사용시 이들 전신중독 반응을 항진시킬 수도 있다.

그러므로 diazepam 전투여후 세가지 다른 용량의 lidocaine을 지속적 침제 (infusion) 시킬 때 lidocaine의 혈중농도 및 심혈역학적 변화를 관찰하여 이를 국소 및 부위 마취시와 중환자 치료에 응용하고자 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

체중 12-15 kg인 한국산 잠견 12 마리를 전투약없이 전지정맥에 20G (Gauge) 혈관 카테타 (Angiocath, Desert Medical Inc., U.S.A)를 거치한 후, thiopental sodium (2.0%, 20 mg/kg) 용액을 정주하여 마취를 유도하였다. 그 후 개를 앙와위로 하여 Margill 기관튜브 7번을 기관 삼관하고 마취기에 연결하여 N<sub>2</sub>O를 분당 2L/2L로 하여 halothane 1.0 MAC (minimum alveolar concentration, 0.77%)을 기화기로 흡입시키면서 전신 마취를 유지하고 근육 이완을 위하여 vecuronium 0.1 mg/kg을 정주하였고 술중 마취깊이에 따라 halothane 농도를 조절하면서 호흡기를 이용하여 조절호흡으로 마취를 유지하였다.

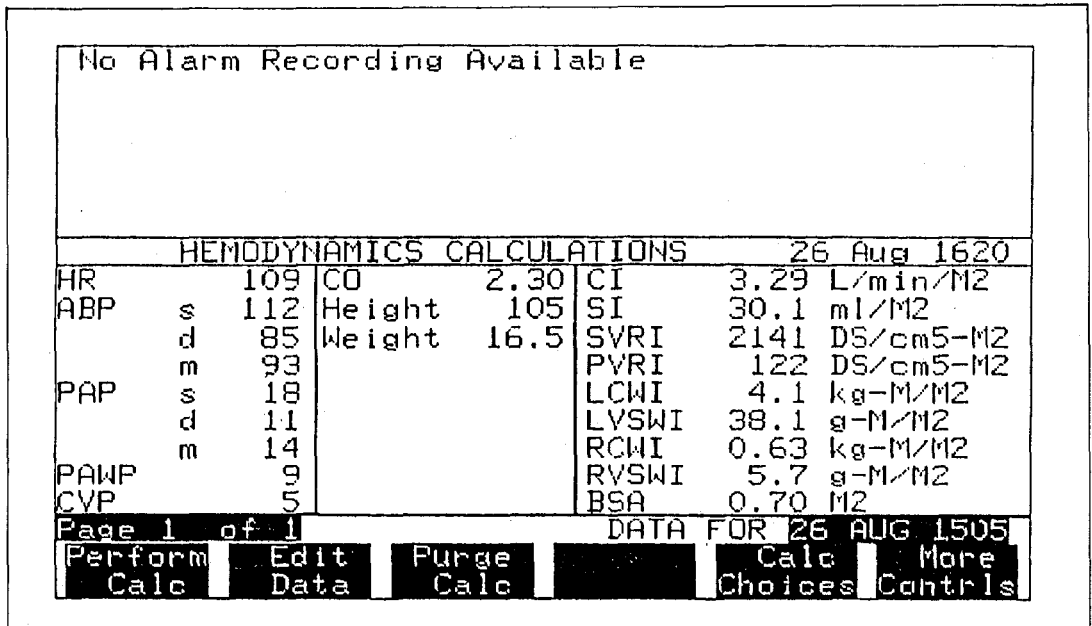


Fig. 1. Recording paper of hemodynamics calculations.

그리고 pin electrode를 피부에 삽입하여 심전도로 심장상태를 감시하면서 좌측 서혜부를 절개하여 대퇴동맥에 18G PVC 혈관 카테타를 거치한 후 transducer를 통하여 감시장치 (Hewlett Packard 788534C, U.S.A)에 연결하여 동맥압을 측정하였으며 간헐적으로 동맥혈을 채취하여 동맥혈 가스분석기 (Model Corning 178, Corning Co., Medfield, Massachusetts, U.S.A)로 가스분석을 실시하여 동맥혈내 이산화탄소 분압이 35-45 mmHg가 되도록 환기량을 조절하고 base excess에 따라 sodium bicarbonate를 정주하였다. 실험중 전지 정맥에 거치한 혈관 카테타로 하트만씨 용액 (6 ml/kg/hr)을 계속 점적하였으며 전기요와 가열등을 사용하여 체온 ( $36.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ )을 유지하였다.

절개한 개의 좌측 서혜부 대퇴정맥으로 7F Swan-Ganz카테타 (American Edward Lab., Santa Ana, U.S.A)를 삽입하여 감시장치의 압력파형을 보면

서 카테타의 첨단부가 폐동맥에 삽입된 것을 확인한 후 고정하여 심전도 lead II와 심박수, 중 심정맥압, 폐동맥압 및 평균 동맥압을 지속적으로 측정하였다. 폐동맥 색기압은 간헐적으로 필요에 따라 측정하였다.

심박출량은  $0-4^{\circ}\text{C}$  5% 포도당 용액을 이용하여 열희석법으로 cardiac output monitor computer (Hewlett Packard 788534C, U.S.A)을 이용하여 측정하였다(그림 1).

개의 체표면적은 체중을 이용하여 계산하였고 미리 입력된 전산처리 계획에 의하여 실험에서 측정한 수치로 심장지수 (cardiac index), 일회 박출지수 (stroke index), 전신혈관 저항지수 (systemic vascular resistance index), 폐혈관 저항지수 (pulmonary vascular resistance index), 좌심실 박출 작업지수 (left ventricular stroke work index) 및 우심실 박출 작업지수(right ventricular stroke work index)를 측정하였다(그림 2).

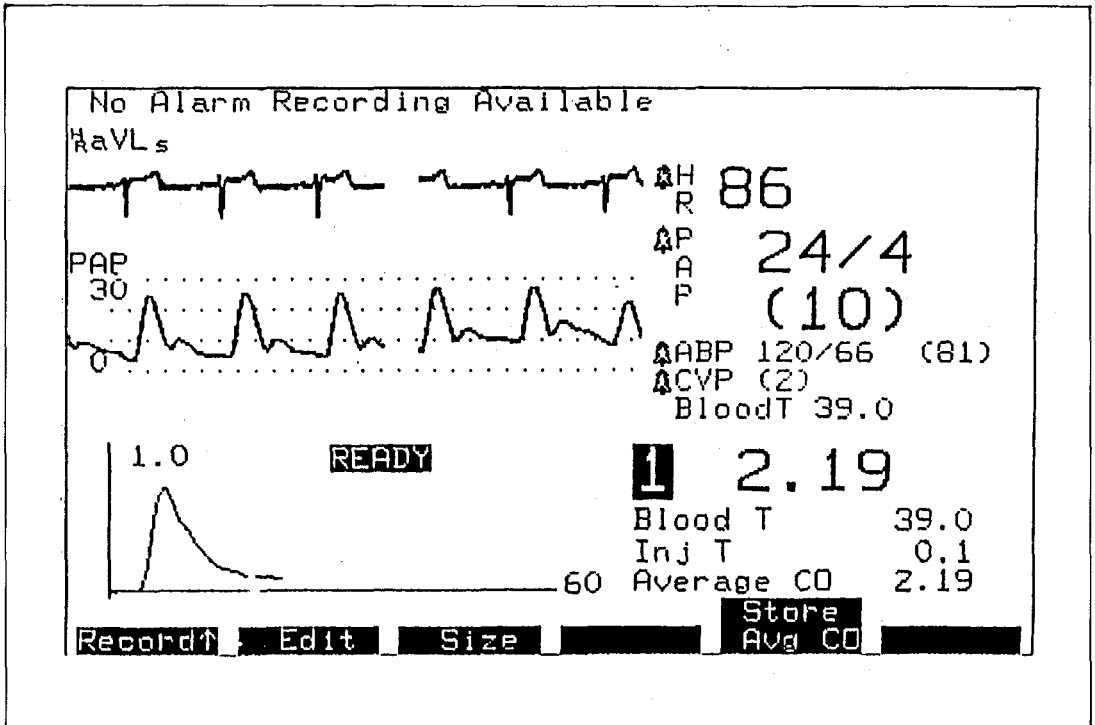


Fig. 2. Recording paper of cardiac output measured by thermodilution method.

본 실험을 위한 모든 조작이 완료된 후 혈액학이 안정된 30분에 측정된 심혈관계 수치를 기준 (baseline : B)으로 삼았다. 그 이후 lidocaine 2 mg/kg을 bolus로 1분동안 서서히 정주후 infusion pump (IVAC)를 이용하여 lidocaine 100 mcg/kg/min(L<sub>1</sub>)를 30분간 적정하여 지속적 침제하고, 다시 추가로 lidocaine 2 mg/kg를 bolus로 1분 동안 서서히 정주후 lidocaine 용량을 2배로 증가시킨 200 mcg/kg/min (L<sub>2</sub>)를 지속적 침제한 후, 또 다시 lidocaine 2 mg/kg를 bolus로 정주후 다시 3배로 증가시킨 300 mcg/kg/min (L<sub>3</sub>)를 적정하여 지속적 침제를 시행하였고 각각 지속적 침제기간 30분중 5분, 15분, 30분의 혈액학치와 lidocaine의 혈중 농도를 측정하였다.

Lidocaine의 혈중농도 측정은 채혈후 실온에서

수분간 방치한 후 원심 분리한 혈청을 -20°C에서 보관하여 immunofluorescence assay (Abbott-TDX, Auto fluorescense immunoassay analyzer)로 측정하였다. 또한 lidocaine으로 인해 저하된 심혈관 기능을 회복시키기 위하여, lidocaine 300 mcg/kg/min (L<sub>3</sub>)를 지속적 침제 30분후, CaCl<sub>2</sub> 10 mg/kg을 bolus로 정주하였으며 그 1분후의 혈액학치를 관찰 기록한 군을 제 I군이라 하였다.

한편 실험준비가 완료된 후 혈액학치가 안정된 30분에 diazepam 0.1 mg/kg를 정맥로를 통하여 전투약한 후 상기 세가지 다른 용량의 lidocaine을 지속적 침제하고 CaCl<sub>2</sub>를 정주하였으며 이 동안의 혈액학치와 혈중농도를 관찰한 군을 제 II군이라 하였다(그림 3).

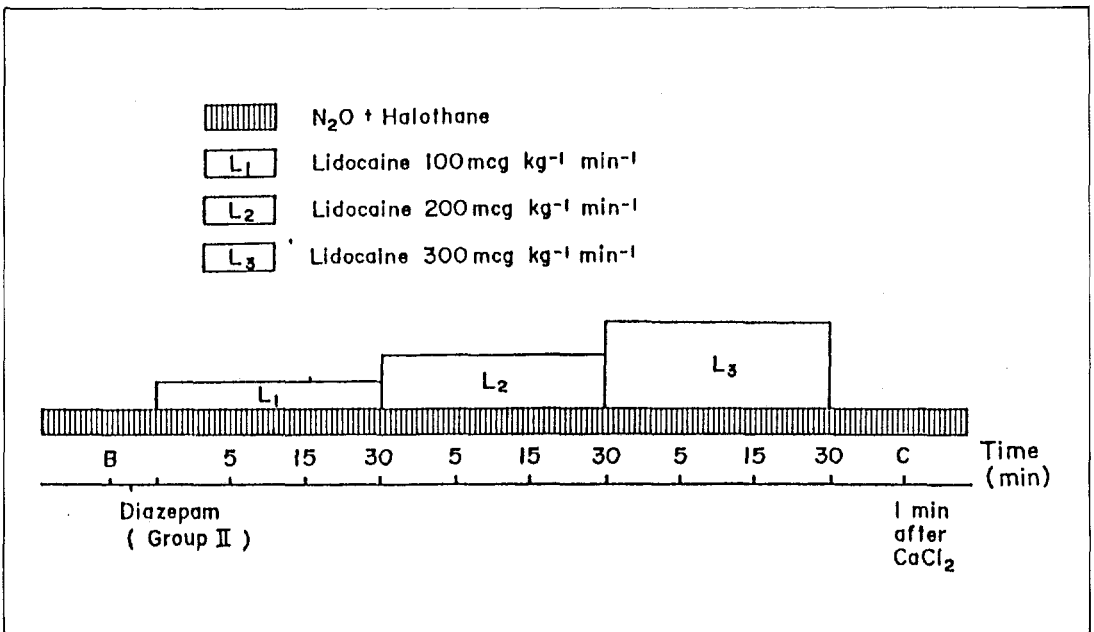


Fig. 3. Experimental protocol.

침제 기간중의 측정치는 기준치와 3가지 다른 용량의 lidocaine의 지속적 침제기간중에 관찰된 수치를 각각 서로 비교하였고, lidocaine 300 mcg/kg/min (L<sub>3</sub>)투여 30분후에 측정된 혈액학치와 CaCl<sub>2</sub>투여후 측정된 수치를 비교하였으며, 본

연구의 모든 혈액학적 수치는 mean±SEM으로 하였고, lidocaine의 혈중농도는 mean±SD로 표시하였으며 유의성 검정은 paired Student's t-test로 하였으며, p<0.05를 통계학적으로 유의한 수준으로 간주하였다.

심혈역학적 계산을 위한 등식은 아래와 같다.

성 적

$$CI = \frac{CO}{BSA} \text{ ml/min/m}^2$$

$$SV = \frac{CO}{HR} \times 1000 \text{ ml/beat}$$

$$SI = \frac{SV}{BSA} \text{ ml/beat/m}^2$$

$$LVSWI = \frac{1.36(MAP-PCWP)}{100} \times SI \text{ gram} \cdot \text{meters/m}^2$$

$$RVSWI = \frac{1.36(PAP-CVP)}{100} \times SI \text{ gram} \cdot \text{meters/m}^2$$

$$SVR = \frac{MAP-CVP}{CO} \times 80 \text{ dynes sec/cm}^5$$

$$PVR = \frac{PAP-PCWP}{CO} \times 80 \text{ dynes sec/cm}^5$$

$$SVRI = \frac{MAP-CVP}{CO \cdot BSA} \times 80 \text{ dynes sec/cm}^5/\text{m}^2$$

$$PVRI = \frac{PAP-PCWP}{CO \cdot BSA} \times 80 \text{ dynes sec/cm}^5/\text{m}^2$$

각 약자들의 의미는 다음과 같다.

CI : 심장 지수

SV : 일회 박출량

SI : 일회 박출지수

LVSWI : 좌심실 박출 작업지수

RVSWI : 우심실 박출 작업지수

SVR : 전신혈관 저항

PVR : 폐혈관 저항

SVRI : 전신혈관 저항지수

PVRI : 폐혈관 저항지수

MAP : 평균 동맥압

CVP : 중심 정맥압

PAWP : 폐동맥 췌기압

Lidocaine의 지속적 침제량이 증가함에 따라, 평균 동맥압, 심장지수, 일회 박출지수, 좌심실 박출 작업지수, 우심실 박출 작업지수 등은 감소하였고 ( $p < 0.05$ ), 폐동맥 췌기압, 중심 정맥압, 전신혈관 저항지수, 폐혈관 저항지수 (PVRI)는 증가하였으나 ( $p < 0.05$ ), 심박동수 및 평균 폐동맥압, 폐혈관 저항지수는 거의 변화가 없었다.

Lidocaine을 100 mcg/kg/min로 지속적 침제시에는 diazepam을 투여한 군에서만 평균 동맥압의 유의한 감소를 보였으나 ( $p < 0.05$ ), 이외의 심혈역학치는 통계학적으로 유의한 변화를 보이지 않았다.

Lidocaine 200 mcg/kg/min 지속적 침제시는 제 I 군에서는 평균 동맥압의 감소, 중심 정맥압의 증가를 나타내었으며 ( $p < 0.05$ ), 제 II 군에서는 폐동맥 췌기압의 증가, 심장지수의 감소를 나타내었다 ( $p < 0.05$ ).

Lidocaine 300 mcg/kg/min의 지속적 침제시에는 제 I 군에서는 평균 동맥압의 감소, 일회 박출지수의 감소, 좌심실 박출 작업지수의 감소, 폐동맥 췌기압의 증가, 중심 정맥압의 증가, 전신혈관 저항지수의 증가를 나타내었으며 ( $p < 0.05$ ), 제 II 군에서는 심장지수의 감소, 일회 박출 지수의 감소, 좌심실 박출 작업지수의 감소, 폐동맥 췌기압의 증가, 중심 정맥압의 증가, 전신혈관 저항지수의 증가를 나타내었다 ( $p < 0.05$ ).

CaCl<sub>2</sub>의 억제된 심혈역학치의 회복정도는 심장 지수, 일회 박출지수, 전신혈관 저항지수, 폐혈관 저항지수, 좌심실 박출 작업지수 및 우심실 박출 작업지수는 각각 통계학적으로 유의한 회복을 시켰으나 ( $p < 0.05$ ), 폐동맥 췌기압, 중심 정맥압은 오히려 증가하였다 ( $p < 0.05$ ) (표 1).

심박수 (HR)의 변화

Diazepam을 투여하지 않은 제 I 군과 diazepam을 투여한 제 II 군에서 lidocaine 100 mcg/kg/min (L<sub>1</sub>), lidocaine 200 mcg/kg/min (L<sub>2</sub>), li-

Table 1. Cardiovascular values for baseline, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, and CaCl<sub>2</sub> injection

		Baseline	L <sub>1</sub> (100 mcg/kg/min)			L <sub>2</sub> (200	
			5	15	30	5	
HR	G I	112.5 ± 3.50	103.25± 7.87	107.25± 12.58	109.75± 8.66	110.50± 8.02	8.02
	G II	106.25± 6.90	110.25± 7.24	116.75± 3.79	116.00± 2.12	117.00± 4.42	4.42
MAP	G I	102.00± 3.85	93.75± 1.55	93.50± 1.76	85.00± 7.34	86.25± 7.55	7.55
	G II	94.75± 5.27	88.00± 4.95*	89.00± 6.06*	88.75± 5.95*	86.75± 6.22*	6.22*
MPAP	G I	13.00± 0.70	13.25± 0.48	13.75± 0.63	13.00± 0.41	13.50± 0.50	0.50
	G II	15.25± 2.29	15.75± 1.79	16.25± 1.49	16.00± 1.08	17.50± 2.22	2.22
PAWP	G I	7.25± 0.48	8.25± 0.75	8.25± 0.75	7.25± 1.03	8.00± 0.82	0.82
	G II	8.50± 1.32	9.25± 1.70	9.75± 1.11	9.00± 1.91	10.75± 1.65	1.65
CVP	G I	4.25± 0.85	4.50± 0.65	5.50± 0.96	5.25± 1.11	5.50± 0.96*	0.96*
	G II	2.75± 0.85	3.75± 0.75	3.25± 0.95	3.25± 0.95	4.25± 0.95	0.95
CI	G I	4.91± 0.21	4.39± 0.14	4.38± 0.11	4.41± 0.09	4.04± 0.15	0.15
	G II	5.16± 0.19	4.91± 0.33	4.70± 0.30	4.72± 0.36	4.25± 0.38	0.38
SI	G I	43.88± 2.98	43.18± 3.52	42.65± 5.15	41.20± 4.51	37.48± 4.26	4.26
	G II	49.05± 3.08	44.70± 2.37	40.40± 2.94	40.90± 3.80	36.43± 4.76	4.76
SVRI	G I	1602.25± 96.62	1632.50± 68.94	1612.50± 68.95	1440.75± 112.47	1600.50± 144.34	144.34
	G II	1422.75± 52.32	1383.00± 90.37	1460.25± 65.10	1453.75± 61.82	1558.25± 37.79	37.79
PVRI	G I	94.75± 7.36	92.75± 17.35	101.00± 11.94	104.50± 12.67	110.25± 12.42	12.42
	G II	104.75± 21.75	105.00± 20.12	110.50± 12.61	117.75± 9.73	130.00± 19.66	19.66
LVSWI	G I	61.08± 5.67	55.23± 5.35	54.43± 7.36	48.78± 9.76	44.78± 8.78	8.78
	G II	62.83± 4.78	53.93± 5.61*	49.55± 6.37	50.05± 7.16	44.55± 7.74	7.74
PVSWI	G I	7.75± 0.59	7.73± 0.34	7.88± 0.58	7.25± 0.55	6.80± 0.52	0.52
	G II	9.88± 0.86	9.48± 0.90	8.83± 0.79	8.83± 0.79	8.55± 1.02	1.02

The values are expressed as mean± SEM.

\* p<0.05 compared to baseline values.

p<0.05 compared to L<sub>3</sub> at 30 min.

Table 1. (continued)

mcg/kg/min)				L <sub>3</sub> (300 mcg/kg/min)						After	
15		30		5		15		30		CaCl <sub>2</sub>	
102.50±	8.68	106.00±	1.68	101.50±	6.76	94.50±	8.18	92.00±	7.43	81.25±	8.77
110.50±	1.32	105.50±	1.86	105.25±	1.49	103.50±	3.20	104.25±	1.49	92.25±	3.92
83.00±	6.26*	82.75±	6.43*	79.00±	5.11	75.50±	5.42*	75.50±	4.84*	79.50±	5.01
86.25±	6.85	92.50±	11.16	91.00±	11.16	90.50±	12.28	90.75±	12.64	98.50±	10.01
12.75±	0.63	13.50±	0.29	14.00±	0.82	13.25±	0.85	13.00±	0.71	13.00±	0.41
17.50±	1.85	19.00±	1.15	18.75±	1.03	19.00±	1.22	18.50±	0.50	19.50±	1.50
7.75±	1.18	9.25±	1.11	9.00±	1.22	9.21±	0.85*	9.25±	0.85*	10.00±	0.41
10.75±	1.65*	12.00±	1.15*	12.50±	0.50*	13.00±	0.71*	13.00±	0.41*	13.75±	0.25
5.75±	1.18*	6.00±	1.41*	7.00±	1.58*	7.00±	1.29*	7.50±	1.50*	7.75±	1.38
4.25±	0.95	4.50±	0.87	5.50±	0.87*	6.00±	1.00*	6.00±	1.00*	7.00±	0.81
3.87±	0.16	3.75±	0.24	3.44±	0.20	3.14±	0.21	3.04±	0.16	3.84±	0.06
4.01±	0.28*	3.81±	0.71*	3.45±	0.10*	3.20±	0.20*	3.05±	0.19*	3.92±	0.12
38.58±	3.47	35.48±	2.78	34.08±	1.85*	33.70±	2.27*	33.45±	2.20	48.83±	5.22
36.40±	2.61	36.05±	1.42	32.80±	1.21*	30.98±	2.27*	29.23±	1.88*	42.90±	2.98
1615.75±	245.92	1683.75±	249.92	1703.25±	198.44	1767.50±	182.55	1801.50±	138.99*	1501.00±	126.72
1632.50±	53.67	1836.50±	158.59	1976.25±	227.82*	2105.75±	252.45*	2201.00±	248.42*	1866.75±	182.69
105.75±	20.72	73.75±	28.74	120.25±	27.83	105.75±	24.22	101.00±	18.26	62.50±	8.99
136.75±	13.19	148.00±	6.40	147.25±	27.98	157.50±	39.24	147.25±	16.80	120.25±	36.53
44.00±	6.74	39.30±	1.29*	36.23±	1.84*	34.20±	1.23*	34.25±	2.81*	53.45±	7.99
43.15±	6.35	45.68±	6.32*	40.63±	5.52*	38.23±	6.34*	36.65±	6.67*	57.70±	8.03
6.65±	0.50	6.50±	0.55*	6.48±	0.39*	6.00±	0.18	5.88±	0.22	8.65±	0.97
8.55±	0.73*	9.30±	0.31	8.35±	0.38	7.90±	0.44	7.28±	0.31	11.20±	0.60

docaine 300 mcg/kg/min (L<sub>3</sub>)군 모두에서 통계학적으로 유의한 변화는 없었다.

제 I 군에서 기준치 심박동수는 112.5±3.50회, L<sub>1</sub> 5분에는 103.25±7.87회, L<sub>1</sub> 15분에는 107.25±12.58회, L<sub>1</sub> 30분에는 109.75±8.66회였고, L<sub>2</sub> 5분에 110.50±8.02회, L<sub>2</sub> 15분에는 102.50±8.66회, L<sub>2</sub> 30분 106.00±1.68회 그리고 L<sub>3</sub> 5분에 101.50±6.76회, L<sub>3</sub> 15분에 94.50±8.18회, L<sub>3</sub> 30분 92.00±7.43회였다.

제 II 군에서 기준치 심박수는 106.25±6.9회, L<sub>1</sub> 5분에 110.25±7.24회, L<sub>1</sub> 15분에 116.75±3.79

회, L<sub>1</sub> 30분에 116.00±2.12회였고, L<sub>2</sub> 5분에 117.00±4.42회, L<sub>2</sub> 15분에 110.50±1.32회, L<sub>2</sub> 30분에 105.50±1.86회 그리고 L<sub>3</sub> 5분에 105.25±1.49회, L<sub>3</sub> 15분에 103.50±3.20회, L<sub>3</sub> 30분에 104.25±1.49회로 거의 변화가 없었다.

그러나 L<sub>3</sub> 30분 후 CaCl<sub>2</sub> 투여시는 I 군에서는 L<sub>3</sub> 30분에 92.00±7.43에서 CaCl<sub>2</sub> 투여 후는 81.25±8.77회로 감소하였으나 통계학적 의의는 없었으며, II 군에서는 L<sub>3</sub> 30분에 심박동수 104.25±1.49에서 92.25±3.92회로 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05) (그림 4).

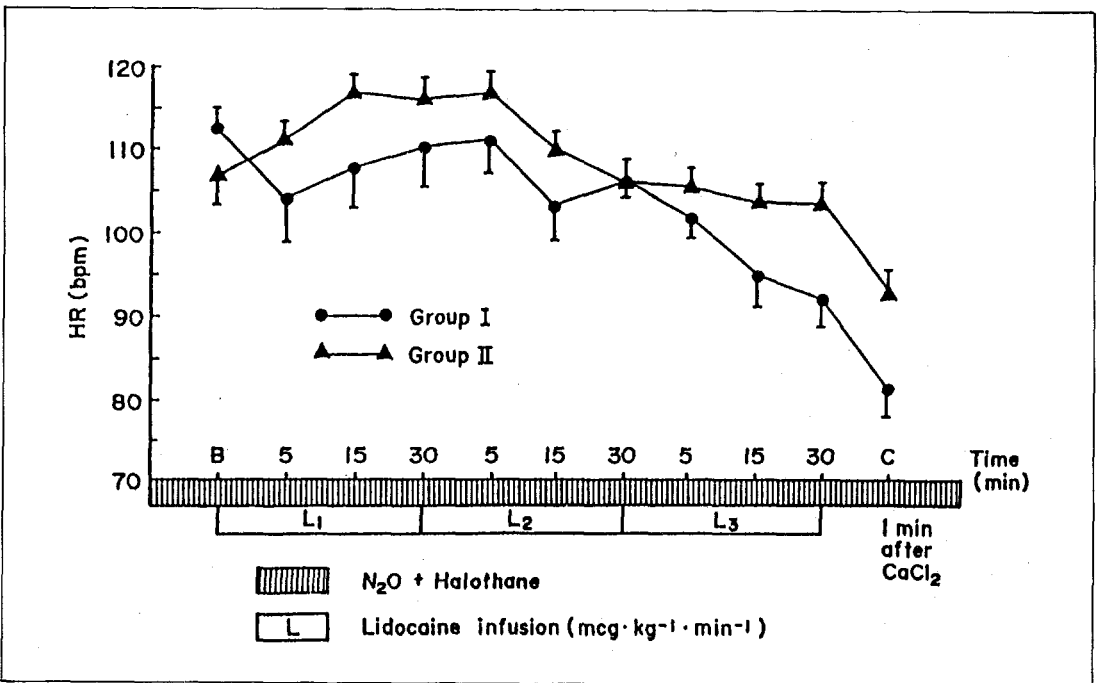


Fig. 4. Changes of HR values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM.

평균동맥압 (MAP)의 변화

제 I 군에서 lidocaine 투여 전 혈압은 102.00±3.85 mmHg, L<sub>1</sub> 5분에 93.75±1.55 mmHg, L<sub>1</sub> 15분에 93.50±1.76 mmHg, L<sub>1</sub> 30분에 95.00±7.34 mmHg, L<sub>2</sub> 5분에 86.25±7.55 mmHg, L<sub>2</sub> 15

분에 83.00±6.26 mmHg, L<sub>2</sub> 30분에 82.75±6.43 mmHg였고, L<sub>3</sub> 5분에 79.00±5.11 mmHg, L<sub>3</sub> 15분에 75.50±5.42 mmHg, L<sub>3</sub> 30분에 75.50±4.84 mmHg였으며, L<sub>2</sub> 15분, L<sub>2</sub> 30분, L<sub>3</sub> 5분, L<sub>3</sub> 15분, L<sub>3</sub> 30분에는 각각 기준치 혈압에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다 (p<0.05).



제 II군에서 기준치 혈압은  $94.75 \pm 5.27$  mmHg, L<sub>1</sub> 5분에  $88.00 \pm 4.95$  mmHg, L<sub>1</sub> 15분에  $89.00 \pm 6.06$  mmHg, L<sub>1</sub> 30분에  $88.75 \pm 5.95$  mmHg로 각각 기준치 혈압에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였으나 ( $p < 0.05$ ), L<sub>2</sub> 5분에  $86.75 \pm 6.22$  mmHg, L<sub>2</sub> 15분에  $86.25 \pm 6.85$  mmHg,

L<sub>2</sub> 30분에  $92.50 \pm 10.40$  mmHg, L<sub>3</sub> 5분에  $91.00 \pm 11.16$  mmHg, L<sub>3</sub> 15분에  $90.50 \pm 12.28$  mmHg, L<sub>3</sub> 30분에  $90.75 \pm 12.64$  mmHg로 변화가 적었으며, CaCl<sub>2</sub> 투여 후에도 I군에서  $79.50 \pm 5.01$  mmHg, II군에서  $98.50 \pm 10.01$  mmHg로 L<sub>3</sub> 30분에 비해 변화가 적었다 (그림 5).

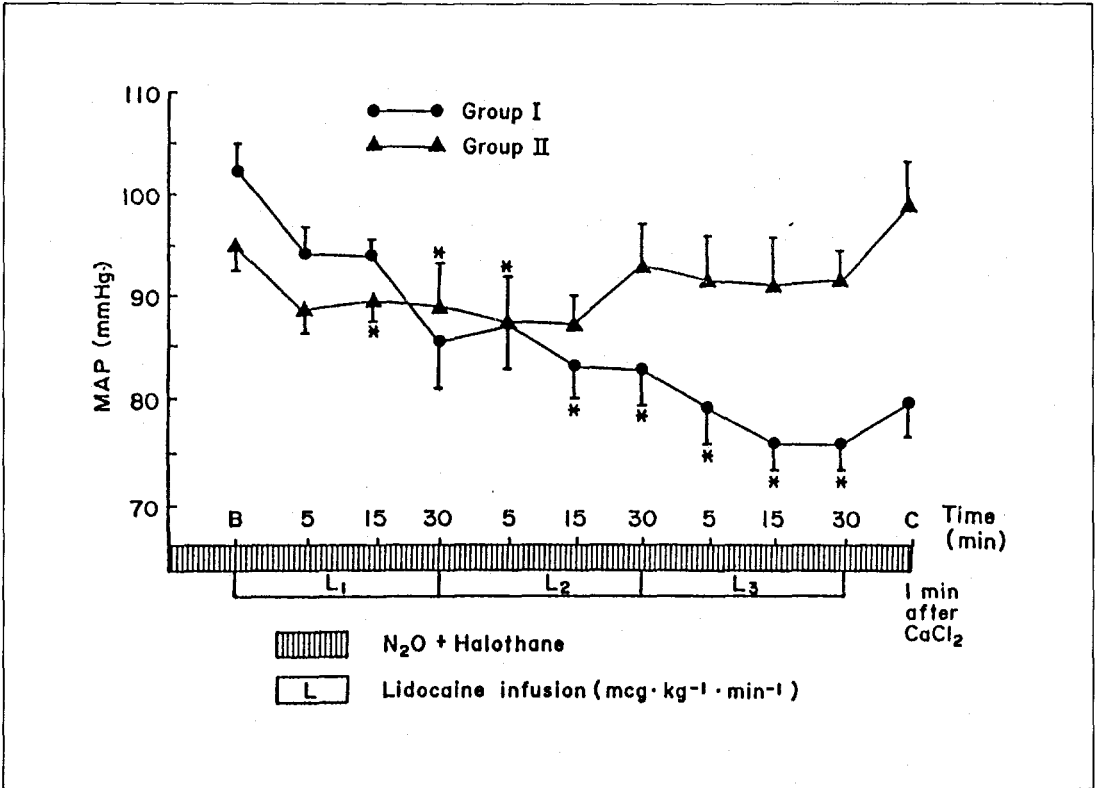


Fig. 5. Changes of MAP values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean  $\pm$  SEM. \* =  $p < 0.05$  compared with baseline.

평균 폐동맥압 (MPAP)의 변화

제 I군에서 기준치 평균 폐동맥압은  $13.00 \pm 0.70$  mmHg, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>에서  $13.25 \pm 0.48$ 에서  $14.00 \pm 0.82$  mmHg범위로 변화가 있었으나 통계학적인 의미는 없었으며, II군에서 기준치 평균 폐동맥압은  $15.25 \pm 2.29$  mmHg, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>에서  $15.75 \pm$

1.79에서  $19.00 \pm 1.15$  mmHg범위로 지속적인 증가를 보였으나 통계학적인 의미는 없었다 (그림 6). 또한 CaCl<sub>2</sub> 투여후에도 I군, II군 모두에서 통계학적으로 유의한 변화는 없었다.

폐동맥 췌기압 (PAWP)의 변화

제 I군에서 기준치 폐동맥 췌기압이  $7.25 \pm 0.$

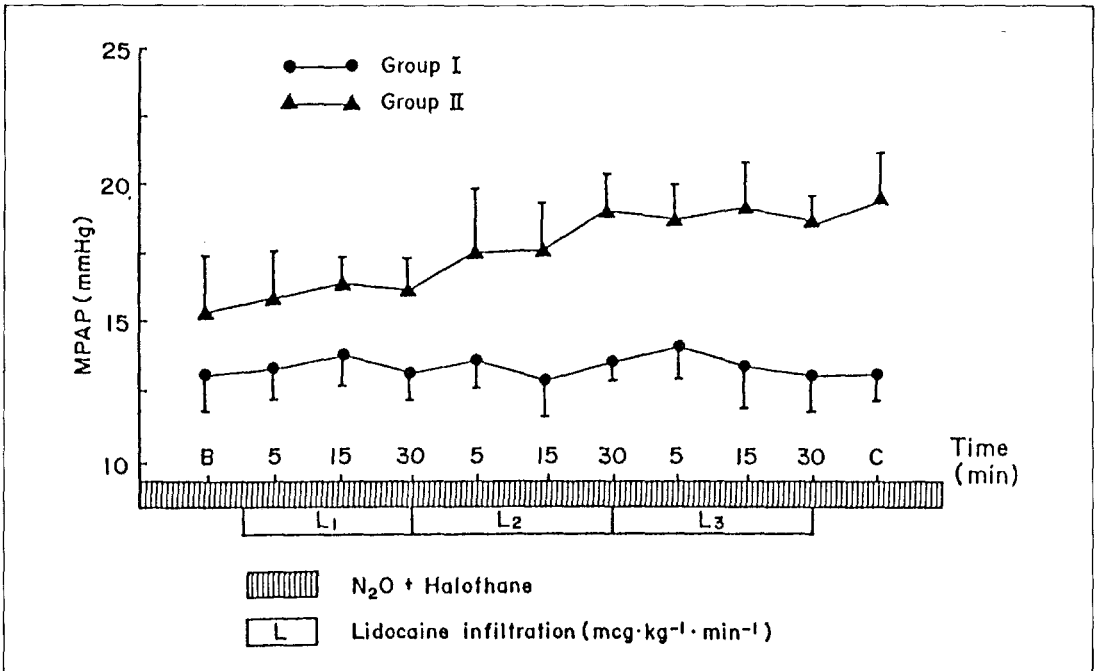


Fig. 6. Changes of MPAP values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM.

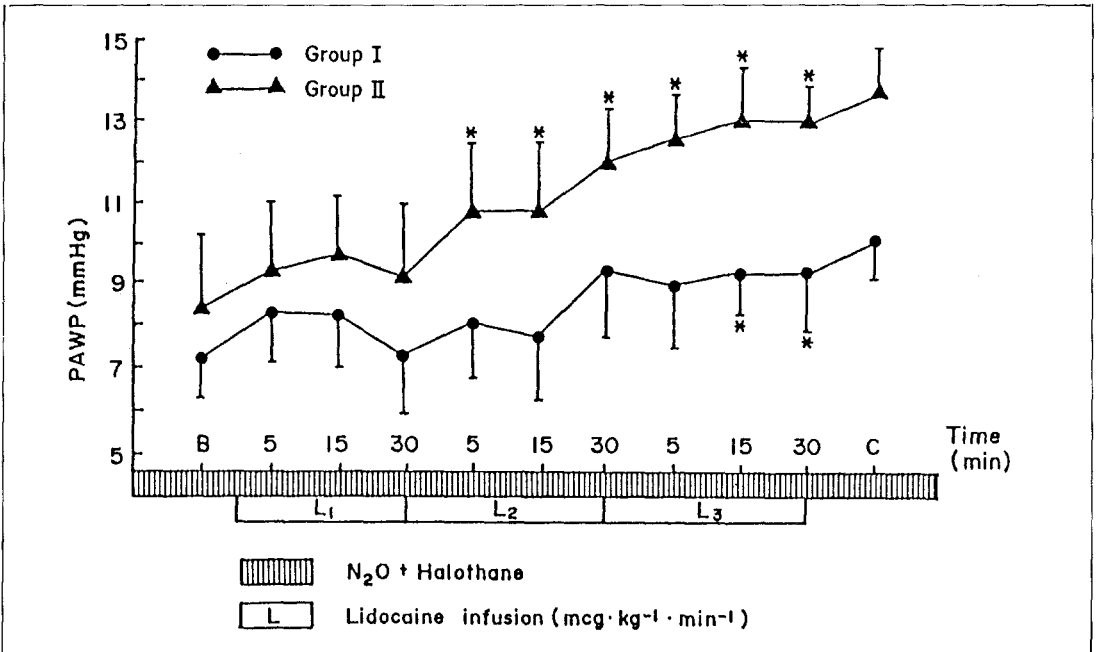


Fig. 7. Changes of PAWP values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM.

\*=p<0.05 compared with baseline.

48 mmHg, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>에서 7.25±1.03 mmHg에서 9.25±1.11 mmHg범위에서 증가하였으며 L<sub>3</sub> 15분, L<sub>3</sub> 30분에 각각 9.21±0.85 mmHg, 9.25±0.85 mmHg로 lidocaine 투여 전에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였다 (p<0.05).

제 II군에서 lidocaine 투여 전이 8.50±1.32 mmHg, lidocaine 투여 후는 9.25±1.70에서 13.00±0.71 mmHg 범위까지 증가 하였으며, L<sub>2</sub> 5분, L<sub>2</sub> 15분, L<sub>2</sub> 30분에 10.75±1.65 mmHg, 10.75±1.65 mmHg, 12.00±1.15 mmHg로 통계학적으로 유의하게 증가하였고 (p<0.05), L<sub>3</sub> 5분, L<sub>3</sub> 15분, L<sub>3</sub> 30분에 12.50±0.50 mmHg, 13.00±0.71 mmHg, 13.00±0.41 mmHg로 통계학적으로 유의하게 증가하였다 (p<0.05).

CaCl<sub>2</sub>로 투여 후는 I 군은 10.00±0.41 mmHg, II 군은 13.75±0.25 mmHg로 L<sub>3</sub> 30분에 비해 증가하였다 (p<0.05) (그림 7).

### 중심정맥압 (CVP)의 변화

제 I군에서 lidocaine 투여 후 4.50±0.65에서 7.50±1.50 mmHg까지의 범위로 증가하였으며, L<sub>2</sub> 5분, L<sub>2</sub> 15분, L<sub>2</sub> 30분에 각각 5.50±0.96 mmHg, 5.75±1.18 mmHg, 6.00±1.41 mmHg 이었고, L<sub>3</sub> 5분, L<sub>3</sub> 15분, L<sub>3</sub> 30분에 7.00±1.58 mmHg, 7.00±1.29 mmHg, 7.50±1.50 mmHg로 각각 통계학적으로 유의하게 증가하였다 (p<0.05).

제 II군에서 lidocaine 투여 후 3.75±0.75에서 6.00±1.00 mmHg범위까지로 증가하였으며, L<sub>3</sub> 5분에 5.50±0.87 mmHg, L<sub>3</sub> 15분에 6.00±1.00 mmHg, L<sub>3</sub> 30분에 6.00±1.00 mmHg으로 통계학적으로 유의하게 증가하였다 (p<0.05).

CaCl<sub>2</sub> 투여 후는 I 군에서 L<sub>3</sub> 30분에 7.50±1.50에서 CaCl<sub>2</sub> 투여 후 7.75±1.38 mmHg로 통계

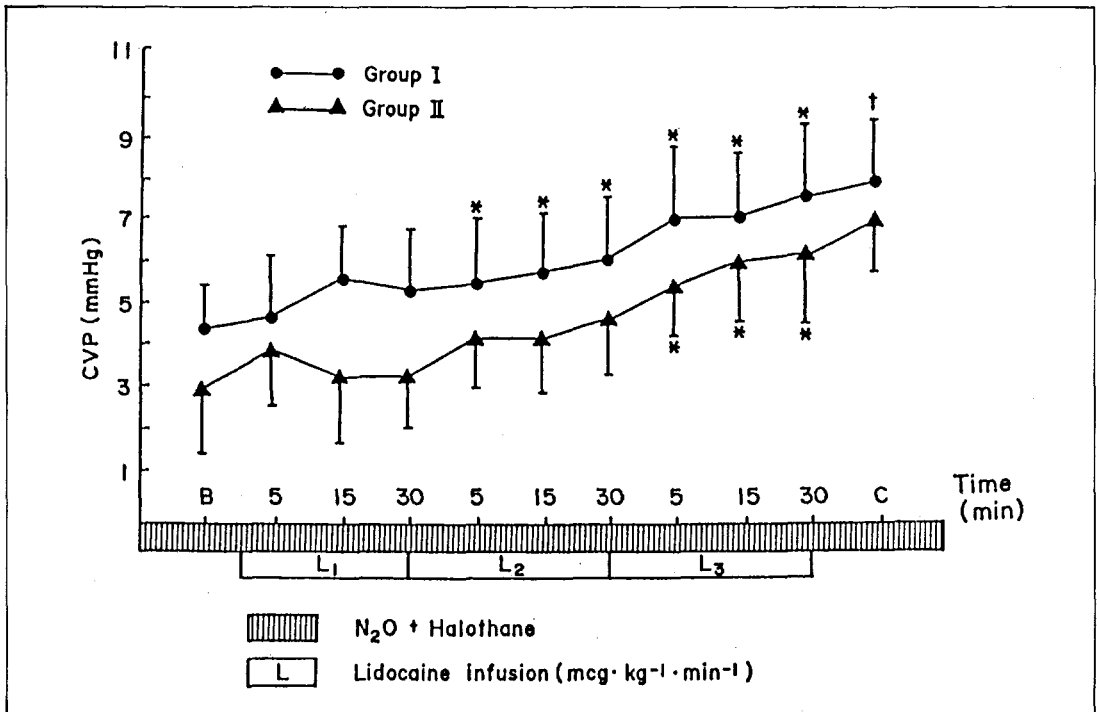


Fig. 8. Changes of CVP values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM.

\*=p<0.05 compared with baseline.

†=p<0.05 compared with L<sub>3</sub> at 30min.

학적으로 유의하게 증가하였으며 ( $p<0.05$ ), II군에서는  $L_3$  30분에  $6.00\pm 0.19$ 에서  $CaCl_2$  투여 후  $7.00\pm 0.81$  mmHg로 증가하였으나 통계학적으로 의의는 없었다 (그림 8).

심장지수 (CI)의 변화

제 I군에서 lidocaine 투여 전이  $4.01\pm 0.33$  L/min/m<sup>2</sup>, lidocaine 투여 후는  $4.39\pm 0.14$ 에서  $3.04\pm 0.16$  L/min/m<sup>2</sup>범위에서 감소하였으나 모두 통계학적으로 의의는 없었다.

제 II군에서 lidocaine 투여 전이  $5.16\pm 0.19$  L/min/m<sup>2</sup>, lidocaine 투여 후는  $4.91\pm 0.33$ 에서

$3.05\pm 0.19$  L/min/m<sup>2</sup>범위에서 감소하였으며  $L_2$  5분에  $4.25\pm 0.38$  L/min/m<sup>2</sup>,  $L_2$  15분에  $4.01\pm 0.28$  L/min/m<sup>2</sup>,  $L^2$  30분에  $3.81\pm 0.17$  L/min/m<sup>2</sup>로, 또  $L_3$  5분에  $3.44\pm 0.20$  L/min/m<sup>2</sup>,  $L_3$  15분에  $3.14\pm 0.21$  L/min/m<sup>2</sup>,  $L_3$  30분에  $3.04\pm 0.16$  L/min/m<sup>2</sup>로 각각 기준치에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다 ( $p<0.05$ ).

$CaCl_2$  투여 후는 I군에서  $L_3$  30분에  $3.04\pm 0.16$ 에서  $CaCl_2$  투여 후  $3.84\pm 0.06$  L/min/m<sup>2</sup>로, II군에서는  $L_3$  30분에  $3.05\pm 0.19$ 에서  $CaCl_2$  투여 후  $3.92\pm 0.12$  L/min/m<sup>2</sup>로 증가하였으며 II군에서는 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ( $p<0.05$ ) (그림 9).

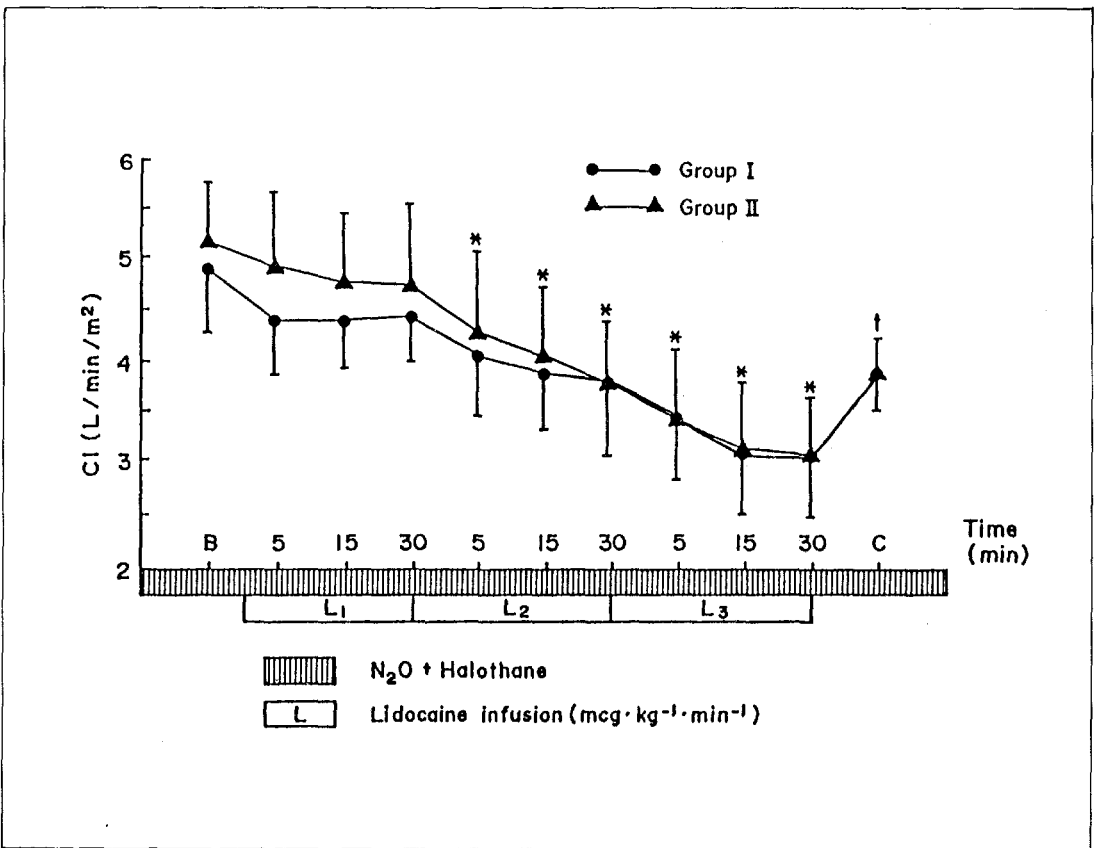


Fig. 9. Changes of CI values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM.

\*= $p<0.05$  compared with baseline.

†= $p<0.05$  compared with  $L_3$  at 30min.

일회 박출지수 (SI)의 변화

제 I 군에서 lidocaine투여 전이  $3.88 \pm 2.98$ 에서 lidocaine투여 후  $33.45 \pm 2.20$  ml/m<sup>2</sup>까지의 범위에서 감소하였고 II군에서 lidocaine투여 전이 49.

$05 \pm 3.08$ 에서 lidocaine투여 후  $29.23 \pm 1.88$  ml/m<sup>2</sup> 범위로 감소하였으며, CaCl<sub>2</sub> 투여 후는 I 군에서 L<sub>3</sub> 30분에  $33.45 \pm 2.20$ 에서 CaCl<sub>2</sub> 투여 후  $48.83 \pm 5.22$  ml/m<sup>2</sup>로, II군에서는  $29.23 \pm 1.88$ 에서  $42.90 \pm 2.98$  ml/m<sup>2</sup>로 각각 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ( $p < 0.05$ ) (그림 10).

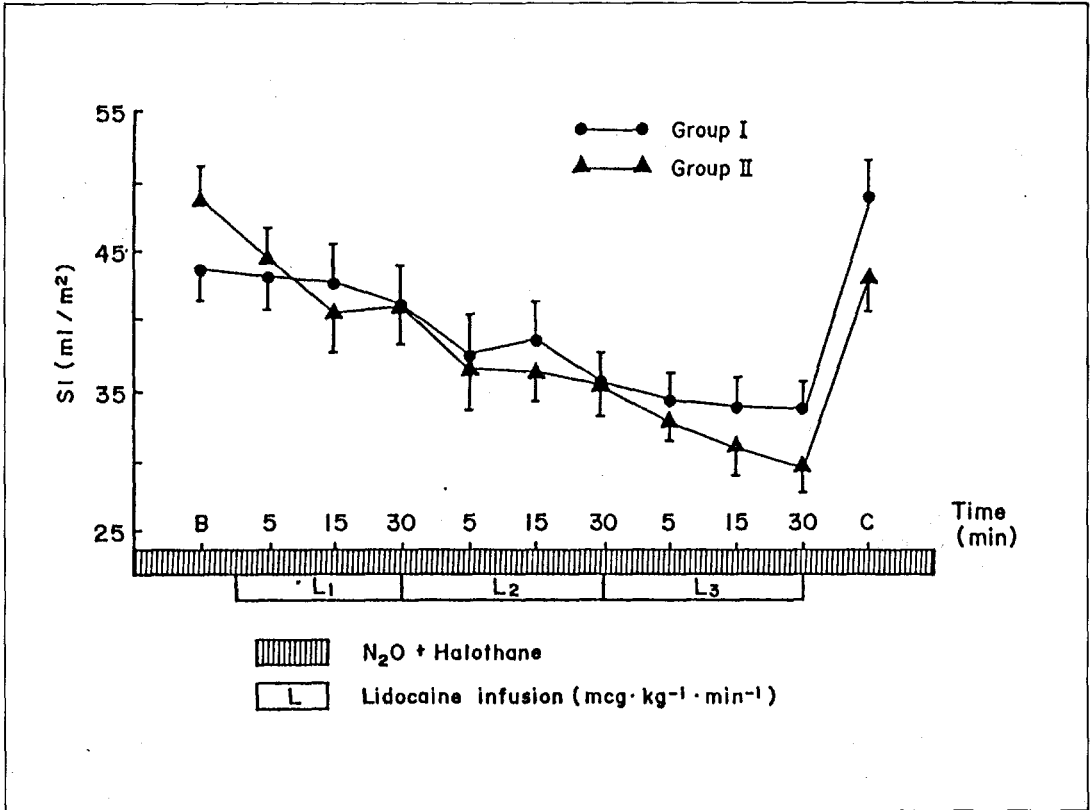


Fig. 10. Changes of SI values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean  $\pm$  SEM.

전신혈관 저항지수 (SVRI)의 변화

제 I 군에서 기준치 전신혈관 저항지수가  $1602.25 \pm 96.62$ 에서 lidocaine준 후  $1801.50 \pm 138.99$  dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>까지의 범위에서, II군에서 기준치  $1422.75 \pm 52.75$ 에서 lidocaine준 후  $2201.0 \pm 248.42$  dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>까지 범위로 증가하였으며, I 군의 L<sub>3</sub> 30분, II군의 L<sub>3</sub> 5분, L<sub>3</sub> 15분, L<sub>3</sub>

30분에 각각 통계학적으로 유의하게 증가하였다 ( $p < 0.05$ ).

CaCl<sub>2</sub>투여후는 I 군은 L<sub>3</sub> 30분에  $1801.50 \pm 138.99$ 에서 CaCl<sub>2</sub>투여 후  $1501.00 \pm 126.72$  dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>로, II군은 L<sub>3</sub> 30분에  $2201.00 \pm 248.42$ 에서 CaCl<sub>2</sub>투여 후  $1866.75 \pm 182.69$  dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>로 각각 통계학적으로 유의하게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ) (그림 11).

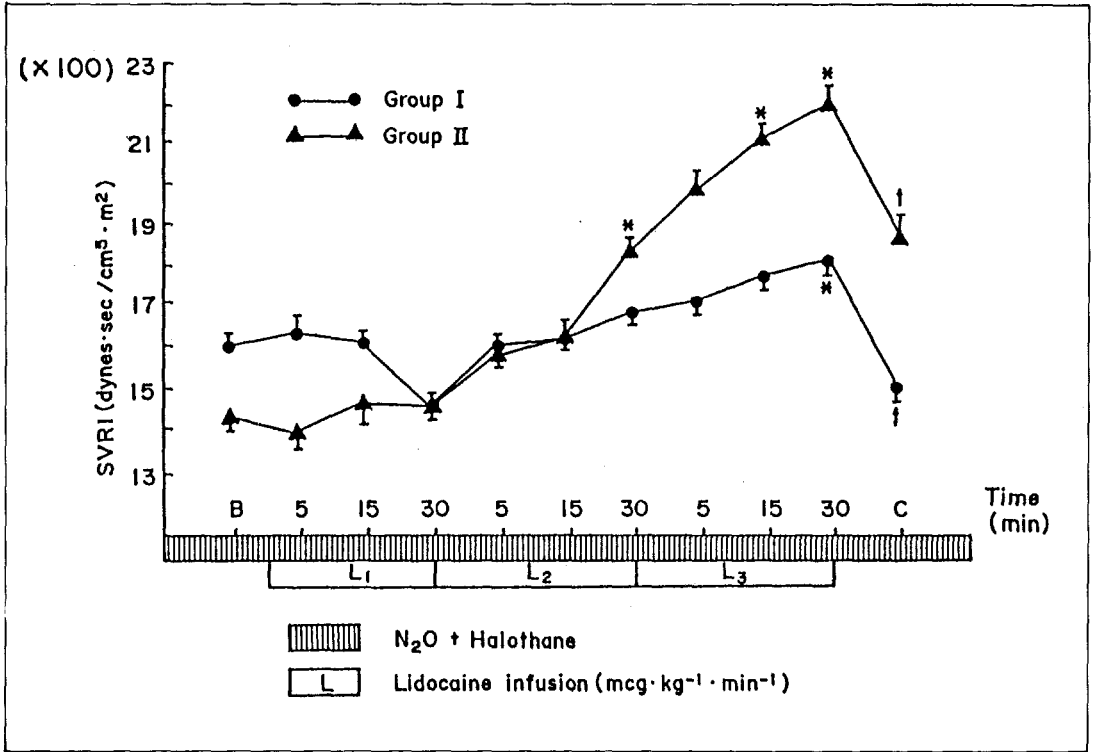


Fig. 11. Changes of SVRI values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM.

\*=p<0.05 compared with baseline.  
 †=p<0.05 compared with L3\*at 30min.

폐혈관 저항지수 (PVRI)의 변화

제 I 군의 기준치 94.75±7.36에서 lidocaine 투여 후 92.75±17.35에서 120.25±27.83 dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>까지의 범위에서 변화하였으며 II군에서는 기준치 104.75±21.75에서 lidocaine 투여 후 105.00±20.12에서 157.50±39.24 dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>까지의 범위로 각각 증가하였으나 통계학적으로 유의하게 증가하지는 않았다.

다만 CaCl<sub>2</sub> 투여 후 I 군에서 L<sub>3</sub> 30분에 101.00±18.26 dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>에 비해 CaCl<sub>2</sub> 투여 후 62.50±8.99 dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>으로 통계학적으로 유의하게 감소하였으나 (p<0.05), II군에서는 L<sub>3</sub> 30분에 147.25±16.80에서 CaCl<sub>2</sub>투여 후 120.25±

36.53 dynes sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>으로 감소하였으나 통계학적 의미는 없었다 (그림 12).

좌심실 박출 작업지수 (LVSWI)의 변화

제 I 군에서 기준치 61.08±5.67 gm/m<sup>2</sup>에서 lidocaine 투여 후 55.23±5.25에서 34.20±1.23 gm/m<sup>2</sup>범위에서 감소하였으며 L<sub>3</sub> 5분에 36.23±1.84 gm/m<sup>2</sup>, L<sub>3</sub> 15분에 34.20±1.23 gm/m<sup>2</sup>, L<sub>3</sub> 30분에 34.25±2.81 gm/m<sup>2</sup>로 통계학적으로 의미있게 감소하였다 (p<0.05).

제 II군에서는 기준치가 62.83±4.78 gm/m<sup>2</sup>이었고, lidocaine 투여 후는 53.93±5.61에서 36.65±6.67 gm/m<sup>2</sup>까지 범위에서 감소하였으며, L<sub>2</sub> 30분 후 45.68±6.32 gm/m<sup>2</sup>, L<sub>3</sub> 5분에 40.63±5.52

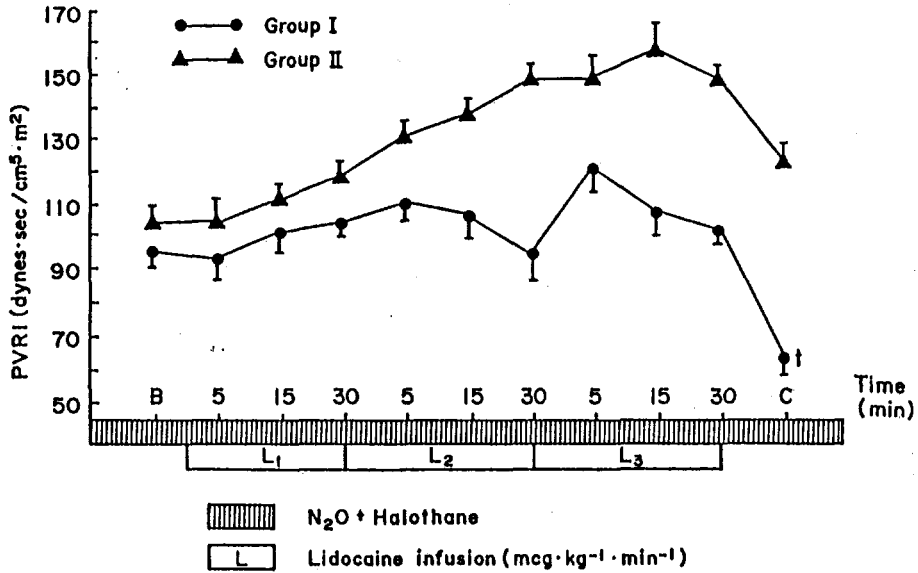


Fig. 12. Changes of PVRI values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean  $\pm$  SEM.

=  $p < 0.05$  compared with  $L_3$  at 30min.

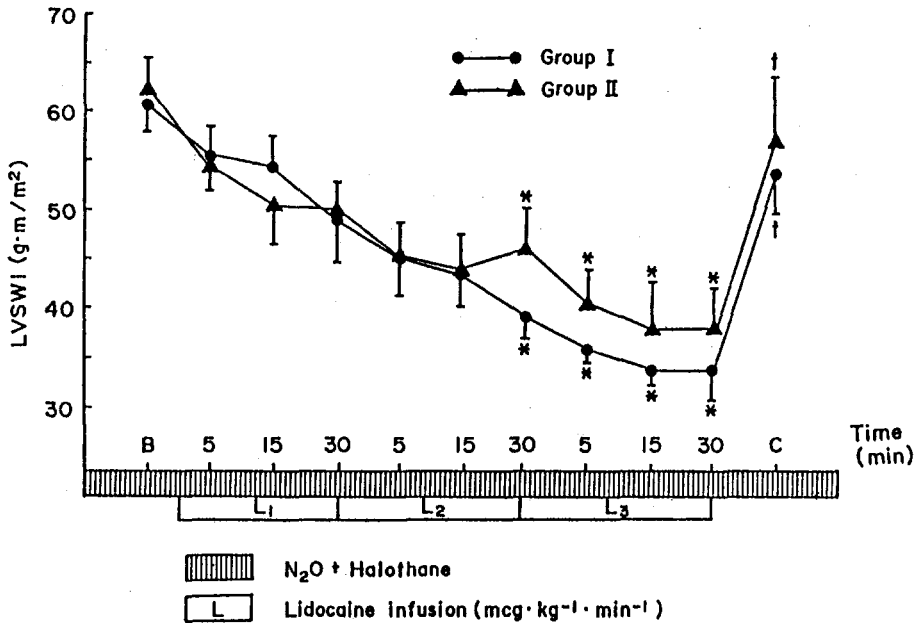


Fig. 13. Changes of LVSWI values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean  $\pm$  SEM.

\* =  $p < 0.05$  compared with baseline.

† =  $p < 0.05$  compared with  $L_3$  at 30min.

gm/m<sup>2</sup>, L<sub>3</sub> 15분에 39.23±6.34 gm/m<sup>2</sup>, L<sub>3</sub> 30분에 36.65±6.67 gm/m<sup>2</sup>으로 통계학적으로 의미있게 감소하였다 (p<0.05).

CaCl<sub>2</sub> 투여 후 I 군은 L<sub>3</sub> 30분에 34.25±2.81에서 53.45±7.99 gm/m<sup>2</sup>로, II 군은 L<sub>3</sub> 30분에 36.65±6.67에서 57.70±8.03 gm/m<sup>2</sup>로 통계학적으로 의미있게 증가하였다 (p<0.05) (그림 13).

우심실 박출 작업지수 (RVSWI)의 변화

제 I 군에서 기준치 7.75±0.59 gm/m<sup>2</sup>에서 li-

docaine 투여 후 7.73±0.34에서 5.88±0.22 gm/m<sup>2</sup>의 범위로, II 군에서는 기준치 9.88±0.86 gm/m<sup>2</sup>에서 lidocaine 투여 후 9.48±0.90에서 7.28±0.31 gm/m<sup>2</sup>범위로 각각 감소하였으며 I 군의 L<sub>2</sub> 30분, L<sub>3</sub> 5분, II 군의 L<sub>2</sub> 15분에는 기준치에 비하여 통계학적으로 유의하게 감소하였다 (p<0.05).

CaCl<sub>2</sub> 투여 후는 I 군이 L<sub>3</sub> 30분에 5.88±0.22에서 8.65±0.97 gm/m<sup>2</sup>으로 II 군에서는 L<sub>3</sub> 30분에 7.28±0.31에서 CaCl<sub>2</sub> 투여 후 11.20±0.60 gm/m<sup>2</sup>으로 증가하였다 (그림 14).

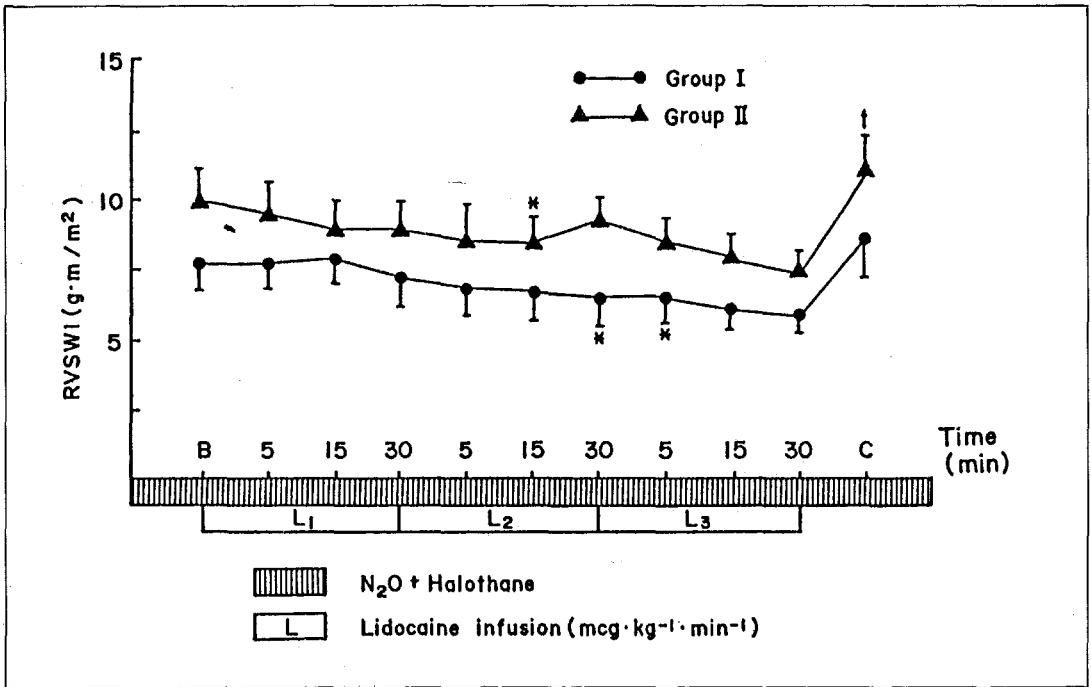


Fig. 14. Changes of RVS WI values against diazepam injection with various dosages of lidocaine. The values are expressed as mean±SEM. \* = p<0.05 compared with baseline. = p<0.05 compared with L<sub>3</sub> at 30min.

Lidocaine의 혈중농도의 변화

제 I 군에서 L<sub>1</sub> 5분에 4.48±0.36 mcg/ml, L<sub>1</sub> 15분에 3.97±0.22 mcg/ml, ± 1 30분에 4.06±0.

30 mcg/ml, L<sub>2</sub> 5분에 7.66±0.68 mcg/ml, L<sub>2</sub> 15분에 7.50±0.66 mcg/ml, L<sub>2</sub> 30분에 7.91±0.77 mcg/ml, L<sub>3</sub> 5분에 11.33±0.77 mcg/ml, L<sub>3</sub> 15분에 11.83±0.59 mcg/ml, L<sub>3</sub> 30분에 11.30±2.11 mcg/ml으로 각각 lidocaine의 지속적 침체량이



증가함에 따라 증가하였으며, II군에서는 L<sub>1</sub> 5분에 3.70±0.32 mcg/ml, L<sub>1</sub> 15분에 3.83±0.33 mcg/ml, L<sub>1</sub> 30분에 4.10±0.22 mcg/ml로 I군과의 비교에서는 낮게 나왔으나 통계학적으로 의미는 없었으며, L<sub>2</sub> 5분에 8.17±0.91 mcg/ml, L<sub>2</sub> 15분에 8.23±1.18 mcg/ml, L<sub>2</sub> 30분에 7.64±0.79 mcg/ml, L<sub>3</sub> 5분에 12.95±0.71 mcg/ml, L<sub>3</sub> 15분에 13.

55±0.28 mcg/ml, L<sub>3</sub> 30분에 13.79±0.82 mcg/ml로 lidocaine의 지속적 칩제량이 증가함에 따라 증가하였으며 L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>에서는 I군에 비해 II군에서 혈중 lidocaine치가 높게 나타났으나, 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (표 2, 그림 15).

Table 2. Plasma lidocaine concentration (mcg/ml)

	L <sub>1</sub> (100 mcg/kg/min)			L <sub>2</sub> (200 mcg/kg/min)			L <sub>3</sub> (mcg/kg/min)		
	5	15	30	5	15	30	5	15	30
G I	4.48±0.36	3.97±0.22	4.06±0.30	7.66±0.68	7.53±0.66	7.91±0.77	11.33±0.77	11.83±0.59	11.30±2.11
G II	3.70±0.32	3.83±0.33	4.10±0.22	8.17±0.91	8.23±1.18	7.64±0.79	12.95±0.71	13.55±0.28	13.79±0.82

The values are expressed as mean±SD.

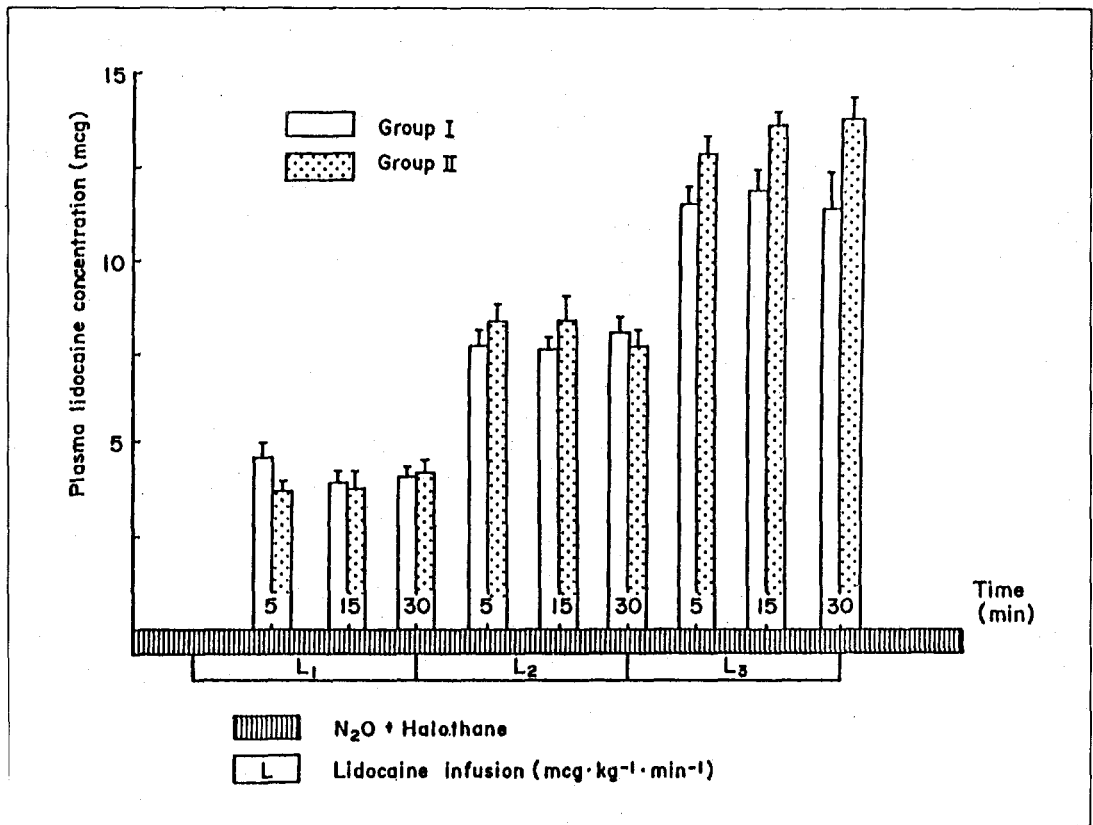


Fig. 15. Changes of plasma lidocaine concentration values against diazepam injection with various lidocaine infusion. The values are expressed as mean±SD.

## 고 찰

De Jong 등<sup>7)</sup>은 보고에서 diazepam의 전투약으로 심혈관계의 추가장애없이 중추 신경장애를 예방할 수 있으며, 또 diazepam으로 전처치하지 않은 군에서보다 diazepam 전처치한 군에서 심전도의 변화가 더 적었으며, 독성 중추신경계 반응의 빈도도 심혈관계 억제와는 관계없이 감소할 수 있다고 하였다. 또한 Aldrete와 Daniel<sup>8)</sup>은 diazepam의 전투약으로 국소 마취제의 독성으로부터 뇌 뿐 아니라 심폐기관을 보호할 수 있다고 하였으며, diazepam의 전투약으로 발작빈도를 67%에서 0%로 감소시키고 심폐억제로 인한 치사율도 50%에서 0%로 감소시켰다고 하였다.

본 실험에서는 자율신경계 손상이 없는 외견상 건강해 보이는 개에서 다량의 lidocaine의 지속적 침제시 심혈관계의 장애를 초래하나 심한 장애는 초래하지 않으며, diazepam의 전투약으로 인한 더 이상의 추가 심혈관계 장애는 없음을 보여준다.

Lidocaine의 전신 독작용 (systemic toxicity)은 희귀하나 다량 투여시 나타날 수 있으며, 환자가 각성시에는 lidocaine의 투여는 혈액학적 변화가 별로 없으나, 마취시 혹은 독성 수준시는, 심장 수행능력 (cardiac performance)을 억제시킬 수 있다.

Lidocaine의 전신 독성증상으로는 혀의 마비 (numbness of tongue), 가벼운 상기 (light headedness), 시력장애, 근연축, 경련, 혼수, 호흡정지 그리고 심혈관 억제 등이 있다.

Lidocaine의 전신 독작용 중 중추 신경계 독성과 심혈관 억제 사이에는 넓은 경계가 있으며, lidocaine으로 인한 심혈관 억제는 lidocaine의 일차적인 효과보다는 중추신경계 독성으로 인한 무호흡으로 저산소증에 의한 이차적인 심혈관 억제가 더 흔하다. 그래서 폐가 충분히 환기 되고, 저산소증 및 과탄산증 (hypercapnia)이 없으면 lidocaine의 최소 치사량 (minimum lethaldose)이 4배로 증가한다는 보고도 있다.<sup>9)</sup>

국소 마취제로부터의 중추 신경계의 독성은 산혈증 (acidosis)와 과탄산증에 의해 크게 증가한다.<sup>10)</sup>

Lidocaine의 전신 독작용중 경련의 치료시에는 diazepam이 더욱 효과적인<sup>11)</sup> 것으로 알려진 후에도 thiopental이 심혈관 억제현상이 있음에도 불구하고 많이 이용되고 있다. 이는 thiopental의 더욱 신속한 효과 발현이 diazepam의 높은 혈장단백 결합으로 인한 긴 반감기와 이로 인한 강력한 호흡억제 효과를 임상적으로 능가하기 때문인 것 같다.

Lidocaine은 혈중치가 3.5 mcg/ml 이하일 경우는 심혈관 수행능력을 억제시키지 않는다<sup>10)</sup>고하나, 적출심장에서는 낮은 lidocaine 혈중치도 심근 수축능을 감소시킨다고 한다.<sup>12)</sup>

Lidocaine의 혈중농도가 5 mcg/ml 이하시는 심전도에서 QRS complex의 기간을 변화시키지 않으며 심혈관계에 영향을 미치지 않고 또한 교감신경계의 활동도도 변화시키지 않는다.

혈중독성 농도 (toxic plasma concentration)인 5-10 mcg/ml시는 말초혈관 확장과 직접적인 심혈관 억제를 시켜서 저혈압을 야기하며, 또한 심장 자극파동 (cardiac impulse)의 전도를 느리게 해서 서맥, 연장된 PR 간격, 넓어진 QRS군을 나타낸다.

Lidocaine의 기본 부작용은 중추 신경계에서 나타난다. 중추 신경계의 자극은 용량과 연관된 방식으로 lidocaine의 혈중농도가 5 mcg/ml이상 시 나타난다. Lidocaine의 혈중농도 5-10mcg/ml시에도 발작은 나타날 수 있으며, lidocaine 농도가 10 mcg/ml 이상시는 중추신경계 억제, 무호흡, 심정지가 일어날 수 있다.

Lidocaine의 경련역치 (convulsive threshold)는 동맥혈 저산소증, 과칼륨증, 산혈증시 감소되며, 심부정율동 억제를 위한 환자의 지속적인 lidocaine의 정맥 투여시에는 주의해야 한다.<sup>13)</sup>

본 저자는 lidocaine의 지속적 침제로 100 mcg/kg/min 투여 30분 후 200 mcg/kg/min를 투여하였으며, 이후 30분 후 300 mcg/kg/min을 지속적 침제하였으며, lidocaine 100 mcg/kg/min 투여시 혈중 lidocaine의 농도는 4 mcg/ml, 200 mcg/kg/ml

투여시 혈중농도는 7-8 mcg/ml, 300 mcg/kg/ml 투여시 11-13 mcg/ml으로 lidocaine 200 mcg/kg/min, 300 mcg/kg/min 투여군은 lidocaine의 독증상을 나타내는 양을 나타내었다. 그러나 이때의 폐동맥 쇄기압, 중심 정맥압, 박출지수, 전 심혈관저항지수, 좌심실 박출 작업지수, 우심실 박출 작업지수 등의 변화를 나타내었으나 모두 정상 범위 이내였었다. 이는 심장 판막질환 또는 관상 동맥질환시도 1-2 mg/kg의 lidocaine 투여시 장애효과 없이 lidocaine에 내성이 있다<sup>14)</sup>고 하며, 자율신경계 손상이 없는 개체에서는 극히 높은 양의 lidocaine의 투여시에도 심혈관계의 기능에 심각한 억제현상이 없었다는 보고와 일치하는 결과를 보여주고 있다.

Lidocaine의 심혈관 독성은 lidocaine이 심근에 직접적인 억제효과와 자율신경계에 의해 매개되는 간접적인 자극효과를 가지며 Thomas<sup>15)</sup>은 rat 뇌 중 nucleus tractus solitarius에 bupivacaine이나 lidocaine의 직접 작용으로 부정맥을 초래하였다고도 하며 Heavener<sup>16)</sup>는 고양이와 측뇌실에 lidocaine과 bupivacaine의 직접 작용으로 부정맥을 초래하였다는 보고도 있다.

Lidocaine의 정맥 투여동안 간혹 나타나는 수축기 혈압의 증가<sup>17)</sup>는 lidocaine의 심혈관계의 작용기전중 자율신경계에 의해 매개되는 간접적인 심혈관 자극효과로 설명이 될 수 있으며 본 실험에서는 자극효과는 관찰할 수 없었는데 이 자극효과는 lidocaine의 낮은 농도에서 투여 후 즉시 나타나는 반응이어서 본 실험 측정치인 투여 후 5분에서는 이들 효과를 관찰할 수 없었다.

Lidocaine의 혈중치가 증가하면 심혈관계의 억제효과가 우세한 반면, 낮은 혈중치에서는 심혈관계 억제의 증거가 없었다. Kao와 Jalar<sup>18)</sup>는 제거한 개 (decerebrate dogs)에서 lidocaine을 준 후 순환 억제현상을 관찰하였으며, 적출심장에서는 낮은 lidocaine 농도에서도 심근억제 효과를 나타내었다는 보고도 있다.<sup>12)</sup>

Wagman 등<sup>19)</sup>은 lidocaine으로 야기된 발작이 limbic system에서 기원할 수 있다고 보고 자율신경계 손상을 받지 않은 동물에서 limbic system

또는 다른 상부 (high center)의 자극으로 lidocaine의 많은 양을 투여시 lidocaine으로 부터의 심혈관계 독성을 적게 한다고 볼 수 있다고 하였다. 그러므로 barbiturates나 다른 중추신경계 억제제를 국소마취제로 인한 경련의 치료제로 사용시 잠재적인 심혈관계 억제에 관하여 주의깊게 관찰하여야 한다.

중추신경계 억제제들은 lidocaine에서 유발된 심혈관계 자극 기전을 막을 수 있으며 그 자체의 심근 억제효과가 있을 수 있고, 이 효과가 lidocaine으로 인한 심혈관계 억제효과에 추가될 수 있다. 특히 자율신경계 억제제나 억제작용을 가진 제제를 투여받은 환자는 lidocaine의 직접적인 심근 억제효과에 훨씬 더 민감할 것으로 기대된다.

McWhirter 등<sup>20)</sup>은 barbiturate와 nitrous oxide로 마취된 개에서 lidocaine의 심혈관계의 영향을 비교하였는데 barbiturate로 마취된 개에서는 심하고 오래 지속되는 심혈관계 억제현상을 보았으나 nitrous oxide로 마취된 개에서는 심혈관계의 억제가 심하지 않았음을 보았다고 하였다.

본 실험에서는 혈압하강, 폐동맥 쇄기압의 증가, 중심정맥압의 증가를 볼 수 있었다. 이는 일반적인 lidocaine의 독성 작용중 말초혈관 확장과는 다른 양상이었는데 이는 자율신경계에 의해 매개되는 반응에 추가로 국소 마취제가 폐혈관에 추가적인 직접 작용을 가진다는 보고와,<sup>21)</sup> dog<sup>22)</sup>과 sheep<sup>23)</sup>에서 lidocaine와 bupivacaine 독성 연구시 폐혈관에 직접 영향을 준다는 보고와 일치한다. Lidocaine 100 mcg/kg/min를 지속적 침제시는 Collingsworth 등<sup>24)</sup>의 보고에서와 같이 항부정맥 치료범위(1.5-6 mcg/ml)의 하한이었으며 이는 국소 또는 부위 마취동안 얻어진 혈중 lidocaine치와 동등하였다.<sup>25-28)</sup> Abou-Madi 등<sup>29)</sup>의 기관내 삽관시 심혈관계 반응을 억제하기에 충분한 기준치와 Aberg 등<sup>30)</sup>은 개에서 허혈로 인한 부정맥 발생을 억제하는데 충분한 양인 3.5 mcg/ml의 혈중농도와 유사하였다.

Lidocaine의 혈중농도는 100 mcg/kg/min 지속 점적시를 제외하고는 모두 독성증상을 나타낼 수 있는 양인 5 mcg/ml 이상이였으며, 두 군간의

유의한 차이는 없었다. Diazepam은 혈중 단백과 결합을 많이 (55-95%)하기 때문에 긴 반감기를 가진다. 국소 마취제와 다른 약제들 사이의 상호작용이 많이 연구되어 왔으며, barbiturate를 오랫동안 투여한 개에서는 lidocaine의 대사가 조장된다는 보고<sup>9)</sup>가 있다. Diazepam은 각성을 완화시키고, 국소 마취시 환자의 이해를 돕고 국소마취제의 잠재적인 중추신경계 독성을 감소시키기 위해 사용된다.

그러나 bupivacaine, etidocaine 등 높은 혈장 단백결합력(98%)을 가진 국소 마취제들로 마취시 diazepam의 사용은 이들 국소마취제의 흡수와 제거율을 변경시킬 수 있다는 보고<sup>10)</sup>가 있다. 이 보고에서 diazepam 투여 후 경막의 투여한 bupivacaine, etidocaine group에서 이들의 혈중농도가 낮았으며 평균 반감기도 짧았다고 한다. 이들의 결과도 diazepam 존재시 국소 마취제의 혈장 단백결합의 결합의 변경을 가져올 수 있음을 보여주었다. 본 실험에서 diazepam의 전투약으로 lidocaine의 혈중농도의 차이를 기대했으나 통계학적인 의미가 없었으며, L<sub>5</sub> 5분, L<sub>5</sub> 30분에서 diazepam 투여 군에서 오히려 lidocaine의 혈중농도가 더 높은 것으로 나타났다.

## 요 약

전신마취, 부위 또는 국소 마취시, 그리고 항부정맥제로 술중 및 중환자실에서 흔히 쓰이는 lidocaine의 용량과, 국소 마취제로 인한 중추신경계의 독성을 예방 또는 중단시키기 위해 사용되는 diazepam의 전투여시 이로 인한 심혈관계 변화 및 lidocaine의 혈중농도를 관찰, 측정하여 환자의 관리 및 치료에 도움을 얻고자 본 실험을 하였다.

Nitrous oxide, halothane으로 마취된 개에서 근육이완제 사용 후 조절호흡하에서 혈중 이산화탄소를 35-45 mmHg로 유지하면서 국소 마취제인 lidocaine의 용량을 100 mcg/kg/min, 200 mcg/kg/min, 300 mcg/kg/min로 각각 30분간 지속적

침제하면서, diazepam 전투여 유무에 따른 심혈역학치의 변화 및 lidocaine의 혈중농도를 측정하고, 억제된 심혈관계에 CaCl<sub>2</sub>를 투여하여 회복 정도를 관찰하였던 바 아래와 같은 결과를 얻었다.

Lidocaine의 지속적 침제량이 증가됨에 따라 심혈관계의 억제가 심하게 나타났으며 평균 동맥압, 심장지수, 일회 박출지수, 좌심실 박출 작업지수, 우심실 박출 작업지수 등은 감소하였고 (p<0.05), 폐동맥 췌기압, 중심 정맥압, 전신혈관 저항지수 등은 증가하였으나 (p<0.05), 심박동수, 평균 폐동맥압, 폐혈관 저항지수의 변화는 거의 없었다.

Lidocaine 100 mcg/kg/min 지속적 침제시는 diazepam을 투여한 II군에서만 평균 동맥압의 유의있는 감소를 보였으며 (p<0.05), lidocaine의 혈중농도는 diazepam투여하지 않은 I군에서는 3.97±0.22에서 4.48±0.36 mcg/ml 범위였고 II군에서는 3.70±0.32에서 4.10±0.22 mcg/ml 범위였다.

Lidocaine 200 mcg/kg/min의 지속적 침제시는 I군에서는 평균 동맥압의 감소, 중심정맥압의 증가를 나타내었고 (p<0.05), II군에서는 심장지수의 감소, 폐동맥 췌기압의 증가를 나타내었으며 (p<0.05), lidocaine의 혈중농도는 I군은 7.50±0.66에서 7.91±0.77 mcg/ml, II군에서는 7.64±0.79에서 8.23±1.18 mcg/ml범위로 증가하였다.

Lidocaine 300 mcg/kg/min의 지속적 침제시는 I군에서는 평균동맥압, 일회 박출지수, 좌심실 박출 작업지수의 감소가 있었고 (p<0.05), 폐동맥 췌기압, 중심 정맥압, 전신혈관 저항지수의 증가를 나타내었다 (p<0.05).

II군에서는 심장지수, 일회 박출지수, 좌심실 박출 작업지수의 감소가 있었으며 (p<0.05), 폐동맥 췌기압, 중심 정맥압, 전신혈관 저항지수의 증가를 나타내었다 (p<0.05). 그러나 심박동수, 폐동맥압의 변화는 거의 관찰할 수 없었다.

또한 이때의 혈중 lidocaine의 농도는 I군에서는 11.30±2.11에서 11.83±0.59 mcg/ml범위로, II군에서는 12.95±0.71에서 13.79±0.82 mcg/ml의

범위로 나타내었다.

CaCl<sub>2</sub> 투여 후는 억제된 심장지수, 일회 박출 지수, 전신혈관 저항지수, 폐혈관 저항지수, 좌심실 박출작업지수 및 우심실 박출 작업지수는 회복시켰으나 (p<0.05), 폐동맥 쇄기압, 중심정맥압 등은 오히려 억제시켰다 (p<0.05).

이상에서 자율신경계에 손상이 없으며 산혈증 및 과탄산증이 없는 개에서는 lidocaine의 높은 혈중 농도치에서도 혈역학에 내성이 있었으며, lidocaine의 중추신경계 독성의 예방 및 치료 목적으로 사용되는 diazepam의 전투여 시에도 추가적인 심혈관계의 억제가 없음을 알 수 있었다. 그러나 자율신경계 이상이 있거나 자율신경계를 억압할 수 있는 약을 사용할 때 또는 산혈증, 과탄산증 및 저산소증이 동반된 환자에 사용할 때에는 세심한 주의가 요할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Bigger JT : Pharmacologic and clinical control of antiarrhythmic drugs. *Am J Med* 58 (4) : 479-488, 1975.
2. Abou Madi MN, Keszler H, Yacoub JM : Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous dose of lidocaine. *Can Anaesth Soc J* 24 (1) : 12-19, 1977.
3. Thomson PD, Melmon KL, Richardoson JA : Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 78 (4) : 499-508, 1973.
4. Nies AS, Shand DG, Wilkison GR : Altered hepatic blood flow and drug flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1 (2) : 135-155, 1976.
5. Routledge PA, Barchowsky A, Bjornsson TD, Kitchell BB, Shand DG, Lidocaine plasm protein binding. *Clin Pharmacol Ther* 27 (3) :

- 347-351, 1980.
6. Knapp AB, Magure W, Keren G, Levitt B, Miura PS, Somberg JC : The cimetidine lidocaine interaction. *Ann Intern Med* 98 (2) : 174-177, 1983.
7. De Jong RH, Heavner JE : Diazepam and lidocaine-induced cardiovascular changes. *Anesthesiology* 38 (6) : 633-639, 1973.
8. Aldrete JA, Daniel W : Evaluation of premedicants as protective agents against convulsive GLD 50) doses of local anesthetic agents in rats. *Anesth Analg (Cleve)* 50(1) : 127-130, 1971.
9. Woods LA, Haggart J : Apeneic and hypotensive effects of local anesthetic drugs in dogs and mice under general anesthesia. *Anesthesiology* 18 : 831-836, 1957.
10. Engelsson S, Matousek M : Central nervous system effects of local anesthetic agents. *Br J Anaesth* 47 : 241-247, 1975.
11. De Jong RH : Toxicity effects of local anesthetics. *JAMA* 239 (12) : 1166-1173, 1978.
12. Nayler WG, McInnes I, Carson V : The effect of lidocaine on myocardial function, high energy phosphate stores, and oxygen consumption : a comparison with propranolol. *Am Heart J* 78 (3) : 338-345, 1969.
13. Stoelting RK : Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd ed, J B Lippincott Co, Philadelphia, 1992, p346.
14. Jewitt DE, Kishon Y, Thomas M : Lidocaine in the management of arrhythmias after acute myocardial infarction. *Lancet* 1 : 266-270, 1968.
15. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, Denison DD : Cardiovascular system toxicity of local anesthetics : an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 65(5) : 44-450, 1986,
16. Heavner JE : Cardiac arrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the alteral

- cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 65 (2) : 133-138, 1986.
17. Jprfedt L, Lofstrom B, Pernow B : The effect of local anesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. *Acta Anesthesiol Scand* 12 (4) : 153-129, 1968.
  18. Kao FF, Jalar UM : The central action of lignocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28 (1) : 155-167, 1967.
  19. Wagman IH, De Jong RH, Prince DH : Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28 (1) : 155-167, 1967.
  20. McWhirter WR, Frederickson EL, teinhaus JE : Interactions of lidocaine with general anesthetics. *South Med J* 65 (7) : 796-800, 1972.
  21. Hyman AL : The effects of lidocaine, hexamethonium and alpha and beta adrenergic blocking agents on the pulmonary veins in intact dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 174 (3) : 487-499, 1970.
  22. Liu P, Feldman HS, Covino BM, Giasi R, Covino BG : Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg* 61 (4) : 317-322, 1982.
  23. Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, Brizgys RV, Levinson C, Shapiro WA, Koike M, Rosen MA : Bupivacaine induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 60 (1) : 10-18, 1984.
  24. Collingsworth KA, Kalman AM, Harrison DC : The clinical pharmacology of lidocaine as and antiarrhythmic drug. *Circulation* 50 (6) : 1217-1230, 1974.
  25. Scott DB, Jebson PJR, Braid DP, Orttengren B, Frisch P : Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Br J Anaesth* 44 (10) : 1040-1049, 1972.
  26. Blanco LJ, Reid PR, King TM : Plasma lidocaine levels following paracervical infiltration for aspiration abortion. *Obstet Gynecol* 60 (4) : 506-508, 1982.
  27. Spielman FJ, Hulka, JF, Ostheimer GW, Mueller RA : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of local analgesia for laparoscopic tubal ligations. *Am J Obstet Gynecol* 146 (7) : 821-824, 1983.
  28. Mayumi T, Dohi S, Takahashi T : Plasma concentration of lidocaine associated with cervical, thoracic, and lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 62 (6) : 578-580, 1983.
  29. Abpi-Madi MN, Keszler H, Yacoub JM : Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. *Can Anaesth Soc J* 24 (1) : 12-19, 1977.
  30. Anerg G, Ronfeld R, Aberg L, Fitzgerald T, McCollom K, Moller R : Antiarrhythmic effects of tocainide and lidocaine in dogs. *Acta Pharmacol Toxicol* 53(2) : 146-152, 1983.
  31. Giasi RM, Agostino ED, Covino BG : Interaction of diazepam and epidurally administered local anesthetic agents. *Reg Anesth* 5 : 8-11, 1980.

- Abstract -

The Effect of Lidocaine Dose and Pretreated Diazepam on  
Cardiovascular System and Plasma Concentration of  
Lidocaine in Dogs Ansthetized with Halothane-Nitrous Oxide

Kyeong Sook Lee, Sae Yeon Kim, Dae Pal Park

*Department of Anesthesiology  
College of Medicine, Yeungnam University  
Taegu, Korea*

Jin Mo Kim, Chung Gil Chung

*Department of Anesthesiology  
College of Medicine, Keimyung University  
Taegu, Korea*

Lidocaine is frequently administered as a component of an anesthetic: for local or regional nerve blocks, to mitigate the autonomic response to laryngoscopy and tracheal intubation, to suppress the cough reflex, and for antiarrhythmic therapy.

Diazepam decreases the potential central nervous system (CNS) toxicity of local anesthetic agents but may modify the stimulant action of lidocaine in addition to their own cardiovascular depressant.

The potential cardiovascular toxicity of local anesthetics may be enhanced by the concomitant administration of diazepam.

This study was designed to investigate the effects of lidocaine dose and pretreated diazepam to cardiovascular system and plasma concentration of lidocaine.

Lidocaine in 100 mcg/kg/min, 200 mcg/kg/min, and 300 mcg/kg/min was given by sequential infusion to dogs anesthetized with halothane-nitrous oxide (Group I).

And in group II, after diazepam pretreatment, lidocaine was infused by same way when lidocaine was administered in 100 mcg/kg/min, the low plasma levels ( $3.97 \pm 0.22 - 4.48 \pm 0.36$  mcg/ml) caused a little reduction in cardiovascular hemodynamics.

As administered in 200 mcg/kg/min, 300 mcg/kg/min, the higher plasma levels ( $7.50 \pm 0.66 - 11.83 \pm 0.59$  mcg/ml) reduced mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), stroke index (SI), left ventricular stroke work index (LVSWI), and right ventricular stroke work index (RVSWI) and increased pulmonary artery wedge pressure (PAWP), central venous pressure (CVP), systemic vascular resistance index (SVRI), but was associated with little changes of heart rate (HR), mean pulmonary artery pressure (MPAP), and pulmonary vascular resistance index (PVRI).

When lidocaine with pretreated diazepam was administered in 100 mcg/kg/min, the low plasma level, the lower level than when only lidocaine administered, reduced MAP, but was not changed other cardiovascular hemodynamics.

While lidocaine was infused in 200 mcg/kg/min, 300 mcg/kg/min in dogs pretreated diazepam, the higher plasma level ( $7.64 \pm 0.79 - 13.79 \pm 0.82$  mcg/ml) was maintained and was associated with reduced CI, SI, LVSWI and increased PAWP, CVP, SVRI but was a little changes of HR, MPAP, PVRI.

After  $\text{CaCl}_2$  administration, CI, SI, SVRI, LVSWI was recovered but PAWP, CVP was rather increased than recovered.

The foregoing results demonstrate that pretreated diazepam imposes no additional burden on cardiovascular system when a infusion of large dose of lidocaine is given to dogs anesthetized with halothane-nitrous oxide.

But caution may be advised if the addition of lidocaine is indicated in subjects who have impaired autonomic nervous system and who are in hypercarbic, hypoxic, or acidotic states.

Key Words : Lidocaine, Continous Infusion, Diazepam, General Anesthesia