



# 신경차단 시 국소마취제와 함께 사용되는 보조 약물들

이 덕 희

영남대학교 의과대학 마취통증의학교실

## Adjuvant medications to local anesthetics in nerve blockade

Deok Hee Lee

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea*

Peripheral nerve blocks are commonly used for surgical anesthesia, postoperative analgesia, and to reduce opioid requirements. Although these blocks have traditionally been carried out using local anesthetics, single-injection techniques can be short-lived and limited by the relatively brief duration of action of currently available local anesthetics. Increasing the dose or concentration of local anesthetics may prolong the duration of analgesia, but may also increase the risk such as unwanted motor weakness or systemic toxicity of local anesthetics. Numerous adjuvant medications have been added to local anesthetics to prolong the durations of anesthesia and analgesia achieved by peripheral nerve blocks, and currently, a number of different adjuvants are used to improve quality of the block. This article will review the several nerve block adjuvants used in combination with local anesthetics to provide blockade of peripheral nerves in clinical practice, describing the rationale for their use in peripheral nerve blocks, and the evidence for their effectiveness.

**Keywords:** Adjuvants; Local anesthetics; Nerve block

### 서 론

신경차단은 사지 수술을 위한 마취나 수술 후 통증 조절의 목적뿐만 아니라, 만성통증의 치료에도 적용된다. 근래에 들어서 신경 자극기와 초음파를 이용하여 바늘의 정확한 위치 확인이 가능해짐에 따라서 신경차단을 시행하는 빈도는 점점 증가되고 있다. 전형적으로 신경 차단에는 다양한 종류의 국소마취제가 사용되고 있다. 그러나, 현재 임상에서 사용하

고 있는 대부분의 국소마취제의 1회 주입만으로는 장시간까지 적절하게 통증을 완화시키기에는 충분치 않다. 또한 작용 시간을 연장시키기 위하여 국소마취제의 용량이나 농도를 증가한 경우 뜻하지 않은 국소마취제의 독성이 나타나거나 [1] 심한 운동신경 차단으로 술 후 조기 보행이 힘든 경우가 발생할 수 있다. 따라서 오랜 시간 동안 수술이 진행될 것으로 예측되거나, 술 후 2-3일까지 통증을 완화시키기 위하여 차단하고자 하는 신경 주변에 도관을 거치하여 국소마취제를 지속적으로 주입하는 방법을 사용하기도 한다.

신경차단 시 다양한 약물들을 국소마취제와 병용하여 사용할 수 있는데, 이러한 약물들은 그 자체로 신경차단 효과를 부분적으로 가지고 있는 경우도 있으며, 국소마취제의 발현 속도를 빠르게 하거나 작용시간의 연장 또는 신경차단의 질을 증가시킨다. 또한 사용되는 국소마취제의 용량을 감소시킴에 따라 국소마취제에 의한 부작용이나 독성을 줄이는데 기여하

Received: April 30, 2017, Revised: July 27, 2017

Accepted: July 27, 2017

Corresponding Author: Deok Hee Lee, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea  
Tel: +82-53-620-3365, Fax: +82-53-626-5275  
E-mail: dhlee415@ynu.ac.kr

Copyright © 2017 Yeungnam University College of Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기도 한다[2-4]. 저자는 현재 임상에서 신경차단 시 국소마취제에 첨가하여 사용하고 있는 다양한 약물들의 사용 배경과 특성 그리고 각 약물들의 효과에 대하여 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. Epinephrine

국소마취제와 혼합된 epinephrine은 국소마취제의 최고 혈중 농도를 감소시켜 국소마취제의 독성 발현 빈도를 낮출 수 있으며[5], 의도치 않게 혈관 내로 주입이 되었을 때 epinephrine에 의한 빈맥이 발생함으로써 혈관 내 국소마취제 주입의 지표가 된다.

신경차단 시 국소마취제에 첨가된 epinephrine은 그 자체의 국소마취 효과보다는 신경주위의 혈관을 수축시킴으로써 국소마취제의 체내 흡수를 느리게 하여 작용시간을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 작용시간의 연장은 bupivacaine이나 ropivacaine과 같이 비교적 장시간 작용하는 국소마취제보다 작용시간이 짧은 lidocaine이나 mepivacaine에 epinephrine이 같이 사용된 경우 현저히 나타난다[6,7]. 1% lidocaine hydrochloride에 epinephrine hydrochloride을 첨가하여(2.5 µg/mL) 얇은종아리신경에 주입하였을 때 감각신경 차단의 작용시간이 증가하였다[8]. 하지만 전슬관절 치환술을 위한 넓다리신경 차단술에서 0.5% ropivacaine hydrochloride에 첨가된 epinephrine hydrochloride (5 µg/mL)는 감각신경 차단의 작용시간에 영향을 미치지 못하였다[9]. 최근 매복 치아를 제거하는 수술에서 2% lidocaine에 고용량(1:80,000) 또는 저용량(1:200,000)의 epinephrine을 첨가하여 그 효과를 비교한 결과 시각통증척도(visual analogue scale, VAS) 수치, 진통효과의 발현과 지속시간, 술 중 출혈량, 그리고 시술자의 만족도 등은 두 군간 차이가 없었으며, 1:200,000 epinephrine을 첨가한 군에서 혈액학적 안정성이 뛰어난 것으로 나타났다[10].

이전의 한 연구에서 lidocaine과 혼합한 epinephrine을 쥐의 좌골신경에 주입하였을 때 주입 후 10분까지 진통 효과를 증가시키며, 이는 epinephrine의 혈관수축 작용에 의한 것이 아니라 epinephrine 자체의 진통효과로 짐작된다고 보고하였다. 이들은 그 기전을 칼륨(K<sup>+</sup>) 수용체에 epinephrine이 작용하여 나트륨(Na<sup>+</sup>) 수용체 역제를 강화한 것으로 설명하였다[11]. 한편 phenylephrine, ephedrine, norepinephrine 등과 같은 아드레날린성 약물도 국소마취제에 첨가되었을 경

우 epinephrine과 유사한 양상을 보이는 지에 대한 시도가 있었으나, 이들 약제는 epinephrine보다 효과가 없는 것으로 보인다.

Epinephrine이 포함된 국소마취제에 sodium bicarbonate를 첨가하면 epinephrine의 분해가 촉진될 수 있으며, 신경 허혈, 당뇨, 심장 질환을 앓는 환자에서는 국소마취제에 epinephrine을 첨가할 경우 주의를 요한다.

### 2. Sodium bicarbonate

Sodium bicarbonate를 첨가하면 국소마취제의 pH가 증가하며 이는 평형상태를 변화시켜 비이온화 염기형을 증가시키고, 결국 약물의 지질막 통과가 촉진되어 신경차단의 발현이 빨라진다. 어깨 수술을 위한 목갈비사이차단마취 지속시간에는 차이가 없으나, 바늘통각 검사상 감각신경 차단의 발현이 대조군에서 2.7분, mepivacaine에 sodium bicarbonate를 첨가한 군에서 1.0분으로 감소하였다[12]. 그러나, 이러한 차이는 실제 임상에서 중요하지 않다. 흰 쥐의 좌골신경 차단 시 chlorprocaine과 bupivacaine에 sodium bicarbonate와 epinephrine을 첨가하였을 때 신경차단의 발현이 빨라지고 지속시간이 연장되었다[13].

Mepivacaine과 lidocaine은 sodium bicarbonate에 의한 알칼리성화에 적합한 국소마취제로서, 매 10 mL마다 8.4% sodium bicarbonate 1 meq를 첨가하여 사용할 수 있다[14]. 그러나 bupivacaine의 알칼리성화는 주의가 요구되는데, 불용성 염기의 침전을 막기 위해서 bupivacaine 10 mL마다 0.12 meq 이하의 sodium bicarbonate를 사용하여야 한다[14].

### 3. Dexamethasone

Glucocorticoid는 phospholipase A2 억제와 glucocorticoid 수용체 활성화에 의해서 항염증, 진통, 면역 억제 그리고 항구토 작용을 나타낸다. 신경차단 시 첨가된 dexamethasone의 효과는 여러 문헌에서 보고되었다. 목갈비사이차단마취 시 0.5% bupivacaine hydrochloride 40 mL에 dexamethasone phosphate 4 내지 8 mg을 혼합하여 사용한 결과, 첫 중등도의 통증 호소 시간이 대조군에서는 13.3±1.0시간임에 비하여 4 mg을 첨가한 군에서는 21.6±2.4시간, 8 mg을 첨가한 군에서는 25.2±1.9시간으로 증가하였고, 추가 진통제 요구량 역시 dexamethasone을 첨가한 군에서 감소하였다[15]. 또 다른 연구에서도 0.5% bupivacaine 단독 또는 0.5% bupivacaine+

dexamethasone phosphate 8 mg으로 넓다리신경 차단을 시행하였을 때 두 군간 감각 또는 운동신경 차단 발현이나 술 후 morphine 사용량에는 차이가 없었으나, 신경 차단 지속 시간이 유의하게 증가하였다(25.7±3 h vs. 18.8±4 h) [16]. 그러나, 최근의 한 연구에서 건강한 지원자를 대상으로 두령 신경 차단을 하였을 때 신경차단 지속시간은 dexamethasone에 의해 유의한 증가를 나타내지 않았다[17]. 국소마취제에 첨가된 dexamethasone이 신경차단을 증가시키는 기전은 현재까지 명확하게 밝혀지지 않았으나 아마도 dexamethasone이 glucocorticoid 수용체를 통하여 통각 C섬유에 있는 억제 칼륨수용체를 항진시킴으로써 신경 섬유의 활동이 감소된 것이 그 기전 중의 하나가 될 수 있다[18].

#### 4. Opioids

말초에서 opioids는 주로 1차 감각신경세포의 말단부위에 작용한다[19]. 따라서 opioids는 국소마취제의 보조제로서 적합할 것으로 보이나 아직까지 이에 대해서는 논란이 많다. 팔신경얼기차단마취를 위하여 lidocaine에 첨가된 morphine 0.1 mg/kg는 대조군과 비교하였을 때 24시간 VAS를 변화시키지 않았다[20]. 26개의 무작위 비교연구를 통해 신경차단 시 국소마취제에 morphine, fentanyl, alfentanil, buprenorphine, 그리고 butorphanol의 첨가는 급성 통증 완화에 미미한 효과가 있는 것으로 나타났으며[21], Murphy 등도 팔신경얼기차단마취를 위한 보조제로서 morphine이나 fentanyl의 사용이 주는 장점은 부족하다고 보고하였다[3].

Buprenorphine은 지질친화성이 매우 강한  $\mu$  수용체에 대한 부분작용제이다. 현재까지 다양한 종류의 국소마취제를 이용한 신경차단에서 buprenorphine이 신경차단의 지속시간을 증가시킨다는 보고들이 있다. 1% mepivacaine, 0.2% tetracaine 그리고 1:200,000 epinephrine을 혼합한 국소마취제 용액에 buprenorphine 0.3 mg을 첨가하여 팔신경얼기차단마취를 시행하였을 때, 술 후 진통 지속시간이 17.4±1.3시간으로 이는 buprenorphine을 첨가하지 않은 대조군에서의 5.3±0.2시간보다 거의 3배나 증가되는 수치였다[22]. 또한 발이나 발목 수술을 위하여 0.5% bupivacaine hydrochloride에 buprenorphine 0.3 mg을 섞어서 좌골신경 차단을 시행하였을 때, 술 후 첫 진통제를 요구하기까지의 시간이 대조군이나 근육내에 buprenorphine 0.3 mg을 투여한 군보다 6시간이 증가하였고, 호흡 억제나 구토와 같은 아편유사물질의 사용으로 나타날 수 있는 부작용은 관찰되지 않았다[23]. Buprenorphine은 근

육내 주사보다 신경 주위에 주입되었을 때 더욱 뛰어난 진통 효과를 보이는데, 이는 buprenorphine이 직접적으로 신경 조직에 작용함을 시사한다. 비교적 최근의 한 연구에서 buprenorphine은 국소마취제의 작용기전과 유사하게 전압의존성 나트륨 통로를 차단하여 진통 효과를 나타낸다고 보고하였다[24].

Naloxone은 주로  $\mu$  수용체에 작용하지만  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\sigma$  수용체에도 작용하는 opioids 순수길항제이다. 저용량의 naloxone을 국소마취제에 첨가하여 신경차단의 효과를 관찰한 일부 연구들이 있다. 1.5% lidocaine 34 mL에 naloxone 100 ng을 혼합하여 팔신경얼기차단마취를 시행한 결과 술 후 통증 발현과 운동신경 차단 지속시간이 늘어났다[25]. 또한 최근의 연구에서도 팔신경얼기차단마취를 위하여 0.5% bupivacaine 30 mL에 naloxone 100 ng을 첨가하였을 때 감각 또는 운동신경 차단 발현에는 차이가 없었으나, 감각 및 운동신경 차단의 지속시간이 유의하게 증가하였고 술 후 진통제 요구량이 감소하였다[26].

#### 5. Tramadol

Tramadol은 codeine의 합성 4-phenyl-piperidine 유사체로서, 그 작용 기전으로는 serotonin 분비, 약한  $\mu$ -opioid 수용체 작용, norepinephrine 재흡수 감소, 나트륨 통로 억제 등이 있다[27]. 또한 tramadol은 칼륨 통로 억제를 통해 국소마취제와 유사한 작용을 하는 특징도 가지고 있다[28].

60명의 환자를 대상으로 1% mepivacaine만으로 팔신경얼기차단마취를 시행한 군이나 1% mepivacaine으로 신경차단과 동시에 tramadol 100 mg을 정맥내에 주사한 군보다 1% mepivacaine에 tramadol 100 mg을 섞어서 신경차단을 시행한 군에서 특별한 부작용이 없이 신경차단 시간이 증가되었는데[29], 이는 말초신경에 tramadol이 명확히 작용함을 시사한다. 또한 팔신경얼기차단마취 시 1.5% lidocaine hydrochloride 30 mL에 tramadol hydrochloride 200 mg을 첨가하였을 때, 감각신경 차단 시간이 연장되었고 술 후 첫 진통제를 요구하기까지 소요되는 시간이 증가하였다. 그러나 이 연구에서는 마취 발현시간이 지체됨이 나타났다[30]. 한편, 0.5% levobupivacaine에 tramadol을 섞어 허리근 구획 차단을 시행하였을 때 tramadol로 인한 신경차단의 장점은 나타나지 않았다[31]. 최근 한 연구에서 0.75% levobupivacaine에 tramadol 100 mg을 첨가하여 목갈비사이차단마취를 시행한 결과 술 후 진통효과는 증가되었으나, levobupivacaine 단독 군에서 나타나지 않은 오심과 구토의 발생 빈도가 각각 5.9%,

1.9%였으며, 이외에도 진정, 서맥 또는 저혈압과 같은 부작용이 관찰되었으므로, 신경차단을 위한 국소마취제의 보조제로서 사용시 주의를 요한다[32].

## 6. Neostigmine

Neostigmine은 acetylcholinesterase 억제제로서, 척수강내로 투여할 때 용량에 비례하여 진통 효과를 나타내지만 동시에 오심, 구토, 설사, 복부팽만증과 같은 콜린성 부작용이 발현된다[33,34].

말초신경에서 neostigmine의 진통 효과에 관한 몇몇 연구들이 보고되고 있다. 팔신경얼기차단마취 시 mepivacaine에 첨가된 neostigmine 500  $\mu$ g은 감각신경 차단을 증가하지 못하였고, neostigmine에 의한 부작용의 발생 빈도가 높았다[35]. 34명의 환자를 대조군 또는 lidocaine에 neostigmine 500  $\mu$ g을 섞은 두 군으로 나누어 팔신경얼기차단마취를 시행하였을 때 VAS와 부작용 발현에는 두 군간 차이가 없었다[36]. 한편 관절경적 반월상 연골 봉합술을 시행받는 환자에게 관절강내로 neostigmine 125  $\mu$ g, 250  $\mu$ g, 또는 500  $\mu$ g을 투여한 결과, 500  $\mu$ g의 고용량 neostigmine에서만 진통 효과를 관찰할 수 있었다[37]. 아마도 수술 부위에 따른 neostigmine 투여 경로가 진통 효과를 나타내는데 영향을 미치는 것으로 보이나, 이에 대해서는 향후 추가로 더 많은 연구가 필요하다.

## 7. Midazolam

Midazolam은 수용성 benzodiazepine계 약물로서, 경막외나 척수강내로 주입하였을 때  $\gamma$ -aminobutyric acid A 수용체에 작용하여 국소마취제의 작용을 증가시켜 진통 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다[38,39]. 신경축(neuraxial) 차단 시 midazolam의 사용에 관한 연구가 다양하게 행해진 바에 비하여, 말초신경 차단에서 midazolam의 병용에 관한 보고는 아직까지 미미하다.

한 연구에서 빗장위 팔신경얼기차단마취 시 0.5% bupivacaine hydrochloride에 midazolam 50  $\mu$ g/kg을 섞어 사용한 결과, 감각신경 차단의 발현을 촉진시키고 신경차단의 기간을 증가시켰으며, 술 후 2, 6, 12, 24시간까지 통증이 완화되었다. 이 연구에서 술 중 진정 수치는 midazolam을 혼합한 군에서 높게 측정되었으나 술 후에는 차이가 나타나지 않았다[40]. 그러나, 아직까지 국소마취제의 보조제로서 midazolam을 신경주위로 주입하였을 때의 안전성에 관한 결과는 확립

되지 않았으며, 이를 위해서 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 8. Ketamine

Ketamine은 N-methyl-d-aspartate (NMDA) 수용체 길항제로서, 해리 마취(dissociative anesthesia) 상태를 보이는 특성이 있으며 강력한 진통 작용을 가지고 있다. 신경축 차단에서 ketamine의 사용에 관한 다양한 연구들이 보고된 반면, 신경차단의 보조제로서의 역할에 관해서는 아직까지 별로 알려진 바가 없다. 탈장 복구를 위해 국소마취제와 ketamine을 혼합하여 수술 부위에 침윤마취를 하였을 때 ketamine에 의한 이점은 나타나지 않았다[41]. 또한 이전의 한 연구에서도 0.5% ropivacaine hydrochloride 30 mL에 ketamine 30 mg을 첨가하여 목갈비사이차단마취를 시행한 결과, 감각 및 운동 신경 차단의 발현이나 지속시간에는 영향을 미치지 못하였고, ketamine에 의한 부작용의 발생 빈도가 높다고 보고하였다[42]. 현재 임상에서 신경차단 시 국소마취제에 ketamine의 혼합사용은 추천되지 않는다.

## 9. Magnesium

Magnesium은 신경세포내로 칼슘 유입을 조절하며, NMDA 수용체 길항제로 작용하여 척수강내와 정맥내로 주입 시 마취 및 진통 작용을 향진시킨다[43-45]. 관절경적 회전근개파열 봉합술을 위하여 0.5% bupivacaine hydrochloride 20 mL에 10% magnesium sulfate 2 mL를 섞어 목갈비사이차단마취를 시행한 결과, bupivacaine 단독 투여시보다 신경차단 지속 시간이 증가하였고(664 min vs. 553 min), 술 후 12시간째 통증 수치가 낮았다[46]. 또한 넙다리신경 차단 시 0.25% levobupivacaine에 15% magnesium sulfate 1 mL 혼합은 감각 및 운동신경 차단 지속시간을 늘렸다[47]. 최근 한 연구에서 개방적 흉부 수술을 받는 환자를 대상으로 0.5% bupivacaine에 magnesium sulphate 150 mg을 첨가하여 초음파 유도 하 척추주변 차단을 시행하였을 때, 감각신경 차단 지속시간과 진통 시간이 연장되었으며, 술 후 morphine 요구량이 감소하였다[48]. 그러나, 비록 이러한 몇몇 보고들이 신경차단 시 국소마취제에 혼합된 magnesium의 진통 작용에 대한 긍정적인 면을 보여주지만, 현재까지 환자를 대상으로 한 연구는 일부에 지나지 않으므로 신경차단에서 magnesium의 안전성이 보장될 때까지 주의가 요구된다.

## 10. Clonidine

Clonidine은  $\alpha 2$ -선택작용제로서 경막외나 척수강내 투여 시 진통 및 진정 작용을 나타낸다[49,50]. 말초신경에서 clonidine의 작용 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, Butterworth와 Strichartz는 동물실험을 통해 clonidine이 신경내에 있는  $A\alpha$ 와 C 신경섬유의 활동 전위를 억제시키나 전형적인 국소마취제와는 달리  $A\alpha$ 보다 C 신경섬유의 억제가 특히 더 심하다고 보고하였다[51].

팔신경얼기차단마취 시 lidocaine에 혼합된 clonidine 30 및 90  $\mu\text{g}$ 은 감각신경 차단 발현시간을 단축시켰고 진통작용 지속시간을 증가시켰다. 그러나 clonidine 300  $\mu\text{g}$  혼합은 저혈압과 같은 부작용을 야기시켰다[52]. 흥미롭게도 몇몇 연구에서 신경차단 시 clonidine의 진통 효과는 ropivacaine, bupivacaine, levobupivacaine과 같은 장시간지속 국소마취제보다 mepivacaine, lidocaine, prilocaine과 같은 중등도지속 국소마취제를 사용한 경우에 더 효과적임이 나타났다[53,54]. 또한 하지보다 상지의 신경차단에서 clonidine의 진통 작용이 우수하다고 하나[53], 오금신경 차단에서 bupivacaine에 첨가된 clonidine의 진통 효과에 대한 보고도 있다[55]. 최근 소아를 대상으로 0.25% bupivacaine에 clonidine 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 혼합하여 두령신경 및 좌골신경 차단을 시행한 결과, 진통 효과나 신경 차단의 지속시간 증가는 나타나지 않았다[56]. 그러나 이 연구 대상자의 표본 크기가 작은 것을 고려했을 때 향후 추가적인 임상 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

Clonidine 사용으로 인한 저혈압, 서맥, 진정, 실신과 같은 합병증은 대부분 clonidine의 전신흡수에 의한 결과로 여겨지며, 따라서 신경차단 시 저용량(0.5-1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )의 clonidine 사용이 추천되고 있다[57,58].

## 11. Dexmedetomidine

Dexmedetomidine은  $\alpha 2$ -선택작용제로서  $\alpha 1$ 에 비해  $\alpha 2$ 의 작용이 1,620배 강하고, 이는 거의 clonidine의 7배 이상이다[59]. 타  $\alpha 2$ -작용제처럼 진정, 수면 효과를 나타내고 저혈압과 서맥을 유발할 수 있다. 전신마취의 보조제로서 사용될 경우 dexmedetomidine은 흡입마취제와 마약제제 요구량을 줄이며[60], 부위마취에서 국소마취제에 첨가되면 감각과 운동신경 차단의 지속시간을 증가시킨다[61]. 동물 실험에서도 국소마취제와 병용하였을 때 dexmedetomidine은 진통 효과를 증가시키는 것으로 알려져 있다[62,63].

팔신경얼기차단마취를 환자에게 시행하였을 때 0.5% levobupivacaine에 첨가된 dexmedetomidine 100  $\mu\text{g}$ 은 levobupivacaine의 작용발현 시간을 빠르게 하고 차단 지속시간을 증가시켰으며 술 후 진통제 요구량을 감소시켰으나, dexmedetomidine에 의한 서맥이 관찰되었다[64]. 또한, 뒤정강신경 차단을 위하여 0.5% ropivacaine hydrochloride 10 mL에 dexmedetomidine 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 첨가하였을 때 감각신경 차단 지속시간이 16.2시간에서 21.5시간으로 증가하였다. 그러나 역시 이 연구에서도 환자들에게서 dexmedetomidine에 의한 저혈압과 서맥이 관찰되었다[65]. 최근 14개의 임상 연구에 포함된 868명의 환자를 대상으로 빗장위 팔신경얼기차단마취 시 국소마취제에 첨가된  $\alpha 2$ -선택작용제의 신경차단 증대 효과를 메타 분석한 결과 dexmedetomidine이 clonidine에 비하여 감각 및 운동신경 차단의 발현속도가 빨랐고 지속시간을 연장시켰을 뿐만 아니라, 술 후 통증 차단 효과도 뛰어났다. 그러나, dexmedetomidine의 사용은 일시적인 서맥의 발생 빈도를 높였다[66].

## 결론

임상에서 수술을 위한 마취나 술 후 통증 관리 또는 만성통증 치료 시 신경차단을 위하여 국소마취제가 주로 사용되고 있다. 하지만 단일 국소마취제의 1회성 주입으로 진통 효과의 정도, 발현 속도나 지속시간을 환자에게 적합하게 조절하여 적용하기에는 한계가 따르며, 이러한 문제를 해결하기 위하여 국소마취제에 첨가제를 혼합하여 원하는 목적을 달성하고자 하였다.

이상적인 신경차단의 조건은 수술이 끝나는 시점까지 적절하게 감각 및 운동신경을 차단하고, 술 후에는 운동신경 차단이 어느 정도 회복되어 조기 보행이 가능한 동시에 통증이 자가 소멸될 때까지 감각신경을 차단하여 진통작용을 나타내는 것이라 할 수 있다. 그러나 현실에서 아직까지 이러한 요건을 모두 만족하는 약제는 없으며, 모든 첨가제들은 다양한 방식으로 작용하여 어떤 약물은 국소마취제의 발현 속도에만 영향을 미치고 또 다른 약물은 감각 또는 운동신경의 차단 지속시간만 증가시키기도 한다. 또한, 병용하는 국소마취제의 종류나 차단되는 신경에 따라 마취나 진통 정도가 달라지고, 첨가제로 인한 부작용도 여러 형태로 나타난다. 현재까지 dexamethasone, buprenorphine, magnesium, clonidine, 그리고 dexmedetomidine이 일관되게 신경차단 효과를 증대시키는 것으로 조사되었으나, 이들 중 신경차단의 첨가제

로서 미국 식품의약국(Food and Drug Administration) 승인을 받은 약물은 없다. 따라서 임상적으로 안정성이 확립되기까지는 더욱더 많은 연구가 행해져야 하며, 더불어 수술 부위, 차단되는 신경, 병용하는 국소마취제의 종류, 진통 시간, 그리고 부작용 등을 고려하여 적합한 첨가제를 선택하는 것이 중요할 것으로 여겨진다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## ORCID

Deok Hee Lee, <https://orcid.org/0000-0003-2072-7576>

## REFERENCES

1. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989;69:563-9.
2. Förster JG, Rosenberg PH. Clinically useful adjuvants in regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:477-86.
3. Murphy DB, McCartney CJ, Chan VW. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesth Analg* 2000;90:1122-8.
4. Ivani G, De Negri P, Conio A, Amati M, Roero S, Giannone S, et al. Ropivacaine-clonidine combination for caudal blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:446-9.
5. Bernards CM, Carpenter RL, Kenter ME, Brown DL, Rupp SM, Thompson GE. Effect of epinephrine on central nervous system and cardiovascular system toxicity of bupivacaine in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:711-7.
6. Gaumann D, Forster A, Griessen M, Habre W, Poinso O, Della Santa D. Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992;75:69-74.
7. Hickey R, Blanchard J, Hoffman J, Sjoval J, Ramamurthy S. Plasma concentrations of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Can J Anaesth* 1990; 37:878-82.
8. Bernards CM, Kopacz DJ. Effect of epinephrine on lidocaine clearance in vivo: a microdialysis study in humans. *Anesthesiology* 1999;91:962-8.
9. Weber A, Fournier R, Van Gessel E, Riand N, Gamulin Z. Epinephrine does not prolong the analgesia of 20 mL ropivacaine 0.5% or 0.2% in a femoral three-in-one block. *Anesth Analg* 2001;93:1327-31.
10. Karm MH, Park FD, Kang M, Kim HJ, Kang JW, Kim S, et al. Comparison of the efficacy and safety of 2% lidocaine HCl with different epinephrine concentration for local anesthesia in participants undergoing surgical extraction of impacted mandibular third molars: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase IV trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6753.
11. Sinnott CJ, Cogswell III LP, Johnson A, Strichartz GR. On the mechanism by which epinephrine potentiates lidocaine's peripheral nerve block. *Anesthesiology* 2003;98:181-8.
12. Tetzlaff JE, Yoon HJ, O'Hara J, Reaney J, Stein D, Grimes-Rice M. Alkalinization of mepivacaine accelerates onset of interscalene block for shoulder surgery. *Reg Anesth* 1990;15: 242-4.
13. Yung E, Lahoti T, Jafari S, Weinberg JD, Schianodocola JJ, Yarmush JM, et al. Bicarbonate plus epinephrine shortens the onset and prolongs the duration of sciatic block using chloroprocaine followed by bupivacaine in sprague-dawley rats. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:196-200.
14. Capogna G, Celleno D, Laudano D, Giunta F. Alkalinization of local anesthetics. Which block, which local anesthetic? *Reg Anesth* 1995;20:369-77.
15. Tandoc MN, Fan L, Kolesnikov S, Kruglov A, Nader ND. Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. *J Anesth* 2011;25:704-9.
16. Sherif AA, Elserly HE. Dexamethasone as adjuvant for femoral nerve block following knee arthroplasty: a randomized, controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:977-87.
17. Jæger P, Grevstad U, Koscielniak-Nielsen ZJ, Sauter AR, Sørensen JK, Dahl JB. Does dexamethasone have a perineural mechanism of action? A paired, blinded, randomized, controlled study in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2016;117: 635-41.
18. Attardi B, Takimoto K, Gealy R, Severns C, Levitan ES. Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K+ channel mRNA in vitro and in vivo. *Receptors Channels* 1993;1:287-93.
19. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995;332:1685-90.
20. Bourke DL, Furman WR. Improved postoperative analgesia with morphine added to axillary block solution. *J Clin Anesth* 1993;5:114-7.
21. Picard PR, Tramèr MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 1997;72:309-18.
22. Candido KD, Franco CD, Khan MA, Winnie AP, Raja DS. Buprenorphine added to the local anesthetic for brachial plexus block to provide postoperative analgesia in outpatients. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:352-6.
23. Candido KD, Hennes J, Gonzalez S, Mikat-Stevens M, Pinzur M, Vasic V, et al. Buprenorphine enhances and prolongs the postoperative analgesic effect of bupivacaine in patients receiving infraglutal sciatic nerve block. *Anesthesiology* 2010;113: 1419-26.
24. Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W,

- Reeh PW, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial  $\mu$ -opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology* 2012;116:1335-46.
25. Movafegh A, Nouralishahi B, Sadeghi M, Nabavian O. An ultra-low dose of naloxone added to lidocaine or lidocaine-fentanyl mixture prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 2009;109:1679-83.
  26. Marashi SM, Sharifnia HR, Azimaraghi O, Aghajani Y, Barzin G, Movafegh A. Naloxone added to bupivacaine or bupivacaine-fentanyl prolongs motor and sensory block during supraclavicular brachial plexus blockade: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:921-7.
  27. Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, Dengler R, Hecker H, Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006;126:234-44.
  28. Mert T, Gunes Y, Guven M, Gunay I, Gocmen C. Differential effects of lidocaine and tramadol on modified nerve impulse by 4-aminopyridine in rats. *Pharmacology* 2003;69:68-73.
  29. Kapral S, Gollmann G, Walzl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C, et al. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anesth Analg* 1999;88:853-6.
  30. Kaabachi O, Ouezini R, Koubaa W, Ghrab B, Zargouni A, Ben Abdelaziz A. Tramadol as an adjuvant to lidocaine for axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2009;108:367-70.
  31. Mannion S, O'Callaghan S, Murphy DB, Shorten GD. Tramadol as adjunct to psoas compartment block with levobupivacaine 0.5%: a randomized double-blinded study. *Br J Anaesth* 2005;94:352-6.
  32. Alemanno F, Westermann B, Bettoni A, Candiani A, Cesana BM. Buprenorphine versus tramadol as perineural adjuvants for postoperative analgesia in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair under middle interscalene block: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol* 2014;80:1198-204.
  33. Gillberg PG, Hartvig P, Gordh T, Sottile A, Jansson I, Archer T, et al. Behavioral effects after intrathecal administration of cholinergic receptor agonists in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;100:464-9.
  34. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg* 1997;84:1269-75.
  35. Bouaziz H, Paqueron X, Bur ML, Merle M, Laxenaire MC, Benhamou D. No enhancement of sensory and motor blockade by neostigmine added to mepivacaine axillary plexus block. *Anesthesiology* 1999;91:78-83.
  36. Van Elstraete AC, Pastureau F, Lebrun T, Mehdaoui H. Neostigmine added to lidocaine axillary plexus block for postoperative analgesia. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:257-60.
  37. Yang LC, Chen LM, Wang CJ, Buerkle H. Postoperative analgesia by intra-articular neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Anesthesiology* 1998;88:334-9.
  38. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanaoka K. Midazolam improves postoperative epidural analgesia with continuous infusion of local anaesthetics. *Can J Anaesth* 1998;45:551-5.
  39. Kim MH, Lee YM. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy. *Br J Anaesth* 2001;86:77-9.
  40. Jarbo K, Batra YK, Panda NB. Brachial plexus block with midazolam and bupivacaine improves analgesia. *Can J Anaesth* 2005;52:822-6.
  41. Clerc S, Vuilleumier H, Frascarolo P, Spahn DR, Gardaz JP. Is the effect of inguinal field block with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair enhanced by addition of ketorolac or S(+) ketamine? *Clin J Pain* 2005;21:101-5.
  42. Lee IO, Kim WK, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, et al. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:821-6.
  43. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87:206-10.
  44. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002;95:661-6.
  45. Arcioni R, Palmisani S, Tigano S, Santorsola C, Sauli V, Romanò S, et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce postoperative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:482-9.
  46. Lee AR, Yi HW, Chung IS, Ko JS, Ahn HJ, Gwak MS, et al. Magnesium added to bupivacaine prolongs the duration of analgesia after interscalene nerve block. *Can J Anaesth* 2012;59:21-7.
  47. Ekmekci P, Bengisun ZK, Akan B, Kazbek BK, Ozkan KS, Suer AH. The effect of magnesium added to levobupivacaine for femoral nerve block on postoperative analgesia in patients undergoing ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21:1119-24.
  48. Ammar AS, Mahmoud KM. Does the addition of magnesium to bupivacaine improve postoperative analgesia of ultrasound-guided thoracic paravertebral block in patients undergoing thoracic surgery? *J Anesth* 2014;28:58-63.
  49. Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:159-67.
  50. Farmery AD, Wilson-MacDonald J. The analgesic effect of epidural clonidine after spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2009;108:631-4.
  51. Butterworth JF 5th, Strichartz GR. The alpha 2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 1993;76:295-301.
  52. Bernard JM, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1997;87:277-84.
  53. McCartney CJ, Duggan E, Apatu E. Should we add clonidine to local anesthetic for peripheral nerve blockade? A qualitative systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32:330-8.

54. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009;111:406-15.
55. YaDeau JT, LaSala VR, Paroli L, Kahn RL, Jules-Elysée KM, Levine DS, et al. Clonidine and analgesic duration after popliteal fossa nerve blockade: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008;106:1916-20.
56. Trifa M, Engelhardt T, Ben Khalifa S. The addition of clonidine to bupivacaine in saphenous/sciatic nerve blocks in children. *Paediatr Anaesth* 2016;26:321-2.
57. Madan R, Bharti N, Shende D, Khokhar SK, Kaul HL. A dose response study of clonidine with local anesthetic mixture for peribulbar block: a comparison of three doses. *Anesth Analg* 2001;93:1593-7.
58. Singelyn FJ, Gouverneur JM, Robert A. A minimum dose of clonidine added to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 1996;83:1046-50.
59. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988;150:9-14.
60. Keniya VM, Ladi S, Naphade R. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal response to tracheal intubation and reduces perioperative anaesthetic requirement. *Indian J Anaesth* 2011;55:352-7.
61. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:222-7.
62. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology* 2009;111:1111-9.
63. Brummett CM, Amodeo FS, Janda AM, Padda AK, Lydic R. Perineural dexmedetomidine provides an increased duration of analgesia to a thermal stimulus when compared with a systemic control in a rat sciatic nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:427-31.
64. Esmoğlu A, Yegenoglu F, Akin A, Turk CY. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2010;111:1548-51.
65. Rancourt MP, Albert NT, Côté M, Létourneau DR, Bernard PM. Posterior tibial nerve sensory blockade duration prolonged by adding dexmedetomidine to ropivacaine. *Anesth Analg* 2012;115:958-62.
66. El-Boghdadly K, Brull R, Sehmbi H, Abdallah FW. Perineural dexmedetomidine is more effective than clonidine when added to local anesthetic for supraclavicular brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2017;124:2008-20.