

고양이에서 산-염기 불균형이 Cisatracurium의 근이완작용에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실, 영동제일병원 마취과*

이종화·최미영*·심연희
곽현정·남승철*·신양식

- Abstract -

The Effects of Acid-Base Imbalance on the Cisatracurium-Induced Neuromuscular Blockade in the Cat

Jong Hwa Lee, M.D., Mi Young Choi, M.D.*, Yon Hee Shim, M.D.
Hyun Joeng Kwak, M.D., Sung Cheol Nam, M.D.* and Yang-Sik Shin, M.D.

Department of Anesthesiology, YUMC
Department of Anesthesiology, Jeil Women's Hospital*

Background: Cisatracurium is a nondepolarizing muscle relaxant. It less likely release histamine and has better cardiovascular stability. It presumably undergoes pH and temperature-dependent, nonenzymatic chemical process, Hofmann reaction. *In vitro* studies, Hofmann reaction was enhanced with increasing pH, but, *in vivo* the influence of acid-base imbalance is not well defined.

Methods: To evaluate the effects of acid-base imbalance on the neuromuscular blockade of cisatracurium in the cat, we induced acid-base imbalance and performed cumulative dose-response studies.

Results: ED₅₀ of the cisatracurium was significantly reduced in all groups. Dose-response curves from all acid-base imbalance groups did not have significant differences in slopes. But, all showed shift-to-left when compared with control curve, showing decreased ED₅₀. Duration of action was not affected. Recovery index was significantly changed in respiratory and metabolic alkalosis.

Conclusions: It may be concluded that acid-base imbalance significantly augmented the potency of cisatracurium, but, changes of recovery index in this study may be resulted from systemic instability such as unstable hemodynamic state by the prolonged experiment. (*Korean J Anesthesiol* 1998; 34: 273~279)

Key Words: Acid-base equilibrium: imbalance, Animals: cats, Neuromuscular relaxants: cisatracurium, Pharmacodynamics: dose-response curve

서 론

Cisatracurium은 benzyliisoquinolinium계 비탈분극성

근이완제인 atracurium의 10가지 이성체중 R-cis, R'-cis 형태의 이성체만을 분리한 것으로서 atracurium (ED₉₅ 250 µg/kg)에 비해 역가가 약 3배 정도 높고 (ED₉₅ 50 µg/kg), 동일역가의 용량을 투여하였을 때 약력학적 특성에 있어서 atracurium과 큰 차이를 보이지 않으며¹⁾, 임상적 용량에서 histamine 분비가 거의 없고 자율신경계 및 심혈관계에 미치는 영향도

논문접수일: 1997년 12월 7일

† 이 논문은 이종화의 석사학위논문입니다.

혈선 적다²⁻⁵).

Atracurium은 plasma pseudocholinesterase에 의한 ester hydrolysis에 의해 약 2/3가 대사되고 일부가 비효소성 화학적 기전인 Hofmann reaction에 의해 대사되는데 비해⁶, cisatracurium은 약 77% 정도가 Hofmann reaction에 의해 대사가 이루어지는 것으로 알려져 있다⁷⁻⁹. 또한, atracurium의 경우, 생체의 (in vitro) 연구에서는 완충용액 내에서도 Hofmann reaction에 의해 분해가 이루어지며 용액의 pH를 증가시키면 이 반응에 의한 분해가 증강된다. 그리고, 생체내에서도 동맥혈의 pH가 증가하는 경우 atracurium의 근이완효과가 의의있게 감소하는 것으로 알려져 있다⁹. 그러나, cisatracurium의 경우에는 생체내 (in vivo)에서도 대부분 Hofmann reaction에 의해 분해되고 일부만이 효소에 의해 촉매되는 ester hydrolysis를 거쳐 대사되기 때문에 pH 변화에 의한 영향이 생체외에서와 얼마간 다른 양상을 보일 것으로 짐작되나, 아직까지 생체내에서 산-염기 불균형이 cisatracurium의 근이완 작용에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 거의 없는 상태이다.

이에 저자들은 고양이를 대상으로 산-염기 불균형 상태가 cisatracurium의 약력학에 어떤 영향을 미치는가를 규명하고자 실험적으로 4가지 산-염기 불균형 상태인 호흡성 산증 및 염기증, 대사성 산증 및 염기증을 유발한 뒤 cisatracurium의 ED₉₅를 분할투여하여 신경-근 감시장치를 통한 누적 용량-반응 실험을 시행하여 역가의 변화를 찾고, 그 용량에서의 작용 지속시간 및 회복지수 등의 약력학적 특성의 변화를 관찰하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

암·수 구별없이 체중 3 kg내외의 성체 한국산 고양이 20마리를 대상으로 4가지 산-염기 불균형 상태에 따라 대조군을 포함하여 5군으로 무작위로 나누되, 대조군은 실험동물 전체를 처음에 정상 산-염기 상태를 유지한 상태에서 근이완제를 투여하였고 이후 근연축이 완전히 회복되면 30~40분간 기다렸다가 무작위로 산성군 혹은 염기성군으로 나누었는데, 먼저 호흡성 산-염기 불균형 상태를 유발한 후에 본 실험을 진행하였고, 30여분 후에 대사성 산-

염기 불균형 상태를 유도하여 반복 실험하였다.

각 군 공히 실험 준비 조작을 위해 ketamine hydrochloride 20~25 mg/kg을 피하주사하여 마취유도한 후, 좌측 진족의 정맥에 20G Angiocath[®]로 정맥로를 확보하여 0.1% pentobarbital sodium을 혈압과 맥박수를 관찰하면서 3 mg/kg를 일회 정주하고 점적속도 3 μ g/kg/min 내외로 지속 주입하여 마취를 유지하였다.

2) 방 법

(1) 수술적 준비: 기관절개 후 2.5~4.0 mm 내경의 기관튜브를 삽입하고 UgoBasile[®] 동물환기기 (UgoBasile Co., Comerio-Varese, Italy)를 이용하여 대기로 10 ml/kg의 일회 환기량과 분당 20~30회의 호흡수로 조절 호흡시킴으로써 동맥혈 이산화탄소 분압을 30~40 mmHg로 유지하도록 하였다. 지속적 혈압 관찰, 혈액 채취 및 약물 주입로의 확보를 위하여 좌측 내경동맥과 외경정맥을 각각 도관하였다. 부정맥과 심박동수를 감시하기 위하여 피하 바늘 전극을 부착하였으며 심전도 standard lead II에서 지속적 감시를 시행하였다. 혈압은 압력변환기를 통해 Grass 79E polygraph (Grass[®], Quincy, Mass, U.S.A.)에 지속적으로 기록하였다. 또한 전 실험과정동안 직장에 전기 체온소자를 삽입하여 YSI[®]-Telethermometer (YSI, Yellow Springs, Ohio, U.S.A.)로 지속적으로 체온을 관찰하였고 가온 담요와 전구를 사용하여 체온을 37~39°C로 유지하였다.

산-염기 불균형 상태를 유도하는 방법으로, 호흡성 산증 (pH 7.15~7.30, PaCO₂ 45~55 mmHg)은 기관내관과 Y-connector사이의 호흡회로를 연장하여 호흡사강 (deadspace)을 10 ml 정도 증가시킴으로써 재호흡을 일으켜 유도하였으며 호흡성 알칼리증 (pH 7.50~7.60, PaCO₂ 15~25 mmHg)은 분시환기량을 2~3배로 증가시켜 유도하였다. 대사성의 경우, 산증(pH 7.15~7.30)은 1% ascorbic acid, 염기증 (pH 7.50~7.60)은 sodium bicarbonate를 각각 base excess 1 mEq/L당 1 ml씩 부하용량을 투여한 뒤 지속 정주하여 유도하였다¹⁰.

(2) 근이완 작용의 감시와 평가: 근이완 정도의 지속적 관찰을 위해 우측의 좌골신경을 박리하여 근위부를 절찰한 후, 그 근위부의 총비골신경에 두 개의 백금전극을 장착하여 Grass S44[®] nerve stimulator

(Grass®, Quincy, Mass, U.S.A.)에 연결하여 0.1 Hz의 frequency와 0.2 msec의 duration으로 supramaximal square wave의 자극을 가하였다. 한편 동축의 전경골근의 진을 박리하여 그 말단부를 Grass FT-10® force-displacement transducer (Grass®, Quincy, Mass, U.S.A.)를 통하여 Grass Model 79E® Polygraph에 연결하고 경골 원위부와 근위부를 고정하여 전경골근에 30~60 gm의 휴식장력 (resting tension)을 부하하여 등척성 장력 (isometric tension)을 지속적으로 기록하였다.

신경 자극에 의한 근력 기록 시작 30분 내지 1시간 정도 경과 후 근연축이 안정되면 호흡성 산증이나 염기증을 유도하고, 5~10분 경과한 후에 동맥혈 가스검사를 시행하여 결과를 확인한 뒤에 근이완제의 초기용량을 투여하였고, 근연축의 크기가 연속해서 3번 동안 같은 크기를 보일 때마다 분할 용량을 반복투여하여 근연축의 크기가 95% 내외의 감소를 보일 때까지 계속하였다. 그 후 근연축이 완전히 회복되고 30여분 지나서 호흡성 산증은 대사성 산증으로 또는 호흡성 염기증은 대사성 염기증으로 전환시키고 동맥혈 가스검사결과를 확인한 뒤, 앞에서와 같이 근이완제를 반복투여하여 누적 용량-반응 실험을 시행하였다.

각 군의 실험에서 얻어진 근연축의 억제 정도는 대조치에 대한 percent depression으로 나타내고 이를 다시 probit으로 변환하였다. 그리고 근이완제의 누적용량은 logarithm scale로 변환하여 두 변수 사이의 linear regression equation을 구하였고, 이를 통해 각 근이완제가 근연축의 정도를 50% 감소시키는 개별적 용량(ED₅₀)을 산출하여 평균±표준편차로 표시하였다. 그 외에 근연축이 25% 연축에서 75% 연축으로

회복되는 데 걸리는 시간을 회복지수로 정의하고, 근연축이 최대 억제에서 대조치의 25%로 돌아올 때까지 걸리는 시간을 작용 지속시간으로 정의하였으며 이들 값들도 평균±표준편차로 표시하였다.

(3) **혈액가스검사:** 동맥혈 가스 검사를 통해 pH, PaO₂, PaCO₂, base excess (B.E.)등을 구했고 아울러 혈청 전해질 (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺)을 측정하였다. 산증이나 염기증을 유도하기 전에 근연축의 대조치를 구할 때, 각각의 산-염기 불균형 상태를 유도하였을 때, 그리고 근연축이 완전히 회복되었을 때에 각각 동맥혈 가스 검사를 시행하였다.

(4) **실험 결과의 분석:** 각 군에서의 ED₅₀, 작용지속시간, 회복지수, 용량-반응곡선의 기울기 및 절편 등을 우선 대조군의 것과 비모수 통계점정법인 Kruskal-Wallis test로 비교하고 그 중에서 통계적 의의가 있는 경우에만 Repeated measure of ANOVA로 비교하였다. 모든 결과 비교에 있어서 p<0.05일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

모든 산-염기 불균형 상태에서 cisatracurium의 ED₅₀가 대조군과 비교하여 유의하게 감소하였다 (p<0.05) (Table 1).

각 군에서 구한 cisatracurium의 용량-반응 곡선도 기울기는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않으면서 (Table 2) 모두 대조군보다 좌측으로 편향되어 ED₅₀ 감소에 상응하는 양상을 보였다(Fig. 1).

약력학적 특성에 있어서 작용지속시간은 각 군에서 유의하는 차이를 보이지 않았으나 회복지수는

Table 1. ED₅₀, Duration of Action and Recovery Index (RI) of Cisatracurium from Control and Acid-Base Imbalance Groups (mean ± SD)

	Control	Respiratory		Metabolic	
		Acidosis	Alkalosis	Acidosis	Alkalosis
ED ₅₀ (µg/kg)	106.43 ± 24.33	71.20 ± 28.26*	67.11 ± 16.00*	71.25 ± 16.68*	65.71 ± 19.60*
Duration(min) ¹	4.62 ± 1.63	6.05 ± 2.69	4.29 ± 1.28	4.68 ± 1.88	4.91 ± 1.78
RI(min) ¹	3.91 ± 2.19	4.90 ± 1.66	2.74 ± 0.91*	3.45 ± 0.38	5.96 ± 2.59*

¹: value for the cumulative dose of ED₉₅, *: p<0.05 vs. Control group

Table 2. Slope and Intercept of Dose-Response Curves of Cisatracurium from Control and Acid-Base Imbalance Groups (mean \pm SD)

	Contol	Respiratory		Metabolic	
		Acidosis	Alkalosis	Acidosis	Alkalosis
Slope	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.04 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
Intercept	1.66 \pm 1.42	2.59 \pm 0.67	2.11 \pm 0.72	2.11 \pm 0.72	2.84 \pm 0.87

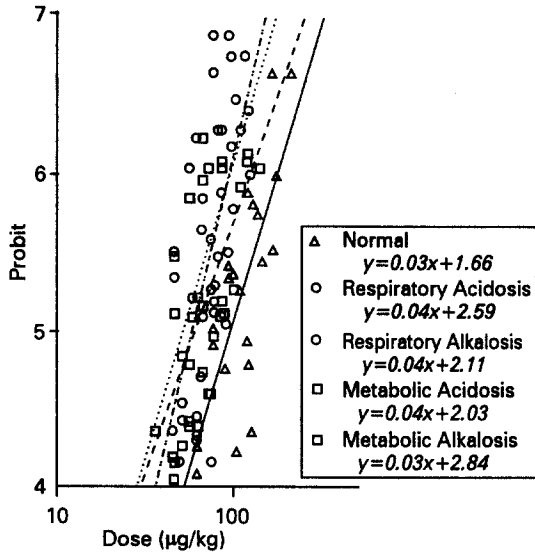


Fig. 1. Dose-Response Curves of Cisatracurium from Control and Acid-Base Imbalance Groups. There was no significant differences in slopes between the groups. But, all showed shift-to-left when compared with control curve, showing decreased ED₅₀.

호흡성 및 대사성 염기증에서 통계적으로 유의있는 변화를 보였다($p < 0.05$) (Table 1).

실험적으로 산-염기 불균형 상태를 유도하는 데에 있어서 대부분 잘 유도되었으나 호흡성 산증 및 염기증에서 기준으로 삼은 pH 및 PaCO₂ 값의 범위를 벗어난 경우가 몇 에 있었으며, 결과 분석에서 제외시켰다(Fig. 2). 또한, 산-염기 불균형 상태를 유도한 후 근이완제 투여 직전에 측정된 혈청 전해질은 각 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

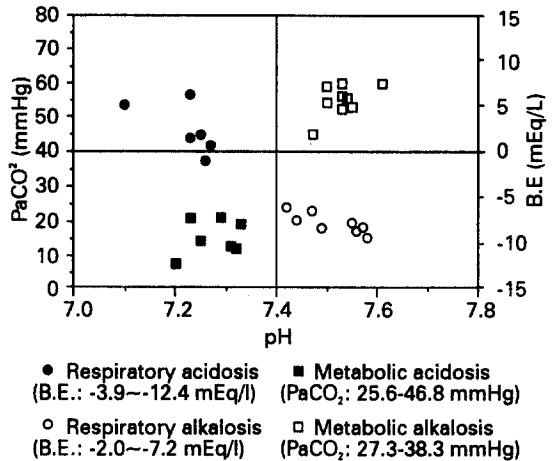


Fig. 2. Distribution of PaCO₂ and Base Excess (B.E.) Values of Experimental Models from Control and Acid-Base Imbalance Groups.

고 찰

본 연구는 고양이에서 인위적으로 산-염기 불균형 상태를 유도한 뒤 cisatracurium의 누적 용량-반응 실험을 시행하여 각각의 산-염기 불균형 상태에서의 ED₅₀, 그리고 ED₉₅ 용량에서의 작용지속시간과 회복지수 등의 약력학적 특성들을 관찰하였던 바, 모든 산-염기 불균형 상태에서 cisatracurium의 ED₅₀는 유의하게 감소하였으나 작용지속시간은 대조군과 비교해서 모든 군에서 유의있는 차이가 없었으며 회복지수는 호흡성 및 대사성 염기증에서 유의한 변화를 관찰할 수 있었다.

Atracurium은 특히 대사성 산증에서 역가가 강화되고, 호흡성 염기증에서는 오히려 정상 pH에 비하

Table 3. Serum Electrolyte before Cisatracurium Infusion from Control and Acid-Base Imbalance Groups (mean \pm SD, mEq/L)

	Control	Respiratory		Metabolic	
		Acidosis	Alkalosis	Acidosis	Alkalosis
Na ⁺	151 \pm 5	155 \pm 3	152 \pm 5	154 \pm 5	160 \pm 8
K ⁺	3.4 \pm 0.3	3.6 \pm 0.3	3.2 \pm 0.2	3.8 \pm 0.3	2.9 \pm 0.3
Cl ⁻	121 \pm 6	123 \pm 11	126 \pm 9	126 \pm 11	128 \pm 12
Ca ⁺⁺	4.55 \pm 0.36	4.37 \pm 0.3	4.42 \pm 0.3	4.29 \pm 0.45	3.77 \pm 0.23

여 역가가 감소되는 것이 보고된 바 있는데¹⁰⁾, 본 연구에서 cisatracurium은 호흡성 및 대사성 산증에서 대조군과 비교해서 ED₅₀가 유의하게 감소되었을 뿐만 아니라 호흡성 및 대사성 염기증에서도 ED₅₀가 유의하게 감소된 소견을 보여 모든 산-염기 불균형 상태에서 cisatracurium의 역가가 상승한 결과를 보였다.

Atracurium의 경우에는 약 2/3가 ester hydrolysis에 의해 대사되고 나머지가 Hofmann reaction에 의해 대사되는데⁶⁾ 생체내에서는 pH가 상승할수록 근이완 효과가 감소된다⁹⁾. 한편, vecuronium의 경우에는 고양이에서 실험적으로 산-염기 상태를 변화시켰을 때, 염기증은 vecuronium에 대해 antagonism을 유발하며 산증은 vecuronium의 근이완효과를 강화시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 현상이 나타나는 기전으로는 염기증에서는 alkaline hydrolysis의 활성이 증가되고 산증에서는 분자의 안정성이 증가하는 것을 들고 있다¹¹⁾. 또한, 인체에서 시행한 연구에서는 급격한 저탄산가스혈증은 근연축을 증가시키고 고탄산가스혈증은 근연축을 감소시킨다¹²⁾. Cisatracurium에서도 이러한 현상에서 보는 바와 같이 염기성 환경에서 근이완효과가 감소될 것이라고 추측된다.

본 실험에서 작용지속시간은 산-염기 불균형 상태에서 정상 산-염기 상태와 비교해서 유의있는 차이를 보이지 않았고 회복지수는 호흡성 및 대사성 염기증에서 유의한 변화를 보였다. Cisatracurium의 주된 대사기전인 Hofmann reaction은 비효소성의 순수한 화학적 기전으로서 pH가 상승하면 반응이 증강되는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이것은 완충용액과 같은 생체의 (in vitro) 환경에서의 연구에서 밝혀진 것이고⁷⁾, 생체내 (in vivo)에서는 nonspecific plasma esterase에 의한 ester hydrolysis도 cisatracurium의 대

사과정에 관여하기 때문에 pH변화가 cisatracurium의 대사과정에 미치는 영향이 효소가 존재하지 않는 생체의 환경에서와 똑같이 나타날 것으로 생각할 수는 없다. 그런데, 회복지수의 변화가 호흡성 염기증에서는 감소되는 소견을 보였으나 대사성 염기증에서는 반대로 증가되는 양상을 보여 염기성 환경에서 cisatracurium의 일관된 대사속도를 규명하지는 못하였다. 그 이유의 하나로서 본 연구에서의 심혈관계 변화는 심하지 않았으나 실질적인 혈역학상의 문제가 개재되었을 가능성은 배제할 수 없다.

Cisatracurium의 약력학적 특성들은 투여용량의 차이나 연령차, 간 및 신장질환의 존재등의 조건 하에서도 별다른 변화를 보이지 않는데¹³⁻¹⁷⁾, 이것은 비효소성의 화학적 기전인 Hofmann reaction에 의해 체내 전체에 걸쳐 cisatracurium의 대사가 일어나기 때문이며, 각 장기에서의 제거율보다는 혈중 반감기가 cisatracurium의 대사를 반영하는 유용한 독립적인 지표로 사용될 수 있다⁹⁾. 반면에 Hofmann reaction은 온도나 pH에 의존적인 반응이어서 체온저하시 그 반응이 급격히 감소하며¹⁸⁾, 생체의 (in vitro) 연구에서 pH를 6.9에서 7.3으로 증가시키면 Hofmann reaction이 적어도 3배까지 증강되는 것이 관찰되었다⁹⁾.

본 연구에서는 실험동물의 체온을 37~39°C로 일정하게 유지함으로써 온도변화에 의한 영향을 배제한 상태에서 산-염기 불균형이 cisatracurium의 근이완작용에 어떠한 영향을 미치는지를 규명하고자 하였는데, 호흡성 염기증의 경우 대사과정이 증강되어 회복이 빨라졌다는 설명이 가능하겠으나 대사성 염기증에서는 같은 이유로 설명하기가 어렵다. 한편, 염기성 환경에서 Hofmann reaction이 증강된다는 것은 생체의 환경에서의 실험에 의한 것이며 주로

atracurium을 대상으로 한 연구에서 밝혀진 것으로서 cisatracurium의 경우에 그대로 적용하기는 어려울 것으로 생각된다. 본 연구에서 나타난 회복지수의 변화를 산-염기 상태 자체에 의한 대사과정의 차이에 의한 것으로 생각한다면, 회복지수가 약력학적 모수지만 약동학적인 의의를 간접적으로 유추할 수 있는 모수이므로 pH에 따른 일관성있는 결과가 예상되지만 상반된 결과를 보이고 있다. 따라서, 실험동물의 전신적인 상태 변화 즉, 혈액학적 변화가 개재되어 있을 가능성이 있다. 특히, 작용지속시간이 의의있는 변화를 보이지 않아 일치하지 않은 것도 이러한 가능성을 시사한다. Atracurium에 대한 연구에서도 산-염기 불균형에 의한 약력학적 특성의 변화는 없었다는 보고가 있었다¹⁰.

또한, 대사성 염기증을 유도하는데 사용된 sodium bicarbonate의 다량 투여로 인한 혈청 Na^+ 농도의 변화가 근연축을 감소시켰을 가능성도 있으나, Na^+ , K^+ , Cl^- 및 Ca^{++} 등의 혈청 전해질들은 본 연구에서 유도한 산-염기 불균형상태에서는 비교적 영향을 적게 받아 cisatracurium의 근이완작용에는 거의 영향을 미치지 않은 것으로 보인다.

본 연구를 통해 산-염기 불균형상태가 cisatracurium의 역가를 유의하게 증가시키며, 염기증에서 회복지수의 부분적인 변화가 일어날 뿐, 약력학적 특성상의 변화는 뚜렷하지 않은 것을 알 수 있었다. 또한, cisatracurium의 회복지수와 작용지속시간 즉, 대사과정에 대한 산-염기 평형 변화의 영향을 좀 더 명확하게 밝혀려면 ED_{95} 의 4~5배 이상의 아주 큰 용량을 투여해야 다른 요인에 의한 미세한 영향을 배제할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 산-염기 불균형 상태가 cisatracurium의 근이완작용에 어떤 영향을 미치는지를 알아보기 위해 고양이를 대상으로 실험적으로 산-염기 불균형 상태를 유도한 뒤 cisatracurium을 투여하여 누적 용량-반응 실험을 시행하였다. 그 결과, 모든 산-염기 불균형 상태에서 cisatracurium의 역가가 유의하게 증가하는 것을 확인할 수 있었으며 호흡성 및 대사성 염기증에서 회복지수가 부분적으로 변화하는 것 외에는 약력학적 특성에 별다른 변화는 보이지 않았다. 본 연구에서 나타난 회복지수의 변화는 산-염기 불균형에 의한 것이라기 보다는 일부 전신상태의 불안정성에 기인한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Mellinghoff H, Radbruch L, Diefenbach C, Buzello W: A comparison of cisatracurium and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. *Anesth Analg* 1992; 83: 1072-5.
- Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM, et al: Cardiovascular effects and histamine-releasing property of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/ barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1131-8.
- Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Savaresse JJ: Comparative pharmacology of cisatracurium(51W89), atracurium and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996; 85: 169-77.
- Lepage J, Malinovsky J, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A, et al: Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium(51W89) in adult surgical patients during $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2/\text{Opioid}$ anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 823-9.
- Bryson HM, Faulds D: Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. *Drugs* 1997; 53: 848-66.
- Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 1985; 57: 1085-8.
- Welch MW, Brown A, Ravitch J, Dahl R: The in vitro degradation of cisatracurium, the R, cis-R'-isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 132-42.
- Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR: Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 1996; 83: 1065-71.
- Hughes R, Chapple DJ: The pharmacology of atracurium: A new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1981; 53: 31-44.
- 이숙영, 신양식, 김진수, 김종래: 고양이에서 산-염기 불균형이 Atracurium과 Vecuronium의 근이완작용에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1993; 26: 884-91.
- Funk DI, Crul JF, Pol FM: Effects of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade produced by ORG-NC 45. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 119-24.
- Gencarelli PJ, Swen J, Koot HW, Miller RD: The effects of hypercarbia and hypocarbia on pancuronium and vecuronium neuromuscular blockade in anesthe-

- tized humans. *Anesthesiology* 1983; 59: 376-80.
13. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacodynamics of the 1R cis-1'R cis isomer of atracurium(51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 74: 400-4.
 14. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 520-5.
 15. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ: Pharmacology of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 300-8.
 16. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 624-8.
 17. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr: Dose proportionality of cisatracurium. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 625-9.
 18. Neill EAM, Chapple DJ, Thompson CW: Metabolism and kinetics of atracurium: An overview. *Br J Anaesth* 1983; 55: S23-5.
-