

Pethidine-Diazepam-Nitrous Oxide을 이용한 균형마취후 Doxapram 투여가 심폐기능에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

김 치 효

= Abstract =

Cardiopulmonary Effect of Doxapram after Balanced Anesthesia with Pethidine-Diazepam-Nitrous Oxide

Chi-Hyo Kim

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Ewha Womans University

Doxapram is a central and peripheral respiratory stimulant that has been primarily used to counteract postanesthetic respiratory depression.

Administration of opioid in doses sufficient to produce anesthesia is invariably associated with respiratory depression.

While opioid-induced depression can be reversed by appropriate specific opioid antagonists, it has not been possible to nullify the respiratory depressant effects of a opioid without simultaneously nullifying the analgesic effects.

The purpose in the present study was to determine whether doxapram is able to reverse the respiratory depressant effects of balanced anesthesia with pethidine-diazepam-nitrous oxide.

Of a total of 30 patients, the control group of 15 patients was given saline 1ml, and the other 15 patients(doxapram group) were given doxapram hydrochloride 20mg intravenously, and observed blood pressure, heart rate, tidal volume, respiratory rate and arterial blood gas analysis.

In doxapram group(group II), systolic arterial pressure was significantly increased 1minute after administration and heart rate increased 3minute after administration.

Tidal volume significantly increased from 4.8 ± 1.0 to 6.0 ± 1.0 ml/kg, but little change in respiratory rate in doxapram group.

PaO₂ significantly decreased in control group(group I) compared to doxapram group 30minute after administration, but not difference in pH, PaCO₂, base excess and oxygen saturation between control and doxapram group.

서 론

최근 opioid를 이용한 균형마취가 널리 사용되고 있으나 다량의 opioid 투여로 인한 수술후 호흡억제 및 기침반사 저하등으로 폐합병증이 유발될수 있으므로 그 사용이 제한된다¹⁾. 따라서 호흡저하를 길항시키면서 충분한 진통효과를 얻을 수 있는 여러 방법이 시도되고 있다.

Opioid투여후 호흡저하 길항목적으로 순수한 opioid길항제인 naloxone을 투여하는 경우 호흡저하뿐만 아니라 진통효과까지 길항시키며, 자율신경계 및 심혈관계를 자극하여 오히려 해로운 결과를 초래할수 있다²⁾. 또한 naloxone 0.1~0.4mg을 정주하는 경우 고혈압, 심방 및 심실 부정맥, 폐부종등을 일으킨다는 보고도 있다³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾.

Opioid길항제의 작용은 opioid의 강력한 호흡억제효과를 약간 개선시키는 것으로 어느 정도의 호흡억제 작용은 지속되어 이산화탄소 호흡 반응곡선을 우측으로 이동시킨다⁷⁾.

Doxapram chloride는 중추신경을 자극하는 흥분제(analeptics)로써 주로 경동맥체나 대동맥체의 화학수용체를 직접 자극하여 전신마취후 회복시간을 단축시키지만 과용량 사용시 뇌나 척수의 다른 부위도 흥분시킬뿐만 아니라 교감신경의 중추성 자극에 의하여 catecholamine이 분비되어 심혈관계 자극효과가 나타난다⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾.

Doxapram 0.5mg/kg이하의 용량은 심혈관계 자극효과를 나타내지 않으면서 호흡중추를 자극하여 호흡수와 일회호흡량을 증가시킨다¹¹⁾.

권등¹²⁾은 morphine 0.5mg/kg을 이용한 균형마취후 doxapram 0.4mg/kg을 정주하여 심혈관계등의 합병증 없이 호흡촉진효과를 관찰하였다고 보고하였다.

Dundee등¹³⁾은 호흡촉진제인 doxapram이 pethidine 또는 morphine의 진통효과에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였으며 회복실에서 진통목적으로 morphine을 투여하는 경우에 doxapram이나 naloxone을 병용한 결과, naloxone은 호흡저하뿐만 아니라 진통효과도 길항하는 반면 doxapram은 호흡저하만을 길항시키며 수술후 폐합병증 발생율을도 감소시킨다고 보고하였다.

이에 저자는 pethidine-diazepam을 이용한 균형마취후 doxapram 20mg을 정주하여 약물투여 전후에 혈압과 맥박수, 호흡수와 일회호흡량의 변화를 관찰하고 동맥혈 가스분석을 실시하여 분석 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

이화여자대학교 부속병원에서 1991년 3월부터 6월까지 수술받은 환자중 미국 마취과 학회 환자분류상 제 1, 2급에 해당하고 심폐질환이 없으며 균형마취후 호흡저하로 인하여 발관하지 못한 환자 30명을 대상으로 연구하였다.

2. 연구방법

마취전처치는 수술 1시간전에 pethidine 50mg, lorazepam 2mg, glycopyrrolate 0.2mg을 근주하였다.

마취유도는 2.5% thiopental sodium 5mg/kg과 succinylcholine 2mg/kg을 정주하여 기관내 삽관을 시행하고 아산화질소와 산소를 각각 분당 1L씩 흡입시켜 조절호흡을 시행하였다.

마취유지는 pethidine 2mg/kg, diazepam 0.3mg/kg과 vecuronium bromide 0.08mg/kg을 초회용량으로 정주하고 30분마다 pethidine 0.5mg/kg, diazepam 0.1mg/kg, vecuronium bromide 0.02mg/kg을 각각 추가 정주하였다.

수술종료후 100% 산소를 흡입시키면서 glycopyrrolate 0.4mg과 pyridostigmine 10mg을 정주하고 train of four를 측정하여 70%까지 회복되고 일회호흡량이 4ml/kg정도로 자발호흡이 회복된 상태에서 회복실로 보내져 T-tube를 통해 2L의 산소를 15분간 흡입시킨후 동맥혈 가스분석을 시행하고 혈압, 맥박수, 일회호흡량 및 호흡수를 측정하였다.

대조군에서는 식염수 1ml, doxapram투여군에서는 doxapram 20mg을 정주한후 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15분에 혈압과 분당 맥박수를 측정하고, 5, 15분에 일회호흡량과 분당 호흡수를 측정하였으며, 약물주입후 15분에 동맥혈 가스분석을 실시하였다.

통계학적 분석은 Mann-Whitney U test와 Friedman two-way Anova test를 이용하였고 $p < 0.05$ 이

	Mean±SD	
	Group I (Control)	Group II (Doxapram)
Sex(M : F)	8 : 7	5 : 10
Age(years)	38.7±9.4	38.6±8.4
Body weight(kg)	61.2±8.2	58.3±6.6

하를 통계학적 의의가 있는 것으로 간주하였다.

연구결과

1. 연령 및 체중

연령 및 체중은 각군간에 차이가 없었다(Table 1).

2. 혈압의 변화

수축기 혈압은 대조군에서 거의 변화가 없었으나 doxapram 투여군에서는 1분후에 통계학적으로 의의있게 증가하였다가 3분후에는 약간 감소된 상태로 계속 유지되었다(Table 2). 이완기 혈압은 양군에서 모두 의의있는 변화를 보이지 않았다(Table 3).

3. 맥박수의 변화

맥박수는 대조군에서 거의 변화가 없는 반면 doxapram 투여군에서는 3분후 통계학적으로 의의있게 증가하였다가 점차 감소하였다(Table 4).

Table 2. Changes of systolic blood pressure(mmHg)
Mean±SD

	Mean±SD	
	Group I (Control)	Group II (Doxapram)
Preinjection	130.0±18.8	132.3±15.0
1(min)	128.0±17.0	140.7±11.5*
3	128.3±15.9	139.7±13.8
5	128.3±16.7	139.7±11.9
7	129.7±19.5	137.6±11.8
9	132.0±18.7	137.3±14.9
11	131.0±18.2	134.0±12.0
13	129.3±18.5	134.3±18.3
15	129.3±18.5	134.7±11.1
Friedman	NS	p<0.01
two-way ANOVA		

*p<0.005 compared to control value

NS : not significant

Table 3. Changes of diastolic blood pressure
(mmHg)
Mean±SD

	Mean±SD	
	Group I (Control)	Group II (Doxapram)
Preinjection	87.7±11.5	90.0±14.3
1(min)	86.3±12.5	92.7±12.2
3	86.7±12.3	93.3±11.6
5	85.3±14.2	92.0±10.8
7	84.0±12.4	89.7±10.3
9	86.7±10.9	89.3±11.2
11	85.3±11.4	87.0±10.5
13	87.0±11.3	88.3±12.1
15	86.7±12.1	89.0±10.6
Friedman	NS	NS
two-way ANOVA		

NS : not significant

Table 4. Changes of pulse rate(frequency/min)
Mean±SD

	Mean±SD	
	Group I (Control)	Group II (Doxapram)
Preinjection	85.9±17.0	89.3±15.7
1(min)	86.9±18.5	96.5±15.6
3	86.5±18.6	96.4±19.1*
5	86.9±19.0	94.2±17.6
7	86.2±18.1	93.1±17.7
9	85.3±17.7	91.9±18.1
11	84.2±17.5	91.8±18.1
13	84.5±16.9	91.8±17.9
15	85.5±17.9	92.0±20.0
Friedman	NS	p<0.05
two-way ANOVA		

*p<0.05 compared to control value

NS : not significant

4. 일회호흡량과 분당호흡수의 변화

일회호흡량은 대조군에서 식염수 투여전 체중 kg당 4.7±0.9ml에서 15분후 5.4±1.1ml로 약간 증가하였으나 통계학적 의의는 없었으며, doxapram 투여군에서는 doxapram 투여전 체중 kg당 4.8±1.0 ml에서 5분후 6.0±1.0ml로 대조군에 비해 의의있는 증가를 나타내었다(Table 5).

분당 호흡수의 변화는 5분후 대조군에서 분당 17.3±4.3회에 비해 doxapram 투여군에서 분당 18.3±3.1회로 약간 높았으나 통계학적 의의는 없었다

Table 5. Changes of tidal volume(ml/kg)

	Mean±SD	
	Group I (Control)	Group II (Doxapram)
Preinjection	4.7±0.9	4.8±1.0
5(min)	4.9±0.9	6.0±1.0*
15	5.4±1.1	6.0±1.3

*p<0.01 compared to control value

Table 6. Changes of respiratory rate(rate/min)

	Mean±SD	
	Group I (Control)	Group II (Doxapram)
Preinjection	16.3±4.5	16.5±3.9
5(min)	17.3±4.3	18.3±3.1
15	16.4±4.4	18.0±2.7

(Table 6).

5. 동맥혈 가스 분석치의 변화

동맥혈 가스 분석치에서 pH, PaCO₂, base excess (BE), oxygen saturation(SaO₂)은 양군간에 의의있는 변화를 보이지 않았으나, PaO₂는 약물투여전에 대조군에서 186.3±57.1 torr, doxapram군에서 186.4±38.5 torr로 양군간에 차이가 없었으나 약물주입 후 30분에 대조군에서는 159.8±39.4 torr로 의의있게 감소한 반면에 doxapram 투여군에서는 183.8±36.8 torr로 변화가 없어 대조군에 비해 통계학적으로 의의있게 높은치를 나타내었다(Table 7).

고 안

Doxapram의 적응증은 신생아 무호흡과 저산소증, 수술후 저산소증, 진통제에 의한 호흡억제, 급성

Table 7. Changes of arterial blood gas analysis.

	Mean±SD			
	group I (Control)		group II (Doxapram)	
	preinjection	postinjection	preinjection	postinjection
pH	7.31±0.02	7.33±0.03	7.32±0.02	7.34±0.02
PaCO ₂ (torr)	48.1±4.3	46.2±3.1	45.9±4.5	44.1±4.5
PaO ₂ (torr)	186.3±57.1	159.8±39.4#	186.4±38.5	183.8±36.8*
BE	-2.1±2.3	-2.0±2.4	-1.4±2.0	-1.2±1.9
SaO ₂ (%)	99.2±0.5	98.9±0.6	99.4±0.3	99.3±0.4

BE : base excess, SaO₂ : oxygen saturation

p<0.0001 between preinjection and postinjection values in group I

* p<0.0001 between postinjection values in group I and group II

호흡부전 및 과이산화탄소혈증등을 들수 있다^{14)15)16)17)18)19).}

최근 강력한 흡입마취제의 사용량을 줄이고 심혈관계 질환 환자에서 안전한 균형마취에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며 opioid를 이용한 균형마취가 널리 사용되고 있으나 수면제, opioid, 근육이완제 및 흡입마취제를 혼합 사용하므로 수술후 회복이 지연되고 호흡억제작용이 나타날수 있다¹⁾.

마취제의 잔류효과에 의해 호흡중추가 억제되어 생기는 저환기(hypoventilation)는 수술후 발생하는 저산소혈증의 중요한 원인이며 마취제는 환기되고 있는 폐포의 관류(perfusion)를 유지시키는 폐혈관 수축반사(pulmonary vasoconstrictor reflex)를 억제시켜서 환기·관류 불균형이 악화되므로 저환기는 신속히 발견하여 치료하여야 한다²⁾.

모든 opioid는 체내 탄산가스 증가에 대한 호흡중추의 반응을 억제하고 일회호흡량과 분당 호흡수를 감소시켜 폐포환기량(alveolar ventilation)을 감소시킬뿐만 아니라 간헐적인 기침이나 한숨(sigh)기전도 억제하여 수술후 무기폐 및 저산소혈증을 유발시킬수 있다. 그 정도나 작용시간은 용량에 비례하며, 동일 진통용량(equianalgesic dose)에서 비교하면 제제의 종류에 따른 차이는 없으며 호흡억제 증상은 진통작용의 지속시간보다 더 장시간에 걸쳐 나타나므로 주의를 요한다²⁰⁾.

소량의 opioid 투여시에는 분당 호흡수가 감소하고 일회 호흡량은 유지되는 반면 용량이 증가함에 따라 일회 호흡량도 점차 감소하고 호흡리듬을 조절하는 호흡중추가 억제되어 불규칙한 호흡이나 주기적 호흡(periodic breathing)이 초래된다¹⁾.

Fentanyl이나 meperidine과 같은 opioid는 마취후 호흡억제 반응이 두단계반응(biphasic response)을 나타내는데 이것은 약물의 효과보다는 외적인 자극과 밀접한 관계가 있다고 하였다²¹⁾²²⁾.

본 논문에서 대조군의 PaO₂가 186.3±57.1 torr에서 30분후 159.8±39.4 torr로 유의하게 감소한 원인도 외부 자극이 가해지지 않은 상태에서 발생한 호흡억제 반응으로 설명할수 있다.

Opioid투여후 호흡저하 길항목적으로 순수한 opioid길항제인 naloxone을 투여하는 경우 호흡저하뿐만 아니라 진통효과까지 길항시키며, 자율신경계 및 심혈관계를 자극하여 오히려 해로운 결과를 초래할 수 있다²⁾. 또한 caffeine, nikethamide, methylphenidate와 ethamivam등의 비마약성 진통제(non-narcotic analgesics)가 개발되어 마약제의 길항제로 사용됨으로써 마약제에 의한 이산화탄소 반응곡선의 우측이동을 최소화시킬수 있었으나 완전히 정상화시킬수는 없었다⁷⁾. Telford와 Keats²³⁾는 마약제와 그 길항제의 혼합 사용에 대한 연구에서 길항제가 호흡 억제 효과를 불완전하게 길항시키거나 오히려 진통효과를 길항시키는 단점이 있다고 보고하였다.

Doxapram hydrochloride는 강력한 호흡 자극제로 opioid의 진통효과에는 영향을 미치지 않으면서 호흡 억제 효과를 길항시키기 위하여 사용되고 있다. Ramamurthy등⁷⁾은 doxapram 2mg/kg의 호흡 자극 효과에 의해 meperidine 1mg/kg 근육주사 후 발생하는 호흡억제는 길항되나 진통작용에는 거의 영향이 없음을 보고하였다. 또한 doxapram의 사용으로 호흡능력을 촉진시켜 뇌압증가를 최소화시키면서 조기 발관이 용이하다²⁴⁾.

Doxapram은 미숙아의 특발성무호흡(idiopathic apnea)치료에 유용하나 2.0~2.5mg/kg/hr이상의 용량은 부작용 발생 위험을 증가시키므로 혈청농도를 5µg/ml/hr이하로 유지하여야 한다²⁵⁾.

Gupta와 Dundee¹⁰⁾는 halothane-N₂O 마취후 doxapram 0.5mg/kg 정주로 부작용 없이 마취 회복시간이 현저히 단축되었다고 보고하였으며 Roy등¹⁵⁾도 halothane 마취후 doxapram, physostigmine 및 naloxone을 투여하여 각성에 미치는 효과를 관찰한 결과 doxapram과 physostigmine이 뇌파검사상 각성상태로 회복시킨다고 보고하였다.

Hunt등⁹⁾의 보고에 의하면 선천성 중추적 저호흡 증후군(congenital central hypoventilation syndrome) 환아에 0.32±2.0mg/kg의 doxapram을 정주하여 일회호흡량이 4.9에서 8.5ml/kg로 증가하여 분당호흡량이 증가하고 폐포내 이산화탄소 분압이 현저히 감소하였다. 권등¹²⁾은 수술중 마취제로 morphine 0.5mg/kg을 사용하여 수술후 호흡저하가 초래된 경우에 평균 21.6mg의 doxapram을 투여하여 생징후(vital sign)와 진통효과에는 영향을 미치지 않으면서 호흡저하를 전환시켰다고 하였다.

본 논문에서도 doxapram투여군에서 분당호흡량이 약물정주후 5분에 대조군에 비해 유의있게 높은치를 나타내었다.

Doxapram이 1962년 호흡자극제로 사용된 이래 Hunt등⁹⁾은 doxapram이 사람에서 일차적으로 말초적 호흡중추에 작용한다고 주장하였으나 다른 연구에서는 마취된 개에서 doxapram 정주 효과는 말초 및 중추적 호흡중추 자극에 의해 나타난다고 보고하였다²⁶⁾. 마취된 상태에서 doxapram 투여시 일회호흡량은 증가되나 호흡빈도에는 거의 영향이 없으며 저산소혈증 상태에서는 호흡반응이 증가되고 과산소혈증 상태에서는 호흡자극효과가 거의 없다고 하였다. 또한 중추적 호흡추진력(central respiratory derive)을 증가시켜 호흡자극효과를 일으키며 중추적 호흡 시간적 조절(central breathing timing)에는 거의 영향이 없다고 보고하였다²⁶⁾. 그러나 Burki²⁷⁾의 보고에 의하면 의식이 있는 건강한 성인에서 doxapram 0.37~0.47mg/kg을 정주한 경우 일회 호흡량과 호흡 빈도가 동시에 증가하는데 이러한 호흡량의 증가는 호기성 신경근 추진력(inspiratory neuromuscular drive)의 증가와 중추호흡계의 시간 조절력(central breathing timing)의 변화에 기인한다²⁷⁾.

본 논문에서는 doxapram투여군에서 분당호흡량은 증가하였으나 분당 호흡수에는 거의 변화가 없어 과산소혈증 상태에서는 호흡자극효과가 적음을 입증하였다.

수술후 doxapram 1mg/kg투여시 72% 환자에서 안면홍조(flushing), 과호흡, 진전(tremor) 또는 현운(vertigo)등의 부작용이 발생하며, epinephrine 유리가 증가하고 발한, 흥분, 근경직등의 신경증상이 나타난다. 이외에도 위산분비의 증가와 위장관

및 방광운동의 증가등이 나타날수 있다²⁸⁾.

Wernette등²⁹⁾은 말에서 doxapram hydrochloride 0.275, 0.55, 1.1mg/kg을 각각 정주한 후 심폐기능의 변화를 관찰한 결과 0.5mg/kg를 정주한 후 1분에 심박수와 폐동맥압이 현저히 증가하였다가 심박수는 약물 주입후 10분에 심박출량은 5분후에 정상치로 회복되었으며, 투여용량을 증가시키기에 따라 호흡자극효과의 강도는 증가시키나 작용지속시간은 연장시키지 못하는 반면 심혈관계 자극효과는 강도와 작용지속시간이 모두 증가한다고 하였다.

본논문에서는 수축기 혈압이 doxapram 0.5mg/kg정주후 1분에 대조군에 비해 유의있게 높았으나 3분이후에는 양군간에 유의한 차이가 없었으며 심박수는 약물주입후 3분에 유의있게 높았으나 5분이후에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 pethidine-diazepam-nitrous oxide을 이용한 균형마취후 회복이 지연되는 경우에 doxapram 0.5mg/kg을 정주하여 부작용없이 호흡자극효과를 일으켜 저산소혈증의 발생을 예방할수 있을 것으로 생각된다.

결 론

저자는 이화여자대학교 부속병원에서 1991년 3월부터 6월까지 수술받은 환자중 미국 마취과 학회 환자 분류상 제 1, 2급에 해당하고 심폐질환이 없으며 pethidine-diazepam-nitrous oxide을 이용한 균형마취후 호흡저하로 인하여 발관하지 못한 환자 30명을 대상으로 doxapram 20mg을 정주하여 약물투여 전후에 혈압과 맥박수, 호흡수와 일회호흡량의 변화를 관찰하고 동맥혈 가스분석을 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 수축기 혈압은 doxapram투여군에서 약물 투여 1분 후 대조군에 비해 통계학적으로 유의있게 증가하였다($p<0.01$).

2) 이완기 혈압은 양군간에 유의한 변화를 나타내지 않았다.

3) 맥박수는 doxapram 투여군에서 약물 투여 3분 후 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였다($p<0.05$).

4) 일회 호흡량은 doxapram 투여군에서 약물 투여 5분 후 대조군에 비해 유의있게 증가하였다

($p<0.01$).

5) 분당 호흡수는 양군간에 유의있는 차이가 없었다.

6) 동맥혈 가스 분석치중 pH, PaCO₂, BE, SaO₂는 양군간에 통계학적으로 유의있는 차이를 보이지 않았으나, PaO₂는 doxapram 투여군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다($p<0.001$).

References

- 1) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK : *Clinical anesthesia*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989 : pp258-259
- 2) Dippes RD, Eckenhoff JE, Vandam LD : *Introduction to anesthesia*. Philadelphia, WB Saunders, 1988 : pp 431-440
- 3) Azar I, Turndoeff H : *Severe hypertension and multiple atrial premature contraction following naloxone administration*. *Anesth Analg* 1979 : 58 : 524
- 4) Flacke JW, Flacke WE, Williams GD : *Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high dose morphine anesthesia*. *Anesthesiology* 1977 : 47 : 376
- 5) Prough DS, Roy R, Bumgarner J, et al : *Acute pulmonary edema in healthy teenagers following conservative dose of intravenous naloxone*. *Anesthesiology* 1984 : 60 : 485
- 6) Andree RA : *Sudden death following naloxone administration*. *Anesth Analg* 1980 : 59 : 782
- 7) Ramamurthy S, Steen SN, Winnie AP : *Doxapram antagonism of meperidine-induced respiratory depression*. *Anesth Analg* 1975 : 54 : 352
- 8) Mitchell RA, Herbert DA : *Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid-body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats*. 1975 : 42 : 559
- 9) Hunt CE, Inwood RJ, Shannon DC : *Respiratory and nonrespiratory effects of doxapram in congenital central hypoventilation syndrome*. *Am Rev Respir Dis* 1979 : 119 : 263
- 10) Gupta PK, Dundee JW : *Hastening of arousal after general anesthesia with doxapram hydrochloride*. *Brit J Anaesth* 1973 : 45 : 493
- 11) Wernette KM, Hubbell JAE, Muir WW, et al : *Doxapram : Cardiopulmonary effects in the horse*. *Am J Res* 1986 : 47(6) : 1360
- 12) 권태호 · 임혜자 · 신경순 : *Doxapram의 Morphine*

- 마취후 호흡저하의 전환에 대한 호흡효과. 대한
마취과학회지 1988 : 21 : 914
- 13) Gupta PK, Dundee JW : *Morphine combined with doxapram or naloxone. Anaesthesia* 1974 : 29 : 33
 - 14) Winnie AP, Gladish JK, Angel JJ, et al : *Chemical respirogenesis. II. Reversal of post-operative hypoxemia with pharmacologic "sigh."* *Anesth analg* 1971 : 50 : 1043
 - 15) Roy RC, Stullken EH : *Electroencephalographic evidence of arousal in dogs from halothane after doxapram, physostigmine, or naloxone. Anesthesiology* 1981 : 55 : 392
 - 16) Sagi E, Eyal F, Alpan G, et al : *Idiopathic apnoea of prematurity treated with doxapram and aminophylline. Arch Dis Child* 1984 : 3 : 281
 - 17) Alpan G, Eyal F, Sagi E, et al : *Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity unresponsive to aminophylline. J Pediatr* 1984 : 104 : 634
 - 18) Weesner KM, Boyle RJ : *Successful management of central sleep hypoventilation in an infant using enteral doxapram. J Pediatr* 1985 : 3 : 513
 - 19) Barrington KJ, Finer NN, Peters KL, et al : *Physiologic effects of doxapram in idiopathic apnea of prematurity. J Pediatr* 1986 : 108 : 124
 - 20) 대한마취과학회 교과서 편집 위원회 : 마취과학, 역문각, 1987 : pp21-23
 - 21) Bocker L, Paulson B, Miller R, et al : *Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology* 1976 : 44 : 291
 - 22) Kanfman RD, Agleh KA, Bellville JW : *Relative potencies and duration of action with respect to respiratory depression of intravenous meperidine, fentanyl and alphaprodine in man. J Pharmacol Exp Ther* 1979 : 208 : 73
 - 23) Telford J, Keats AS : *Narcotic-narcotic antagonist mixture. Anesthesiology* 1961 : 22-465
 - 24) Fisher B, Rodarte A : *Use of doxapram to increase respirations without a concomitant increase in intracranial pressure. Crit Care Med* 1987 : 15 : 1072
 - 25) Hayakawa F, Hakamada S, Kuno K, Nakashima T, Miyachi Y : *Doxapram in the treatment of idiopathic apnea of prematurity : Desirable dosage and serum concentrations J Pediatr* 1986 : 109 : 138
 - 26) Scott RM, Whitwam, Chakrabarti MK : *Evidence of a role for the peripheral chemoreceptors in the ventilatory response to doxapram in man. Br J Anaesth* 1977 : 49 : 227
 - 27) Burki NK : *Ventilatory effects of doxapram in conscious human subjects. Chest* 1984 : 85 : 600
 - 28) Anderson R and Krohg K : *Post-operative analgesia combined with doxapram. Anesthesia* 1976 : 31 : 114
 - 29) Wernette KM, Hubbell JAE, Muir WW, et al : *Doxapram : Cardiopulmonary effects in the hourse. Am J Res* 1986 : 47(6) : 1360