

# 단독 또는 Nalbuphine 병용시 Enflurane의 MAC 및 Fentanyl의 ED<sub>50</sub>에 미치는 영향

충남대학교 의과대학 마취과학교실

오 정 근 · 이 원 형 · 김 혜 자

= Abstract =

## MAC of Enflurane Nalbuphine-Enflurane and ED<sub>50</sub> of Fentanyl under 65% N<sub>2</sub>O in Rats

Jeong-Geun Oh, M.D., Won Hyoung Lee, M.D. and Hye Ja Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Chungnam national University, College of Medicine, Taejon, Korea

The MAC(ED<sub>50</sub>) values of enflurane, fentanyl, and nalbuphine-enflurane under 65% N<sub>2</sub>O were determined in 76 Sprague-Dawley rats using the tail-clamp technique to compare the equipotent effects of intravenous and inhaled anesthetics. The rats were divided into 3 groups: enfluarne, fentanyl, and nalbuphine-enflurane.

Results were as follows:

- 1) The MAC value of enflurane under 65% N<sub>2</sub>O was 1.16±0.05% and after subcutaneous nalbuphine 20 mg/kg injection, the values were 1.08% at 60min and 0.99% at 90min.
- 2) The lowest ED<sub>50</sub> for fentanyl was 26.8 µg/kg at 15 min; and the ED<sub>50</sub> 30, 45, and 60min after the injection were 36.2, 39.7, and 44.7 µg/kg, respectively.
- 3) On arterial blood gas analysis under 65% N<sub>2</sub>O-1MAC(ED<sub>50</sub>), fentanyl and nalbuphine-enflurane groups showed mild increase in PaCO<sub>2</sub>, but there were no significant differences among 3 groups. Fentanyl group showed significant difference in pH compared with enfluarane and nalbuphine-enflurane groups.
- 4) Rats injected with high dose fentanyl(above 40 µg) displayed rigidity and respiratory depression.

**Key Words:** MAC, ED<sub>50</sub>, Enfluarane, Fentanyl, Nalbuphine, N<sub>2</sub>O

### 서 론

최소 폐포내 농도(minimum alveolar concentration, 이하 MAC이라 칭함)는 50%의 개체에서 강한 동통 자극(supramaximal stimulus)에 대해 반응을 보이지 않을 때의 폐포내 마취제 농도를 말하

며 이는 흡입 마취제의 강도 측정 및 효과를 비교하는 표준 단위로 널리 사용되고 있으며 동물 실험을 위하여 각 동물에서의 MAC, ED<sub>50</sub>도 보고되고 있다.

N<sub>2</sub>O는 마취제로 이용되는 단 하나의 무기 화합물로서 MAC 이 104로 단독으로는 외과적인 마취 심도를 얻기는 어려우나 다른 흡입 마취제와 함께 사용시 그 유도가 빨라지며 또한 다른 흡입 마취제의 소요 농도

를 감소시켜 비교적 안전한 마취를 유지할 수 있으므로 현재 전신 마취 및 균형 마취시 널리 사용되고 있다.

정맥 마취제 중 마약성 진통제인 fentanyl은  $N_2O$ 와 병용하여 또는 흡입 마취제의 보조제로 사용되고 있으며 또한 심혈관계 억제제가 거의 없다는 장점에 의해 고용량으로 단독 마취제로서도 사용되고 있고 아편양 제제의 촉진 및 길항 작용이 있는(agonist antagonist opioid) nalbuphine은 morphine과 거의 동등한 진통 작용이 있으면서도 호흡억제에 있어서 "plateau or ceiling effect"를 갖고 있어<sup>2,3,39)</sup> 수술 후 호흡 억제제가 거의 유발되지 않는 장점이 있어 특히 morphine이나 fentanyl에 의해 유발된 호흡 억제를 회복시키거나<sup>40)</sup> 균형 마취시 보조제로 사용되고 있다.

일반적으로 뇌 신경 마취시  $N_2O$ 와 함께 흡입 및 정맥 마취제가 사용되고 있으나 이러한 흡입 마취제와 정맥 마취제 사이에 마취 효력(potency)을 비교할 수 있는 적절한 지표가 없어 저자는 65% $N_2O$ -35% $O_2$ (이하 65%  $N_2O$ 라 칭함)와 enflurane, fentanyl, nalbuphine을 각각 사용한 백서의 MAC( $ED_{50}$ )을 측정하여 백서를 사용한 동물 실험시 상기 마취제간의 일정한 효력(equipotentiality)을 제공할 수 있는 지표로 삼고자 본 실험을 실시하였다.

## 실험대상 및 방법

### 1) 실험 대상

실험 대상은 200~350 gm의 백서(Sprague-Dawley) 76마리를 사용하였고 모든 백서들은 부드러운 깔집이 깔린 사육통에서 일정한 조건 하에서 사육하였으며 실험 직전까지 먹이와 물을 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

### 2) 실험군

제 1 군 (n=12); Enflurane군

제 2 군 (n=28); Fentanyl군

제 3 군 (n=38); Nalbuphine-Enflurane군

### 3) 동통 자극

백서 꼬리의 중간 부위에 6-inch hemostat로 첫 번째 ratchet position까지 오도록 clamping하여 1

분간 지속시켰으며 의미있는 움직임이 보일때 즉, 머리를 흔들거나 몸을 비틀고 뒹구는 움직임, 점프, 발을 구르거나 짹 쥐는 행동 등을 양성 반응으로 간주하였으며 가벼운 떨림이나 씹는 동작, 호흡수의 증가 등은 음성 반응으로 간주하였다.

### 4) 실험방법

일주기(circadian rhythm)를 고려하여 일정한 시간(14:00~17:00)에 실시하였으며 각각 4마리를 1개조로 하여 자극에 대한 반응을 측정하였다.

제 1 군: 가로 40 cm, 세로 25 cm, 약 15L 용량의 투명한 아크릴 상자에 1.8% enflurane과 65%  $N_2O$ 를 10~15L/min로 5분간 투여하여 마취를 유도한 후 1.0% enflurane과 65%  $N_2O$ 를 8~10L/min로 낮추어 30분간 유지시킨 후 자극에 대한 반응을 측정하였다. 50%이상에서 양성 반응(purposeful movement)이 있으면 enflurane의 농도를 0.1%씩 올린 후 30분 후에 같은 방법으로 실시하였고 정확히 50%에서 양성 반응을 보일 경우 그농도를 MAC이라 하였으며 50%이하에서 양성 반응이 있는 경우에는 MAC 농도를 초과한 것으로 간주하여 바로 전의 농도와 평균하여 결정하였다.

마취제의 흡입 농도는 Servo gas monitor 120으로 측정하였으며 enflurane의 폐포내 농도는 White 등<sup>7)</sup>과 Mazze등<sup>10)</sup>에 의한 흡입-폐포내 농도차 7.5%로 교정하여 결정하였다.

(2) 제 2 군: 제 1군과 동일한 상자에 65%  $N_2O$ 를 10~15L/min로 20분간 투여한 후 fentanyl 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 피하 주사하고 15분 간격으로 1시간 동안 위와같은 방법으로 자극에 대한 반응을 측정하였다.

(3) 제 3 군: 제 1군과 동일한 상자에 65%  $N_2O$ 와 각각 0.8%(제 1군에서 측정된 enflurane의 0.7MAC에 해당함), 0.9%(0.8MAC), 1.0%(0.9MAC)의 enflurane을 20분간 투여한 후 nalbuphine 20 mg/kg를 피하 주사하고 20, 40, 60, 90, 120분에 위와 같은 방법으로 자극에 대한 반응을 측정하였다.

### 5) 65% $N_2O$ -1MAC( $ED_{50}$ )에서의 동맥혈 가스 분석

MAC( $ED_{50}$ ) 측정이 모두 끝난 2주 후에 각 군에서

각각 4마리씩 선정하여 이미 측정된 MAC(ED<sub>50</sub>)치를 기준으로 하여 MAC(ED<sub>50</sub>) 측정시와 동일한 방법으로 마취시키고 제 1군은 30분에, 제 2군은 15분에, 제 3군은 90분에 대퇴 동맥에서 동맥혈을 채취하여 동맥혈 가스 분석을 실시하였다.

### 6) 통계 처리

MAC치의 통계 처리는 SAS 통계 package 중 probit model을 이용하여 처리하였고 각군간의 동맥혈 가스 분석의 비교는 ANOVA test를 이용하여 p<0.05일때 통계적으로 유의하다고 하였다.

## 실 험 결 과

### 1) MAC(ED<sub>50</sub>)

백서에서 65% N<sub>2</sub>O사용시 enflurane의 MAC은

Table 1. ED<sub>50</sub> Values of Fentanyl under 65% N<sub>2</sub>O in Rats

Time	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg)
15 min	26.8(20.6, 34.6)
30 min	36.2(30.1, 40.9)
45 min	39.7(34.4, 49.9)
60 min	44.7(--, --)

1.16±0.05%였으며 65% N<sub>2</sub>O 사용시 fentanyl의 ED<sub>50</sub>는 투여 후 15분에 26.8  $\mu$ g/kg로 최저치를 나타냈고 시간이 지남에 따라 점차 증가하여 30분에 36.2  $\mu$ g/kg, 45분에 39.7  $\mu$ g/kg, 60분에 44.7  $\mu$ g/kg를 나타냈다(Table 1). 65%N<sub>2</sub>O-20 mg nalbuphine/kg 사용시 enflurane의 MAC은 60분에 1.08%, 90분에 0.99%였으며 20분, 40분 및 120분에는 양성 반응을 보여 MAC을 측정할 수 없었다(Table 2).

### 2) 65% N<sub>2</sub>O-1MAC(ED<sub>50</sub>)에서의 동맥혈 가스 분석

제 1군에서는 pH 및 PCO<sub>2</sub>에는 거의 변화가 없었으며 제 2군과 제 3군에서는 약간의 PCO<sub>2</sub>증가가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았고 pH는 제 2군에서 다른 군에 비하여 유의하게 감소하였다(Table 3).

### 3) 호흡기계 및 근강직에 미치는 영향

제 1군에서는 호흡 억제가 약하게 나타났으며 fentanyl을 투여한 제 2군에서는 fentanyl의 용량 증가에 따라(특히 40  $\mu$ g/kg이상에서) 흉부 및 복부 근육의 긴장도가 증가하면서 점차 근강직이 일어났으며 근강직이 일어난 백서에서는 호흡 억제를 보였다. 제 3군에서는 시간이 지남에 따라 미약한 호흡 억제 현상이 관찰되었다.

Table 2. MAC values of Enflurane under 65% N<sub>2</sub>O in Rats

Enflurane only	With 20mg/kg Nalbuphine		
	60 min	90 min	
MAC (Enflurane %)	1.16±/-0.05	1.08(-, -)	0.99(-, -)

Table 3. Arterial Blood Gas Analysis under 65% N<sub>2</sub>O-1 MAC(ED<sub>50</sub>)

	pH	PCO <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>
Enflurane group	7.37±/-0.01	44.2±/-2.9	115.0±/-27.0
Fentanyl group	7.27±/-0.05*	51.3±/-12.6	123.0±/-17.0
Nalbuphine-Enflurane group	7.34±/-0.04	48.2±/- 7.1	114.0±/- 7.0

\*; P<0.05: compared with enflurane and nalbuphine-enflurane group.

## 고 찰

하나의 마취 약제를 단독 주입하는 것은 투여한 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 따라 다양한 혈중 및 조직 농도를 나타내기 때문에 일정한 마취 수준을 나타낼 수 없으며 단독 주입시에는 그 안정성의 감소가 큰 단점이며 비록 약물을 지속 주입함으로써 변수 (variability)를 상당히 감소시킬 수는 있지만 이러한 방법은 지속적인 준비 과정을 요하게 되고 이 자체가 관찰하고자 하는 효과에 영향을 미칠 수 있으며 더욱 중요한 것은 많은 동물들을 대상으로 하는 경우 많은 논리적인 문제점들을 내포하고 있다는 것이다. 따라서 본 연구에서는 지속 주입법의 한 방법으로서 지속적으로 흡입 마취시키거나 피하 주사법을 사용하였는데 이는 약물의 흡수와 약물의 재분포 및 배설 사이에 일정한 균형을 이루기 때문에 일정 시간동안 비교적 안정된 효과를 나타낼 수 있기 때문이다.

동통 자극을 주는 방법에 있어서 White 등<sup>7)</sup>은 백서 꼬리의 후방 1/3지점에서 clamp한 반면 Eger 등<sup>8)</sup>은 개에서 10-inch hemostat로 꼬리의 기저부에서 2~4 inch되는 지점에서 ratchet이 물릴 때까지 clamp하였으며 마취제 농도는 20%단위로 가감하는 방법을 사용하여 두 농도 사이에서 MAC치를 측정하였다. Quasha 등<sup>9)</sup>은 full-length hemostat로 꼬리의 기저부 가까이에서 완전히 ratchet이 물릴 때까지 clamp하였고 마취제 농도를 20%단위로 변화시키는 것 보다는 10% 단위로 변화시키는 것이 MAC측정에 있어서 좀 더 정확하다고 하였다. 동통 자극을 주는 방법도 일정한 방법으로 하는 것이 중요한데 Mazze 등<sup>10)</sup>은 예비 실험에서 같은 마취 농도하에서 꼬리의 기저부에 clamp한 경우 50%이상에서 움직임을 보인 반면(즉, 농도 < MAC), 꼬리의 중간 부위에 같은 자극을 준 경우에는 50%이하에서 움직임을 보였다(즉, 농도 > MAC)고 하였으며 MAC dose-response curve에서보면 그 경사도가 매우 크기 때문에 이러한 방법의 차이가 실험적으로 측정된 MAC치에 있어서 적게는 1~2%에서 많게는 10~15%까지 차이가 날 수 있다고 하였다. 그러므로 본 실험에서는 한번 clamp할 때마다 백서 꼬리의 중간 부위에서 실시한 후 일정하게 0.5 cm상방으로 자리를 옮겨 clamp하였

다.

N<sub>2</sub>O는 다른 주 마취제의 MAC 감소 효과가 뛰어나 현재 전신 마취 및 균형 마취의 보조제로 널리 쓰이고 있으며 65% N<sub>2</sub>O 사용시에는 최고 약 0.65MAC까지 마취 효과를 나타낼 수 있으며<sup>11)</sup> 본 연구에서도 Mazze 등<sup>10)</sup>에 의해 백서(Sprague-Dawley)에서 측정된 enflurane의 MAC 2.21±0.08%에 비해 약 0.5MAC의 감소 효과를 보였고 fentanyl에 대한 ED<sub>50</sub>도 Shingu 등<sup>12)</sup>에 의해 측정된 15분에서 52±7 µg/kg에 비해 약 0.5MAC의 감소 효과를 보였다.

적절한 외과적 마취는 투여한 마취용량(MAC fraction)의 합계가 적어도 1MAC은 되어야 가능하며 나머지 마취 효과는 투여한 진통제나 진정제에 의한 것으로서 마약 제제 중에서는 fentanyl이 심근(myocardial performance)에 대한 영향이 적어 특히 많이 사용되고 있다.

그러나 이러한 마약 제제는 근긴장도를 증가시키고 근강직을 유발하며<sup>13)</sup> 이러한 근강직에 따른 문제점들이 많이 알려져 있다<sup>13~16)</sup>. Corrsen 등<sup>13)</sup>은 8.8 µg fentanyl/kg를 투여 받은 환자의 80%에서 어느정도 근강직이 있었다고 보고하였고 Grell 등<sup>17)</sup>은 fentanyl(0.5~0.8 mg)을 정맥 주사하여 투여후 60~90초에 일정하게 흉벽의 강직이 나타났다고 하였으며 이러한 마약 제제의 마취 방법시 근강직은 0~100%로 다양하게 나타났는데<sup>13, 15, 17~23)</sup>. 이렇게 다양하게 나타나는 이유는 명확히 밝혀지지는 않았으나 아마도 투여량이나 투여속도, N<sub>2</sub>O의 병용, 근이완제 및 다른 보조제의 사용여부에 따라 나타나는 것 같다. 사람에서도 노인이나 N<sub>2</sub>O 병용 투여시 더 흔히 나타난다는 보고가 있으며<sup>20, 24~28)</sup> 드물게는 마취 회복시에도 나타난다는 보고가 있으나<sup>29)</sup> 본 연구에서는 이러한 지연성 근강직은 나타나지 않았으며 이러한 근강직이 마약제제의 신경근 활성화의 일종인지 아니면 피질하 경련 활성화(subcortical seizure activity)의 발현인지는 확실치 않다.

또한 fentanyl은 백서(200~400 µg/kg), 고양이(20~80 µg/kg), 개(1250 µg/kg 이상)에서 EEG 경련 활성화(seizure activity)를 나타낼 수 있다고 하며 몸체 및 사지에 간대 강직성 운동(myoclonic-tonic movement)이 나타나는 전반적인 경련양 활성화

(seizure-like activity)도 관찰되고 있으나<sup>30~33)</sup> 사람에서 150 µg fentanyl/kg에 의하여 경련이 일어난다는 EEG 상의 증거는 없다<sup>34~36)</sup>.

많은 양의 morphine 또는 fentanyl을 균형 마취시 투여하면 혈액학적 변화(hemodynamic change)가 거의 나타나지 않는 상황에서 흔히 호흡 억제가 심하게 나타나지만<sup>37,38)</sup> Romagnoli 등<sup>39)</sup>은 nalbuphine을 소량 투여한 경우 진통 및 호흡 억제에 있어서 morphine과 동등(equipotent)하게 나타나나 morphine과 반대로 nalbuphine의 용량을 증가시켜도 호흡 억제는 지속적으로 증가하지는 않았으며 심혈관계에도 안정성있게 작용하였다고 하였다.

이러한 nalbuphine의 흡입 마취제의 MAC을 감소시키는 정도 및 호흡 억제에서의 ceiling effect에 대해서는 많은 보고가 있으며<sup>2,3,39~41,44)</sup> 본 연구의 예비 실험에서도 nalbuphine의 용량 증가에 따른 마취 효과는 비례하여 나타나지 않았고 100 mg/kg 이상 투여시에도 현저한 호흡 억제는 보이지 않았다.

아편양 제제의 촉진 및 길항 작용이 있는 약물은 주로 kappa 아편양 수용체에 작용하여 진통 및 진정 작용을 나타내는 것 같으며 mu 수용체에 대해서는 친화력(affinity)은 있으나 효능(efficacy)은 없어 morphine과 경쟁적 길항제로 작용하여 morphine의 효과를 길항시키며<sup>42,43)</sup> 사람에서 관찰해 본 바에 의하면 nalbuphine이 불쾌감(dysphoric effect)을 거의 나타내지 않는다는 사실이 다른 촉진 및 길항제와는 달리 sigma수용체에는 미약하게 촉진제로 작용하거나 그다지 작용하지 않는 것으로 알려져 있다<sup>45)</sup>.

본 연구에서 백서에서의 nalbuphine의 최고 마취 강도는 nalbuphine 투여 후 90분에 enflurane의 농도를 0.15MAC 감소시켰으며 이는 사람에서 nalbuphine의 MAC 감소 효과가 0.3MAC 이하라는 견해와 일치하며 DiFazio 등<sup>40)</sup>도 백서에서 0.22MAC의 감소를 보고하였고 Murphy 등<sup>41)</sup>은 개에서 0.08MAC의 감소 효과를 보고한 바 있다. 비록 사람과 백서에서의 마취 요구량의 절대값은 다르지만 nalbuphine의 최고 마취 강도(max. contribution, MAC fraction)는 사람이나 백서에서 비슷한 것 같으며 따라서 마취 목적으로 매우 많은 양을 사용하는데 있어서 근거는 없는 것 같다.

이상의 이론들과 실험 결과로 볼때 본 실험에서 측

정된 65% N<sub>2</sub>O 하에서의 MAC(ED<sub>50</sub>)치는 백서를 사용한 동물 실험시 흡입 및 정맥 마취제 간에 일정한 효력을 비교할 경우 유용한 지표로 사용될 수 있으리라 보고 사료되며 고용량의 fentanyl 사용시 나타날 수 있는 근강직에 대해서는 앞으로 더 자세한 기전의 연구가 필요하리라 생각되고 nalbuphine은 마취 강도는 크지 않으나 호흡 억제에 대한 영향이 적어 균형 마취시의 보조제 및 다른 마약성 제제의 투여시 나타나는 호흡 억제를 회복시키는데 널리 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

백서를 사용한 동물 실험시 흡입 마취제와 정맥 마취제 간의 일정한 마취 효력을 비교하기 위하여 백서(Sprague-Dawley) 76마리를 사용하여 enflurane군(n=12), fentanyl군(n=38), nalbuphine-enflurane군(n=36)으로 나누고 65%N<sub>2</sub>O-35%O<sub>2</sub>하에서 꼬리를 clamp하는 방법으로 MAC(ED<sub>50</sub>)을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 65% N<sub>2</sub>O사용시 enflurane의 MAC은 1.16 ± 0.05%였으며 fentanyl의 ED<sub>50</sub>는 투여 후 15분에 26.8 µg/kg로 최저치를 나타냈고 시간이 지남에 따라 점차 증가하여 30분에 36.2 µg/kg, 45분에 39.7 µg/kg, 60분에는 44.7 µg/kg를 나타냈다. 65% N<sub>2</sub>O 및 20 mg/kg의 nalbuphine사용시의 enflurane의 MAC은 60분에 1.08%였고, 90분에는 0.99%였다.

2) 65% N<sub>2</sub>O-1MAC(ED<sub>50</sub>)에서의 동맥혈 가스 분석 결과 fentanyl군과 nalbuphine-enflurane군에서는 약간의 PCO<sub>2</sub> 증가가 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았고 pH는 fentanyl군에서 다른 군에 비하여 유의하게 감소하였다.

3) 호흡기계 및 근강직에 미치는 영향으로 enflurane군 및 nalbuphine-enflurane군에서는 미약하게 호흡 억제가 나타났고 fentanyl군에서는 fentanyl의 용량 증가에 따라 근강직이 일어났으며 근강직이 일어난 백서에서는 호흡 억제를 보였다.

## 참 고 문 헌

- 1) 대한마취과학회. 흡입 마취제. 마취과학. 199; 401-13

- 2) Nagashima H, Karamanian A, Malovany R, et al. *Respiratory and circulatory effects of intravenous butorphanol and morphine. Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 738-45.
- 3) Romagnoli A, Keats AS. *Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 478-85.
- 4) Julien RM. *Nalbuphine antagonism of opiate-induced respiratory depression. Anesthesiol Rev* 1984; 12: 29-32.
- 5) Latasch L, Probst S, Dudziak R. *Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. Anesth Analg(Cleve.)*, 1984; 63: 814-6.
- 6) Ramsay JG, Wynands JE, Townsend GE. *Early extubation after high dose fentanyl anaesthesia for aortocoronary bypass surgery: reversal of respiratory depression with nalbuphine. Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 597-606.
- 7) White PF, Johnston Rr, Eger EI II. *Determination of anesthetic requirement in rats. Anesthesiology* 1974; 40: 52-7.
- 8) Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B. *Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. Anesthesiology* 1965; 26: 756-63.
- 9) Quasha AL, Eger EI II, Tinker JH. *Determination and applications of MAC. Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.
- 10) Mazze RI, Rice SA, Baden JM. *Halothane, isoflurane, and enflurane MAC in pregnant and nonpregnant female and male mice and rats. Anesthesiology*, 1985; 62: 339-41.
- 11) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Inhalation anesthesia, Clinical Anesthesia* 1992; 439-465.
- 12) Shingu K, Eger EI II, Johnson BH, et al. *MAC values of thiopental and fentanyl in rats. Anesth Analg* 1983; 62: 151-4.
- 13) Corssen G, Domino EF, Sweet RB. *Neuroleptanalgesia and anesthesia. Anesth Analg* 1964; 43: 748.
- 14) Hamilton WK, Cullen SC. *Effect of levallorphan tartrate upon opiate induced respiratory depression. Anesthesiology*, 1953; 14: 550.
- 15) Janis KM. *Acute rigidity with small intravenous doses of Innovar: A case report. Anesth Analg* 1972; 51: 375.
- 16) Deutch S, Bastron RD, Pierce EC, Vandam LD. *The effects of anaesthesia with thiopentone, nitrous oxide, narcotics and neuromuscular blocking drugs on renal function in normal man. Br J Anaesth* 1969; 41: 807.
- 17) Grell FL, Koons DA, Denson JS. *Fentanyl in anesthesia: A report of 500 cases. Anesth Analg* 1970; 49: 523.
- 18) Comstock MK, Cater JG, Moyers JR, Stevens WC. *Rigidity and hypercarbia associated with high-dose fentanyl induction of anesthesia. Anesth Analg* 1981; 60: 362.
- 19) Scamman FL. *Fentanyl-O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O rigidity and pulmonary compliance. Anesth Analg* 1983; 62: 332.
- 20) Bailey PL, Wilbrink J, Zwanikken P, et al. *Anesthetic induction with fentanyl. Anesth Analg* 1985; 64: 48.
- 21) Lumn JK, Stanley TH, Webster LR, et al. *High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg* 1979; 59: 390.
- 22) Hill AB, Nahrwold ML, de Rosayro M, et al. *Prevention of rigidity during fentanyl-oxygen induction of anesthesia. Anesthesiology* 1981; 55: 452.
- 23) Nauta J, de Lange S, Koopman D, et al. *Anesthetic induction with alfentanil: A new short acting narcotic analgesic. Anesth Analg* 1982; 61: 267.
- 24) Coe V, Shafer A, White PF. *Techniques for administering alfentanil during outpatient anesthesia - a comparison with fentanyl. Anesthesiology* 1983; 59: A347.
- 25) Gergis SD, Hoyt JL, Sokoll MD. *Effects of Innovar and Inovar plus nitrous oxide on muscle tone and "H" reflex. Anesth Analg* 1971; 50: 743.
- 26) Freund FG, Martin WE, Wong KC, Hornbein TF. *Abdominal muscle rigidity induced by morphine and nitrous oxide. Anesthesiology* 1973; 38: 358.
- 27) Sokoll MD, Hoyt JL, Gergis SD. *Studies in muscle rigidity, nitrous oxide, and narcotic analgesic agents. Anesth Analg* 1972; 51: 1620.
- 28) Wong KC. *Narcotics are not expected to produce unconsciousness and amnesia(editorial). Anesth Analg* 1983; 62: 625.
- 29) Christian CM, Waller JL, Moldenhauer CC. *Post-operative rigidity following fentanyl anesthesia. Anesthesiology* 1983; 58: 275.
- 30) Stanley TH, Philbin DM, Coggins CH. *Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: Cardiovascular and antidiuretic hormone responses.*

- Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 168.
- 31) Hug CC Jr, Murphy MR. *Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. Anesthesiology* 1979; 50: 342.
- 32) Hall GM. *Analgesia and the metabolic response to surgery. Proc R Soc Med* 1978; 3: 19.
- 33) Florence A. *Attenuation of stress and haemodynamic stability. Proc R Soc Med* 1978; 3: 23.
- 34) Sebel PS, Bovill JG, Wauquier A, Rog P. *Effects of high dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogram. Anesthesiology* 1981; 55: 203.
- 35) Smith NT, Dec-Silver H, Sanford TJ, et al. *EEGs during high dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. Anesth Analg* 1984; 63: 386.
- 36) Murkin JM, Moldenhauer CC, Hug CC, Epstein CM. *Absence of seizures during induction of anesthesia with high-dose fentanyl. Anesth Analg* 1984; 63: 489.
- 37) Eckenhoff JE, Oech SR. *The effect of narcotics and antagonists on respiration and circulation in man. Clin Pharmacol Ther* 1960; 1: 483-524.
- 38) Richman KA, Kim, YL, Geer RT. *Respiratory depression from high dose fentanyl in man. Anesthesiology*, 1980; 53(S): S164.
- 39) Romagnoli A, Keats AS. *Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 478-85.
- 40) DiFazio CA, Moscicki JC, Magruder MR. *Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. Anesth analg.* 1981; 60: 629-33.
- 41) Murphy MR, Hug CC. *The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. Anesthesiology* 1982; 57: 489-492.
- 42) Martin WR, et al. *The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517.
- 43) Rosow CE. *Newer synthetic opioid analgesics. Acute pain, London, 1985, Butter-worths.*
- 44) Hew EM, Sang EH, Gordon RG. *Nalbuphine: a supplement to isoflurane and enflurane anaesthesia. Curr Med Res Opin.* 1987; 10: 531.
- 45) McEvoy GK, et al. *Opiate partial agonists. Drug Information* 1993; 1237-1249.