

## 진정제의 약리학

부산대학교병원 마취통증의학과

김 철 홍

미국치과의사 협회에서 처음 소개한 “의식진정 (conscious sedation)”이란 용어는 치과시술 중 환자에게 제공된 진정단계를 서술한 것으로 환자 스스로는 지속적으로 기도를 유지하고 물리적 자극과 구두 명령에 적절히 반응하는 억압된 의식의 단계로 정의하였다. 이 의식진정이란 용어는 미국마취과학회에서 “진정/진통(sedation/analgesia)”이란 용어로 대체되었고, 이를 ‘환자가 적절한 심폐기능을 유지하고, 구두명령이나 촉각자극에 의식적으로 반응하는 능력을 유지하면서, 유쾌하지 못한 처치를 견뎌내도록 할 수 있는 상태’로 정의하고 있다.

진정/진통은 경한 진정(항불안)에서부터 전신마취에까지 이르는 진정의 깊이를 나타내는 연속적인 과정 중에 일부를 이루고 있다. 진정/진통에서 요구되는 목표점은 환자에게 편안하면서, 심폐기능 안정을 유지하고, 수술여건을 증진시키며, 유쾌하지 못한 수술전, 중, 후의 사건을 기억하지 못하게 하는 것이다. 이상적인 진정 기술에는 진통제, 기억상실제, 최면제의 단독 또는 병용투여가 포함된다. 어떤 진정 기술이라도 통증, 불안, 그리고 조조의 특이한 원인들을 알아내려고 노력해야 하며, 이에 대한 명확한 치료를 하도록 노력해야 한다.

진정/진통을 위한 약제의 투여방법은 경구투여, 정맥투여, 근육주사 등 여러 가지가 있지만 술기를 위한 진정 목적으로는 혈관내 투여가 가장 보편적이다. 여기에서는 혈관내 투여법에 의한 진정법을 위주로 약리학적 고찰을 해보도록 하겠다.

### 진정/진통 기술의 약리학적 기본

진정/진통 중 약제는 필요한 치료효과가 나타날 것을 예상하여 투여하게 된다. 이상적으로 나타난 치료효과는 예상된 것과 같은 것이 좋다. 때로는 그 결과가 예상한 것과 너무 차이가 나서 환자의 안락과 안전에 영향을 주는 부작용이 나타나기도 한다. 약역학과 약동학의 변이성은 과다한 진정이나 부적절한 진정을 초래할 수 있는데 기도가 보호되지 않은 경우에 특히 중요하게 고려되어야 한다. 이상적인 약제 용량법은 효과적인 약제의 농도에 이르게 하고 그 후 유해한 자극의 크기에 따라 조절하는 것이다. 간헐적 일시주입의 전통적인 방법을 사용하면 약제의 농도가 분명히 수시로 변한다. 이러한 여건 하에서는 혈장농도는 시술기간 동안 필요한 치료농도의 위나 아래에 있게 된다(Fig. 1). 지속주입은 간

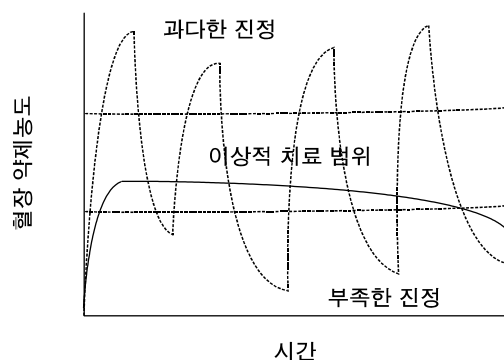


Fig. 1. 지속적 정주(실선)와 간헐적 일시주입(점선) 동안의 약제 농도의 변화를 보여주는 그림이다. 약제 농도가 지속적 정주는 과정의 대부분 동안 치료범위 안에 있지만, 간헐적 일시주입의 경우에는 과정의 대부분 동안 명백하게 치료범위 위나 아래에 있다.

책임저자 : 김철홍, 부산광역시 서구 아미동 1-10  
부산대학교병원 마취통증의학과  
우편번호: 602-739  
Tel: +82-51-240-7934, Fax: +82-51-242-7466  
E-mail: anekch@pusan.ac.kr

혈적 일시주입보다 약제농도의 변화가 적기 때문에 우수한 방법이며, 부족하거나 과다한 진정이 일어나는 경우가 적다. 지속주입에 의한 약제 투여는 간헐적 일시주입방법보다 투여된 약제의 양이 적고 보다 빠른 회복이 용이하다.

### 진정/진통에서 약물상호작용

현재까지 진정/진통의 모든 요소, 예를 들면 진통, 항불안, 최면 등을 모두 제공하는 흡입마취제나 정맥마취제는 없다. 그러므로 환자의 안락함은 일반적으로 약제들을 병용투여하여 유지하게 된다. 약제들의 병용투여는 이론적으로 각 약제의 요구량을 감소시킬 수 있고 약제의 부작용을 감소시킬 수 있다. 약물상호작용은 약역학 및 약동학적 근거를 모두 갖고 있으며, 함께 투여된 약제의 조합, 용량의 범위, 측정된 특수 임상효과에 따라 다양하게 나타난다. 약제간 상승작용은 환자의 진정을 위한 이득과 심혈관계나 호흡에 이들 약제의 병용투여로 인한 부작용을 잘 고려하여야 한다.

### 진정/진통에 사용되는 약제들

#### Benzodiazepines

항불안, 기억상실 및 최면의 특성이 있어 진정/진통에 흔히 사용된다. 과거에는 diazepam이 주로 사용되어 왔으나 midazolam이 더 많은 장점이 있어 진정/진통에 사용되는 benzodiazepine 중 가장 많이 사용되고 있다. 이들 두 약제의 차이는 Table 1에 기술되어 있다. midazolam이 짧은 배설 반감기를 가지고 있음에도 midazolam을 주로 사용한 진정/진통 방법

후에 정신운동장애를 일으키는 경우가 자주 있다. 최근에는 propofol이 소개되면서 midazolam은 최면을 위해 주로 사용하기 보다는 소량을 propofol 주입 전에 투여하여 균형진정기술의 기억상실 및 항불안 요소를 얻기 위해 더 잘 사용된다. 필요한 경우 진정/진통의 진통효과는 부위/국소마취나 아편유사제로 얻을 수 있다. 하지만 benzodiazepine과 아편유사제를 함께 사용한 경우 심각한 호흡저하가 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

#### Propofol

Propofol(2, 6-diisopropylphenol)은 alkylphenol 유도체로서 물에 잘 용해되지 않는다. 초기에는 propofol을 Cremophor EL에 용해시켜 사용했으나 아나필락시스 반응의 빈도가 높아 임상적으로는 사용하지 않고 있다가 그 후에 1% propofol (10 mg/ml)로서 10% 콩기름, 2.25% glycerol 및 1.2% 난황 phosphate로 구성된 난황 lecithin 유탁액제형(diprivan<sup>®</sup>)으로 상품화되었다. 미국에서는 세균번식을 막기 위해 항균제로서 disodium edentate (0.005%)를 첨가하였다.

Propofol은 진정/진통에 사용하는 진정최면제의 여러 가지 이상적인 특성을 갖고 있다. 오랜 기간 지속 주입 후에도 상황민감성반감기(context-sensitive half-time)가 짧고, 짧은 효과치 평형시간 등의 약동학적 특성이 있어 propofol은 우수한 회복특성을 갖고 있으며, 쉽게 걱정이 되는 약제로 평가받고 있다. 또한 회복의 질이 좋고 오심/구토의 빈도가 낮아 외래 환자의 진정/진통에 특히 적합하다. 전형적인 진정/진통 용량(25-75µg/kg/min)에서 propofol은 미미한 진통효과를 가지고 있다. 여러 연구에서 propofol이 최면이하의 농도에서 기억상실을 일으키지 않는다고

Table 1. Midazolam과 Diazepam의 주요 특성 비교표

Midazolam	Diazepam
수용성	지용성
정맥자극제 아님, 일반적으로 통증이 없다.	정맥자극제, 주입시 통증
혈전정맥염 드물다.	혈전정맥염 흔하다.
짧은 제거반감기(1-4시간)	긴 제거반감기(20시간 이상)
H2 길항제에 청소율 영향 안받음.	H2 길항제에 청소율 영향 받음.
비활성 대사물(1-hydroxy-midazolam)	활성 대사물(desmethyl-diazepam, oxazepam)
재진정이 드물다.	재진정의 가능성 높다.

보고하고 있다. 이러한 현상은 수술 후 환자가 제시 받게 될 지시사항을 기억하게 해준다. Propofol은 정주로 인한 통증이 환자의 33-50%에서 발생할 수 있지만 더 큰 정맥에 주입하거나 1% lidocaine 또는 강력한 아편유사제의 전투여로 통증의 빈도를 감소시킬 수 있다. Propofol은 전신마취를 위한 마취유도제로 널리 사용되고 있고 용량에 따라 호흡억제를 일으키는데 통상적인 마취용량을 투여한 환자의 25-35%에서 무호흡이 나타난다.

### Opioid (아편유사제)

아편유사제는 “균형 진정/진통” 방법의 특별한 진

Table 2. 아편유사화합물의 분류

천연물
Morphine
Codeine
Papaverine
Thebaine
반합성물
Heroin
Dihydromorphone/morphinone
Thebaine derivatives (예, etorphine, buprenorphine)
합성물
Morphinan series (예, levorphanol, butorphanol)
Diphenylpropylamine series (예, methadone)
Benzomorpham series (예, pentazocine)
Phenylpiperidine series (예, meperidine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil)

통효과를 내기 위해 가장 많이 사용된다. 아편유사 물질은 천연물, 반합성물, 합성물로 분류할 수 있다 (Table 2). 합성 아편유사제 중에서 phenylpiperidine 유도체들이 마취에 있어 현재 중요한 위치를 차지하고 있다. 아편유사물질수용체는 뇌와 척수에 골고루 분포하는데  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta),  $\sigma$  (sigma) 등이 있고 현재 사용되고 있는 아편유사제들의 각 수용체에 대한 작용은 Table 3과 같다. 일반적인 아편유사제의 작용은 1) 진통효과, 2) 기분고조(mood elevation), 3) 기침 억제, 4) 호흡억제, 5) 구역/구토, 6) 위배출 지연, 장운동 감소, 7) 동공 축소, 8) 요저류 등이다. 가장 심각한 부작용은 호흡곤란으로 저용량에서는 호흡수만 감소하지만 고용량에서는 폐활량과 호흡수가 같이 감소한다. 이제까지는 호흡저하, 구역/구토 근육강직 등의 부작용으로 제한적으로 사용되어 왔다.

### Remifentanil

아편유사제의 진통특성은 극도로 다양하다. 실제 임상에서 사용시에 곤란한 문제는 특정환자에게 주어진 아편유사제 용량의 효과를 예측하는 우리의 능력이 환자간의 약역학과 약동학의 변이성에 제한 받는데 있다. 최근에 도입된  $\mu$ -opioid 수용체 작용제인 remifentanil은 다른  $\mu$ -opioid 수용체 작용제인 fentanyl, alfentanil과 유사한 약동학적 특성을 가진다. 그러나 이전 아편유사제와 달리 remifentanil은 비특이적 esterase에 의해 빠르게 제거되고 작용시간이

Table 3. 진정/진통을 위해 사용되는 약제의 용량 범위

약제	정형적인 성인 정주용량 범위(적은 양씩 점진적으로 효과를 적정하여)
Benzodiazepines	
Midazolam	Propofol이나 remifentanil 정주전 1-2 mg
Diazepam	주약제로서 2-8 mg
아편유사제	
Alfentanil	자극 2분 전에 5-20 $\mu$ g/kg 일시정주
Fentanyl	자극 2-4분 전에 0.5-2.0 $\mu$ g/kg 일시정주
Remifentanil	자극 5분 전에 0.1 $\mu$ g/kg/min 지속정주하고 견딜만하면 0.05 $\mu$ g/kg/min으로 줄인다. 0.025 $\mu$ g/kg/min씩 점진적으로 올리거나 내려서 조절 midazolam이나 propofol과 병용 시 용량을 줄인다.
최면제	
Propofol	250-500 $\mu$ g/kg 일시정주 25-75 $\mu$ g/kg/min 지속정주

짧다. 임상에서 remifentanyl은 부위 혹은 국소마취를 위한 진정기술의 진통요소로서 성공적으로 사용되고 있다. 독특한 약역학적 측면 때문에 외래 진정/진통 기술에 적절하다. 대부분 통증자극의 기간을 예측할 수 없으며 일시 주입후 부작용인 호흡억제의 위험도가 증가하기 때문에 가장 합리적인 주입법은 적절한 지속적 정주이다. 여기에는 소량의 midazolam의 일시주입이 선행되어야 한다. 발표된 자료들에 의하면 대부분 첫 번째 통증자극 5분 전에  $0.1\mu\text{g/kg/min}$ 의 속도로 지속정주를 시작하였다. 그 후  $0.025\text{--}0.05\mu\text{g/kg/min}$ 으로 지속정주요량을 조절한다. 아편유사제와 다른 약물의 전형적인 성인 용량은 Table 3에 있다.

## 참 고 문 헌

대한마취과학회: 마취과학. 제1판. 군자출판사 2002

- 길호영 외: 정맥마취. 제1판. 군자출판사 1998
- Miller RD: Anesthesia 5<sup>th</sup> ed. New York, Churchill Livingstone. 2000.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. Anesthesiology 1988; 69: 348-56.
- Practice Guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: An update report by the American society of anesthesiologists task force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology 2002; 96: 1004-17.
- Whit PF: Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. Anesth Analg 1989;68:161-71.
- Hyghes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context sensitive half-time; in multicompartment pharmacokinetic model for intravenous anesthesia Anesthesiology 1992; 76: 334-41.