

Etomidate 혈장농도의 비구획 모델링(Noncompartmental Modeling)과 Bispectral Index와의 연관성

박경수¹, 한태형²

¹연세대학교 의과대학 약리학교실, ²한강성심병원 마취통증의학과

배경: Bispectral index (BIS)는, 마취제의 대리 표식자(surrogate measure)로서, 정맥 투여한 마취제의 혈장농도와 상관관계가 있는 것으로 알려져 왔다. 본 연구는 이러한 BIS와 혈장농도와의 관계가 정맥마취제인 etomidate의 농도-효과 관계에서도 존재하는지 알아보기 위한 연구이다.

방법: 선택수술을 받기로 계획된 18명의 성인 피험자를 대상으로 연구를 진행하였다. 피험자는 American Society of Anesthesiologists (ASA)의 physical status 1 또는 2로서 남자 10명, 여자 8명이었으며, 나이는 18~55세, 몸무게는 50~80 kg이었다. 0.2%의 etomidate를 5 mg/min의 일정한 속도로 eyelash 반사가 없어질 때까지(마취 유도 시점) 피험자에게 정맥주입 하였으며, 마취 유도 시점에서 주입을 멈춘 후 일정한 시간이 경과하여 피험자가 구두 명령에 자발적으로 대답할 때까지(마취 회복 시점) 실험을 진행하였다. 본 연구에서 관측된 Etomidate의 혈장농도 추이는 비교적 큰 개체간 차이를 보였기 때문에 모델의 유연성을 구현하기 위해 noncompartment model의 일종인 constrained longitudinal spline (CLS)을 사용하여 약물혈장농도를 기술하였다. Longitudinal spline은 모든 개체에 공통인 template spline과 개인차를 나타내는 distortion spline으로 구성되는 일종의 mixed effect model이며 noisy population pharmacokinetic data의 기술에 적합한 방법이다.

결과: Etomidate의 마취 유도 용량은 0.38 ± 0.17 mg/kg, 마취 유도 시간은 3.8 ± 1.4 min, 마취 회복 시간은 8.4 ± 2.4 min이었다. BIS와 etomidate의 혈장농도는 각각, 의식 소실시 50 ± 17 , 1519 ± 459 ng/mL, 의식 회복 시 75 ± 16 , 240 ± 105 ng/mL이었다. BIS는 OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) scale과 높은 상관관계를 보였으나($r=0.86$), etomidate의 혈장농도와의 상관관계는 관찰되지 않았다($r=-0.50$). Etomidate의 혈장농도 측정치와 CLS 방법에 의해 산출된 평균 예측치간의 normalized error는 0.0465 ± 1.0020 로서 모델링에 의한 bias는 크게 관찰되지 않았다.

결론: 본 연구 결과는 CLS 방법이 etomidate의 혈장 농도를 기술하기 위한 적절한 방법으로 이용될 수 있음을 보여준다. BIS는 etomidate의 혈장농도와 유의한 상관관계를 보이지 않았는데, 그 이유는 약물 혈장농도와 effect site 농도간의 시간차(time delay)로 설명될 수 있다. 따라서 etomidate의 투여용량, 시간에 따른 마취효과를 보다 정확히 예측하고 혈장농도와 약력학적 지표(예: BIS)와의 관계를 보다 잘 이해하기 위해서는 이러한 시간차를 고려한 약동학-약력학 모델링이 필요할 것으로 생각된다.