

말에서의 새로운 진정제 Detomidine

이 용 훈·남 치 주

머 리 말

말은 진료에 대해 불안을 느끼며 이에 저항을 하기도 한다. 진료 처치가 반복될 경우 이전의 불쾌했던 경험이 말을 다루기 어렵게끔 한다. 약물에 의한 보정은 말을 온순하게 하며 진료처치를 쉽게 할뿐 아니라 덜 불쾌한 것으로 받아들이게 해준다. 또한 불쾌한 취급으로 초래될 수 있는 말의 저항을 예방해 준다(Vainio 1985).

Acepromazine이 진정제로서 오래동안 말에서 사용되어 왔지만 제한적인 진정작용과 심한 근무력증이나 흥분작용과 같은 부작용을 보여왔다(Taylor 1985). α_2 adrenoceptor agonist인 xylazine이 1962년에 개발된 후로 좋은 진정효과를 보이며 가장 널리 쓰여 왔다. 1985년 이후에 새로운 약제인 Detomidine이 전마취 진정제로 효과가 있음이 입증된 후로 유럽과 미국에서 널리 사용되고 있다. 본고는 이 약제의 임상 및 약리학적 효과에 관하여 고찰하고자 한다.

임상효과

Detomidine(Domosedan[®])¹⁾은 핀란드의 Farnos 제약회사에서 최초로 개발한 강력한 α_2 adrenoceptor agonist이며 그 작용은 같은 종류의 α_2 adrenoceptor agonist인 xylazine과 유사하다. Xylazine과 비교시, 진통효과는 더 길며 진정은 더 깊음이 발견되었다(Hamm & Jochle 1984, Jochle 1984, Lowe & Hilfiger 1984). Clarke와 Gerring(1990)이 그 특성과 작용에 대하여 고찰한 바 있다. Detomidine 정맥주사후 2분 이내에 말은 진정이 된다. 머리를 숙이고, 귀를 뒤로 젖히

며, 하순을 늘어 뜨린다. 비틀거리며, 종종 근처의 구조물에 몸을 기대기도 하는 등 분명한 운동실조 현상을 보이지만 쓰러지는 경우는 거의 없다. 진정상태에 들어가면 가끔 근육위축 특히 머리부근에서 이러한 현상을 동반한다. 일단 진정이 되면 소음과 같은 주위의 장애에 거의 반응을 보이지는 않지만 접촉시에는 종종 반응을 보이고 정확하게 대상물을 발길질 하기도 한다(Alitalo 1986, Clarke and Taylor 1986, Ricketts 1986, Hall and Clarke 1991).

20 μ g/kg body weight(bwt)의 detomidine 정주로 최대의 진정효과를 얻게된다. 이 용량은 xylazine 1.1 mg/kg bwt 정주와 같은 효과를 발휘하는 것으로 보이며 실제로 행한 blind-trial(England & Clarke 1992 인쇄중)에서 xylazine 1mg/kg bwt 정주때의 효과와 비슷 하였다고 한다. Detomidine 20 μ g/kg bwt 이상의 용량을 투여하여도 진정효과를 월등히 깊게 하지는 않는다. 처음에는 250 μ g/kg bwt의 detomidine이 투여되었으나 곧 그렇게 과다한 용량투여는 불필요하며 단지 심한 진정시간의 증가와 운동실조를 초래한다는 것이 명백히 밝혀졌다(Alitalo 1986). 현재 영국에서는 10~80 μ g/kg bwt의 detomidine을 정주 및 근주하도록 되어 있다. 상용 용량에서 낮은 용량이 일반적으로 이용된다.(10 μ g/kg bwt는 100kg 말 기준으로 domosedan 0.1 ml 임, 20 μ g/kg bwt는 100kg 말 기준으로 domosedan 0.2 ml 임.)

Detomidine은 근주시에도 효과가 있다. 20~40 μ g/kg bwt 근주시 5분후에 약간의 진정상태를 나타 내지만 20분후에야 최대진정효과를 보인다(Jochle 1984). 근주에 의한 최대진정효과를 보

* 서울대학교 수의과대학

기 위해서는 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt의 detomidine이 필요하며 용량증가시에는 진정도입시간이 단축되며 진정시간이 증가된다. 근주에 의한 특별한 이상 증상은 보이지 않는다. Ricketts(1986)는 200마리의 Thoroughbred에서 대부분 8~12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt 정주가 악벽마를 보정하는데 우수하게 적용한다고 보고한 바 있다. 하지만 난폭마를 보정하기 위해서 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt까지 용량을 증가해서 투여하였으나 이 경우 분명한 깊은 진정상태에도 불구하고 다루기가 어려웠다고 한다.

Clarke와 Gerring(1990)은 820마리의 마필에서 방사선 촬영, 내시경 검사, 포대, 소외과 수술(필요시 국소마취 병행)등의 처치시 detomidine 사용에 대하여 보고한 바 있다. 진정효과가 우수할 때도 X-ray 판, 삭모자, 포대, 처치자 등을 발길질하며 반응을 보이기도 하였다. 우수한 진정효과 발현을 위해 주사후 임상처치가 시작되기 전까지 5분이 소요되었다.

시행되는 처치, 요구되는 진정의 깊이 및 진정시간에 따라서 detomidine의 용량이 달라진다. 진정 도입은 정주가 더 빨리 되므로 통상 정주를 하나 다루기 힘든 말에는 근주를 한다. 하지만 고집장이 말을 다루기 위한 진정 목적으로는 저용량이 적합하다. 방사선 처치를 목적으로 한 진정시에는 말을 적절하게 움직일 수 있어야 하므로 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt나 그이하의 용량투여가 바람직하다. 운동실조로 인한 몸의 균형상실은 방사선 촬영에 방해가 된다(Ricketts 1986). Clarke와 Gerring(1990)은 대부분의 방사선 처치시 문제가 없었으나 깊은 진정시에 근육 연축으로 인하여 두경부의 촬영상을 흐리게 하기도 하였다고 한다. 말의 피행검사를 위한 신경차단을 위해서 5~8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt 정주는 효과적임이 입증되었고, 말은 15분이내 걸을 수 있을 정도로 충분히 회복되었다. 호흡기도의 내시경 검사시 15~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt 정주하여 우수한 진정효과를 얻었다. Caslick's 처치, 내측 슬개골 인대 절단, 창상 봉합과 같은 외과처치시 만족스러운 진정을 위해서 국소마취와 더불어 detomidine 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt를 정주하였다.

Detomidine는 방실차단, 심지어는 동방차단을 동반하는 심한 서맥을 초래한다. 10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$

bwt 정주시 10~20분간 고혈압이 지속되고 곧이어 저혈압으로 된다. 이 변화의 양상 및 정도는 xylazine 1 mg/kg bwt 정주시때 보이는 것들과 유사하다. 용량을 증가하면 오래동안 서맥과 고혈압을 일으킬 것이다. 실제로 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt 정주시 고혈압이 적어도 4시간정도 지속될 수 있다. 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt 정주시 xylazine 투여시와 비슷한 양상으로 동맥내 산소분압이 유의성 있게 떨어지나, 동맥내 이산화탄소 분압과 pH는 거의 변하지 않는다.

다른 α_2 adrenoceptor agonist 투여에서 전형적으로 보이는 부작용이 detomidine 진정시에도 역시 발현한다. 이와같은 부작용은 과혈당증, 기모, 요량증가, 발한, 장운동 저하, 근육 연축, 때때로 일어나는 호흡촉박 등이다. 이 호흡촉박은 자발적으로 치유된다. 용량증가시 부작용의 빈도, 정도, 지속시간등이 증가된다. 담마진, 하순부종, 안면부종 등이 보고되었다(Hamm & Jochle 1984). 안면부종은 아마도 과용량 투여시 경부를 장기간 숙이게 되는것 때문이라고 추정된다. 아주 때때로 종마에서 detomidine 투여시 음경 노출후 사정하는 것을 볼 수 있다. 이러한 현상은 난폭한 종마에서 정액을 채취하기 위한 유용한 방법으로 생각할 수도 있지만 이것에 의존할 수는 없다. Mckinnon(1988)은 369마리의 말에서 20~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bwt의 detomidine 투여는 수정란 이식, 거세와 같은 처치나, 생식기 수술(필요시 국소마취 병행)시에 대단히 효과가 만족스러웠으며 가장 흔히 일어나는 부작용은 발한이라고 보고하였다.

마취전 전마취제로서 detomidine의 임상적 사용

Detomidine은 barbiturates(GGE 병용 내지는 비병용)혹은 ketamine과 같은 여러 도입 약제와 같이 사용되어 왔다(Taylor and Clarke 1985, Shorth et al 1986, Clarke et al 1986, Saarinen 1986). Detomidine은 투여된 용량에 비례적으로 그후 투여되는 마취제 용량을 감소시킨다. 혈압은 detomidine 전마취후 마취도입기에 상승한다. Ketamine 투여후 혈압은 상승된채 지속된다. Ketamine 마취시 혈압은 잘 지속되지만 만약 ba-

rbiturates를 투여하면 어떤 개체에서는 저혈압이 발생한다. Halothane으로 유지마취시에는 혈압이 떨어진다.

1,030 마리의 말에서의 비 산통 외과수술시 10~20 μ g/kg bwt의 detomidine이 좋은 전마취제임이 입증되었다(Clarke와 Gerring 1990). 20 μ g/kg bwt의 detomidine 투여 5분후에 2mg/kg bwt의 ketamine을 정주한 87예에서 도입마취는 양호하였다. 나머지 말에서는 10 μ g/kg bwt의 detomidine 정주후 7~8mg/kg bwt의 thiopental sodium을, 20 μ g/kg bwt의 detomidine 정주후 5.5mg/kg bwt의 thiopental sodium을 정주하였다. 위의 두 방법으로 도입은 적당하였다. 대부분의 말에서 detomidine 투여 1시간전에 0.03mg/kg bwt의 acepromazine을 근주하였다. 유지마취는 순환식 회로를 통하여 halothane과 산소를 공급하며 이루어졌다.

Detomidine 투여후 thiopental sodium을 느린 속도로 정주시에는 어떤 말은 횡와후 발을 구르게 되지만 대부분 thiopental sodium이나 ketamine 정주시 양호한 도입이 이루어진다. 그러므로 thiopental sodium 정주시는 bolus로 가능한 빨리 주사하도록 해야 할 것이다. 초창기에 phenothiazine계 약물에 익숙해 있던 마취자들은 α_2 adrenoceptor agonist에 의한 심한 심장혈액박출량 감소로 휘발성 약제의 흡수가 지연되는 것을 인지하지 못하여 halothane을 과량투여하는 경향이

있었다. 이러한 점이 인지된 후부터는 halothane 유지마취가 더 쉽게 이루어지게 되었다. Halothane 농도조절은 도입약제, 회로, 사용될 순환회로 및 신선 가스 유출량 등에 의해 결정된다. Halothane이 단기간 투여되면 회복이 부드럽게 이루어지나 장기간 투여시는 회복에 종종 어려움이 있다. 이는 전마취제로서 acepromazine을 투여하거나 회복실내에서 α_2 adrenoceptor agonist인 xylazine을 정주하거나 detomidine을 근주함으로써 예방할 수 있게 된다.

말의 마취와 외과수술시에는 상당히 위험한 합병증이 있다. 전마취제로 detomidine의 사용은 합병증 발생율을 변화시키지는 않는다. Detomidine이 전마취제로 사용된 말들과 α_2 adrenoceptor agonist를 전마취제로 사용하지 않은 말들에서 마취와 외과수술과 관련된 사망율에 관한 연구가 이를 입증하였다(Clarke와 Gerring 1990). Table 1은 비 산통 외과수술시 detomidine을 전마취제로 사용한 말들의 사망율과 phenothiazine계 약물을 전마취제로 쓴 1,700마리의 비슷한 예의 말들의 사망율을 비교한 것이다. Detomidine 전마취후 죽은 한마리는 halothane의 흡수가 느리게 이루어 지는 점을 인식하지 못한 것과 죽어가고 있는 그 말의 저산소증 호흡운동을 인식하지 못한것 때문에 halothane을 과량투여한 결과이다. 2마리의 안락사된 말중, 한마리는 척수 혈관 혈전증세를 보였으며 다른 한마리는 5일간

Table 1. Comparison of equine death rates related to anaesthesia and surgery between horses receiving detomidine and those receiving no alpha 2 adrenoceptor agonist drug as a premedicant

	Detomidine premedication	No Alpha 2 Adrenoceptor premedication
Numbers of horses	1,030	1,700
Deaths under anaesthesia (on operating table)	1(0.1%)	5(0.3%)
Postoperative deaths related to anaesthesia (eg, spinal damage)	2(0.2%)	2(0.1%)
Deaths primarily related surgery to which anaesthesia may have contributed	2(0.2%)	7(0.4%)
Total deaths	5(0.5%)	13(0.8%)

여러번 기립자세를 취하게 하여 방목시키기도 하였으나 결국 횡화된 채 회복되지 못하였다.

Detomidine/ketamine(필요시 thiopental sodium 최대 1mg/kg bwt까지 정주 병용 투여)마취는 거세수술에 적합한 마취가 된다. 그것은 xylazine/ketamine 마취와 유사하다. 그러나 detomidine/ketamine사용시 비록 어떤 경우에는 detomidine의 잔류효과로 인해 각성시에 난폭해질 수도 있지만 detomidine의 장시간 지속되는 약리작용으로 보강마취에 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 일반임상에서 thiopental sodium 5.5mg/kg bwt 정주후 20 μ g/kg bwt detomidine 투여는 거세수술에 매우 좋은 효과를 보이며 회복도 양호함이 입증되었다.

아편류 제제와 detomidine의 병용

아편류 진통제는 현재 말에서 외과수술중이나 수술후의 진통을 위해서 그리고 보정목적으로 진정제와 병용하여 널리 사용되고 있다. 아편류 제제 단독투여시 진정효과는 적지만 진정제 및 정은제와 함께 사용될 때는 우수한 진정작용을 발현한다. 아편류 제제와 xylazine 및 acepromazine과의 병용은 발표된 바 있으며 (Taylor 1985) 다루기 힘든 말에서 진정효과를 높이는 것으로 입증되었다.

Detomidine진정이 대부분의 말에서 효과적이지만 꽤 많은 말에서 자극시에는 반응을 보인다 (Ricketts 1986). Detomidine/opioids 병용이 그러한 경우 효과적인 진정을 발휘하며 자극에 대한 반응을 감소시킨다. Detomidine으로 진정된 말에 4가지의 아편류 제제를 정맥내 주사한 후의 효과에 대해 조사된 바 있다(Clarke와 Paton 1988). Table 2는 사용된 약제 및 용량이다.

Table 2. Drug combinations and doses of opioids with detomidine

Drug mixture		Doses
Detomidine (10 μ g/kg)	Pethidine	1.0 mg/kg
	Morphine	0.1 mg/kg
	Methadone	0.1 mg/kg
	Butorphanol	0.05 mg/kg

위 실험에서는 말에서 detomidine진정후 아편류 제제를 투여하면 자극에 대한 반응이 크게 감소된다. 이러한 병용은 임상에서 유용하게 사용될 수 있음을 보여주고 있다. Butorphanol/detomidine은 비록 약한 흥분을 보이기는 하지만 맥관계에 대한 부작용이 작고 자극에 대한 말의 반응을 감소시키는 가장 효과적이고 믿을 수 있는 병용방법이었다. Methadone 및 Morphine과의 병용은 효과는 덜 하였으나, 흥분이 보다 적었다. Morphine과의 병용시에는 심한 심폐 부작용을 야기하였다. Pethidine은 실험에 사용된 동물중 절반이 심한 흥분을 보였으며 detomidine으로 유발된 진정상태를 각성시켰다. 아편류 제제와 detomidine 병용투여는 근무력증을 상승시켜 몸의 평형을 상실시킬 수 있으므로 아편류 제제는 detomidine 진정이 부적절한 것으로 판단될 때에만 사용되어야 한다.

산통시 detomidine의 임상 활용

α_2 adrenoceptor agonist는 말에서 장의 통증을 완화시키는데 사용될 수 있다. 몇몇 학자들이 약제들의 진통작용을 알아내기 위하여 Lowe et al (1970)에 의해 이미 기술된 방법으로 조랑말에서 산통모델을 이용하여 실험을 하였다. 이 실험에서 xylazine이 morphine보다 장의 통증을 훨씬 완화시켰으며 (Lumb et al 1983), detomidine이 xylazine 보다 더 우수한 효과를 보였다 (Lowe와 Hilfiger 1984).

마필산통시 detomidine에 의한 진통효과는 매우 우수하였다. Detomidine 5~20 μ g/kg bwt 정주는 직장검사, 위관삽입 등의 처치를 안전하게 할 수 있도록 한다(Clarke와 Gerring 1990). Detomidine은 장운동, 맥박수를 감소시키므로 산통 처치시 이러한 요소를 고려하여야 할 것이다.

결 론

Detomidine의 말에 대한 많은 연구에서 5~20 μ g/kg bwt 투여는 탁월하고 안전한 진정효과, 우수한 전마취 효과 및 우수한 장 진통효과를 발휘하는 것으로 입증되었다.

참 고 문 헌

1. Alitalo, I. : Clinical experience with Domosedan in horses and cattle. Domosedan symposium . Acta. Vet. Scand Suppl. (1986) 82. 193~196.
2. Clarke, K. and Taylor, and P. : Detomidine, a new sedative for horses. Equine. Vet. J. (1986) 18 : 366~370.
3. Clarke, K. and Paton, B. : Combined use of detomidine with opiates in the horse. Equine. Vet. J. (1988) 20 : 331~334.
4. Clarke, K., Taylor, P. and Watkins, S. : Detomidine/ketamine anaesthesia in the horse. Acta. Vet. Scand Suppl (1986) 82 : 167~180.
5. Clarke, K. and Cerring, E. : Detomidine as a sedative and premedicant in the horse(1985~1990). Proceeding 37th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Practnr (1990) 629~635.
6. England, G. and Clarke, K. : The sedative effects of romifidine compared with detomidine and xylazine in the horse. J. Vet. Pharm and Therap. 1992 : In Press.
7. Hall, L. and Clarke, K. : Veterinary Anaesthesia, 9th ed. Bailliere Tindall (1991) pp. 191~196.
8. Hamm, D. and Jochle, W. : Sedation and analgesia in horses treated with various doses of Domosedan : blind studies on efficacy and the duration of effects. Proceeding. 30th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine. practnr. (1984) 235~242.
9. Jochle, W. : Domosedan, a new sedative and analgesic drug for horses with dose dependent duration of effects An introduction. Proceeding 30th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Practnr. (1984) 221~224.
10. Lowe, J., Hintz, H. and Schryver, H. : A new technique for long-term cecal fistulation in ponies. Am. J. Vet. Res. (1970) 31 : 1109~1111.
11. Lowe, J. and Hilfiger, J. : Analgesic and sedative effects of detomidine in a colic model : blind studies on efficacy and duration of effect. Proceedings. 30th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine practnr. (1984) 225~234.
12. Lumb, W., Pippi, N. and Kalpravidh, M. : Evaluation of analgesic drugs in horses. In : Animal pain, perception and alleviation ed. by Kitchell R and Erickson H. American physiological society Bethesda, Maryland. (1983) pp. 179~205.
13. Mckinnon, A., Carnevale, E., Squires, E, et al. : Clinical evaluation of detomidine hydrochloride for equine reproductive surgery. Proceedings 34th Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Practnr. (1988) 563~568.
14. Ricketts, S. : Clinical experience with Domosedan in equine practice in Newmarket. Acta. Vet. Scand. Suppl. (1986) 82 : 197~201.
15. Saarinen, H. : Preanaesthetic use of detomidine in horses-some clinical observations. Acta. Vet. Scand. Suppl. (1986) 82 : 181~185.
16. Short, C., Matthews, N., Harvey, R. et al. : Cardiovascular and pulmonary function studies of a new sedative/analgesic(detomidine/Domosedan) for use alone or as a preanaesthetic. Acta. Vet. Scand. Suppl. (1986) 82 : 139~155.
17. Taylor, P. : Chemical restraint of the standing horse. Equine. Vet. J. (1985) 17 : 269~273.
18. Taylor, P. and Clarke, K. : Detomidine as a premedicant before thiopentone in the horse. J. Assoc. Vet. Anaesth. (1985) 13 : 100~114.
19. Vainio, O. : Detomidine, a new sedative and analgesic drug for veterinary use. Pharmacological and clinical studies in laboratory animals, horses, and cattle. Academic dissertation, Helsinki, (1985).