

덱스메테토미딘의 임상 용량의 나이에 따른 변화

최윤지, 백재원*, 노영진*

서울대학교 치과병원 치과마취과, *서울아산병원 마취통증의학과

Effect of Age on Optimal Clinical Dose of Dexmedetomidine Sedation

Yoon Ji Choi, Jae Won Baik*, Young Jin Ro*

Department of Dental Anesthesiology, Seoul National University Dental Hospital, Seoul, Korea, *Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Dexmedetomidine is known to be administered for sedation safely even in a very elderly patient. The purpose of this study was to determine the effect of age on clinically optimal dose of dexmedetomidine for sedation.

Methods: We enrolled 50 patients ASA class I and II, scheduled for lower extremity surgery that need. They were classified into a young group (n = 26), aged below 75 and an old group (n = 24), aged above 75. Dexmedetomidine was continuously infused 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ within 10 min, followed by maintenance at a dose of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, initially. The next dose was selected using the Dixon's up-and-down method.

Results: The cED50 of dexmedetomidine required to maintain optimal sedation level in young and old group were 0.50 and 0.48 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectively. With isotonic regression, cED95 of dexmedetomidine was 0.71 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95% confidence intervals 0.57-1.06 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and 0.58 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95% confidence intervals 0.51-0.67 $\mu\text{g}/\text{kg}$). There were no significant differences in cED50 (P = 0.21), recovery variables, or incidence of side effects between the two groups.

Conclusions: Clinically optimal dose of dexmedetomidine was not affected to the age during sedation.

Key Words: Dexmedetomidine; Elderly; Sedation

서론

진료 현장에서 환자가 통증을 호소하거나 진단이라 치료 목적의 시술을 시행하는 경우 환자가 불안이나 통증을 겪는 것은 흔한 일이며 환자들은 시술 중에 통증 조절이나 불안감 해소에 적극적인 처치를 원하는 등 관심과 요구가 늘어나고 있다. 이 경우 진정(sedation)을 시행하게 되고 주로 약물을 사용하여 의식수준을 저하시키게 되는데 이로써 아프거나 불편한 시술 동안 환자가 자각하거나 불편함을 느끼지 못하게 하고 심지어 기억까지도 최소화시키게 된다. 그러나 진정 중에는 전신마취와 달리 자발호흡과 기도보호반사가 계속 유지된다. 이는 치과 치료와 같은 경우 호흡기계와 관련된 구강 내에서 시술하게 되므로 환자의 긴장감이 더 심하고,

구호흡이 불가하기 때문에 호흡과 관련된 문제가 더 빈번히 발생할 수 있는 경우 유용할 수 있다.

덱스메테토미딘은 선택적인 α_2 -adrenoceptor agonist로 진정이 필요한 경우 수술방 뿐만 아니라 중환자실이나 외래에서 사용하고 있다[1,2]. 덱스메테토미딘은 진정 효과뿐만 아니라 진통효과, 마취제 용량 감소 효과와 심계항진 억제 등의 효과를 가지고 있다[3,4]. 그리고 경막내강에 주입하거나 정맥 내로 주입한 덱스메테토미딘은 척추 마취 시간을 연장하기도 한다[5-8]. 또한 덱스메테토미딘은 호흡 중추에

Received: 2014. 8. 19. • Revised: 2014. 9. 30. • Accepted: 2014. 10. 2.

Corresponding Author: Young Jin Ro, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul, Korea

Tel: +82.2.3010.3865 Fax: +82.2.470.1363 email: thisisjro@naver.com

미치는 효과로 인해 유용하게 사용될 수 있는데[3,4] 진정을 시행하는 동안 기도를 유지하고 자발 호흡을 유지하며 이산화탄소 증가와 저산소증에 따른 반응성이 잘 유지되도록 하는 효과를 가지고 있다.

텍스메테도미딘을 사용한 진정은 소아뿐만 아니라 고령의 환자에게도 유용하게 사용될 수 있다[9]. 이에 이 연구는 텍스메테도미딘 진정 시 적절한 용량이 나이에 따라 어떤 차이가 있는지 확인해보고자 한다.

대상 및 방법

이 연구는 임상연구심의회위원회 (IIT-2013-0470)의 승인을 받았다. 우리는 총 50명의 나이 20-95세의 ASA grade I, II인 진정을 필요로 하는 환자들을 대상으로 서면동의를 받았다. 환자들은 저혈량, 두통, 임신, 심질환, 간질환, 신질환 등 치료가 필요한 질환이 있거나 알레르기 기왕력이 있는 경우, 최근에 진정을 시행받은 적이 있는 경우나 정신과 약제나 수면이나 진정에 영향을 주는 약제를 복용하는 경우 제외하였다.

50명의 환자는 고관절 수술을 시행하는 환자를 대상으로 모집되었고 수술 시 입실 후 수액을 500 ml 주입하였고 척추마취를 시행하여 bupivacaine 6-8 mg을 사용하였다. 15분 후 척추 마취가 제대로 합병증 없이 된 것을 확인하고 진정을 시행하였다. 환자들은 나이에 따라 두 군 즉 75세 이전의 young group (n = 26)과 75세 이상의 old group (n = 24)으로 나누었다. 진정을 시행하는 환자는 텍스메테도미딘을 처음 10분간 0.5 μ g/kg를 주입하고 이후 용량을 up and down method에 따라서[10] 0.5 mcg/kg/h로 시작하였다. 주입을 시행한지 15분 이내에 Ramsay Sedation Assessment Scale

4에 도달하면서 BIS 값을 65-85 사이를 유지하고 활력 징후가 잘 유지되는 상태가(심박수 > 40회/min, 혈압 > 50 mmHg, 산소포화도 > 90%) 유지되면 적절한 용량으로 정의하였다. 적절한 용량으로 확인된 경우 다음 환자는 0.1 μ g/kg/h씩 증가하고 적절한 용량이 아닌 경우 즉 마취제가 부족한 경우 0.1 mcg/kg/h씩 감량하고 마취가 과도한 경우 용량을 감소하여 텍스메테도미딘 용량이 실패와 성공이 교차하여 증량에서 감소로 전환된 경우가 최소한 6번 이상 발생하도록 진행한다. 진정 중 서맥의 기준은 40회/분으로 정하였다. 텍스메테도미딘으로 인한 서맥은 atropine을 사용하면서 회복 가능한 가역적인 서맥으로 알려져 있으며 환자에서 발생시 0.01 mg/kg를 즉시 주입하고 호전되지 않으면 다시 0.01 mg/kg를 주입하는 것으로 정하였다. 저혈압의 기준은 처음 측정된 혈압보다 30% 이상 혹은 50 mmHg로 평균혈압이 감소하는 경우로 정하고 텍스메테도미딘 뿐만 아니라 여러 마취제들은 저혈압을 야기할 수 있으며 노인환자의 경우 탈수가 더욱 흔하게 발생하므로 저혈압 발생 시 마취통증의학과 의사의 지휘 하에 수액 보충과 겸하여 ephedrine 5 mg 혹은 phenylephrine 100 μ g을 주입하기로 정하였다.

결과

모두 50명의 환자가 본 연구에 참여하였다. 환자의 특성과 수술 시간, 체질량 지수 등은 Table 1과 같다. Young 군은 고혈압이 10명(38%), 당뇨가 5명(19%), 만성폐쇄성폐질환 5명(19%)이었고, old 군은 고혈압이 15명(63%), 당뇨가 6명(25%) 만성폐쇄성폐질환 10명(42%)이었다.

두 군 간의 성별, 체질량 지수, 수술 시간은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Young 군은 아트로핀을 쓴

Table 1. Patient Characteristics

| Group | Young group (n = 26) | Old group (n = 24) |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Age (years) | 56.0 \pm 2.8 | 78.3 \pm 3.3 |
| Gender (M:F) | 6:20 | 5:19 |
| BMI (kg/m ²) | 26.3 \pm 3.4 | 26.5 \pm 3.6 |
| ASA I/II | 7/19 | 4/20 |
| Duration of surgery (min) | 97.8 \pm 20.1 | 93.7 \pm 19.5 |
| Duration of anesthesia (min) | 102.1 \pm 20.6 | 109.4 \pm 27.7 |

Data are expressed as the mean \pm SD. BMI: body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists physical status.

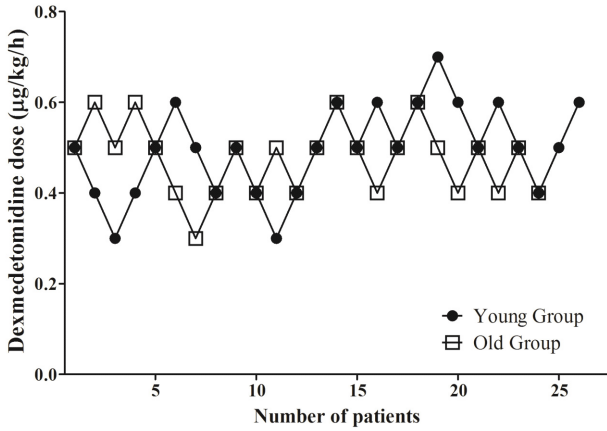


Fig. 1. The consecutive patients in young and old groups and their corresponding effective dose of dexmedetomidine. Infusion of dexmedetomidine was started at a loading dose of 0.5 µg/kg administered within 10 min, followed by maintenance at a dose of 0.5 µg/kg/h. The next concentration is chosen with Dixon's up-and-down method.

경우가 없었고 old 군은 1명 있었다. 에페드린은 두 군에서 사용하지 않았다. 진정을 시행하는 동안 심박수와 평균혈압은 두 군에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 진정 중 산소포화도의 차이도 유의하게 나타나지 않았다. 수술 중 합병증은 서맥, 저혈압 외 기타 이상반응(어지러움, 구역, 구토 등)을 조사하였고 연구기간 동안 특별히 호소하는 증상은 없었다.

두 군의 Dixon's up and-down method를 통한 텍스메테토미딘의 용량은 Fig. 1에서와 같다. 진정을 시행하기 위한 텍스메테토미딘의 군에 따른 cED 50는 각각 0.50 (young group) and 0.48 (old group) µg/kg로 나타났다. 텍스메테토미딘의 cED95는 군에 따라 0.71 µg/kg (95% confidence intervals 0.57-1.06 µg/kg)와 0.58 µg/kg (95% confidence intervals 0.51-0.67 µg/kg)로 나타났으며 두 군 간의 평행성 검증을 실시한 결과 유의 수준 0.05 이하에서 두 군에 대해 적합된 모형이 평행하므로 나이에 따른 차이가 없었다(P = 0.21). 합병증의 발생에 있어서도 두 군 간 차이를 보이지 않았다.

고찰

생활수준의 향상과 현대 의학의 발달은 영양수준 향상,

보건 위생 수준의 향상, 의료자원과 기술의 발달 등과 더불어 평균 수명 증가로 나타나 점차 노인인구가 전체 인구에서 차지하는 비율이 증가하고 있다. 이는 노인 환자가 수술이나 시술을 시행하는 기회가 늘어나게 되는 것을 의미하며 노인 환자에서 수술 및 시술 시행으로 인해 진정을 시행해야 하는 경우도 증가하고 있다. 마취관리, 수술과 시술의 기술, 의료 기기의 발달과 더불어 환자 및 보호자들의 치료의 질에 대한 요구가 증가하여 매년 노인이 진정에 노출될 기회가 증가하고 있다[11]. 그러나 노인 환자의 경우 젊은 환자와는 달리 노화에 의한 변화가 발생하게 되어 연령에 따른 각종 질병과 합병증 그리고 여러 가지 퇴행성 질환을 가지고 있는 경우가 많으며 각 장기의 기능 및 예비력 저하가 생길 수 있어 수술 및 마취 시 이환율과 사망률이 높다. 그리고 노인은 약물의 약동학 및 약역학의 변화가 생길 수 있어 마취에 사용되는 여러 약물들에 대한 반응이 젊은 환자와 다르게 나타날 수 있다[12]. 그러므로 진정을 시행하는 경우 노인 환자의 생리적 변화 및 약리적 반응 변화와 동반된 질환에 대한 적절한 고려가 필요하다.

진정은 시술을 시행 받는 환자의 불안감 및 통증 해소 등을 이유로 주로 약물을 사용하여 진행하게 된다[13]. 최근 텍스메테토미딘(dexmedetomidine)이 진정제로 사용되고 있는데, 같은 계열의 약물인 클로니딘(clonidine)에 비해 7-8배 강한 선택적인 α2-아드레날린성 수용체 작용제로서 α1보다 α2-수용체에 약 1,600배 더 강하게 작용하는 것으로 알려져 있다. 중추와 척수신경계의 α2-아드레날린성 수용체에 작용해서 교감신경억제, 진정 및 진통 작용을 나타내게 되어 용량에 비례하여 진정효과와 진통효과를 보이며 아편유사제 요구량을 감소시킨다. 부하용량을 투여할 때 잠시 혈압 상승이 발생할 수 있으며 이후 혈압이 감소하는 이상성반응을 나타내고, 저용량을 계속 투여하면 결국에는 혈압을 하강시키게 되고 저용량에서도 심박동수를 감소시키게 된다. 텍스메테토미딘의 장점은 호흡기능에 미치는 영향은 거의 없어서 소아나 노인의 진정 시 사용하면 매우 유용하고 용량에 비례하여 뇌대사율을 감소시키고 혈당에 미치는 영향이 거의 없으며 안압을 감소시키는 등 장점을 많이 가지고 있다. 이는 노인 환자에서 유용하며 특히 진정에서 사용되는 미다졸람에 비하여 혈역학적으로 안정적이며 지속 주입으로 안정적인

진정 효과를 얻을 수 있고 호흡억제 효과가 적어 폐기능이 떨어지는 노인환자에서 유리할 수 있다[6,14].

일반적으로 노인환자의 경우 노화에 따른 여러 장기들의 생리적인 변화를 동반하게 되는데 81세 이상 노인 환자의 경우 수술 전 고혈압 및 동맥경화증 등의 심혈관계 질환이 78%로 가장 높게 나타나고 있으며[15] 50세 이상의 허혈성 심질환을 가진 수술환자의 경우 수술 당일부터 수술 후 2일 이내에 5.6%에서 심근 경색이 발생하였다고 한다[16]. 그러므로 진정을 행하는 환자에서 더욱이 노인환자의 경우 심혈관계에 영향이 적으면서 적절한 진정을 제공하는 것이 중요하며 그러기 위해서는 적절한 용량을 투여하는 것이 더욱 중요하다고 하겠다. 실제 텍스메데토미딘의 주입은 초기 10분에 1 mcg/kg를 주입하고 이후 0.3-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 을 주입하고 권장하고 있으며 환자의 상태를 고려해서 용량을 조절하기를 권장하고 있다. 그러므로 노인환자에서는 좀 더 간결한 용량 설정이 필요하고 75세 이상의 고령환자에서는 더욱이 그러하다.

본 연구에서는 초기에 급속 주입으로 초기 10분에 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 주입하고 이후 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 을 시작으로 용량을 변경하였다. 텍스메데토미딘의 급속 주입은 서맥이나 빈맥과 고혈압을 야기할 수 있다[17]. 이전 연구에서[18] 초기 부하용량을(0.25, 0.5, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 비교하였는데 건강 자원자에서 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상의 용량에서 천장효과를 보이면서 중등도 진정을 야기하는 것으로 나타났다. 그러므로 본 연구에서도 노인환자에게 초기 부하 용량을 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 시행하였고 15분 이내 RSAS 4에 도달하는 텍스메데토미딘의 적절한 용량을 결정할 수 있었다. 그리고 나이에 따른 적절한 진정에 도달하는 텍스메데토미딘의 용량을 결정하였으며 75세 미만인 환자와 75세 이상인 환자에서 용량의 차이는 없었다.

앞으로 환자들의 진정에 대한 요구가 증가하게 되고 텍스메데토미딘은 고령인 환자에서도 안전하게 쓸 수 있는 진정제 중의 하나이다. 본 연구를 통하여 75세 이상의 초고령 환자에서도 용량에 차이 없이 안전하게 쓸 수 있음을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구는 외부 술기로 인한 자극을 배제하기 위하여 척추마취 시행 환자를 대상으로 유사한 자극 정도에서 일정한 진정에 도달하는 텍스메데토미딘의 용량을 나이에 따라 확인하였으므로 술기에 따른 마취제의 용량에

관한 결정은 이후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Baek IY, Yoon JU, Kim NW, Ri HS, Kim CH, Yoon JY: Large Dose Dexmedetomidine in a Patient during Sedation for Invasive Oral Procedure. *Journal of the Korean Dental Society of Anesthesiology* 2012; 12(3): 173-6.
2. Yoon JY, Kim CH: Dexmedetomidine: Clinical use. *Journal of the Korean Dental Society of Anesthesiology* 2013; 13(4): 161-6.
3. Lin L, Guo X, Zhang MZ, Qu CJ, Sun Y, Bai J: Pharmacokinetics of dexmedetomidine in Chinese post-surgical intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 359-67.
4. Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996; 84: 64-9.
5. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al: Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 222-7.
6. Kaya FN, Yavascaoglu B, Turker G, Yildirim A, Gurbet A, Mogol EB, et al: Intravenous dexmedetomidine, but not midazolam, prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Can J Anaesth* 2010; 57: 39-45.
7. Al-Mustafa MM, Badran IZ, Abu-Ali HM, Al-Barazangi BA, Massad IM, Al-Ghanem SM: Intravenous dexmedetomidine prolongs bupivacaine spinal analgesia. *Middle East J Anesthesiol* 2009; 20: 225-31.
8. Elcicek K, Tekin M, Kati I: The effects of intravenous dexmedetomidine on spinal hyperbaric ropivacaine anesthesia. *J Anesth* 2010; 24: 544-8.
9. Kunisawa T, Hanada S, Kurosawa A, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H: Dexmedetomidine was safely used for sedation during spinal anesthesia in a very elderly patient.

- J Anesth 2010; 24: 938-41.
10. Dixon WJ: Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev* 1991; 15: 47-50.
 11. Lee EH, Do KJ, Yang HS: Anesthesia for Orthopedic Surgery in Patients Older than 80 Years. *Korean J Anesthesiol* 2007; 52: 537-42.
 12. Cook DJ, Rooke GA: Priorities in perioperative geriatrics. *Anesth Analg* 2003; 96: 1823-36.
 13. Escobar A, Pypendop BH, Siao KT, Stanley SD, Ilkiw JE: Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35: 163-8.
 14. Yu C, Li S, Deng F, Yao Y, Qian L: Comparison of dexmedetomidine/fentanyl with midazolam/fentanyl combination for sedation and analgesia during tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014.
 15. Haljamae H, Stefansson T, Wickstrom I: Preanesthetic evaluation of the female geriatric patient with hip fracture. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 393-402.
 16. Basar H, Akpınar S, Doganci N, Buyukkocak U, Kaymak C, Sert O, et al: The effects of preanesthetic, single-dose dexmedetomidine on induction, hemodynamic, and cardiovascular parameters. *J Clin Anesth* 2008; 20: 431-6.
 17. Grant SA, Breslin DS, MacLeod DB, Gleason D, Martin G: Dexmedetomidine infusion for sedation during fiberoptic intubation: a report of three cases. *J Clin Anesth* 2004; 16: 124-6.
 18. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H: The analgesic action of dexmedetomidine--a novel alpha 2-adrenoceptor agonist--in healthy volunteers. *Pain* 1991; 46: 281-5.