약물동태학에 의한 Fentanyl의 예측혈중농도

연세대학교 의과대학 마취과학교실

김 원 옥 · 남 용 택 · 박 광 원

= Abstract =

Estimation of Fentanyl Concentrations Based on a Pharmacokinetic Model

Won Oak Kim, M.D., Yong Taek Nam, M.D. and Kwang Won Park, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Anesthetic doses of fentanyl are sometimes determined empirically by repetitive doses which are accompanied by fluctuating concentrations. If a constant plasma concentration can be maintained, then analgesia and anesthesia can be guaranteed for the duration of surgery.

After an I.V. bolus injection (3 mcg/kg), fentanyl (2 mcg/kg/hr) was continuously infused for an average length of time of 78.3 minutes in a manner analogous to the safety of the administration of inhalation anesthetics. To evaluate whether this method is applicable to the clinical situation, the decay of plasma fentanyl with time was simulated based on a population pharmacokinetic model used to predict estimated concentrations in the plasma. The clinical effect of the concentrations was determined by a scoring system which consisted of 4 components, systolic blood pressure, heart rate, sweat production and lacrimation. Using a modified computer program, the mean and 68% confidence interval of the estimated fentanyl plasma concentration (peak concentration 8.5~6.8 mcg/l, maintenance concentration 1.3~0.8 mcg/l, 10 minutes after discontinuation of infusion 0.9~0.5 mcg/l and elimination half-life 267±15.7 minutes) were predicted, while the clinical scores were maintained under 4 points. The pharmacokinetic model based on estimation proved to be effective and valid for all patients and predicted a steady target concentration of fentanyl in the plasma.

Key Words: Pharmacokinetic, Simulation, Fentanyl, Infusion

서 론

이상적인 마약성 진통제의 조건의 하나로 빠르고 짧은 약효를 들 수 있다¹⁾. 이 조건에 비교적 적합한 fentanyl은 morphine보다 호지성(lipophilic)이 약 7000배 높은 특성으로 인하여 신속한 약리작용이 나타나고, 생체막을 쉽게 투과함으로써 뇌와 혈중농도가 거의 유사한 관계를 나타내는 것으로 알려지고 있다²⁾. 그러나 단회투여로 급격하게 혈중농도가 감소됨으로 안정된 마취농도를 유지하기가 어려운 점이 있어 지속적인 마취를 유지하기 위해서는 약물동태학적 자료를 기초로한 여러가지 투여방법이 연구되고 있는데, 짧은 시간(short lag time)내에 목

표로 하는 혈중농도(steady state concentration)를 얻기 위한 방법으로 단회정주후 지속적정주로 목표혈중농도(target concentration)를 유지하기 위한 방법이 많이 사용되고 있다³⁾.

저자들은 fentanyl의 단회정주와 지속적 정주로 유효한 혈중농도를 얻기 위한 방법을 임상적용 하기 위하여 예측 fentanyl 혈중농도를 추정하는 실험(simulation)을 하여 보았기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

경부(17명) 혹은 유방(5명)종양의 제거를 목적으로 수술이 예정된 17~44세 사이의 환자 22명을 대상으로 하

Appendix I

Example of patient No. 2

PRST SCORE FOR INTRAVENOUS ANESTHESIA

Unit No. _____ Age/Sex 18/F
 B.W. 47 kg Operation Neck mass (R/O thyroid tumor)
 Premedication Robinul, 0.2mg, Ativan 2mg
 Anesthetic Agents N₂O-O₂, 2 : 1 / Thiopental 50mg, diazepam 10 mg
 Fentanyl 417.3 mcg

Component	9 : Am					9 : 30 Am					10 : AM				
	*	*	*	*	*	0.5	*	*	*	*	*	*	*	*	1.0
Score															
P	1	1	0												
R	1	2	0												
S	0	0	0												
T	0	0	0												
						10 : 30 AM					11 : AM				
	*	*	*	*	*	1.5	*	*	*	*	*	*	*	*	2.0
P								0	2	1	0				
R								0	2	1	0				
S								0	0	0	0				
T								0	0	0	0				
						11 : 30 AM					Midday				
	*	*	*	*	*	2.5	*	*	*	*	*	*	*	*	3.0
P									0	1	1				
R									0	1	1				
S									0	0	0				
T									0	0	0				
Total Score															
	8—														
	6—														
	4—														
	2—														
	0—	*	*	*	*	0.5	*	*	*	*	*	*	*	*	1.0
	8—														
	6—														
	4—														
	2—														
	0—	*	*	*	*	1.5	*	*	*	*	*	*	*	*	2.0
	8—														
	6—														
	4—														
	2—														
	0—	*	*	*	*	2.5	*	*	*	*	*	*	*	*	3.0

Appendix II

PRST Score Indices, Definitions and Thresholds

Index	Condition	Score
Systolic BP (mmHg)	< Control + 15	0
	< Control + 30	1
	> Control + 30	2
HR (beats/min)	< Control + 15	0
	< Control + 30	1
	> Control + 30	2
Sweat	Nil	0
	Skin moist to touch	1
	Visible beads of sweat	2
Tear or lacrimation	No excess tears when eyelids opened	0
	Excess tears visible when eyelids opened	1
	Tears overflow from closed eyelids	2

Adequacy of Anesthesia during N₂O/O₂/Fentanyl/Pancuronium Anesthesia

Score	Global clinical impression
8	
7	Marked autonomic responses - unacceptable as evidence of adequate anesthesia
6	
5	
4	
3	Some response which may be acceptable during light-balanced anesthesia
2	
1	Little response-evidence of adequate, or even excessive, anesthesia
0	

여 마취 1시간전에 glycopyrrolate 0.2 mg, lorazepam 2 mg를 근주하여 전처치 하였다.

마취유도를 위하여 fentanyl 3 mcg/kg를 1분내에 단회정주하고, 이어서 diazepam 10 mg과 thiopental 1 mg/kg를 추가 정주하였다. Succinylcholine 1 mg/kg로 근육이완 시킨 후 기관내 삽관을 하고 N₂O-O₂를 2:1의 비로 흡입시키면서 pancuronium 4 mg을 정주한 후 fentanyl을 2 mcg/kg/hr로 지속적으로 정주하여 예측혈중농도에 따른 임상적 관찰을 위하여 Evans등^{4,5)}이 마취의 적절성 여부를 판별하기 위하여 개발한 PRST 점수 방식(Appendix I, II)으로 수술이 끝날 때까지 5분간격

으로 기록하였는데, 총점이 4점 이하로 유지되도록 fentanyl의 정주량을 조절하였다.

Fentanyl을 단회정주하여 마취를 유도하여 수술이 끝나기 10분전까지 지속적으로 정주 한후, 시간의 경과에 따른 fentanyl의 예측농도를 68% 신뢰구간(confidence interval, Mean±1 S.D.)으로 추정하기 위하여 Maitre 등⁶⁾이 발표한 alfentanil의 혈중농도예측 computer program을 변형하여 약물동태학의 모수값(parameters)으로 K₁₂, K₂₁, K₁₃, K₃₁ (0.1777, 0.1, 0.10583, 0.00917, min⁻¹)⁷⁾, clearance(1.0 l/min) 및 central compartment volume (0.4 l/kg)^{1,8,9)}를 대입하여 지속적 정

주가 끝나고 10분후까지 예측혈중농도를 모의실험값 (simulation)으로 구하였다.

결 과

PRST 점수방식에서 4점이하로 유지하기 위한 fentanyl의 총 투여량은 277.9 ± 79.1 (Mean $\pm$ S.D.) mcg 이었고, 지속적정주 시간은 78.3 ± 39.8 분이었다 (Table 1).

Fentanyl의 총투여량과 지속적 정주에 따른 약물동태 학적인 compartment model에 의한 예측혈중농도는 전체 환자에서 최고치가 $8.5 \sim 6.8$ ($11.6 \sim 4.3$) mcg/l 사이였고, 유지농도는 $1.3 \sim 0.8$ ($1.7 \sim 0.5$) mcg/l이고 지속적정 주를 중단하여 10분후의 농도는 $0.9 \sim 0.5$ ($1.2 \sim 0.3$) mcg/l 사이로 모의 추정할 수 있었고 (Table 2), 그림 1에서

Fig. 1. Estimated mean plasma fentanyl decay curve (patient number 2).

- * a : 150 mcg fentanyl (I.V. bolus injection)
- b : 2 mcg/kg/hr infusion
- c : 3 mcg/kg/hr infusion
- d : discontinuation of infusion

Table 1. Demographic Data of Patients

Patient number	Age/Sex (yrs)	Body weight (kg)	Infusion time (min)	Total dose (mcg)	Beta half-life (min)
1	25/F	45	45	190.5	243.9
2	18/F	47	165	417.3	251.7
3	21/F	48	20	174.9	255.6
4	37/F	58	100	365.0	294.8
5	27/F	50.5	70	241.3	265.4
6	41/F	45	45	174.5	243.9
7	44/F	50	104	301.1	263.4
8	30/F	50	90	282.8	263.4
9	33/F	55	135	362.5	283.0
10	43/M	55	84	293.0	283.0
11	23/F	54	42	219.8	279.1
12	24/M	49.5	18	171.6	261.5
13	28/F	55	105	327.8	283.0
14	24/F	44	23	178.2	240.0
15	25/F	48	123	384.5	255.6
16	39/F	50.5	91	294.0	265.4
17	38/F	51.5	102	311.0	269.3
18	26/F	47	81	276.2	251.7
19	40/F	55.5	66	266.3	285.0
20	17/F	55	87	310.5	283.0
21	15/M	55.5	104	397.5	285.0
22	27/F	51	22	173.2	267.3
Mean $\pm$ SD	29.3 $\pm$ 8.7	50.9 $\pm$ 4.0	78.3 $\pm$ 39.8	277.9 $\pm$ 79.1	267.0 $\pm$ 15.7

Table 2. Estimated Plasma Fentanyl Concentrations in Patients

Mean (68% confidence interval, mcg/l)

Patient number	Peak conc.	Maintenance conc.	10 min. later following discontinuation of infusion
1	7.5 (10.2 - 4.8)	1.1 - 0.9 (1.5 - 0.7, 1.2 - 0.5)	0.6 (0.8 - 0.3)
2	8.0 (10.9 - 5.1)	1.1 - 0.9 (1.5 - 0.7, 1.2 - 0.5)	0.7 (1.0 - 0.5)
3	7.8 (10.7 - 5.0)	1.3 - 1.1 (1.8 - 0.8, 1.5 - 0.7)	0.7 (0.9 - 0.4)
4	7.8 (10.6 - 4.9)	1.1 - 0.9 (1.4 - 0.7, 1.3 - 0.6)	0.7 (0.9 - 0.4)
5	7.4 (10.1 - 4.7)	1.0 - 0.9 (1.4 - 0.7, 1.2 - 0.5)	0.6 (0.8 - 0.4)
6	6.9 (9.5 - 4.4)	0.9 - 0.8 (1.3 - 0.6, 1.1 - 0.5)	0.5 (0.7 - 0.3)
7	7.5 (10.2 - 4.8)	1.0 - 0.9 (1.4 - 0.7, 1.2 - 0.6)	0.6 (0.9 - 0.4)
8	7.5 (10.2 - 4.8)	1.1 - 0.9 (1.4 - 0.7, 1.2 - 0.6)	0.6 (0.9 - 0.4)
9	6.8 (9.3 - 4.3)	1.0 - 0.8 (1.5 - 0.7, 1.3 - 0.6)	0.7 (0.9 - 0.4)
10	6.8 (9.3 - 4.3)	1.0 - 0.8 (1.3 - 0.6, 1.1 - 0.5)	0.7 (0.9 - 0.4)
11	6.9 (9.5 - 4.4)	1.2 - 0.8 (1.6 - 0.8, 1.1 - 0.5)	0.6 (0.9 - 0.4)
12	7.6 (10.3 - 4.8)	1.3 - 0.8 (1.7 - 0.8, 1.1 - 0.5)	0.7 (0.9 - 0.4)
13	6.8 (9.3 - 4.3)	1.1 - 0.8 (1.4 - 0.7, 1.1 - 0.5)	0.7 (0.9 - 0.4)
14	8.5 (11.6 - 5.4)	1.3 - 0.8 (1.8 - 0.9, 1.1 - 0.5)	0.7 (0.9 - 0.4)
15	7.8 (10.7 - 5.0)	1.2 - 0.9 (1.7 - 0.8, 1.2 - 0.6)	0.9 (1.2 - 0.5)
16	7.4 (10.1 - 4.7)	1.2 - 0.9 (1.7 - 0.8, 1.2 - 0.6)	0.8 (1.1 - 0.5)
17	7.3 (9.9 - 4.6)	1.2 - 0.9 (1.7 - 0.8, 1.2 - 0.6)	0.7 (0.9 - 0.4)
18	8.0 (10.9 - 5.1)	1.3 - 0.9 (1.8 - 0.9, 1.3 - 0.6)	0.6 (0.9 - 0.4)
19	6.8 (9.2 - 4.3)	1.2 - 0.9 (1.6 - 0.8, 1.2 - 0.5)	0.7 (0.9 - 0.4)
20	6.8 (9.3 - 4.3)	1.2 - 0.8 (1.6 - 0.8, 1.1 - 0.5)	0.8 (1.1 - 0.5)
21	6.8 (9.2 - 4.3)	1.3 - 1.1 (1.7 - 0.8, 1.5 - 0.7)	0.8 (1.2 - 0.5)
22	7.4 (10.0 - 4.7)	1.1 - 1.0 (1.6 - 0.7, 1.4 - 0.6)	0.6 (0.9 - 0.4)

보는 바와 같이 예측혈중 농도의 유지 및 감소형태를 보여 주었다. 또한 소실상(beta half-life)반감기는 평균 267 ± 15.7 분이었다.

Fentanyl의 지속적 정주로 인한 부작용으로 9명의 환자에서 오심 및 구토를 볼 수 있었고, 2명의 환자에서 2일간의 배뇨곤란, 1명의 환자에서 심한 두통을 호소하였으나, 수술에 대한 회상(recall)을 하는 환자는 없었다.

고 안

유효한 혈중농도를 얻기 위한 방법에는 단회투여, 단회투여 후에 지속적 정주 그리고 각기 다른 지속적 정주량을 혼합하여 투여하는 방법등이 있을 수 있다. 그러나 단시간내에 원하는 혈중농도로 쉽게 조절할 수 있는 방법으로 Wagner³⁾의 방법이 많이 채용되고 있는데, 이 방법은 흡입마취제의 투여방법과 같이 초기에 다량 단회투여 한후에 소량의 용량을 지속적으로 투여하는 것이다.

그러나 이 방법을 환자에 적용하기 위해서는 약물동태학적인 이해가 선결되어야 한다²²⁾. Fentanyl은 투여 용량에 무관한 약물동태학적인 특성이 있음으로 인하여^{2,10)}, alfentanil과 더불어 쉽게 시간적인 경과에 따른 혈중농도를 예측할 수 있다^{6,7,11)}. 이러한 예측을 하기 위하여 본 실험에서 Maitre 등의 mixed effect model에 의한 computer program에 전통적인 방법에 의해 구해진 약물동태학의 모수값(population pharmacokinetics)을 대입하여 예측값을 구하였다. 따라서 환자 개개인에서 실제로 구해진 값(individual pharmacokinetics)과는 차이가 있을 것으로 보여지지만, 68% 범위에서 확률적으로 추정가능 하리라고 생각된다.

실험적으로 구하여진 값들은 예측혈중유지 농도가 평균적으로 $1.3 \sim 0.8$ mcg/l 사이에 있었는데, 이러한 예측 혈중 농도는 다른 연구자들에 의해 얻어진 결과들 보다 매우 낮게 유지된 것이다¹⁾. 그러나 저자들은 diazepam과 thiopental 및 N₂O를 흡입시킴으로써 낮은 예측혈중

농도에도 불구하고 적절한 마취(PRST 총점 4점 이하)가 가능하였으리라고 보여지는데, diazepam은 무의식과 건망증(амnesia)을 유도하고 또한 0.3 mg/kg 용량으로 약 50%의 fentanyl 투여량을 감소시킬 수 있으며, thiopental은 기관내 삽관시에 고혈압의 방지와 fentanyl의 투여량을 감소시키기 위하여, 그리고 N₂O은 진통과 건망증을 보충하기 위하여 투여하였다¹⁾. 그러나 각각의 약물들은 fentanyl과 더불어 혈액학적으로 의의있는 변화를 초래하는 것으로 알려지고 있지만¹²⁻¹⁴⁾, 심폐질환이 없는 본 실험의 대상환자에서 혈압이나 맥박의 유의한 변화는 없었다¹⁾. 지속적 정주를 중단하고 10분 후에는 대개의 환자가 깨어나고 근육이완제의 효과를 상쇄시킨후이므로 회복실에 옮겨야 할 시점으로 이때의 평균적 예측혈중농도는 0.9~0.5 mcg/l였는데, Murphy¹⁵⁾, Andrews등¹⁶⁾에 의하면 fentanyl의 혈중농도가 1 ng/ml 이상에서 약간의 호흡감소가 있고, 3 ng/ml 이상에서 이산화탄소의 대한 호흡반응이 50% 감소한다고 하였으므로¹⁷⁾, 대부분의 환자에서 의식은 쉽게 돌아왔으나 자발호흡이 늦게 돌아온 것은 0.6 ng/ml에서 호흡이 감소되는 분기점이라고 볼때^{9,20)} 예측 혈중 fentanyl 농도가 그 이상이기 때문이고, 잔여 근육이완제의 효과 및 diazepam과 fentanyl의 상호작용에 의한 때문으로 생각된다¹⁾.

소실상반감기는 평균 267±15.7분으로 N₂O를 병용한 Bentley등²¹⁾의 265분과 유사하였고, McClain등⁹⁾의 219분, Hengstmann등⁸⁾의 141분, Bower등¹⁸⁾의 185분에 비하여 늦은 것으로 나타났는데 이러한 결과는 다른 연구자들과 달리 흡입마취제(N₂O)의 병용으로 간대사와 간혈류의 감소 때문으로 생각된다^{2,19,23)}.

마취의 적절성 여부를 판단하기 위한 PRST 점수방식은 수축기 혈압, 맥박, 발한 및 눈물의 네가지로 구성되어 있다. 그러나 이러한 요소들은 glycopyrrolate, pancuronium, fentanyl 등에 의해 영향을 받을 수 있으므로 개선의 여지가 있지만, Evans등은 마취의 심도측정의 한가지 방법으로 채용될 수 있음을 보여 주고 있다^{4,5)}.

결 론

Fentanyl의 단회정주와 지속적정주로 목표혈중농도를 얻기 위한 방법을 임상 적용하기 위하여 약물 동태학적

인 model에 의한 예측혈중농도를 평균값과 68% 신뢰구간으로 모의실험치를 구하여 보았는데, 평균 지속정주 시간 78.3분 동안에 fentanyl의 총 투여량 277.9 mcg으로 평균 예측혈중농도 최고치가 8.5~6.8 mcg/l, 유지농도는 1.3~0.8 mcg/l, 지속적 정주를 중단하여 10분후의 농도는 0.9~0.5 mcg/l이고 소실상반감기는 267±15.7분으로 추정되었다.

이러한 추정으로 fentanyl의 유효한 마취 혈중농도를 얻기 위한 약물동태학에 의한 단회 다량투여 후 지속적 정주 방법은 안정된 혈중농도를 유지하기 위한 적절한 방법임을 알 수 있었고, 또한 population 약물동태학의 모수값을 좀더 정확하게 얻을 수 있으면 모의실험(simulation)에 의해 신뢰구간의 범위로 혈중농도를 확률적으로 예측이 가능함을 보여준다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Moldenhauer CC, Hug CC Jr: *Use of narcotic analgesics as anaesthetics. In: Clinics in Anaesthesiology, (ed) Sear JW 2:107, 1984*
- 2) Greene NM, Hug CC Jr: *Pharmacokinetics. In: Narcotic Analgesics in Anesthesiology edited by Kitahata LM, Collins JG: 1st ed., Baltimore/London, Williams & Wilkins, 1982, p28*
- 3) Wagner JG: *A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. Clin Pharmacol Ther 16:691, 1974*
- 4) Evans JM, Davies WL: *Monitoring anaesthesia. In: Clinics in Anaesthesiology (ed) Sear JW 2:258, 1984*
- 5) Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolis IG: *Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. Br J Anaesth 59: 1346, 1987*
- 6) Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, et al: *Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. Anesthesiology 66:3, 1987*
- 7) Hull CJ, McLeod K: *Pharmacokinetic analysis using an electrical analogue. Br J Anaesth 48:677, 1976*
- 8) Hengstmann JH, Stoekel H, Schüttler J: *Infusion model for fentanyl based on pharmacokinetic analysis. Br J Anaesth 51:1021, 1980*

- 9) McClain DA, Hug CC Jr: *Intravenous fentanyl kinetics. Clin Pharmacol Ther* 28:106, 1980
- 10) Murphy MR, Hug CC Jr: *Dose independent pharmacokinetics of fentanyl. Anesthesiology* 57:A347, 1982
- 11) Ausems ME, Stanski DR, Hug CC Jr: *An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. Br J Anaesth* 57:1217, 1985
- 12) McDermott RW, Stanley TH: *The cardiovascular effects of low concentrations of nitrous oxide during morphine anesthesia. Anesthesiology* 41:89, 1974
- 13) Tomichek RC, Rosow CE, Scheiner RC, et al: *Cardiovascular effects of diazepam-fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease. Anesth Analg* 61:217, 1982
- 14) Martin DE, Rosenberg H, Aukburg SJ, et al: *Low-dose fentanyl blunts circulatory responses to tracheal intubation. Anesth Analg* 61:680, 1982
- 15) Murphy MR, Olson WA, Hug CC Jr: *Pharmacokinetics of ³H-fentanyl in the dog anesthetized with enflurane. Anesthesiology* 50:13, 1979
- 16) Andrews CJH, Sinclair M, Dye A, et al: *The additive effect of nitrous oxide on respiratory depression in patients having fentanyl or alfentanil infusions. Br J Anaesth* 54:1129, 1982
- 17) Cartwright P, Prys-Roberts C, Gill K, et al: *Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. Anesth Analg* 62:966, 1983
- 18) Bower S, Hull CJ: *Comparative pharmacokinetic of fentanyl and alfentanil. Br J Anaesth* 54:871, 1982
- 19) Fragen RJ, Avram MJ: *Comparative pharmacology of drugs used. In: Advances in Anesthesia edited by Stoelting RK, Barash PG, Gallagher TJ: Volume 3, Chicago/London, Year Book Medical Publisher, Inc, 1986, p110*
- 20) Hug CC Jr, Murphy MR: *Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. Anesthesiology* 50:342, 1979
- 21) Bentley JB, Borel JD, Nenad RE: *Influence of age of the pharmacokinetics of fentanyl. Anesth Analg* 61:171, 1982
- 22) Mather LE: *Pharmacokinetic and pharmacodynamic factor and influencing the choice, dose and route of administration of opiates for acute pain. In Clinics in Anaesthesiology (ed) Bullingham Res* 1:33, 1983
- 23) Andrew CJH, Prys-Roberts C: *Fentanyl-a review. In: Clinics in Anaesthesiology (ed) Bullingham Res* 1: 97, 1983