Doxapram의 Morphine 마취후 호흡저하의 전환에 대한 호흡효과

고려대학교 의과대학 부속병원 마취과학교실

권 태 호 · 임 혜 자 · 신 정 순

= Abstract =

Respiratory Effects of Reversal of Morphine Induced Respiratory Depression by Doxapram

Tae Ho Kwon, M.D., Hae Ja Lim, M.D. and Jung Soon Shin, M.D.

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

Postoperative respiratory depression is a major factor limiting the use and safety of intraoperative narcotics.

The need for an effective and safe narcotic antagonist to reverse this side effect without complication persists more than three decades of research.

While narcotic induced respiratory depression can be reversed by appropriate, specific narcotic antagonist, it has not been possible to nullify the respiratory depressant effects of narcotic without simultaneously nullifying the analgesic effects.

Doxapram hydrochloride, respiratory stimulant, has been found to be significantly potent and selectively respirogenic.

The present study undertakes to determine whether doxapram is able to reverse the respiratory depressant effect of morphine without nullifying the analgesic effects.

In this study, 20 patients in ASA class I patients given intravenous morphine, 0.5 mg/kg, for elective surgery, produce postoperative respiratory depression. Inadequate spontaneous respiration at the end of anesthesia were treated with doxapram

The results were as follows:

- 1) Doxapram (mean 21.6 mg) was able to reverse the respiratory depressant effect of morphine without nullifying the analgesic effect
- 2) There was no hemodynamic alteration during reversal.

Key Words: Analgesic-Morphine, Postoperative respiratory depression, Doxapram

서 론

수술중 마취제로 narcotics를 사용할 경우 수술후 호흡저하가 초래될 수 있어 사용을 제한하는 중요요인이 되었으며 이에 대하여 호흡저하를 초래하지 않으면서 충분한 진통효과를 얻을 수 있는 여러방법들이 시도되었다. Narcotic antagonist에 대한 연구가 계속되어

narcotic 과 narcotic antagonist mixture¹⁾를 투여해 보기도 하였으며 narcotics로 인한 호흡저하를 specific narcotic antagonist로 길항해 보았으나 여러부작용과 사용방법에 따른 다양한 결과를 보고하였을 뿐아니라 호흡저하의 전환과 함께 진통작용까지 상쇄되었으므로 이러한 진통작용의 상쇄없이 호흡저하가 전환되는 방법들 일 연구되어 왔다²⁾.

Doxapram hydrochloride는 호흡촉진제로 그 작용

이 강력하고 선택적인 호흡촉진 작용으로 사용이 안전하며 부작용이 적다고 한다. Gupta등⁴⁾은 상복부 수술후 통증에 morphine과 doxapram 혹은 naloxone을 혼합 투여하여 naloxone이 호흡저하를 전환하면서 진통효과도 함께 상쇄되는 반면 Doxapram은 진통효과에 영향을 미치지 않으면서 호흡저하를 전환시킨다고 보고하였다. 저자는 morphine을 마취제로 사용하여 수술후 호흡저하가 초래된 경우에서 이에 대한 doxapram의 효과를 관찰하여 보았다.

연구 대상 및 방법

심혈관계, 흉부 X-선 촬영상, 심전도상에 이상이 없는 미국마취과학회 환자상태 분류 class I에 해당하는 선택수술환자 29명을 대상으로 하였으며 마취전 투약은 마취유도 30~60분전에 atropine sulfate 0.01 mg/kg, meperidine hydrochloride 1 mg/kg을 근주하였고 마취유도는 thiopental 4~5 mg/kg, succinylcholine chloride 1 mg/kg정주하고 산소투여후 기관내 삽관을 시행하였으며 마취유지는 morphine sulfate 0.5 mg/kg 정주하고, N₂O와 O₂를 각각 분당 3l, 1.5l를 투여하였으며 근육이완제는 pancuronium bromide를 0.05 mg/kg 투여후 떨어질때마다 추가용량을 처음용량의 1/3~1/2씩 정주하였다.

수술중 혈압이 수술전보다 25%이상 증가한 경우 적은 양의 halothane으로 조절하였다. 수술중 조절호흡을 시행하였으며 수술종료후 neostigmine 0.03 mg/kg과 glycopyrrolate 0.008 mg/kg으로 근육이완을 반전시켰으며 이때 말초신경 자극에 대한 정상 train of four를 확인한 후 N₂O를 중단하고 100% O₂로 2분간 oxygenation후 조절호흡을 중지하였다. 이때의 심방박동수, 수축기혈압 이완기혈압을 측정하여 본 연구의 기본값으로 하였다(time zero).

이때 pulse oxymeter (Ohmeda Biox 3700)로 SaO₂ ≥ 90%되도록 분당 1~5회씩 manual ventilation 하였다. 2분간 관찰하여 무호흡이 계속되거나 자가호흡이 불충분한 경우 4 mg/ml로 희석한 doxapram hydrochloride를 1ml씩 투여하여 다시 2분간 관찰하였다. 매 2분마다 위의 관찰을 계속하여 자가호흡이 불충분한 경우 1ml씩의 doxapram hydrochloride를 투여하여 자가호흡이 충분해 질때(일회호흡량 ≥ 4 ml/kg, 호흡

수 > 8회/min)까지 계속하였다.

자가호흡이 충분해지면 발관하여 회복실로 옮긴후 매 10분마다 vital sign(호흡수, 혈압, 맥박수)를 관찰하고 진통상태를 관찰하였다. 동맥혈 가스분석은 발관직후 및 60분후 (요골동맥)를 통해 시행하였다. 환자는 60분후 vital sign이 안정되고 시간, 장소 대상에 대한 지남력이 분명하고 호흡이 충분한 경우 병실로 옮겼다.

결과는 means ± S. D. 으로 나타냈다.

결 과

29명의 환자를 대상으로 실시하여 20명의 환자만이 doxapram hydrochloride를 필요로 하였으며 9명에서는 수술후 충분한 자가호흡을 보였다. 20명 대상환자의 연령은 평균 34.4 ± 10.26세이었으며 체중은 평균 55.7 ± 6.8 kg이었다.

수술시간은 평균 106.55 ± 46.00분이 소요되었으며 투여된 총 morphine양은 평균 28.65 ± 4.88 mg이었다. 호흡저하 전환에 사용된 doxapram의 양은 평균 21.6 ± 13.00 mg이었다(Table 1).

호흡저하가 전환되는 동안 매 2분마다의 vital sign은 안정되었으며(Table 2) 발관시 일회호흡량은 308.51 ± 76.77 ml이었으며 호흡수는 13.6 ± 3.59회이었다. 회복실에서 관찰한 분류등급⁵⁾ (Table 4)에 따른 통증정도는 Table 5와 같으며 진통제를 투여하지 않았다. 동맥혈 가스분석은 충분한 자가호흡으로 발관한 후 pH 7.38 ± 0.0753, PCO₂ 41.84 ± 0.741 mmHg, PO₂ 85.81 ± 0.212 mmHg이었고 60분후에는 pH 7.38 ± 0.538, PCO₂ 40.71 ± 0.676 mmHg, PO₂ 139.82 ± 0.504 mmHg(이때 nasal prong으로 4l/min의 O₂공급)로 저산소혈증이나 CO₂의 축적, acidosis등은 보이지 않았다. 두명의 환자가 회복실에서 오심을 호소하였으나 곧 호전을 보여 별 치료는 하지 않았다. 한명의 환자에서 flushing 고혈압 증상을 보였다.

고 안

진통제인 morphine은 수술중뿐 아니라 수술후 통증의 완화면에서도 마취제로 사용될 수 있으나 수술후 호흡저하, 진정, 오심, 구토, 변비, 습관성동 여러 부작용이 초래될 수 있다. 이중 수술후 호흡저하는 수술중 마

Table 1.

	성별	연령(세)	체중(kg)	수술시간(분)	Morphice 량	Doxapram량
1.	F	47	52	43	25	8
2.	F	50	56	157	30	16
3.	F	44	62	210	35	8
4.	F	13	43	100	22	12
5.	F	19	50	48	20	8
6.	F	30	41	60	20	16
7.	M	29	56	90	28	24
8.	F	47	64	135	32	40
9.	F	47	56	65	25	12
10.	M	30	63	188	37	8
11.	M	33	60	60	30	8
12.	F	33	49	100	30	32
13.	F	28	48	150	36	16
14.	F	32	64	135	32	12
15.	F	36	57	105	30	40
16.	M	22	57	90	27	40
17.	F	30	47	80	24	40
18.	M	26	64	95	32	32
19.	F	46	59	80	30	40
20.	F	46	56	140	28	20
M : F 5 : 15		34.4 ± 10.26	55.7 ± 5.8	106.55 ± 46.00	28.65 ± 4.88	21.6 ± 13.00

M : Morphine

D : Doxapram recovery room

Table 2. Vital Signs During Reversal (n=20)

	0	2 min	4 min	6 min	d 8 min
수축기혈압(mmHg)	134.20 ± 14.01	135.85 ± 15.35	137.85 ± 19.01	132.85 ± 27.16	137.55 ± 18.53
이완기혈압(mmHg)	82.85 ± 9.54	81.55 ± 10.07	81.80 ± 10.90	83.20 ± 9.33	82.25 ± 9.03
맥박수(회/분)	74.2 ± 6.04	71.0 ± 15.65	77.9 ± 18.15	75.05 ± 14.67	74.9 ± 13.66

0 : Minute after stopping mechanical ventilation

Table 3. Vital Signs in Recovery Room

	0	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
수축기혈압(mmHg)	132.25 ± 15.93	132.75 ± 15.09	129.75 ± 14.37	130.25 ± 15.60	132.25 ± 15.93	130.75 ± 15.92	127.0 ± 13.12
이완기혈압(mmHg)	85.75 ± 12.70	87.15 ± 9.88	86.65 ± 9.58	84.1 ± 11.60	84.1 ± 10.43	81.6 ± 8.74	81.85 ± 8.89
맥박수(회/분)	76.6 ± 5.15	78.75 ± 6.87	80.3 ± 8.78	79.7 ± 8.63	79.2 ± 8.69	78.9 ± 8.74	77.8 ± 7.17
호흡수(회/분)	15.7 ± 2.77	15.35 ± 3.12	15.45 ± 2.58	15.25 ± 2.51	14.9 ± 2.45	14.85 ± 2.64	14.85 ± 2.46

0 : Minute after entering the recovery room

Table 4. Graing of Pain Severity by Dundec 1980

Patient estimate	Pain score observer estimate	
Very severe	5	Pateint writhing, sweating and distressed
Severe	4	Patient with strained facial expression
Moderate	3	Patient still, eyes closed face pale and avoiding movement
Slight	2	Patient dozing or asleep, colour restored
None	1	No discomfort, patient complete at ease

Table 5. Pain and sedation Score at Recovery Room

	0	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Pain (P)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.6	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.8
Pain (O)	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.5

values : means ± SD

0 : Minute after entering the recovery room

P : patient

O : obsewa

Table 6. ABGA at the Onset of Spontaneous Respiration and 60 Minutes Later

	Onset of S.R.*	60 min
pH	7.28 ± 0.75	7.38 ± 0.54
PaCO ₂ (mmHg)	41.84 ± 7.41	40.71 ± 6.76
PaO ₂ (mmHg)	85.81 ± 21.25	139.82 ± 50.42

S.R,* Spataontaneos

values : menas ± S.D

ABGA+ : Aiterial blood was analysis

취제로 사용을 제한하는 주요인이 된다. narcotics로 인한 호흡저하는 tidal volume 감소뿐만 아니라 간접적인 생리적 sigh를 억제하게 된다. 이러한 억제는 호흡중추의 CO₂에대한 반응을 방해함으로써 이루어지는데 tidal volume의 감소와 생리적 sigh의 소실로 인하여 수술후 저산소혈증에 빠지게 된다⁶⁾. 이 같은 부작용을 방지할 수 있는 안전하고 효과있는 방법에 대한 연구가 계속되어왔다.

1950년대 nalorphine과 levallorphan^{7,8)}등이 연구되어 narcotic-narcotic antagonist mixture로 사용하였으나 호흡저하를 전환하는데 부적합하였으며 1960년대에 naloxone이 소개되어 많이 사용되고 있으나 고혈압^{9,10)}, 폐부종^{11,12)}, 심정지등¹³⁾ 여러 심각한 문제가 보고된바 있으며 요즈음은 nalbuphine¹⁴⁻¹⁹⁾은 사용량 이

나 주입방법에 따라 다양한 결과가 보고된 바 있다. 이러한 narcotic antagonist로 narcotics로 인한 호흡저하를 전환하였을때 호흡저하의 전환뿐 아니라 진통효과도 함께 상쇄되게 된다. 또한 narcotics로 인한 호흡저하의 전환에 호흡촉진제인 caffeine, nidetamide, methylphenidate, ethamivan등이 있으나 이러한 것들은 narcotics로 인한 CO₂ response curve의 shift를 감소시키는 하나 불충분하였다²⁰⁾.

Doxapram hydrochloride²¹⁾는 강력한 호흡촉진제로 직접 호흡중추를 자극하거나 말초경동맥이나 aortic body에 있는 화학수용체에 직접적인 자극에 의해 호흡촉진작용을 나타내며 과용량 사용시 뇌나 척수의 다른 부위도 흥분시키게 된다. Narcotics로 인한 호흡저하는 CO₂에 대한 호흡중추반응의 저하로 인한 sigh의 방해에 의한 것에대해 doxapram이 CO₂에 대한 호흡중추의 sensitivity를 증가시킴으로써 호흡저하 전환이 이루어지며 진통효과에는 영향을 미치지 않는다고 하였다²²⁾. Winnie²³⁾등은 수술후 호흡저하에 의한 저산소혈증에 대한 doxapram의 작용을 ventilation의 촉진뿐만 아니라 심박출량의 증가와 아울러 hypocapnic alkalosis로 인한 pulmonary vascular blood flow의 증가에 의해 postoperative hypoxemia가 전환된다고 설명하였다. Doxapram은 여러가지 원인으로 인한 호흡전환에 사용

되는데 Gawley등²⁴⁾은 상복부 수술후 doxapram의 투여가 동맥혈산소를 증진시키고 호흡계 합병증 발병률의 감소를 가져 온다고 하였으며 Downing등²⁵⁾은 정주후 또는 지속적인 투여로 수술후 효과있는 환기와 동맥혈 산소증진에 도움이 된다고 하였다.

Gupta등²⁶⁾은 N_2O-O_2 -halothane을 사용한 짧은 수술 후 doxapram이 각성을 촉진하며 이때 혈압, 맥박동 혈액학적 변화없이 분당 호흡량의 증가만을 가져온다고 하였다. 또 1974년⁴⁾ 상복부 수술후 morphine과 doxapram 또는 naloxone을 혼합정주후 진통효과와 호흡량을 비교하여 doxapram이 호흡저하를 전환시키면서 진통효과에 영향을 미치지 않는 반면 naloxone은 호흡저하의 전환과 함께 진통효과도 상쇄시킨다고 보고하였다. 그러나 모두 이런 좋은 결과만 보고한 것이 아니라 1976년 Anderson²⁷⁾은 doxapram을 1 mg/kg/5min 투여후 86% 환자에서 hot flushes, 오한, 오심, 고혈압, 떨림, 어지러움증등의 합병증을 보고하였다.

본 저자는 morphine을 마취제로 사용하여 수술후 호흡저하가 초래된 예에 호흡촉진제인 doxapram을 이용하여 충분한 자가호흡을 관찰하였으며 합병증상의 동반 없이 호흡촉진효과를 보이는 doxapram의 최소용량을 찾으려고 4 mg/ml로 희석하여 사용하기 시작하여 40 mg까지 사용하였다.

환자들은 수술후 심한 통증을 호소하지 않아 회복실에서 진통제를 투여하지 않았으며 morphine 마취시 수술 중 각성을 염려하여 수술후에 각성여부를 조사하여 보았으나 각성을 호소한에는 없었다.

2예에서는 회복실에서 오심을 호소하였으나 정도가 경미하고 곧 진정되어 특별한 치료는 하지 않았다. 1예에서 doxapram 사용시 hot flushing, 고혈압, sweating증상을 보였으며 이 환자는 doxapram 투여 당시 고혈압을 보인 환자였으며 수술중에도 계속 혈압이 높았던 경우이었다.

본 연구에서 9예에서는 비슷한 많은 morphine 양에도 불구하고 수술후 호흡저하가 초래되지 않고 충분한 자가 호흡을 보여 morphine에 대한 다양한 반응, 개인적 적량등, 앞으로 더욱 연구해야 할 필요성이 있는 것으로 사료된다.

결 론

수술중 마취제로 morphine 0.5 mg/kg을 사용하여 수

술후 호흡저하 초래된 경우에서 doxapram Hcl을 이용하여 호흡저하는 전환한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 수술중 morphine 사용으로 인한 수술후 호흡저하 전환에 호흡촉진제인 doxapram이 유용하며 평균 21.6 mg을 사용하였다.

2) Doxapram으로 호흡저하 전환시 맥박수, 혈압등 vital sign은 안정되었다.

3) Doxapram은 morphine으로 인한 호흡저하 전환시 진통효과에는 영향을 미치지 않았다.

참 고 문 헌

- 1) Telford J, Keats AS: *Narcotic-narcotic antagonist mixtures. Anesthesiology* 22:645, 1961
- 2) Gupta PK, Dundee JW: *Alteration in response to somatic pain associated with anesthesia. XXII: Nikethamide, doxapram and naloxone. Br J Anaesth* 45:467, 1973
- 3) Dundee JW, Gupta PK, Jones CJ: *Modification of the analgesic action of pethidine and morphine by three opiate antagonists a respiratory stimulant and an analeptic: A study using an experimental pain stimulus in man. Br J Pharma* 48:326, 1973
- 4) Gupta PK, Dundee JW: *Morphine combined with doxapram or naloxone. Anesthesia* 29:33, 1974
- 5) Dundee JW: *Clinical evaluation of analgesics. Br J Clin Pharma* 10:329, 1980 cited from *Br J Anaesth* 54:429, 1982
- 6) Egbert LD, Bendixen HH: *Effect of morphine on breathing patterns. JAMA* 188:485, 1973
- 7) Echenhoff JE, Elder JD, King BD: *N-allylnormorphine in treatment of morphine or demerol narcotics. Am J Med Sci* 223:191, 1952
- 8) Costa PJ, Bonnycastle DD: *Effect of Levallophan tartrate, nalorphine HCl and Wln 1681 on respiratory depression and analgesia induced by some active analgetics. J Pharma Exp Ther* 113:310, 1955
- 9) Tanaka GY: *Hypertensive reaction to naloxone. JAMA* 228:25, 1974
- 10) Azar I, Turndoef H: *Severe hypertension and multiple atrial premature contraction following naloxone administration. Anesth Analg* 58:524, 1979
- 11) Flacke JW, Flacke WE, Williams GD: *Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high dose morphine anesthesia. Anesthesiology* 47:376, 1977
- 12) Prough DS, Roy R, Bumgarner J, et al: *Acute pulmo-*

- nary edema in healthy teenagers following conservative dose of intravenous naloxone. *Anesthesiology* 60: 485, 1984
- 13) Andree RA: Sudden death following naloxone administration. *Anesth Analg* 59:782, 1980
- 14) Bailey PL, Clark NJ, Pace NL, et al: Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: Nalbuphine versus Naloxone. *Anesth Analg* 66:1109, 1987
- 15) Latasch L, Probst S, Dudzak R: Reversal bu nalbuphine of respiratory depression by fentanyl. *Anesth Analg* 63:814, 1984
- 16) Tabatabai M, Javadi P, Tadjiechy M, et al: Effect of nalbuphine hydrochloride on fentanyl induced respiratory depression and analgesia. *Anesthesiology* 61:A475, 1984
- 17) Tran L, Durrani Z, Barabas E, et al: Hemodynamic and endocrine effects of reversal of fentanyl induced respiratory depression by nalbuphine. *Anesthesiology* 61:A476, 1984
- 18) Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson DC, et al: Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 62:647, 1985
- 19) Biais GA, McMichan JC, Nugent M, et al: Nalbuphine produces side effects while reversing narcotic induced respiratory depression. *Anesth Analg* 65:519, 1986
- 20) Bellville JW, Wang KC, Wallenstein SL, et al: The effect of caffeine, codeine, morphine and combinations of caffeine and narcotics on the respiratory center. *Anesthesiology* 19:95, 1958
- 21) Kato H, Buckey JP: Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of doxapram hydrochloride. *J Pharma Exp Ther* 144:260, 1964
- 22) Dobkin AB, Byles PH, Su JP: Comparison of ethamivan and doxa pram in the manegament of postanesthetic respiratory depre ssion. *Anesth Analg* 46: 449, 1967
- 23) Winnie AP, Gladish JT, Angel JJ, et al: Chemical respirogenesis II: Reversal of postoperative hypoxemia with the "Pharmacologic sigh" 50:1043, 1971
- 24) Gawley TH, Dundee JW, Gupta PK, et al: Role of doxapram in reducing pulmonary complications after major surgery. *Br M Med J* 1:122, 1976
- 25) Downing JW, Jeal DE, Allen PJ, et al: Doxapram hydrochloride and pulmonary complications after lower abdominal surgery. *Br J Anaesth* 49:473, 1977
- 26) Gupta PK, Dundee JW: Hastening of arousal after general anesthesia with doxapram hydrochloride. *BR J Anaesth* 45:493, 1973
- 27) Anderson R, Krogh K: Postoperative analgesia combined with doxapram. *Anaesthesia* 31:114, 1976