개에서 Fentanyl 정맥마취 후 Naloxone과 Nalbuphine에 의한 길항시 혈역학적 효과

인제대학교 의과대학 마취과학교실

김 영 재 · 박 진 우 · 박 주 열

= Abstract =

Hemodynamic Effects of Naloxone and Nalbuphine Following High-dose Fentanyl Anesthesia in Dogs

Young Jae Kim, M.D., Jin Woo Park, M.D. and Ju Yuel Park, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Inje University, Pusan, Korea

The hemodynamic changes of naloxone and nalbuphine following intravenous administration of high-dose fentanyl were studied using dogs anesthetized with halothane and ventilated artificially.

After 50ug/kg of fentanyl was given to all experimental animals, they were randomly divided into two groups, such as group 1 and group 2. Group 1 and 2 were given 20ug/kg of naloxone and 0.3mg/kg of nalbuphine known as antagonists of fentanyl-induced respiratory depression respectively.

Hemodynamic parameters were recorded before, 5 and 30 minutes after fentanyl and 1, 10 and 20 minutes after naloxone or nalbuphine.

During halothane anesthesia, fentanyl significantly decreased mean arterial pressure, heart rate, cardiac index, rate pressure product, left ventricular stroke work index and right ventricular stroke work index in all dogs($p < 0.05$).

After fentanyl reversal by antagonists, dogs in group 1 promptly developed significant increases above baseline values in mean arterial pressure, heart rate, mean pulmonary arterial pressure, central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, rate pressure product and left ventricular stroke work index($p < 0.05$), whereas dogs in group 2 did not show significant hemodynamic changes.

These results suggest that the abrupt, untoward and significant hyperdynamic events which accompany narcotic reversal with naloxone can be avoided if nalbuphine instead of naloxone is administered.

Key Words: Cardiovascular effects, Fentanyl reversal; Naloxone, Nalbuphine

서 론

아편은 강력한 진통 효과와 진정 작용이 있어 과거 다.

부터 여러 분야에 이용되어져 왔다. 근래에 와서는 아편 및 아편양 제제를 동통치료 분야는 물론 수술 환자의 전투약, 보조마취제 또는 주마취제로 사용하고 있

1960년대 아편양제제로 개발된 fentanyl은 그 약리 작용이 심혈관계에 직접적인 기능 저하를 유발하지 않고 아편 보다 훨씬 강력한 진통 효과가 있다는 사실이 알려진 후 균형마취시 보조마취제로 많이 이용되었고, 1970년 말 Stanley등¹⁾은 사용량 보다 많은 양을 투여하여 심장수술 환자의 마취시 주마취제로 사용하였다. 그러나 다량의 fentanyl을 이용한 정맥마취시 지속적인 호흡억제가 나타남이 보고되어 있고²⁾ 이에 대한 치료제로 마약길항제가 개발되어 사용하게 되었다.

아편양(opioid) 제제들의 호흡억제 작용을 길항하기 위하여 사용하는 약제로는 순수길항제(pure antagonist)인 naloxone과 길항제(antagonist)로서 뿐 아니라 효현제(agonist)의 기능을 같이 가지고 있는 nalbuphine, nalorphine, pentazocine 및 butorphanol이 있지만 현재 naloxone이 보편적으로 사용되고 있다.

Naloxone은 아편양 제제의 호흡억제 작용을 길항하는 데는 유효하나 심혈관계에 영향을 미쳐 부작용으로 고혈압³⁻⁵⁾, 심부정맥⁶⁾, 뇌동맥류파열⁷⁾, 폐부종⁸⁻¹¹⁾ 및 심정지¹²⁾등이 높은 빈도로 발생한다고 보고되고 있다. 한편 nalbuphine은 naloxone 및 마약 진통제인 oxymorphone과 유사한 화학구조를 가지고 있으며 아편양 제제의 약리 작용을 길항시 진통 효과는 지속되면서 호흡억제 작용은 완화되어 임상에 유용한 약제로 사용되고 있으며^{13,14,16)} 고혈압, 빈맥, 부정맥 및 술후동통¹⁴⁾과 폐부종¹⁷⁾등의 부작용이 보고되고 있으나 그 빈도가 낮다고 한다.

따라서 본 저자는 개를 이용하여 할로탄으로 전신마취를 한후 다량의 fentanyl 정주후 nalbuphine이나 naloxone으로 길항할 때 두 약물로 인한 혈액학적 변동의 정도를 관찰하고 상호간 변동의 차이를 비교 분석하고자 본 실험을 행하였다.

대상 및 방법

실험실 환경에 1일이상 적응시킨 체중이 14 ± 2 kg 인 한국산 잡종견 10마리를 12시간 금식 시킨후 1마리의 실험견에 최소 2주 간격으로 각각 다른 길항제를 사용하여 2차에 걸쳐 실험을 하였다.

실험은 전투약제의 투여없이 전지정맥에 20 gauge

혈관 카테터(Angio cath: Desert Medical Inc. Utah, USA)를 삽입하여 수액로를 확보한 후에 이 정맥을 통하여 thiopental sodium 20 mg/kg을 정주하여 마취를 유도하고 양와위로 눕혀 내경이 7.5 mm 인 기관이 있는 기관투브로 기관내 삽관을 시행한 후 기화기(Cyprane Fluotec 3, England)가 있는 마취기(Acoma anestlesia apparatus, Model Ph-2, Japan)에 연결하여 마취용 인공호흡기(Dameca, MCM 821, Ventilator)로 100% 산소를 분당 4L의 양으로 조절호흡을 시키면서 마취가스분석기(Capnometry, Datex. AGM. Helsinki Filand)를 이용하여 호기말 이산화탄소 분압이 35 mmHg로 유지 되도록 호흡수와 일회호흡량을 조절하였다. 마취는 호기말 할로탄 농도를 0.9%¹⁸⁾로 유지하였다. 실험동물의 체온은 $38 \sim 39^{\circ}\text{C}$ 가 유지되도록 하였으며 수액 공급은 Hartman-Dex 용액을 5 ml/kg/hr으로 투여하여 실험시 소실되는 양을 보충하였다. 심전도상 lead 2로 심박수를 측정하고 좌측이나 우측 서혜부의 고동맥에 20G 혈관 카테터를 삽입 거치한후 감시장치(Hewlett packard 78532A monitor, USA)에 연결하여 지속적인 수축기, 확장기 및 평균동맥압을 측정하였으며 실험의 정확성을 기하기 위하여 동맥혈 가스분석을 필요시 시행하였다. 동맥압을 측정하는 고동맥의 반대편 서혜부 고정맥에 5 French Swan Ganz 카테터(Baxter Healthcare Co., Santa Ana, USA)를 삽입하여 감시장치(Hewlett packard 78532A monitor, USA)에 연결후 중심 정맥압, 수축기혈압, 확장기혈압, 평균폐동맥압, 폐모세혈관 폐기압 및 심박출량을 측정하였다.

마취유도 후 모든 감시장치의 준비가 완료되고 심혈관계가 안정되면 0.9% 할로탄 마취하에서 혈액학적 측정을 하여 이를 대조치로 하였다. 대조치의 측정이 끝난후 fentanyl 50 ug/kg을 5분에 걸쳐서 서서히 정주하고 5분 및 30분 경과시에 혈액학적 측정을 각각 시행하였다. 그 다음 naloxone 20 ug/kg 또는 nalbuphine 0.3 mg/kg을 정주하고, 1분, 10분 및 20분 경과시에 다시 혈액학적 측정을 시행하였다. 이 실험에서 naloxone을 투여한 군을 제1군, nalbuphine을 투여한 군을 제2군으로 나누어 비교 관찰 하였다.

본 연구의 심박출량은 온도 회석법으로 3회 측정하

여 그 평균치를 선택하였으며, 개의 체표면적은 아래의 DuBois(1948)의 공식¹⁵⁾으로 계산하였다.

$$A = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84$$

(A=표면적(cm²), W=체중(kg), H=신장(cm).)

실험에서 얻어진 각종 혈액학적 수치와 체표면적을 다음의 수식에 대입하여 간접적으로 추가 변동치를 구하고 이를 계산치로 하였다.

$$CI(ml/beat/m^2) = CO/BSA$$

$$SV(ml/beat) = CO \times 1000/HR$$

$$SI(ml/beat/m^2) = SV/BSA$$

$$RPP(mmHg \cdot beats/min) = sBP \times HR$$

$$SVR(dynes \cdot sec/cm^5) = (MAP - \overline{CVP}) \times 80/CO$$

$$PVR(dynes \cdot sec/cm^5) = (\overline{PAP} - \overline{PCWP}) \times 80/CO$$

$$RVSWI(gm \cdot min/m^2/beat) = 1.36 \times (MAP -$$

$$\overline{PCWP}) \times SI/100$$

$$LVSWI(gm \cdot min/m^2/beat) = 1.36 \times (\overline{PAP} - \overline{PCWP}) \times SI/100$$

sBP(systolic blood pressure) 수축기혈압

HR(heart rate) 심박수

CO(cardiac output) 심박출량

MAP(mean arterial pressure) 평균동맥압

PAP(pulmonary arterial pressure) 폐동맥압

CVP(central venous pressure) 중심정맥압

PCWP(pulmonary capillary wedge pressure) 폐모세혈관폐기압

폐모세혈관폐기압

CI(cardiac index) 심박출계수

SV(stroke volume) 박출량

SI(stroke index) 박출량계수

RPP(rate pressure product) 맥압승치

Table 1. Hemodynamic Changes of Fentanyl Reversal by Naloxone

	Control	After fentanyl		After naloxone		
		5 min	30 min	1 min	10 min	20 min
systolic	140±9.1	85±8.3	88±8.4 ^c	172±15.5 ^c	167±17.2 ^c	153±13.9 ^a
BP(mmHg) diastolic	100±7.4	59±6.5	60±6.5 ^c	118±9.7 ^c	116±8.9 ^c	108±10.0 ^a
mean	114±7.1	68±7.0	69±7.2 ^c	135±10.9 ^c	132±11.6 ^c	122±10.0 ^a
HR(beats/min)	135±13.2	71±7.3	72±7.6 ^c	165±21.5 ^b	162±22.9 ^a	147±19.0
systolic	23±2.6	20±2.2 ^b	20±2.1 ^b	28±4.5 ^b	28±5.4 ^b	26±3.8
PAP(mmHg) diastolic	15±2.2	14±1.7	13±1.7 ^b	18±3.5 ^c	18±4.1 ^a	16±2.8 ^a
mean	18±2.4	16±1.7	15±1.8 ^b	21±3.6 ^c	22±4.4 ^a	20±2.7
CVP(mmHg)	10±1.9	10±1.3	11±1.4	14±2.5 ^b	14±3.1 ^b	12±2.4 ^a
PCWP(mmHg)	13±2.2	13±1.6	13±1.7	16±2.8 ^b	16±3.1 ^b	14±0.5
CO(l/min)	2.0±0.3	1.1±0.2 ^c	1.1±0.2 ^c	2.4±0.6 ^c	2.4±0.6 ^b	2.2±0.5
CI(l/min/m ²)	2.7±0.4	1.5±0.2 ^c	1.5±0.2 ^c	3.3±0.7 ^c	3.3±0.8	3.0±0.6
SV(ml/beat)	15.0±1.4	15.3±1.7	15.2±1.7	14.5±1.9	14.7±1.8	15.1±1.6
SI(l/ml/beat/m ²)	29.3±1.9	20.6±2.3	20.7±2.3 ^c	19.7±2.5	19.9±2.4	20.4±2.1
RPP(mmHg · beats/min)	18912±2858	6107±1012 ^c	6366±1012 ^c	28507±5968 ^c	27375±5967 ^b	22623±4885 ^a
SVR(dynes · sec/cm ⁵)	4141±491	4289±471	4283±382	4202±899	4124±886	4056±659
PVR(dynes · sec/cm ⁵)	194±44.6	189±28.5	186±46.9	181±46.9	181±63.3	192±59.4
LVSWI(g · m/m ² /beats)	27.8±3.5	15.5±2.9 ^a	16.0±2.9 ^a	32.0±5.3 ^a	31.6±5.4 ^a	30.1±4.3
RVSWI(g · m/m ² /beats)	2.1±0.3	1.6±0.5 ^a	1.3±0.5 ^a	2.1±0.7 ^c	2.2±0.7 ^a	2.1±0.4

n=10. Values are shown mean±SD.

Compared with control values; *P≤0.05, ^bP≤0.01, ^cP≤0.001

Compared with preceding values; ^aP≤0.05, ^bP≤0.01, ^cP≤0.001

SVR(systemic vascular resistance) 체혈관저항

PVR(pulmonary vascular resistance) 폐혈관저항

LVSWI(left ventricular stroke work index) 좌심실박출작업계수

실험의 측정치와 계산치를 토대로 한 각 군의 혈액학적 변동을 대조치와 비교하여 관찰하였고 아울러 nalbuphine 또는 naloxone 정주시의 혈액학적 변동의 정도도 상호 비교하였다. 통계학적 검증은 Student's t-test를 이용하였다.

실 험 성 적

모든 실험의 측정치와 이들 수치를 이용한 계산치는

Table 1과 Table 2에 표시하였으며 Fig. 1~5에는 각각의 혈액학적 항목(평균동맥압, 심박수, 평균폐동맥압, 중심정맥압, 폐모세혈관쇄기압, 심박출량, 심박출계수, 박출량, 박출량계수, 맥압승치, 체혈관저항, 폐혈관저항, 좌심실박출작업계수 및 우심실박출작업계수)별로 대조치, fentanyl 정주시 및 두 길항제 정주 후 1 및 2군의 변동된 수치를 그림으로 표시하였으며 Fig. 6에는 각각의 실험군에서 길항제 정주후 최고치를 대조치와 비교하여 그 변동의 차이를 백분율로 표시하였다.

Fentanyl 정주 후 5분 및 30분의 혈액학적 변동은 대조치에 비해 평균 동맥압($p < 0.001$), 심박수($p < 0.001$), 심박출량($p < 0.001$), 심박출계수($p < 0.001$), 맥압승치($p < 0.001$), 좌심실박출작업계수($p < 0.05$)는 1군 및 2군에서 통계적으로 유의하게 감소 하였으며,

Table 2. Hemodynamic Changes of Fentanyl Reversal by Nalbuphine

	Control	After fentanyl		After Nalbuphine		
		5 min	30 min	1 min	10 min	20 min
systolic BP(mmHg)	135±10.9	87±8.1 _c	99±9.2 _c	134±12.4 _c	132±9.9	126±9.1 _a
diastolic BP(mmHg)	96±10.0	58±6.0 _c	60±5.7 _c	95±10.1 _c	94±9.1	92±8.5
mean BP(mmHg)	109±10.7	68±6.3 _c	70±6.3 _c	108±10.1 _c	106±8.9	103±8.2
HR(beats/min)	130±12.6	71±8.9 _c	73±7.6 _c	133±17.5 _c	132±14.7	128±14.3
systolic PAP(mmHg)	23±3.1	20±2.8	19±3.1 _a	23±3.3 _a	22±2.9	22±3.1
diastolic PAP(mmHg)	15±2.7	13±2.1 _a	13±2.4 _a	15±2.7 _a	14±2.4	14±2.6
mean PAP(mmHg)	17±2.8	15±1.8 _b	15±2.2 _b	18±3.0 _a	17±2.5	16±2.6
CVP(mmHg)	11±2.1	11±1.9	10±2.1	11±2.2	11±2.1	10±1.7
PCWP(mmHg)	13±2.3	13±1.8	13±2.0	13±2.1	13±2.1	12±1.9
CO(l/min)	2.0±0.4	1.0±0.3 _c	1.0±0.3 _c	1.9±0.3 _c	1.9±0.3	1.9±0.3
CI(l/min/m ²)	2.7±0.4	1.4±0.3 _c	2.6±0.4 _c	2.6±0.4	2.6±0.4	2.5±0.4
SV(ml/beat)	15.5±1.4	15.1±1.5	14.2±2.4	14.7±1.3	14.6±1.2	14.8±1.2
SI(l/ml/beat/m ²)	20.9±1.8	20.5±2.1	19.2±3.3	19.8±1.7	19.7±1.6	19.9±1.7
RPP(mmHg · beats/min)	17567±341	6164±1283 _c	6557±1214 _c	17927±3795 _c	17465±3064	16115±2776
SVR(dynes · sec/cm ⁵)	3955±341	4393±555	4794±1187	4068±396 _a	4014±388	3993±353
PVR(dynes · sec/cm ⁵)	197±23.5	187±20.0	203±77.8	193±30.6	184±22.1	192±37.5
LVSWI(g · m/m ² /beats)	27.5±4.6	15.6±2.5 _c	15.1±3.5 _c	25.9±4.0 _c	5.26±3.5	24.8±3.2
RVSWI(g · m/m ² /beats)	1.9±0.3	1.2±0.3 _c	1.2±0.4 _c	1.8±0.5 _c	1.7±0.4	1.7±0.5

n=10. Values are shown mean±SD.

Compared with control values; * $P \leq 0.05$, ^b $P \leq 0.01$, ^c $P \leq 0.001$

Compared with preceding values; _a $P \leq 0.05$, _b $P \leq 0.01$, _c $P \leq 0.001$

Fig. 1 Hemodynamic changes of mean arterial pressure, pulmonary arterial pressure and heart rate.

Significant intergroup differences: * $P \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

Group 1: Naloxone, Group 2: Nalbuphine.

Fig. 2 Hemodynamic changes of central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and cardiac output.

Significant intergroup differences: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

Group 1: Naloxone, Group 2: Nalbuphine.

우심실박출작업계수가 5분 및 30분에 1군에서만 유의하게 감소하였고 ($p < 0.05$), 평균폐동맥압 ($p < 0.05$)과 좌심실박출작업계수 ($p < 0.001$)는 fentanyl정주후 30분경에 1군에서 통계적으로 유의하게 감소하였다. 그러나 중심정맥압, 폐모세혈관쇄기압, 박출량 그리고 체 및 폐혈관저항은 통계적으로 유의한 변동이 없었다 (Table 1, 2).

Fentanyl의 약리학적 효과를 naloxone으로 길항한 후의 혈액학적 변동은 대조치에 비하여 naloxone 정주 후 1분 및 10분에서 평균 동맥압 ($p < 0.001$), 심박수 ($p < 0.01$), 평균폐동맥압 ($p < 0.05$), 중심정맥압 ($p < 0.05$), 폐혈관쇄기압 ($p < 0.05$), 맥압승치 ($p < 0.001$) 및 좌심실박출작업계수 ($p < 0.05$)는 통계적으로

유의하게 증가하였으며, 20분에서는 평균동맥압, 중심정맥압 및 맥압승치만이 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p < 0.05$). 그외의 혈액학적 항목에서는 의미있는 변동이 없었다 (Table 1).

Nalbuphine으로 fentanyl의 호흡억제를 길항한 군에서는 대조치에 비하여 혈액학적으로 의미있는 변동이 없었다 (Table 2).

1군과 2군의 상호간의 혈액학적 변화의 차이는 1군이 2군 보다 1분, 10분, 20분에 평균동맥압 ($p < 0.001$), 심박수 ($p < 0.01$), 맥압승치 ($p < 0.01$), 좌심실박출작업계수 ($p < 0.01$), 중심정맥압 ($p < 0.01$), 심박출계수 ($p < 0.05$), 폐모세혈관쇄기압 ($p < 0.05$), 심박출량 ($p < 0.05$), 및 평균폐동맥압 ($p < 0.05$)이 통계적으로 유의하게 증

Fig. 3. Hemodynamic changes of stroke volume, stroke index and cardiac index.

Significant intergroup differences: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

Group 1: Naloxone, Group 2: Nalbuphine.

가하였다. 그외 박출량, 박출량계수 그리고 폐 및 체혈관저항은 다소 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 1~5).

길항제 투여후 변동된 최고치를 대조치와 비교하여 그 변동의 차이를 백분율로 보면 1군은 평균동맥압 18%, 심박수 22%, 평균폐동맥압 22%, 중심정맥압 40%, 폐모세혈관쇄기압 23%, 심박출량 20%, 심박출계수 22%, 맥압승치 50%, 체혈관저항 1%, 좌심실박출작업계수 15% 및 우심실박출작업계수가 4% 증가하였으며 박출량 3%, 박출량계수 3% 및 폐혈관저항이 7% 감소하였다. 2군은 평균동맥압 5%, 중심정맥압 10%, 폐모세혈관쇄기압 8%, 심박출량 5%, 심박출계수 3%, 박출량 6%, 박출량계수 6%, 폐혈관저항 7%, 좌심실박출작업계수 10% 및 우심실박출작업계수가 11% 감소하였으며 심박수 2%, 평균폐동맥압 5%,

Fig. 4. Hemodynamic changes of systemic vascular resistance, pulmonary vascular resistance and rate pressure product.

Significant intergroup differences: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

Group 1: Naloxone, Group 2: Nalbuphine.

맥압승치 2% 및 체혈관저항이 2% 증가하였다(Fig. 6).

고 안

Fentanyl은 다량 사용하여도 직접적으로는 심혈관계에 대한 억제작용이 없어 기능상 안정된 상태를 유지하게 함으로 심질환 환자를 수술하는 경우 주마취제 혹은 보조마취제로 이용되고 있다¹⁹⁻²².

동물 실험에서 fentanyl을 정주한 후 저혈압, 서맥 및 심박출량의 감소가 보이며^{23,24} 이러한 변화는 약물이 일차적으로 심혈관계에 작용하는 것이 아니고 중추성 교감신경계의 억제에 의한 이차적인 변화로 설명하

Fig. 5. Hemodynamic changes of left ventricular stroke work index and right ventricular stroke work index.

Significant intergroup differences: * $p \leq 0.05$,

** $p \leq 0.01$

Group 1: Naloxone, Group 2: Nalbuphine.

Fig. 6. Peak percent changes from control in hemodynamic responses after antagonists.

고 있다²³⁾. 본 실험에서 다량의 fentanyl 정주 후 평균동맥압, 심박수, 심박출량, 심박출계수, 맥압승치 및 좌심실작업계수가 통계학적으로 유의하게 감소함을 볼 수 있었는데 ($p < 0.05$), 이러한 변동의 기전은 박출량 및 혈관저항의 변동이 없는 점으로 미루어 심근에 직접적인 영향을 주어 일어나는 것이 아니고 교감신경계의 억제와 부교감신경계의 항진에 의해 발생한 서맥에 의한 것으로 추정된다.

본 실험에서 fentanyl 투여량을 50 ug/kg으로 한 것은 개에서 교감신경계를 완전히 차단한 후에 관찰되는 혈액학적 변동과 전신마취 하에서 fentanyl 50 ug/kg을 정주한 후 나타나는 결과와 비슷하기 때문에²³⁾ 이 점을 참고하여 결정하였다. 그러나 사람에 있어서 fentanyl의 심혈관계에 미치는 영향은 동물실험에서와는 달리 변화의 정도가 심하지 않다¹⁹⁻²²⁾. Flacke 등²³⁾은 개와 사람에 다량의 fentanyl을 정주한 후 심혈관계의 반응을 관찰한바 종간의 차이(species difference)는 없다고 보고하였으며, fentanyl 정주시 개와 사람에서 각기 다른 혈액학적 변동을 보이는 것은 교감신경의 긴장정도, 폐동맥압과 중심정맥압을 유지하기 위해 투여하는 수액의 양, 전신마취의 심도 및 술전 전약약으로 사용하는 atropine이나 glycopyrrolate(Robinul[®])와 수술중에 투여되는 N₂O, pancuronium(Mioblock[®]) 및 혈압상승제 등에 기인될 수도 있다고 하였다.

다량의 fentanyl 정주는 술후에 호흡억제를 초래하며 이를 회복시키기 위해 아편양 약물의 길항제 또는 효현-길항제를 사용한다. 순수길항제인 naloxone은 oxymorphone의 n-allyl 유도체로써 아편양제제로 인한 호흡억제와 진정작용을 길항하기 위하여 술후에 사용되고 있으나 심혈관계에 과도한 변화를 유발하여 급격한 혈압상승³⁻⁵⁾, 심부정맥⁶⁾, 뇌동맥류의 파열⁷⁾, 폐부종⁸⁻¹¹⁾과 심정지¹²⁾등의 부작용을 일으킨다. 그러나 Freye²⁵⁾는 개에서는 naloxone 6 mg/kg을 투여하여도 심혈관계에 아무런 영향이 없으며, Pace 등²⁶⁾과 Macleod 등²⁷⁾은 개와 사람에 있어서 할로탄 마취중 naloxone 정주 후 마취제 요구량과 심혈관계의 변화에 유의한 차이를 관찰 할 수 없다고 하였으며, Estilo 등²⁸⁾은 아편양 제제를 투여 하지 않은 상태에서 naloxone을 투여하면 마취에 관계없이 정상환자와 고혈압 환자에서 혈액학적 변동뿐만 아니라 혈장 cat-

echolamine치도 변화하지 않는다고 보고 하고 있으나, 다량의 fentanyl정주 후 naloxone으로 길항시 유해한 혈액학적 변동이 일어나는데 이러한 변동 요인은 급성 마약 금단증상²⁹⁾, 진통 작용과 의식의 신속한 회복³⁰⁾, 아편양 제제에 의한 억제된 자율신경 조절 기능의 급속한 정상화^{31,32)} 및 과탄산혈증²⁴⁾등이라고 하였다.

본 실험에서 naloxone 투여 후 평균동맥압, 심박수, 평균폐동맥압, 중심정맥압, 모세혈관폐기압, 맥압승치 및 좌심실박출작업계수는 통계상 유의한 증가가 있었으나 ($p < 0.05$), 중증고혈압, 심부정맥 및 폐부종의 부작용은 관찰되지 않았다. 이는 할로탄으로 마취가 되어 있고 정상 이산화탄소 분압을 유지했기 때문이라 생각된다.

다량의 아편양제제를 심질환이 있는 환자에 정주한 후 naloxone으로 호흡억제를 길항했을때 합병증은 수술직후에 발생한다고 하였으며^{3,7)}, Prough 등¹⁰⁾은 소수술을 받은 젊고 건강한 남자에서 naloxone을 100 ug 및 500 ug을 각각 서서히 정주했을때 폐부종이 유발되었다고 보고하였으며, Partridge 등⁹⁾도 naloxone 80 ug을 5분에 걸쳐서 정주한 후에 폐부종이 유발되었다고 보고하였다. 따라서 Flacke 등³³⁾은 다량의 fentanyl로 마취 후 naloxone으로 길항할 경우에는 환자의 심혈관계의 상태를 고려하여야 하며 순환계가 억제된 환자에는 세심한 주의가 요한다고 하였으며, 교감신경계의 상태, 길항제의 양 및 정주 방법에 따라 혈액학적 변동의 차이가 있을 수 있고, 아울러 아편양 제제가 정상적인 신체항상성 기전을 변화시킨다는 점도 고려하여야 한다고 하였다.

Naloxone과 같은 순수길항제는 신경근마비, 저체온증, 호흡기의 기계적폐쇄 혹은 과량의 흡입마취제로 인한 호흡억제등의 요인이 없는 경우에는 CO₂ 반응곡선을 정상 상태로 회복시키면서 환자가 다시 호흡하게 되지만 심혈관계에 미치는 영향은 크다고 한다³⁴⁾. 따라서 이상적인 아편양제제의 길항제는 아편양제제의 진통효과는 지속되면서 혈액학적 변동없이 호흡억제에 대해서만 선택적으로 길항하는 것이라야 할 것이다.

최근 임상에 이용되고 있는 nalbuphine은 아편양제제중 phenanthrene계열의 반합성 효현-길항제로 naloxone과 유사한 화학구조를 가지고 있다³⁵⁾. 효현-길항제는 nalbuphine 외에 nalorphine, pen-

tazocine, butorphanol등이 있다. 이러한 효현-길항제는 morphine의 작용(agonist)과 naloxone의 길항(antagonist) 특성을 가진 약물로 morphine이나 fentanyl이 다량 정주된 경우 이를 투여하면 naloxone과 같이 진통, 호흡저하, 진정작용을 길항하지만 아편양 제제가 미리 정주되지 않은 상태에서 사용하면 진통, 혼미(narcosis) 및 호흡억제를 일으킨다고 한다^{35,36}). 효현-길항제인 nabuphine은 morphine이나 다른 아편양제제와 달리 진통, 호흡억제 및 그의 중추신경계의 작용의 정도가 최대의 효과를 나타내는 용량 그 이상으로 추가 투여하더라도 약물의 반응이 증가되지 않는 "ceiling" 효과가 있다³⁶⁻³⁸). Nalorphine은 불쾌감 및 정신이상 생기는 경우가 있어 임상에 사용되지 않고 있으며, pentazocine, butorphanol, nalbuphine은 enflurane이나 cyclopropane의 MAC치를 10~20% 감소^{39,40}) 시키므로 마취보조약제로 사용하나 의식 소실이나 자극에 의한 교감신경 차단작용이 약하므로 주마취제로서 적합치 못하다.

Nalbuphine은 pentazocine이나 butorphanol보다 다량을 사용하더라도 혈액학적 변동이 적고³⁸), 정신이상등의 부작용이 적어 아편양제제에 의한 술후 호흡억제를 길항하는데 잇점이 있다고 한다^{13,16}) 심장병 환자에서 아편양 제제에 의해 야기된 호흡억제는 효현-길항제인 nalbuphine의 투여로 대부분 진통효과 소실이나 혈액학적 변동없이 길항되어 질수 있다고 한다^{2,13,14,16}).

반대로 Latasch등¹⁴)은 nalbuphine이 상용량의 정주로 술후 동통, 고혈압, 빈맥 및 부정맥이 일부 환자에서 발생하였음을 보고 하였고, Des Marteau 등¹⁷)은 부작용으로 급성 폐부종을 보고하였으며, Mills⁴¹)등은 fentanyl 50ug/kg 정주 후 nalbuphine 0.3 mg/kg으로 길항할 경우 동맥혈 이산화탄소 분압이 정상 또는 그 이하이면 혈액학적 변동은 없으나 고탄산혈증에서는 혈액학적 변동이 있음을 보고하였다. 그러나 이러한 부작용은 드물게 나타나며 실제로 nalbuphine에 관한 전체 임상적 보고에서 부작용의 빈도는 극히 낮은 것으로 되어있다.

본 실험에서 fentanyl 50ug/kg 정주후 nalbuphine으로 길항시 동맥압, 심박수, 심박출량 및 맥압 승치는 fentanyl 투여 후 초래된 혈액학적 변동에 비

해 통계상 유의한 증가를 보였으나 대조치와는 유의한 차이가 없었다. 이러한 이유는 fentanyl로 억제된 중추교감신경계의 회복과 동시에 진통효과의 지속 및 nalbuphine 자체의 "ceiling" 효과의 복합적인 작용에 기인한것 같으나 할로탄 마취와 이산화탄소 분압을 정상으로 유지시킨 것과의 관련성도 배제할 수 없다.

Zsigmond등⁴²)은 nalbuphine 0.22mg/kg이 다량의 fentanyl 정주에 의한 호흡억제를 완전하게 길항시키는데 필요한 양으로 보고 하였으며, Flacke³³)는 nalbuphine 투여량이 0.2mg/kg이 진통효과와 호흡억제에 대한 길항효과에 있어서 더 이상의 증가가 없는 ceiling 용량이라고 하였다. 본 실험에서는 Mills등⁴¹)과 같이 nalbuphine용량을 0.3mg/kg으로 fentanyl에 의한 호흡억제를 길항시켰다.

Matin등⁴³)은 아편양 수용체는 mu, kappa 및 sigma등이 있으며 아편양제제가 어느 수용체에 결합하는가에 따라 각기 다른 효과를 나타낸다고 하였다. Morphine, oxymorphone, hydromorphone 및 fentanyl등은 아편양 mu 수용체에 작용하여 진통, 호흡억제, 신체적 의존성, 진정 및 다행감등의 약리작용을 나타내고, nalbuphine은 kappa 수용체에 작용하여 척수진통, 경미한 호흡억제 및 약물 의존성이 있으며 고농도에서는 sigma 수용체에 작용하여 빈맥, 빈호흡, 불쾌감과 정신이상 및 환각작용 등에 관여하는 것으로 추정하고 있다. Naloxone등⁴⁴)은 아편양제제 사용후 길항제 선택에 있어 다음의 사항을 고려하여야 한다고 지적하고 있다. 첫째, 진통효과는 지속되면서 호흡억제만 길항해야 하며, 둘째, renarcotization이 일어나지 않는 충분한 반감기를 가져야 하고 세째, 순환계에 영향을 없어야 한다.

진통효과만을 보면 naloxone은 순수한 길항제로서 mu 수용체에 작용하여 호흡억제는 물론 진통효과도 완전히 길항시키지만 nalbuphine은 효현-길항제로서 mu 수용체에 작용하여 호흡억제를 길항시키고 진통효과는 naloxone과 달리 지속되어 지는데 이러한 진통효과도 nalbuphine이 kappa 수용체에 작용하는 것인지 아니면 nalbuphine으로 fentanyl의 호흡억제 길항후 fentanyl의 진통효과가 지속되는 것인지 는 분명치 않다.

길항제가 순환계에 미치는 영향을 보면 naloxone은 동물 실험이나 임상에서 현저한 혈액학적 변동은

일으켜 여러가지 부작용을 초래하지만³⁻¹²⁾ nalbuphine은 혈액학적 변동이 적어 부작용은 드물다고 한다^{2,14,40)}. 그러나 Mills등⁴¹⁾은 고탄산혈증 상태에서는 nalbuphine도 길항시 유해한 혈액학적 변동이 관찰되지만 그 정도는 naloxone에 비해 현저하지 않음을 보고하였다. 본 실험에서 할로탄에 의한 전신마취와 정상 이산화탄소 분압을 유지하면서 fentanyl의 억제 효과를 nalbuphine으로 길항시킨 후의 혈액학적인 변동은 fentanyl투여로 인한 억제된 변화와 비교하여 혈압, 심박수, 폐동맥압, 심박출량, 심박출계수, 맥압승치, 체혈관저항 및 좌 우심실박출작업계수가 현저한 증가를 보였으나($p < 0.05$) 대조치와는 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

이상의 실험 결과로 미루어 nalbuphine이 술후 진통효과의 지속과 혈액학적 변동이 fentanyl의 심혈관계와 호흡의 억제효과는 충분히 회복시키면서 대조치와는 유의한 차이가 없어 아편양 제제를 길항하는데 naloxone 보다 안전한 것으로 사료된다.

결 론

실험전에서 0.9% 할로탄 마취하에 호기말 이산화탄소 분압을 정상으로 유지하면서 fentanyl 50 ug/kg 정주에 의한 호흡억제를 naloxone 20 ug/kg 또는 nalbuphine 0.3 mg/kg으로 길항시킬 경우, 시간 경과에 따른 혈액학적 변동을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) Fentanyl 정주후 평균 동맥압, 심박수, 심박출량, 심박출계수, 맥압승치, 좌심실박출작업계수는 대조치에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였고($P < 0.05$) 그외 혈액학적 변동은 유의한 차이가 없었다.

2) Naloxone으로 fentanyl을 길항한 후에는 대조치에 비하여 평균동맥압, 심박수, 평균폐동맥압, 중심정맥압, 폐모세혈관쇄기압, 맥압승치 그리고 우 및 좌심실박출작업계수는 통계적인 유의한 증가가 있었고($P < 0.05$) 그외의 혈액학적 변동은 유의한 차이가 없었다.

3) Nalbuphine으로 fentanyl을 길항한 후에는 대조치에 비하여 혈액학적 의미있는 변동을 볼 수 없었으나, 정주후 20분에서 수축기동맥압 및 좌심실박출작업계수만이 통계적으로 유의한 감소가 있었다($P <$

0.05).

4) Naloxone과 nalbuphine 상호간의 비교는 길항 후 naloxone군이 nalbuphine군 보다 중심정맥압, 심박수, 맥압승치, 좌 및 우심실박출작업계수, 평균동맥압, 심박출계수, 폐모세혈관쇄기압, 평균폐동맥압 그리고 심박출량이 통계상 유의한 증가가 있었으며($p < 0.05$), 그외 박출량, 박출량계수 그리고 폐와 체혈관저항은 유의한 변동이 없었다.

이상의 실험 성적으로 미루어 fentanyl에 의한 호흡억제를 길항할 목적으로 사용한 naloxone은 현저한 혈액학적 변동을 유발하나 반면 nalbuphine은 그 변동이 정상 범위에 있으므로 이러한 측면에서 nalbuphine이 안전한 길항제라고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Stanley TH, Philbin DM, Coggins CH: Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery; cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Can Anesth Soc J* 26: 168, 1979
- 2) Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson DC, et al: Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 62: 647, 1985
- 3) Azar I, Turndorf H: Severe hypertension and multiple atrial premature contraction following naloxone administration. *Anesth Analg* 58: 524, 1979
- 4) Tanaka GY: Hypertensive reaction to naloxone. *JAMA* 228: 25, 1974
- 5) Levin ER, Sharp B, Drayer JIM, et al: Case Report; Severe hypertension induced by naloxone. *Am J Med Sci* 290: 70, 1985
- 6) Michdelis LL, Hickey PR: Ventricular irritability associated with the use of naloxone hydrochloride. *Ann Thorac Surg* 18: 608, 1974
- 7) Estilo AE, Cottrell JE: Naloxone, hypertension, and ruptured cerebral aneurysm. *Anesthesiology* 54: 352, 1984
- 8) Flacke JW, Flacke WE, Williams GD: Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high-dose morphine anesthesia. *Anesthesiology* 47: 376, 1977
- 9) Partridge BL, Ward CR: Pulmonary edema following low-dose naloxone administration. *Anesthesiology* 65: 709, 1986

- 10) Prough DS, Roy R, Bumgarner J, et al: *Acute pulmonary edema in healthy teenagers following conservative doses of intravenous naloxone. Anesthesiology* 60: 485, 1984
- 11) Taff RH: *Pulmonary edema following naloxone administration in a patient without heart disease. Anesthesiology* 59: 576, 1983
- 12) Andree RA: *Sudden death following naloxone administration. Anesth Analg* 59: 782, 1980
- 13) Julien RM: *Effects of nalbuphine on normal and oxymorphone-depressed ventilatory responses to carbon dioxide challenge. Anesthesiology* 57: A320, 1982
- 14) Latasch L, Probst S, Dudziak R: *Reversal by nalbuphine of respiratory depression caused by fentanyl. Anesth Analg* 63: 814, 1984
- 15) Guyton AC: *Energetics and metabolic rate. Textbook of Medical Physiology*, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1976, p 954
- 16) Tabatabai M, Javadi P, Tardjichey M, et al: *Effect of nalbuphine hydrochloride on fentanyl-induced respiratory depression and analgesia. Anesthesiology* 61: A475, 1984
- 17) Des Marteau JK, Cassol AL: *Acute pulmonary edema resulting from nalbuphine reversal of fentanyl-induced respiratory depression. Anesthesiology* 65: 237, 1986
- 18) Green CJ: *Animal Aesthesia*. 1st ed, London, Laboratory Animals Ltd, 1979
- 19) Stanley TH, Webster LR: *Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. Anesth Analg* 57: 411, 1978
- 20) Lowenstein E, Philbin DM: *Narcotic anesthesia in the eighties. Anesthesiology* 55: 195, 1981
- 21) Lum JK, Stanley TH, Eisele J, et al: *High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery; Plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg* 58: 390, 1979
- 22) Walter JL, Hug CC, Nagle DM, et al: *Hemodynamic changes during fentanyl-oxygen anesthesia for aortocoronary bypass operation. Anesthesiology* 55: 212, 1981
- 23) Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, et al: *Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. Anesth Analg* 62: 305, 1983
- 24) Mills CA, Flacke WE, Bloor BC, et al: *Cardiovascular effects of fentanyl reversal by naloxone at varying arterial carbon dioxide tensions in dogs. Anesth Analg* 67: 730, 1988
- 25) Freye E: *Effects of high dosages of fentanyl, meperidine and naloxone in dogs. Anesth Analg* 53: 40, 1974
- 26) Pace NL, Wong KG: *Failure of naloxone and naltrexone to antagonize halothane anesthesia in the dog. Anesth Analg* 58: 36, 1979
- 27) MacLeod BA, Ping FL, Jenkins LC: *The absence of antagonism by naloxone during halothane/nitrous oxide anesthesia in man. Can Anaesth Soc J* 27: 29, 1980
- 28) Estilo AE, Cottrell JE: *Hemodynamic and catecholamine changes after administration of naloxone. Anesth Analg* 61: 349, 1982
- 29) Longnecker DE, Grazis PA, Eggers GWN: *Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. Anesth Analg* 52: 447, 1973
- 30) Smith G, Pinnock C: *Naloxone-paradox or panacea? Br J Anaesth* 47: 547, 1985
- 31) Tammisto T, Tigerstedt I: *Restlessness and shivering after naloxone reversal of fentanyl-supplemented anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand* 23: 51, 1979
- 32) Tigerstedt I, Tammisto T: *Effect of naloxone reversal on CO₂ output, oxygen uptake and cardiac index during recovery from fentanyl-supplemented anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand* 22: 158, 1978
- 33) Flacke JW: *Antagonism of opioid analgesics with nalbuphine and naloxone, Seminars in Anesthesia* 7: 178, 1988
- 34) Julien RM: *Effects of nalbuphine on normal and oxymorphone-depressed ventilatory responses to carbon dioxide challenge. Anesthesiology* 52: a320, 1982
- 35) Jaffe JH, Martin WR: *Opioid Analgesics and Antagonists* In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al(eds) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed, New York, Macmillan, 1985, p 491
- 36) Hug CC: *New narcotic analgesics and antagonists in anesthesia, Seminars in Anesthesia* 1: 14, 1982
- 37) Romagnoli A, Keats AS: *Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. Clin Pharmacol Ther* 27: 478, 1980
- 38) Lake CL, Duckworth EN, DeFazio CA, et al: *Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with*

- coronary or valvular heart disease, *Anesthesiology* 57: 498, 1982
- 39) Murphy MR, Hug CC: *The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. Anesthesiology* 57: 489, 1982
- 40) De Fazio CA, Moscicki JC, Magruder MR: *Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats. Anesth Analg* 60: 629, 1981
- 41) Mills CA, Flacke JW, Flacke WE, et al: *Narcotic reversal in hypercapnic dogs; Comparison of naloxone and nalbuphine. Can Anesth Soc J* 37: 238, 1990
- 42) Zsigmond EK, Durrniz, Barabas E, et al: *Endocrine and hemodynamic effects of antagonism of fentanyl-induced respiratory depression by nalbuphine. Anesth Analg* 66: 421, 1987
- 43) Martin WR, Eacles CG, Thomson JA: *The effect of morphine and nalbuphine like drugs in the nondependent and morphine and chronic spinal. J Pharmacol Exp Ther* 197: 517, 1976
- 44) Smith TC: *Opioid reversal and postoperative narcotic analgesia, in Estafanous FG(ed), Opioids in Anesthesia Boston, Butterworth, 1984, p 297*
- 45) Kaufman RD, Gabathuler ML, Bellville JW: *Potency, duration of action and pA_2 in man of intravenous naloxone measured by reversal of morphine-depressed respiration. J Pharmacol Exp Ther* 219: 156, 1981
-