정맥 마취 유도제 Thiopental의 동정맥혈에서 약동학적 동정맥 차이와 약역학적 의의

서울대학교 의과대학 마취과학교실, 보라매 병원 마취과* 및 서울대학교 병원 약제부**

김 종 성 · 민 성 원* · 김 희 수
김 광 우 · 김 호 순* · 신 현 택**

= Abstract =

Arterial and Venous Differences of Thiopental Pharmacokinetics as an Intravenous Anesthesia Induction Agent and its Pharmacodynamic Implication

Chong Sung Kim, M.D. Seong Won Min, M.D*, Hee Soo Kim, M.D.

Kwang Woo Kim, M.D., Ho Soon Kim, M.D** and Hyun Tae Shin, M.D**

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

**Department of Anesthesia, Boramae Hospital, Seoul*

***Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul*

The arterial and venous differences of thiopental pharmacokinetics and its impact on the onset of pharmacologic effect were examined in 6 male surgical patients with normal renal and hepatic functions during short time period of 6 hrs post-intravenous bolus injection over 5 second (5 mg/kg). Arterial and venous blood samples were withdrawn from radial artery and subclavian vein, respectively at the time of right before and after injection (0), 5, 10, 20, 30, 45 (sec), 1, 2, 5, 10, 30 (min), 1, 2, 3, 4, 5, 6 (hrs). Serum concentrations of thiopental were determined by reverse-phase, high performance liquid chromatography and the clinical endpoint of anesthesia induction were interpreted as the time of loss of consciousness by observing spontaneous closing of eyes and loss of eyelash reflex.

As the results, significant differences between arterial and venous concentrations were noted during early phase lasting up to 10 minutes. Arterial data was best fitted to tri-exponential decay model. In analysing pharmacokinetic parameters with serum data of 6 hrs duration, there were no significant differences in AUC_{0-∞} (area under curve), AUC_{0-t}, and clearance ($P < 0.05$), but significant difference in peak concentrations (arterial: 103.97 ± 12.15 , venous: 17.487 ± 5.206 ug/ml), and times to peak (arterial: 0.67 ± 0.037 , venous: 1.653 ± 0.712 min), AUMC 0-t, MRT (mean residence time), apparent $T_{1/2}$ (terminal half-life) and apparent V_{dss} (steady-state volume of distribution). Spontaneous eye closures were observed within 20 seconds (10~20 sec) after the end of injection where arterial concentrations were at peak ($n=3$) or right after peak ($n=3$) and otherwise, venous concentrations were at low or even almost at zero ($n=3$), reflecting the fact that arterial concentrations are directly correlated to the clinical efficacy and more important in pharmaco-kinetic and dynamic aspect of drug.

Key Words: Thiopental, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Arterial and venous difference

서 론

Thiopental은 진통제의 작용이 없어 수술시 단독의 마취제로는 거의 사용하지 않고 있으나 작용 발현 시간이 빠르고 짧은 작용시간으로 인하여 신속한 마취 유도에 지금까지도 광범위하게 사용된다. 이 약제의 작용시간이 빠른 것은 thiopental의 non-ionized form이 지용성이 크다는 점(n-heptan/water=3.3)으로서 뇌조직과 더 큰 친화력을 나타내기 때문이다. 또한 이 약제의 작용시간이 짧은 것은 이 약제의 대사가 빠른 것이 아니고 체내에 재분포가 일어난다는 것은 잘 알려진 사실이다¹⁾. 이 약제의 정맥주사시 재분포는 약제를 투여직후 부터 혈장 농도가 급격히 감소하는 것으로 알 수 있다. 또한 약동학적 model에서 뇌, 심장, 신장, 폐와 같은 central compartment들은 혈관이 현저히 풍부한 장기들이다²⁾. 따라서 약제가 투여된 직후에 분포되는 central compartment 약물농도의 변화가 곧 뇌에서의 농도변화를 반영하여 이 변화는 마취효과의 지속 또는 소멸이라고 설명할 수 있다.

약제의 작용은 단백질결합에 큰 영향을 받아 단백질과 결합이 안된 것만이 약효를 나타낼 수 있다. thiopental은 60~85%가 단백질결합을 하며 이것은 pH에 크게 영향을 받는다. 또한 thiopental의 혈장 농도에 의해서 영향받아 혈장농도가 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 96.7%, 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 60.4%라고 하나^{3,4)} 임상에서 사용되는 농도인 7~90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서는 농도에 따른 차이는 없다⁵⁾.

Thiopental의 약동학적 연구는 bolus로 정맥 투여한후 동맥이나 정맥에서 혈액을 채취하여 이루어졌

으며 시간에 따른 혈장농도의 변화는 tri-exponential 또는 bi-exponential decay 곡선을 보였다^{6,7)}. 많은 연구자에 의해 약물투여후 동맥혈장농도와 정맥 혈장농도가 투여직후에 평형을 이룬다고는 알려졌으며 동맥혈장농도가 마취유도 효과에 더욱 일정한 연관이 있으리라는 추측은 있었다^{8~10)}. 본 연구는 동, 정맥혈장 농도차이가 마취유도효과의 발현 즉 약역학적 측면에 어떤 의미가 있는지 밝히고자 시행하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상은 서울대학교 병원에서 흉부외과(폐) 수술을 받는 남자 환자 6명으로 19세에서 58세(40 ± 16 세, 평균 $\pm$ 표준편차)의 연령 분포를 보였으며 체중은 44 kg에서 74 kg(59 ± 11 kg)이었다. 대상환자는 모두 '혈역학적으로 안정' 되었었으며 간 및 심장 기능이 정상이었다(Table 1).

모든 대상환자는 8시간 이상 금식시킨후 마취유도 1시간 전에 atropine(0.5 mg)과 diazepam(0.2 mg/kg)을 근주하였으며 수술실 도착후 환자를 양와위로 눕히고 안정시킨후 Allen씨 검사로 요골 동맥의 혈류 상태가 양호하다고 판정된후 26 gauge 주사침으로 사용하여 lidocaine으로 국소마취후 20 gauge catheter를 거치하고 상부 또는 척추막 정맥에 18 gauge catheter를 거치하여 신속한 채혈을 도모하였다. 마취유도로 thiopental 5 mg/kg를 5초간 정주하였고 채혈은 마취유도 직전, thiopental투여후 5, 10, 20, 30, 45, 60초, 2, 5, 10, 30, 60분, 2, 3시간에 동맥과 정맥에서 각기 시행하였다. 마취유도의 효과 발현 즉 의식 소실은 thiopental주입과 동시에 "눈 떠보세요"라는 명령으로 계속 확인하여 반응이 없을 때를 "눈

Table 1. Demographic and Clinical Status of the Selected Patients

Variable Subject	Height (cm)	Weight (kg)	Sex	Age (yrs)	Hgb/Hct	Albumin/protein	SGOT /SGPT	Bilirubin (indirect)	Alkaline phosphatase	BUN/ Scr	Uring SG/ albumin
A	170	51	M	24	13.6/43.8	4.71/7.1	-	1/7	50	12/0.9	1.020/+
B	156	44	M	55	12.2/36.6	3.0/6.4	10/7	0.4	51	6/1.1	1.025/+
C	181	63	M	19	16.7/50.3	4.4/8.3	20/8	1.1	102	15/0.8	1.030/+
D	170	57	M	43	14.7/44.1	3.8/6.7	21/25	0.9	46	16/0.9	1.025/-
E	174	74	M	53	16.0/48.6	4.2/7.6	24/21	-	-	15/1.1	-
F	170	72	M	58	14.8/44.7	3.9/7.2	13/13	1.0	52	10/1.2	1.015/-

감는" 시각으로 기록하였으며 마취유도의 최종시각으로 안검반사(eyelash reflex)의 소실된 시각으로 하였다. 혈액의 thiopental 농도는 2 ml의 혈액을 채혈하여 곧 원심분리하여 혈청만을 분리하여 -20°C 에 냉동 보관후 high performance liquid chromatography(HPLC)로 측정하였으며 사용된 HPLC의 조건은 Table 2와 같았다.

시간 경과에 따른 동맥혈청내 thiopental의 농도 변화 곡선의 약동학적 분석은 tri-exponential equation에 맞추었고 정맥혈청내 thiopental의 농도 변화 곡선은 bi-exponential equation에 맞추어 modified multi computer program으로 시행하였다. 최종기율기(Kterminal)은 least square regression analysis로 구하였으며 시간-농도곡선하면적(area under curve, AUC)의 산출은 농도시간 곡선에서 혈청농도가 증가하는 시점에서 linear trapezoidal rule을 사용하였고 혈청농도가 감소하는 시점

에서는 logarithmic trapezoidal rule을 이용하였다. 마지막 농도 측정에서 무한대 시간까지의 AUC(AUCTlast- ∞)는 마지막 측정된 농도를 Klast로 나누어 구하였으며 기타 area under the first moment curve(AUMC), mean residence time(MRT), clearance(CL), volume of distribution at steady-state(Vdss), 혈청 반감기($t_{1/2}$)의 산출은 다음과 같은 식을 이용하였다.

$$\text{AUC} = \text{Cpdt} + \text{Cplast/Klast}$$

$$\text{AUMC} = t \times \text{Cpdt} + t_{\text{last}} \times \text{Cplast/Klast} + \frac{\text{Cplast}}{\text{Klast}}$$

$$\text{MRT} = \text{AUMC/AUC}$$

$$\text{CL} = \text{Dose/AUC}$$

$$t_{1/2} = 0.693/\text{Kterminal}$$

$$\text{Vdss} = \text{CL} \times \text{MRT}$$

연구 결과

Thiopental투여후 시간에 따른 동, 정맥혈청중 농도 곡선은 Fig. 1과 같으며 초기 10분간의 동, 정맥 농도 곡선은 Fig. 2와 같다. 투여후 6시간의 농도 변화 곡선에서는 동, 정맥간의 차이를 정확히 구별할수 없으나 초기 10분간의 시간을 늘려 보면 현저한 차이를 알수 있다. 투여후 1분동안의 동맥 혈청중 농도 변화는 급속히 감소한 다음 느린 속도로 감소한 반면 정맥 혈청중 농도 변화는 처음에 낮은 농도에서 점차 증

Table 2. The Condition of HPLC

Column: RP-C ₁₈ , 3.9 mm × 15 cm, 4 m
Mobile phase: 0.01 M NaAc(pH 3.6)/CH ₃ CN=70:30
Flow rate: 1.2 ml/min
UV: 280 nm
Internal standard: Flunitrazepam 12.5 mcg/ml in CH ₃ CN

Fig. 1. Thiopental conc. vs time curves during 6 hrs post IV bolus.

Fig. 2. Thiopental conc. vs time curves during first 10 minutes IV.

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Thiopental Analysed Based on Arterial and Venous Concentrations during Initial 6 Hours Post Injection

Parameter Site	Kterminal* (min ⁻¹)	AUC ₀₋₁ (μg.min)	AUMC ₀₋₁ * (g.min ²)	MRT* (min)	Clearance (ml/min/kg)	t _{1/2} * (min)	Vdss* (ml/kg)
Artery	0.00383 ±0.00059	1346.105 ±142.993	379222.300 ±60036.044	182.209 ±14.356	4.134 ±0.678	201.992 ±23.931	1028.505 ±118.010
Vein	0.00340 ±0.00051	1375.888 ±152.255	455345.900 ±74688.261	198.092 ±13.327	4.039 ±0.635	225.618 ±25.390	1181.325 ±113.804

*P<0.03

Table 4. The Relationship of Clinical Responses and Drug Concentrations in Artery and Vein(a Pharmacodynamic aspect)

Onset Subject	Time to peak concentration(sec)		Time to eye closure(sec)	Time to loss of eyelash reflex(sec)
	Artery	Vein		
A	5	60	—	—
B	5	10	10	40
C	20	300	20	30
D	10	120	10	20
E	10	60	20	30
F	10	45	10	15
@	10.0±2.22	99.2±42.7	14.0±5.48	27.0±9.75

@; mean±S.D.

가하여 정주 1분후에 최고 농도에 도달한 후 감소를 보였다. 동, 정맥 혈청간의 농도 차이는 정주 직후 의미 있는 차이를 보이다가 5분후에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았으며 약 10분후에 평균치가 같아져 동정맥 간의 평형은 10분이 지난후에 이루어 진다고 할 수 있었다.

시간에 따른 농도의 약동학적 분석 결과는 Table 3과 같다. 초기에 동맥 혈청내 농도가 정맥 혈청내 농도보다 높았으나 후반부에서는 동맥에서의 소실 속도 정수가 0.00383/min로서 정맥내 소실 속도정수 0.00340/min보다 크게 나타났다. AUMC, MRT, $t_{1/2}$, V_{dss} 가 동, 정맥혈 농도간 차이를 보였다.

동맥혈내의 최고 농도에 도달하는 시간은 정주후 10.0 ± 2.2 초이었고 정맥혈에서는 99.2 ± 42.7 초이었으며 눈감는 시간은 14.0 ± 5.48 초이었고 안검반사 소실 시간은 27.0 ± 9.75 초이었다.

고 안

약동학(pharmacokinetics)이란 인체가 투여된 약제에 대해 무엇을 하느냐는 것이고 약역학(pharmacodynamics)이란 투여된 약제가 인체에 대해 무엇을 하느냐는 것이다. 약역학과 약동학간에는 밀접한 관계가 있으며 약동학을 잘 파악하면 약역학을 이해하는데 큰 도움을 준다.

시간에 다른 동맥혈의 thiopental 혈중 농도 변화 곡선의 약동학적 변화 분석은 tri-exponential equation에 맞춰 시행하였다. 이는 Stanski and Watkins¹¹⁾의 결과와 본실험의 결과인 Fig. 1과 같이 시간에 따른 변화가 log plasma concentration을 보였는데 이는 non-linear regression에 의해 결정된 tri-exponential equation과 좋은 상관관계를 갖고 있기 때문이다. 또한 이것은 thiopental의 정주후 재분포에 관여하는 body compartment인 highly perfused tissues, slowly perfused tissues, poorly perfused tissues로 잘 설명되기 때문이다.

뇌는 심장, 간, 신장, 폐 등과 더불어 highly perfused organ으로 뇌의 혈류량은 많고 thiopental은 지방용해도가 높기 때문에 정주 직후에 뇌의 thiopental의 농도는 빠르게 증가하게 된다. 이것은 뇌파의 변화도 정주후 8내지 10초사이에 나타나며 의식을

잃게 되는 것이다¹²⁾. 본 연구에서 나타난 thiopental의 혈중 농도변화 곡선에서 동맥혈은 10초후에 최고 농도치를 보였고 최고농도는 평균 $103.9 \mu\text{g/ml}$ 이었으며 그 후 급격히 감소하여 1분후에는 정맥혈 농도와 차이가 현저히 줄어 들게 된다. 정맥혈의 농도는 약 100초에서 최고치를 나타내며 최고농도는 평균 $17.5 \mu\text{g/ml}$ 로서 그 후 완만한 감소를 보이고 있다. 이런 동, 정맥혈간의 최고 농도치와 최고 농도에 이르는 시간의 차이는 pharmacokinetics면으로는 thiopental정주 후 약 100초가 될때까지는 혈관의 조직 즉 뇌로의 흡수는 지속적으로 이루어지고 있으며 뇌에서의 최고 농도는 아마도 이시간 직전에 이루어진다고 설명할 수 있으며 pharmacodynamics면으로는 환자에게서 눈감는 시간이 14.0 ± 5.48 초이고 안검반사소실 시간이 27.0 ± 9.75 초인 점으로 잘 설명될 수 있다.

동, 정맥혈간의 농도 차이는 정주 약 2분후에는 현저히 줄어 들게 되는데 이는 혈관의 조직으로부터 정맥혈내로 약물이 유리되기 때문으로 설명될 수 있다. 이는 Barrat등¹³⁾이 연구한 결과중 혼합 정맥에서의 결과와 일치하고 있다. 이들은 동맥혈과 말초 정맥혈의 thiopental 농도차이는 정주후 2분까지는 통계적으로 유의하였으며 그 후 9분에서도 10%의 차이를 나타냈다고 보고하고 있다. 내경정맥에서의 농도는 말초 정맥보다 차이가 더욱 컸으며 2분후의 농도는 동맥혈 농도 보다 높게 측정되었다. 일부 양(sheep)으로 시행한 연구¹⁴⁾에서 내경정맥혈과 동맥혈 간의 농도차가 거의 없었던 것은 양의 해부학적 특성상 두뇌로부터 돌아 오는 정맥혈은 대부분 척추정맥이라는 사실때문이라고 하였다. 따라서 thiopental 정주 후 뇌의 농도를 나타낼 수 있는 농도로 내경정맥의 농도가 더 좋지 않겠느냐는 의견을 제시하였고 thiopental의 약역학적 연구에는 동맥혈과 혼합정맥혈의 농도차이를 이용하는 것이 좋은 방법이라고 하였다.

Aveling등¹⁵⁾에 의하면 thiopental정주 후 동, 정맥혈의 최고 농도에 도달하는 시간과 최고치는 투여 속도에 따라 달라지게 된다고 보고하고 있다. 투여 속도가 빠를수록 더 높은 최고 농도를 나타내게 되어 5초간 투여한 경우가 15초간 투여한 경우보다 최고치가 2배가 된다고 한다. 그러나 이들의 AUC와 equilibrium plasma concentration이 비슷하여 임상사용량에서는 투여 속도에 따라 최고 농도의 차이는 있

지만 재분포되는 시간은 비슷하게 걸린다고 보고하고 있다.

본 연구에서 투여 직후에 동맥혈 농도가 정맥혈 농도보다 높았으나 동맥혈에서의 소실 속도정수가 0.00383/분으로서 정맥혈 소실 속도정수인 0.00340/분보다 유의하게 크게 나타났다. 초기 정맥혈중 농도가 낮은 것은 혈관의 조직으로의 약물의 흡수에 기인한 것으로 보이며 후반부에서 정맥혈 농도가 서서히 감소하는 것은 혈관의 조직으로 부터 정맥혈로 약물이 점진적으로 유리되기 때문인 것으로 해석된다. Vdss, AUMC, MRT, Kterminal은 동, 정맥혈에서 유의한 차이를 보였고 AUC와 Cl은 유의한 차이가 없었는데 이는 Fig. 2에서 나타났듯이, 정맥혈 농도가 현저한 차이를 나타냈기 때문이다.

결 론

흉부외과 환자를 대상으로 thiopental정주 후 단기간의 동, 정맥혈을 채취하여 약동학 및 약역학적 평가를 시행하여 동맥혈과 정맥혈에서 혈중농도의 차이가 크다는 것을 확인하고 동맥혈에서의 약동학적 및 약역학적 해석이 정맥혈보다 의미가 있음을 확인할수 있었다. 중요 실험치는 아래와 같다.

1) thiopental정주후 120초까지는 동맥혈내 농도가 높았으나 이후부터는 비슷하였고 후반부 동맥혈에서 소실 속도정수는 0.00383/min인데 비해 정맥혈의 소실 속도정수는 0.0034/min이었다.

2) thiopental정주후 AUMC, MRT, Vdss, $t_{1/2}$ 등의 약동학적 관찰치는 정맥혈에서 동맥혈 보다 일관되게 높게 나타났다.

3) thiopental정주후 동맥혈에서 최고 농도에 달하는 시간은 10.0 ± 2.22 초, 정맥혈에서 최고농도를 보이는 시간은 99.2 ± 42.7 초이며 눈감는 시간은 14.0 ± 5.48 초이고 안검반사 소실시간은 27.0 ± 9.75 초 이었다.

따라서 thiopental과 같이 약효 발현시간이 빠르고 뇌에 직접적으로 작용하는 약물의 경우 약동학적 평가는 동맥혈을 대상으로 이루어 짐이 바람직하며 이는 투여 용량 및 투여 방법의 설정에 매우 중요하리라 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Burch PG, Stanski DR. *The role of metabolism and protein binding in thiopentone anesthesia. Anesthesiol* 1983; 58: 146-152.
- 2) Hugg CC. *Pharmacokinetics of drug administered intravenously. Anesth Analg(cleve)* 1978; 57: 704-723.
- 3) Morgan PJ, Blackman GL, Paull JD, et al. *Pharmacokinetic and plasma binding of thiopental I: Studies in surgical patients. Anesthesiol* 1981; 54: 468-473.
- 4) Morgan PJ, Blackman GL, Paull JD, et al. *Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental II: studies in caesarean section. Anesthesiol* 1981; 54: 474-480.
- 5) Burch PG, Stanski DR. *Thiopental protein binding. Anesthesiol* 1981; 55: A253.
- 6) Knott GD. *MLAB-a mathematical modelling tool. Computer Programs Biomed* 1979; 10: 271-276.
- 7) Boxenbuen HG, Riegelman S, Elashoff RM. *Statistical estimations in pharmacokinetics. J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1974; 2: 133-148.
- 8) Chiou WL. *The phenomenon and rationale of marked dependence of drug concentration on blood sampling site. Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17: 175-199.
- 9) Bojholm S, Paulson OB, Flachs H. *Arterial and venous concentrations of phenobarbital, phenytoin, clonazepam and diazepam after rapid intravenous injections. Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 478-483.
- 10) Chiou WL, Lam G, Chen M, Lee MG. *Arterial-venous plasma concentration differences of six drugs in the dog and rabbit after intravenous administration. Research communications in chemical pathology and pharmacology* 32: 27-39, 1981.
- 11) Stanski DR, Watkins DW. *Drug disposition in anesthesia. Grune & New York, Stratton* 1982. In Dundee JW, Wyant GM. *Intravenous anesthesia. 2nd ed London Churchill Livingstone: 1988; 69-90.*
- 12) Dundee JW, Wyant GM. *Intravenous anesthesia. 2nd ed London Churchill Livingstone 1988; 69-90.*
- 13) Barrat RL, Graham GG, Torda TA. *Kinetics of thiopentone in relation to the site of sampling. Br J Anaesth* 1984; 56: 1385-1391.

- 14) Barrat RL, Graham GG, Torda TA. *The influence of sampling site upon the distribution phase kinetics of thiopentone. Anaesth Intens Care* 1984; 12: 5
In Barrat RL, Graham GG, Torda TA. *Kinetics of thiopentone in relation to the site of sampling. Br J Anaesth* 1984; 56: 1385-1391.
- 15) Aveiling W, Bradshaw AD, Crankshaw DP. *The effect of speed in injection on the potency of anesthetic induction agent. Anaesth Intens Care* 1978; 6: 116-119 In Dundee JW, Wyant GM. *Intravenous anaesthesia. 2nd ed London Churchill Livingstone: 1988; 40-57.*
-