경막외 Clonidine의 용량에 따른 심혈관계 반응 및 진통, 진정 효과

한림대학교 의과대학 마취과학교실

권광준 · 이승준 · 최 현 · 김호영 · 윤영준

=Abstract=

Cardiovascular Response, Analgesic and Sedative Effect according to the Dose of Epidural Clonidine

Kwang Jun Kweon, M.D., Seung Joon Lee, M.D., Hyun Choi, M.D.,
Ho Yeong Kil, M.D. and Young Joon Yoon, M.D.

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

The subarachnoidal or epidural opioid reveals excellent analgesic effect for postoperative pain and intractable cancer pain, but its side effects such as nausea, vomiting, voiding difficulty, pruritus and respiratory failure limit its use. There were many studies for decreasing frequency and severity of side effects and reinforcing the analgesic effect of opioid by administrating other drugs. Clonidine is one of such drugs which is able to be administered epidurally with opioids for that purpose. We studied the changes of cardiovascular response, analgesic and sedative effect according to the dose of epidural clonidine.

The analgesic effect of epidural clonidine was investigated in 30 patients who underwent anal surgery with epidural anesthesia using 15 ml of 1.5~2 % lidocaine. The time of maximal intensity of pain after disappearance of injected lidocaine was checked. Thirty patients were divided into three groups randomly. In group 1 (n=10), the dose of epidural clonidine was 50 µg; Group 2 (n=10) was 150 µg; Group 3 (n=10) was 450 µg. Changes in the arterial pressure, pulse rate, sedation state and SpO₂ were observed before and during 60 minutes after epidural clonidine administration. And the analgesic effect was assessed by measuring VAS pain score.

Blood pressures and pulse rates decreased according to increase of dosage of clonidine. Group 1 showed the analgesic effect of 34%, group 2 showed 77% and group 3 showed 81% at 60 minutes after administration. Sedation effect was seen in group 2 and 3 but SpO₂ was not decreased significantly. We thought that the respiratory depression of epidural clonidine was not so significant to limit the use for the postoperative pain control.

We conclude that it is better to administer clonidine with opioids epidurally than clonidine alone to get better analgesic effect and less sedative effect, because the analgesic effect of epidural clonidine increases according to increase of dosage but the sedative effect increases also. (Korean J Anesthesiol 1995; 29: 709~717)

Key Words: Epidural clonidine, Cardiovascular response, Analgesic effect, Sedative effect

서 론

술후 동통 관리를 위한 경막외 morphine은 효과의 우수성 때문에 임상에서 많이 사용되고 있다¹⁾. 그러나 배뇨 곤란, 오심, 구토, 소양증 등의 부작용과 매우 드물지만 치명적인 호흡 부전의 위험성 때문에 사용에 주의를 요한다²⁾.

반면 최근 연구가 진행되고 있는 α_2 -adrenergic agonist인 clonidine은 경막외강에 주입하여 술후 급성 통증 및 불인성(intractable) 말기 암환자의 동통관리에 우수한 효과를 보이나 소량의 clonidine으로는 진통 효과가 만족스럽지 못한 반면 과량이 투여된 경우에는 저혈압, 서맥 및 진정작용 등의 부작용 발생이 이의 사용에 제약이 되고 있다³⁾.

이에 저자들은 항문 부위 수술후 진통을 위해 clonidine을 경막외강에 주입하여 용량에 따른 심혈관계 반응 및 진통 효과 그리고 부작용으로서의 진정 효과의 발생 빈도와 심도를 관찰하였다.

대상 및 방법

한림대학교 의과대학 부속 강동성심병원에서 항문부위 수술(치핵제거술, 치루제거술)을 받는 환자 중 미국 마취과학회 신체 분류 제 1급과 2급에 해당하는 성인환자 가운데 임신부 및 과거력상 약물 중독 경험이 있는 환자를 제외한 30명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 선정은 본 연구에 대한 강동성심병원의 임상 연구 윤리위원회와 해당 외과의의 동의하에 실시하였다.

술후 통증 강도를 비교적 동일하게 하기 위하여 비슷한 경력의 직장항문병학(proctology) 전문 외과의 2인에게 시술토록 하였다. 마취전 투약은 midazolam 0.06~0.08 mg/kg을 수술 1시간 전에 근주하였고 수술실에서 환자를 측와위로 하여 3번~4번 요추간에 17G Tuohy 침을 삽입하고 저항소실법을 이용하여 경막외강을 확인한 후 경막외 카테테르를 천골방향으로 4~5 cm 전진시켜 카테테르의 선단이 제 5번 요추부위에 거치되도록 고정하였다. 마취제로는 1.5~2% lidocaine 15 ml를 사용하였으며 항문 괄약근이 충분히 이완된 후 수술을 시작하도록 하

였다. 수술 소요시간은 단 1회의 국소마취제 lidocaine 투여로써 충분하였으며 추가 국소마취제 및 다른 진통제는 투여하지 않았다. 수술 완료 후 환자는 회복실로 옮겨 안정을 취하도록 하였고 국소마취제의 약효가 소실되어 환자가 견딜 수 없는 통증을 호소할 때까지 전신 상태 및 활력 징후를 관찰하였다.

대상 환자들을 남녀 구분없이 임의로 3군으로 나누어 1군은 clonidine 50 μ g, 2군은 150 μ g, 3군은 450 μ g을 환자 자신이 통증을 견딜 수 없다고 호소할때 카테테르를 통하여 경막외강에 주입 하였다. 각 군에 투여된 약물의 용적은 모두 10 ml로 하였으며 약물이 주입된 후 0.5 ml 생리식염수를 추가 주입하여 카테테르에 잔류되어 있는 약물이 경막외강에 충분히 도달하도록 하였다. 모든 환자에서 clonidine 경막외강 주입전 3회의 혈압, 맥박을 측정하여 대조치로 하였고, 경피적 동맥혈 산소포화도(SpO_2) 및 진정 상태를 확인하였다.

Clonidine의 경막외강 주입 후 5, 10, 15, 30, 60 분에 혈압, 맥박, SpO_2 , 통증의 강도 및 진정상태를 관찰하였다. 혈압 및 맥박의 변화는 자동혈압측정기(Dynapap 1846SX, Critikon, 미국)로 측정하였고 혈압의 하강이 약물 주입전 대조치에 비하여 25% 이상 하강하거나, 수축기 혈압이 90 mmHg 이하로 하강한 경우 약물에 의한 저혈압으로 추정하여 수액의 빠른 공급 및 4 mg의 ephedrine을 정주하여 저혈압의 악화를 피하고 혈압이 원상으로 회복되도록 하였다. 경피적 동맥혈 산소포화도는 pulse oximeter(Ohmeda Biox 3740, 미국)를 사용하여 지속적으로 관찰하였고 만일 포화도가 93% 이하로 하강시 산소를 공급하도록 하였다. 통증의 강도는 약물의 주입 직전 즉 통증이 극심하였던 시기의 VAS(Visual Analogue Scale)를 10으로 하고 통증이 완전히 소실된 상태의 통증 강도를 0 으로 하여 일정 시간 간격으로 통증 강도를 관찰하였다. 진정 상태는 완전히 각성된 상태를 1, 약간 졸리우나 질문에 답할 수 있는 상태를 2, 심하게 졸리우나 신체적 자극에 깨어나는 상태를 3, 신체적 자극에도 전혀 반응을 하지 않는 상태를 4로 평가하였다.

약물투여 후 통증 강도의 감소를 평가하기 위하여 Sjostrom등⁴⁾은 통증의 감소(%) = 1(최초의 통증

강도 - 측정시의 통증 강도) / 최초의 통증 강도] $\times 100$ 이란 공식을 사용하였다.

본 연구에서는 최초의 통증 강도는 술후 회복실에서 술전 경막외강에 주입된 국소마취제인 lidocaine 의 효과가 소실되어 도저히 통증을 견딜 수 없다고 대상 환자 및 관찰 마취과 의사가 판단한 시기의 VAS 수치를 10으로 하였으므로 Sjostrom 등의 공식을 다음과 같이 변형하여 사용하였다. 즉 통증의 감소(%) = [(10 - 측정시의 통증 강도) / 10] $\times 100$ 의 공식을 사용하여 통증 강도의 감소 정도를 평가

하였다. 각 군간의 비교는 one-way ANOVA test를 시행하였으며, 각 군내의 시간별 차이는 repeated measured ANOVA test를 시행하였고 의미있는 경우 paired t-test로 검증하였으며 $P < 0.05$ 일때를 유의한 것으로 하였다. 경막외강 clonidine 투여후 60분간 회복실에서 관찰하였으며 이후 소량의 morphine (3 mg)을 생리 식염수 7 ml 에 희석시켜 경막외강에 주입한 후 카테테르를 제거하고 병실로 이송하여 안정을 취하게 하였고 최소 6시간 동안 혈압 및 맥박 변화와 진정상태를 주의 깊게 관찰하였다.

Table 1. Demographic Data

	Group 1	Group 2	Group 3
No. of patients	10	10	10
Sex (M:F)	7:3	7:3	7:3
Age (years)	38.4 $\pm$ 8.0	42.3 $\pm$ 12.6	37.8 $\pm$ 11.1
Height (cm)	167.6 $\pm$ 5.8	164.1 $\pm$ 9.2	168.2 $\pm$ 6.6
Weight (kg)	66.0 $\pm$ 9.2	66.3 $\pm$ 7.5	64.4 $\pm$ 9.3
Op. time (min)	29.0 $\pm$ 17.2	28.0 $\pm$ 13.6	29.5 $\pm$ 18.2
Interval (min)	79.0 $\pm$ 38.9	57.5 $\pm$ 26.2	67.0 $\pm$ 22.8

Values are mean $\pm$ SD, Interval: time from end of surgery to clonidine injection

결 과

본 연구에서 대상이 되었던 환자의 연령, 체중, 신장 및 수술 소요시간, 수술직후부터 clonidine 주입 시까지의 시간 등의 평균치는 각 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

1) 심혈관계 반응

약물 주입 후 전반적으로 혈압과 맥박수는 시간이 경과함에 따라 감소하는 경향을 보였다. 수축기, 이완기 및 평균 동맥압은 1, 2, 3군에서 감소하는 추세였으며 특히 450 μ g이 주입된 3군에서는 30분

Table 2. Changes of Blood Pressure and Heart Rate

		Control	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
Group 1 (n=10)	SBP	118.7 $\pm$ 9.6	113.1 $\pm$ 7.7	115.8 $\pm$ 9.2	115.3 $\pm$ 8.7	113.4 $\pm$ 8.8	106.7 $\pm$ 8.6*
	DBP	79.7 $\pm$ 7.2	73.3 $\pm$ 10.4	75.2 $\pm$ 9.5	73.5 $\pm$ 8.5	75.0 $\pm$ 10.5	69.6 $\pm$ 7.7*
	MAP	94.0 $\pm$ 6.5	88.2 $\pm$ 10.2	90.4 $\pm$ 8.5	88.4 $\pm$ 8.5	85.4 $\pm$ 4.6*	85.0 $\pm$ 6.5*
	HR	72.0 $\pm$ 14.6	71.5 $\pm$ 13.0	71.7 $\pm$ 13.0	68.9 $\pm$ 13.6	67.8 $\pm$ 8.7	74.0 $\pm$ 11.1
Group 2 (n=10)	SBP	123.4 $\pm$ 20.4	117.5 $\pm$ 13.7	114.8 $\pm$ 11.3	114.8 $\pm$ 10.8	109.9 $\pm$ 11.9	108.4 $\pm$ 6.1
	DBP	77.7 $\pm$ 12.3	75.8 $\pm$ 10.2	74.0 $\pm$ 9.3	73.6 $\pm$ 10.1	68.3 $\pm$ 10.4	66.4 $\pm$ 6.8*
	MAP	94.5 $\pm$ 16.5	90.9 $\pm$ 10.7	89.7 $\pm$ 9.6	88.8 $\pm$ 9.7	84.9 $\pm$ 9.8	82.5 $\pm$ 8.0
	HR	72.2 $\pm$ 10.4	70.5 $\pm$ 10.3	68.7 $\pm$ 8.7	69.4 $\pm$ 8.5	66.5 $\pm$ 8.9	68.7 $\pm$ 9.5
Group 3 (n=10)	SBP	130.4 $\pm$ 18.0	121.8 $\pm$ 18.1	121.3 $\pm$ 15.4	117.1 $\pm$ 16.3	111.5 $\pm$ 13.4*	109.7 $\pm$ 17.5*
	DBP	83.4 $\pm$ 12.2	76.4 $\pm$ 12.5	72.8 $\pm$ 9.2*	70.6 $\pm$ 10.5*	66.6 $\pm$ 8.9*	67.9 $\pm$ 8.6*
	MAP	100.3 $\pm$ 14.2	91.3 $\pm$ 13.0	91.4 $\pm$ 11.7	87.1 $\pm$ 12.6*	82.4 $\pm$ 11.5*	82.5 $\pm$ 11.3*
	HR	74.3 $\pm$ 8.7	67.6 $\pm$ 12.8	69.9 $\pm$ 10.2	63.4 $\pm$ 11.8*	60.4 $\pm$ 9.5* [#]	60.0 $\pm$ 7.5* [#]

Values are mean $\pm$ SD, SBP & DBP: systolic & diastolic BP (mmHg), MAP : mean arterial pressure (mmHg), HR: heart rate (beats/min), * $p < 0.05$ compared with control, [#] $p < 0.05$ compared with corresponding values of group 1.

Table 3. Changes of Visual Analogue Scale (VAS) Scores

	Control	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
Group 1 (n=10)	10	9.0±1.7	8.7±2.1	7.6±2.5*	7.2±3.2*	6.6±3.1*
Group 2 (n=10)	10	9.4±0.8	7.6±2.0*	6.0±2.5*	3.7±2.4*.*	2.3±2.6*.*
Group 3 (n=10)	10	9.1±1.3	8.0±1.6*	6.3±2.5*	3.1±2.2*.*	1.9±1.4*.*

Values are mean±SD, * p<0.05 compared with control, # p<0.05 compared with corresponding values of group 1.

Table 4. Changes of % Pain Relief Rate

	Control	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
Group 1 (n=10)	0	10±17.0	13±21.1	24±25.5	28±31.9	34±31.3
Group 2 (n=10)	0	6±8.4	24±20.1	40±24.9	63±24.1	77±25.8
Group 3 (n=10)	0	9±12.9	20±15.6	37±24.5	69±21.8	81±13.7

Values are mean±SD, Values between groups and within group are non-significant.

Table 5. Changes of Sedation Scores

	Control	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
Group 1 (n=10)	1.0	1.2±0.4	1.1±0.3	1.1±0.3	1.1±0.3	1.1±0.3
Group 2 (n=10)	1.0	1.0±0.0	1.2±0.6	1.2±0.6	1.4±0.7	1.8±0.8*.*
Group 3 (n=10)	1.0	1.1±0.3	1.4±0.7	1.7±0.8	2.3±0.9*.*	2.6±1.0*.*

Values are mean±SD, * p<0.05 compared with control, # p<0.05 compared with corresponding values of group 1.

부터 통계적으로 유의한 감소를 보였으나 실제 이들 환자에게 수액의 빠른 공급이나 ephedrine 등의 승압제를 사용한 예는 없었다. 또한 맥박수도 3군에서 시간이 경과할수록 의의있게 감소하였으나 (약 20%) 현저한 서맥 때문에 atropine 등의 약물 투여가 필요하였던 예는 없었다(Table 2).

2) 진통 효과

진통 효과는 각 군 모두 시간의 경과에 따라 통증의 강도가 약해졌으나 50 µg이 주입되었던 1군에서는 60분이 경과하였음에도 충분한 진통 효과를 보이지 않았다 (평균 VAS 6.6). 150 µg이 주입된 2군 중 한 환자에서 약물 주입 60분후까지 VAS 9로서 전혀 진통 효과가 나타나지 않았고 나머지 환자에서는 30분후부터 VAS 3.7로서 의의있는 진통

효과를 보여주었고 60분에서는 평균 VAS 2.3으로 비교적 만족스러운 진통 효과를 보였다. 450 µg이 주입된 3군에서는 1예에서만 30분까지 VAS 8로서 통증의 감소가 미미하였으나 60분에서는 모든 예에서 VAS가 0에서 3사이, 평균 VAS 1.9로서 더욱 만족스러운 진통 효과를 발현시켰다(Table 3, 4).

3) 진정 효과 및 호흡 억제 효과

전술한 바와 같이 진정 효과를 1~4까지 분류하여 시간별로 관찰하였다. 진정 효과는 시간의 경과에 따라 증가하였으나 1군에서는 거의 의의가 없었음에 반하여 2군과 3군에서는 30분이 지남에 따라 비교적 진정 효과가 심하여짐을 관찰할 수 있었다. 150 µg이 투여된 2군에서는 60분에 흔들어서 각성이 되는 진정 효과 3예 해당되는 환자가 2예 있으

Table 6. Changes of Peripheral Oxygen Saturation (%)

	Control	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
Group 1 (n=10)	97.8±1.1	97.7±1.3	97.4±1.3	97.4±1.5	96.8±1.5	97.1±1.2
Group 2 (n=10)	97.5±1.0	98.1±1.3	97.8±1.2	97.2±1.3	97.2±0.8	97.0±0.8
Group 3 (n=10)	97.9±2.1	98.2±1.4	97.3±1.9	96.6±1.5	97.6±1.6	97.0±1.6

Values are mean±SD, Values between groups and within group are non-significant.

나 나머지 예에서는 비교적 경한 1~2 이내 였다. 반면 450 µg이 투여된 3군에서는 흔들어도 각성되지 않는 진정효과 4 에 해당되는 환자도 1에 있었고 흔들어서 각성되는 예가 2예나 있었다(Table 5). 또한 호흡억제 효과를 관찰하기 위해 pulse oximeter로 측정한 SpO₂는 각 군에서 모두 평균 97% 이었으며 3군에서 60분에 94%까지 감소된 경우가 1에 있었다(Table 6).

고 찰

지주막하강 및 경막외강에 투여된 아편양제제가 수술후의 급성 통증 및 압성 통증에 훌륭한 진통 효과를 보이는 주지의 사실이며 이를 이용하여 현재 임상에서 광범위하게 사용되고 있다. 그러나 이들 아편양제제의 사용시 나타나는 여러 합병증-배뇨 곤란, 소양증, 드물지만 심각한 상태를 초래할 수 있는 호흡부전등 - 때문에 소량의 이들 약물과 다른 약물을 혼합하여 사용함으로써²⁾ 부작용의 발현 빈도 및 강도를 약화시키는 방법이 모색되어 왔다. 최근 이런 약물중 α₂-adrenergic agonist인 clonidine에 관하여 국내외에서 꾸준히 연구되었다^{3,5,6)}. 저자들은 항문 부위 수술후의 급성 통증시 clonidine을 경막외강에 주입하여 진통에 필요한 약제의 용량과 그 용량에 따라 발생하는 심혈관계 반응 및 진정 작용등의 부작용의 빈도 및 심도를 관찰하였다.

1979년 Kuraishi등⁷⁾에 의하여 전신적인 morphine 투여후 척수액내에서 norepinephrine 대사산물인 normetanephrine이 증가됨을 발견한 이래 척수내에 통증 조절기능이 존재함이 차차 규명되어 Yaksh등⁸⁾은 척수내에 opioid-sensitive system과는 독립된 spinopetal monoamine system이 존재하며 이 기구는 척추부위

의 sensory processing에 관여한다고 하였다⁹⁾. 반면 마약성 진통제는 descending inhibitory pathway를 활성화시키거나 척수에 직접 작용함으로써 유해성 자극(nociceptive stimuli)에 의한 반응을 조절한다. 척수내의 opiate 수용체를 활성화시키면 척수 후각에 존재하는 nociresponsive neuron을 활성화시키는 신경전달물질의 박출량을 감소시키거나 이 신경에 직접 작용함으로써 활성도를 감소시킨다고 한다^{10,11)}. 반면 극상부위(supraspinal site)에서의 opiate의 작용기전은 descending monoaminergic projection을 활성화시킴으로써 통증성 자극에 대한 척수내 반응을 감소시킨다고 한다^{10,12)}. 이와 같은 마약제에 의한 진통 기전에는 noradrenergic nerve system이 관여되고¹³⁾ 이를 spinal α₂-adrenoceptor라고 칭한다¹⁴⁾. Noradrenaline agonist를 지주막하강에 주입하면 morphine투여와 비슷한 진통 효과가 나타나고 길항제에 의하여 진통 효과는 감소된다^{15,16)}. Opiate의 척추내 주 작용은 noradrenergic neuron에 의한 spinal α₂-adrenergic receptor를 활성화시키는 것이라하며 이 수용체는 유해성 자극에 대한 primary afferent neuron의 반응을 조절한다고 한다⁹⁾. 1989년 Murata등¹⁷⁾은 유해성 자극에 반응하는 신경에 α₂-agonist인 clonidine을 이용한 삼투요법을 이용하여 주입해 유해성 자극에 대한 이 신경섬유의 firing rate가 감소함을 관찰하였으며 그의 많은 연구에서 clonidine을 여러 동물의 지주막하강에 주입하여 진통 효과가 존재함을 증명하였고 인간에서도 압성 통증과 수술 후 급성 통증에 투여하여 훌륭한 진통 효과가 존재함을 보고하였다^{18~23)}.

Clonidine은 각기 다른 기전에 의하여 진통 효과, 심혈관계 작용, 진정 효과를 발현시키며²⁴⁾ 이는 약물의 주입 부위^{25,26)} 및 용량에 따라 달라진다고 한다^{27,28)}. 동물 및 인간에서 α₂-adrenergic agonist를 경

막외강 및 지주막하강에 주입한 경우 혈압과 맥박수를 감소시킨다^{25,28,29}. Clonidine을 전신적으로 투여할 경우 소량인 경우에는 뇌간에 작용하여 혈압을 하강시키는 것으로 추정되고 대량 투여시에는 직접 말초 혈관을 수축시킴으로써 혈압을 상승시킨다고 한다³⁰.

Solomon등³¹)은 쥐의 지주막하강에 clonidine을 소량 주입시에는 spinal α_2 -adrenergic mechanism에 의하여, 대량 투여시에는 말초 α_1 및 α_2 -adrenergic 수용체에 작용함으로써 혈압을 상승시킨다고 하였고 Eisenach등³²)은 양을 이용한 실험에서 300 μ g용량의 clonidine (7 μ g/kg)을 정맥, 요추 경막외강, 요추 지주막하강에 투여하였던 바 정맥 투여시 약물 주입 직후 즉각적인 혈압의 상승을 초래한 반면 지주막하강 투여시는 10분만에, 경막외강 투여시에는 2시간 후 혈압이 하강되었음을 보고하였다. Filos등²⁹)은 인간에서 6 μ g/kg 용량의 clonidine을 요추 지주막하강에 투여하였음에도 저혈압의 발현을 관찰하지 못하였다고 하였으며, 본 연구에서도 1군과 2군 외에도 450 μ g(6~7 μ g/kg)이 주입된 3군에서도 시간이 경과함에 따라 혈압이 감소하는 경향을 보였으나 임상적으로 처치가 필요할 정도의 저혈압의 발현은 관찰되지 않았으며 일반 병실로 이송된 후에도 저혈압은 관찰되지 않았다. 또한 Eisenach와 Tong³³)은 비슷한 체중의 양에게 clonidine 300 μ g(7 μ g/kg)을 경추, 흉추, 요추의 지주막하강에 주입하였던 바 흉추 지주막하강에 투여된 군에서 혈압의 하강이 가장 심하였다고 하였으며 이는 sympathetic preganglionic neuron 기시부의 주장소인 intermediolateral cell column의 차단에 의한다고 Kubo등³⁴)은 주장하였다.

본 연구에서 60분 동안의 관찰에도 의의있는 저혈압이 발생되지 않았음은 이 약제가 경막외강에 투여되었고 투여된 부위가 제 5번 요추부위이므로 교감신경계에 별다른 영향을 주지 않았음으로 사료되는 바이다.

Clonidine을 고혈압환자에게 경구 투여할 경우 sinoatrial 및 atrioventricular node의 기능 장애가 있는 환자에게서 심한 서맥을 초래할 수 있다고 한다³⁵. Eisenach등²⁸)은 clonidine을 주입후 2시간에 맥박수가 가장 감소되었고 이런 현상은 암환자나³⁶) 건강한 지원자에서도 비슷하였다고 보고하였으며²⁴) 경막외강

및 지주막하강에 주입된 clonidine은 뇌척수액의 흐름을 따라 뇌간에 작용하거나 전신흡수에 의한 central redistribution에 의해 발생된다고 하였으며 중추신경계에서는 α_2 -adrenoceptor의 활성화에 의해 sympathetic tone이 감소하며 미주신경을 통한 부교감신경 항진에 의한 반사성 서맥으로 알려져 있고 이러한 서맥은 주로 경구 투여시 자주 발생한다고 한다³⁷). 저자들의 경우 1군 및 2군에서는 유의한 맥박수의 감소는 관찰되지 않았고 3군에서는 30~60 분사이에 20% 정도의 맥박수 감소가 관찰되었다. 그러나 심전도상 부정맥은 관찰되지 않았으며 서맥에 대한 어떠한 처치가 필요하였던 예는 없었다. 이는 clonidine이 경구 투여가 아닌 경막외강으로 주입되었고 약제의 주입 장소가 제 5요추 부위이었기에 뇌척수액에 흡수되어 뇌간에 영향을 미치기에는 너무 미약했다고 사료되는 바이다.

진통 효과에 관한 α_2 -agonist의 척추내 작용기전은 spinal α_2 -adrenoceptor에 의해 조절된다고 알려져있다. 이는 척수 후각의 표층에 α_1 및 α_2 -adrenoceptor가 존재하며³⁸) α_2 antagonist로 처리한 경우 지주막하강에 투여된 clonidine의 진통 효과가 소실되며³¹) α_2 -antagonist를 정맥으로 투여한 경우 clonidine의 진통 효과에는 영향을 미치지 않는 것으로 설명되고 있다^{21,31}). Howe등³⁹)은 α_2 -adrenoceptor는 뇌간에서 기시하는 descending noradrenergic fiber의 postsynapse에 위치한다고 하였으며 이는 유해성 자극의 척추내 전달의 중요 억제부위라고 하였다.

Margalit등⁴⁰)은 locus ceruleus에 clonidine을 직접 주입하면 척수에 투여된 경우와 비슷한 진통 효과를 발현시킨다고 하여 clonidine의 작용부위에 관하여서는 척추부위인지 극상부위(supraspinal site)인지에는 여러 학설이 있으나 Castro와 Eisenach³²)는 clonidine의 고지방 수용성과 척수액 내에서의 빠른 흡수 및 소실등의 특성때문에 이 약물의 작용부위는 척추내라고 결론을 내렸다. Gordh²⁷) 및 Eisenach등²⁸)에 의하면 수술후 진통에 필요한 경막외 clonidine의 최소한 용량은 3 μ g/kg 이상이라고 하였고, 지주막하강에 투여할 경우 2 μ g/kg 만으로도 충분한 진통 효과를 얻을 수 있다고 하였으며²⁵) 그는 술후 진통에 필요한 척수액내의 clonidine의 농도는 76 ng/ml 라고 하였다³). 또한 제왕절개술 환자의 진통

에 400 μ g의 clonidine만으로 훌륭한 효과를 보았으며 가능하면 대량의 일회 주입 보다는 400 μ g을 주입하고 시간당 40 μ g을 지속적으로 주입하는 방법이 더 타당하다고 하였다⁴¹⁾. 경막의 clonidine의 진통 작용은 주입 후 약 13분부터 시작하여 최고의 진통 효과는 45분에 발휘되어 약 6시간 지속된다고 한다⁴²⁾. 이에 저자들은 60분간 관찰하였으며 그 후 충분한 진통을 위하여 morphine 3 mg을 경막외강에 주입한 후 병실로 이송하였으며 저혈압 및 서맥, 기타 morphine에 의한 부작용의 발생 유무를 관찰하였다. 저자들의 경우 통증의 감소율은 2군에서 60분에 77%, 3군에서 81%로 비교적 만족할만한 진통 효과를 관찰할 수 있었다.

기타 clonidine의 부작용으로 나타날 수 있는 진정 작용은 전신적 투여²⁴⁾, 경막외강^{26,28)} 및 지주막하강²⁵⁾에 투여하였을 어느 경우이나 발현될 수 있다고 한다. 이 작용은 일차적으로 locus ceruleus에 대한 작용이며 이는 약물이 혈관내로 흡수되어 뇌간에 작용하는 것이라 사료된다⁴³⁾.

Filos등⁴⁴⁾의 연구에 의하면 150 μ g, 300 μ g의 clonidine이 지주막하강에 투여되었던 예에서는 유의한 진정작용이 나타나지 않았으나 450 μ g이 투여되었던 군에서는 유의있는 진정작용이 발현되었다고 하였다. 국내에서도 박등⁴⁵⁾에 의하면 clonidine 2~2.5 μ g/kg 및 4.5~5 μ g/kg을 마취전 투약으로 사용하였을 경우 두 군사이에 진정 정도는 유사하였으나 후자의 경우 기관내 삽관시 심혈관계 변화가 더 심하였다고 하였으며 저자들의 경우 1시간동안 관찰한 바에 의하면 2군과 3군에서 30분이 경과함에 따라 진정효과가 심하여짐을 관찰할 수 있었으며 특히 3군에서는 30분부터 진정 효과 4에 해당되는 환자도 1예 관찰되었으나 그 환자에서도 혈압 및 맥박은 아무런 변화도 관찰되지 않았다.

마약제의 척추내 투여의 경우 관찰되는 호흡억제 현상은 clonidine의 경우에는 관찰되지 않는다고 한다⁴⁶⁾. 비록 환자가 심한 진정상태에 있어도 pulse oximeter로 관찰되는 SpO₂는 평균 97%를 유지하고 있었으며 비단 1예에서 60분에 SpO₂가 94%까지 감소되었으나 그 환자는 clonidine주입 전의 SpO₂가 96%이었기에 특별한 처치는 시행하지 않았다.

결론적으로, clonidine을 경막외강에 150 μ g이상 주

입된 군에서 유의한 혈압의 하강 및 맥박수의 감소를 보였으나 임상적으로 처치가 필요한 예가 없이 비교적 안정된 혈액학적 상태이었다.

진정효과는 450 μ g이 주입된 3군에서 비교적 심한 진정 작용을 관찰할 수 있었으나 경피적 동맥혈은 약물의 주입 전과 큰 변화를 보이지 않아 호흡에 미치는 영향은 미미하리라 사료된다. 진통 효과는 150 μ g이 주입된 2군의 경우 30분이 경과하면서 비교적 만족스러운 진통 효과를, 450 μ g의 경우에는 더욱 만족스러운 진통 효과를 관찰할 수 있었으나 대상 환자에게 완전한 안락감을 제공하지는 못하였기에 완벽한 진통 효과를 위하여서는 clonidine 단독 투여보다는 다른 약물과의 동반 투여가 권장된다고 사료하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Longnecker DE, Murphy FL. Dripps/Eckenhoff/ Vandam Introduction to Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992; 444-54.
- 2) Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology 1984; 61: 276-310.
- 3) Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. Anesthesiology 1993; 78: 277-87.
- 4) Sjostrom S, Hartvig D, Tamsen A. Patient controlled analgesia with extradural morphine or pethidine. Br J Anaesth 1988; 60: 358-66.
- 5) 이선숙, 백해정, 이준례, 한영진, 최훈. 상복부 수술 후 진통을 위한 경막외 약물 주입에 있어서 Clonidine 첨가 효과에 관한 연구. 대한마취과학회지 1991; 24: 648-54.
- 6) 이미경, 윤석민, 이일옥, 임상호, 김난숙, 최영석. 경막외 마취시 Clonidine과 Epinephrine 첨가에 따른 마취연장효과의 비교. 대한마취과학회지 1993; 26: 303-9.
- 7) Kuraishi Y, Harada Y, Takagi H. Noradrenaline regulation of pain transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoreceptors. Brain Res 1979; 174: 333-7.
- 8) Yaksh TL, Hammond DL, Tyce GM. Functional aspects of bulbospinal monoaminergic projections in modulating processing of somatosensory information. Federation Proc 1981; 40: 2786-94.
- 9) Tyce GM, Yaksh TL. Monoamine release from cat

- spinal cord by somatic stimuli: an intrinsic modulatory system. *J Physiol* 1981; 314: 513-29.
- 10) Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 845-58.
 - 11) Yaksh TL, Noueihed R. The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 433-62.
 - 12) Hammond DL, Yaksh TL. Antagonism of stimulation-produced antinociception by intrathecal administration of methysergide or phentolamine. *Brain Res* 1984; 298: 329-37.
 - 13) Camarata PJ, Yaksh TL. Characterization of the spinal adrenergic receptors mediating the spinal effects produced by microinjection of morphine into the periaqueductal gray. *Brain Res* 1985; 336: 133-42.
 - 14) Howe JR, Wang JY, Yaksh TL. Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 224: 552-8.
 - 15) Hylden JLK, Wilcox GL. Pharmacological characterization of substance P-induced nociception in mice: Modulation by opioid and noradrenergic agonists at the spinal level. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 398-404.
 - 16) Reddy SVR, Maderdrut JL, Yaksh TL. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 525-33.
 - 17) Murata K, Nakagawa I, Kumeta Y, Kitahata LM, Collins JG. Intrathecal clonidine suppresses noxiously evoked activity of spinal wide dynamic range neurons in cats. *Anesth Analg* 1989; 69: 185-91.
 - 18) Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC. Antinociceptive interactions between alpha-2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1989; 68: 194-200.
 - 19) Milne B, Cervenka FW, Jhamadas K, Sutak M. Intrathecal clonidine: Analgesia and effect on opiate withdrawal in the rat. *Anesthesiology* 1985; 62: 34-8.
 - 20) Yaksh TL, Reddy SVR. Studies in the primate on the analgetic effects associated with intrathecal actions of opiates, α -adrenergic agonists, and baclofen. *Anesthesiology* 1981; 54: 451-67.
 - 21) Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM. Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.
 - 22) Coombs DW, Saunders RL, LaChance D, Savage S, Ragnarsson TS, Jensen LE. Intrathecal morphine tolerance: Use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 358-63.
 - 23) Boico O, Bonnet F, Rostiang S, Loriferne JF, Quintin L, Ghignone M. Epidural clonidine produces postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1988; 69: A388.
 - 24) Kirno K, Lundin S, Elam M. Epidural clonidine depresses sympathetic nerve activity in humans by a supraspinal mechanism. *Anesthesiology* 1993; 78: 1021-7.
 - 25) Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 1992; 77: 267-74.
 - 26) Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990; 72: 423-7.
 - 27) Gordh T Jr. Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy: A double-blind placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 702-9.
 - 28) Eisenach JC, Lysak SZ, Viscomi CM. Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology* 1989; 73:640-6.
 - 29) Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne JF, Touboul C, Abhay K, Ghinghone M. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 465-9.
 - 30) Frisk-Holmberg M, Paalzow L, Wibell L. Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension: Demonstration of a therapeutic window in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 309-13.
 - 31) Solomon SE, Brody MJ, Gebhart GF. Pharmacological characterization of alpha adrenoreceptors involved in the antinociceptive and cardiovascular effects of intrathecally administered clonidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251:27-38.
 - 32) Castro MI, Eisenach JC. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal, and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989; 71: 418-25.
 - 33) Eisenach JC, Tong C. Site of hemodynamic effects of intrathecal α_2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 1991; 74: 766-71.
 - 34) Kubo T, Nagura J, Misu Y. Pharmacological characterization of spinal alpha adrenoreceptors related to blood pressure control in rats. *J Pharmacol Exp Ther*

- 1987; 240: 298-302.
- 35) Byrd BF III, Collins HW, Prim RK. Risk factors for severe bradycardia during oral clonidine therapy for hypotension. *Ann Intern Med* 1988; 148: 729-33.
- 36) Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase I. *Anesthesiology* 1989; 71: 647-52.
- 37) Michael AW, Jan IM. Clinical experience with rate-controlled delivery of antihypertensive therapy by a transdermal system. *American Heart Journal* 1984; 108: 234.
- 38) Brandt SA, Livingston A. Receptor changes in the spinal cord of sheep associated with exposure to chronic pain. *Pain* 1990; 42: 323-9.
- 39) Howe JR, Yaksh TL, Tyce GM. Intrathecal 6-hydroxydopamine or cervical spinal hemisection reduces norepinephrine content, but not the density of α_2 -adrenoceptors, in the cat lumbar spinal enlargement. *Neuroscience* 1987; 21: 377-84.
- 40) Margalit D, Segal M. A pharmacologic study of analgesia produced by stimulation of the nucleus locus coeruleus. *Psychopharmacology* 1979; 62: 169-83.
- 41) Huntoon M, Eisenach JC, Boese P. Epidural clonidine after cesarean section: appropriate dose and effect of prior local anesthetic. *Anesthesiology* 1992; 76: 187-93.
- 42) Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in post-operative patients. *Anesthesiology* 1991; 75: 420-5.
- 43) Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine is mediated in the locus ceruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 948-52.
- 44) Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V. Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. *Anesthesiology* 1994; 81: 591-601.
- 45) 박병순, 정종철, 김정호, 강훈수, 박태인. 용량에 따른 Clonidine 경구투여가 심혈관계 및 진정 정도에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1271-80.
- 46) Sperry RJ, Bailey PL, Pace NL, Eldredge S, Johnson K. Clonidine does not depress the ventilatory response to CO₂ in man. *Anesth Analg* 1990; 70: S383.