

## 프로포폴 이외의 진정내시경 무엇이 있나?

충북의대 한정호

내시경실에서 사용하는 약제는 크게 전처치에 사용되는 약물과 의식하 진정내시경시에 사용하는 약물로 구분된다. 내시경 검사의 전처치에 사용되는 약물은 나라마다, 기관마다, 그리고 내시경 의사에 따라 각기 다른 방법을 사용하고 있으나 보편적으로 사용되는 약물을 보면 기포 제거제, 국소마취제, 진경제, 대장정결제 등이 사용되고 있다. 또한 최근에는 “수면내시경” 이라고 알려져 있는 “의식하 진정내시경(Conscious sedation)”을 많이 시행하면서 진정작용을 유발하는 약제도 마취과 의사가 아닌 소화기내과 의사 및 내시경실 간호사도 흔히 접하게 되었다. 의식하 진정내시경이 적절히 시행되기 위해서는 내시경을 시행하는 의사, 그리고 함께 내시경 시술에 관여하는 간호사 등의 의료진이 진정작용을 유발하는 약제에 대해 잘 알아야 하며, 또한 예기치 않게 깊은 진정상태에 빠진 환자들에게 적절한 처치를 시행할 수 있어야 한다. 이에 잘알려지고 사용되는 미다졸람과 프로포폴 및 이외의 약제에 대하여 알아보하고자 한다.

### 마약성 진통제(meperidine, fentanyl)

단독으로 사용되기 보다는 미다졸람과 병용 투여되거나 combination propofol에서 사용되는 경우가 많다. 마약성 진통제의 경우 부작용으로 호흡 억제자가 가장 많은데, 메페리딘의 경우 심혈관계 이상을 초래하는 반면 펜타닐

은 심혈관계 부작용이 매우 적은 것으로 알려져 있다. 메페리딘은 투여 3~6분 내 효과가 나타나며 1~3시간 동안 지속된다. 25~50 mg을 1~2분에 걸쳐 정맥 주사하고 매 2~5분에 25 mg씩 추가 용량을 투여한다. 신기능 감소 시 감량해야 한다. 메페리딘은 monoamine oxidase inhibitor (MAOI)와 병용 시 상호작용으로 중대한 합병증이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다.

펜타닐은 MAOI와 병용해도 심각한 상호작용이 적고 심혈관계 부작용이 적다. 50~100 µg을 정맥주사 하고 적절한 진정이 될 때까지 매 2~5분마다 25 µg씩 투여한다. 60세 이상에서는 50% 이상의 용량을 감량해야 한다. 하지만 아직 한국 식약처 허가사항에서는 내시경실에서 사용이 허가되어 있지 않으므로 주의가 필요하다.

### Etomidate (lispro<sup>®</sup>)

현재 식약처의 허가사항을 보면, 효능/효과를 전심 마취 유도용으로 하고 있다. 용법 용량은 성인 0.15~0.3 mg/kg, 15세 이하 및 고령자에서 0.15~0.2 mg/kg으로 감량하도록 권고하고 있다. onset은 20~30초로 빠르게 나타나며, duration 도 3~5분으로 짧다. 현 식약처 고시에서는 ‘심혈관계질환’, 반응성 기도질환(천식, 만성 기관지염 등), 두 개강내압 상승이 있는 경우 ‘의 환자에게

전신마취유도 목적으로 투여시 요양급역을 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담하도록 하고 있다.

약물은 75%가량이 단백결합하며, 빠르게 간에서 대사되고, 투여량의 75%가 뇨로 배설된다. 장점은 심혈관계 안정성과, 호흡안정성, histamine 분비가 적으며, 중독성이 없다. 단점은 투여시 혈관통, 근경련, adrenocorticosteroid inhibition이 있다.

최근 최순실 국정 농단 사건으로 에토미데이트는 더욱 유명해졌다. 청와대에서 구입하였기 때문이며, 제2의 우유 주사로 불리며 마약류로 취급하는 것을 검토 중인 것으로 알려졌다. 더구나 내시경실 사용에 대한 식약처 허가가 없으므로 사용에 법적 문제가 따를 수 있다. 이를 해결학 위하여 학회에서는 노력을 했지만, 현재로서는 해결이 쉽지 않은 상황이다.

## Dexmedetomidine (Precedex<sup>®</sup>)

Dexmedetomidine (Precedex<sup>®</sup>) Dexmedetomidine은 중추신경계의 α2 수용체 작용제로서 진정 효과와 진통 효과가 있는 약제이다. 다른 진정제와는 달리 유의한 호흡억제가 없고, 약제 지속 주입 중에도 비교적 쉽게 환자의 각성을 유도할 수 있으며, 기억상실(amnesia) 부작용이 없다는 점에서 dexmedetomidine이 다른 진정 진통제와 구분되는 유용한 약제로 알려져 있다. 따라서, 기관삽관이나 인공호흡기를 적용하지 않고 환자를 진정시키고자 할 경우나, 진정 상태에서도 자주 신경학적진찰을 시행해야 할 경우 특히 유용한 약제이다. 하지만, 저자들은 인공호흡기를 적용하는 환자에서 dexmedetomidine 투여 후 자발호흡 유발(trigger)이 사라지는 정도의 호흡억제 또는 뇌졸중 환자에서 마비 등 기존 신경계장애가 일

발 신 : 비. 브라운코리아 대표이사

일 자 : 2017.02.02

제 목 : 에토미데이트 리프로 주의 적응증 및 보험확대 관련 내용 전달의 건

1. 귀 사의 무궁한 번영을 기원합니다.
2. 폐사의 에토미데이트가 일시 적응증 및 보험확대 대해서 다음과 같이 전달 드립니다.

- 다 음 -

폐사가 생산, 공급하고 있는 에토미데이트 리프로 주에 대한 적응증 및 보험확대에 대해 전달 드립니다.

< 제 품 정 보 >

가. 제품명 : 에토미데이트-리프로

나. 용기의 규격 및 제형 : 10ml 앰플

다. 보험코드 : 667400510

라. 적응증

에토미데이트 리프로 주는 심혈관계와 호흡기계에 대한 억제작용이 매우 미약하여 일반환자는 물론, 심혈관계 질환 및 만성폐쇄성 호흡기 질환환자의 마취유도에 적합하여 강력한 항경련작용, 뇌압감소작용, 뇌대사 억제작용등의 뇌보호 작용으로 인해 두개강 내압이 상승된 환자에게도 유용하고 매우 안전하며, 히스타민 유도작용도 거의 없는 약제입니다. 주로 응급실내에서 기관지내삽관법 시행시 사용하여, 환자의 전신마취를 유도하여 응급처치시 주로 사용되고 있는 제품입니다.

리. 에토미데이트 관련 현재 내시경관련 보험지정의 사용범위 확대가 진행될 경우

- 1) 사용범위확대로 인한 사전 약가 인하 우려
- 2) 매출 증가로 인한 사용량 약가 변동으로 인한 2 차적인 약가 인하 우려
- 3) 사용량 증가로 인하여 프로포폴 과 같이 항정신성의약품으로 지정될 우려 있음으로, 진행에 어려움이 있을 것으로 예상됩니다.

3. 에토미데이트 리프로 주는 위와 같은 적응증에 적합한 약품임을 참고 부탁드립니다.

Fig. 1. 에토미데이트 리프로 주의 적응증 확대에 대한 회사의 입장

시적으로 악화되는 정도의 부작용을 경험하였다. 또한 미다졸람에 비해 섬망을 덜 유발하므로, 섬망이 있거나 발생위험이 높은 환자에서 유용하게 사용될 수 있다. 이 약물의 반감기는 약 2시간으로 짧지만, 간부전 환자에서는 연장될 수 있다. 초기 주입 시 일시적으로 혈압이 감소하거나 오히려 상승하는 경우가 있다. 이 때문에 부하 용량 없이 곧바로 유지용량을 처방하기도 한다. 부작용으로 서맥이나 저혈압이 흔하기 때문에 서맥, 부정맥, 심부전, 저혈량, 저혈압 환자에게 투여할 때는 주의가 필요하다. 반면, 이러한 약리작용은 발작적인 고혈압, 빈맥, 빠른호흡, 발한, 발열, 근긴장이상(dystonic posturing)을 특징으로 하는 발작고감활성증(autonomic storming, paroxysmal sympathetic hyperactivity) 환자에서 고혈압, 빈맥, 초조 증상을 조절함에 있어서 효과적이다. Dexmedetomidine은 기관 삽관을 하지 않은 중환자에서도 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 발관(extubation)에 따른 환자의 불편감을 줄이고 발관 이후 진정 진통이 필요한 경우에도 유지할 수 있다. 아울러, TTM 시에 오히려 감소시키는 효과도 있다.

## 길항제

### 1. Flumazenil:

플루마제닐(1, 4-imidazolbenzodiazepine)은 구조적으로 미다졸람과 연관있으며 벤조디아제핀의 특정 길항제이다. 플루마제닐은 GABA-A 수용 복합체에 벤조디아제핀과 경쟁적으로 작용하여 진정작용, 정신운동 이상, 기억력 감퇴, 호흡 저하 효과를 반전시키나 호흡저하 보다는 벤조디아제핀에 의한 진정작용과 건망증을 반전시키는 효과가 더 크다.

플루마제닐은 수용성이며 지속적 혹은 한번에 정주할 수 있으며 정맥주사후 플루마제닐의 반감기는 약 0.7~1.3 시간이다. 미다졸람의 효능이 80분 이상 지속되기 때문에 플루마제닐을 투여한다하더라도 다시 진정작용이 나타날 수도 있으며 또한 플루마제닐은 벤조디아제핀과 오

피오이드를 병용한 환자에서 나타나는 호흡 저하를 반전시키며 미다졸람에 의한 호흡 저하는 플루마제닐을 IV로 주사한 후 약 120초 후에 다시 돌아온다.

0.1~0.3 mg의 플루마제닐의 정주 양을 증가시키면 벤조디아제핀 과용량에 의한 증상을 치료할 수 있고 추가로 0.3~0.5mg/h의 양을 주입하면 환자가 다시 혼수상태로 빠지는 것을 방지할 수 있다. 플루마제닐은 혈액역동학적/호흡기적 경계에서 어떠한 저하효과를 가져 온다면 적은 양을 써야하며, chloral hydrate, 카바마제핀, 고용량 삼환성 항우울제, 만성적인 벤조디아제핀을 사용하는 환자에서 플루마제닐을 쓸 때는 각별한 주의가 필요한데 그 약물이 발작이나 금단증상을 유발할 수도 있기 때문이다.

### 2. Naloxone

نال록손은 마약성 진통제의 길항제로 정맥 주입 후 1~2분이 지나면 효과가 나타나고 반감기가 30~45분 정도이다. 기대 효과가 나타날 때까지 매 2~3분마다 0.2~0.4 mg (0.5~1.0 µg/kg)을 추가하고 필요한 경우 20~30분 후 보충할 수 있다. 꽤 많은 용량을 투여해도 특별한 부작용이 없으나 마약성 진통제 장기 사용자나 마약 중독자의 경우 급성 금단증상을 유발할 가능성이 있다. 작용 시간이 긴 마약성 진통제를 사용한 경우는 2시간까지도 관찰하고 추가 용량을 주어야 할 경우가 있다.

### 3. 기타:

Ketamine은 진통과 진정 효과를 모두 가지고 정맥주사 시 1분 안에 빠르게 작용하고 10~15분의 짧은 유지시간을 가진다. 기도와 심혈관계를 억제시키지 않는 장점이 있고 소아환자에서 주로 사용된다. 성인에서도 사용이 가능하지만, 악몽, 기억하고 싶지 않은 기억이 떠오르는 부작용과 오심이 심하여, 진정내시경 후의 만족도가 크게 떨어지는 단점으로 기피된다. 하지만, 심혈관계 부작용이 다른 약제에 비하여 적으므로, 고령이나 심혈관계 질환이 있는 환자에게는 적극 사용이 고려되어야 한다.

## 새로운 약물과 진정 방법

의식하 진정 내시경검사에 이상적인 약제는 진정, 진통, 및 기억상실 효과를 가지면서 약효가 빠르게 나타나고 지속시간이 짧으면서 의식회복이 빠른 특성이 있어야 한다. 그리고, 중등도 진정에서 약동학적 반응을 예측할 수 있고 순환기 또는 호흡기계 부작용을 최소화하고 길항제가 있어야 한다. 또한, 내시경 의사나 간호사가 투여할 수 있고 진정방법은 비용 효과적이어야 한다. 의식하 진정을 향상시키기 위하여 신약 개발과 기존 약제의 재평가, 그리고 새로운 투약 방법이 연구되고 있다.

### 1. Fospropofol disodium:

Propofol의 수용성 전구물질인 fospropofol disodium (Lusedra™, Eisai Co, Inc., NJ, USA)은 미국에서 마취과 의사만 사용하는 약제로 승인되었으나, 현재 내시경검사에서 임상 연구가 진행되고 있다.<sup>51,52</sup> 정맥주사 후 fospropofol은 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase)에 의해 대사되어 propofol이 생성된다. 대장내시경 환자에서 다양한 농도의 fospropofol (2, 5, 6.5 또는 8 mg/kg)과 midazolam (0.02 mg/kg)을 비교한 연구에서 fospropofol 용량이 증가하면서 진정 성공률이 증가하여, fospropofol 6.5, 8 mg/kg은 2 mg/kg 보다 우월한 진정 효과를 보였다. Fospropofol 6.5 mg/kg을 투여한 환자에서 중등도 진정 성공률이 높았으며 진정 정도와 관련하여 의사와 환자 만족도가 높았다.

### 2. Remimazolam:

2016년 미국소화기학회 학술대회에서 3상 임상시험이 공계되었다. 독일 제약사인 파이온(Paion)은 '마취과 의사의 참여 없이 사용이 가능하도록 미국FDA에 상인 신청 예정' 이라며 2017년 미국 론칭 예정이라고 밝혔다. 761명의 환자를 대상으로 한 연구에서 반감기가 4.3시간인 미다졸람에 비하여 45분으로 짧으며, 응급 이상반응은 미다졸람 투약군에 비하여 위험도가 19% 낮았으며,

시술성공률도 91%로 미다졸람의 25%에 비하여 높았다. 단 모든 환자에게 fentanyl을 사용한 것이 국내의 실정과 다른 점이다. 앞으로 주의 깊게 지켜봐야 할 약물로 보인다.

### 3. Patient-controlled sedation:

Patient-controlled sedation (PCS)은 환자가 직접 약물 투여 시기를 조절하는 것으로 장벽의 신전이나 팽창으로 통증이 발생할 수 있는 대장내시경 검사에 적합할 것으로 보인다. 대부분 PCS에서는 propofol 단독 또는 propofol과 아편유사제를 병합하여 사용하며 스위치를 누르면 정해진 용량을 투여하는 특수 펌프를 사용한다. 8 PCS을 이용한 내시경에서 환자들은 시술 관련 만족도가 높았으며 일부에서는 벤조디아제핀과 아편유사제를 이용한 진정보다 만족도가 좋았다. 그리고, PCS에서는 투여하는 약물 총량이 감소하므로 회복이 더 빠른 장점이 있다. 그러나, 기기에 대한 교육과 참여가 필요하므로 나이 어린 환자, 여성, 검사 전 불안이 증가된 환자에서는 사용이 어렵다. Computer-assisted personalized sedation: Computer-assisted personalized sedation (CAPS)은 정해진 propofol 농도를 유지하기 위하여 컴퓨터 보조 투약 장치를 이용하는 것으로 Sedasys System (Ethicon Endo-surgery, OH, USA)이 최초로 개발되었다. 이 기기는 propofol 주입 장치에 환자 모니터링과 자동화된 반응 감시를 추가한 것으로 과진정으로 인한 저산소증, 저호흡과 같은 생리학적 지표의 변화가 나타나거나 청각/촉각 반응이 소실되면 약물 투여를 줄이거나 중단하도록 프로그램 되어 있다. 임상 연구에서 일반적인 상부위장관 내시경 및 대장내시경 환자에서 과진정을 예방하면서 효과적인 진정을 제공하였다