



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의과학박사 학위논문

Dexmedetomidine을 이용한
자가진정 시 심박수 감소와 관련된
Ke0의 계산과 분석

2023 년 8월

서울대학교 대학원

치의과학과 치과마취과학 전공

이 민 재

Dexmedetomidine을 이용한
자가진정 시 심박수 감소와 관련된
Ke0의 계산과 분석

지도 교수 서 광 석

이 논문을 치의과학박사 학위논문으로 제출함
2023년 5 월

서울대학교 대학원
치의과학과 치과마취과학 전공
이 민 재

이민재의 치의과학박사 학위논문을 인준함
2023 년 7 월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

초 록

1. 배경 및 목적

덱스메데토미딘(Dexmedetomidine)은 α_2 -아드레날린 수용체 작용제로, 각종 진정제와 달리 호흡억제가 거의 없는 특징을 가지고 있다. 이 약물은 진정, 항불안, 통증 완화 등의 작용을 가진다. 또한 자연수면과 비슷한 상태의 의식을 유도하면서도 환자를 쉽게 깨울 수 있도록 한다. 이런 특성으로 인해 덱스메데토미딘은 여러가지 임상적으로 활용될 수 있다. 수술 전의 진정제로 사용될 수 있으며, 주사마취, 수면 유도, 통증 완화 등에도 사용된다. 하지만 덱스메데토미딘은 환자의 심박수를 감소시키는 경향이 있고, 서맥(bradycardia)을 유발할 수 있으며, 특히 투여량, 환자의 기저 심박수, 수술 시간 등 여러 요인에 따라 그 위험성이 증가할 수 있다. 본 연구에서 덱스메데토미딘을 이용한 자가진정조절법을 시행하였을 때, 그 덱스메데토미딘의 혈중 농도를 기존에 알려진 약동학적 식으로 계산한 후, 그 투여에 의해 나타난 심박수 감소와 관련된 효과처평형속도상수(Ke_0)를 계산하고자 한다. 덱스메데토미딘의 자가진정조절법 시 용량에 따른 심박수 감소를 계산된 Ke_0 에 기반하여 그 효과를 평가하고, 용량에 따라 그 정도가 어떻게 다르게 나타나는 지 알아보하고자 한다. 또한, 계산된 Ke_0 에 기반하여 투여 시점의 심박수 수치, 투여 시점의 효과처 농도에 따라 심박수 감소가 어떻게 다르게 나타나는 지 알아보하고자 한다. 이러한 연구는

진정법(sedation)에 의한 활력 징후 변화와 텍스메데토미딘 사용 시 서맥을 위험을 줄이기 위한 용량 조절 전략을 수립하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

2. 방법

본 연구는 서울대학교치과병원에서 치과치료의 자가진정법 개발을 위해 동 기간의 임상연구 정보 서비스에 등록된 연구(KCT0004359)의 자료를 기반으로 수행되었다. 건강한 20 세 이상의 성인 지원자 30 명을 대상으로 연구를 수행하였고, 취득된 자료를 분석하였다. 이 연구에서 텍스메데토미딘 약제의 용량 및 잠금 시간을 다르게 하여 총 3 개의 군을 구성하고 자가진정법을 시행하였다. 첫 번째 군은 일회투여용량이 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 잠금 시간이 1 분인 저용량군, 두 번째 군은 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 3 분인 고용량군, 세 번째 군은 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에 1 분인 중간용량군으로 나누었다. 각 피험자별 혈중 농도를 Hannivoort 등의 연구를 이용하여 시간에 따라 산출하였다. 약물 투여 후 심박수 수치가 가장 감소한 지점(T_{peak})까지 걸린 시간을 계산하여, 심박수와 관련된 효과처평형속도상수($Ke0$) 값을 계산하였다. 산출된 효과처 농도를 기반으로 하여 일회투여용량(bolus dose), 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도에 따른 심박수 감소에 영향을 분석하였다. 또, 효과처 농도와 심박수 감소와의 관계를 회귀분석을 시행하여 알아보았다.

3. 결과

전체 환자군에서 심박수 수치가 가장 감소한 지점 (T_{peak})까지 걸린 시간은 56.3 ± 13.93 초였다. 심박수 감소에 대한 Ke_0 값은 0.47 ± 0.19 이었다. 고용량군, 중간용량군, 저용량군의 Ke_0 값은 각각 0.38 ± 0.17 , 0.49 ± 0.12 , 0.49 ± 0.24 이었다($p=0.001$). 투여 용량에 따른 심박수 감소의 경우, 고용량군은 11.25 ± 6.02 회/분, 중간용량군은 7.39 ± 5.11 회/분, 저용량군은 5.59 ± 3.80 회/분로 나타났다($p<0.001$).

Ke_0 를 이용하여 효과처 농도를 계산한 결과, 투여 시점의 효과처 농도가 낮을 수록 심박수 감소량이 더 컸다($p<0.01$). 투여 시점의 심박수가 빠른 경우 심박수 감소량이 더 컸다($p<0.001$).

효과처 농도에 따른 심박수 수치 변화에 대한 회귀 분석 결과, 일회투여용량과 관계없이 효과처 농도와 심박수와는 선형적인 감소를 보였으며, 그 회귀계수는 -7.42 ± 3.74 (회/분)/(ng/ml)였다.

4. 결론

텍스메테토미딘 진정 시 심박수 감소에 대한 Ke_0 값은 0.47 ± 0.19 이었다. 또한 투여 용량이 높을수록, 투여 시점의 심박수 수치가 높을수록, 투여 시점의 효과처 농도가 낮을 수록 심박수 감소량이 높았다.

주요어: 자가진정, 텍스메테토미딘, 치과진정마취, 효과처평형속도상수 (Ke_0)

학 번: 2020-36372

목 차

| | |
|---|----|
| 제 1 장 서 론..... | 1 |
| 제 1 절 연구의 배경..... | 1 |
| 1. 텍스메데토미딘 | 1 |
| 2. 효과처평형속도상수(Ke0)..... | 10 |
| 3. 텍스메데토미딘의 Ke0에 관한연구..... | 16 |
| 4. 심박수 감소와 관련된 효과처평형속도상수(Ke0)의 의미..... | 18 |
| 5. 자가조절진정..... | 19 |
| 제 2 절 연구의 목적..... | 22 |
| 제 2 장 재료와 방법..... | 23 |
| 제 1 절 연구 대상 및 재료..... | 23 |
| 제 2 절 연구 방법..... | 27 |
| 1. 혈중농도의 계산..... | 27 |
| 2. 심박수 변화에 따른 효과처평형속도상수(Ke0)의 계산..... | 28 |
| 3. 통계분석..... | 31 |
| 4. 환자 별 심박수 수치와 효과처 농도 사이의 관계 분석..... | 31 |
| 제 3 장 연구 결과..... | 32 |
| 제 1 절 일회주입용량별 자가진정조절법 시행 결과..... | 32 |
| 제 2 절 혈중농도 계산과 심박수 감소와 관련된 Ke0계산..... | 35 |
| 1. 심박수의 변화에 관련된 혈중농도와 Ke0계산..... | 35 |
| 2. 투여 시점 별 심박수와 혈중 농도 사이의 관계..... | 37 |
| 3. 투여 시점 별 심박수와 효과처 농도 사이의 관계..... | 39 |
| 제 3 절 일회주입농도 별 심박수 감소 비교..... | 40 |
| 1. 세 집단의 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도에 대한 분석..... | 40 |

| | |
|---|----|
| 2. 일회투여용량, 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도에 따른 심박수 감소 비교..... | 41 |
| 제 4 절 효과처 농도와 심박수와의 회귀분석..... | 45 |
| 1. 환자 별 심박수 수치와 효과처 농도 사이의 회귀 분석..... | 45 |
| 제 4 장 고 찰..... | 47 |
| 제 5 장 결 론..... | 54 |
| 참고 문헌..... | 55 |
| ABSTRACT..... | 60 |

표 목차

| | |
|---|----|
| [Table 1] Group description..... | 24 |
| [Table 2] Dexmedetomidine model parameters | 27 |
| [Table 3] Demographic data of each group..... | 33 |
| [Table 4] Comparison of total number of bolus infusion doses and time | 34 |
| [Table 5] Changes of K_{e0} , time to peak decreased heart rate after bolus injection, and decrement of heart rate response to the different bolus groups | 37 |
| [Table 6] Changes of heart rate at bolus injection and effect-site concentration at bolus injection response to the different bolus groups..... | 40 |
| [Table 7] Effect of bolus size and HR start group on decrement of heart rate..... | 44 |
| [Table 8] Slope coefficients response to bolus dose groups..... | 46 |

그림 목차

| | |
|--|----|
| [Figure 1] Effect compartment (compartment 4 in upper panel or e in lower panel) linked to central compartment (compartment 1) by first-order kinetics. | 13 |
| [Figure 2] The solid line represents the plasma concentration after a bolus of a hypothetical drug. | 15 |
| [Figure 3] Flow chart for heart rate (HR) measurement..... | 26 |
| [Figure 4] Heart rate (HR), Bispectral index (BIS) and concentration in blood (C_p) during bolus injection. | 36 |
| [Figure 5] Heart rate responses to the change of concentration in blood (C_p). | 38 |
| [Figure 6] Heart rate responses to the levels of effect-site concentration at initial heart rate bolus injection..... | 39 |
| [Figure 7] Decreased heart rate response to different bolus dose groups..... | 41 |
| [Figure 8] Decreased heart rate response to different initial heart rate at the start of injection. | 42 |
| [Figure 9] Decreased heart rate response to the different effect-site concentration at bolus injection levels and bolus dose groups..... | 43 |

[Figure 10] Linear regression analysis for the heart rate responses
to the levels of effect–site concentration at initial heart rate
bolus injection. 45

제 1 장 서 론

제 1 절 연구의 배경

1. 텍스메테토미딘

1.1 임상적 특징

텍스메테토미딘은 환자의 의식하 진정, 기도 삽관 및 기계적 환기 요법 중인 환자의 진정을 적응증으로 1999 년 미국식품의약국(Food and Drug Administration; FDA) 승인을 받았고 한국에서는 2010 년 식품의약품안전처로부터 허가를 받았다. 텍스메테토미딘은 강력하고 선택적인 알파 2-아드레날린 수용체 작용제($\alpha 2$ adrenergic receptor agonist)로, 진정, 진통, 불안 완화, 교감 신경 안정의 특징을 가지고 있다. $\alpha 2$: $\alpha 1$ 비율이 1620:1 로 $\alpha 2$ -수용체에 선택성이 높다[1]. 이는 감마아미노뷰티르산(gamma-aminobutyric acid; GABA)에 주로 작용하는 기존의 진정제인 벤조디아제핀(Benzodiazepine), 프로포폴(Propofol) 등 과는 다른 작용기전을 가지고 있다.

텍스메테토미딘은 일반적으로 사용되는 진정제에 비해 많은 장점이 있다. 대부분의 진정제들은 진정(sedation)부터 마취(anesthesia)까지 진행되는 동안 호흡 곤란을 유발시켜 문제가 되지만 텍스메테토미딘은 호흡 곤란을 거의 유발하지 않는다[2]. 즉, 진정작용은 충분하고 호흡 곤란이 유발되지 않으므로 임상적으로

유용하다. 텍스메테토미딘은 시냅스 전 및 시냅스 후 중추의 α_2 -수용체를 활성화하여 최면 작용을 발휘하여 자연 수면과 유사한 무의식 상태를 유도하며, 환자가 쉽게 깨어나고 협조적인 상태를 유지하는 독특한 측면을 가지고 있다[3]. 텍스메테토미딘은 다른 진정제보다 섬망을 덜 일으키거나 섬망을 예방할 수도 있다. 텍스메테토미딘의 진통 효과는 강하지 않지만 유용한 진통 보조제로 투여할 수 있다. 마취 보조제로서 텍스메테토미딘은 아편 유사제, 흡입 마취제 및 정맥 마취제의 필요성을 감소시킨다[4]. 텍스메테토미딘의 교감신경 흥분 효과는 수술 전후 기간 동안 안정적인 혈류 역학을 제공할 수 있다.

텍스메테토미딘은 양극성의 혈역학적인 효과를 보인다[5]. 일시 고혈압, 서맥 및 저혈압을 포함한 혈역학적 효과는 약물의 말초 혈관 수축 및 교감 용해 특성으로 인해 발생한다. 평활근에서는 α_2 -수용체가 활성화되어 혈관을 수축시켜 혈압을 높이는 반면, 중추신경계에서는 교감신경 활동이 감소되어 혈압과 맥박이 감소한다. 텍스메테토미딘은 일시적으로 혈압을 높이지만 일정 시간이 지나면 용량에 비례해 혈압과 심박수가 감소한다[6].

텍스메테토미딘은 용량 의존적인 진정 효과를 나타낸다. 충분히 많은 용량을 투여하면 텍스메테토미딘은 깊은 진정 또는 전신 마취를 유발한다. 그러나 텍스메테토미딘의 심혈관 효과로 인해 특히 건강이 좋지 않은 환자에게는 이러한 적용이 제한될 수 있다[7]. 용량과

관련된 진정 효과에도 불구하고 텍스메데토미딘 투여로 기억력과 인지 기능이 심각하게 손상되지는 않는다[8].

텍스메데토미딘은 중환자에게 적절한 진정 효과를 제공할 수 있다. 초기 임상 시험에서 텍스메데토미딘은 프로포폴과 비슷한 수준의 진정 효과를 보였으며, 발관까지의 평균 시간도 비슷했다[9, 10]. 프로포폴 그룹과 비교했을 때 평균 심박수는 대부분 낮았지만 분당 60 회 이상이었으며, 오피오이드 요구량은 텍스메데토미딘 그룹에서 유의하게 낮았다[9, 10]. 흥미롭게도 이 약제는 기계적 인공호흡을 중단하기 전에 중단할 필요가 없다. 최근 연구에 따르면 텍스메데토미딘은 기계적 인공호흡 지속 시간을 감소시키는 것으로 나타났다[11]. 텍스메데토미딘을 사용하면 발관 중과 발관 후에도 지속적인 진정 효과를 유지할 수 있다. 텍스메데토미딘은 또한 수술 후 환자의 떨림을 감소시킨다[6].

1.2 작용 기전

α_2 수용체는 중추신경계와 말초신경계를 포함한 신경계, 심혈관계, 간, 췌장 등에 다양하게 분포하고 있으며 A, B, C 세 가지 아형을 갖고 있다. α_2 수용체 작용제는 마취보조제, 진통제로도 사용되지만 시냅스 전(presynaptic) α_2 -수용체를 경유한 음성피드백(negative feedback) 작용을 통하여 노르에피네프린(norepinephrine)의 분비를 감소시키고 교감신경차단작용과 진정작용을 발생시킨다는 것이 중요한 특징이다. α_2A -수용체는 음성피드백 작용을 통한 교감신경차단작용,

$\alpha 2B$ -수용체는 태반 혈관생성, $\alpha 2C$ -수용체는 도파민 관련 신경 전달에 주로 관여한다. 즉, $\alpha 2$ -수용체 작용제는 노르에피네프린의 분비를 감소시켜서 교감신경차단 및 진정작용을 나타내고 뇌간 연수(*medulla oblongata*)의 $\alpha 2$ -수용체에 결합하거나 척수 배측각(*dorsal horn*)에 작용하여 동원률(*firing rate*)을 억제하고 P물질(*substance P*)의 분비를 감소시킴으로써 마취작용을 나타낸다. 멜라닌 색소로 인해 푸른색을 띠고 있으며, 중뇌와 뇌연수 내측의 뇌교(*pons*)에 위치한 청반(*locus ceruleus*)은 노르아드레날린 수용체(*noradrenergic receptor*)가 가장 많이 집결된 곳으로 노르에피네프린의 생합성에 가장 중요한 역할을 하며 각성(*wakefulness, arousal*)의 조절과 밀접한 연관이 있다. 그 밖에도 수면, 진정, 최면, 마약성 진통제와 관련한 금단증상 등에 관여한다. 텍스메테토미딘은 청반에 작용하여 노르에피네프린의 분비를 감소시키고 복외측시각교차전핵(*ventrolateral preoptic nucleus; VLPO*)에서 GABA와 갈라닌(*galanin*)의 분비를 증가시켜 진정작용을 나타내는데 이러한 작용기전에 의해 환자는 진정상태에 있다가도 쉽게 각성상태로 전환될 수 있게 된다.

텍스메테토미딘의 수면 효과는 청반에서 노르아드레날린성 뉴런의 과분극에 의해 매개된다. $\alpha 2$ -아드레날린 수용체가 활성화되면 아데닐산 고리화효소(*adenylyl cyclase*)를 억제한다. 이 후자의 효소는 많은 이화 작용 세포 과정에서 작용하는 중요한 두 번째 메신저 분자인 고리일인산아데노신(*cyclic adenosine*

monophosphate; cAMP)의 형성을 촉매 한다. 텍스메테토미딘은 세포 내 cAMP의 양을 감소시킴으로써 이화 작용(catabolic) 경로보다 동화 작용(anabolic) 경로를 선호한다. 동시에, 칼슘에 의해 활성화된 칼륨 채널을 통한 칼륨의 유출과 신경 말단의 칼슘 채널로의 칼슘 유입이 억제된다[12]. cAMP와 세포 내 칼슘 수치가 모두 신경세포 흥분성과 신경전달물질 방출에 큰 영향을 미치기 때문에, 이러한 경로를 조절하는 텍스메테토미딘의 작용은 진정, 진통 및 신경 보호 효과에 기여하는 것으로 보인다[13].

칼슘 이온 채널과 관련하여 텍스메테토미딘의 효과는 두 가지로 추정됩니다. 첫째, cAMP 수치를 감소시킴으로써 단백질인산화효소 A(protein kinase A; PKA)의 활성을 감소시킬 수 있다. PKA는 전압 개폐성 칼슘 이온 통로(voltage-gated calcium channels)을 인산화하여 활성을 증가시킬 수 있다. 따라서, cAMP와 그에 따른 PKA 활성 감소는 뉴런으로의 칼슘 이온 유입 감소로 이어질 수 있다. 둘째, $\alpha 2$ -아드레날린 수용체에 결합된 억제성 G-단백질은 전압 개폐성 칼슘 이온 통로와 직접 상호 작용하고 억제하여 칼슘 이온 유입을 감소시킬 수 있다. 칼슘 이온 통로의 차단은 막이온전도 변화를 가져오게 되어 막 과분극상태(hyperpolarization)를 유발하여 작용을 나타내게 된다. 막 이온 전도도의 변화는 막의 과분극을 유발하여 청반에서 신경세포 발화를 억제하고 상행 노르아드레날린성 경로의 활성을 억제한다[6].

실험 동물에게 최면 용량의 텍스메테토미딘을 투여했을 때, 청반(locus ceruleus)에서 노르에피네프린 방출이 억제되었다.

VLPO에 대한 억제 제어가 없으면 GABA와 갈라닌이 방출되어 청반과 결절유두핵(tuberomamillary nucleus; TMN)을 더욱 억제한다.

이러한 억제 반응은 또한 히스타민 방출을 감소시켜 수면 반응을 일으킨다. 이 반응은 청반에 의한 노르에피네프린 방출의 감소가 VLPO에 의한 GABA 및 갈라닌의 방출을 촉발한다는 점에서 정상적인 수면에서 발견되는 것과 유사하다. 이러한 신경 전달 물질은 청반(locus ceruleus)에 의한 노르에피네프린 방출을 더욱 억제하고 TMN에 의한 히스타민 분비를 억제한다. 피질하 영역의 세포에서 히스타민 수용체의 점유가 감소하면 수면 상태가 유도된다[14].

1.3 약동학(pharmacokinetics; PK)

혈장 내 텍스메테토미딘의 94%는 혈청 알부민과 당단백질에 결합한다[15]. 텍스메테토미딘은 주로 UGT2B10, UGT1A4 에 의한 글루쿠론화(glucuronidation) 및 시토크롬 P450(cytochrome P450)에 의한 하이드록시화(hydroxylation)을 통해 간에서 대사되며 약물의 5% 미만이 변화되지 않은 형태로 남게 된다[16]. 텍스메테토미딘의 평균 제거 반감기는 약 2 시간이다. 대사산물과 변하지 않은 텍스메테토미딘의 약 95%는 신장으로 배설되고 나머지는 대변으로 배출된다[16]. 약물의 약동학은 특히 성인을 대상으로 한 많은 임상 연구에서 조사되었다.

Lee 등[17], Dyck 등[18], Hannivoort 등[19]는 건강한 성인을 대상으로 정맥 투여 후 텍스메테토미딘의 약동학을 연구하여 인구 약동학 모델을 개발 했다. Lee 등[17]의 연구에서 약동학적 특성은 알부민 수치와 관련된 청소율과 연령과 관련된 분포 량을 가진 2 구획 모델로 가장 잘 설명되었다. 투여 용량에 따른 그룹 간 청소율에는 유의한 차이가 없었다. Dyck 등[20]의 연구에서 각 피험자는 텍스메테토미딘을 지속적으로 정맥 주입하여 목표 혈장 농도인 0.49–0.97 ng/ml에 도달했다. 텍스메테토미딘의 약동학은 중심 청소율에 대한 공변량으로서 3 개 구획을 갖는 모델로 가장 잘 설명될 수 있다. Hannivoort 등[19]의 연구에서 건강한 피험자를 대상으로 광범위한 혈장 약물 농도(1–8 ng/ml)와 연령(18–70 세)을 설명할 수 있는 인구 약동학 모델을 개발했다. 이 모델은 체중을 공변량으로 하는 3 구획 모델이다.

1.4 약력학(pharmacodynamics; PD)

텍스메테토미딘의 진정 효과는 농도 의존적이다. 0.2–0.3 ng/ml의 혈장 농도는 상당한 진정 작용을 유발할 수 있다[21]. 0.7–2.0 ng/ml의 더 높은 농도는 진정 외에 일정 수준의 진통 효과를 유발할 수 있는 반면 환자는 수술 중에 쉽게 깨어나고 협조적인 상태를 유지한다[22, 23]. 혈장 농도가 2.71–3.85 ng/mL로 높으면 깨어날 수 없는 깊은 진정을 유발한다[24].

텍스메데토미딘이 혈압에 미치는 영향은 2 상(biphasic) 이다. 빠른 용량과 높은 혈장 농도로 초기에 일시적인 혈압 상승을 유발할 수 있다. 이후 몇 시간 동안 혈압의 지속적인 감소가 관찰된다. 부하 용량을 10 분 이상 투여하면 초기 고혈압을 피할 수 있다. 소량(0.25-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)의 텍스메데토미딘 또는 낮은 혈장 농도(0.6-1.0 ng/ml)는 혈압을 13-16% 감소시킨다[25, 26]. 소아에서 0.5-6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 텍스메데토미딘은 기준 혈압을 약 20% 감소시킨다[27, 28].

반대로 높은 혈장 농도 (8-15 ng/ml)는 혈압을 증가시킨다[7]. 텍스메데토미딘은 말초 시냅스 전 신경의 α_2 -수용체를 자극하여 중추 교감 작용을 통해 혈압을 낮춘다[7]. 또한 혈관 평활근의 α_2 -수용체를 활성화하여 직접적인 말초 혈관 수축을 유발하여 혈압을 상승시킬 수 있다. 따라서 낮은 약물 농도에서는 교감 용해 효과가 우세하고 높은 농도와 초기 시점에서는 혈관 수축 효과가 우세 할 가능성이 높다. 이는 정맥 투여 시 초기 시점의 혈장 약물 농도가 높을 것으로 예상되기 때문이다.

1.5 약물이 심박수에 미치는 영향에 대한 기전, 약동학, 약리학

일반적으로 텍스메데토미딘은 알파-2 아드레너직 수용체를 통해 작용하여 교감신경을 억제하고, 노르에피네프린의 분비를 억제하여 혈압과 심박수를 낮춘다. 또한 텍스메데토미딘을 급속 정맥주사 등을 통해 고용량으로 투여하면 $\alpha_2\text{B}$ -수용체가 활성화되어 혈관 평활근이

수축되고 혈압이 상승하며 이에 대한 반사작용으로 심박동수가 감소된다. 따라서 이를 방지하기 위해 가급적 천천히 주사하도록 권고되고 있으며 급속 정맥 단회 주사(bolus injection)를 피하고 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 미만으로 주입하는 것이 좋다. 반면 텍스메테토미딘을 임상적으로 권장되는 저용량으로 투여하면 $\alpha_2\text{A}$ -수용체가 활성화되어 혈압강하, 교감신경차단작용이 나타나고 교감신경 긴장의 저하, 압력수용기반사(baroreceptor reflex), 미주신경 활성화 등에 의해 서맥(bradycarida)이 나타난다. 분당 40 회 미만의 심각한 서맥은 아트로핀(atropine) 등 항콜린성 약물을 통해 치료할 수 있으나 심부전 환자 등에서는 텍스메테토미딘을 사용하지 않는 것이 안전하다.

텍스메테토미딘이 심박수에 미치는 영향은 Schoemaker 등[29]의 연구에서 설명한 비선형 모델에 의해 가장 잘 설명되었다. 이 모델은 주로 C50 전후의 관찰에서 최대 효과를 추정할 때 Emax 모델에 비해 수치 안정성이 더 높다. 서맥이 고농도 텍스메테토미딘 투여의 제한 요인 중 하나가 될 수 있으므로 최대 효과 추정치의 정밀도(즉, 낮은 심박수 범위)는 임상적으로 가장 중요하게 평가해야 할 요소이다. 특히 기존 서맥이 있는 환자나 확장성 심부전 환자들과 같이 심박수가 높을수록 치료 효과가 좋은 환자에서 더욱 그렇다.

텍스메테토미딘은 환자의 혈압과 심박수를 감소시키는 경향이 있다. 18 건의 무작위 대조 임상시험에 대한 메타 분석에 따르면 텍스메테토미딘은 심장 수술을 받은 환자의 수축기 동맥 혈압 및 평균 동맥 혈압과 같은 다른 혈역학 매개변수 중에서도 심박수를 유의하게

감소시켰다[30]. Hammer 등[31]의 연구에서는 아동에서 텍스메데토미딘 투여가 심박수를 감소시키며 동시에 동맥 혈압을 증가시키는 것을 보여주었다. 그러나 여러 연구에서 텍스메데토미딘의 투여 용량에 따라 심박수를 얼마나 감소시키는지에 대한 Ke_0 에 대한 내용은 제공하지 않았다. 이는 연구의 설계, 투여된 텍스메데토미딘의 양, 환자의 기저 질환 및 심장 기능 상태, 그리고 다른 요인들에 따라 달라질 수 있다[30, 32]. 따라서 심박수 감소의 보다 정확한 수치를 알기 위해서는 개별 환자에 대한 임상 평가와 Ke_0 에 대한 정보가 필요하다. 또한 텍스메데토미딘이 심박수에 영향을 미칠 수 있다는 증거는 있지만, 초기 용량 없이 텍스메데토미딘을 대량으로 투여하는 것이 심박수에 미치는 영향을 조사하기 위해서는 보다 구체적인 연구가 필요하다.

2. 효과치평형속도상수(Ke_0)

마취 약물에는 시간과 농도의 개념이 중요하다. 효과적인 마취를 위해서는 약물의 발현 시간과 용량-반응 관계의 의미를 정확하게 이해해야 한다. 약물이 효과를 나타내기 시작하는 시점을 약물 발현 시간이라고 하고, 효과가 극대화되는 시점을 최대 효과 시간이라고 한다.

혈중 농도가 최대라고 해서 최대 효과가 나타난다고 할 수는 없다. 혈액은 약물의 작용 부위가 아니라 약물을 작용 부위로 운반하는

매개체이며, 효과를 나타낼 수 있는 효과처 부위(Effect-site)의 농도라는 개념이 필요하기 때문이다. 약물 효과가 최대에 도달하는 시간은 혈중 약물 농도가 최대에 도달하는 시간보다 늦으며, 이를 농도와 효과 사이의 관계로 표현하면 시계 방향 곡선이 표시된다. 이를 이력고리(hysteresis)라고 한다[33, 34]. 이력 고리는 자극 반응의 경우 시계 반대 방향으로, 억제 반응의 경우 시계 방향으로 나타난다. 이력고리가 발생하면 혈중 농도로는 효과를 표현하기 어렵다. 이력고리로 인해 두 가지 효과가 하나의 혈중 농도에 대응하기 때문이다. 따라서 효과를 나타낼 수 있는 다른 개념의 농도(효과처 농도)가 필요하며, 효과처 농도를 추정함으로써 이력고리를 허탈 할 수 있다. 효과처 농도에 대한 약물 반응 곡선은 하나의 효과처 농도에 하나의 효과가 대응되어 나타난다[35].

효과처 농도는 마취 시 약물 용량을 결정하는 데 널리 사용된다. 효과처 농도를 얻으려면 혈장과 효과 부위 사이의 평형 속도 상수인 k_{e0} 을 갖는 약동학 모델이 필요하다. 임상에서 효과처 농도 측정이 불가능하기 때문에 중추신경계 내 약물 효과와 같은 대리 측정이 필요하다. 효과처 구획 모델은 효과처 농도를 설명하기 위해 고안되었으며, 이 모델에서 도출된 개념인 효과처와 혈장 사이의 1 차 속도 상수를 효과처 평형 속도 상수라 정의한다.

정상 상태(steady-state conditions)에서는 약력학 모델을 사용하여 약물의 혈장 농도가 약물 반응과 직접적으로 관련될 수 있다. 평형 상태가 아닐 때, 약물 반응이 혈장 농도와 명백한 관련이 없는

경우 효과 구획 모델을 사용하여 이력 현상을 제거할 수 있다. 효과처 농도는 일반적으로 사용되는 2 구획 또는 3 구획 약동학 모델에 효과처 구획을 연결하고 시간 경과에 따른 약물의 혈중 농도와 효과 간의 관계를 사용하여 추정할 수 있다[36]. 효과처에서는 약물 농도가 측정되지 않으므로 약물 분포에 영향을 주지 않는 가상 구획을 추가하여 효과 구획 모델을 구성한다. 이 가상 효과 구획은 1 차 속도 상수($ke0$)에 의해 중앙 구획에 구조적으로 연결된다. $ke0$ 은 해당 시간에 따른 혈장 농도 분석과 측정된 효과를 기반으로 계산된다. 이 매개변수를 사용하는 약동학 모델을 사용하여 용량-농도 관계 및 효과를 예측할 수 있다. 효과처 구획은 삼 구획 약동학 모형의 중심구획에 일차역학으로 연결된다.

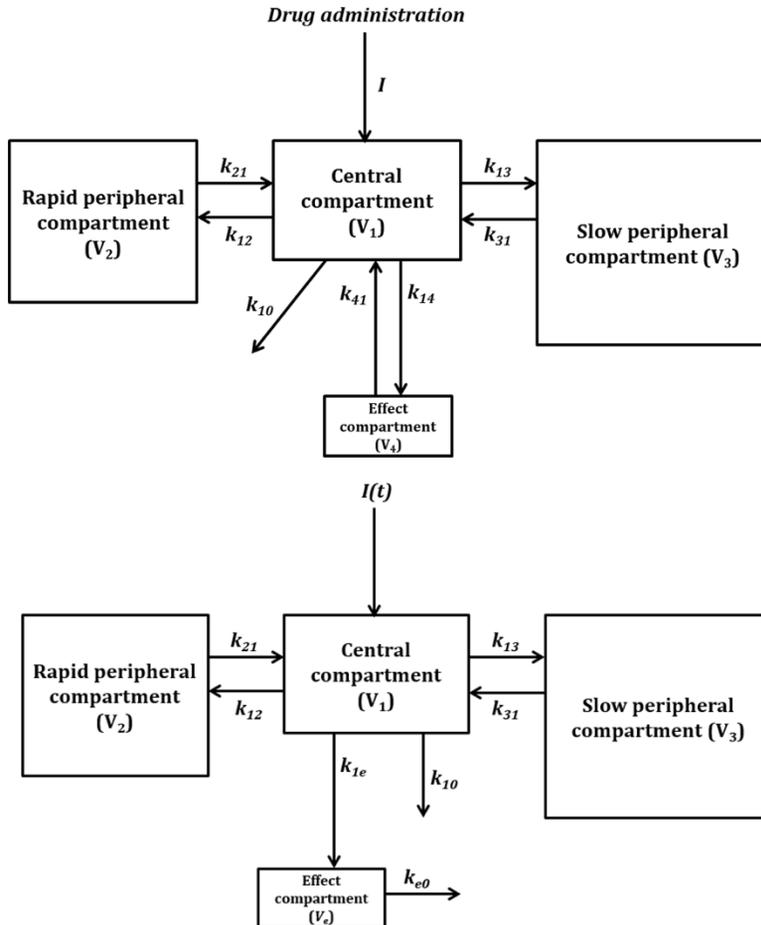


Figure 1. Effect compartment (compartment 4 in upper panel or e in lower panel) linked to central compartment (compartment 1) by first-order kinetics. K_{ij} , micro-rate constant from compartment i to compartment j . V_i , volume of distribution of compartment i . Here, $i=1, 2, 3, 4$ (upper panel) or $i=1, 2, 3, e$ (lower panel). e , effect compartment. $k_{e0}=k_{e1}$ [37].

V_4 는 효과처 구획을 의미하며, 삼 구획 모형에 결합된 효과처 구획은 e 혹은 4 로 표시한다. 따라서 V_e 는 V_4 와 같은 의미이며, 또한

k_{1e} , k_{e1} 은 k_{14} , k_{41} 과 같다. 효과구획 용적은 측정하기가 불가능하므로, 아주 작다고 가정하면 k_{14} 는 무시할 정도로 작은 수이다. 따라서 k_{14} 라는 모수가 없다고 생각한다. 이는 효과처 구획에서 중심구획으로 유입되는 약물의 양은 매우 적기 때문에 혈중농도에는 영향을 미치지 않는다는 가정에 기인한다. 또한 효과구획의 약물이 자기 소임을 다하고 다시 중심구획으로 돌아가더라도 그 양이 너무 적기 때문에 혈장농도에는 영향을 미치지 않는다고 가정한다. 따라서 k_{41} 이 중심구획으로 향하지 않고 아예 체외로 향하도록 하여, 효과구획의 약물이 체외로 바로 빠져나간다고 가정한다. 물론 이렇게 하여도 혈장농도에는 영향을 미치지 않는다. 모형에서는 체외를 0으로 표시하므로 k_{41} 은 임상에서 k_{40} 로 사용한다. 구획 수에 따라서 영향을 받지 않도록, 4를 e 로 바꾸면 k_{40} 는 k_{e0} 가 된다. 이것으로 k_{e0} 는 방향성을 잃게 되는 것이다. 그러므로 k_{41} 는 방향성을 잃어버리고 체외로 소실되는 것으로 생각하여도 무방하다[37].

효과처 부위 농도가 최대가 되는 시간을 최대 약효 시간이라고 할 수 있으며, 약물을 투여하면 혈중농도는 최대값에서 점차 감소하고 효과처 농도는 점차 증가하여 혈중농도와 효과처 농도가 같아지는 시점(Time to peak effect; T_{peak})이 바로 이 시간이다.

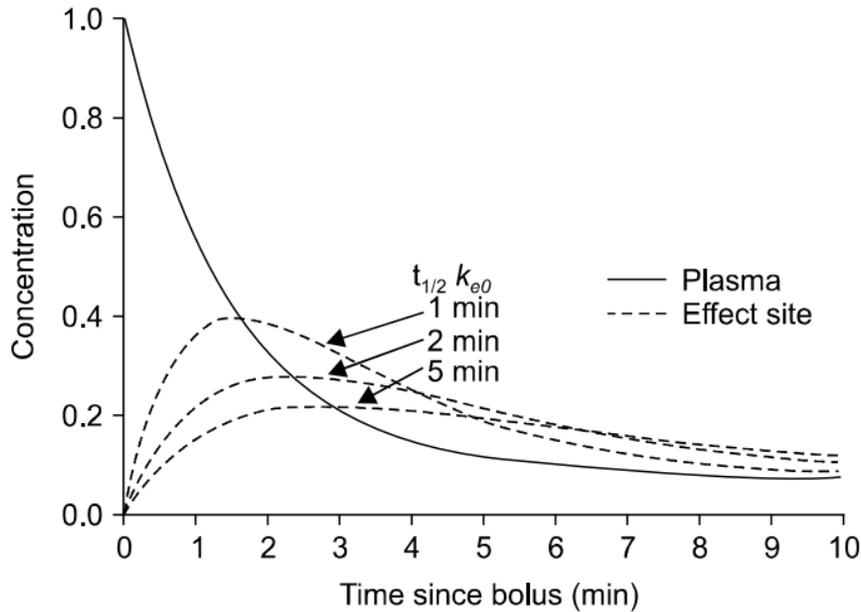


Figure 2. The solid line represents the plasma concentration after a bolus of a hypothetical drug. The dotted lines represent the effect-site concentration of the drug, assuming different k_{e0} . As $t_{1/2k_{e0}}$ increases, the time to reach the peak biophase concentration increases [37].

최대 작용 지속 시간은 약동학 모수와 k_{e0} 에 의해 결정되며, 일반적으로 동일한 약동학 특성을 가진 약물의 경우 평형 속도 상수가 클수록 최대 작용 지속 시간이 빨라진다[37]. k_{e0} 은 중앙 구획과 효과처 사이의 평형 시간과 직접적으로 상관관계가 있는 반감기 $k_{e0}(\ln(2)/k_{e0})$ 으로 표현할 수 있다. 혈장 TCI의 경우처럼 혈장 농도가 안정적으로 유지되는 경우, 효과처 농도가 혈장 농도의 50%, 75% 또는 87.5%에 도달하는데 필요한 시간은 각각 1, 2 배 또는 3 배의 반감기 k_{e0} 로 추정할 수 있다.

이중분광지수(Bispectral index, BIS) 및 청각 유발 전위(AEP) 모니터와 같은 뇌파 유도 지수는 약물의 수면 효과를 지속적으로 측정하여 최대 이하의 효과를 내는 일회투여용량을 투여하여 주사 후 최대 효과까지의 시간(T_{peak})을 확인할 수 있다[38]. 처음에 체내에 약물이 없는 경우 최대 효과의 크기는 용량에 따라 달라지지만, T_{peak} 는 용량에 관계없이 동시에 발생한다[38]. Minto 등[38]은 T_{peak} 가 모델에 독립적인 약동학 파라미터이며, 적절한 약동학 파라미터를 사용하여 T_{peak} 를 정확하게 예측하는 ke_0 값을 계산할 수 있음을 보여주었다. 여기에는 약물 효과의 전체 과정이 아닌 단일 지점(최대 효과)을 결정할 수 있다는 점[39], 주입 후 혈장과 생체상 사이의 평형 정도 또는 혈장 농도의 단계적 수정에 대한 가정이 필요하지 않다는 점[40], 부정확성을 증가시킬 수 있는 수학적 반복 횟수를 줄여야 한다는 점[41] 등이 포함된다.

3. 텍스메테토미딘의 Ke_0 에 관한연구

텍스메테토미딘의 Ke_0 를 계산한 연구는 거의 없다. Colin 등[42]의 연구에서 텍스메테토미딘 혈장 농도와 그에 따른 BIS 및 MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation)의 변화 사이의 관계를 특징 짓는 PKPD 모델을 개발하였다. 이 연구에서 텍스메테토미딘의 특징적 특성으로 인해 MOAA/S를 기록하는 동안 피험자가 받는 자극의 시간 변화에 따른

각성도를 고려하여 모델을 구축하였다. MOAA/S 모델의 기초는 MOAA/S 점수 자체보다는 MOAA/S 점수의 누적 확률의 로그를 사용하는 E_{\max} 모델이다. BIS에서 발견한 효과와 유사한 시간 변동성 효과는 MOAA/S 관측치를 설명하는 최종 PKPD 모델에서는 유지되지 않았다. 이 연구에서 BIS를 사용한 최종 모델의 ke_0 값은 0.120 이었으며 MOAA/S를 사용한 최종 모델의 ke_0 값은 0.0428 이었다.

하지만 텍스메데토미딘은 다른 진정제들과는 달리 두통, 어지러움, 심장 박동 느려짐 등의 부작용이 발생할 수 있고, 이러한 부작용은 BIS의 정확도에 영향을 미칠 수 있다[13]. 또한 일부 연구들은 텍스메데토미딘이 BIS 지표에 대해 비정상적인 영향을 미치는 것으로 보고하였다[43]. 이러한 연구들은 텍스메데토미딘이 의식 수준과 관련된 뇌파 주파수 대역의 변화를 일으켜, BIS 수치가 더 낮게 나타나는 것으로 보고하였다[44]. 근이완제와 같은 약물들은 BIS 수치를 낮추는 영향을 미칠 수 있다. 따라서 근이완제와 같은 약물들과 함께 텍스메데토미딘을 병용하여 투여할 경우 BIS 수치가 더욱 낮게 나타날 수 있다[45].

MOAA/S는 주로 진료나 수술 등에서 사용되는 환자의 정신 상태를 평가하는 도구 중 하나이다. 하지만 MOAA/S 방법 역시 환자의 상태나 환경 등에 따라서 Ke_0 값을 비연속적인 수치로 계산하게 된다. 이는 계산 결과의 오차를 야기할 수 있다[46]. Colin 등[42]의 연구에서 최소 2 분 간격으로 MOAA/S를 채점하는

프로토콜을 사용하였으나 자극이 더 자주 발생하는 다른 상황에서는 시간 변화에 따른 각성 가능성이 중요할 수 있으며 예측 확률에 영향을 줄 수 있다고 하였다.

4. 심박수 감소와 관련된 효과처평형속도상수(Ke_0)의 의미

Ke_0 는 효과처 부위에 대한 약물 효과의 시작 시간을 이해하는데 유용한 도구이다. 즉, Ke_0 는 약물이 혈류에 들어간 후 작용 부위에 도달하는 속도를 설명하는 약동학 매개 변수이다. 약물의 Ke_0 값이 높을수록, 약물이 효과를 나타내는 부위로 더 빨리 이동한다는 것을 의미한다. 따라서, 특정 마취제의 Ke_0 가 높을수록 그 마취제의 작용이 빠르게 시작될 것이다. 효과처 부위가 심장이라면 이 상수는 심장 부위의 약물 농도가 혈장 농도와 평형을 이루는 속도를 이해할 수 있게 해준다.

심박수 감소에 미치는 영향과 관련하여 텍스메테토미딘의 Ke_0 를 계산하는 것은 실제로 임상과 관련성이 있다. 텍스메테토미딘은 심장 기능에 영향을 미치고 심박수를 감소시키는 것으로 나타났는데, 특히 기저 심장 질환이 있는 환자에서 서맥 및 저혈압과 같은 잠재적 부작용이 보고된 바 있어 주의 깊게 모니터링해야 하기 때문이다[13]. 이러한 효과는 심장 수술이나 중환자실(ICU)과 같이 심박수 조절이 필요한 특정 임상 환경에서 유용할 수 있다. 따라서 심박수 감소

효과의 맥락에서 텍스메테토미딘의 Ke_0 를 이해하는 것은 이러한 효과의 시작과 감소를 예측하는 데 유용할 수 있다. 즉, 텍스메테토미딘의 심박수 감소에 대한 Ke_0 값을 알아내는 것은 마취제가 얼마나 빨리 작용하는지, 그리고 언제 그 효과가 최대치에 이르는지를 예측하는 데 중요한 역할을 한다. 이 정보는 마취제의 안전한 사용을 위해 중요하며, 특히 수술 등에서는 환자의 심박수와 혈압을 안정적으로 유지하는 데 필수적이다. 또한 이 정보는 진정 또는 마취 중 약물 용량을 적정하거나 서맥을 관리하기 위한 추가 개입의 필요성을 예측하거나 환자의 치료 계획의 일부로 텍스메테토미딘을 고려할 때 유용할 수 있다.

텍스메테토미딘의 경우 이 매개변수를 이해하면 부작용을 최소화하면서 원하는 임상 효과를 얻기 위한 용량 및 적정 전략을 수립하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서 Ke_0 를 이해하면 보다 정확한 약물 투여가 가능하여 이러한 위험을 최소화하는 데 도움이 될 수 있다.

5. 자가진정조절법

진정법 시행시 과도한 진정제는 장기간의 인공호흡기 지원, 쇄약, 섬망, 혼수 상태와 관련이 있다[47]. 따라서 환자의 편안함과 안전을 보장하면서 최소한의 약물을 투여할 수 있는 진정제 투여 방법이 환자에게 가장 큰 이익이 된다. 자가진정조절법(Patient-controlled

sedation; PCS)은 자가통증조절법(patient-controlled analgesia; PCA)에서 파생된 기법으로, 지난 30년 동안 적응증과 방법이 검증되었다[48]. 이는 주입장치를 사용하여 일시 용량과 잠금 시간을 정하고 환자가 버튼을 눌러 약물이 주입되게 하는 기법이다. 펌프가 작동될 때 일반적으로 지속적인 주입에 대해 미리 결정된 1회 주입량을 정맥으로 투여한다. 따라서 환자는 환자에게 필요한 것보다 높지 않은 진정 수준을 유지하면서 자신의 상태에 따라 진정 수준을 조절할 수 있다. 이 방법은 수면 중인 환자가 펌프를 작동시킬 수 없기 때문에 과다 투여의 위험을 줄인다[49]. 이전의 여러 연구에서 자가진정조절법을 시행했을 때 만족스러운 수준의 진정 효과를 얻었으며 환자 만족도가 높았다[50, 51].

진정제 자가 투여를 위한 펌프는 충분히 정확하고 가볍고 다루기 쉬우며 전기적 및 물리적으로 안정적이어야 한다. 버튼을 누를 때마다 1회 주입량 용량을 일정한 용량으로 설정하거나 환자의 체중에 맞게 1회 주입량 용량을 설정할 수 있다.

자가진정조절법에 사용되는 이상적인 진정제는 여러가지 조건을 갖추어야 한다. 신속하고 원활한 작용 시작과 중단 후 빠른 회복, 심혈관 및 호흡계에 대한 억제 효과가 없어야 한다. 대사는 간 또는 신장 기능 저하에 의해 영향을 받지 않아야 한다. 대사물은 불활성이어야 하고, 체내에 축적되지 않아야 하며, 빠르게 배설되어야 한다. 하지만 이런 조건을 모두 만족시키는 진정제는 현재 개발되어 있지 않다. 현실적으로 단독 또는 다른 약제와 혼합하여 사용한다.

텍스메데토미딘은 자가진정조절법에 비교적 이상적인 약물이다. 진정과 진통 작용을 모두 제공하면서도 약물 주입이 계속되는 동안 환자가 부드러운 자극을 받아도 깨어 있을 수 있는 상태를 유지할 수 있게 해준다[52, 53]. 최근에는 자가 조절 진정법에 텍스메데토미딘을 사용하는 경우가 보고되고 있다[54].

제 2 절 연구의 목적

본 연구에서 텍스메데토미딘을 이용한 자가진정조절법을 시행하였을 때, 그 텍스메데토미딘의 혈중농도를 기준에 알려진 약동학적 식으로 계산한 후, 그 투여에 의해 나타난 심박수 감소와 관련된 Ke_0 을 계산하고자 한다.

텍스메데토미딘의 자가진정조절법 시 용량에 따른 심박수 감소를 계산된 Ke_0 에 기반하여 그 효과처 효과를 평가하고, 용량에 따라 그 정도가 어떻게 다르게 나타나는 지 알아보하고자 한다. 또한, 계산된 Ke_0 에 기반하여 투여 시점의 심박수 수치, 투여 시점의 효과처 농도에 따라 심박수 감소가 어떻게 다르게 나타나는 지 알아보하고자 한다. 이러한 연구는 진정법에 의한 활력 징후 변화와 텍스메데토미딘 사용 시 서맥을 위험을 줄이기 위한 용량 조절 전략을 수립하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

제 2 장 재료와 방법

제 1 절 연구 대상 및 재료

본 연구는 서울대학교 치과병원에서 치과치료의 자가진정법 개발을 위해 동 기간의 임상연구 정보 서비스에 등록된 연구(KCT0004359)의 자료를 기반으로 수행되었다. 본 연구에서는 텍스메데토미딘(Dexmedetomidine HCl (프리세텍스 주): 200 $\mu\text{g}/2$ ml Vial, Pfizer)를 약제로 사용하였고, 50 cc 주사기에 생리식염수를 이용하여 텍스메데토미딘 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석하여 사용하였다.

총 30 명의 피험자를 대상으로 약물의 용량 및 잠금 시간을 다르게 하여 3 군으로 나누었고, 한 군당 10 명으로 무작위 배분하였다. 각 군의 용량과 잠금 시간은 [Table 1]에서 보는 것과 같다.

Table 1. Group description

| Groups | N | Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | Lock-out time (minute) |
|--|----|----------------------------------|------------------------|
| Group 1 (High dose - long lock-out time) | 10 | 0.2 | 3 |
| Group 2 (Middle dose - short lock-out time) | 10 | 0.1 | 1 |
| Group 3 (Low dose - short lock-out time) | 10 | 0.05 | 1 |

모태연구의 연구 방법에서 와 같이 피험자는 정해진 시간 간격(9-11 초)에 지속적으로 자가진정법 버튼을 누르라는 음성자극을 듣게 하였고, 음성자극에 의해 진정법이 시행되도록 하였다. 피험자는 연구 참여 전에 음성자극에 반응하여 버튼을 누르도록 수 회 교육을 받고 연습하도록 하였다. 모든 연구 대상자들은 [Table 1]과 같은 방법에 의하여 자가진정주입기구를 이용하여 약물 요구 버튼에 따라 약물이 일회 주입되고, 잠금 시간 동안에는 약물 요구 버튼을 눌러도 약물은 들어가지 않고 잠금 시간이 지난 이후에 버튼을 눌러야 약물이 주입되도록 하였다. 피험자 감시장치(BM7, Bionet, Korea)를 이용하여 심전도, 맥박, 산소포화도, 혈압, 호기말 이산화탄소 분압, 호흡수를 감시하였다. 모든 환자감시 데이터를 컴퓨터로 전송, 저장할 수 있도록 하였다. 자가 진정법이 끝나면, 약물주입을 중단하고 피험자의 호흡, 운동능력, 순환, 의식 등이 충분히 회복될 때까지 기다린 후, 회복실로 이동시켰다. 피험자의 귀가 전까지 피험자의

회복과 생징후를 관찰하였고, 응급상황에 대처하기 위해 정맥 카테터와 수액을 유지하였다. 퇴원 기준은 사람, 장소, 시간에 대한 지남력이 있고, 지시 수행이 가능하며, 심박수와 혈압이 임상 시험 이전의 상태와 20% 이내이고, 적절한 호흡수 심호흡, 적절한 산소포화도가 유지되는 것으로 하였다. 또한 마취통증의학과 전문의 판단에 따라 피험자의 상태가 진정법 이전과 동일하다고 판단될 때 피험자의 귀가를 지시하였다.

약물요구량과 주입량의 계산을 위해 음성자극에 의해 실제 약물이 들어간 유효버튼 시점과 회수, 그리고 잠금 시간 동안 눌러진 무효버튼 시점과 횡수 등을 조사하였다. 자가 진정법이 시행되는 동안의 혈압, 맥박, 산소포화도, 호기말 이산화탄소 분압, 호흡수가 정상 수치에서 벗어나는 지, 마취심도 및 반응 소실 시점 등을 비교하여 생징후 및 마취심도 감시를 수행하였다.

심박수는 환자감시장치(BM7 모델, (주)바이오넷)의 심전계를 이용하여 측정하였다. 심장 박동으로 생성된 미세 전기를 3 개의 전극을 이용하여 기록하였다. 특히 과거 8 초 동안의 심박수를 계산하여 기록하였다. 상세한 심박수 계산 과정은 Fig. 3 에서 보는 것과 같다.

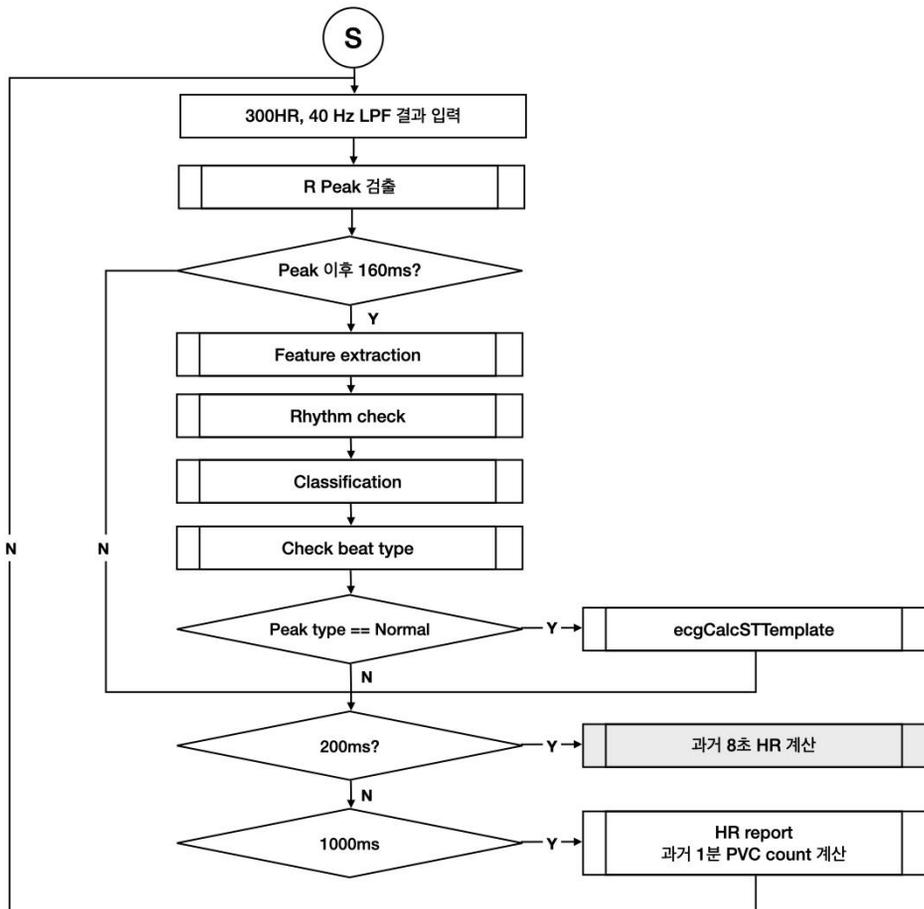


Figure 3. Flow chart for heart rate (HR) measurement.

제 2 절 연구 방법

1. 혈중농도의 계산

덱스메데토미딘의 혈중 농도는 Hannivoort 등의 3 구획 모델을 참조하여 측정하였다[19]. 덱스메데토미딘의 약동학은 중심 청소율에 대한 공변량으로서 3 개 구획을 갖는 모델로 가장 잘 설명될 수 있다. Hannivoort 등[19]의 연구는 건강한 피험자를 대상으로 광범위한 혈장 농도(1-8 ng/mL)와 넓은 범위의 연령(18-70 세)을 설명할 수 있는 인구 약동학 모델을 제시하였다[Table 2].

Table 2. Dexmedetomidine model parameters [19].

| | | Variance CV (%) | |
|--|---------------------------|-----------------|------|
| $V1 (l) = 1.78 \times (WT / 70) \times e^{h1} \times e^{h2}$ | $\eta1$ (interindividual) | 0.0356 | 19.0 |
| | $\eta2$ (interoccasion) | 0.2730 | 56.0 |
| $V2 (l) = 30.3 \times (WT / 70)$ | $\eta3$ (interindividual) | 0.0635 | 25.6 |
| $V3 (l) = 52.0 \times (WT / 70) \times e^{h3}$ | $\eta4$ (interindividual) | 0.0276 | 16.7 |
| $CL (l / min) = 0.686 (WT/70)^{0.75} \times e^{h3}$ | | | |
| $Q2 (l / min) = 2.98 (V2/30.3)^{0.75}$ | | | |
| $Q3 (l / min) = 2.0.602 (V3/52.0)^{0.75}$ | | | |

$\eta1$ are normally distributed random variables with a mean of 0 and variances as shown in the table.

CL = elimination clearance; CV = coefficient of variation; Q2-Q3 = intercompartmental clearances between compartment 1 and 2 or 3, respectively; V1-V3 = volume of corresponding compartments; WT = subject weight.

2. 심박수 변화에 따른 효과처평형속도상수(Ke0)의 계산

약물의 투여 전 준비과정, 투여 중, 투여 종료 후 모두 심박수 변화를 측정하였다. 이 중 약물이 투여되고 심박수 수치가 최대로 감소한 지점을 기록하였다. 약물 투여 후 심박수 수치가 가장 감소한 지점(T_{peak})까지 걸린 시간을 계산하였다. 각 환자 별 체중을 공변량으로 하여 이 시간을 대입하여 효과처평형속도상수 값을 계산하였다(Fig. 2).

계산된 Ke0 값의 평균 값을 그룹별(저용량군, 중간용량군, 고용량군)로 비교하였다. Ke0 값의 계산방법은 최대효과 도달시간 알고리즘을 이용하였고 계산방법은 다음과 같다.

효과처 자료가 없고 농도자료만 있을 경우 최대효과 도달시간 T_{peak} 를 측정하여 Ke0 를 추정할 수 있다[55]. 약동학 모형의 중심구획에 효과구획이 일차역학으로 연결되어 있다고 가정하면, 혈장농도와 효과구획 배치함수의 합성 곱으로 효과처 농도를 계산할 수 있다.

$$Ce(t) = \sum_{i=1}^n \frac{k_{e0} \cdot C_i}{k_{e0} - \lambda_i} (e^{-\lambda_i t} - e^{-k_{e0} t})$$

약물의 최대효과 도달시간(T_{peak})일 때, $Ce(t)$ 를 미분하면 0 이므로

$$\frac{dCe(t)}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{k_{e0} \cdot C_i}{k_{e0} - \lambda_i} (\lambda_i \cdot e^{-\lambda_i t_{peak}} - k_{e0} \cdot e^{-k_{e0} t_{peak}}) = 0$$

의 관계가 성립한다. 위 미분방정식에서 k_{e0} 와 t_{peak} 를 제외한 변수들은 이미 약동학 모형에서 추정하였으므로, 최대효과 도달시간(t_{peak})을 측정하여 대입하면 k_{e0} 를 계산할 수 있다.

약물이 주입되기 시작된 시점의 심박수를 기록하였다. 또한 약물이 투여되고 심박수 수치가 최대로 감소한 지점을 기록하였다. 약물이 주입되고 심박수 수치가 최대로 감소할 때까지의 시간이 20 초 미만이거나 100 초 이상인 경우는 제외하였다. 모든 피험자의 Ke0 값을 구하여 평균값을 산출하였으며, 투여 그룹간 평균값의 비교와 유의적인 차이를 계산하였다. 본 연구에 사용된 MATLAB 코드의 예시는 [Box 1]에 제시하였다.

Box 1. MATLAB code example for Ke0 calculation

```
Ke0Peakcal.m
peakttime = [50, 60, 60, 60, 53, 56] ./60 % 초를 분으로 바꿈
ptinfo=readtable('dexpieegtime.csv');
ptID= string(ptinfo.ptID);
k= 16 % 16번째 환자
wt = ptinfo.wt(k) % 환자의 체중

Ke0_list = []
for peakt = peakttime
    fun = @(x) fdex(x, wt, peakt); % function
```

```

x0 = [0.00001 10]; % initial interval
ke0 = fzero(fun,x0)
Ke0_list = [Ke0_list, ke0]
End

fdex.m
function y = fdex(Ke0, wt, tpeak)

V1 = 1.78 * (wt /70);
V2 = 30.3 * (wt /70);
V3 = 52.0 * (wt /70);
C11 = 0.686 * (wt /70)^0.75;
C12 = 2.98 * (V2/30.3)^0.75;
C13 = 0.602 * (V3/ 52.0)^0.75;
V=[V1, V2, V3];
C1=[C11,C12,C13];

[A, Lamda]=f_PKVolCl3Com(V,C1) %3구획 약동학 모수 변환 함수

y = ( 0
( Ke0 * A(1)/(Ke0 -Lamda(1))) * (Lamda(1) * exp(-Lamda(1) *
tpeak) - Ke0 * exp(-Ke0 * tpeak)) + ...
( Ke0 * A(2)/(Ke0 -Lamda(2))) * (Lamda(2) * exp(-Lamda(2) *
tpeak) - Ke0 * exp(-Ke0 * tpeak)) + ...
( Ke0 * A(3)/(Ke0 -Lamda(3))) * (Lamda(3) * exp(-Lamda(3) *
tpeak) - Ke0 * exp(-Ke0 * tpeak)) ...
);

```

3. 통계분석

1 회 주입량 크기에 따른 세 군의 Ke0, 일회투여용량, 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도, 투여 후 심박수 최대 감소 시점까지의 소요시간, 심박수 감소에 대한 유의적 차이는 일반 선형 모형의 분산분석을 통하여 분석하였다. 세 군의 심박수 감소에 대한 다중검정은 Tukey 방법에 따라 분석하였다. 심박수 감소에 대한 1 회 주입량 크기와 시험 개시 심박수 구간(투여 시점의 심박수 수치를 구간별로 나눈 군)의 효과 그리고 1 회 주입량과 시험 개시 심박수 구간의 상호작용은 이원분산분석을 이용하여 분석하였다. 통계분석은 R 프로그램(version 4.2.2)을 사용하였다.

4. 환자 별 심박수 수치와 효과처 농도 사이의 관계 분석

모든 환자의 각각의 Ke0 값을 산출하였다. 환자 별 심박수 수치와 효과처 농도 사이의 관계에 대한 회귀 분석을 시행하였다. 회귀 분석 시행 후 x축의 회귀 계수 값에 대해 각 군별 평균 및 표준편차를 계산하였다. 1 회 주입량 크기에 따른 세 군의 회귀계수에 대한 유의적 차이는 일반 선형 모형의 분산분석을 통하여 분석하였다.

제 3 장 연구 결과

제 1 절 일회주입용량별 자가진정조절법 시행 결과

총 본 연구에서는 모태연구에 참여한 총 30 명의 연구대상자들의 자료가 분석되었다. 연구대상자들에 대한 신체적 특성은 [Table 3]과 같으며 각 군간의 유의한 차이는 없었다.

텍스메데토미딘의 투여 횟수, 일회투여량, 총 투여량 및 피험체 체중당 총 투여량은 [Table 4]와 같다. 투여 횟수는 고용량군에서 더 낮았고($p < 0.05$), 저용량군과 중용량군 간에 유의한 차이는 없었다. 투여된 텍스메데토미딘의 총량은 고용량군과 중용량군 간에 유의한 차이 없이 저용량군에서 더 낮았다($p < 0.05$). 피험자 체중당 총 용량도 저용량 그룹에서 더 낮았으며($p < 0.05$), 고용량군과 중간용량군 간에 유의한 차이가 없었다.

Table 3. Demographic data of each group

| | Group 1 (High bolus) | Group 2 (Middle bolus) | Group 3 (Low bolus) | Total (n = 30) | <i>p</i> value |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|----------------|
| Gender (M:F) | 7:3 | 8:2 | 7:3 | 22:8 | 0.86 |
| Age (year) | 24.7 (3.3) | 28.6 (9.5) | 28.2 (9.8) | 27.2 (8.0) | 0.72 |
| Height (cm) | 171.7 (9.0) | 170.0 (10.4) | 171.4 (9.5) | 171.0 (9.3) | 0.91 |
| Body weight (kg) | 63.3 (21.8) | 72.8 (17.0) | 72.6 (13.2) | 68.5 (17.6) | 0.40 |
| BMI (kg/m ²) | 24.1 (6.8) | 25.1 (5.0) | 24.5 (2.9) | 23.7 (5.2) | 0.24 |

BMI, body mass index.

The values are expressed as the mean (standard deviation).

Table 4. Comparison of total number of bolus infusion doses and time

| | Group 1 (High bolus) | Group 2 (Middle bolus) | Group 3 (Low bolus) | Total (n = 30) | <i>p</i> value |
|---|-------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------|----------------|
| Number of doses | 7.7 (2.8)* | 16.7 (4.9) | 19.6 (3.1)* | 14.7 (6.3) | < 0.05 |
| Dosage per bolus (μg) | 13.8 (3.7)* | 7.9 (2.7)* | 3.5 (0.7)* | 8.4 (5.1) | < 0.05 |
| Total infusion doses (μg) | 100.3 (20.4) | 123.4 (30.5) | 67.9 (18.3)* | 97.9 (32.5) | < 0.05 |
| Total infusion doses per body weight ($\mu g / kg$) | 1.4 (0.3) | 1.7 (0.4) | 1.0 (0.2)* | 1.5 (0.9) | < 0.05 |

The values are expressed as the mean (standard deviation)
 An asterisk mark (*) indicates a group that is significantly different from the other two groups ($p < 0.05$).

제 2 절 혈중농도 계산과 심박수 감소와 관련된 Ke0계산

1. 심박수의 변화에 관련된 혈중농도와 Ke0계산

텍스메테토미딘의 혈중 농도는 Hannivoort 등의 3 구획 모델을 이용하여 계산하였다[19]. 약물 투여 후 심박수 수치가 가장 감소한 지점(T_{peak})까지 걸린 시간을 계산하였다. 전체 환자군에서 심박수 감소가 최대로 나타난 시점까지의 소요시간은 56.30 ± 13.93 초였다. 다음은 환자의 시간에 따른 혈중 농도와 심박수 감소가 최대로 나타난 시점을 보여주는 그래프이다(Fig. 4). 약물 주입 후 파란색 그래프(심박수 수치)에서 가장 낮은 값을 갖는 시점, 즉 T_{peak} 지점을 기록하고 앞에서 소개된 식을 통해 Ke0 값을 산출하였다. 일회투여용량 군에 따른 심박수 감소의 경우, 고용량군에서 더 높게 나타났고, 다음으로는 중간용량군, 저용량군 순으로 높게 나타났다($p < 0.001$). 전체 환자군과 각 그룹별 Ke0 값과 투여 후 심박수 최대 감소 시점까지의 소요시간, 심박수 감소는 다음과 같다[Table 5].

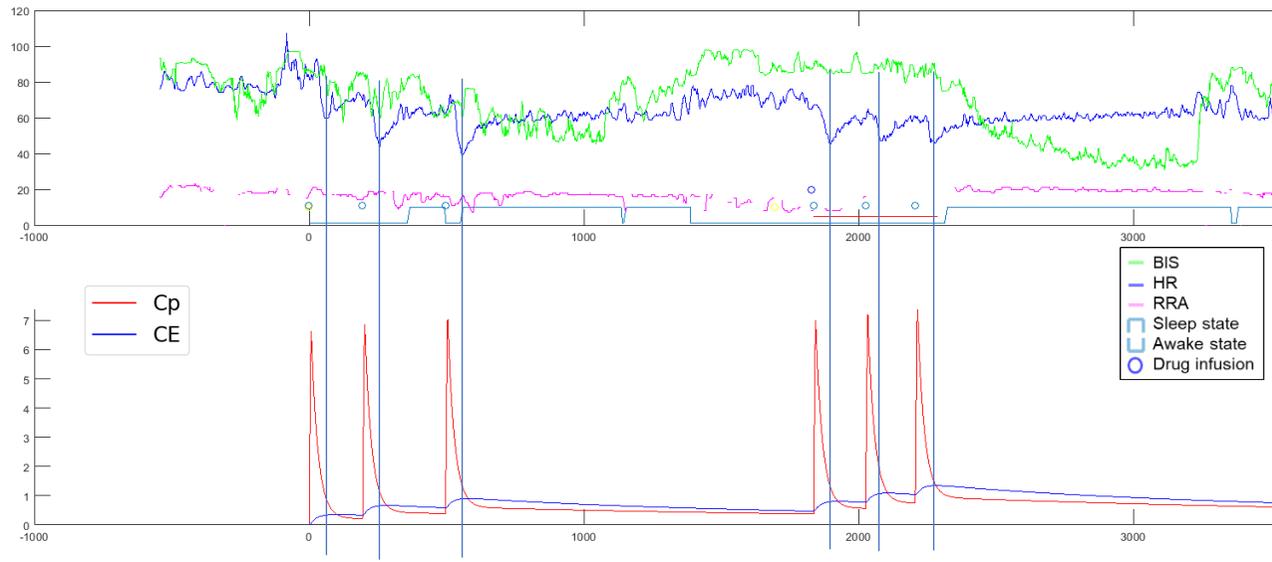


Figure 4. Heart rate (HR), Bispectral index (BIS) and concentration in blood (C_p) during bolus injection.

Table 5. Changes of Ke0, time to peak decreased heart rate after bolus injection, and decrement of heart rate response to the different bolus groups

| | Group 1 (High bolus) | Group 2 (Middle bolus) | Group 3 (Low bolus) | Total | <i>p</i> value |
|---|----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|----------------|
| N | 55 | 123 | 127 | 305 | |
| Ke0 | 0.38 (0.17) | 0.49 (0.12) | 0.49 (0.24) | 0.47 (0.19) | 0.001 |
| Time to peak decreased heart rate after bolus injection (second) | 64.95 (15.82) | 55.61 (12.55) | 53.23 (12.87) | 56.30 (13.93) | <0.001 |
| Decrement of heart rate (beats/min) | -11.25 (6.02) | -7.39 (5.11) | -5.59 (3.80) | -7.34 (5.19) | <0.001 |

The values are expressed as the mean (standard deviation).

2. 투여 시점 별 심박수와 혈중 농도 사이의 관계

다음은 혈중 농도와 심박수의 관계를 투여 시점별로 보여주는 그래프이다(Fig. 5). 투여 후 심박수가 감소함으로 이력고리는 반시계 방향으로 형성하였다. 혈중농도가 어느 시점에 오를 때까지는 심박수의 변화는 비교적 없었다. 구간별로 보면 주입 후 심박수 초기에 잠깐 올랐다가 떨어지는 패턴을 보일때도 있었고, 오름이 거의 안보이고 떨어질 때도 있었다(Fig. 5).

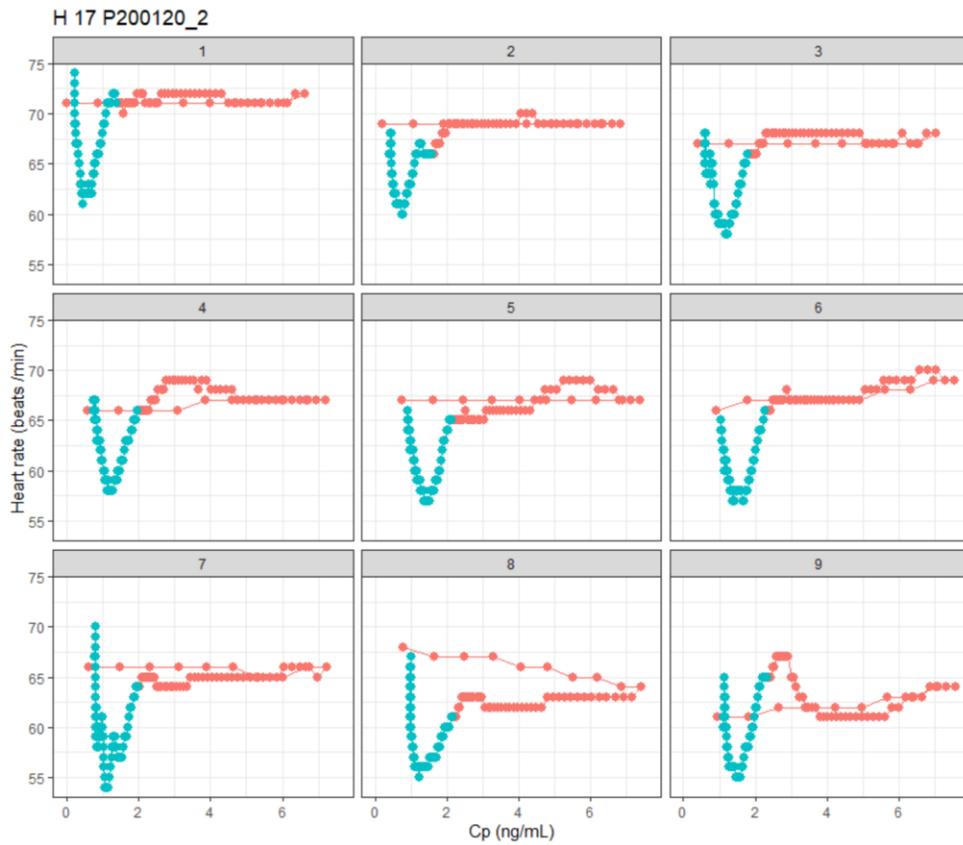


Figure 5. Heart rate responses to the change of concentration in blood (Cp). Changes until 50 second from injection is colored in orange, and green color indicates the changes after 50 seconds. Case result of 17th participant in high dose group.

3. 투여 시점 별 심박수와 효과처 농도 사이의 관계

산출한 효과처 농도를 대입하여 심박수와 효과처 농도 사이의 관계를 나타내면 다음과 같다(Fig. 6). 심박수와 혈중 농도 사이의 그래프에서 나타났던 이력고리가 허탈 된 모습을 확인할 수 있다.

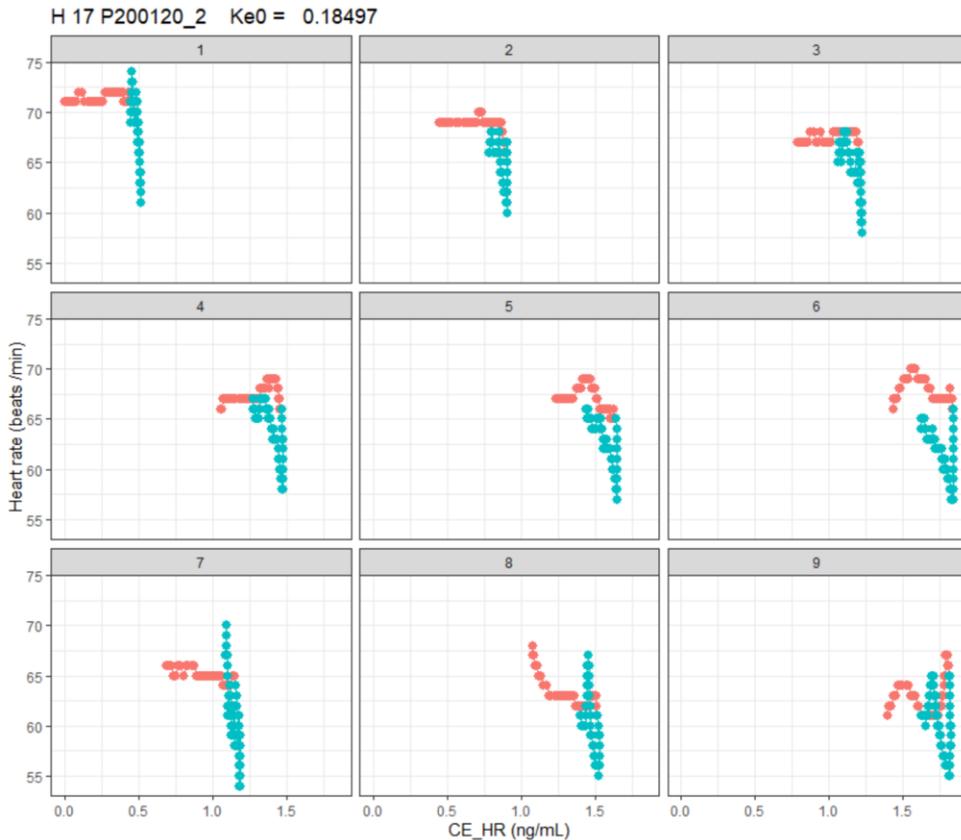


Figure 6. Heart rate responses to the levels of effect-site concentration at initial heart rate bolus injection. Changes until 50 second from injection is colored in orange, and green color indicates the changes after 50 seconds. Case result of 17th participant in high dose group.

제 3 절 일회주입농도 별 심박수 감소 비교

1. 세 집단의 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도에 대한 분석

일회투여용량에 따른 군별 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도는 다음과 같다[Table 6].

Table 6. Changes of heart rate at bolus injection and effect-site concentration at bolus injection response to the different bolus groups

| | Groups (n = 305, Ke0 = 0.47±0.19) | | | <i>p</i> value |
|--|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------|
| | High bolus n = 55 | Middle bolus n = 123 | Low bolus n = 127 | |
| Heart rate at bolus injection (beats/min) | 63.05 (8.47) | 64.08 (11.83) | 62.31 (9.28) | 0.393 |
| Effect-site concentration at bolus injection (ng/mL) | 0.70 (0.48) | 1.09 (0.59) | 0.92 (0.93) | 0.005 |

The values are expressed as the mean (standard deviation).

2. 일회투여용량, 투여시점의 심박수, 투여시점의 효과처 농도에 따른 심박수 감소 비교

일회투여용량에 따른 군별 심박수 감소 수치를 그래프로 나타내면 다음과 같다(Fig. 7). 고용량군, 중간용량군, 저용량군 사이의 심박수 감소 값은 유의적인 차이가 있었다($p < 0.001$).

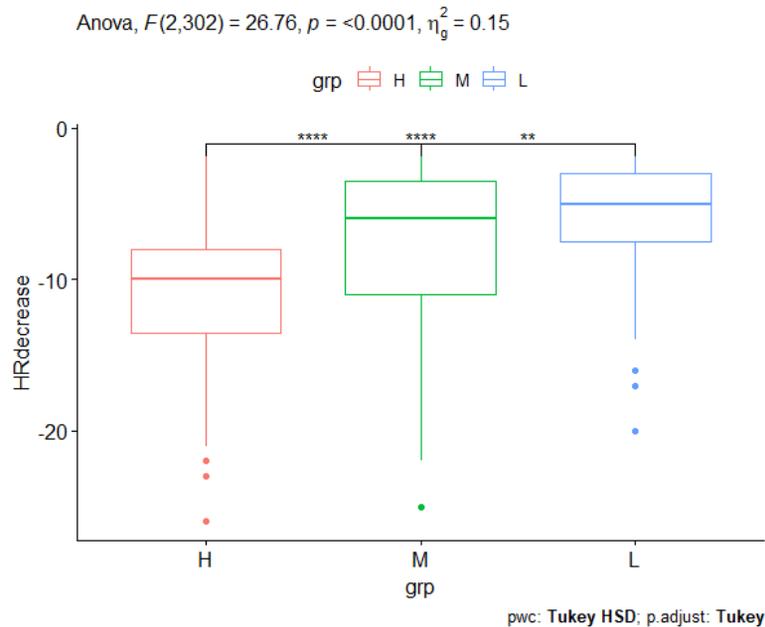


Figure 7. Decreased heart rate response to different bolus dose groups.

투여 시점의 심박수 수치를 50 beat/min 미만, 50 beat/min 이상 60 beat/min 미만, 60 beat/min 이상 70 beat/min 미만, 70 beat/min 이상 80 beat/min, 80 beat/min 이상의 5 구간으로 나누어 투여

그룹과 함께 심박수 감소와의 관계를 조사하였다(Fig. 8). 투여 시점의 심박수 수치가 높을수록 심박수 감소 수치가 유의적으로 높았다($p < 0.001$).

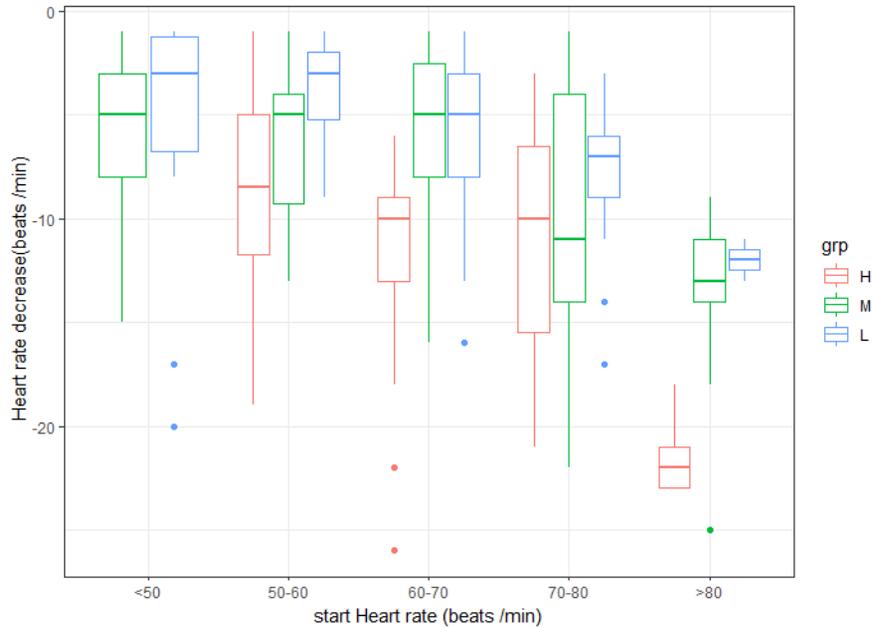


Figure 8. Decreased heart rate response to different initial heart rate at the start of injection.

투여 시점의 효과처 농도를 0 ng/ml 미만, 0 ng/ml 이상 0.5 ng/ml 미만, 0.5 ng/ml 이상 1 ng/ml 미만, 1 ng/ml 이상 2 ng/ml 미만, 2 ng/ml 이상 3 ng/ml 미만, 3 ng/ml 이상의 6 구간으로 나누어 투여 그룹과 함께 심박수 감소와의 관계를 조사하였다(Fig. 9). 투여 시점의 효과처 농도가 낮을 수록 심박수 감소가 높았다($p < 0.01$).

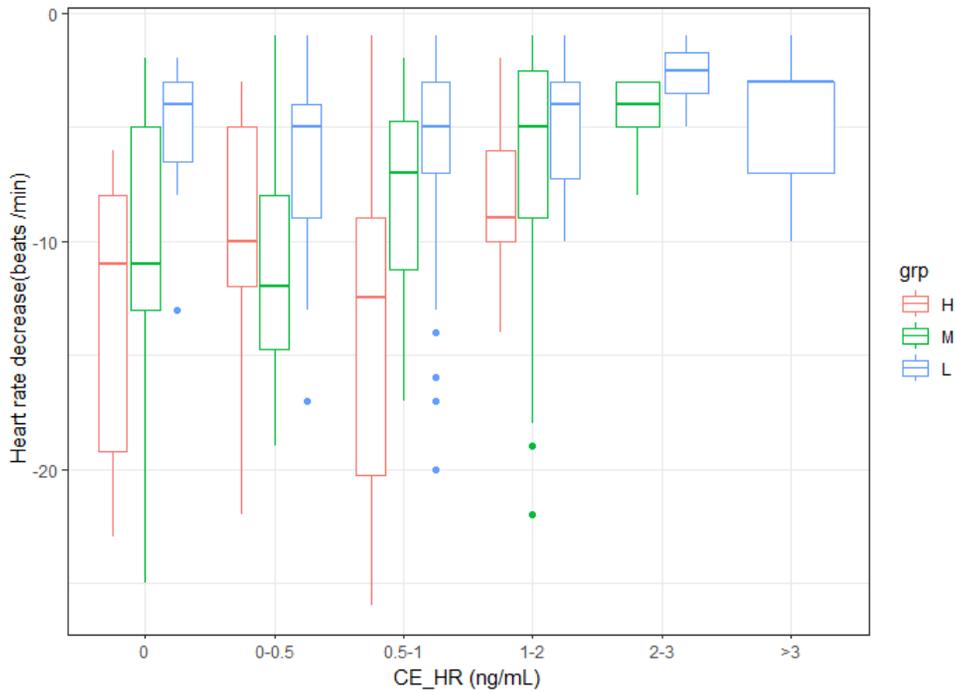


Figure 9. Decreased heart rate response to the different effect-site concentration at bolus injection levels and bolus dose groups.

심박수 감소에 대한 일회 주입량 크기와 투여시점의 심박수 구간의 효과 그리고 일회 주입량 크기와 투여시점의 심박수 구간의 상호작용을 분석한 결과, 일회 주입량 크기와 투여시점의 심박수 구간 모두 심박수 감소에 유의적인 영향을 미치는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 그러나 일회 주입량 크기와 투여시점의 심박수 구간 간의 유의적인 상호작용은 관찰되지 않았다($p = 0.163$) [Table 7].

Table 7. Effect of bolus size and HR start group on decrement of heart rate

| | Group 1 (High bolus) | | | | Group 2 (Middle bolus) | | | | Group 3 (Low bolus) | | | | Significance | | | | |
|--|-------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------|--------|-------|
| Groups of initial heart rate at the start of bolus injection (beats/min) | 50-60 n=26 | 60-70 n=21 | 70-80 n=3 | >80 n=5 | <50 n=10 | 50-60 n=48 | 60-70 n=45 | 70-80 n=21 | >80 n=3 | <50 n=20 | 50-60 n=24 | 60-70 n=43 | 70-80 n=27 | >80 n=9 | G | H | I |
| Decrement of heart rate (beats/min) | -8.54 (4.25) | -12.20 (5.46) | -11.30 (9.07) | -21.00 (2.07) | -5.90 (7.00) | -3.92 (2.39) | -5.98 (3.53) | -7.52 (3.27) | -12.00 (1.00) | -5.80 (3.75) | -6.33 (3.47) | -5.95 (4.20) | -9.59 (6.21) | -14.00 (4.81) | <0.001 | <0.001 | 0.163 |

The values are expressed as the mean (standard deviation)
 G, effect of group; H, effect of HR starts group; I, interaction.

제 4 절 효과처 농도와 심박수와의 회귀분석

1. 환자 별 심박수 수치와 효과처 농도 사이의 회귀 분석

모든 환자의 Ke_0 값을 대입하여 효과처 농도와 심박수 간의 회귀 분석을 시행하였다(Fig. 10).

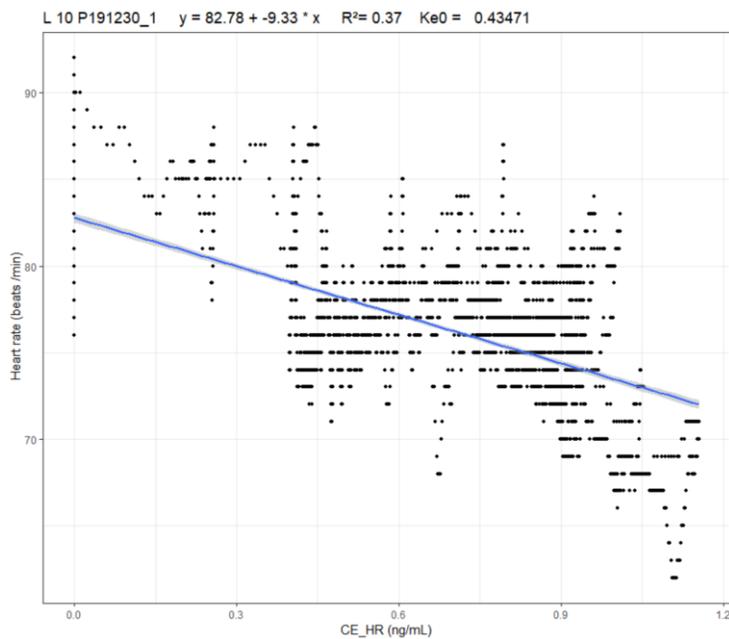


Figure 10. Linear regression analysis for the heart rate responses to the levels of effect-site concentration at initial heart rate bolus injection. Case result of 10th participant in low dose group.

전체의 평균 회귀 계수는 -7.42 ± 3.74 (회/분)/(ng/ml)이었으며, 고용량군이 -7.31 ± 5.10 (회/분)/(ng/ml), 중간용량군이 -5.81 ± 2.94 (회/분)/(ng/ml), 저용량군이 -9.16 ± 9.85 (회/분)/(ng/ml)을 나타내었다. 일회주입용량의 크기가 다른 세 군의 회귀 계수 평균에는 유의적인 차이는 관찰되지 않았다($p=0.534$) [Table. 8].

Table 8. Slope coefficients response to bolus dose groups

| | Group 1 (High bolus) n = 10 | Group 2 (Middle bolus) n = 10 | Group 3 (Low bolus) n = 10 | Total n = 30 | <i>p</i> value ¹ |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Slope ² | -7.31 (5.10) | -5.81 (2.94) | -9.16 (9.85) | -7.42 (3.74) | 0.534 |
| [95% CI] | [-7.91, -3.71] | [-7.91, -3.71] | [-16.20, -2.11] | [-9.86, -4.98] | |

The values are expressed as the mean (standard deviation)

¹P-value indicates mean comparison among three groups.

²Slope, heart rate (beats/min) / effect-site concentration at bolus injection(ng/mL).

CI, 95% confidence interval (Lower CI, Upper CI).

제 4 장 고 찰

건강한 지원자의 심박수에 대한 텍스메테토미딘의 효과에 대해 Bloor 등의 연구[21]에서 1.0 및 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 텍스메테토미딘을 2 분간 주입했을 때 심박수가 기준치 59 회/분에서 주입 2~3 분 후 49 회/분 및 44 회/분으로 감소했다는 사실을 발견하였다. Zhang 등의 연구에서는 텍스메테토미딘이 중환자실에서 환자들의 혈압과 심박수에 영향을 미치는 것을 확인하였다[32]. A, B, C 그룹으로 나누어 각각 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/10\text{min}$, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/10\text{min}$, 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 으로 10 분 동안 텍스메테토미딘을 투여하고 동일한 용량인 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 유지용량을 투여하였을 때[32], 세 그룹 모두에서 처음 주입 후 심박수 수치가 감소하는 경향이 관찰되었고 주입 후 8 분과 60 분째에 C그룹에 비해 A그룹과 B그룹에서 심박수가 더 현저하게 감소하였다. 이번 연구에서 저용량군에 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 고용량군에 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 중간용량군에 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 일회 주입량을 부여하였을 때, 심박수 감소의 경우, 고용량 그룹에서 더 높게 나타났고, 다음으로는 중간 용량 그룹, 저용량 그룹 순으로 높게 나타났다($p < 0.001$).

복강 기능 장애 환자를 대상으로 한 연구에서는 텍스메테토미딘 투여 후 심박수가 평균 20 회/min 가량 감소한 것으로 보고되었다[56]. 같은 환자에서 자연수면과 텍스메테토미딘 진정시를 비교한 연구에서[57], 10 분에 걸쳐 텍스메테토미딘 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을

투여하고 유지 용량은 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 로 주입하였다. 초기 로딩 용량 주입 시 심박수가 가장 낮은 값으로 감소한 후 유지 용량을 주입했을 때 심박수가 일정하게 유지되었다. 기준선과 최저 지점 사이의 심박수 차이는 자연 수면에서 13.4 ± 4.4 회/분, 텍스메데토미딘 진정에서 25.4 ± 8.5 회/분으로 나타났다. 심박수가 급격히 감소한 후에도 심박수는 자연 수면 중에 관찰된 최저 심박수와 유사한 수준을 유지하였다. 또한 자연 수면 중 심박수 감소가 클수록 텍스메데토미딘으로 진정 시 심박수 감소가 더 컸음을 보여주었다. Dyck 등[18]의 연구에서 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 텍스메데토미딘을 5 분간 주입한 후 4~5 분 후 심박수가 기준치보다 27%까지 감소했다는 사실을 발견하였다. 방사선 촬영을 받는 건강한 소아를 대상으로 텍스메데토미딘 진정의 혈역학적 효과를 조사한 연구에 따르면 텍스메데토미딘 투여는 5~10 분 이내에 심박수를 감소시켰으며, 그 효과는 1 회 용량 투여 후 최대 60 분까지 지속되었다[58].

비록 텍스메데토미딘이 감정 진정, 섬망 감소, 기계 환기 회피 등에 효과적이라는 사실이 밝혀졌지만, 서맥 및 저혈압 위험 때문에 사용 시 주의가 필요하다[32]. 텍스메데토미딘은 서맥과와 같은 심장 관련 부작용을 유발할 수 있는데, 이는 심박수가 비정상적으로 느려지는 현상을 말한다. 몇몇 연구에서 텍스메데토미딘의 이러한 심박수 감소 효과는 서맥의 위험성을 높이기 때문에, 사용 시 주의가 필요하다고 지적하였다[57, 59]. 고혈압 환자들이나 혈액 관련 질환을

가진 환자들은 주의가 필요하며, 이들 환자군에서는 혈액학적 불안정성이 발생할 수 있다[32].

텍스메테토미딘이 서맥에 영향을 미치는 여러 연구 결과가 있다. 연구 결과 중 하나로는 노년 환자에서 텍스메테토미딘이 서맥을 유발하는 중간 효과용량(Median Effective Dose; ED50)이 1.97 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 임이 확인되었다[60]. 또한, 복강경 수술 환자들에게 척추마취 중 텍스메테토미딘을 사용한 경우 심박수가 73 bpm 이하일 때와 지지대 사용 시간이 72.5 분 이상일 때 서맥의 유의한 독립적 위험 요인으로 확인되었다[61]. 이는 척추마취 중 텍스메테토미딘의 적절한 용량 조절과 감시가 필요함을 보여준다. 또한, 일부 사례에서는 텍스메테토미딘이 빈맥과 심정지를 유발할 수 있음이 보고되었다[62]. 더욱이, 어떤 연구에서는 텍스메토미딘의 부작용으로 인해 심박수가 매우 느려져 심전도에서는 전기적 활동이 감지되지만 심장의 펌프 작용이 중단되는 무박출성 심장 정지가 발생한 사례도 보고되었다[63]. 이러한 연구 결과들은 텍스메테토미딘을 사용하는 환자들을 감시하고 관리하는데 필요한 주의 사항들을 제공한다.

다양한 조건과 연령대의 환자에서의 텍스메테토미딘 투여와 서맥 위험은 여전히 연구 중이다. 예를 들어, 소아 간 이식 수술을 받은 환자에서 텍스메테토미딘이 심한 서맥을 일으킨 사례도 보고되었다[64]. 비강 성형술 중에 고혈압을 조절하는 데 사용되는 텍스메테토미딘의 로딩 용량에 따라 서맥 발생률이 다르다는 연구 결과도 있다. 비 수술에서 텍스메테토미딘을 이용한 조절된 저혈압

도달을 위해, 로딩 용량 없이 텍스메데토미딘 주입만을 이용한 경우, 심장 박동수와 혈압을 감소시키면서도 뚜렷한 서맥을 일으키지 않았다[65]. 이 연구에 따르면 로딩 용량 없이 텍스메데토미딘을 주입하면 서맥 없이 심박수와 혈압을 낮출 수 있었다[65]. 이러한 연구 결과는 텍스메데토미딘 사용 시 서맥의 위험을 줄이기 위한 용량 조절 전략을 수립하는 데 도움이 될 수 있다.

그러나, 텍스메데토미딘이 심박수 감소와 저혈압의 위험성을 가지고 있음에도 불구하고, 중환자실 환자에서 심실성 부정맥의 발생률을 줄이는 등의 긍정적인 효과도 확인되었다. 이와 같은 긍정적인 효과들은 텍스메데토미딘이 심장 부정맥 치료에 약간의 잠재력을 가지고 있음을 시사한다[66].

따라서, 이런 연구 결과들로 볼 때, 텍스메데토미딘은 서맥을 유발할 수 있으며, 특히 복용량, 환자의 기저 심박수, 수술 시간 등 여러 요인에 따라 그 위험성이 증가할 수 있다. 따라서, 텍스메데토미딘을 사용할 때는 환자의 심장 기능을 주의 깊게 모니터링하고 적절한 용량 조절이 필요하다[61]. 또한, 텍스메데토미딘은 다른 약물과 복합적으로 사용될 때나 고위험 환자에서 사용될 때 특별한 주의가 필요하다.

이번 연구에서 효과치 농도가 증가하면서 전반적인 심박수 수치의 감소를 보여주었다. 하지만 효과치 농도 증가에 관계없이 일회 주입량 투여 후 약 56 초 전후 심박수 수치의 최저치를 기록하였는데 이는

기전이 다를 수 있다고 생각된다. 또한 일회 주입량 투여 직후 심박수가 약간 증가하다가 감소하는 경우도 있었다.

효과치 농도가 증가하면서 전반적인 심박수 감소를 보여주는 것은 다른 연구에서도 서술된 바와 같이 α_2 -아드레날린 수용체와의 결합을 통해 신경전달물질의 방출을 억제하고, 교감신경 활동을 감소시키는 메커니즘을 통해 심장 박동수의 감소를 일으키는 것으로 보인다[16]. 하지만 심박수가 빠르게 떨어졌다가 다시 상승하는 현상은 일반적으로 이 약의 복합적인 혈류역학(hemodynamic) 반응 때문일 수 있다. 일회 주입량 투여 초기에 잠깐 혈압 상승과 심박수 하락을 일으킨 후 다시 심박수가 상승하는 이중적인 심혈관 반응을 나타낼 수 있다[67]. 투여 초기에는 이러한 교감신경계의 억제 반응이 비교적 약할 수 있으므로, 아주 잠깐 동안은 α_2 -아드레너직 수용체가 주로 혈관에서 자극되어 혈압이 상승하고 이에 따라 반사적으로 심박수가 감소할 수 있다[67]. 즉 혈관내 α_2 -아드레날린 수용체를 활성화시켜, 혈관이 수축되어 혈압이 일시적으로 상승하고, 이는 반사적으로 심박수를 감소시키는 서맥을 유발(reflex bradycardia)하는 것으로 생각된다. 이러한 현상이 60 초 이내에 일어나는 것은 텍스메데토미딘의 빠른 작용과 분포 특성 때문일 수 있다. 이 초기의 혈관 수축 반응이 지나면 텍스메데토미딘은 중추에 위치한 α_2 -아드레너직 수용체에 작용하여 교감신경 활성을 억제하고, 이로 인해 심박수가 다시 상승할 수 있다[67]. 정리하면 급속 정맥주사 등을 통해 고용량으로 투여하면 α_2B 수용체가 활성화되어 혈관 평활근이 수축되고 혈압이 상승하며

이에 대한 반사작용으로 심박동수가 감소하는 것으로 생각된다. 이러한 현상은 약물의 투여 방법과 관련이 있을 수 있으며, 체내에서의 약물 동태학적 변화에 의해 발생할 수 있다.

몇몇의 환자에서 1 회 주입량 투여 직후 심박수가 약간 증가하는 모습을 보였다. 텍스메데토미딘의 혈압에 대한 복합적인 효과는 $\alpha 2A$ 및 $\alpha 2B$ 아형에 대한 그것의 상대적인 작용에 따라 달라지는데, 혈압 감소는 $\alpha 2A$ 아드레날린 수용체 활성화에 기인하며, 반면 혈압 상승은 $\alpha 2B$ 아드레날린 수용체 활성화에 의해 발생한다. $\alpha 2A$ 아드레날린 수용체에 작용하면 혈압을 낮추는 반면, $\alpha 2B$ 아드레날린 수용체에 작용하면 혈압을 높이는 이유는 각각의 아드레날린 수용체 아형이 혈관의 다른 반응을 조절하기 때문이다. 투여 초기에 일시적으로 심박수가 증가하는 현상은 약의 복잡한 심혈관계 효과에 기인하는데, 초기 혈압 하강은 심장에 의해 감지되어, 체내에서 심박수 증가를 유발하는 반사응답(baroreceptors reflex)을 나타내는 것으로 생각된다.

텍스메데토미딘은 친수성(hydrophilic)의 특성을 가지고 있는데, 약물의 투여 후 심박수가 빠르게 감소하는 것은 약물의 효과와 관련이 있을 수 있지만, 이는 약물의 친수성 여부와 직접적으로 연결되지는 않는다. 약물의 작용 메커니즘, 약물의 대상 분자와의 상호 작용, 및 체내 시스템에 의해 조절되는 다양한 생리적 프로세스에 따라 심박수가 변할 수 있기 때문이다.

텍스메테토미딘은 α_2 -아드레날린 수용체를 활성화하고 심장 교감 신경 섬유에 존재하는 α_1 수용체를 억제한다. 이로 인해 신경 섬유 활동이 감소하여 심실의 수축과 확장이 감소하여 궁극적으로 혈압이 낮아진다. 텍스메테토미딘의 작용에는 이소성 심박 조율기 활동과 같은 부정맥 유발 부위를 억제하는 것이 포함된다. 또한 이완기를 연장하고 심실의 수축기 시간을 증가시켜 심장의 전기적 안정성을 개선하고 심박수 감소에 기여한다.

제 5 장 결 론

텍스메테토미딘 진정시 심박수 감소에 대한 Ke0 값은 0.47 ± 0.19 이었다. 또한 투여 용량이 높을수록, 투여 시점의 심박수 수치가 높을수록, 투여 시점의 효과처 농도가 낮을 수록 심박수 감소량이 높았다. 이는 텍스메테토미딘 사용 시 서맥 위험을 줄이기 위한 용량 조절 전략을 수립하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Virtanen, R., et al., *Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist*. Eur J Pharmacol, 1988. **150**(1-2): p. 9-14.
2. Coughlan, M.G., et al., *Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis*. Anesthesiology, 1992. **77**(5): p. 998-1006.
3. Bekker, A. and M.K. Sturaitis, *Dexmedetomidine for neurological surgery*. Neurosurgery, 2005. **57**(1 Suppl): p. 1-10; discussion 1-10.
4. Bajwa, S.J., et al., *Attenuation of pressor response and dose sparing of opioids and anaesthetics with pre-operative dexmedetomidine*. Indian J Anaesth, 2012. **56**(2): p. 123-8.
5. Li, A., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine*. Drug Dev Ind Pharm, 2016. **42**(12): p. 1917-1927.
6. Kamibayashi, T. and M. Maze, *Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists*. Anesthesiology, 2000. **93**(5): p. 1345-9.
7. Ebert, T.J., et al., *The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans*. Anesthesiology, 2000. **93**(2): p. 382-94.
8. Hall, J.E., et al., *Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions*. Anesth Analg, 2000. **90**(3): p. 699-705.
9. Elbaradie, S., F.H. El Mahalawy, and A.H. Solyman, *Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients*. J Egypt Natl Canc Inst, 2004. **16**(3): p. 153-8.
10. Herr, D.L., S.T. Sum-Ping, and M. England, *ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. **17**(5): p. 576-84.
11. Reade, M.C., et al., *Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2016. **315**(14): p. 1460-8.
12. Khan, Z.P., C.N. Ferguson, and R.M. Jones, *alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role*. Anaesthesia, 1999. **54**(2): p. 146-65.
13. Alam, S.S., et al., *Effectiveness Of Intrathecal Dexmedetomidine In Combination With Hyperbaric Bupivacaine For Lower Abdominal Surgeries And Its Postoperative Analgesic Characteristic*. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2022. **34**(Suppl 1)(4): p. S936-S939.
14. Nelson, L.E., et al., *Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway*. Anesthesiology, 2001. **95**: p. A1368.

15. Tobias, J.D., *Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology*. *Pediatr Crit Care Med*, 2007. **8**(2): p. 115-31.
16. Gertler, R., et al., *Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent*. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2001. **14**(1): p. 13-21.
17. Lee, S., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in healthy Korean subjects*. *J Clin Pharm Ther*, 2012. **37**(6): p. 698-703.
18. Dyck, J.B., et al., *The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers*. *Anesthesiology*, 1993. **78**(5): p. 813-20.
19. Hannivoort, L.N., et al., *Development of an Optimized Pharmacokinetic Model of Dexmedetomidine Using Target-controlled Infusion in Healthy Volunteers*. *Anesthesiology*, 2015. **123**(2): p. 357-67.
20. Dyck, J.B., et al., *Computer-controlled infusion of intravenous dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers*. *Anesthesiology*, 1993. **78**(5): p. 821-8.
21. Bloor, B.C., et al., *Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes*. *Anesthesiology*, 1992. **77**(6): p. 1134-42.
22. Angst, M.S., et al., *Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans*. *Anesthesiology*, 2004. **101**(3): p. 744-52.
23. Bekker, A.Y., et al., *The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy*. *Anesth Analg*, 2001. **92**(5): p. 1251-3.
24. Hsu, Y.W., et al., *Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanil in healthy volunteers*. *Anesthesiology*, 2004. **101**(5): p. 1066-76.
25. Prielipp, R.C., et al., *Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow*. *Anesth Analg*, 2002. **95**(4): p. 1052-9, table of contents.
26. Talke, P., et al., *Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans*. *Anesth Analg*, 1997. **85**(2): p. 358-64.
27. Berkenbosch, J.W., P.C. Wankum, and J.D. Tobias, *Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2005. **6**(4): p. 435-9; quiz 440.
28. Petroz, G.C., et al., *A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(6): p. 1098-110.
29. Schoemaker, R.C., J.M. van Gerven, and A.F. Cohen, *Estimating potency for the Emax-model without attaining maximal effects*. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1998. **26**(5): p. 581-93.
30. Wang, G., et al., *The efficacy and safety of dexmedetomidine in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2018. **13**(9): p. e0202620.
31. Hammer, G.B., et al., *The effects of dexmedetomidine on cardiac*

- electrophysiology in children*. *Anesth Analg*, 2008. **106**(1): p. 79–83, table of contents.
32. Zhang, X., et al., *Effects of different doses of dexmedetomidine on heart rate and blood pressure in intensive care unit patients*. *Exp Ther Med*, 2016. **11**(1): p. 360–366.
 33. Holford, N.H. and L.B. Sheiner, *Kinetics of pharmacologic response*. *Pharmacol Ther*, 1982. **16**(2): p. 143–66.
 34. Holford, N.H. and L.B. Sheiner, *Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo*. *Crit Rev Bioeng*, 1981. **5**(4): p. 273–322.
 35. Ellerkmann, R.K., et al., *Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol*. *Anesth Analg*, 2006. **102**(5): p. 1456–62.
 36. Sheiner, L.B., et al., *Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine*. *Clin Pharmacol Ther*, 1979. **25**(3): p. 358–71.
 37. Han, D.W., *Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in anesthetic field*. *Anesthesia and Pain Medicine*, 2014. **9**(2): p. 77–86.
 38. Shafer, S.L. and K.M. Gregg, *Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump*. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1992. **20**(2): p. 147–69.
 39. Billard, V., et al., *A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect*. *Clin Pharmacol Ther*, 1997. **61**(1): p. 45–58.
 40. Kazama, T., et al., *Comparison of the effect-site $k(e)O$ s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(6): p. 1517–27.
 41. Schnider, T.W., et al., *The influence of age on propofol pharmacodynamics*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(6): p. 1502–16.
 42. Colin, P.J., et al., *Dexmedetomidine pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in healthy volunteers: 1. Influence of arousal on bispectral index and sedation*. *Br J Anaesth*, 2017. **119**(2): p. 200–210.
 43. Cortinez, L.I., et al., *Dexmedetomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers*. *Anesthesiology*, 2004. **101**(5): p. 1077–83.
 44. Venn, R.M., J. Hell, and R.M. Grounds, *Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care*. *Crit Care*, 2000. **4**(5): p. 302–8.
 45. Abdulatif, M., et al., *The effect of magnesium sulphate infusion on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane anaesthesia*. *Anaesthesia*, 2013. **68**(10): p. 1045–52.
 46. Bhananker, S.M., et al., *Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis*. *Anesthesiology*, 2006. **104**(2): p. 228–34.

47. De Jonghe, B., et al., *Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study*. JAMA, 2002. **288**(22): p. 2859-67.
48. Atkins, J.H. and J.E. Mandel, *Recent advances in patient-controlled sedation*. Curr Opin Anaesthesiol, 2008. **21**(6): p. 759-65.
49. Thorpe, S.J., V.R. Balakrishnan, and L.B. Cook, *The safety of patient-controlled sedation*. Anaesthesia, 1997. **52**(12): p. 1144-50.
50. Herrick, I.A., et al., *Patient-controlled sedation using propofol during interventional neuroradiologic procedures*. J Neurosurg Anesthesiol, 1997. **9**(3): p. 237-41.
51. Rodrigo, M.R., et al., *A randomised crossover comparison of patient-controlled sedation and patient-maintained sedation using propofol*. Anaesthesia, 2003. **58**(4): p. 333-8.
52. Riker, R.R., et al., *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial*. JAMA, 2009. **301**(5): p. 489-99.
53. Pandharipande, P.P., et al., *Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial*. JAMA, 2007. **298**(22): p. 2644-53.
54. Chlan, L.L., et al., *Patient-controlled sedation: a novel approach to sedation management for mechanically ventilated patients*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1045-53.
55. Minto, C.F., et al., *Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2003. **99**(2): p. 324-333.
56. Imabayashi, T., et al., *Heart rate variability during infusion of dexmedetomidine*. Crit Care, 2011. **15**(Suppl 1): p. P352.
57. Kang, D., et al., *The correlation of heart rate between natural sleep and dexmedetomidine sedation*. Korean J Anesthesiol, 2019. **72**(2): p. 164-168.
58. Wong, J., et al., *Cardiovascular Effects of Dexmedetomidine Sedation in Children*. Anesthesia & Analgesia, 2012. **114**(1): p. 193-199.
59. De Cassai, A., et al., *Effect of dexmedetomidine on hemodynamic responses to tracheal intubation: A meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis*. J Clin Anesth, 2021. **72**: p. 110287.
60. Yang, H., et al., *Median Effective Dose of Dexmedetomidine Inducing Bradycardia in Elderly Patients Determined by Up-and-Down Sequential Allocation Method*. Int J Med Sci, 2022. **19**(6): p. 1065-1071.
61. Kim, H.J. and E. Ahn, *Risk factors for dexmedetomidine-associated bradycardia during spinal anesthesia: A retrospective study*. Medicine (Baltimore), 2022. **101**(43): p. e31306.
62. Takata, K., et al., *Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during atrial pacing: a case report and review of the literature*. J Anesth, 2014. **28**(1): p. 116-20.
63. Gerlach, A.T. and C.V. Murphy, *Dexmedetomidine-associated*

- bradycardia progressing to pulseless electrical activity: case report and review of the literature.* Pharmacotherapy, 2009. **29**(12): p. 1492.
64. Banc-Husu, A.M., et al., *Dexmedetomidine leading to profound bradycardia in a pediatric liver transplant recipient.* Pediatr Transplant, 2021. **25**(5): p. e13895.
65. Djalali Motlagh, S., et al., *Effect of Different Loading Doses of Dexmedetomidine on Controlled Hypotension and the Incidence of Bradycardia During Rhinoplasty: A Clinical Trial.* Anesth Pain Med, 2021. **11**(4): p. e118857.
66. Zhong, Q., et al., *Dexmedetomidine Reduces Incidences of Ventricular Arrhythmias in Adult Patients: A Meta-Analysis.* Cardiol Res Pract, 2022. **2022**: p. 5158362.
67. Weerink, M.A.S., et al., *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine.* Clin Pharmacokinet, 2017. **56**(8): p. 893-913.

Abstract

Calculation and analysis of Ke0 of dexmedetomidine related to heart rate decrease during patient-controlled sedation using dexmedetomidine

Minjae Lee

Program in Dental Anesthesiology

Department of Dental Science

The Graduate School

Seoul National University

Abstract

Background :

Dexmedetomidine is an alpha-2 adrenergic receptor agonist, characterized by having almost no respiratory suppression compared to other sedatives. This drug provides effects such as sedation, anti-anxiety, and pain relief. It also induces a state of consciousness similar to natural sleep, allowing patients to be easily awakened. Because of these properties, dexmedetomidine has various clinical applications. It can be used as a preoperative sedative, for anesthesia, sleep induction, and pain relief. However, dexmedetomidine tends to reduce the patient's heart rate and can induce bradycardia, especially depending on the dose, the patient's basal heart rate, and surgical time, the risk can increase. This study aims to

calculate the effect-site equilibration rate constant (Ke_0) related to the decrease in heart rate caused by the administration of dexmedetomidine, after calculating the blood concentration of dexmedetomidine using the known pharmacokinetic formula in a self-titration method. We aim to evaluate the decrease in heart rate based on the calculated Ke_0 and to see how the degree varies depending on the dose. In addition, we aim to find out how the decrease in heart rate varies depending on the heart rate at the time of administration and the effect-site concentration based on the calculated Ke_0 . This research can help establish dose adjustment strategies to reduce the risk of bradycardia when using dexmedetomidine, and to observe changes in vital signs due to sedation.

Method :

This study was conducted based on the data of a clinical trial (KCT0004359) registered with the Clinical Research Information Service during the same period for the development of a self-titration method for dental treatment at Seoul National University Dental Hospital. The study was conducted on 30 healthy adult volunteers over 20 years old, and the acquired data were analyzed. The mother study (KCT0004359) constituted three groups with different doses and lockout times of the dexmedetomidine drug and implemented self-titration. The first group was the low-dose group with a single dose of 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and a lockout time of 1 minute, the second group was the high-dose group with 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 3 minutes, and the third group was the medium-dose group with 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 1 minute. The blood

concentration of each participant was calculated over time using the study by Hannivoort et al. The time taken to reach the point where the heart rate was most reduced (T_{peak}) after drug administration was calculated, and the Ke_0 related to heart rate was calculated. The effects on heart rate reduction according to the bolus dose, heart rate at the time of administration, and effect-site concentration at the time of administration were analyzed based on the calculated effect-site concentration. Also, the relationship between the effect-site concentration and heart rate reduction was investigated through regression analysis.

Results

The time it took for the heart rate to reach the most reduced point (T_{peak}) in the entire patient group was 56.3 ± 13.93 seconds. The Ke_0 value for heart rate reduction was 0.47 ± 0.19 . The Ke_0 values of the high-dose group, medium-dose group, and low-dose group were 0.38 ± 0.17 , 0.49 ± 0.12 , and 0.49 ± 0.24 , respectively ($p=0.001$). In the case of heart rate reduction according to the dose, the high-dose group, medium-dose group, and low-dose group showed 11.25 ± 6.02 beats/min, 7.39 ± 5.11 beats/min, and 5.59 ± 3.80 beats/min, respectively ($p<0.001$). Based on Ke_0 , when calculating the effect-site concentration, the lower the effect-site concentration at the time of administration, the greater the decrease in heart rate ($p<0.01$). When the heart rate was high at the time of administration, the decrease in heart rate was greater ($p<0.001$). As a result of regression analysis on the change in heart rate according to the effect-site concentration, regardless of the

bolus dose, the effect-site concentration and heart rate showed a linear decrease, and the regression coefficient was -7.42 ± 3.74 (beats/min)/(ng/ml).

Conclusion

The K_{e0} value for heart rate reduction during dexmedetomidine sedation was 0.47 ± 0.19 . Also, the greater the dose, the higher the heart rate at the time of administration, and the lower the effect-site concentration at the time of administration, the greater the decrease in heart rate.

Keywords: Patient controlled, Dexmedetomidine, Dental sedation, Effect-site equilibration rate constant (K_{e0})

Keywords : Patient-controlled sedation, Dexmedetomidine, dental sedation anesthesia, K_{e0}

Student Number : 2020-36372