

소동물 환축을 위한 진통제와 진통기술

정 언 승

통증은 지각이다. 만일 유해성의 자극을 인지하는 상위의 중추가 없으면 환축의 반응이나 적응은 일어나지 않을 것이다. 외상수용기(Nociceptor)는 기계적 온도, 화학적 자극에 반응한다. 그리고 hydrogen 이온, serotonin, histamine, bradykinin, prostaglandin과 같은 내인성 물질에도 역시 반응한다. 사람에게 있어서는 환자가 말로 표현하거나 어떤 방법으로 의사소통하는 것이 중요하다. 동물이 통증을 느끼는지를 알 수 없는 것은 동물이 통증을 느끼는 것을 말로써 표현하지 못하기 때문이다. 이런 의사소통의 결여는 통증이 수의사들에 의해 다르게 해석되는 기본적인 이유이다.

동물들도 통증을 느끼지만 그 통증에 대한 표현은 비언어적이다

동물의 통증에 대한 표시는 심박수 그리고/혹은 호흡수의 증가에 한정되는 것 뿐만아니라 소리를 내고 움직이고 싶어하지 않고 타액분비, 식욕부진, 불안 그리고/혹은 공격적인 행동 등이 나타날 수 있다. 만성적 고통에 대한 표시는 둔감 혹은 닿거나 처치시의 반응의 둔감, 사료나 음식섭취의 눈에 띄는 감소, 거친 피모 등으로 나타날 수 있다.

Pain management 즉, 통증치료의 목적은 통증을 제거하는 것 뿐만아니라 창상과 외과에 연관된 병적 통증을 감하거나 제거하는 것이다. 통증은 1) 환축의 기분을 좋게 만드는 것, 2) 통증지각에 수반된 평장한 생리적 반응을 감소시키는 방향으로 처치해야 한다.

진정제제는 말초작용제, 척수 level 작용제, 중추 작용제로 나누어진다.

말초작용제

말초작용제는 국소마취제 혹은 비스테로이드성 항염제(NSAID)이다. 국소마취제는 신경자극전도를 막고, 신경내로 직접 주입되거나 수술부위로 침투한다. 6~10시간의 긴 작용시간을 갖는 국소마취제 즉, bupivacaine, etidocaine이 선호된다. Lidocaine이 사용되어질 수 있지만 그 효과지속은 단 2시간 범위이내이다. 국소마취제는 과다용량으로 사용되었을 경우 흥분(agitation), 근육진전, 발작(seizures), coma, 죽음과 같은 독성을 나타내므로 주의를 요한다.

NSAID에는 aspirin, phenylbutazone, dipyrrone, flunixin, meglumine, ketoprofen, ketorolac 등이 있다. 이런 종류의 약제는 말초통증수용체를 민감하게 하는 염증반응을 감소시킴으로써 통증을 제거한다. 또 통증처방에 있어 primary agent나 supplement agent로 사용된다. Soft tissue pain(trauma, surgery)의 처방에는 1차 요법으로 이 약제들이 사용된다. 그러나 다른 통증병인론에 있어서 다른 진정제와 함께 추가되어질 필요가 있을 수도 있다.

Flunixin meglumine(Banamine)은 소동물 통증처방에 사용되고 있는 NSAID이다. 부작용도 적고 soft tissue pain에 잘 듣는다. 비교적 긴 작용시간(8~12시간)을 갖는다. 뼈나 정형외과에 관련된 통증에

는 잘 적용하지 않는다. 이 약제의 가장 큰 단점의 하나는 심한 hemorrhagic gastritis를 유발한다는 것이다. 사용되는 약물의 용량은 0.05~1.0mg/kg IM으로 BID나 TID로 투여한다. 많은 용량의 투여, 재투여는 hemorrhagic gastritis를 유발할 수 있다. 과용량 투여는 BID나 SID로 향하여야 한다. 재투여는 2~4번을 초과하지 않아야 한다.

척수작용제

척수작용제는 opioids(narcotics), alpha-2 agonists와 정온제(tranquilizer)가 있다. Opioid(아편양제제)는 척수를 포함한 CNS의 여러 단계에서 자극의 진행이나 전도에 영향을 미친다. 이 약물에 반응하는 많은 수용체 부위가 있다. Opioids는 전신적 혹은 경막외(epidural)로 사용된다.

Alpha-2 agonist(xylazine, detomidine, medetomidine, dexmedetomidine)는 신경내 level의 척수통증 이행에 통증의 자극전도를 방해한다. CNS의 alpha-2 agonist의 자극은 neuron을 과분극시키고 norepinephrine과 dopamine의 저장과 방출을 억제한다. 이 약제들은 중추뉴런과 말초뉴런의 방전률을 감소시켜 진정, 진통, 근육이완을 가져온다. Alpha-2 agonists는 endorphine과 purine 등의 서로 다른 신경조절물질에도 작용할 수 있다.

정온제(tranquilizer)도 역시 척수 level에 작용하고 opioids와 합제로 사용할 수 있다. Benzodiazepine과 phenothiazine이 쓰여져 왔다. 정온제는 흥분을 가라앉히거나 화가난 환측에 효과적이고 opioid에 의한 진통에 부가적인 이완과 진정을 필요로 할 때 합제로 사용한다. 1차적인 benzodiazepine 정온제로 사용되는 약제는 diazepam(Valium) 혹은 midazolam(Versed)이다. Benzodiazepine 정온제는 신경전달물질인 glycine과 GABA를 억제함에 의해서 척수 level 경로의 진통과 근육이완작용을 한다. 주로 사용되는 phenothiazine 유도체로는 acepromazine이 있다. 이는 진통약이 아니고 opioid 진통약과 병용하여 흥분을 가라앉히고 추가적인 진전상태를 얻기 위

해 사용될 수 있다. Acepromazine은 또한 척수 level의 추가적인 이완작용이 있다.

중추신경계 작용약물

중추신경계 작용약물은 뇌의 상위중추에 직접 작용하며 opioids, 진정최면제 및 정온제를 포함한다. 정온제(diazepam, midazolam, acepromazine)는 진통제가 아니다. 이들은 opioids와 병용시에 약제의 상승효과가 있다. 후뇌와 시상상의 작용을 억제함에 의해 정온작용을 한다.

Opioids는 진통약이며 후뇌와 전뇌의 특정수용부와 함께 작용한다. 시상과 대뇌피질에는 opioid 수용체가 상당히 밀집되어 있는 것으로 생각된다. 통증을 감지하기 위해서는 통증신호 전달이 피질하 구조(시상, 망상 및 limbic system) 및 대뇌피질에 도달해야 한다. Opioids는 중추성 수용체를 활성화시켜 더 상위중추로 통증신호가 전달되는 것을 억제한다. 이로 인해 동통성의 자극에 대한 통증감지를 차단하게 된다. Opioids는 또한 척수신경 level의 조절기능이 있다.

Mu, kappa, sigma, delta, epsilon으로 분류되는 여러 종류의 opioid 수용체가 있다. Mu 수용체는 척수진통, 진정에 관계한다. Sigma 수용체는 불쾌감, 환각, 호흡자극, 혈관운동자극을 일어나게 한다.

내인성 opiopeptin은 큰 peptide 전구물질에서 유래하며 CNS에서 3개의 독특한 opioid system 1) beta-endorphin, 2) dynorphin, 3) enkephalins을 가지고 있다. 내인성 opiopeptin은 통증과 조직에 손상을 주는(noxious) 자극에 반응하여 분비된다. 신체에서 통증반응을 유발하는 opioid 수용체와 상호작용하는 것은 opiopeptine이다.

Opioid 진통은 몇가지 방법으로 통증을 약하게 하는 것을 도울 수 있다. 첫째, mesolimbic system(뇌간에 있는 큰 수뇌술기 핵, 청색반점, 중뇌 수도관 주위 회색지역, 몇몇의 시상핵과 시상하부핵)의 수용체와 상호작용한다. 이 수용체들과 상호작용하는 opioids는 통증역치(pain threshold)를 상승시킨다.

둘째, opioid 진통은 select target neuron으로의 칼슘 유입을 방해하여 전달물질 유리를 감소시킨다. 신경 전달물질 유리 자극의 시냅스 전 억제체는 다른 매개체와 마찬가지로 acetylcholine, norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, glutamic acid, dopamine, substance P와 관계한다. 마지막으로 opioid 진통은 중점적으로 substance P의 유리를 억제한다. 이것은 어떤 중추신경계 계전기에서 전달 혹은 자극의 억제를 가져온다.

Opioid 진통은 opioid agonist와 opioid agonists-antagonists로 나눌 수 있다. Opioid agonist에는 morphine, meperidine(Demerol), oxymorphone(Numorphan), fentanyl, carfentanil, sufentanil 등이 있다. Opioid agonist는 모든 중추와 말초 opiate 수용체를 자극해서 opioid가 일으키는 여러가지 작용을 유발시킨다.

Opioid agonist는 많은 CNS 효과를 일으킨다. 또 통증인지를 완화시키고 화나 고민 등을 경감시킨다. 불쾌감과 환각을 일으킬 수 있다. 척수반사를 비정상적으로 과도하게 할 수 있다. Opioid agonist는 어떤 동물종(고양이, 말, 소, 돼지)에서 부적절한 용량이 사용되면 흥분을 유발할 수 있다.

Opioid agonist는 눈에 띄는 CNS 억제가 일어나지 않는 용량에서도 호흡중추억제를 일으킬 수 있다. 호흡억제현상은 현저히 나타날 수 있다.

정상적인 용량에서는 opioid agonist는 눈에 띄는 심혈관에 대한 작용이 없다. 미주신경성 긴장(vagal tone)이 증가함에 따라 서맥이 일어날 수 있으며 때

때로 심각할 수 있다. Histamine의 방출 혹은 혈관 운동중추의 중추억제의 결과로 저혈압이 나타날 수 있다. 정맥성 긴장(venous tone)이 심장부하 감소유발을 저하시킨다.

개에서 opioid agonist는 깊은 진정과 관련된 진통 작용이 있다. 어떤 경우에는 흥분과 불쾌감이 보이기도 한다. 고양이와 개에서 opioid agonist는 진통작용이 있지만 자극효과를 유발할 수도 있다. 어떤 고양이에서는 적당량이 투여된 경우에도 나타날 수 있다. Opioid agonist와 병용한 정온제(특히 acepromazine)는 이런 자극효과를 막는데 도움이 된다.

Table 2. Opioid Agonists in Cats

약제	용량/유지시간	주해
Morphine	0.1mg/kg/4~6시간 (피하나 근주)	높은 용량에서는 흥분유발
Meperidine	2~10mg/kg/2시간 (피하나 근주)	
Oxymorphone	0.22~0.44mg/kg/2~4시간 (피하, 근주나 정주)	흥분을 유발할 수 있다.

Opioid agonists-antagonists에는 pentazocine, nalbuphine(Nubain), butorphanol(Torbugesic, Torbutrol), buprenorphin(Buprenex)이 있다. Opioid agonists-antagonists는 opiate 수용체와 결합하지만 opioid agonist와 비슷한 여러 종류의 agonistic 효과를 나타내기 때문이다. 이런 약물은 단지 opioid 효과를 선택,

Table 1. Opioid Agonist in Dogs

약제	용량/유지시간	주해
Morphine	0.25~6.0mg/kg/4~6시간 (피하나 근주)	구토, 배변
Meperidine	2~10mg/kg/2~3시간 (피하, 근주나 정주)	적은 부작용
Oxymorphone	0.22mg/kg/2~4시간 (피하, 근주나 정주)	흥분-특히 정맥 주사시, 청각과민증
Fentanyl	0.44~0.08mg/kg/1~2시간 (피하, 근주나 정주)	빠른 정후

Table 3. Opioid Agonists/Antagonists in the Dog and Cat

약제	개	고양이
Butorphanol	0.2~0.4mg/kg/2~5시간 (피하, 근주나 정주)	개의 경우와 동일
Buprenorphine	0.2~0.4mg/kg/8~10시간 (피하, 근주, 정주)	개의 경우와 동일
Nalbuphine	0.5~2.0mg/kg/3~8시간 (피하, 근주나 정주)	1~2mg/kg/3~6시간 (피하, 근주나 정주)

유발시키고 full agonists의 어떤 작용들을 반대로 뒤집어 놓는다. Agonists-antagonists는 mu 수용체와 결합하지만 작용하지 않거나 단지 제한된 작용만을 한다. Agonists-antagonists가 kappa, sigma, delta, epsilon opioid 수용체와 결합하면 opioid agonist와 비슷한 작용을 나타내는 경향이 있다.

Butorphanol(Torbugesic, Torbutrol, Stadol)은 개나 고양이에서 효과적인 전마취제나 후마취진통제로 사용되어져 왔다. Butorphanol은 morphine과 비슷한 화학구조를 가진 nalophane-cyclazocine class의 통제되지 않는 합성 opioid agonists-antagonists이지만 약리학적 작용은 pentazocine과 비슷하다. 진통력은 morphine보다 5배정도 높고, pentazocine의 15~30배, oxymorphone의 1/3~1/2정도이다. Butorphanol도 morphine과 비슷한 양으로 호흡억제를 유발할 수 있다. 그러나 butorphanol은 현저한 호흡억제를 유발하지 않으므로 높은 용량을 넘는 한계정도에 다다르기 쉽다. Butorphanol은 심박수, 심박출, 혈압을 감소시키지만 morphine과 oxymorphone을 사용할 때 보다는 그 억제작용이 적다. 이 약제는 IM injection 후 빨리 흡수되어 15~30분 이내에 최고혈중농도치를 나타내며 진통작용은 2~4시간 지속된다. Butorphanol은 거의 간에서 대사가 일어난다. 위장관으로부터 빨리 완전히 흡수가 되지만 간장대사의 첫번째

통과에 따라, 투여량의 단지 17%만이 전신적으로 유효하게 작용한다. 그 작용은 쉽게 naloxone에 의해 중화된다. Butorphanol은 좋은 진통효과와 나쁘지 않은 진정효과를 가지고 있다. Diazepam 혹은 acepromazine과 같은 정은제와 병용하여 사용할 때 아주 만족스러운 신경이완성 진통상태가 나타난다. Butorphanol의 좋은 이점은 최소의 호흡억제효과와 적당한 심혈관성 억제효과이며 좋은 진통작용이 있고 손쉽게 중화할 수 있으며 통제되고 있지 않은 약물이라는 점이다.

Opioid 진통제를 사용할 때 주의하여야 할 일반적 사항

1. 진통을 위해서는 대부분의 경우 전신적 투여가 좋다.
2. 정해진 시간을 기준으로 한 투약은 어떤 환측에서는 부적절할 수 있다.
3. 환측의 상태를 주의해서 관찰해야 하고, 용량은 각 개체의 필요에 따라 결정해야 한다.
4. 투여빈도는 opioid, 투여용량, 투여경로에 따라 결정해야 한다.

가장 흔한 실수는 효과를 나타내는 양보다 적은 양 그리고 투여 스케줄보다 적은 빈도로 통증투약을 불충분하게 하는 것이다.