



서 지 민
· 해마루 동물병원
· jmvet@hanmail.net



개와 고양이에서의 통증 관리에 대해서

중환자 관리를 하는 도중 또는 응급실에서 급성 통증으로 힘들어 하는 환자를 보면 차라리 제가 아프고 싶다는 생각을 많이 합니다. 하지만 대신 아파 줄 수는 없어서 보다 효과적인 진통처치는 없을까 고민을 많이 하게 됩니다. 국내 여건상 마약성 진통제를 이용할 수 없다 보니 더 한 것 같습니다. 통증에는 종양, 관절염 등에 의한 만성 통증도 있지만 치료에서는 급성 통증에 대한 처치에 대해 국한하여 서술하였습니다.

통증전달경로

효과적인 통증관리를 위해서는 정상적인 통증 전달 경로를 이해하는 것이 중요합니다. 정상 통증은 4개의 주요 단계에서 발생합니다.

변환(transduction) : transduction은 기계, 화학 또는 열 자극을 전기신호로 전환하는 단계입니다. 통각 수용기(nociceptor)는 표층(피부)와 심층(내장) 조직 모두에 위치하는 통증 수용체입니다. 통각 수용기에는 A δ 섬유와 C 섬유가 있습니다. A δ 섬유는 수초를 가진 섬유이기 때문에 빠른 전도가 나타나며 사람에서는 날카롭게 찌르는 듯한 통증 감각과 관련됩니다. C 섬유는 수초가 없어서 느린 전도가 나타나며 좀 둔하게 얼얼한 형태의 통증과 관련됩니다.

전달(transmission) : 말초신경은 감각과 운동신경자극을 전달합니다. 구심신경섬유는 척수 등 쪽각으로 감각성 자극을 전달하고 원심신경섬유는 척수의 배쪽각으로부터 운동성 자극을 전달합

니다. 유해자극의 전달은 구심성 Aδ 섬유와 C 섬유에 의해서 이루어집니다.

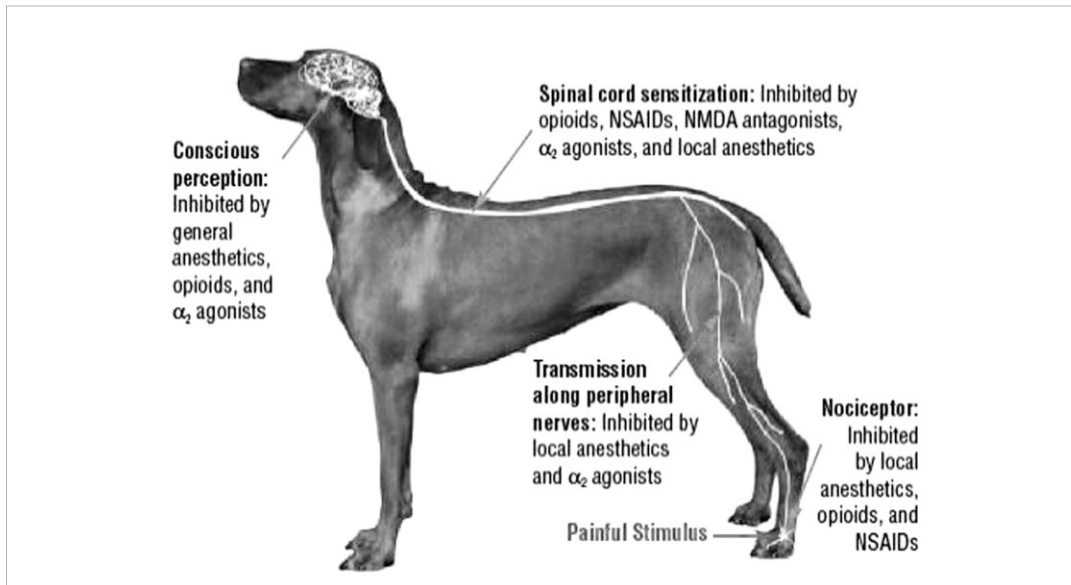
조정(modulation) : 척수의 등쪽각 내에서 전달된 신호는 증폭(내인성 흥분성 기전에 의해) 또는 감쇠(억제성 기전에 의해)됩니다. 그 다음에 척수로부터의 통각성 신호는 뇌로 이어집니다. (**투사, projection**)

인지, 지각(perception) : 감각 정보의 통합, 처리, 인식하는 단계로 대뇌피질과 상위 뇌 중추에서 나타납니다. 지각이 나타날 때 신호는 적절한 운동 반응과 기억으로 변형됩니다. 통각성 신호를 지각하면 통증에 대한 주관적이고 감정적인 경험을 일으킵니다.

Multimodal analgesia(다모드의 진통)

통증 전달로의 각 지점에서 나타나는 통증을 조절할 수 있는 다양한 약물이 있습니다. 다른 각도로 통증을 조절하는 방법을 multimodal analgesia으로 부릅니다. 통증 전달로에 따라 이용되는 약물과 그 약물의 효과를 아래 표에 요약하였습니다.

통증경로	기전	
변환(transduction) 전달(transmission)	말초 민감도를 억제 자극전도를 억제	- 국소마취제, opioids, NSAIDs, corticosteroids - 국소마취제, α-2 작용제
조정(modulation)	중추 민감도를 억제	- 국소마취제, opioids, α-2 작용제, NSAIDs - 만성 통증 관리를 위해서 : 삼환계항우울제, 콜린에스테라제 억제제, 항경련제
지각(perception)	통증상태에 대한 대뇌인식을 바꿈	- 흡인 마취, opioids, α-2 작용제, benzodiazepines, phenothiazines



통증의평가와생리학

동물은 임상적으로 다양한 방법으로 통증을 표현하기 때문에 통증여부를 자주 평가해야 합니다. 통증이 있는 환자가 표현하는 증상은 비명, 진전, 강직, 운동기피 등입니다. 다른 증상은 비전형적인 행동, 기면, 식욕부진, 수면감소, 공격성 등이 있습니다. 생리학적 증상은 유연, 산동, 빈호흡, 빈맥, 고혈압 등입니다.

정상적인 상황에서 통증은 중요한 생물학적 역할을 합니다. 통증은 심각한 조직 손상에 대해 경고를 해서 더 심한 손상을 피하게 해줍니다. 예를 들어 통증으로 손상된 다리를 사용하지 못하게 하거나 카테콜라민 방출함으로써 혈압을 유지하게 해줍니다. 그러나 지속적인 통증 상태는 행동, 자율신경, 신경내분비, 면역에 광범위하게 해로운 반응을 일으킵니다. 통증은 catecholamine을 방출시켜 교감신경 활성화시키고 혈관을 수축시킵니다. 이는 위장관과 비뇨기 능력 감소, 위장관으로의 혈류량 감소, 위장관 궤양 발생, 골격근 긴장 증가를 일으킵니다. 췌장으로서의 국소적인 혈류량 감소는 췌장염 발생을 증가시킬 수도 있습니다. 통증에 의한 흥분과 공포는 교감신경반응을 증가시키고 혈액점도 증가, 응고시간지연, 섬유소용해, 혈소판 응집을 일으킵니다. 이러한 반응은 자가손상, 면역부전, 점진적인 악화를 일으키고 결국 폐사에 이르게 합니다.

통증 시의 증상

임상증상		생리학적인 증상
- 비명(vocalization)	- 식욕절폐	- 유연
- 진전	- 수면 감소	- 산동
- 긴장(splinting)	- 그루밍 감소	- 빈호흡
- 움직이는 것을 싫어함	- 공격성	- 빈맥
- 통증부위의 보호	- 흥분	- 고혈압
- 통증부위를 핥음	- 회피행동	- 고혈당
- 파행	- 공포	- 혈중 corticotropin, cortisol 수치 상승
- 비정상적인 행동	- 불안	

급성통증

급성 통증은 중등도~중도로 수시간~수일 또는 수개월 지속되는 통증을 말합니다. 통증 정도는 외상성 사고나 처치와 관련됩니다. 급성 통증의 초기 처치는 NSAID, opioids, α -2 작용제, NMDA 수용체 길항제, 국소마취제 중 몇 개를 배합하여 사용하는 다모드의 접근이 가장 좋습니다.

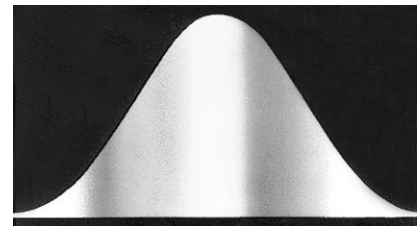
NSAID투여는 소동물에서 가장 흔히 사용되어 왔습니다. 개에서 사용이 승인된 NSAID는 etodolac, carprofen, deracoxib, tepoxalin, meloxicam, firocoxib입니다. Carprofen과 meloxicam은 주사제로 사용되어 수술 전후(perioperative)로 투여될 수 있습니다. Deracoxib,

carprofen은 급성 통증 관리를 위한 경구 용량도 승인되어 있습니다. NSAID는 다양한 작용 기전을 갖습니다. COX2(cyclo-oxygenase-2)효소의 억제제는 통증 조절을 위한 주요한 기전입니다.(tepoxalin은 5-lipoxygenase를 억제하는 작용도 있습니다) NSAID는 간이나 신장 질환을 지닌 환자, 출혈 가능성이 높고 저혈압을 지닌 환자, 위장관 궤양성 질환을 지닌 환자에서는 피해야 합니다. NSAID를 술 전에 투여하기 위해서는 충분한 수액 처치와 혈압 처치가 이루어져야 합니다. NSAID 사용시 최소 4~10일 정도의 휴약기간 없이 다른 NSAID를 섞어 사용해서는 안 되므로 수일에 걸친 계획으로 사용되어야 합니다.

Medetomidine과 xylazine은 미국에서 소동물에게 사용되도록 승인된 α -2 작용제입니다. 내장통에 매우 효과적이지만 20분~2시간 정도만 효과가 있습니다. 각각 atipamezole과 yohimbine에 길항될 수 있습니다. α -2 작용제는 심폐 기능 악화를 지닌 환자에서는 심기능 감소와 저산소 상태를 일으키기 때문에 일순위 약물로 사용해서는 안 됩니다. α -2 작용제는 술전, 술중, 술후 진통을 위해 전처지제로 병에 표기된 용량보다 훨씬 낮은 용량으로 사용될 수 있습니다. 또한 opioids 처치를 받은 환자에서 진통과 진정 효과를 증가시키기 위해 술후 미세용량으로 사용될 수 있습니다. Opioids는 가장 효과적인 진통제입니다. 수의에서 사용되는 opioids는 pure mu agonist(morphine, methadone, oxymorphone, hydromorphone, fentanyl)입니다. 이러한 약물들이 가장 효과적일지라도 서맥(항콜린 약물로 쉽게 회복됨)같은 부작용도 있습니다. 비마취 환자에서 투여될 때는 호흡을 억제할 가능성은 낮지만, 가스 마취와 함께 사용할 경우에는 CO₂상승을일으켜충분한환기능력을감소시킬수있습니다. 정상동물에서opioids는진정효과와불안감을일으킬수있습니다.Opioids의부작용이나타날경우는naloxone을투여하면가역적으로회복될수있습니다.

morphine만큼 강력한 효과를 갖는 methadone은 소동물에서 구토를 유발하는 빈도는 가장 낮습니다. NMDA 수용체를 길항하는 성질이 있어서 주로 정형 수술을 받은 환자에서 특히 유용합니다.

사용할 수 있는 다른 opioids는 작용-길항제입니다(butorphanol, buprenorphine). 이 약물들은 pure mu agonist의 효과를 역전시킬 수 있으나 그 약물 자체에 의해 진통과 진정 작용도 일으킵니다. 진통 효과는 pure mu agonist만큼 좋지는 않지만 경미하거나 중등도의 통증에는 적당할 수 있고 특히 고양이에서 효과적입니다. 개에서 butorphanol의 뚜렷한 단점은 고용량에서 수시간 진정 효과가 유지되는 반면 단지 45분 정도만 진통 작용을 갖는 것입니다.



bell shaped dose-response curve

Buprenorphine은 매우 긴 작용시간(6~12시간)을 갖고 정맥으로 투여되더라도 약 40분 정도의 긴 발현 시간도 나타냅니다.

Buprenorphine은 벨 모양의 용량-반응 곡선을 나타내므로 유일하게 고용량을 투여할수록 진통효과가 감소하는 약물입니다. Buprenorphine을 투여받은 환자가 충분한 진통 효과가 나타나지 않을 경우, mu agonist를 투여한다면 buprenorphine의 강한 mu 수용체에 대한 친화력 때문에 어떠한 효과도 나타나지 않을 것입니다. Buprenorphine은 쉽게 가역되지 않고, 실험적으로 정상 개에서 정상 용량의 1000배 정도의 naloxone을 투여해야 작용이 가역될 수 있다고 합니다. Buprenorphine은 고양이에서 pure mu agonist와 비슷한 정도로 높은 진통 효과를 일으킬 수 있습니다.

선제 진통(preemptive analgesia: 통증을 일으킬 수 있는 손상이 있기 전에 진통처치를 하는 것)은 급성 통증을 치료하는 것 뿐만 아니라 만성 통증을 예방하는데 중요한 역할을 합니다. 선제 진통은 소위 “wind-up”으로 불리는 중추 신경의 과감작을 막음으로써 성공적으로 이를 수 있습니다.

Wind-up은 통증 자극의 증폭, 비통증 자극을 통증으로 해석하고 전파(allodynia, 무해자극통증: 정상적으로 통증을 유발하지 않는 자극으로 인한 통증)하게 합니다. Ketamine의 미세용량 투여는 wind-up의 발생에 영향을 주는 NMDA 수용체를 막아서 wind-up을 막을 수 있습니다. Ketamine은 0.5mg/kg 용량을 bolus IV로 투여하고 이후 10mcg/kg/min으로 연속 주입을 실시합니다. 이때 투여기간은 수술 절개를 하기 전부터 개시하고 회복기간에 걸쳐 지속되어야 합니다. 이후 필요하다면 24~48시간 동안 2mcg/kg/min으로 지속할 수 있습니다. 마취 유도를 위한 고용량의 ketamine이 NMDA 수용체 길항 효과를 갖는지는 불확실합니다.

국소마취제는 흡인마취제가 개발되지 이전의 20세기 초에 매우 흔하게 사용되었습니다. 국소마취제는 통증 이론과 지식의 개발로 인해 사용이 더 많이 되고 있습니다. Lidocaine과 bupivacaine이 소동물에서 국소 마취제로 널리 사용되고 있습니다.

Lidocaine은 빠르게 효과가 나타나지만 약 60분 정도의 짧은 작용시간을 갖습니다. Bupivacaine은 10-20분 뒤에 서서히 효과가 나타나서 약 4시간 정도의 긴 작용시간을 갖습니다. 둘을 섞어서 사용하면 빠른 효과를 보이면서 작용시간도 길게 유지할 수 있습니다. 둘 다 단독 또는 혼합 사용 시에 1.5mg/kg로 투여될 수 있습니다.

Bupivacaine과 epinephrine(1:200,000)을 함께 사용하면 말초 혈관수축으로 국소마취제의 흡수를 지연시켜서 신경차단을 지연시킬 수 있습니다. Epinephrine을 포함한 국소마취제는 지질단술 같은 수술을 위한 말초신경차단 시에는 사용해서는 안 됩니다. 우회순환이 충분하지 않을 경우에는 epinephrine에 의한 혈관수축으로 말단에 허혈을 일으킬 수 있습니다.

통증관리에서 빈번히 고려되는 것은 안정, 진정제의 사용입니다. 많은 진통약물들은 유효 용량에서 진정 효과가 함께 나타날 수 있습니다. 그러나 앞에서 언급한 것과 같이 opioids는 진정대신 불안(dysphoria)이 나타날 수도 있습니다. 이런 불안감은 고양이에게 개 용량의 opioids를 투여한 경우나 병원에서 지나치게 흥분한 상태일 때 나타납니다.

간단한 불안같은 경우는 안아서 달래주면 치료될 수 있습니다. 불안감을 위한 적절한 약물로는 low-dose acepromazine를 0.01-0.04mg/kg IM 또는 IV하는 것입니다. acepromazine은 진통에 대해 조절할 수는 없지만 흥분한 환자를 진정시키고 통증에 대해 덜 신경쓰게 해줍니다. Acepromazine은 주로 출혈이나 발작을 보이는 환자에서 금지되므로 이런 환자에서는 benzodiazepines(diazepam, midazolam)을 사용합니다.

기민한 환자에서는 benzodiazepines 자체에 의해 빈번히 흥분을 일으키는 경우가 있으므로 사용해서는 안 됩니다. Opioids와 병용하면 진정을 일으킬 수 있습니다. 혈류역학적으로 안정된 환자에서는 낮은 용량의 xylazine이나 medetomidine을 사용하면 불안감을 감소시킬 수 있습니다.

CRI (Constant Rate Infusion)

진통제의 CRI는 연속적인 통증경감을 위해 유효한 혈중 농도를 유지하게 해주는 장점이 있습니다. 모든 CRI는 정확한 용량을 투여하기 위해서 syringe pump로 투여되어야 합니다. 너무 빠르게 정맥으로 morphine을 투여하면 히스타민이 방출되므로 morphine 초기 loading-용량(0.15-0.5mg/kg IV, 희석해서)을 5~10분에 걸쳐 투여한 뒤 CRI(0.1-1mg/kg/hr)를 시작해야만 합니다.

개복술을 한 개에서 Morphine을 0.12mg/kg/hr로 CRI하는 것은 1mg/kg IM q4h로 투여한 것과 비슷한 효과를 낸다고 합니다. Butorphanol은 0.1mg/kg을 loading 용량으로 투여한 뒤 0.03-0.4mg/kg/hr로 CRI합니다. Lidocaine은 통증 조절을 위해 1-2mg/kg로 loading한 뒤 0.025mg/kg/min(1.5mg/kg/hr)로 CRI할 수 있습니다. 2-3mg/kg/hr의 고용량을 사용한 보고도 있습니다. 낮은 용량의 ketamine은 불안이나 환각과 같은 부작용을 일으키지 않습니다. 0.5mg/kg ketamine을 정맥으로 loading한 뒤 10ug/kg/min으로 CRI하고 회복기 동안 2ug/kg/min으로 감량합니다.

Fentanyl은 2ug/kg로 loading한 뒤 2ug/kg/hr로 CRI할 수 있고 5ug/kg/hr까지 필요하면 증량할 수 있습니다. Fentanyl은 고양이에서 1ug/kg로 loading하고 0.1ug/kg/min로 CRI하여 안전하게 통증조절을 할 수 있습니다.

Morphine-Lidocaine-Ketamine

Morphine(3.3ug/kg/min), lidocaine(50ug/kg/min), ketamine(10ug/kg/min)은 1개의 bag에 섞어서 사용하거나 분리해서 사용될 수 있는 약물로 개에서 사용하는 진통제 혼합 CRI입니다. 이 약물을 혼합하여 사용하면 진통 효과가 상승됩니다.


MLK 중 morphine은 국내에서 이용이 어려우므로 lidocaine-ketamine CRI와 분리해서 butorphanol이나 tramadol으로 대체하여 사용이 가능합니다.

Morphine/Lidocaine/Ketamine				
IV FLUID BAG BASED CRI INFUSIONS				
Kilogram based calculations				
Patient Name	양공	Date	2009-11-25	
Patient Wt.	2.7 kg	Note - weight only needed for fluid rate & loading dose calculations. The drug dose rate, fluid administration rate, and fluid bag size determine the amount of drug added to the IV bag.		
IV Bag Size	100 ml			
Fluid Rate	2.593 ml/kg/hr	=	7 ml/hr	
	Drug dose rate	Total drug	Drug Volume	Drug/ml fluids
Morphine	0 mg/kg/hr	0.0 mg	0.00 ml	0.00 mg/ml
Lidocaine	1.50 mg/kg/hr	67.9 mg	2.89 ml	0.58 mg/ml
Ketamine	0.60 mg/kg/hr	23.1 mg	0.46 ml	0.23 mg/ml
Drug CRI Dose Range				
MORPHINE - 0.12 to 0.36 mg/kg/hr (2 to 6 ug/kg/min).				
LIDOCAINE - 0.6 to 1.5 mg/kg/hr (10 to 25 ug/kg/minute). <small>Dogs can be given a max. dose of 3.0 mg/kg/hr (50 mcg/kg/min) Cats should be limited to a max. dose of 1.5 mg/kg/hr (25 mcg/kg/min)</small>				
KETAMINE - 0.12 to 1.2 mg/kg/hr (2 to 20 ug/kg/minute).				
Loading Doses				
MORPHINE - 0.5 mg/kg IM (or very slowly IV) <small>At 0.5 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0900 ml				
LIDOCAINE - 0.5 to 1 mg/kg IV <small>At 0.25 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0338 ml <small>At 1.0 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.1350 ml <small>CATS - Limit cats to 0.25 mg/kg loading dose DOGS - 1.0 mg/kg is the normal loading dose</small>				
KETAMINE - 0.25 to 0.50 mg/kg IV <small>At 0.25 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0135 ml <small>At 0.5 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0270 ml				
Drug Concentrations				
MORPHINE - 15 mg/ml				
LIDOCAINE - 20 mg/ml				
KETAMINE - 50 mg/ml				

Drug CRI Dose Range	
MORPHINE - 0.12 to 0.36 mg/kg/hr (2 to 6 ug/kg/min).	
LIDOCAINE - 0.6 to 1.5 mg/kg/hr (10 to 25 ug/kg/minute). <small>Dogs can be given a max. dose of 3.0 mg/kg/hr (50 mcg/kg/min) Cats should be limited to a max. dose of 1.5 mg/kg/hr (25 mcg/kg/min)</small>	
KETAMINE - 0.12 to 1.2 mg/kg/hr (2 to 20 ug/kg/minute).	
Loading Doses	
MORPHINE - 0.5 mg/kg IM (or very slowly IV) <small>At 0.5 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0900 ml	
LIDOCAINE - 0.5 to 1 mg/kg IV <small>At 0.25 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0338 ml <small>At 1.0 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.1350 ml <small>CATS - Limit cats to 0.25 mg/kg loading dose DOGS - 1.0 mg/kg is the normal loading dose</small>	
KETAMINE - 0.25 to 0.50 mg/kg IV <small>At 0.25 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0135 ml <small>At 0.5 mg/kg this patients needs a loading dose of</small> 0.0270 ml	
Drug Concentrations	
MORPHINE - 15 mg/ml	
LIDOCAINE - 20 mg/ml	
KETAMINE - 50 mg/ml	

(해마루에서 사용하고 있는 방법입니다. 엑셀로 작업된 파일에 체중, 수액속도 등만 입력하여 계산을 쉽게 한 것입니다. morphine만큼 효과가 있는지는 비교하여 사용을 하지 않아 확인할 수는 없으나 진통효과는 좋은 것 같습니다.)

결론

중환자에서 진통제의 투여는 치료 계획에서 중요한 부분으로 고려됩니다. 임상가들은 환자가 통증을 가지고 있는지, 진통 처치에 대한 반응은 어떤지 평가해야 합니다. 몇몇 진통제의 생리학적 효과 때문에 적절한 진통제와 투여 경로를 선택하여 환자에게 적용하여야 합니다. 낮은 용량의 다른 종류의 진통제를 사용하는 multimodal therapy는 중환자에서 더 안전하고 효과적인 진통 처치를 하는 방법일 것입니다. 

약물

약물	용량	CRI
acetylpromazine	0.01-0.05mg/kg IM 또는 IV q 3-6h	
bupivacaine	Nerve block : 1-2mg/kg SC q6h 0.6-2mg/kg 경막외(개)/0.5-1mg/kg 경막외(고양이)	
buprenorphine	0.005-0.02mg/kg IM 또는 IV q6-8h 고양이 : 0.01-0.02mg/kg q6-8h PO 0.003-0.006mg/kg 경막외	
butorphanol	0.1-0.4mg/kg IM 또는 IV q1-4h	Loading : 0.1mg/kg IV 0.03-0.4mg/kg/hr CRI
carprofen	2-4mg/kg IV 또는 SC	
deracoxib	개 : 1-2mg/kg PO SID 술후 통증 : 3-4mg/kg PO SID 7일 이상 투여되어선 안 됨	
etodolac	개 : 5-15mg/kg PO Sid	
fentanyl		개 - loading : 2ug/kg IV - 2-5ug/kg/hrCRI 고양이 - loading : 1ug/kg IV - 0.1-0.4ug/kg/minCRI
hydromorphone	개 : 0.05-0.2mg/kg IM 또는 SC, 0.05-0.1mg/kg IV 고양이 : 0.05-0.1mg/kg IM 또는 sc q3-4h 0.03-0.05mg/kg IV q3-4h	
ketamine	진정없이 진통 : 0.1-1mg/kg IV	Loading : 0.5mg/kg IV 수술동안 : 10ug/kg/min CRI 술후 : 2ug/kg/min CRI (24시간동안)
lidocaine	Nerver block : 1-2mg/kg SC	Loading : 1-2mg/kg IV 2-3mg/kg/hr CRI
medetomidine	1-10ug/kg IV q4h	Loading : 5ug/kg IV 1-2ug/kg/hr CR
meloxicam	0.1-0.2mg/kg IV 또는 SC	개와 고양이 : 0.3mg/kg/day 경막외 Loading : 0.15-0.5mg/kg IV 0.1-1mg/kg/hr CRI IV
morphine	개 : 0.25-1mg/kg IM q4-6h, 0.1-0.4mg/kg 경막외 고양이 : 0.1-0.5mg/kg IM, 0.1mg/kg 경막외	
naloxone	0.002-0.1mg/kg IM, IV, SC	
oxymorphone	개 : 0.03-0.1mg/kg IM, IV 고양이 : 0.01-0.05mg/kg IM, IV	

참고문헌

- 1). Pain management for dogs and cats, Western veterinary conference 2008
- 2). Analgesia in critically ill patients, June 2005 compendium
- 3). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine OHE, Vet Anesth Analg. 2003, 30:220-228.

