

기계환기보조받는 중환자에게 Midazolam 지속적 주입에 의한 진정

연세대학교 의과대학 마취과학교실

고 신 옥 · 남 상 범 · 방 은 치

- Abstract -

Sedation with Continuous Infusion of Midazolam for Ventilated Patient in Intensive Care Unit

Shin Ok Koh, M.D., Sang Beom Nam, M.D. and Eun Chi Bang, M.D.

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

Background: Midazolam is distinguished from other benzodiazepines by its water solubility, rapid onset, short duration, and lack of accumulation of active metabolites. These pharmacokinetic characteristics support its use by continuous infusion. We evaluated the continuous infusion dose of midazolam for adequate sedation of ventilated patients with hemodynamic and respiratory monitoring.

Methods: We started continuous infusion of midazolam at a rate of 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ after bolus injection of 3.0 to 5.0 mg and adjusted infusion dose monitoring sedation scale in the 15 patients. Blood pressure, heart rate and central venous pressure were monitored before and 30 minute, 1, 2, 3 and 6 hours after midazolam infusion. Arterial blood gases were measured and peak inspiratory pressure was monitored. We evaluated liver and kidney function before start of infusion and after discontinuation of midazolam infusion.

Results: The mean loading dose, infusion rate and total dose of midazolam were 4.1 ± 0.9 mg, 1.2 ± 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ and 251.9 ± 84.0 mg. The mean duration of infusion was 59.0 ± 37.0 hours. After infusion, systolic and diastolic blood pressure and heart rate and central venous pressure remained stable when compared with those of the preinfusion state. Arterial blood gas and peak inspiratory pressure remained unchanged. The function of liver and kidney did not deteriorate after infusion.

Conclusions: Continuous infusion of midazolam at a rate of 1.2 ± 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ after 4.1 ± 0.9 mg intravenous bolus injection was a safe and effective method for sedation of ventilated patients in intensive care unit without hemodynamic disturbance. (*Korean J Anesthesiol* 1996; 30: 561~565)

Key Words: Hypnotics: midazolam; continuous infusion. Intensive care, ventilation: mechanical.

서 론

기계환기보조를 필요로 하는 급성호흡부전증 환

논문접수일 : 1995년 12월 12일

자들은 육체적, 정신적 긴장과 불면증으로 괴롭기 때문에 환자들을 진정시키는 것이 필수적이며 진정제, 진통제 또는 근육이완제를 사용할 수 있다¹⁻³⁾. 적절히 진정, 진통이 되지 않을 때는 교감신경계가 자극되어 산소소모량이 증가하고⁴⁾ 혈액학적으로 불안정하며 가스교환이 나빠지고 장기허혈을 유발하

여⁵⁻⁶⁾ 호흡부전증을 더 악화시킬 수 있다.

Midazolam(Dormicum[®], Hoffman-LaRoche, Mijdrecht, the Netherlands)은 benzodiazepine계열로 작용 발현시간이 짧고, 수용성이며 활성화된 대사물질이 없기 때문에 diazepam의 대체약으로 임상에서 많이 사용되고 있다⁷⁻⁹⁾.

본 저자들은 중환자실에서 기계환기보조를 받는 급성호흡부전증환자에게 혈액학적 및 호흡기계 감시하에 midazolam 지속적 주입으로 적절한 진정효과를 얻을 수 있는 용량을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1994년 9월부터 1995년 2월까지 6개월간 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 중환자실에 입실하여 기계환기보조를 받은 급성호흡부전증 환자를 대상으로 하였다. 기계환기보조는 용적 주기형 환기기인 Puritan Bennett 7200(Puritan Bennett International Inc., USA)를 이용하여 체중 kg당 12 ml의 일회 환기량과 호흡수 12회/분, 흡입산소분율 0.5로 유지하였다. 기계환기보조중 근이완제나 midazolam외의 다른 진정제나 진통제를 혼용한 경우는 제외하고 midazolam만을 투여한 성인환자는 15명이었다. Midazolam을 투여하기 전에 환자나 보호자에게 연구과정을 설명하고 동의를 구하였다. 남자가 10명, 여자가 5명이었고 평균 나이는 49.3 ± 20.0 세이었다. 폐렴이나 폐부종의 호흡부전증 환자가 4명, 위나 담낭절제 등의 상복부 수술의 환자가 4명, 패혈증인 경우가 3명이었다.

Midazolam 3.0~5.0 mg을 서서히 일시 정주한 후 Terumo infusion pump(model STC 503, Japan)를 사용하여 최초 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 지속주입을 시작하였다. 환자의 진정상태는 5 point activity scale (Table 1)⁴⁾을 사용하여 2~3점으로 유지하였고, 4점 이상이 되면 midazolam 주입속도를 증가하였다. Midazolam은 환기보조 시작시에 보조환기나 동시성 간혈적 강제환기양상에서 투여하기 시작하였고 환자의 전신상태가 호전되고 환기보조에서 이탈이 가능하다고 예측될 때 투여를 중지하였다.

Midazolam 투여 직전, 투여후 30분, 1 시간, 2 시

간, 3 시간, 6 시간에 각각 혈압, 심박수, 중심정맥압을 측정하였다. 동맥혈 가스분석과 최고 흡기압을 midazolam 투여전과 환자가 진정 상태가 유지된 후에 측정하였다. 투여 전과 중지후에 간기능검사를 위해 serum glucose oxaloacetic and pyelopyruvic transaminase(SGOT and SGPT), albumin과 bilirubin 등을, 신기능검사를 위해 blood urea nitrogen(BUN)과 creatinine 등을 측정하였다.

모든 측정치는 mean \pm SD으로 표시하였다. Midazolam 지속주입 전, 후에 시간에 따른 혈압, 맥박, 중심정맥압의 변화는 one-way ANOVA를, 동맥혈 가스분석과 최대 흡기압의 변화 및 간기능, 신기능의 투여전, 후의 변화에는 paired t-test 를 적용하였다. 모든 통계적 비교는 p 값이 0.05 이하일 때 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

처음에 투여한 평균 midazolam양은 4.1 ± 0.9 mg, 평균 주입 시간은 59.0 ± 37.0 시간이었으며, 평균 주입 속도는 $1.2 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이었으며 총 투여량은

Table 1. Five-point Activity Scale for Sedation⁴⁾

Score	Level of activity
1	Comatose; does not respond to stimulation
2	Asleep; awakens with stimulation
3	Calm; catheters not at risk
4	Fussy; catheters at risk
5	Wild; no control; thrashing

Originated from Rosen DA and Rosen KR⁴⁾

Table 2. Midazolam Infusion Data

Variables	Values
Loading dose (mg)	4.1 ± 0.9
Infusion rate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	1.2 ± 0.4
Infusion duration (hour)	59.0 ± 37.0
Total dose (mg)	251.9 ± 84.0

All values are expressed as mean \pm SD.

Table 3. Hemodynamic Data

	Before	30 min.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	6 hr.
Systolic BP (mmHg)	120 ± 15	115 ± 14	116 ± 16	117 ± 15	121 ± 15	119 ± 18
Diastolic BP (mmHg)	70 ± 13	71 ± 11	69 ± 13	71 ± 14	68 ± 15	72 ± 16
Heart rate (beats/min)	101 ± 11	101 ± 12	100 ± 11	99 ± 13	103 ± 14	98 ± 13
CVP (mmHg)	8 ± 3	7 ± 5	6 ± 5	8 ± 5	7 ± 6	6 ± 5

All values are expressed as mean ± SD. BP; blood pressure, min; minute, hr; hour, CVP; central venous pressure

Table 4. Arterial Blood Gases and Peak Inspiratory Pressure

	Before infusion	After infusion
pH	7.35 ± 0.4	7.36 ± 0.5
PaO ₂ (mmHg)	102.6 ± 55.6	105.6 ± 57.2
PaCO ₂ (mmHg)	41.2 ± 5.6	40.9 ± 6.5
PIP (cmH ₂ O)	35.8 ± 19.5	35.2 ± 19.6

All values are expressed as mean ± SD. PIP; peak inspiratory pressure. FiO₂ was maintained at 0.5.

251.9 ± 84.0 mg이었다(Table 2). 지속 주입에 따라 수축기 및 이완기 혈압과 심박수 및 중심정맥압이 증가 또는 감소하였으나 통계학적으로 의미있는 변화는 없었다(Table 3). 흡입산소분율 0.5에서 시행한 혈액가스분석에서 동맥혈 산소분압, 이산화탄소분압, pH 등의 결과는 midazolam 주입 전후에 의미있는 변화는 없었다(Table 4). Midazolam 투여전 간기능검사에서 SGOT, SGPT는 69.2 ± 14.2, 55.2 ± 35.2 IU/L의 상태에서 지속주입후에 63.3 ± 15.2, 50.2 ± 12.8 IU/L로 감소하였으나 통계적 의의는 없었다. BUN, creatinine은 주입전에 15.2 ± 1.2, 1.5 ± 0.5 mg/dl 이었고 주입후에 13.8 ± 1.3, 1.3 ± 0.5 mg/dl로 역시 의미있는 변화는 없었다(Table 5).

고 찰

본 연구에서는 초회에 4.1 ± 0.9 mg의 midazolam을 정주하고 그 후에 환자의 진정효과에 따라서 용량을 증감하여 평균 1.2 ± 0.4 μg/kg/min의 농도로 지속주입하였다. 이는 초회에 5~10 mg을 일시 정주

Table 5. Liver and Renal Function Data

	Before infusion	After infusion
SGOT (IU/L)	69.2 ± 14.2	65.3 ± 15.2
SGPT (IU/L)	55.2 ± 35.2	50.2 ± 12.8
Albumin (g/dL)	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.7
Bilirubin (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.3
BUN (mg/dL)	15.2 ± 1.2	13.8 ± 1.3
Creatinine (mg/dL)	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.5

All values are expressed as mean ± SD. SGOT; serum glucose oxaloacetic transaminase, SGPT; serum glucose pyruvic transaminase, BUN; blood urea nitrogen

한 후에 0.05~0.10 mg/kg/hour의 속도로 환자의 의식 정도에 의해 주입속도를 조절하고 진정이 안될 때는 5~10 mg을 반복 정주한¹⁰⁻¹¹⁾ 보고와 비슷하였다. Drisken 등¹²⁾은 기계환기보조동안 수일에서 수주 동안 적절한 진정을 위하여 체중 kg당 0.03~0.3 mg으로 단회 정주후에 시간당 4~14 mg을 지속 정주한다고 하였다. 이와 같이 midazolam은 다른 benzodiazepine과 같이 치료 및 안전역이 넓어서 본 연구에서와 같이 환자의 안정효과에 따라 지속주입을 가감할 수 있으며, 저용량에서는 항불안 및 안정 효과가 우수하며 기억소실 효과가 있으므로, 진정 상태를 2~3⁴⁾으로 유지하면서 환기보조시 부조화를 피하고자 midazolam 지속주입을 이용하였다. 다른 약제의 보조투약 없이¹³⁻¹⁵⁾ 진정효과가 좋았고, 약투여를 중지하고 각성시까지의 시간에 대하여는 결과가 없지만 길항제인 flumazenil¹⁶⁾을 사용하지 않고도 모든 환자가 각성시에 특별한 문제가 없었다. Benzodiazepine은 morphine의 glucuronidation을 방해하는

데¹⁷⁾, midazolam 역시 낮은 용량에서 morphine의 진통 효과를 강화하며¹⁸⁾, 낮은 용량의 opioid 역시 midazolam의 진통효과를 강화시킨다고 한다¹⁹⁾. 중환자실 환자는 진정과 아울러 진통이 필요한 경우가 매우 많은데 본 연구에서는 진통제를 겸용한 환자는 제외하였다.

Midazolam은 혈압과 심박수등 혈액학적 기관에 미치는 작용은 다양하다. 심혈관계에 대한 효과의 기전은 분명하지는 않지만 전신혈관저항의 감소, 혈관 확장, 심근 수축력 감소등으로 보고하였다²⁰⁾. 저혈류량으로 혈압감소시에 보상작용으로 압박사(baroreflex)의 조절기능이 활성화되기도 하므로²¹⁾, 본 연구에서와 같이 midazolam을 투여하기 전에 중심정맥압을 측정하여 혈류량감소(hypovolemia)가 의심되는 경우에는 미리 수액요법으로 교정하고 부하용량을 감량하거나 지속주입의 속도를 낮추어야 한다. 본 환자들에서는 주입전에 수축기와 이완기 혈압이 120 ± 15 mmHg와 70 ± 13 mmHg로 비교적 안정되고 중심정맥압, 8 ± 3 mmHg인 상태로 지속적 주입후에도 의미있는 변화는 없었다.

호흡에 대한 저하는 농도에 따라 다양하지만 본 환자들과 같이 환기보조를 받는 상태에서는 가스교환상태 모니터가 중요할 것이다. 체중 kg당 12 ml의 환기보조시에 최고흡기압이 35 mmHg 정도로 주입전후에 차이가 없었고 흡입산소분율 0.5에서의 시행한 혈액가스분석에서 동맥혈 산소분압과 이산화탄소분압도 주입전후에 큰 변화가 없어 가스교환상태에는 별 이상이 없었다.

Midazolam은 중추신경계의 benzodiazepine 수용체에 결합함으로써 효과가 나타나며, 간 효소에 의해 대사되어 신장으로 배설된다¹⁶⁾. 혈액내의 제거는 간 혈류와 간세포 기능에 민감하게 영향을 받으므로 간기능 부전증이나 간혈류가 감소된 경우, 또는 심한 신장질환 환자에서는 혈액내에 약물축적이 일어날 수 있다^{7,16)}. 패혈성 속환자에서 간 관류가 감소된 경우에 대사가 지연되고 청소률(clearance)이 감소되지만, 유전학적으로 midazolam 대사가 늦게 일어난다는 보고도 있다²²⁾. 일반적으로 장기간 투여시에 정상 간에서 보다도 간의 혈류량 감소시에 축적이 잘 된다²⁰⁾. 본 연구에서는 간 효소값이 주입전에 약간 증가되어 있었으나, 주입을 중단한 후에도 증가

되지 않고 통계적 의의는 없었지만 오히려 약간 감소된 결과를 보였다. 신부전증인 경우에도 kg당 0.2 mg정주시에 마취에서 각성시간이 53 분으로 지연되는 것을 보고했지만¹²⁾, 저자들이 신기능의 지표로 creatinine과 BUN 검사를 시행했으나 주입전이나 주입을 중지한 후에 수치가 정상범위에 있었고, 주입 중지후에 이등²³⁾처럼 회복에 대한 사항을 평가하지 못했으므로 신부전으로 인한 회복지연에 대한 것을 평가할 수 없을 것이다. 본 환자들에서와 같이 호흡부전증 환자인 경우, 신장이나 간등의 다른 장기부전이 동반되므로 의식상태와 midazolam의 혈중 농도와의 관계를 평가하면서 투여용량을 조절하는 것은 매우 중요하지만 실제 임상에서는 쉽지 않다¹⁰⁾.

이상의 결과로 혈액학적 상태와 혈액가스분석 및 신장, 간기능을 추적검사하면서 midazolam을 1.2 ± 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 농도로 지속주입하는 것은 기계환기 보조받는 환자를 진정시키고 가스교환상태를 유지하는 효과적인 방법이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Farina ML, Levati A, Tognoni G: A multicenter study of ICU drug utilization. *Intensive Care Med* 1981; 7: 125-31.
2. Harris CE, Grounds RM, Murray AM, Lumley J, Rosston D, Morgan M: Propofol for longterm sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1985; 45: 366-72.
3. Wadon AJ, Dogra S, Anand S: Atracurium infusion in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1986; 58: S64-7.
4. Rosen DA, Rosen KR: Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17: S15-9.
5. Vinik HR, Kissin I: Sedation in the ICU. *Intensive Care Med* 1991; 17: S20-3.
6. Ritz R: Benzodiazepines sedation in adult ICU patients. *Intensive Care Med* 1991; 17: S11-4.
7. Heizman P, Eckert M, Ziegler WH: Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: S43-9.
8. Dundee JW, Haliday NJ, Harper KW, Brogden RN: Midazolam, a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 28: 519-43.
9. Merriman HM: The techniques used to sedate ven-

- tilated patients. *Intensive Care Med* 1981; 7: 217-24.
10. Oldenhof H, Jong MD, Steenhoek, Jankengt R: Clinical Pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 263-9.
 11. Mathew HML, Carson IW, Collier PS, Dundee JW, Fitzpatrick K, Hoeware PJ, et al: Midazolam sedation following open heart surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 557-60.
 12. Drisken MS, Vree TB, Driessen JJ: Clinical pharmacokinetics of longterm infusion of midazolam in critically ill patients-preliminary results. *Anaesth Intensive Care* 1987; 15: 440-4.
 13. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 1991; 266: 2870-5.
 14. Aitkenhead AR, Pepperman MI, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, et al: Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989; II: 704-9.
 15. Albanses J, Martin C, Lacarelle B, Saux P, Daran A, Gouin F: Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 1990; 73: 214-7.
 16. Amrein R, Hetzel W: Pharmacology of drugs frequently used in ICUs : midazolam and flumazenil. *Intensive Care Med* 1991; 17: S1-10.
 17. Pacifici F, Gustafsson LL, Säwe J, Rane A: Metabolic interaction between morphine and various benzodiazepines. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 249-52.
 18. Rattan AK, Gudehithlu KP, McDonald JS, Tejwani GA: Differential effect of intrathecal midazolam on morphine analgesia. *Anesthesiology* 1989; 71: A681.
 19. Vinik HR, Shaw B, Bradley EL, Kissin I: Effect of alfentanil on midazolam dose-response curve of induction of anesthesia in patients. *Anesthesiology* 1989; 71: A118.
 20. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ: Midazolam : Pharmacology and Uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
 21. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, Couderc E, Farinoti R, Henzel C, et al: Effect of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986; 65: 113-9.
 22. Dundee JW, Collier PS, Carlisle RJT, Harper KW: Prolonged midazolam half life. *Br J Pharmacol* 1986; 21: 425-9.
 23. 이경민, 임재진, 정평식, 엄대자: 중환자실 환자의 진정 효과를 위한 Midazolam 지속정맥주입. 대한마취과학회지 1994; 27: 1463-9.
-