진정과 마취영역에서 dexmedetomidine의 다양한 임상적 적용

김두식* · 나호석[†] · 이지향[‡] · 신영덕[§] · 심재광^{||} · 신혜원[¶]
강효석^{**} · 정경운^{††}

*고신대학교 의과대학 마취통증의학교실, [†]서울대학교 의과대학 마취통증의학교실,
[‡]대구파티마병원 마취통증의학과, [§]충북대학교 의과대학 마취통증의학교실,
^{||}연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, [¶]고려대학교 의과대학 마취통증의학교실,
^{**}울지대학교 의과대학 마취통증의학교실, ^{††}울산대학교 의과대학 서울아산병원
마취통증의학교실

Current clinical application of dexmedetomidine for sedation and anesthesia

Doo Sik Kim*, Hyo-seok Na[†], Ji-hyang Lee[‡], Young Duck Shin[§],
Jae-Kwang Shim^{||}, Hye Won Shin[¶], Hyoseok Kang^{**}, and
Kyoung-Woon Joun^{††}

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, *Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Busan, [†]Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, [‡]Daegu Fatima Hospital, Daegu, [§]Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, ^{||}Yonsei University College of Medicine, [¶]Anam Hospital, Korea University College of Medicine, ^{**}Eulji Hospital, Eulji University College of Medicine, ^{††}Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Received July 31, 2017
Revised 1st, October 12, 2017
2nd, October 13, 2017
Accepted October 16, 2017

Corresponding author

Doo Sik Kim, M.D., Ph.D.
Department of Anesthesiology
and Pain Medicine, Kosin
University Gospel Hospital, Kosin
University College of Medicine,
262, Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan
49267, Korea
Tel: 82-51-990-6627
Fax: 82-51-254-2504
E-mail: kds0728md@gmail.com

Many sedatives are used clinically and include benzodiazepines, barbiturates, anti-histamines, propofol, and alpha-2-agonist. Benzodiazepines activate GABA neuronal receptors in the brain and present sedating, hypnotic, anxiolytic, amnestic, and anticonvulsant effects, but low analgesic effects. Propofol induce sedative, anxiolytic, and amnestic effects but no analgesic effects. However, risks such as cardiopulmonary instability and hypotension must be considered during administration. Dexmedetomidine is a high selective alpha-2 agonist and has many advantages as a sedative. Patients under dexmedetomidine sedation awaken easily and are more likely to be cooperative. Risk of respiratory depression and cardiopulmonary instability is low as well. Additionally, dexmedetomidine decreases amount of analgesic needed during and after surgery, presenting analgesic effects. Dexmedetomidine also decreases risk of delirium. However, bradycardia may occur and biphasic effects on blood pressure may be observed during beginning of administration. Because of lengthy symptom onset and offset time, physicians should carefully control administration at the beginning and end of dexmedetomidine administration. The purpose of this review is to evaluate the efficacy and availability of dexmedetomidine in various clinical fields including sedation for critically ill patients, regional anesthesia, monitored anesthesia care for some invasive procedures, stabilization of heart in cardiac surgery or endoscopic procedures.

Key Words: Dexmedetomidine, Procedure, Regional anesthesia, Sedation.

서론

임상현장에서 진정을 필요로 하는 영역은 점점 확대되고 있다. 이러한 진정에 사용되는 약물로는 주로 benzodiazepines, barbiturates, antihistamines, propofol, alpha-2 agonist (α_2 수용체 작용제) 등이 있다. Benzodiazepines는 뇌의 GABA 수용체를 활성화하여 진정, 최면, 안심, 전향성 기억상실, 항경련 효과를 보이거나 진통 효과는 없다. 호흡억제와 저혈압과 같은 심혈관계 불안정성이 발생하는 등의 부작용이 있을 수 있다. Barbiturates 제제는 GABA 수용체에 결합하여 GABA 작용을 강화시켜 진정과 깊은 마취 상태를 유도하지만 상대적으로 진통효과는 약하다[1]. Propofol 제제는 CNS 신경전달물질 중 GABA, glycine, nicotine, M1 muscarinic 수용체에 결합하여 신경전달(neural transmission)을 막아 진정, 마취, 기억력 상실 등을 보이거나 진통효과는 없는 것으로 보인다. 빠른 발현효과와 회복이 장점이나 용량증가에 따라 호흡억제와 혈압저하를 보인다[1]

High selective α_2 수용체 작용제 dexmedetomidine은 뇌의 locus ceruleus에 분포하는 α_2 수용체에 작용하여 진정 작용과 더불어 진통 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다[2,3]. Dexmedetomidine은 α_2 수용체 중 α_{2A} , α_{2B} 수용체에 작용을 한다. α_{2A} 수용체에 작용하여 음성 되먹임 반응을 나타내 교감신경계의 활성화를 감소, 즉 신경 접합부 말단에서 norepinephrine의 분비를 감소시킨다. 시냅스 후부에 존재하는 α_{2B} 수용체에 작용하게 되면 혈관 수축을 일으키는 효과를 나타내게 된다[2,4]. Dexmedetomidine은 진정제로 사용할 때 여러 가지 장점이 있다. 진정 상태에서 쉽게 깨어날 수 있어 시술 및 수술 중 협조가 가능하고 심혈관계가 안정적이고 호흡억제 가능성은 작고 수술 중과 술 후에 진통효과도 보인다. 또한, 섬망(delirium)의 빈도를 줄일 수 있다는 장점이 있다. Dexmedetomidine은 초회 주입용량으로 10분에 걸쳐 0.5-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여하고 이어서 0.2-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 유지용량을 지속 정주한다. 약효는 10분 정도 지나야 나타나기에 상대적으로 발현 시간이 길고 약물의 제거 반감기가 길어 주입시작과 주입종료 시점을 적절하게 조절할 필요가 있다. 심혈관계 영향을 보면 서맥(bradycardia)이 현저하고 혈압은 초회 주입용량 주입 시 일시적으로 상승 후 하강하는 biphasic한 혈압변화를 보인다[5].

여러 가지 시술 및 수술에서 진정의 요구가 증가하고 있는 만큼 이러한 여러 진정약제들의 특성과 최근 많이 사용하는 dexmedetomidine의 특성을 이해하고 시술별 차이에 대해 알아볼 필요가 있다. 이에 여기서는 주로 중환자실에서 진정, 부위마취, 산부인과 시술, 소화기내시경시술, 심장혈관중재술에서의 진정, 각성상태 뇌수술, 노인환자, 간의 고주파 열 치료 등에서 여러 진정제의 사용에 대해 알아보고, 특히 dexmedetomidine의

사용에 대해 중점을 두어 알아보도록 한다.

중환자실에서 진정과 DEXMEDETOMIDINE

2013년 SCCM (Society of Critical Care Medicine) PAD (Pain Agitation Delirium) 가이드라인에서 통증(pain)을 제일 앞에 두어 강조한 것은 진정에 앞서 통증 조절이 먼저 적절하게 이루어져야 한다는 것이다[6]. 물론 중환자실에서 통증 평가 모니터링은 필요하며 주기적인 통증 평가가 환자의 예후도 개선시키는 것으로 보인다.

초조(agitation)에 관하여 중요한 점은 원하는 진정 깊이를 가변된 진정단계를 유지하는 것과 환자를 자주 진정 상태에서 깨우는 것을 추천한다. 이에 적합한 약제로는 benzodiazepines보다는 non-benzodiazepines인 propofol, dexmedetomidine을 권고하고 있다.

섬망에서 고려할 점은 먼저 통증치료가 충분한지 살펴보아야 하며, benzodiazepines 약제 사용은 피하기를 권고한다. 섬망 발생에 위험 요소를 살펴보면 고혈압, 알코올중독자, 중등도 질환자, 혼수상태(coma) 환자 등의 경우 섬망 발생 위험성이 높아 더욱 주의가 필요하다. 특히 중환자실에서 섬망은 사망률 증가와 중환자실 체재 기간 연장과도 밀접한 것으로 보이며 기계호흡환자 진정에 benzodiazepines를 사용한 환자보다 dexmedetomidine을 사용한 경우 섬망의 발생이 적다고 한다.

최근 심장수술 후 진정요법을 propofol과 dexmedetomidine의 사용을 비교한 무작위 대조연구에서 dexmedetomidine이 수술 후 섬망의 빈도를 줄이고 발현시간을 늦추고 발병기간을 줄이는 것으로 보고되어[7] dexmedetomidine을 중환자실에서 사용하는 것이 고무적이라 할 수 있다. 그러나 한 후향적 연구에서는 dexmedetomidine이 비용 및 병원 재원기간에서 더 불리한 것으로 보고된 적도 있어[8] 아직은 더 많은 관련 연구들이 필요한 것으로 여겨진다.

2013 SCCM 가이드라인을 정리하면 중환자실에서 기계호흡을 하는 환자의 경우 진정레벨은 얇은 상태를 유지하면서 자주 환자를 깨우는 방법을 권고하며 진정에 앞서 적절한 통증조절을 하여야 함을 강조하고 있다.

부위마취 중 DEXMEDETOMIDINE을 이용한 진정

척추마취, 경막외마취 및 상완신경총 차단과 같은 부위마취 하에 수술이 진행되는 경우 환자에게 별도의 진정제가 투약되지 않으면, 수술이 끝날 때까지 환자들이 수술실의 익숙하지 않은 환경에 노출되는 것을 견뎌야 하는 어려움을 겪는다. 척추마취

하에 수술을 받는 환자들의 불안감을 측정한 연구가 있는데, 이 연구결과에 따르면 환자들은 척추마취를 받은 상태에서 각성상태일 때 중등도의 불안을 호소하였다[9]. 그러므로 부위마취 하에 수술을 받는 환자들에게는 불안을 해소할 수 있는 약제 또는 진정을 일으킬 수 있는 약제를 수술 중 투약하는 것이 바람직할 것이다.

수술 중 진정을 위해 투약하는 약제는 환자의 불안을 적절히 경감시키면서 투약 중 기억 상실을 효과적으로 일으킬 수 있어야 한다. 또한 진정 수준을 쉽게 조절할 수 있고, 부작용 없이 환자를 빨리 회복시킬 수 있다면 이상적인 약제로 선택할 수 있을 것이다. 수술 중 진정에는 주로 benzodiazepine과 propofol을 보편적으로 사용해 왔고, ketamine이나 저농도의 흡입마취제도 사용되어 왔으며, 최근에는 dexmedetomidine의 사용도 증가하고 있다[10]. 각각의 약제마다 장단점이 있기에 이를 고려하여 임상 상황에 적절하게 선택하여 사용할 필요가 있다. 이 중 최근에 사용이 증가하고 있는 dexmedetomidine을 부위 마취 중에 진정에 사용할 때의 장단점과 고려해야 할 점에 대해 알아보았다.

Dexmedetomidine 투약에 의한 진정

진정 수준의 평가 도구로 modified observer's assessment of alertness/sedation (OAA/S)를[11-13] 사용하여 propofol과 dexmedetomidine의 진정 정도를 비교한 Shah 등[14]의 연구에서 dexmedetomidine은 부하용량 1 µg/kg과 유지용량 0.5 µg/kg/h를 투여하고 propofol은 부하용량 1 mg/kg과 유지용량을 2.5 mg/kg/h로 투여하는 것으로 용량을 미리 정해서 진정을 시행하였을 때 dexmedetomidine 사용군에서 더 낮은 진정 점수를 보여 깊은 진정상태를 보인다고 보고된 적은 있으나 진정 정도를 Bispectral index (BIS)가 70-80이 유지되도록 용량을 조절하면서 진정을 시행한 경우에는 두 군간 진정 점수는 차이가 나지 않았다고 한다[15]. 이렇게 동일한 진정 수준을 유지한 경우에는 propofol보다 dexmedetomidine을 사용한 경우에는 의식의 회복은 느리다고 한다[15].

Dexmedetomidine의 용량에 따른 진정 및 회복 정도를 비교해 볼 때, dexmedetomidine을 1 µg/kg의 부하용량만 투약한 경우 약 한 시간이 경과하면 BIS 수치가 평균 90정도로 상승하였으며, 1 µg/kg의 초회 정주량에 0.2 µg/kg/h의 지속 정주를 추가한 경우 약제 중단 후 약 90분이 지나야 BIS 수치가 90정도에 도달하는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 1 µg/kg의 초회 정주량에 0.4 µg/kg/h의 지속 정주를 시행한 경우 약 120분이 경과한 시점에도 BIS는 90 이상으로 상승하지 못하고 평균 80점 내외에서 측정되었다[16].

Dexmedetomidine으로 수술 중 진정을 유도하는 경우 초회

정주량에 추가로 지속 정주를 시행할 때 지속 정주 용량이 증가할수록 회복실에서 완전히 의식이 회복되는데 걸리는 시간이 증가하는 경향을 나타냄을 알 수 있다. 따라서, 회복실에서 의식이 회복되지 않아 회복실 체류 시간이 연장되는 것을 방지하기 위해서는 다양한 투약 방법에 따른 차이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

Dexmedetomidine 투약에 따른 혈액학적 반응

Propofol과 dexmedetomidine을 용량 및 투여속도를 정해서 비교한 Shah 등[14]의 연구에서는 propofol을 사용한 경우보다 dexmedetomidine을 사용한 경우 평균 동맥압이 조금 더 높게 유지되는 경향을 보인 반면, 맥박수는 dexmedetomidine을 투여한 경우 더 낮게 유지되었다.

BIS 수치가 70에서 80정도로 유지되도록 dexmedetomidine과 propofol을 조절하면서 비교한 Arain과 Ebert [15]의 연구에서는 평균 동맥압은 dexmedetomidine을 투여한 환자군에서 높게 유지가 되었으나, 맥박수에는 두 군 간에 차이가 나타나지 않았다. 특이할 만한 점은 수술 후 평균 동맥압은 dexmedetomidine을 투여했던 군에서 propofol을 투여했던 군보다 반대로 더 낮게 유지되는 경향을 보였다. 이 결과는 dexmedetomidine의 반감기가 길어 혈압을 떨어뜨리는 효과에 대한 영향이 수술 후에도 오래 지속된다는 것을 보여준다.

Dexmedetomidine의 유지용량 여부에 따른 차이를 비교한 Ok 등[16]의 연구에서는 부하용량은 모두 1 µg/kg으로 투여하고 유지용량을 투여하지 않은 군과 유지용량을 0.2 µg/kg/h를 유지하는 군과 0.4 µg/kg/h로 투여한 군으로 세 군을 비교하였을 때 진정 중 혈압이나 맥박수에 큰 차이는 나타나지 않았다.

Dexmedetomidine 진정에 따른 척추마취 차단연장

부위마취하에 수술이 진행되는 동안 dexmedetomidine을 사용해서 진정을 유도하는 경우, 불안을 경감시키고 스트레스 반응을 감소시키는 일차적인 목적 이외에 얻을 수 있는 부가적인 효과로 수술 후 급성 통증을 감소시킬 수 있다는 점을 들 수 있다.

수술 중 dexmedetomidine으로 진정을 진행한 후 수술 후 한 시간 동안 수술 부위 통증은 dexmedetomidine으로 진정을 받았던 환자들이 propofol로 진정되었던 환자들보다 현저하게 낮았으며, 통증 경감을 위해 투여한 morphine의 사용도 유의하게 적었다[15]. 저자들은 이러한 현상의 원인으로 dexmedetomidine이 회복실에서 의식의 회복을 지연시키기 때문에 환자가 통증을 덜 호소할 것이라고 생각하였다.

그러나 척추마취 중 진정을 위해 dexmedetomidine을 투여하게 되면 별도의 진정을 받지 않은 환자들과 비교했을 때, 척

추마취의 감각 신경 및 운동 신경의 차단이 연장되는 현상을 확인할 수 있었다[17]. Midazolam을 0.05 mg/kg 투여한 경우와 dexmedetomidine을 0.5 µg/kg으로 투여한 경우를 비교했을 때에도 운동차단이 회복되는 시간은 비슷했으나, 최종 척추마취의 차단 높이가 dexmedetomidine군에서 더 높았고 감각차단이 회복되는 시간이 dexmedetomidine군에서 평균 40분 정도 연장되는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 처음으로 진통제를 요구하는 시간 역시 척추마취 중 dexmedetomidine으로 진정이 되었던 환자군에서 더 늦어졌다[18].

Shah 등[14]의 propofol과 dexmedetomidine의 용량 및 투여 속도를 미리 정해 두고 투여하면서 비교한 연구에서는 modified OAA/S 점수가 4점이 되는 데까지 걸리는 시간은 dexmedetomidine군에서 약 10여분 정도 지연을 보였으나, 처음으로 진통제를 요구하는데 걸리는 시간은 propofol군이 약 140분인 반면, dexmedetomidine군은 약 225분으로 의식의 회복과 무관하게 척추마취 중 dexmedetomidine을 투여받은 환자들의 수술 후 급성기의 통증이 덜 한 것을 확인할 수 있었다.

국소마취제와 함께 α_2 수용체 작용제가 척수강내로 투여된 경우 C-fiber의 차단을 증강시켜 척추마취의 차단 시간을 연장시킬 수 있다고 보고된 바가 있으며[19,20], 일반적으로 α_2 수용체 작용제는 척수에서 substance P 및 다른 신경전달물질의 분비를 감소시켜 통증전달을 억제시킬 수 있다고 알려져 있다 [6,21,22]. 정맥 내로 주입된 dexmedetomidine이 척추마취의 차단 시간을 연장시키는 효과 역시 이러한 기전에 근거를 두었을 것이라고 예상된다.

부위마취 중 dexmedetomidine을 투여하는 경우 정해진 용법으로 권장 용량 내에서 사용하는 경우 수술 중 심각한 저혈압은 관찰되지 않았으나, 투약을 중단한 후 회복 기간에 저혈압이 관찰되는 경우가 이전의 연구들에 의해서 밝혀졌다. 또한, 수술 후 회복기간이 길어질 수 있기에 부위마취 중 진정에 사용하는 경우에는 수술 종료 시점보다 앞서 약을 중단하거나 수술 시간이 한 시간 내외로 짧은 경우에는 초회 정주 용량만 투여하거나 지속 주입용량을 줄여 사용하는 것을 고려해야 할 것이다. 다만, dexmedetomidine은 초회 정주 용량을 10분 이상에 걸쳐 투약해야 하고 이에 따른 약효의 발현 시간이 midazolam이나 propofol에 비해 느리다는 단점도 고려해야 한다. 추가로 dexmedetomidine이 수술 후 급성기 통증을 경감시키는 보고되고 있으므로 향후 효과가 다양한 연구를 통해 적절한 가이드가 마련될 수 있기를 기대한다.

소화기내시경시술에서의 진정

여러 임상상황에서의 진정과 마찬가지로 소화기와 관련된 시

술에서도 진정을 적용하는 경우가 많아지고 있다. 이 분야의 시술은 상부위장관과 하부위장관으로 구분될 수 있다. 또한, 상대적으로 간단히 종료되는 진단적 시술과, 좀 더 깊은 수준의 진정을 필요로 하는 치료적 시술로 구분할 수도 있다.

하부위장관은 기도유지를 위한 접근이 쉽지만, 상부위장관 시술은 구강을 통해 시술이 이루어지므로 더욱 세심한 노력이 필요하다.

물론 내시경 시술 시 모든 환자에서 감시하 마취관리(monitored anesthesia care, MAC)가 시행되는 것은 아니다. 불안감이 없는 환자에서 작은 내경의 내시경을 이용한 간단한 시술의 경우에는 MAC을 시행하지 않고 시행되고 국소마취제를 이용한 인두 마취(pharyngeal anesthesia)를 보조로 사용하기도 한다.

Propofol이 기존의 midazolam 등의 진정제들을 대체하며 많은 기여를 하고 있지만 호흡저하와 심혈관계 영향으로 많은 부작용이 나타난다[23]. 요즈음은 dexmedetomidine이 진정 중에도 호흡기능이 유지된다는 장점으로 내시경 시술 시 MAC에서 사용이 늘어나고 있다. 서맥 등의 주의를 요하는 점이 존재하기는 하지만 많은 연구에서 다른 진정제에 비하여 우수한 결과를 보여준다.

상부위장관 시술에서도 dexmedetomidine은 고전적인 midazolam에 비해 중심정맥압의 변화가 적었으며 산소포화도를 잘 유지하여 dexmedetomidine이 더 안전한 진정제인 것으로 보인다[24]. Propofol과의 비교연구에서도 진정 정도는 차이가 없었으나 dexmedetomidine을 사용한 경우에서 위장관운동이 의미있게 감소하여 시술을 더 편안하게 할 수 있어 시술자들이 더 선호하는 진정제였음이 보고되었다[25].

내시경적 역행성 췌담관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)는 일반적인 내시경보다 고도의 술기를 요구하며, 적절한 진정이 시술의 성공 여부에 중요한 요소이다[26]. 시술 시간도 상대적으로 길고 시술 중 환자의 체위변경이 요구되기도 한다. 때로는 환자의 병적 상태에 따라 기관삽관을 통한 전신마취가 필요한 경우도 있다. 고전적인 진정제와 비교하여 dexmedetomidine의 효과는 부족하지 않음이 보고되고 있다[27]. 더불어 dexmedetomidine을 보조적으로 사용한 경우 midazolam 투여량을 줄이면서 통증도 감소시키는 효과도 보고된다[28].

일반 내시경시술에 비해 내시경적 점막하 박리술(endoscopic submucosal dissection, ESD)은 중등도 이상의 진정과 긴 시간 동안 진정을 해야 하는 경우가 많아 더 주의 깊게 MAC을 시행해야 한다. 고도의 술기와 깊은 진정수준이 필요한 경우, 호흡유지와 더불어 시술을 편하게 해 줄 수 있다면 큰 장점이기에 dexmedetomidine의 사용이 가능할 것으로 여겨진다. 그러나 ESD와 같은 깊은 수준의 진정을 요하는 시술에서 기관삽관을 할 것인가, 깊은 진정을 할 것인가는 현실적으로 판단이 복잡

한 문제이다. 환자의 편안함을 위해 사용되는 진정제와 진통제의 투여는 안전한 환자관리를 위해 세심하게 적정되어야 하며 이의 적절한 감시법이 필요하다.

하부위장관 수술에서는 상부위장관과 비교하여 기도유지를 여러 방법으로 시도할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 상대적으로 통증이 수반되는 경우가 많으므로 진통제의 사용량이나 진정약제의 총량이 증가하기 쉬우므로 간과해서는 안 된다. Dexmedetomidine은 혈액학적 안전성을 유지하면서도 수술자의 만족도를 높일 수 있는 것으로 보고된다[29].

아직까지는 위장관 수술에서 propofol을 많이 사용하고 있다. 하지만 propofol의 심혈관계 및 호흡계 부작용의 심각성을 고려할 때 전문가가 환자의 상태를 면밀히 파악하면서 주의 깊게 사용하여야 안전성과 효과의 측면 모두를 만족시킬 수 있다. 즉 MAC의 개념을 잘 이해하고 있는 전문가가 시행하여야 한다. Propofol을 이용한 진정시행자의 자격과 상황에 대해서는 국내외 여러 학회나 내시경 관련단체들이 저마다의 기준을 발표하고 있다. 서로의 의견이 상충되는 부분도 있고 국내의 보험수가 항목들도 계속 변화하고 있어 문제점이 있다고 보인다. Dexmedetomidine의 위장관 수술 중 사용은 아직까지는 보편화되지는 않은 약제라 논의가 많은 것은 아니다. 또한, 각각의 모든 약제에 사용자격을 정하는 것은 현실적으로 불가능하고, 설득력이 떨어진다. 그렇지만 dexmedetomidine의 진통작용과 진정 중 호흡을 유지할 수 있다는 점은 위장관수술에서 매우 좋은 장점이기에 앞으로 많은 연구와 논의가 있을 것으로 기대된다.

간의 고주파 열치료에서 DEXMEDETOMIDINE의 사용

간의 고주파 열치료(radiofrequency ablation, RFA)는 수술적 절제가 불가능한 환자의 간 종양에 대한 대체치료법 중 하나로[30] 수술과 비교하여 덜 침습적이고, 화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)에 비해서는 전신 합병증이 적다는 장점이 있어 널리 사용되고 있다. 이 수술은 국내 대부분의 병원에서 국소마취하에 진행하고 있었으나 수술 중 통증이 심하고 수술 중 호흡 조절 등에 대해 환자의 협조가 필요할 수 있으므로 세심하게 진정과 진통을 관리하여야 하므로 최근 들어서는 마취과가 진정과 통증을 관리해주는 MAC의 요구가 증가하고 있다.

고주파 열치료 중 발생하는 통증은 고주파 전극 삽입에 의한 물리적 자극이나 열치료 중 발생하는 고온으로 인한 열 손상에 의해 발생하게 된다. 통증은 주로 치료 부위인 우상복부(right upper quadrant)에 발생하지만 간 비면(hepatic dome)이나 횡격막(diaphragm)에 인접한 종양의 경우 횡격신경(phrenic nerve)이 열자극을 받아 오른쪽 어깨로의 방사통(referred

pain)이 발생할 수도 있다. 수술을 국소마취로 진행할지 MAC으로 진행할지에 대한 기준으로는 수술 중 발생하는 통증의 크기가 중요한 요소이고, 통증이 증가할 수 있는 원인으로는 종양이 벽측 복막(parietal peritoneum)에 근접해 있거나 종양의 크기가 큰 경우, 수술 시간이 긴 경우, 혈관에 인접한 경우 등이 있다[31,32].

MAC을 시행하는 경우 마취제는 발현시간이 빠르고 반감기가 짧으며 회복이 빠르다는 장점 때문에 propofol이 많이 사용되고 있으나 부작용으로 호흡억제, 심할 경우 무호흡까지 발생할 수 있어 근래에는 dexmedetomidine이 각광받고 있다. Dexmedetomidine은 α_2 작용제로 진정 효과뿐 아니라 진통 효과도 가지고 있고, 무엇보다 호흡억제가 적다는 점에서 MAC을 시행하는 경우에 유용하게 사용할 수 있다. 이는 간의 고주파 열 치료에도 동일하다.

최근 연구에 따르면 MAC을 시행하면서 간의 고주파 열 치료를 하는 경우 진정제로 dexmedetomidine을 사용한 경우 propofol을 사용한 경우와 비교하여 마약성 진통제(opioid)의 사용이 적었으며, 수술 전후 혈중 이산화탄소 분압의 상승량이 적다고 보고하여 dexmedetomidine이 호흡기적으로 더 안전하다는 것을 보여주었고, 심박수나 혈압에서는 차이가 없었으며 환자와 수술자의 만족도에서도 차이를 보이지 않았다[33]. 간의 고주파 열치료 중에 서맥이 발생하는 경우가 많은데 이는 미주 신경 자극에 의한 것으로 알려져 있고 심한 경우에는 심정지까지 발생할 수 있다. Dexmedetomidine을 사용하는 경우 서맥의 발생 확률이 증가할 수 있으므로 사용에 주의하여야 하고, 심각한 서맥이 발생한 경우 atropine의 주입이 도움이 될 수 있다.

심장혈관중재시술을 위한 감시하 마취관리와 DEXMEDETOMIDINE

심혈관계질환의 경우 중재시술의 발달 및 이에 따른 적응증의 확장으로 인하여 다양한 수술에서 마취관리에 대한 요구가 급증하고 있다. 특히, MAC을 필요로 하는 대표적인 심장혈관중재시술에는 심방세동 치료를 위한 경피적(percutaneous) 전극도자 절제술(catheter ablation of atrial fibrillation)과 대동맥류(aortic aneurysm) 또는 말초동맥폐색질환(peripheral arterial occlusive disease) 치료를 위한 경피적 스텐트 삽입술이 있다. 상기 시술들은 상당한 통증을 유발하거나 정확한 시술을 위하여 환자의 고른 호흡 및 움직임 없이 누워있는 기간을 필요로 하므로 적절한 마취관리가 필수적이다. 심혈관계질환을 이미 가지고 있는 환자들의 마취관리임을 고려할 때 환자에게 적절한 진정과 진통작용을 제공하는 동시에 혈액학 및 호흡의 안정을 유지하는 것은 마취통증의학 의사들에게도 어려운 일이다. 이를 적절히 수행하기 위하여 순환계 및 호흡계의 상태를 반영할 수 있는

기본적인 감시장치들의 적용은 물론이고, MAC에 사용되는 각 약제의 장점을 극대화하고 부작용들을 최소화할 수 있는 다약제(polypharmacy)를 이용한 마취방법이 흔히 사용된다[34]. 또한, 각각의 시술 별로 수반되는 특이적인 요소들을 숙지하여 시기적절한 마취 깊이 조절에 따른 환자의 만족도 증가 및 정확한 시술을 할 수 있는 환경을 제공하여 최상의 치료효과를 얻도록 하는 것이 필수적이다. 시술별 특징과 마취관리 시 고려해야 하는 점들 및 MAC에 사용되는 약제들에 대한 내용은 다음과 같다.

심방세동 치료를 위한 경피적 전극도자 절제술

반복적인 발작성(paroxysmal) 심방세동인 경우 약물치료보다는 경피적 전극도자 절제술이 우선적으로 고려해 볼 수 있는 치료법으로 관련 학회 진료지침에 소개되면서 근래에 가장 비약적으로 늘고 있는 심장혈관 시술 중 하나이다[35,36]. 시술적인 측면에서 고려해야 할 점들은 시술시간이 평균 3시간에서 길게는 5-6시간 정도 소요되는 경우도 흔하기에 다른 시술에 비하여 상대적으로 장시간 환자가 누워있어야 한다는 것이다. 또한, 정확하게 부정맥 유발경로를 찾고 절제하기 위해서는 환자의 움직임을 방지해야 하고, 고른 호흡을 유지하여 과도하게 횡격막이 움직이지 않도록 하여야 한다. 전극도자를 통한 절제술 시 좌심방에 고온의 에너지가 전달될 때 상당한 통증을 유발하므로 이에 따른 진통 치료도 필수적이다. 따라서, 일정수준의 진정과 진통효과를 얻으면서 안정적인 호흡을 유지하는 것은 현재 사용되고 있는 관련 약제들의 약리작용 만으로는 어려울 수 있다. 대안으로서 전신마취를 시행하는 것도 가능하나 고온의 에너지에 의한 심방손상과 이에 따른 혈성 심낭 삼출물(pericardial effusion) 발생, 식도 및 횡격막신경 손상, 그리고 혈전형성에 의한 뇌 색전증 등의 합병증의 예방 및 빠른 발견을 위하여 점차 시행되지 않는 추세이다[37,38].

현재 흔히 사용되는 방법은 진통작용을 위해 remifentanyl을 지속 정주하면서 진정작용을 위해 propofol을 지속 정주하거나 간헐적으로 midazolam 정주하는 방법이다. 그러나 이들 약제의 조합으로 일정수준의 진정과 진통효과는 얻을 수 있으나, 이를 위하여 필연적인 용량의존적 호흡억제가 동반되어 고급기도관리(advanced airway management)를 필요로 하는 경우가 흔히 발생한다[39]. 따라서 단독으로는 충분한 진정 및 진통효과를 제공하지 못하지만 어느 정도의 상가 효과를 모두 가지면서 호흡기능을 비교적 잘 유지하는 dexmedetomidine을 추가로 사용하여 다른 진정제나 마약성 진통제의 투여 용량을 줄이는 것이 원활한 시술과 환자 만족도 유지에 도움이 될 수 있다[40,41]. Remifentanyl의 경우 동반되는 호흡억제가 호흡수의 감소 형태로 나타나며 간헐적으로 일회호흡량(tidal volume)이 증가하는 형태로 나타나는 반면[42], dexmedetomidine

의 경우는 호흡수는 유지되거나 일부 증가하며 일회호흡량이 감소하는 양상을 보여 보다 고른 횡격막의 움직임을 유지할 수 있으므로 이 시술 형태에 더 적합하다고 할 수 있다[5]. Dexmedetomidine도 다른 약제들과 마찬가지로 동맥혈 이산화탄소분압 증가에 따른 생리적 호흡증가 반응을 감소시키는 등의 호흡억제 기능이 있으나, 임상적으로 사용하는 용량(부하용량: 1 µg/kg, 지속정주: 0.2-0.7 µg/kg/h)에서 다른 약제들보다는 현저히 미미하여, 호흡기능 유지 측면에서는 비교적 안전하다고 할 수 있다[40,41].

부정맥 시술에서 dexmedetomidine의 경우 심각하게 고려해야 할 문제점은 교감신경억제가 심장전도계(cardiac conduction system)에 미치는 영향이다[43]. 특히 소아의 경우 dexmedetomidine의 임상용량 투여에서 굴심방결절(sinoatrial node)과 방실결절(atrioventricular node) 기능을 모두 억제하는 것이 밝혀졌으며[44], 선천성 심장질환에 대한 수술 후 중환자실에서 dexmedetomidine 사용에 따른 심박동기(cardiac pacemaker)의 심방포착(atrial capture) 손실에 따른 심정지도 보고된 바 있다[45]. Dexmedetomidine 투여에 따른 일반적인 심혈관계 효과로는 서맥(bradycardia)과 부하용량 투여 시 나타나는 일시적인 혈압상승과 이후 유발되는 혈압저하 등이 있고, 동물실험을 통하여 직접적인 심근억제 작용이나 칼슘조절장애를 유발하지 않는 것으로 알려져 있다[46,47]. 그러나 dexmedetomidine의 경우 다른 약제들에 비하여 교감신경억제기능이 강하므로, 비대상 심부전(uncompensated heart failure)이나 심장압전(cardiac tamponade)과 같은 항진된 교감신경활성의 유지가 필수적인 경우에는 사용을 조심해야 한다. 소아의 경우 이러한 효과들에 대항하기 위하여 교감신경흥분작용을 가진 ketamine의 공동 투여가 시도되었으며 성공적인 임상 결과들이 보고되었다[48]. 그러나 성인의 경우 ketamine의 투여가 각성 섬망(emergence delirium)이나 환각(hallucination) 등의 부작용을 유발하여 사용이 기피되고 있는데, 일반적으로 사용되는 용량보다 현저하게 낮은 0.25 mg/kg 이하의 부하용량과 0.15 mg/kg/h 이하의 지속정주 용량으로 성인에서도 안전하게 사용하였다는 보고들이 있다[49]. 또한, dexmedetomidine은 각성 섬망을 억제하는 작용도 있으므로[50,51] ketamine과 같이 사용하였을 때 나타날 수 있는 섬망 등의 부작용을 줄일 수 있는지에 대해 살펴볼 필요가 있어 보인다. 현재까지 성인 부정맥 환자에서 경피적 전극도자 절제술 시 dexmedetomidine을 사용한 임상연구들은 remifentanyl 요구량을 현저하게 줄이면서 우려할 만한 합병증 없이 안전하게 사용된 것으로 보고되고 있다[40].

부정맥 환자의 전극도자 절제술 마취관리 시 급작스러운 심장율동전환(cardioversion)이나 제세동(defibrillation)을 시행해야 하는 경우가 발생하기도 한다는 점도 고려해야 한다.

이때 일시적인 환자의 빠른 의식 소실이 요구되는데 dexmedetomidine은 느린 발현시간과 낮은 효력에 의하여 부적합하기에, 소량의 propofol이나 midazolam을 사용하는 것이 권장된다.

대동맥류 또는 말초동맥 폐색질환 치료를 위한 경피적 스텐트 삽입술

우선 대동맥류 질환 스텐트 삽입술의 기술 적 측면에서 보면, 스텐트의 굽기와 대퇴동맥(femoral artery)의 상태에 따라서 보다 근위부(proximal)의 총 장골동맥(common iliac artery)이 삽입점으로 사용될 경우 MAC과 국소마취 만으로는 불가능할 수 있으며, 필요에 따라서 신경축마취(neuraxial anesthesia)나 전신마취가 요구되기도 한다[52]. 일반적으로 대퇴동맥을 통하여 시술이 이루어지는 경우 MAC으로 충분하며 특정 시술 시점에 맞추어 유도 저혈압(induced hypotension)과 환자의 진정이 필요하다. 스텐트 기술의 발전으로 스텐트가 퍼지는 과정에서는 추가적인 풍선확장술을 시행하지 않으나, 스텐트의 근위부 안착부위(landing zone)에 밀착된 고정을 위하여 짧은 시간의 풍선확장술을 시행한다. 이 과정에서 심장 박출에 의한 풍선 이동을 방지하기 위하여 일시적인 유도저혈압이 요구되며 안착부위가 심장에 가까울수록 보다 낮은 혈압유지가 필요하다. 흉부대동맥의 경우 평균 전신동맥압이 50 mmHg 이하로, 복부대동맥의 경우 60 mmHg 이하로 유지하는 것이 권장되며, 이를 위하여 esmolol, adenosine, nitroprusside 등의 약제를 사용하거나 필요에 따라서 분당 150회 이상의 빠른 우심실 조율(rapid right ventricular pacing)이 시행되기도 한다[53]. 이때 일시적인 원위부(distal) 허혈에 의한 통증 및 저혈압에 따른 환자의 불안이 유발될 수 있으므로 추가적인 진통제 증량 및 진정이 요구된다. 해당 시술을 위한 MAC에 있어서 주된 마취제는 remifentanyl로서 심방세동 경피적 전극도자 절제술과 마찬가지로 propofol을 지속 정주하고 midazolam을 필요에 따라 정주한다. 대동맥류 스텐트 시술에도 마찬가지로 dexmedetomidine이 사용된 보고가 있으며 전신마취와 비교하였을 때 시술 중 fentanyl 사용량을 감소시켰으며 시술 후 통증정도에도 유익한 영향을 나타낸 것으로 보고되었다[54]. 이론적으로 주의해야 할 점은 초기 부하용량 투여 시 상대적으로 높은 농도의 dexmedetomidine 투여에 따른 혈관의 α_{2B} 수용체 작용에 의한 혈관수축작용과 일시적 혈압상승이다[46]. 이는 파열 가능성이 높은 일부 대동맥류(임박파열[impending rupture], 유성파열[contained rupture])의 경우 치명적일 수 있으며, 지속적인 혈액학적 감시와 부하용량의 감소 및 보다 긴 부하시간(15분 이상)을 적용하거나 부하용량 없이 지속정주만을 사용함으로써 그 위험을 완화할 수 있을 것으로 기대된다. 이후에는 오히려 혈압저하를 유발하므로 대동맥류

환자 마취관리에 도움이 될 수 있다.

말초동맥폐색질환의 경우 MAC에 있어서 다른 시술들과 크게 다른 점은 중증 하지 허혈증(critical limb ischemia) 환자들의 경우 시술과 무관하게 이미 다양한 양상의 강한 휴식기 통증(resting pain)을 가지고 있다는 점이다[55]. 특히 상당수의 환자들이 신경병성 통증(neuropathic pain) 양상을 동반하고 있어서 마약성 진통제나 비스테로이드성 항염증제의 사용만으로는 마취관리가 어려울 수 있으므로, 필요에 따라 gabapentinoid의 병행 사용이 효과적인 것으로 보고되고 있다[56]. 시술적인 측면에서는 혈관성 파행(vascular claudication)으로 휴식기 통증이 없는 환자라도 폐쇄된 혈관에 풍선확장술을 하는 동안 일시적으로 허혈성 통증이 유발된다. 이런 시술 관련 통증은 유발되는 시점을 미리 알 수 있으므로, 적절한 진통 및 진정 작용을 통하여 환자의 만족도와 시술의 용이성을 증가시킬 수 있다. 흔히 사용되는 방법은 remifentanyl 지속 정주에 간헐적 propofol이나 midazolam 정주하는 것이고 dexmedetomidine의 사용도 이론적인 장점을 가지나 해당 시술에서 다른 약제들과 효능을 비교한 연구는 아직 보고된 바 없다. 특히, 중증 하지 허혈증의 경우 적절한 시술 후에도 재관류(reperfusion)에 의한 심한 통증이 24시간까지 지속되는 것으로 보고되고 있는데[57], dexmedetomidine의 경우 다른 시술에서 remifentanyl 사용에 비교하여 시술 후 통증을 유의하게 줄이는 것이 보고된 바 있다[58]. 또한, dexmedetomidine은 척수 후궁(dorsal horn)에서의 α_2 수용체 활성화와 substance P 분비의 억제를 통한 진통작용 외에도, 재관류 통증의 주요 발생기전인 활성산소(reactive oxygen species) 생성에 따른 산화스트레스(oxidative stress)를 완화하는 효과를 보이는 것이 보고되었으므로[59] 해당 환자들의 마취관리에 있어서 도움이 될 것으로 생각되며, 이에 대한 연구가 필요한 상황이다.

산부인과 마취에서 DEXMEDETOMIDINE 사용

산부인과 마취영역에서 부위마취, 국소마취 중의 진정 및 진신 마취약제의 보조제로 벤조다이아제핀과 비벤조다이아제핀 계통의 진정제가 많이 사용되고 있다. 이러한 진정제 중 최근 사용이 늘어나고 있는 dexmedetomidine이 산부인과 환자에게 사용할 때 고려해야 할 사항과 임상적 특성에 대해 산부인과 영역에서 사용한 증례 및 임상연구를 통해 알아보고자 한다.

일반적으로 부인과 수술에서는 수술 후 오심 및 구토의 빈도가 비교적 높다. 부인과 수술에서 dexmedetomidine을 사용하였을 때 항구토 효과를 보인 연구결과가 있어 주목할 만하다[60]. Dexmedetomidine의 항구토 효과는 α_2 수용체에 직접 작용하는 것과 dexmedetomidine의 진통효과에 의한 마약

성 진통제 사용량의 감소가 같이 작용한 것으로 생각된다. 또한, 위약사용과 비교하여 수술 후 떨림(shivering)의 감소, 소양증(pruritus) 빈도 감소 등의 장점도 있다고 보고되었다[61]. 그러나 출혈이 있는 경우 저혈압과 서맥의 빈도가 유의하게 높으므로 적절하게 용량을 조절할 필요가 있다.

산모에서의 dexmedetomidine의 사용은 태반통과의 우려로 사용을 꺼리는 경향이 있다. 또한, 산모에게 적용하는 문제는 아직까지 적응증으로 되어 있지 않아 사용하는 데 영향을 미친다. 그러나 dexmedetomidine의 태반을 통과하여 태아에게 도달하는 양은 거의 미미한 수준이라는 동물실험의 결과가 보고되고 있고 임상에서도 무통분만과 제왕절개술에 다양하게 적용한 경우가 보고되고 있다. 부위마취로 무통분만을 적용하기가 곤란한 tethered spinal cord syndrome의 병력을 가진 산모에서 정맥 자가진통조절로 진통이 불충분하여 dexmedetomidine을 보조제로 정맥 투여하여 산모와 태아 모두 특별한 문제는 보이지 않았다고 한다[62]. 그러나 용모양막염으로 인해 정상분만이 어려워 분만이 길어지게 되어 전신마취하에 제왕절개술을 시행하면서 dexmedetomidine을 보조제로 계속 사용하였는데도 태아의 Apgar점수가 정상이고 산모와 태아에게 모두 특별한 문제가 없었다고 한다. 제왕절개술에서 전신마취에 dexmedetomidine을 사용하였던 또 다른 증례에서도 dexmedetomidine의 태반통과는 적었고 태아의 상태도 문제가 없었다는 보고가 있다[63]. 분리된 인체의 태반에서 dexmedetomidine이 clonidine 보다 태아순환으로 이동이 적어 태아에 대한 영향이 적다고 보고하고 있다. 이유는 dexmedetomidine의 높은 친지질성으로 인해 태반조직에서 저류된 결과로 생각된다[64].

Yousef 등[65]은 임신 부피파케인과 펜타닐을 사용한 경막외 마취에 dexmedetomidine을 첨가하여 마취하였을 때 경막외마취는 동일한 차단효과를 보였으나 술중과 술후의 펜타닐 사용량은 현저히 줄어듦을 보였고 진정점수와 항구도효과는 차이는 없었다고 한다.

전신마취를 시행할 때 마취유도약제로 정주용 마취약제를 사용한다. El-Tahan 등[66]은 기관삽관 과정에서 흔히 나타나는 심혈관계의 자극을 줄이기 위해 dexmedetomidine을 마취유도 전 20분 동안 0.2, 0.4 및 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 속도로 투여하여 0.4 및 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 의 속도로 투여한 경우에 기관삽관에 따른 산모의 심박수와 혈압 변화가 적었고 태아에게도 영향을 미치지 않았다고 보고하였다. 마찬가지로 Li 등[67]은 제왕절개 전신마취유도과정에서 심혈관계 안정화 목적으로 Remifentanyl과 dexmedetomidine을 사용하였을 때 둘 다 비슷한 심혈관계 억제효과를 보였으며 마약성 진통제의 신생아에 대한 무호흡 영향을 고려할 때 dexmedetomidine이 제왕절개를 포함한 산과마취 유도과정에 적합할 수 있다고 하였다.

결론적으로 오심과 구토가 비교적 흔한 부인과 영역에서의 마

취에서 dexmedetomidine의 적용가능성과 제왕절개 및 분만진통에서의 dexmedetomidine의 진통효과와 심혈관계 안정성 및 태아의 안전에 대해 앞으로도 더 많은 연구가 필요하리라 본다.

뇌수술에서의 DEXMEDETOMIDINE 사용

뇌신경마취시에는 수술로 인한 기도 확보의 어려움, 뇌의 보호, 혈액학적 안정화, 신경생리 감시장치의 사용, 수술 후 빠른 각성 후에 신경학적 평가 등을 고려해서 실시되어야 한다. 이러한 측면에서 dexmedetomidine은 위에 열거된 요구사항에 적합한 약제로 뇌신경마취에 유용하게 사용될 수 있는지에 대해 dexmedetomidine의 뇌 보호(neuroprotection), 뇌생리에 미치는 영향 및 임상에서의 사용을 주제로 살펴보고자 한다.

Dexmedetomidine의 뇌보호작용

녹내장 치료에 사용되는 안약인 brimonidine이 허혈성 망막 신경병증(ischemic optic neuropathy)인 동물모델에서 안압을 감소시키면서 녹내장 망막병의 진행을 느리게 하는 것을 보고하면서 처음으로 α_2 수용체 작용제의 뇌보호작용이 보고되었다[68]. α_2 수용체 작용제가 뇌보호를 나타내는 기전으로는 1) 신경독성을 유발하는 catecholamine의 유리를 감소시키고 2) glutamate의 전구물질인 glutamine의 유용성을 떨어뜨려 glutamate-mediated excitotoxicity를 경감시키며 3) apoptosis neuronal death에서 apoptosis cascade의 진행을 방해하는 Bcl-2, Bcl-XL 등을 증가시켜서 신경세포의 보호 작용을 나타낸다[69].

Dexmedetomidine의 뇌신경생리작용

Dexmedetomidine가 뇌 혈액학에 미치는 영향에 대한 연구는 많지는 않다. 동물을 대상으로 한 연구로 Karlsson 등[70]은 canine에서 dexmedetomidine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 주면서 halothane 마취를 시행하였는데 halothane 0.1%로 마취 시에는 뇌산소 대사율(cerebral metabolic rate for oxygen, CMRO₂)의 변화없이 뇌 혈류(cerebral blood flow, CBF)가 감소하였지만 1 MAC (minimum alveolar concentration, 최소폐포농도)으로 증가하게 되면 CBF는 감소하였으나 오히려 CMRO₂는 증가하였다고 보고하였다. McPherson 등[71]은 개를 대상으로 한 저산소 모형(hypoxia model)에서 dexmedetomidine을 뇌실내(intraventricular)로 주었을 때 저산소증(hypoxia)에 대해서 뇌혈관반응의 변화가 없었다고 한다. 또한, Lida 등[72]은 개를 대상으로 하여 심정지(5분)와 심폐소생술을 시행 전후로 대조군과 dexmedetomidine을 주입한 군을 비교하였는데 대조

군에 비하여 dexmedetomidine 군에서 혈액학적 안정을 유지하기 위해 사용한 phenylephrine의 총량이 적었고, 심폐소생술 후에 심실 주기외박동(ventricular ectopic beat)의 발생이 더 낮으며, 전신적 순환이 더 안정적이었다고 보고하였다. 인간을 대상으로 한 연구를 보면 Ogawa 등[73]은 dexmedetomidine을 고용량($6 \mu\text{g/kg/h}$)의 속도로 10분을 준 후에 $0.4 \mu\text{g/kg/h}$ 로 1시간을 주입)으로 주었는데 일시적으로 혈압이 떨어지면서 CBF가 감소하고 뇌혈관 이산화탄소 반응성(cerebrovascular CO_2 reactivity)가 감소하고 뇌의 자동조절(cerebral autoregulation)이 유지되지 않으며 CBF 속도의 회복이 늦어지는 양상을 보여서 dexmedetomidine을 주입 시에 주의해야 한다고 보고하였다. 반면에 Drummond 등[74]과 Bekker 등[75]의 인간을 대상으로 한 연구에서는 dexmedetomidine 주입을 하는 동안 CBF와 CMR이 감소하고 CBF-CMR coupling이 잘 유지되었으며 각성하 경동맥 내막절제술(awake carotid endarterectomy)을 시행하는 동안에 설프의 증가없이 안전하게 사용할 수 있었다고 보고하였다.

신경계 감시(neurologic monitoring)

뇌신경수술이나 척추수술을 할 때 감각 또는 운동신경을 보호하기 위해서 다양한 종류의 유발전위(evoked potential, EP)를 사용하여 감시한다. Samuels 등[76]은 청각유발전위(auditory EP, AEP)를 이용한 감시를 하고 α_2 수용체 작용제인 clonidine을 주입하였는데 유의하게 잠복기(latency)를 증가시키고 진폭(amplitude)을 줄이는 간섭현상을 관찰하였으며, Mahmoud 등[77]도 2명의 소아환자에서 dexmedetomidine을 고용량으로 주입하였을 때 운동유발전위(motor EP, MEP)이 사라지는 것을 보고하였다. 그러나 이후의 많은 연구에서 dexmedetomidine을 임상용량으로 주입하였을 때 체성감각유발전위(somatosensory EP, SSEP)나 MEP의 감시에 있어서 임상적으로 유의한 변화를 유발하지 않았다고 하였다. 척추수술에서 dexmedetomidine을 전신마취 보조제로 목표 혈장농도를 0.6 ng/ml 까지 올렸는데 MEP나 SEP의 유의한 변화가 없었고 [78], 개두술 시에 dexmedetomidine을 $0.2\text{--}0.5 \mu\text{g/kg/h}$ 로 주입하면서 EP의 영향 없이 성공적으로 진정하에서 수술을 시행하였다[79].

각성하 개두술(awake craniotomy)

뇌신경 수술 중에서 특히 마취과의사가 기도 및 활력징후 등에 대하여 주의해야 하는 수술은 각성하 개두술이다. 수술을 하는 동안 환자가 통증을 느끼거나 흥분 또는 경련을 일으킬 수도 있으며 마취 약제로 인한 호흡 억제가 일어날 수 있고 이와

더불어 수술 중에 환자를 깨워서 신경운동검사(neuromotor test)와 신경인지검사(neurocognitive test)를 시행할 수 있도록 마취 관리를 해야 한다. 과거에는 마약성 진통제 기반 진정(opioid-base sedation)을 시행해 왔으나 opioid에 의한 호흡 억제로 인해서 뇌부종이나 두개내압(intracranial pressure, ICP)의 증가를 유발되는 경우가 있기도 하였다. 최근에는 dexmedetomidine의 장점인 호흡유지와 진통작용으로 인해 opioid와 함께 주입함으로써 과거 방법에 비해 환자가 더 편안해 하고 비교적 호흡억제가 적은 상태에서 신경학적 검사를 비교적 용이하게 시행할 수 있게 되었다[80]. 수술을 위한 진정을 하는 경우에 dexmedetomidine을 보조 약제로 사용하여 경한 진정, 진통효과를 나타내게 한 다음에 환자의 진정 정도에 따라 주요 진정제를 정주하며 용이하게 진정을 유지할 수 있다.

Deep brain stimulation (DBS) 장치의 삽입

운동 장애, 우울증, 만성 통증 증후군 등에서 치료목적으로 뇌 내로 DBS를 삽입하여 특정 목표 부분으로 전기적인 신호를 보내서 신경 조절에 관여하는 치료를 하게 된다. 환자의 특정 진단에 따라 운동피질(motor cortex), 시상(thalamus), 내측 창백핵(globus pallidus interna), 시상밑핵(subthalamic nucleus) 등에 DBS를 주로 삽입하며, DBS 장치는 전극(lead), 절연선(wire), 자극발생기(stimulator)로 구성되어 있다. Stereotactic fixation를 시행한 후에 DBS 전극의 삽입을 시행하는데 Vesper 등[81]과 Khatib 등[82]의 연구에서 dexmedetomidine의 용량을 $0.3\text{--}0.6 \mu\text{g/kg/h}$ 로 유지하였을 때 전극의 기록이 다른 영향을 받지 않으면서 호흡이 잘 유지되었고 환자도 편하게 진정되었다고 하며, 특히 DBS 삽입 시에는 대뇌출혈을 예방하기 위해서 수축기 혈압을 140 mmHg 이하로 유지하여야 하는데 dexmedetomidine이 혈압을 떨어뜨리는 효과를 보여 유용하게 사용될 수 있다.

결론적으로 뇌신경마취를 할 때 기도확보, 뇌 보호, 혈액학적 안정화, 신경생리의 감시, 마취 후 신경학적 평가 등을 고려해야 하는데 이때 dexmedetomidine이 유용하게 사용될 수 있으며 전신마취, 진정, 회복실 및 중환자실에서 환자의 마취와 임상적 예후를 관리하는 데 있어서 매우 유용한 약제이다.

노인에서의 DEXMEDETOMIDINE 사용

노화가 진행함에 따라 심혈관계는 결합조직의 탄력성이 줄어들게 되어 심장 전기전도가 느려지고 β -수용체 자극에 대한 반응이 감소한다. 혈관도 탄성이 줄어 굳어지면서 수축기말 대동맥압 증가, 좌심실 비대, 좌심실 확장기 충만장애 등을 나타내고

이러한 확장기 기능부전(diastolic dysfunction)은 75세 이상 노인에서 심부전의 가장 흔한 원인이 된다[83]. 호흡기계의 환기-관류 불균형 또한 노화의 진행에 따라 심해져서 저산소증에 취약하게 되며, 호흡억제 약물에 더 민감한 반응을 나타낸다. 또한, 신경계의 노화가 진행함에 따라 수술 후 섬망, 수술 후 인지장애 등이 흔하게 나타나게 되어 수술기 환자관리에 주의를 요한다.

수술 및 시술 중 진정을 위한 약물로 사용되는 dexmedetomidine은 혈액학적 안정성과 더불어 호흡억제가 적어 마취 및 진정에 따른 심폐 합병증이 증가하는 노인에서 유용하게 사용될 수 있다[84]. 노인환자에서 척추마취 시 수술 중 진정을 위한 dexmedetomidine 정주는 10분간의 부하용량만으로 60분 정도 진정효과가 지속되고 저산소증, 저혈압 등의 부작용 없이 안전하게 사용 가능하다[85]. 또한, 노인에게 흔한 척추질환으로 척추성형술(vertebroplasty)이나 척추후궁골분절원술(kyphoplasty)을 위해 시행한 MAC에서 dexmedetomidine 사용은 remifentanyl에 비해 혈액학적으로 안정적이면서 호흡억제가 적었다[86]. 또한, dexmedetomidine의 진정 중 각성효과를 이용하여 시술 중 각성과 협조가 필요한 노인환자의 DBS 시술에서 마약성 진통제와 다른 진정약물의 혼합으로 과도한 진정효과가 생기는 부작용을 방지하며 보다 안전하게 사용하였다[87,88]. 진정약물로 단독 혹은 병용으로 자주 사용하는 propofol이나 opioid, benzodiazepine은 호흡억제 효과가 부작용으로 문제가 되며, 특히 젊은 사람보다 노인에서 호흡억제 효과가 두드러지는 것을 감안하면 호흡억제가 덜한 dexmedetomidine은 노인에서 진정 약물 선택 시 장점이 될 수 있다.

노인 환자에서 흔히 수술 후 섬망 및 인지기능 장애가 나타나는데 섬망은 사망률 및 유병률 증가와 관련이 있고 입원 기간의 연장, 인지기능 저하 및 일상생활로의 복귀가 어려움 등 여러 문제를 유발한다[89]. Dexmedetomidine은 GABA 수용체를 조절하는 benzodiazepine계 약물과 비교하여 섬망 발현율을 줄인다고 알려져 있으며[90], 중환자실에서 기계환기를 위한 진정 시 수술 후 섬망을 감소시켰으며, 수술 후 인지기능 장애 빈도 감소 및 간이정신진단검사(Mini Mental State Examination, MMSE) 점수를 감소시킨다는 연구들이 있다[91,92].

Dexmedetomidine의 약리 효과 중 부작용으로 거론되는 서맥은 주로 특히 고용량의 부하용량 투여 중에 흔히 발생하고, dexmedetomidine 정주 전에 비해 평균 20% 정도의 심박수 감소를 나타낸다고 알려져 있다. 기본 심박수가 높은 젊은 연령에서는 dexmedetomidine 부하 및 유지용량에 따른 심박수 감소가 더욱 두드러지나 상대적으로 낮은 기본 심박수를 나타내는 노인에서는 dexmedetomidine의 부하 및 유지용량도 적게 사용하는 경우가 많아 상대적으로 심박수의 감소가 적게 나타난다. 그러나 심장 전도장애, 심부전, 서맥 등이 있는 경우

dexmedetomidine 사용에 신중해야 한다. Dexmedetomidine 투여에 따른 서맥은 대부분 일시적이며 atropine, ephedrine 투여로 치료 가능하다[5].

결론적으로 dexmedetomidine은 노인환자에서 섬망 발생을 줄일 수 있고 호흡 억제 및 진통 효과 등을 보이는 장점을 보이거나 심혈관계 변화에 대해서는 더욱 주의를 요한다. 특히 dexmedetomidine에 의한 서맥과 노인에서 발생하는 서맥의 상승효과 가능성에 대해서는 앞으로도 더 많은 연구가 필요하다고 생각한다.

맺음말

의료기술의 발전과 함께 수술실 외에서의 침습적 시술과 수술을 시행하는 경우가 늘어나고 있고 이에 따라 안전하면서도 효과적인 진정의 요구 또한 증가하였다. 이러한 수술장외에서 진정과 마취가 늘어남에 따라 마취통증의학과 의사의 역할이 더욱 요구되고 있다. 마취와 진정에 있어 사용되는 여러 약제의 인체 내에서 상호작용을 이해하고 활용하는 것 외에도 수술 및 시술에 대한 이해도 또한 효과적이고 안전한 마취 및 진정을 시행하는 데 중요하다. 최근에 사용이 늘어나고 있는 dexmedetomidine의 여러 가지 임상 상황에서 장점 및 주의점에 대해 앞으로도 더욱 연구가 지속되어야 할 것이며 저자들의 각각 임상 영역에서의 사용에 대한 소개가 도움이 되길 바란다.

REFERENCES

1. Lee YK, Yang HS, Jeong SM, Jun GW, Um SJ. Clinical survey of sedation and analgesia procedures in intensive care units. *Korean J Anesthesiol* 2009; 56: 295-302.
2. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14: 13-21.
3. Yu SB. Dexmedetomidine sedation in ICU. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62: 405-11.
4. Philipp M, Brede M, Hein L. Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R287-95.
5. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
7. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al.

- Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 362-8.
8. Patanwala AE, Erstad BL. Comparison of dexmedetomidine versus propofol on hospital costs and length of stay. *J Intensive Care Med* 2016; 31: 466-70.
 9. Mingir T, Ervatan Z, Turgut N. Spinal anaesthesia and perioperative anxiety. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2014; 42: 190-5.
 10. Höhener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. *Br J Anaesth* 2008; 100: 8-16.
 11. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 244-51.
 12. Némethy M, Paroli L, Williams-Russo PG, Blanck TJ. Assessing sedation with regional anesthesia: inter-rater agreement on a modified Wilson sedation scale. *Anesth Analg* 2002; 94: 723-8.
 13. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-9.
 14. Shah PJ, Dubey KP, Sahare KK, Agrawal A. Intravenous dexmedetomidine versus propofol for intraoperative moderate sedation during spinal anesthesia: a comparative study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32: 245-9.
 15. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg* 2002; 95: 461-6.
 16. Ok HG, Baek SH, Baik SW, Kim HK, Shin SW, Kim KH. Optimal dose of dexmedetomidine for sedation during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64: 426-31.
 17. Dinesh CN, Sai Tej NA, Yatish B, Pujari VS, Mohan Kumar RM, Mohan CV. Effects of intravenous dexmedetomidine on hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia: a randomized study. *Saudi J Anaesth* 2014; 8: 202-8.
 18. Kaya FN, Yavascaoglu B, Turker G, Yildirim A, Gurbet A, Mogol EB, et al. Intravenous dexmedetomidine, but not midazolam, prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Can J Anaesth* 2010; 57: 39-45.
 19. Strebel S, Gurzeler JA, Schneider MC, Aeschbach A, Kindler CH. Small-dose intrathecal clonidine and isobaric bupivacaine for orthopedic surgery: a dose-response study. *Anesth Analg* 2004; 99: 1231-8.
 20. Dobrydnjov I, Axelsson K, Thörn SE, Matthiesen P, Klockhoff H, Holmström B, et al. Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: a randomized double-blinded study. *Anesth Analg* 2003; 96: 1496-503.
 21. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog* 2015; 62: 31-9.
 22. Bonnet F. Mechanisms of the analgesic effect of alpha 2 adrenergic agonists. *Cah Anesthesiol* 1994; 42: 723-5.
 23. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 967-74.
 24. Wu W, Chen Q, Zhang LC, Chen WH. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Int Med Res* 2014; 42: 516-22.
 25. Kim N, Yoo YC, Lee SK, Kim H, Ju HM, Min KT. Comparison of the efficacy and safety of sedation between dexmedetomidine-remifentanyl and propofol-remifentanyl during endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3671-8.
 26. Jeurnink SM, Steyerberg E, Kuipers E, Siersema P. The burden of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed with the patient under conscious sedation. *Surg Endosc* 2012; 26: 2213-9.
 27. Kilic N, Sahin S, Aksu H, Yavascaoglu B, Gurbet A, Turker G, et al. Conscious sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: dexmedetomidine versus midazolam. *Eurasian J Med* 2011; 43: 13-7.
 28. Lee BS, Ryu J, Lee SH, Lee MG, Jang SE, Hwang JH, et al. Midazolam with meperidine and dexmedetomidine vs. midazolam with meperidine for sedation during ERCP: prospective, randomized, double-blinded trial. *Endoscopy* 2014; 46: 291-8.
 29. Dere K, Sucullu I, Budak ET, Yeyen S, Filiz AI, Ozkan S, et al. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 648-52.
 30. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002; 235: 466-86.
 31. Lee S, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lee WJ, Lim HK, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas: factors related to intraprocedural and postprocedural pain. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1064-70.
 32. Rhim H. Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2005; 30: 409-18.
 33. Joung KW, Choi SS, Jang DM, Kong YG, Lee HM, Shim JH, et al. Comparative effects of dexmedetomidine and propofol on ultrasound-guided radiofrequency ablation of hepatic neoplasm under monitored anesthesia care: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1349.
 34. Gaitan BD, Trentman TL, Fassett SL, Mueller JT, Altemose GT. Sedation and analgesia in the cardiac electrophysiology laboratory.

- tory: a national survey of electrophysiologists investigating the who, how, and why? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 647-59.
35. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1-76.
 36. Bhatt HV, Syros G, Greco M, Miller M, Fischer GW. Ablation therapy for atrial fibrillation: implications for the anesthesiologist. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 1341-56.
 37. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Müller K, Siedziako A, Koch J, et al. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1339-43.
 38. Hummel JD, Elsayed-Awad H. Walking the tightrope between deep sedation and general anesthesia: by whom can this safely be done? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1344-5.
 39. Trentman TL, Fassett SL, Mueller JT, Altemose GT. Airway interventions in the cardiac electrophysiology laboratory: a retrospective review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 841-5.
 40. Cho JS, Shim JK, Na S, Park I, Kwak YL. Improved sedation with dexmedetomidine-remifentanyl compared with midazolam-remifentanyl during catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized, controlled trial. *Europace* 2014; 16: 1000-6.
 41. Sairaku A, Yoshida Y, Hirayama H, Nakano Y, Ando M, Kihara Y. Procedural sedation with dexmedetomidine during ablation of atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Europace* 2014; 16: 994-9.
 42. Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004; 101: 1066-76.
 43. Ingersoll-Weng E, Manecke GR Jr, Thistlethwaite PA. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology* 2004; 100: 738-9.
 44. Hammer GB, Drover DR, Cao H, Jackson E, Williams GD, Ramamoorthy C, et al. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg* 2008; 106: 79-83.
 45. Shepard SM, Tejman-Yarden S, Khanna S, Davis CK, Batra AS. Dexmedetomidine-related atrial standstill and loss of capture in a pediatric patient after congenital heart surgery. *Crit Care Med* 2011; 39: 187-9.
 46. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-42.
 47. Housmans PR. Effects of dexmedetomidine on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1990; 73: 919-22.
 48. Mester R, Easley RB, Brady KM, Chilson K, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during cardiac catheterization. *Am J Ther* 2008; 15: 24-30.
 49. Motov S, Rosenbaum S, Vilke GM, Nakajima Y. Is there a role for intravenous subdissociative-dose ketamine administered as an adjunct to opioids or as a single agent for acute pain management in the emergency department? *J Emerg Med* 2016; 51: 752-7.
 50. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98: 428-36.
 51. Levänen J, Mäkelä ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117-25.
 52. Hogendoorn W, Schlösser FJ, Muhs BE, Popescu WM. Surgical and anesthetic considerations for the endovascular treatment of ruptured descending thoracic aortic aneurysms. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 12-20.
 53. Lhommet P, Espitalier F, Merlini T, Marchand E, Aupart M, Martinez R. Tolerance of rapid right ventricular pacing during thoracic endovascular aortic repair. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 578-85.
 54. Brown BJ, Zakhary S, Rogers L, Ellis-Stoll C, Gable D, Ramsay MA. Use of dexmedetomidine versus general anesthesia for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 213-5.
 55. Rüger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffmann U, Lang PM. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. *Pain* 2008; 139: 201-8.
 56. Morris-Stiff G, Lewis MH. Gabapentin (Neurontin) improves pain scores of patients with critical limb ischaemia: an observational study. *Int J Surg* 2010; 8: 212-5.
 57. Rokyta R, Yamamotová A, Sulc R, Trefil L, Racek J, Treska V. Assessment of biochemical markers in patients with pain of vascular origin. *Clin Exp Med* 2008; 8: 199-206.
 58. Rajan S, Hutcherson MT, Sessler DI, Kurz A, Yang D, Ghobrial M, et al. The effects of dexmedetomidine and remifentanyl on hemodynamic stability and analgesic requirement after craniotomy: a randomized controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016; 28: 282-90.
 59. Li Y, Liu S. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress response following cerebral ischemia-reperfusion in rats and the expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and

- S100B. *Med Sci Monit* 2017; 23: 867-73.
60. Zhong WG, Ge XY, Zhu H, Liang X, Gong HX, Zhong M, et al. Dexmedetomidine for antiemesis in gynecologic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 14566-76.
 61. Elvan EG, Oç B, Uzun S, Karabulut E, Coşkun F, Aypar U. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 357-64.
 62. Palanisamy A, Klickovich RJ, Ramsay M, Ouyang DW, Tsen LC. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct for labor analgesia and cesarean delivery anesthesia in a parturient with a tethered spinal cord. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 258-61.
 63. Toyama H, Wagatsuma T, Ejima Y, Matsubara M, Kurosawa S. Cesarean section and primary pulmonary hypertension: the role of intravenous dexmedetomidine. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 262-7.
 64. Ala-Kokko TI, Pienimäki P, Lampela E, Hollmén AI, Pelkonen O, Vähäkangas K. Transfer of clonidine and dexmedetomidine across the isolated perfused human placenta. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 313-9.
 65. Yousef AA, Salem HA, Moustafa MZ. Effect of mini-dose epidural dexmedetomidine in elective cesarean section using combined spinal-epidural anesthesia: a randomized double-blinded controlled study. *J Anesth* 2015; 29: 708-14.
 66. El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, Khidr AM, Al-Juhaiman RA. Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and hormonal responses to general anaesthesia for caesarean delivery: a dose-response study. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21: 222-9.
 67. Li C, Li Y, Wang K, Kong X. Comparative evaluation of remifentanyl and dexmedetomidine in general anesthesia for cesarean delivery. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3806-13.
 68. Danylkova NO, Alcalá SR, Pomeranz HD, McLoon LK. Neuroprotective effects of brimonidine treatment in a rodent model of ischemic optic neuropathy. *Exp Eye Res* 2007; 84: 293-301.
 69. Ma D, Rajakumaraswamy N, Maze M. Alpha2-Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection? *Br Med Bull* 2005; 71: 77-92.
 70. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Steen PA. Effect of dexmedetomidine, a selective and potent alpha 2-agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesth Analg* 1990; 71: 125-9.
 71. McPherson RW, Koehler RC, Kirsch JR, Traystman RJ. Intraventricular dexmedetomidine decreases cerebral blood flow during normoxia and hypoxia in dogs. *Anesth Analg* 1997; 84: 139-47.
 72. Iida H, Ohata H, Iida M, Watanabe Y, Dohi S. Direct effects of alpha1- and alpha2-adrenergic agonists on spinal and cerebral pial vessels in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91: 479-85.
 73. Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Kojima W, Kato J, Ogawa S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology* 2008; 109: 642-50.
 74. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, Cheng CR, Atwater BI, Mino-kadeh A, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology* 2008; 108: 225-32.
 75. Bekker A, Gold M, Ahmed R, Kim J, Rockman C, Jacobovitz G, et al. Dexmedetomidine does not increase the incidence of intracranial shunting in patients undergoing awake carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2006; 103: 955-8.
 76. Samuels ER, Hou RH, Langley RW, Szabadi E, Bradshaw CM. Modulation of the acoustic startle response by the level of arousal: comparison of clonidine and modafinil in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2405-21.
 77. Mahmoud M, Sadhasivam S, Sestokas AK, Samuels P, McAuliffe J. Loss of transcranial electric motor evoked potentials during pediatric spine surgery with dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2007; 106: 393-6.
 78. Li Y, Meng L, Peng Y, Qiao H, Guo L, Han R, et al. Effects of Dexmedetomidine on motor- and somatosensory-evoked potentials in patients with thoracic spinal cord tumor: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 51.
 79. Tobias JD, Goble TJ, Bates G, Anderson JT, Hoernschemeyer DG. Effects of dexmedetomidine on intraoperative motor and somatosensory evoked potential monitoring during spinal surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 1082-8.
 80. Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, Souter KJ, Holmes MD, Lee L, et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19: 38-44.
 81. Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients--analysis of outcome and complications. *BMC Neurol* 2007; 7: 7.
 82. Khatib R, Ebrahim Z, Rezai A, Cata JP, Boulis NM, John Doyle D, et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 36-40.
 83. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490-7.
 84. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two random-

- ized controlled trials. *JAMA* 2012; 307: 1151-60.
85. Park SH, Shin YD, Yu HJ, Bae JH, Yim KH. Comparison of two dosing schedules of intravenous dexmedetomidine in elderly patients during spinal anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2014; 66: 371-6.
 86. Lee JM, Lee SK, Lee SJ, Hwang WS, Jang SW, Park EY. Comparison of remifentanyl with dexmedetomidine for monitored anaesthesia care in elderly patients during vertebroplasty and kyphoplasty. *J Int Med Res* 2016; 44: 307-16.
 87. Rozet I, Muangman S, Vavilala MS, Lee LA, Souter MJ, Domino KJ, et al. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease. *Anesth Analg* 2006; 103: 1224-8.
 88. Deogaonkar A, Deogaonkar M, Lee JY, Ebrahim Z, Schubert A. Propofol-induced dyskinesias controlled with dexmedetomidine during deep brain stimulation surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 1337-9.
 89. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383: 911-22.
 90. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41(9 Suppl 1): S30-8.
 91. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1893-902.
 92. Zhou C, Zhu Y, Liu Z, Ruan L. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anaesthesia: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2016; 44: 1182-90.