少量의 Glycopyrrolate 와 Propantheline이 心搏數에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 麻酔科學敎室

姜 哲 秀 · 朴 炯 德 · 任 雄 模

=Abstract=

The Effect of a Small dose of Glycopyrrolate and Propantheline on the Heart Rate

Chul Su Kang, M.D., Hyung Duk Park, M.D. and Woong Mo Im, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonnam University Medical School, Kwang-Ju, Korea

Glycopyrrolate and propantheline, being synthetic quaternary ammonium compounds that cannot cross the blood-brain barrier, will not have the vagal center stimulation.

The author administered each small dose of glycopyrrolate and propantheline intravenously to normal human volunteers, and compared its effect on the heart rate.

The results were as follows;

- 1) Glycopyrrolate(0.1 mg) produced a slight decrease on the heart rate.
- 2) Propantheline(0.5 mg) produced no detectable change on the heart rate.
- 3) Glycopyrrolate(0.1 mg) 10 min. after pretreatment with propantheline(0.5 mg) produced a significant increase on the heart rate.
- 4) Propantheline(0.5 mg) 10 minutes after pretreatment with glycopyrrolate(0.1 mg) produced more significant increase on the heart rate than glycopyrrolate after propantheline.
- 5) From the above results, it is suggested that the depressive effect of sympathetic ganglion by propantheline may be less than by glycopyrrolate.

緒 論

Belladonna alkaloid 인 atropine과 scopolamine은正常人에게 靜注할때 大量(0.8~1.2 mg)은 心搏數增加를 일으키고 少量(0.1~0.4 mg)은 心搏數減少를 일으키는 二重效果가 있음이 알려져 있다. 心搏數增加는 心臟洞結節(SA node)의 muscarinic receptor의 遮斷에 의하나 徐脈의 機轉에 대해서는 意見이 區區하다. 즉 이 徐脈의 機轉은 迷走神經中樞의 興奮¹⁾ 또는 交感神經節의 抑制^{2~4)}에 의한다고 하였다.

만일 belladonna alkaloid 가 아닌 藥物으로써 藥理學的性質이 atropine 이나 scopolamine 과 비슷하여 소량으

로써 徐脈을 일으키지만 blood-brain barrier를 자유로히 통과하지 못하여 中樞作用이 결여된다면 이 徐脈의 機轉은 迷走神經中樞의 興奮이 아니라 交感神經節의 抑制에 의한 것이라고 말할수 있을 것이다.

Glycopyrrolate(Robinul®)와 propantheline(Pro-banthine®)은 합성 anticholinergic으로써 atropine 이나 scopolamine 과 비슷한 약리학적 성질을 나타내지만 기본적인 차이는 Fig. 1에서 본 바와 같이 atropine 이나 scopolamine 이 3가입에 반하여 glycopyrrolate 와 propantheline 은 4가 ammonium 화합물(Fig. 1)이기 때문에 심한 이온화경향이 있어서 blood-brain barrier를 통과할 수 없다는 점이다^{5~7)}.

그러므로 belladonna alkaloid 에서와 같이 glycopyr-

Fig. 1. Structural formulas of atropine, scopolamine, glycopyrrolate and propantheline.

rolate와 propantheline이 각각 徐脈의 効果가 있고 이 중 어느 한 약물의 전치치가 다른 약물의 徐脈의 效果를 억제한다면 belladonna alkaloid의 徐脈機轉을 說明하는데 도움이 될 것이다.

著者は 소량의 glycopyrrolate 정주후 소량의 propantheline 정주결과와 propantheline 정주후 소량의 glycopyrrolate를 정주한 결과를 비교하여 흥미있는 成績을 얻었기에 보고하는 바이다.

實驗 方法

본 병원에 근무하는 의사와 간호원(20~45세, 체중 42~72 kg) 중 희망자 20명에서 실험하였다. 食後 약 6 시간이 경과된후에 침대에 눕히고 5%포도당용액을 正中靜脈에 點滴靜注하면서 적어도 30분간 安定을 취하게 하였다. EKG monitor로 心搏數가 일정하게 고정됨을 확인한후에 1분간의 心搏數를 셈하여 실험전치로 하고 소정의 약물을 三方活栓을 통하여 정주한후에 정시적으로 心搏數를 셈하였다.

實驗은 다음과 같이 4군으로 나누어 施行하였다.

1. Glycopyrrolate(0.1 mg) 정주군(10예).
2. Propantheline(0.5 mg) 정주군(10예).
3. Glycopyrrolate(0.1 mg) 정주후 propantheline(0.5 mg) 정주군(10예).
4. Propantheline(0.5 mg) 정주후 glycopyrrolate

(0.1 mg) 정주군(10예).

실험에 사용된 약물은 propantheline(propantheline bromide, Pro-Banthine®, Searle Co.)과 glycopyrrolate(Robinul®, A-H Robins Co.)였다.

實驗 成績

1) Propantheline(0.5 mg) 靜注群

少量의 propantheline(0.5 mg)을 정주한 후에 心搏數의 변동을 10예에서 관찰하였던바 5예에서는 心搏數의 감소, 5예에서는 心搏數의 경미한 증가를 보였으나 평균 분당 69회이었던 실험전 心搏數가 propantheline(0.5 mg) 정주후 1, 3, 5, 7, 10분에 각각 69, 69, 70, 71, 70회로 거의 변동이 없었다(Table 1, Fig. 2).

2) Glycopyrrolate(0.1 mg) 靜注群

少量의 glycopyrrolate(0.1 mg) 정주후 心搏數의 변동을 10예에서 관찰하였던바 5분치를 중심으로보면 1예에서의 무변동을 제외하고는 전예에서 心搏數감소를 보여 평균 분당 73회였던 것이 실험전 心搏數가 glycopyrrolate 0.1 mg 정주후 1, 3, 5, 7, 10분에 각각 분당 平均 71, 71, 71, 70, 70으로 心搏數감소의 경향을 보였으며 통계학적으로도 의의가 있었다. 이는 鄭동⁸⁾의 보고와 비슷하였다(Table 2, Fig. 2).

Table 1. Effect of Propantheline(0.5 mg) on the Heart Rate

No. of case	Before drug control(beat/min)	After drug				
		1	3	5	7	10 min
Mean	69.4	69.1	69.7	70.1	71.1	70.5
S.E.(±)	3.19	3.35	3.07	3.43	3.27	3.16
Mean*		-0.3	+0.3	+0.7	+1.7	+1.1
S.E(±)		0.66	0.73	1.12	0.96	0.98
P**		NS	NS	NS	NS	NS

* Difference(+; increase, -; decrease) from control value.

** P-value of difference.

Table 2. Effect of Glycopyrrolate(0.1 mg) on the Heart Rate

No. of case (10)	Before drug control(beat/min)	After drug				
		1	3	5	7	10
Mean	73.6	71.6	71.3	71.2	70.2	70.8
S.E(±)	3.35	3.53	3.50	3.67	3.75	3.59
Mean*		-2	-2.3	-2.4	-3.4	-2.8
S.E(±)		0.49	0.56	0.52	0.54	0.44
P**		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* Difference(-; decrease) from control value.

** P-value of difference.

Table 3. Effect of Propanetheline(0.5 mg) on the Heart Rate after administration of Glycopyrrolate(0.1 mg)

No. of case (10)	Control	Glycopyrrolate (after 10 min)	Propantheline				
			1	3	5	7	10 min
Mean	73.6	70.8	76.7	81.5	83.4	84.0	84.8
S.E(±)	3.35	3.59	4.34	4.26	3.54	3.33	2.98
Mean*			+5.9	+10.7	+12.6	+13.2	+14
S.E(±)			2.25	2.92	2.60	2.84	2.68
P**			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* Difference(+; increase,) from 10 min after pretreatment of glycopyrrolate.

** P-value of difference.

3) Glycopyrrolate(0.1 mg) 靜注後 propantheline(0.5 mg) 靜注群

Glycopyrrolate(0.1 mg) 정주로 분당 平均 73회에서 心搏數가 약간 감소된 상태에서 propantheline(0.5 mg) 을 정주하여 心搏數의 변동을 10에서 觀察하였다.

Glycopyrrolate(0.1 mg) 정주로 心搏數가 10분후에 평균 분당 73회에서 70회로 약간 감소된 상태에서 propantheline(0.5 mg) 정주로 1, 3, 5, 7, 10분치가 각각 평균 분당 76, 81, 83, 84, 84회로 현저한 心搏數증가를 일으켰다(Table 3, Fig. 3).

Table 4. Effect of Glycopyrrolate(0.1 mg) on the Heart Rate after Propantheline(0.5 mg) in Human Volunteers

No. of case (10)	Control	Propantheline (after 10 min)	Glycopyrrolate				
			1	3	5	7	10
Mean	69.4	70.5	74.8	76.5	77.4	78.1	78.2
S.E(±)	3.19	3.16	2.97	2.86	2.93	2.87	2.77
Mean*			4.3	6	6.9	7.6	7.7
S.E(±)			0.87	1.42	1.39	1.67	1.84
P**			<0.01	<0.01	<0.0	<0.05	<0.05

* Difference(+; increase) from 10 min after pretreatment of propantheline.

** P-value of difference.

Fig. 2. Change on heart rate(beats/min) in each anticholinergic drug.

4) Propantheline(0.5 mg)靜注後 glycopyrrolate (0.1 mg) 靜注群

Propantheline(0.5 mg) 정주후 glycopyrrolate(0.1 mg)을 정주하여 心搏數의 변동을 10예에서 관찰하였다. Propantheline 0.5 mg 정주후 10분에 心搏數가 분당 平均 69회에서 70회로 거의 변동이 없는 상태에서 glycopyrrolate(0.1 mg)정주로 1, 3, 5, 7, 10분치가 각각 平均 74, 76, 77, 78, 78회로 현저한 心搏數 증가를 보였다(Table 4, Fig. 3).

이와같이 소량의 glycopyrrolate와 propantheline의 단독 靜注로는 心搏數감소 또는 변동을 일으키지 못하는 양이 어느 한쪽의 소량의 약물을 투여함으로써 心搏數의

Fig. 3. Change on heart rate(beats/min) in each group.

Group A; Effect of propantheline(0.5 mg) on the heart rate 10 min after pretreatment of glycopyrrolate (0.1 mg).

Group B; Effect of glycopyrrolate(0.1 mg) on the heart rate 10 min after pretreatment with propantheline (0.5 mg).

감소나 변동을 일으키지 못하는 것이 아니라 오히려 현저한 心搏數의 증가를 일으킴을 보였다(Table 2, Fig. 2).

考 按

藥理學的으로 anticholinergics가 心搏數減少를 일으키려면, 첫째 미주신경중추의 흥분, 둘째 심장동결절의 muscarinic receptor의 흥분, 셋째 교감신경절의 억제등을 생각할 수 있다.

Belladonna alkaloid의 心搏數 감소효과가 迷走神經중추의 흥분에 의한다면 atropine처럼 blood-brain barrier를 자유로히 通過해야 할 것이다.

Glycopyrrolate와 propantheline은 화학적구조상으로 atropine이 3가입에 반하여 4가화합물이기 때문에 blood-brain barrier를 通過하지 못한다고 하였다^{8~7)}.

그러므로 glycopyrrolate와 propantheline의 心搏數 감소효과는 없어야 할 것이다. 본 실험과 여러 보고에서 보면 glycopyrrolate도 心搏數감소 효과가 있었고^{8~11)}, propantheline도 心搏數 감소효과가 있다고 하였다^{12,13)}. 少量의 glycopyrrolate를 少量의 atropine투여후에 투여하면 glycopyrrolate 단독 투여시와 같이 心搏數감소가 있거나 atropine의 중추작용에 의한 心搏數감소효과와 상가적으로 glycopyrrolate의 단독 투여시보다 현저한 心搏數 감소가 있어야 마땅하다. 오히려 glycopyrrolate투여로 현저한 心搏數증가를 일으킨 것으로보아 glycopyrrolate가 작용하여 心搏數감소를 일으킬 receptor에 이미 atropine이 작용하여 glycopyrrolate의 心搏數감소효과를 억제할 뿐만 아니라 바로 심장동결절에 전부 작용하여 心搏數증가를 일으킨다고 하면 atropine과 glycopyrrolate가 중추의 receptor에서 길항한 것이라고 하였다⁸⁾.

또 anticholinergic의 心搏數감소가 심장동결절의 흥분에 의한다면 심장동결절을 흥분시키는 neostigmine은 atropine과 길항하여야 하나 상가적으로 더 현저한 心搏數감소를 일으켰고¹⁴⁾ glycopyrrolate도 neostigmine과 상가적으로 心搏數감소가 더 심해졌으며, glycopyrrolate가 심장동결절의 흥분을 일으킨다는 보고가 아직 없는 것으로 보아 anticholinergic의 心搏數감소효과는 심장동결절의 흥분도 아님을 시사한 것이다¹¹⁾.

上述한 바와같이 glycopyrrolate의 心搏數 감소효과가 미주신경중추의 흥분도 아니고 심장동결절의 흥분도 아니라면 교감신경절의 억제로 일어난 것이라고 함이 타당할 것이며, 더 나가서 anticholinergic의 心搏數감소가 교감신경절의 억제라고 할 수 있겠다.

그러므로 glycopyrrolate와 비슷한 propantheline의 心搏數 감소효과도 억제에 의한다고 함이 당연할 것이다.

그런데 본 실험에서 propantheline의 心搏數 감소가 glycopyrrolate보다 미약함은 교감신경절의 억제정도에 좌우된다고 할 수 있을 것이다. 즉 glycopyrrolate의 교감신경절의 억제효과가 propantheline보다 크다는 것이다.

Glycopyrrolate투여후 propantheline을 투여하면 propantheline보다 교감신경절의 억제효과가 강한 것이 이미 작용하고 있음으로 propantheline은 교감신경절에 작용하여 心搏數증가를 일으킨다. 그러나 propantheline을 투여하고 glycopyrrolate를 投與하면 pro-

pantheline의 交感神經節의 억제가 약함으로 다음에 투여한 glycopyrrolate의 일부가 交感神經節의 억제에 소모되고 나머지가 심장동결절에 작용하기 때문에 心搏數의 증가가 적게 일어날을 볼 수 있을 것이다.

Fig. 3에서 본 바와같이 glycopyrrolate투여후 propantheline의 心搏數증가가 propantheline투여후 glycopyrrolate에 의한 心搏數증가보다 더욱 현저하였다.鄭⁸⁾도 atropine과 glycopyrrolate의 실험에서 이와 비슷한 결과를 보였다. 그러므로 anticholinergic의 心搏數감소효과는 교감신경절의 억제정도에 따라 결정된다고 사료된다.

要 約

Glycopyrrolate (Robinul®)와 propantheline (Probanthine®)은 合成 4가 ammonium 化合物인 anticholinergic으로써 blood-brain barrier를 通過하지 못하기 때문에 미주신경중추를 흥분시키지 못한다.

著者는 정상인에 소량의 glycopyrrolate와 propantheline을 정주하여 心搏數 변동을 比較 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) Glycopyrrolate(0.1 mg)은 心搏數 감소를 약간 일으켰다.
- 2) Propantheline(0.5 mg)은 心搏數 변동을 일으키지 못하였다.
- 3) Propantheline(0.5 mg) 전처치후 10분에 glycopyrrolate(0.1 mg)은 의의있는 心搏數 증가를 일으켰다.
- 4) Glycopyrrolate(0.1 mg) 전처치후 10분에 propantheline(0.5 mg)은 propantheline 전처치후 glycopyrrolate투여시보다 더 의의있는 心搏數증가를 일으켰다.
- 5) 以上の 成績을 종합하면 propantheline의 교감신경절 억제효과가 glycopyrrolate보다 微弱함을 暗示하였다.

參 考 文 獻

- 1) Eger EI: *Atropine, scopolamine and related compounds. Anesthesiology* 23:365, 1962
- 2) Eccles RM, Libet B: *Origin and blockade of synaptic responses of curarized synaptic ganglion. J Physiol* 157:484, 1961
- 3) Levy E, Ahlquist RP: *A study of sympathetic ganglionic stimulants. J Pharmac Exp Ther*

237:219, 1962

- 4) Libet B: *Slow synaptic responses and excitatory changes in sympathetic ganglia. J Physiol* 174 :1, 1962
- 5) Ramamurthy S, Sheker MH, Winne AP: *Glycopyrrolate as substitute for atropine in neostigmine reversal of muscle relaxant drugs. Canad Anesth Soc J* 19:339, 1972
- 6) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to anesthesia. 5th ed, London WB Saunders Company* 1977, p45
- 7) Gray TC, Nunn JF, Utting JE: *General anesthesia. 4th ed, London, Butterorths. 1980, p 747*
- 8) 鄭昌泳, 李鐵承: 少量의 glycopyrrolate(Robinul®)가 心搏數에 미치는 影響. 大韓麻酔科學會誌 15: 27, 1982
- 9) Oduro KA: *Glycopyrrolate methobromide: Comparison with atropine sulfate in anesthesia. Canad Anesth Soc J* 22:466, 1975
- 10) Mirakhur RK, Dundee JW, Clark RSJ: *Glycopyrrolate neostigmine mixture for antagonism of neuromuscular block: Comparison with atropine-neostigmine mixture. Brit J Anesth* 49 :825, 1977
- 11) 강철수, 김영호, 임응모: 소량의 glycopyrrolate (Robinul®)이 麻酔 및 昏睡患者의 心搏數에 미치는 影響. 大韓麻酔學會誌 15:4, 1982
- 12) 任雄模: Propantheline에 관한 研究. 全南醫大雜誌 9:1025, 1972
- 13) 崔裕德: Propantheline의 neostigmine 效果에 미치는 影響. 전남의대잡지 11:1165, 1974
- 14) 金檀洙: Belladonna alkaloid의 neostigmine 또는 methacholine과의 相互效果. 전남의대잡지 12: 243, 1975