Glycopyrrolate (Robinul®) 와 Neostigmine 의 混合靜注가 心搏數에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 麻酔科學敎室

丁 聖 洙 · 鄭 昌 泳 · 任 雄 模

= Abstract =

The Effect of Glycopyrrolate and Neostigmine Mixture on the Heart Rates

Sung Soo Chung, M.D., Chang Young Jeong, M.D. and Woong Mo Im, M.D.

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

When antagonism to neuromuscular block is needed, glycopyrrolate is the new anticholinergic drug employed to counteract the muscarinic action of neostigmine.

To know the effect on heart rate after an injection of glycopyrrolate and neostigmine mixture, we observed the changes in heart rate after injection of the mixtures and changing the ratio of glycopyrrolate(0.2 mg/vial) to neostigmine(0.5 mg/ampule) using 2 to 1, 2 to 1.5, 1 to 1, 1.5 to 2 and 1 to 2 during halothane anesthesia.

The result of this study showed that the heart rates were more stable in the group given the ratio of glycopyrrolate 1 vial(0.2 mg) to neostigmine 1 ampule(0.5 mg) than any other groups.

서 론

현재까지 사용되고 있는 비탈극성 근이완제는 비교적 작용발현시간이 늦고 또한 작용시간이 길기 때문에 마취의 자성시 근이완제의 체내잔류를 중화시키기 위해 길항제로써 anticholinesterase 의 사용이 필요하게 된다.

또한 anticholinesterase 사용에 의해 나타나는 muscarinic 효과를 차단하기 위해 抗 choline 제인 atropine 이 널리 사용되고 있다. 그러나 atropine 사용시 심혈관계 및 중추계의 작용에 의한 단점이 있으므로 최근 glycopyrrolate 의 사용^{1,2)}에 관심을 갖게 되었다.

Glycopyrrolate 는 4가 ammonium 화합물로서 1960 년 A-H Robins 회사에서 개발한 이래 위액의 산성도 조절에 사용되었으나^{3,4)} 이 약제가 atropine 과 약리학 적 성질은 같으나 atropine 에 비해서 blood brain barrier 를 잘 통과하지 못하며 심박수변동이 적고, 작용 시간이 길다는 점등 때문에 마취영역에서 antimusca-

rinic agent 로써 atropine 과 대치되어 사용되어 지고 있다⁵⁻⁷⁾.

본 연구는 비탈극성 근이완제인 pancuronium 사용 후 이의 길항 목적으로 neostigmine 과 glycopyrrolate 혼합사용시 심박수의 변화를 관찰하여 이들 두 약제간의 적절한 용량비를 구하고자 하였다.

실 험 방 법

본 병원에 계획수술을 받기 위해 입원한 환자중 남녀 구별없이 체중 55~69 kg, 나이 30~50세의 환자로써 ASA 분류 I~II의 환자를 대상으로 하였다. Phenobarbital 이나 diazepam 을 마취 1시간전에 전처치 하고 2.5% thiopental sodium 과 succinylcholine 으로 마취유도를 하여 기관내 삽관한 후 halothane-O₂-N₂O 로써 마취유지를 하였고 저산소증이나 과탄산가스 증을 피하였다.

수술중 근이완은 비탈극성 근이완제인 pancuronium 을 사용하였으며, 적어도 pancuronium 주입 20분이 경

Table 1. Change of the Heart Rate following Glycopyrrolate(0.4 mg) & Neostigmin(0.5 mg) Mixture (Group I)

No. of case	Control	After drug						
		1 min.	3 min.	5 min.	7 min.	10 min.	15 min.	20 min.
10	95±6.85	103±9.15	107±13.48	106±10.97	103±9.71	98±11.02	94±9.81	91±9.45
mean ⁺		8.2	12.8	11.2	8.3	3.3	-0.8	-3.7
S.E.(±)		1.61	3.13	2.56	2.48	2.71	2.09	1.94
P*		<0.0005	<0.005	<0.005	<0.005	NS	NS	NS

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

* P value of difference

Table 2. Change of the Heart Rate following Glycopyrrolate(0.4 mg) & Neostigmin(0.75 mg) Mixture (Group 2)

No. of case	Control	After drug						
		1 min.	3 min.	5 min.	7 min.	10 min.	15 min.	20 min.
10	90±11.61	104±15.20	106±13.08	100±15.13	94±15.95	89±17.07	85±15.93	81±15.68
mean ⁺		14	15.4	9.7	3.5	-0.9	-5	-8.9
S.E.(±)		2.40	1.85	1.65	1.53	1.99	1.88	2.
P*		<0.0005	<0.0005	<0.0005	NS	NS	NS	<0.005

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

* P value of difference

과한 후에 glycopyrrolate와 neostigmine을 혼합정주 하였으며, 환자감시는 ECG monitor를 사용하였고 실험기간중에는 1분간격으로 혈압을 측정하였다.

심박수는 ECG monitor lead II로 세하였으며 glycopyrrolate와 neostigmine의 혼합정주 직전의 심박수를 대조치로 하고 정주후 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20분의 심박수 변화를 관찰하였다.

실험은 다음 5군으로 나누어 시행하였으며, glycopyrrolate와 neostigmine의 용량비를 임상적 편의상 glycopyrrolate vial 당 (0.2 mg/vial) neostigmine ampule(0.5 mg/ampule)의 비율로 표시하여 glycopyrrolate: neostigmine의 비율 제 1군 2:1, 제 2군 2:1.5, 제 3군 1:1, 제 4군 1.5:2, 제 5군 1:2의 비율로 각군 각각 10명씩에서 관찰하였다.

실 험 성 적

Halothane 마취중 glycopyrrolate와 neostigmine 혼합정주에 따른 심박수의 변화가 제 1군[glycopyrrolate

(0.2 mg/vial): neostigmine(0.5 mg/ampule)=2:1]은 대조치의 심박수에 비해 정주후 7분까지는 심한 심박수의 증가를 나타냈으나 10분후에는 점차 감소하여 15분이후에는 오히려 대조치에 비해 심박수의 감소를 나타냈으나 통계적 의의는 없었다(Table 1, Fig. 1).

제 2군 [glycopyrrolate(0.2 mg/vial): neostigmine (0.5 mg/ampule)=2:1.5]은 1, 3 및 5분에 유의있는 심박수 증가가 있으나 7분 이후에 점차 감소하여 정주 20분후에는 통계적으로 유의있는 심박수감소를 나타냈다(Table 2, Fig. 1).

제 3군 [glycopyrrolate(0.2 mg/vial); neostigmine (0.5 mg/ampule)=1:1]은 3분까지는 심박수의 증가가 있었으나 점차 감소하기 시작하여 20분까지 점차적인 감소를 나타냈으나 통계적으로 유의있는 감소는 아니었다(Table 3, Fig. 1).

제 4군 [glycopyrrolate(0.2 mg/vial): neostigmine (0.5 mg/ampule)=1.5:2]은 정주후 약간의 심박수증가가 있다가 점차 감소하기 시작하여 10분후부터는 유의 있는 심박수감소를 나타냈고 15분, 20분에는 심한 심

Table 3. Change of the Heart Rate following Glycopyrrolate(0.2 mg) & Neostigmin(0.5 mg) Mixture (Group 3)

No. of case	Control	After drug						
		1 min.	3 min.	5 min.	7 min.	10 min.	15 min.	20 min.
10	92±5.48	101±10.38	100±11.12	95±11.13	91±12.18	87±14.83	85±14.59	84±14.20
mean ⁺		8.8	8	3	-1	-5.2	-7.6	-8.1
S.E.(±)		2.15	2.42	2.44	2.84	3.72	3.69	3.63
P*		<0.0005	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS

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

* P value of difference

Table 4. Change of the Heart Rate following Glycopyrrolate(0.3 mg) & Neostigmin(1.0 mg) Mixture (Group 4)

No. of case	Control	After drug						
		1 min.	3 min.	5 min.	7 min.	10 min.	15 min.	20 min.
10	91±11.45	97±15.66	95±15.74	89±16.64	85±16.50	80±16.93	75±14.43	78±12.52
mean ⁺		6	3.8	-2.1	-5.8	-10.4	-15.7	-13.2
S.E.(±)		2.50	3.48	3.01	3.01	3.04	3.18	2.58
P*		NS	NS	NS	NS	<0.05	<0.0005	<0.0005

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

* P value of difference

Table 5. Change of the Heart Rate following Glycopyrrolate(0.2 mg) & Neostigmin(0.5 mg) Mixture (Group 5)

No. of case	Control	After drug						
		1 min.	3 min.	5 min.	7 min.	10 min.	15 min.	20 min.
10	91±12.80	92±12.61	88±12.03	86±12.34	81±12.34	78±14.65	75±12.76	75±14.95
mean ⁺		1.3	-2.3	-4.9	-9.4	-12.3	-15.9	-15.4
S.E.(±)		2.09	2.89	3.51	2.96	4.07	3.03	4.64
P*		NS	NS	NS	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005

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

* P value of difference

박수 감소를 나타냈다(Table 4, Fig. 1).

제 5 군 [glycopyrrolate(0.2 mg/vial): neostigmine (0.5 mg/ampule)=1:2]은 투여 3분후부터 심박수 감소가 나타나기 시작하여 7분후 부터는 심한 심박수 감소효과를 나타냈으며 이는 통계적으로도 높은 의의를 보였다(Table 5, Fig. 1).

고 안

마취중 비탈극성 근이완제의 사용후 근이완제 길항 목적으로 사용되는 neostigmine이 타액분비증가, 동공축소, 기관지경련, 서맥 등등^{2,8)} 원하지 않는 muscarine 효과를 나타낸다. 이중 심한 서맥의 발현은 심

Fig. 1. Change of Heart Rate(beat/min.) following administration of various Glycopyrrolate and Neostigmine mixtures.

정지까지 일으킬 수 있으므로^{9,10)} 임상적으로 중요한 의의가 있다고 하겠다.

이러한 muscarine 효과를 차단하기 위해서 抗 muscarine 효과를 지니고 있는 atropine이나 glycopyrrolate 등이 사용되고 있다^{2,11)}. 그러나 atropine과 neostigmine의 혼합정주는 투여직후 atropine에 의한 심박수 증가를 나타내며 심부정맥의 발현빈도가 높다^{7,12)}고 하여, 보다 심박수의 변화가 적게 나타나는 glycopyrrolate의 사용에 관심을 갖게 되었다. 이렇게 neostigmine과, 혼합정주된 atropine과 glycopyrrolate의 심박수 변화의 차이는, atropine은 3가 amine인데 반하여 glycopyrrolate는 4가 ammonium 화합물로써 완전히 이온화하지 못한다는 점에 기인한다^{13,14)}. 즉 이온화가 잘 일어나서 세포막 통과가 용이한 atropine에 비해서 neostigmine과 glycopyrrolate 두 약제 모두 4가 ammonium 약제이므로 심박수에 대한 최고 작용발현이 비슷한 시간에 이루어지게 되어 초기의 심박수변동이 atropine과의 혼용시 보다 적게 나타난다고 한다^{12,15)}.

반면에 Wong씨 등¹⁶⁾은 glycopyrrolate 사용 초기에 빈맥이 나타남을 보고하였는데 본 연구에서도 초기 빈맥의 발현양상을 보임으로써 이는 Mirakhur¹²⁾과 Cozanitis 등⁷⁾의 보고와는 상반되는 것이다.

또한 Ramamurthy¹⁵⁾등은 neostigmine 1 mg 당 glycopyrrolate 0.2 mg 혼용시 심박수 변화가 적게 나타났다고 하였으며 Klingensmaier씨 등¹⁷⁾은 이 용량비에서 심부정맥의 발생빈도가 아주 적어서 심장질환 환자에 유용하다고 하였으나 Wong¹⁶⁾씨등은 소아 심장 수술환자에서 초기의 심박수증가와 함께 부정맥으로 이

행되는 경우가 많다고 하여 이때는 오히려 atropine이 glycopyrrolate 보다 유용한 약제라고 보고하였다.

이렇게 이론적으로는 neostigmine과 작용발현시간이 비슷한 glycopyrrolate의 혼합정주시 심박수 변화에 관한 연구에서 Ramamurthy 등¹⁵⁾은 glycopyrrolate 0.2 mg과 neostigmine 1 mg(glycopyrrolate(0.2 mg/vial): neostigmine(0.5 mg/ampule)=1:2)이 가장 안정된 심박수를 나타낸다고 보고하였다. 이는 본 연구의 제 5군 용량비와 비슷하나 투여 7분 이후에는 심박수의 감소를 나타냈다. 이러한 차이는 Ramamurthy 등¹⁵⁾의 보고가 마취각성시 관찰한 결과로써 동통자극등에 의한 영향으로 neostigmine에 의한 심박수 감소효과에 영향을 미쳤으나, 본 실험은 지속적인 halothane 마취중에 시행하였으므로 halothane에 의한 심박수 감소효과가 상가적으로 작용할 수도 있다고 생각된다.

본 연구에서는 제 3군에서와 같이 glycopyrrolate 1 vial(0.2 mg/vial)당 neostigmine 1 ampule(0.5 mg/ampule)의 비율[glycopyrrolate(0.2 mg/vial): neostigmine(0.5 mg/ampule)=1:1]이 심박수 변동에 관한 한 가장 적절한 비율이라고 생각되나 투여전 환자의 심박수에 따라서 용량비를 조절하여 사용함으로써 보다 안전한 마취관리를 할 수 있을 것이라고 사료된다.

또한 glycopyrrolate는 atropine 보다 오랫동안 지속되므로 neostigmine과의 혼용시 neostigmine에 의한 서맥 차단에 보다 효과적이라고 하였으나²⁾ 본 실험에서는 어느 군에서나 혼합정주 10분 이후에는 서맥발생이 점차 증가되는 점으로 보아 glycopyrrolate 사용시

에도 neostigmine 에 의한 서맥발생에 주의가 필요하다고 생각된다.

결 과

Halothane 마취중 비탈극성 근이완제인 pancuronium 사용후 길항제로의 glycopyrrolate 와 neostigmine 의 혼합정주가 심박수에 미치는 영향을 관찰하고자 이들 두 약제의 용량비를 변화시켜 투여한 결과 glycopyrrolate 1 vial(0.2 mg/vial)당 neostigmine 1 ampule(0.5 mg/ampule)의 비율로 사용시 시간경과에 따른 빈맥이나 서맥의 발생빈도가 가장 적은 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Goodman LS, Gilman AG, Gilman A: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed, New York, Macmillian Publishing Co, 1980, p122
- 2) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD: *Introduction to anesthesia*. 6th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1982, p41
- 3) Sun DCH: *Comparative study of the effect of glycopyrrolate and propantheline on basal gastric secretion*. Ann NY Acad Sci 99:153, 1962
- 4) Moeller HC: *Physiological effects and clinical evaluation of glycopyrrolate in peptic ulcer disease*. Ann NY Acad Sci 99:158, 1962
- 5) Ramamurthy S, Ylagan LB, Winne AP: *Glycopyrrolate as a substitute for atropine: a preliminary report*. Aesth Analg-Current Res 50: 732, 1971
- 6) Oduro KA: *Glycopyrrolate bromide. 2. Comparative with atropine sulphate in anesthesia*. Canad Anaesth Soc 22:466, 1975
- 7) Cozanitis DA, Dundee JW, Merrett JD, et al: *Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents in a true life situation*. Br J Anaesth 52:85, 1980
- 8) Goodman LS, Gilman AG, Gilman A: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed, New York, Macmillian Publishing Co, 1980, p104
- 9) Hill M: *Death after neostigmine injection*. Br Med J 2:601, 1949
- 10) Lawson JJ: *Cardiac arrest following the administration of neostigmine*. Br J Anaesth 28: 336, 1956
- 11) Mirakhur RK, Dundee JE, Jones CJ: *Evaluation of the anticholinergic action of glycopyrrolate bromide*. Br J Clin Pharmac 5:77, 1978
- 12) Mirakhur RK, Dundee JW, Clarke RSJ: *Glycopyrrolate-neostigmine mixture for antagonism of neuromuscular block: comparison with atropine-neostigmine mixture*. Br J Anaesth 49:825, 1977
- 13) Baraka A: *Safe reversal. 2. Atropine-neostigminemixture: an electrocardiographic study*. Br J Anaesth 40:30, 1968
- 14) Mirakhur RK, Jones CJ, Dundee JW: *Effects of intravenous administration of glycopyrrolate and atropine in anaesthetised patients*. Anaesthesia 36:277, 1981
- 15) Ramamurthy S, Shaker MH, Winnie AP: *Glycopyrrolate as a substitute for atropine in neostigmine reversal of muscle relaxants drugs*. Can Anaesth Soc J 19:399, 1972
- 16) Wong AY, Salem MR, Mani M, et al: *Glycopyrrolate as a substitute for atropine in reversal of curarization in pediatric cardiac patients*. Anesth Analg 53:412, 1974
- 17) Klingensmaier CH, Bullard R, Thompson D, et al: *Reversal of neuromuscular blockade with a mixture of neostigmine and glycopyrrolate*. Anesth Analg 51:468, 1978