Neostigmine과 고용량의 Glycopyrrolate의 혼합액에 의한 근육이완환원시 심박수의 변화

한림대학 의학부 마취과학교실

박 순 규 · 홍 순 용 · 김 규 삼

— Abstract —

Pulse Rate Changes after Increased Doses of Glycopyrrolate in Combination with Neostigmine

Soon Gyu Park, M.D., Soon Yong Hong, M.D. and Kiu Sam Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Hanlym Medical College

Glycopyrrolate is frequently administered in combination with neostigmine to reverse a neuromuscular blockade. The dosage was well established at 1/5 of neostigmine.

But the authors have often observed a delayed manifestation of relative bradycardia after such a recommended dosage. This is not mentioned in the literature, but this may be due to an insufficient observation period.

The authors monitored the change of pulse rate for 1 hour after the administration of the recommended dose. Further, the data was compared with that obtained after studies of lower and higher doses. The doses were 0.004, 0.008 and 0.012 mg/kg of glycopyrrolate with 0.04 mg/kg of neostigmine. The following was observed:

- 1) At all doses, bradycardia relative to the pre-reversal pulse rate was progressive until 30 minutes after injection.
- 2) As the glycopyrrolate dose was increased the degree of bradycardia decreased (-24.7, -20.5, -15.0 at 30 min.).
- 3) There was no difference in the immediate change in the pulse rate between the dosages of 0.008 and 0.012 mg/kg. Change occurred at 9 mins.
- 4) At dosages of 0.004 and 0.008 mg/kg, the pulse rates at 60 min were comparable to their ward pulses, but at a dosage of 0.012 mg/kg, the pulse rate was 8.5 beats/min higher.

서 론

마취중 투여한 근육이완제의 작용환원을 위하여 neostigmine 등의 Choline 작용제를 투여할 때 muscarine 작용을 억제하고자 atropine이나 glycopyrrolate 등의 항 Choline제를 혼합 또는 병용투여함은 관용의 사실이다. 이 약물들은 어느것이나 현저한 심장작용이 있고 이들의 투여 후 심정지가 보고된 이래¹⁾ 많은

저자들이 혼합용량이나 병용투여의 시기²⁾에 관하여 연구하여 왔다. 저자등³⁾도 수년 전에 atropine과 neostigmine의 혼합용량에 관하여 보고한 바 있다.

glycopyrrolate는 4가 ammonium 제제로 원래는 소화기계통 질환치료제로 이용되었으나⁴⁾, atropine 보다 작용이 지속적이며^{5,6)} 빈맥⁷⁾, 부정맥⁸⁾이나 중추작용이 적어서⁹⁾ atropine의 대용제로 많은 영역에서 인정받고 있다. 근육이완 환원시에는 neostigmine의 1/5 용량을 투여할 것을 많은 저자^{5,7,9,10)}이 권고하고 있다.

과거의 문헌들은 이 용량에서 투여 5분 이후 경미한 심박수 감소를 보고하고 있으나 저자들은 그 심박수 감소가 투여 30분 이후까지도 연속적으로 강화되어 회복실에서 추가로 항 Choline제를 투여하는 경우가 적지 않았다. 그러므로 본 마취과학교실에서는 표준적 혼합용량의 심박수에 대한 지연효과를 관찰하고 이의 억제를 위해 고용량의 glycopyrrolate 사용 가능성을 검토하였다.

관찰대상 및 방법

본 병원에서 전신마취하에서 수술 받은 환자 60명을 대상으로 하였다. 환자는 모두 ASA 분류 1, 2에 속하며 수술전 EKG에 이상이 없다. 수술의 종류는 제한하지 않았으나 환자의 심혈관계에 영향이 없는 단순한 것들이다. 수술 순서에 따라 한명씩 I, II, III군에 소속시켰다(각군 20명). 수술 전날 병실에서 측정한 맥박수중 중앙치(median)를 택하여 병실맥박수로 하였다. 각 군별 환자의 임상자료는 표 1과 같다. 각군 똑같이 전처치로 Valium이나 Ativan의 일반적 용량을 투여하였으며, Atropine이나 glycopyrrolate는 포함하지 않았다. 적량의 Pentothal, succinylcholine 정주후 기관내삽관하고 반폐쇄순환식으로 N₂O-O₂-Ethrane 법 흡입마취를 시행하였다.

삽관직후 감시형 EKG(KONTROL 108)를 부착하여 맥박수를 측정하였고 Pavulon 4 mg이 투여되었다. 이후 마취를 유지하다가 예측 수술종료 10분전에 Halothane이나 Ethrane의 흡입은 중지하고 N₂O-O₂로 마취심도를 낮추었다.

5분후에 분당 맥박수를 3회 연속 측정하여 평균치를 대조맥박수로 하였다. neostigmine 0.04 mg/kg 과

glycopyrrolate 0.004 mg, 0.008 mg, 0.012 mg/kg의 혼합액을 각각 I, II, III군 환자에게 투여하고 이후 15분까지 1분 간격으로 맥박수를 EKG로 측정하였다. O₂ 흡입후 기관내관을 발관하고 회복실로 옮겨서 투여후 30분 및 60분의 맥박수를 청진으로 측정하였다.

우선 각군 내부에서 대조맥박과 각분당 맥박간에 paired sample t-test를 적용하여 유의성을 검정하고 각군 상호간의 측정치의 비교에는 1측성 analysis of variance를 실시하였으며, 여기에서 유의하다고 판단되면 Bonferoni의 수정을 가미한 t-test를 통하여 각군간의 측정치를 비교하였다. 1시간의 측정치와 병실맥박을 paired sample t-test로 검정하였으며, 각군마다 120/분 이상이나 병실맥박 이하의 측정치를 3회 이상 보인 예의 수에 대하여 CHI-SQ test를 실시하였다. 측정치는 평균 $\pm$ S.D.의 형태로 기술하였으며 $P < 0.05$ 이면 유의하다고 판정하였다.

관찰결과

각군별 시간별 측정치와 대조맥박간의 차는 표 2, 그림 1과 같다. I 군(glycopyrrolate 0.004 mg/kg)에서는 2분, II 군(0.008 mg)에서는 8, 9, 10분, III 군(0.012 mg)에서는 6, 7, 8, 9분을 제외하고 모두 대조맥박과 측정

표 1. 각군별 임상자료(평균 $\pm$ S.D.)

	I 군	II 군	III 군	유의성*
연령	42.8 $\pm$ 9.8	44.1 $\pm$ 8.0	43.1 $\pm$ 8.1	p>0.1
체중	61.3 $\pm$ 6.1	60.0 $\pm$ 7.0	61.6 $\pm$ 5.3	p>0.3
병실맥박수	72.4 $\pm$ 10.7	73.6 $\pm$ 5.6	72.8 $\pm$ 4.0	p>0.1
대조맥박수	91.2 $\pm$ 8.2	91.6 $\pm$ 6.2	93.2 $\pm$ 10.8	p>0.2

I 군 : Glycopyrrolate 0.004 mg/kg

II 군 : " 0.008 mg/kg

III 군 : " 0.012 mg/kg

* 1측성 Analysis of Variance

Fig. 1. 각군의 심박수변화 비교.

표 2. 대조맥박수로 부터의 변화(평균 $\pm$ S.D.; 각군 20명)

군 별	I	II	III
대 조 맥박수	91.2 $\pm$ 8.2	91.6 $\pm$ 6.2	93.2 $\pm$ 10.8
1분	6.4 $\pm$ 8.1**	14.0 $\pm$ 8.6*	17.4 $\pm$ 5.5*
2분	-2.1 $\pm$ 8.4*	13.9 $\pm$ 5.6*	14.8 $\pm$ 5.2*
3분	-8.5 $\pm$ 9.8*	10.7 $\pm$ 3.5*	10.1 $\pm$ 6.5*
4분	-12.6 $\pm$ 6.6*	7.5 $\pm$ 3.5*	7.7 $\pm$ 7.8*
5분	-15.9 $\pm$ 6.1**	5.6 $\pm$ 3.8*	5.0 $\pm$ 7.7*
6분	-17.7 $\pm$ 6.1**	3.4 $\pm$ 4.5**	2.8 $\pm$ 8.2
7분	-18.2 $\pm$ 6.3**	2.4 $\pm$ 4.3*	1.0 $\pm$ 8.5
8분	-18.9 $\pm$ 6.3**	1.0 $\pm$ 4.5	-1.4 $\pm$ 9.3
9분	-19.8 $\pm$ 7.5**	0.5 $\pm$ 4.5	-3.1 $\pm$ 9.2
10분	-20.4 $\pm$ 7.7**	-1.6 $\pm$ 4.7*	-4.7 $\pm$ 9.2**
11분	-20.9 $\pm$ 8.3**	-1.8 $\pm$ 4.0**	-5.4 $\pm$ 9.3**
12분	-23.25 $\pm$ 10.0**	-3.4 $\pm$ 5.0**	-5.7 $\pm$ 9.8**
13분	-23.6 $\pm$ 10.0**	-5.2 $\pm$ 5.3**	-6.9 $\pm$ 9.9**
14분	-23.5 $\pm$ 9.7**	-3.7 $\pm$ 5.3**	-7.8 $\pm$ 10.2**
15분	-23.5 $\pm$ 9.3**	-3.9 $\pm$ 4.8**	-8.5 $\pm$ 10.4**
30분	-24.7 $\pm$ 8.6**	-20.5 $\pm$ 6.9**	-15.0 $\pm$ 8.2**
60분	-17.0 $\pm$ 11.5**	-18.1 $\pm$ 8.3**	-13.0 $\pm$ 13.9**†

* : 대조맥박대비 ; paired sample T-test; $p < 0.05$

* : 타군대비 ; Bonferroni의 부동성적용 Two sample T-test; $p < 0.025$

† : 병실맥박대비 ; Two sample T-test; $p < 0.05$

각군간에 비교하면, 대체로 9분까지는 I 군만 유의한 차이가 있고, 10분 이후 60분까지는 I, II, III 군 모두 차이가 있다(표 2).

1시간 측정치와 병실맥박을 비교하면 III 군에서 유의한 맥박간에 유의한 차이가 있다. 각군 모두 1분에 최고맥박을 보이며 30분에 최저맥박을 보인다.

증가를 보인다(표 2).

표 3. 현저한 심박수 변화

군별	변화	유*	무
I		15	5
II		12	8
III		5	15

* : 120회/분 이상이거나 병실맥박수 이하인 레수
Chi-SQ test $p < 0.05$

최종적으로 맥박 120/분 이상이나 병실 맥박 이하로 3회 이상 측정된 예를 각군별로 조사한즉 III 군에서 5예로 가장 적었다(표 3).

고 안

glycopyrrolate와 neostigmine의 혼합액이 심박수에 미치는 영향에 관하여는 이미 많은 점정을 거쳤으며^{9,10,11)}, atropine과의 혼합액보다 빈맥⁷⁾이나 부정맥⁸⁾이 적으며, neostigmine의 1/5을 투여함이 적절하다고 주장되고 있다. 정동¹⁰⁾을 제외하면 국내에서도 같은 견해를 보이고 있다. 그러나 심박수의 증가나 감소의 정도에 대하여는 매우 다양한 보고를 하고 있으며 특히 국내의 관찰은 더욱 그 폭이 현저하므로 이점 고찰의 필요가 있다. Ramamurthy 등⁷⁾은 전술한 비율의 혼합에서 +8.4~ -5.2/분의 심박수 변화 폭을 보고하였으나, Mirakhur 등¹⁰⁾은 빈맥의 관찰 없이 -10/분의 서맥만을 보고하고 있다.

이런 차이는 각 저자의 관찰 환경의 차이에 기인하는 것으로 느껴지는 바, 전처치, 마취의 방법, 심장질환의 유무, 대조맥박수의 고하등이 고려된다. Oykin 등¹²⁾은 atropine의 전처치가 이후 투여한 atropine에 의한 빈맥이나 부정맥의 빈도를 줄임을 지적하고 있고, glycopyrrolate는 작용시간이 3~4시간이므로⁵⁾ 이 영향을 고려하여야 한다. 근래에 전처치에 choline 작용약물의 배제 경향이 있으므로, 저자들은 이점을 고려하였다.

마취방법에 따른 atropine에 의한 부정맥의 빈도의 차이를 Jones 등¹³⁾은 보고하고 있으며 Oduro¹⁴⁾는 N₂O-O₂-pethidine 마취후 glycopyrrolate 0.4 mg과 neostigmine으로 근육이완 환원을 실시한 후 전체 49예 중 27예에서 +31/분 이상의 심박증가를, 심박감소는 없음을 보고하고 있다.

환자의 질환도 당연히 고려하여야 하는바, Wong 등¹⁵⁾

은 소아 심장질환자에서 glycopyrrolate 0.01 mg/kg, neostigmine 0.05 mg/kg가 매우 경미한 심박수의 변화를, Cozanitis 등¹⁸⁾은 심질환자와 정상환자를 비교하여 정상환자의 현저한 심박수 변화(심장질환 +7에서 -2; 정상 +5에서 -10)를 보고하였다.

대조심박수의 높고 낮음도 근육이완 환원이후의 심박수의 변화에 영향을 미치며, Baraka 등¹⁷⁾이 역상관관계를 지적한 이후 Klingenstein 등⁵⁾은 Ovassapian 등²³⁾과의 관찰치의 차이를 이것으로 설명하고 있고, 전술한 Wong의 결과도 이점에 합당하다. 그러나 저자들의 성적은 이런 방법으로 설명하기 곤란하다.

전술한 여러가지 점을 감안하더라도 국내의 보고들은 빈맥이나 서맥의 정도가 심하다. 이등¹⁸⁾은 +12의 심박증가, -15.4/분의 심박감소를 보고하고 있고, 정등¹⁹⁾은 +1의 심박증가와 -16/분의 심박감소를 보고하였다. 구등²⁰⁾은 +9.6/분의 심박증가, -13.4/분의 심박감소를 보고하였으며, 저자들의 결과는 이들보다도 더 현저하다. 저자들의 표준용량(neo 0.04+gly 0.008 mg/kg) 투여후의 초기심박수는 Ramamurthy 등⁷⁾의 neostigmine 2.0+glycopyrrolate 0.5 mg군의 측정치와 비슷하다.

우리의 견해로는 1970년대의 문헌들이 15분이내의 단기적 변화만을 관찰함은 이상하다. glycopyrrolate가 atropine 보다 장시간 작용하며⁶⁾, Mirakhur 등²¹⁾은 깨어있는 환자에서 소량의 glycopyrrolate의 정주후 3시간까지도 심박감소(-14/분)를 관찰하고 있다. 또한 오등²²⁾은 atropine이 마취중에는 심박증가를, 깨어있을 때는 심박감소를 초래한다고 하는바, glycopyrrolate가 blood brain barrier를 통과하지 못한다 하더라도, 마취각성후 지연적 심박감소를 염려하지 않을 수 없다. Cozanitis 등¹⁶⁾은 표준적 혼합용량 투여후 55분까지 -10/분의 심박감소뿐 아니라 60/분 이하의 서맥을 12%의 예에서 관찰하고 있다.

이등¹⁸⁾이나 구등²⁰⁾은 외국인보다 현저한(-13, -15/분) 심박감소를 10분에 관찰하였으나 15분이후 대조심박수에 접근하고 있다. 그러나 저자들의 성적이나, 정등¹⁹⁾의 관찰로 보아 심박감소는 30분이후까지도 지속적이다.

정등은 적절한 혼합비가 neostigmine의 2/5임을 밝혔으나, 저자들의 성적으로 보아 이경우 1시간 이후까지 병실맥박이상(+8.5/분)의 심박증가를 각오하여야 할 것 같다. 저자들은 심박증가나 심박감소 어느것이나 바람직

하지 않다고 전제하고, 수술후 통증등 심박증가의 요인이 많으며, 대조맥박수가 병실맥박수보다 높은 점을 감안하여 이상적 심박수를 120이하 병실맥박이상으로 간주하고 평가한 즉, 이상적 혼합비는 neostigmine의 3/10 정도로 판단된다.

결 론

심혈관계등에 현저한 장애가 없는 환자에서 생리적 변화가 적은 수술을 받은후 근육이완 환원시 neostigmine 0.04 mg/kg에 혼합하여 glycopyrrolate를 0.004, 0.008, 0.012 mg/kg를 투여하고 심박수의 변화를 관찰한즉 다음의 결론을 얻었다.

- 1) 심박감소는 어느 용량에서나 30분까지 심하여진다.
- 2) 심박감소의 정도는 glycopyrrolate의 용량이 많을수록 적다.
- 3) 1시간 이후에 0.004 및 0.008 mg/kg의 용량에서는 병실맥박수로 접근하지만 0.012 mg/kg의 용량에서는 병실맥박수 이상의 증가를 보인다.
- 4) 병실맥박수이상 120/분이하로 심박수를 유지하기 위하여는 neostigmine의 3/10이 적절한 glycopyrrolate의 용량이다.

참 고 문 헌

- 1) Macintosh RR: Death following injection of neostigmine. *Br Med J* 1:852, 1949
- 2) Opassapian A: Effect of administration of atropine and neostigmine in man. *Anesth & Analg* 48:219, 1969
- 3) 김광우, 오용석, 김규삼 등: 비탈분극성 근육이완제 pancuronium에 대한 atropine과 neostigmine의 혼합 주사로 인한 심박수의 변화. *대한마취과학회지* 12: 348, 1979
- 4) Weingarten B, Simon M, Zimetbaum M, et al: A preliminary study of glycopyrrolate, a new anticholinergic agent. *J New Drugs* 2:109, 1962
- 5) Klingenstein CJ, Bullard R, Thompson D, et al: Reversal of neuromuscular blockade with a mixture of neostigmine and glycopyrrolate. *Anesth & Analg* 51:468, 1972
- 6) Wangerman CP, Hawk MH: The effect of morphine, atropine, and scopolamine on human subjects.-

- Anesthesiology* 3:24, 1942
- 7) Ramamurthy S, Shaker MH, Winnie AP: *Glycopyrrolate as a substitute for atropine in neostigmine reversal of muscle relaxant drugs. Canad Anesth Soc J* 19:399, 1972
 - 8) Proakis AG, Harris GB: *Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dog. Anesthesiology* 48:339, 1978
 - 9) Ostheimer WO: *A comparison of glycopyrrolate and atropine during reversal of nondepolarizing neuromuscular block with neostigmine. Anesth & Analg* 56:182, 1977
 - 10) Mirakhur RK, Dundee JW, Clarke RSJ: *Glycopyrrolate-neostigmine mixture for antagonism of neuromuscular block: comparison with atropine-neostigmine mixture. Br J Anesth* 49:825, 1977
 - 11) Ramamurthy S, Ylagan LB, Winnie AP: *Glycopyrrolate as a substitute for atropine: A preliminary report. Anesth & Analg* 50:732, 1971
 - 12) Orkin LR, Bergman PS, Nathanson M: *Effect of atropine, scopolamine and meperidine on man. Anesthesiology* 17:30, 1956
 - 13) Jones RE, Deutsch S, Turndorf H: *Effects of atropine on cardiac rhythm in conscious and anesthetized man. Anesthesiology* 22:67, 1961
 - 14) Oduro KA: *Glycopyrrolate methobromide: 2 comparison with atropine sulfate in anesthesia. Canad Anesth Soc J* 22:466, 1975
 - 15) 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
 - 16) Cozanitis DA, Dundee JW, Merrett JD, et al: *Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non-depolarizing neuromuscular blocking agents in "true-to-life" situation. Br J Anesth* 52:85, 1980
 - 17) Baraka A: *Safe reversal: (1) atropine followed by neostigmine: an electrocardiographic study; (2) atropine-neostigmine mixture: an electrocardiographic study. Br J Anesth* 40:30, 1968
 - 18) 이윤우, 이영석, 박광원: *Neostigmine에 혼합정제한 atropine과 glycopyrrolate의 임상적 비교연구. 대한마취과학회지* 15:274, 1982
 - 19) 정성수, 정창영, 임용모: *Glycopyrrolate와 neostigmine의 혼합정주가 심박수에 미치는 영향. 대한마취과학회지* 16:301, 1983
 - 20) 구본홍, 윤건중, 최세진: *Neostigmine의 muscarine성 효과 억제에 대한 atropine과 glycopyrrolate의 작용. 대한마취과학회지* 17:53, 1984
 - 21) Mirakhur RK, Dundee JW, Jones CJ: *Evaluation of the anticholinergic actions of glycopyrrolate bromide. Br J Clin Pharmacol* 5:77, 1978
 - 22) 오인우, 임용모: *소량의 atropine이 마취 및 혼수환자의 심박수에 미치는 영향. 대한마취과학회지* 15:32, 1982
 - 23) Ovassapian A: *Effects of administration of atropine and neostigmine in man. Anesth & Analg* 48:219, 1969