소아에서 Clonidine 경구 전처치의 효과와 서맥 발생시 교정을 위한 Glycopyrrolate 적정량에 대한 고찰

울산대학교 의과대학 마취과학고실

박 동 호 · 박 정 원

= Abstract =

The Effect of Oral Clonidine Premedication and Adequate Dose of Intravenous Glycopyrrolate for Correction of Bradycardia in Children

Dong Ho Park, M.D. and Jung Won Park, M.D.

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

Background: Clonidine is one of the effective premedicant but may cause bradycardia and hypotension. This study was designed to investigate the efficacy of two doses of oral clonidine as a premedicant and to evaluate the interaction between clonidine and intravenous glycopyrrolate, according to dose.

Methods: Sixty children (3~8 years old) were randomly selected and assigned to one of three groups: control (no premedication, n=20), clonidine 2 ($2 \mu\text{g/kg}$, n=20), clonidine 4 ($4 \mu\text{g/kg}$, n=20). Patients received clonidine orally 90 min before the estimated time of arrival at the operating room. Vital signs and percutaneous oxygen saturation were evaluated before premedication, 60 min, 90 min after premedication and then sedation score was evaluated on arrival at the operating room. After record the baseline heart rate, all patients received glycopyrrolate $4 \mu\text{g/kg}$ intravenously and changes of heart rate were evaluated. Incremental doses of glycopyrrolate ($2 \mu\text{g/kg}$ every 3 min) were administered until heart rate increase by 20 beats/min.

Results: The sedation score was significantly higher in the clonidine 4 group (Ridit score=4.8, $p=0.03$). In the clonidine 4 group, the heart rate was decreased significantly compared to other groups. In each group, there were no differences in blood pressure, respiratory rate, percutaneous oxygen saturation. Doses required to increase heart rate by 20 beats/min were $5.8 \pm 1.2 \mu\text{g/kg}$ in the control group, $7.2 \pm 1.6 \mu\text{g/kg}$ in the clonidine 2 group, $8.1 \pm 1.8 \mu\text{g/kg}$ in the clonidine 4 group and there were no significant differences between 3 groups.

Conclusions: Oral clonidine $4 \mu\text{g/kg}$ produced satisfactory sedation and decreased heart rate but no patient required to treatment for bradycardia. Oral clonidine premedication did not blunt the response of heart rate to intravenous glycopyrrolate. (Korean J Anesthesiol 1996; 30: 443~449)

Key Words: Premedication: clonidine; glycopyrrolate

서 론

마취전 투약(premedication)은 환자의 진정 및 불안 해소, 혈액학적 안정의 도모, 위내용물 흡인 기회의 감소, 진통 효과의 제공, 수술후의 오심 및 구토의 방지, 수술중 기억상실, 구강이나 기도내 분비물의 감소, 미주신경 반사의 억제 및 주마취제의 용량 감소 등의 매우 다양한 목적을 갖는다¹⁾. 특히 소아에서는 부모와의 격리 및 주사에 대한 공포로 전처치의 중요성이 더욱 크나, 성인에 비해 전투약제에 의한 호흡억제, 구역, 구토, 각성기 심박동이 오기 쉬워 임상에서 선택할 수 있는 전투약제는 제한적이며, 그 효과 또한 불완전하다²⁾. Clonidine은 α_2 -아드레날린 수용체 활성제로 경구로 투약할 수 있으며, 성인에서 진정 및 진통 효과와 마취제 사용량을 감소시켜, 전투약제로 선택되어지고 있다. 그러나 심박수 및 혈압의 하강을 초래할 수 있다고 한다³⁾. 이에 저자는 소아에서 clonidine을 경구 전투약한 후 진정 효과 및 심혈관계와 호흡기계에 미치는 영향을 관찰함과 동시에 발생가능한 서맥의 치료에 효과적인 glycopyrrolate의 적정량을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구대상

서울 중앙병원 이비인후과와 성형외과에서 계획수술을 받기 위하여 입원한 환자중 미국 마취과학회 신체상태분류 I급에 해당하는 3세부터 8세까지의 환자 60명을 임의로 선정하여 부모의 동의를 구한후 연구 대상으로 하였다.

2) 연구방법

모든 환아는 임의로 세군으로 나누었으며, 대조군은 마취전 투약을 시행하지 않았고, clonidine 2군은 clonidine 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을, clonidine 4군은 clonidine 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 수술실 도착 90분전에 경구 투여하였다. 전투약하기 직전과 전투약후 60분, 전투약후 90분에 혈압과 심박수, 호흡수 및 경피적 산소포화도를 측정하면서 동일한 관찰자가 진정 효과를 판정하였다. 진정 효과는 환아가 긴장되어 있고 공포반응을 보이지

나 우는 경우는 1점, 각성되어 있고 협조적인 경우는 2점, 졸거나 수면상태인 경우는 3점으로 평가하였다. 수술실 도착후 심전도 lead II(Cardiacap II, Datex, Finland)를 이용하여 심박수의 변화와 부정맥의 발생 유무를 지속적으로 관찰하도록 하였고, 자동 혈압기(Cardiacap II, Datex, Finland)를 사용하여 1분간격으로 수축기, 이완기, 평균동맥혈압을 측정하도록 하였다. 심혈관계가 안정된 후 기준치 심박수를 정하였고, 이 후 세군 모두에서 심박수가 기준치 심박수보다 분당 20회 이상 증가할 때까지 3분간격으로 glycopyrrolate를 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 씩 증가시켜 정주한후 심박수와 혈압은 1분간격으로 기록하였다. 심박수가 기준치 심박수보다 분당 20회 이상 증가하는 시점에서 실험을 종결하였다.

통계는 환아의 평균연령, 체중, 성별은 Student t-test로, 전투약후 진정 효과와 glycopyrrolate 투여후 심박수의 변화는 Mantel-Haenszel chi-square(Ridit score)로, 전투약후 심박수, 혈압, 호흡수, 동맥혈 산소포화도의 변화는 repeated measures of ANOVA로 검증하였다($p < 0.05$).

결 과

1) 대상환자의 비교

평균연령과 체중은 대조군에서 5.6 ± 1.5 세, 19.9 ± 5.5 kg, clonidine 2군은 5.7 ± 1.6 세, 20.6 ± 5.5 kg, clonidine 4군은 5.6 ± 1.4 세, 21.5 ± 5.4 kg 이었고 남녀비는 대조군은 10/10, clonidine 2군은 12/8, clonidine 4군은 8/12명으로 유의한 차이가 없었다.

2) 전투약제에 의한 심박수, 혈압변화의 비교

심박수는 시간이 경과함에 따라 clonidine 투여군에서 용량이 증가할수록 의미있게 감소하였으나 분당 80회 이상을 유지해 임상적으로 치료를 요구하는 심박수의 감소는 없었고 혈압에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 1, 2).

3) 전투약제에 의한 호흡수, 경피적 산소포화도 변화의 비교

호흡수, 경피적 산소포화도는 세 군내 및 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1, 2).

Fig. 1. Changes in the heart rate after premedication. There were significant difference between groups and within group according to the time.($p < 0.05$).

Fig. 2. Changes in the systolic and diastolic blood pressure after premedication. There were no difference.

4) 진정효과의 비교

Clonidine의 용량이 증가할수록 진정 효과는 의미 있게 높았다(Fig. 3).

5) 심박수를 분당 20회 이상 증가시키는데 필요한 glycopyrrolate의 평균 용량은 대조군은 5.8 ± 1.2

Fig. 3. The sedation score according to the group. There were significant difference between groups. (Ridit scores = 4.8, $p = 0.03$).

Table 1. Changes in the Respiratory Rate after Premedication (rates/min)

Time	Control	Clonidine 2	Clonidine 4
before premed.	19.9 ± 1.8	21.0 ± 1.9	20.6 ± 2.1
post-premed, 60min.	20.6 ± 1.5	20.5 ± 1.6	20.0 ± 1.5
post-premed, 90min.	21.2 ± 2.0	20.9 ± 2.5	19.5 ± 1.6

Values were expressed as mean ± SD. Clonidine 2; clonidine 2 $\mu\text{g/kg}$ oral premedication Clonidine 4; clonidine 4 $\mu\text{g/kg}$ oral premedication

Table 2. Changes in the Arterial Oxygen Saturation after Premedication(%)

Time	Control	Clonidine 2	Clonidine 4
before premed.	98.6 ± 0.8	98.5 ± 0.7	98.6 ± 0.7
post-premed, 60min.	98.4 ± 0.9	98.7 ± 0.6	98.8 ± 0.5
post-premed, 90min.	98.8 ± 0.8	98.9 ± 0.9	98.6 ± 0.9

Values were expressed as mean ± SD. Abbreviations as same as in table 1.

$\mu\text{g/kg}$, clonidine 2군은 7.2 ± 1.6 $\mu\text{g/kg}$, clonidine 4군은 8.1 ± 1.8 $\mu\text{g/kg}$ 이었다. 대조군에서는 kg당 8 μg , clonidine 2군에서는 kg당 10 μg , clonidine 4군에서는 kg당 12 μg 의 glycopyrrolate 투여시 100%의 환자에서 심박수가 기준치보다 분당 20회 이상 증가하였

Fig. 4. Cumulative percentages of patients showing an increase in heart rate of more than 20 beats/min compared with baseline values.

다. Clonidine의 용량 증가에 따라 심박수 증가를 위한 glycopyrrolate의 용량이 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의성이 없었다(Fig. 4).

고 찰

마취전 투약은 불안감의 해소, 분비물의 감소, 미주신경 반사의 억제, 주마취제의 용량 감소등 매우 다양한 목적을 갖는다¹⁾. 이상적인 마취전 투약제는 경구로 복용이 가능하고 진정, 진통 효과가 있으며 구토를 일으키지 않고 마취유도 약제의 부작용을 최소화시키고 심혈관계의 안정성을 해치지 않으며 호흡을 억제하지 않아야 한다⁴⁾.

소아에서는 부모와의 격리 및 주사에 대한 공포와 술전 방문 및 면담의 효과를 기대할 수 없기 때문에 약제에 의한 전처치의 중요성이 더욱 크며 마약성 마취제(narcotics), 바르비투르산염계약제(barbiturates), 최면제(hypnotics)등이 사용되고 있으며, 마약성 마취제로는 meperidine, morphine이, 바르비투르산염계약제로는 pentobarbital, secobarbital이, 최면제로는 diazepam, midazolam, chloralhydrate가 사용되고 있으나, 소아에서는 호흡억제가 발생하기 쉽고 불쾌감, 구역, 구토의 발생이 증가되고, 근주시는 주사 공포로 인해 적절한 효과를 얻을 수 없고 경구 투여시도 복용 거부 등의 문제점으로 실제 임상에서는 전투약제의 사용에 제한이 많다²⁾.

Clonidine은 20여년전부터 중추 및 말초성 α -아드레날린 수용체 활성제로서 α_1 수용체에 비해 α_2 수용체에 200배 정도 선택적으로 작용함으로써 고혈압의 치료에 사용되고³⁾, 갈색세포종의 진단에 이용하고 있으며⁵⁾, 그의 편두통, 폐경기 조혼, narcotic, nicotine 금단증상, Tourette syndrome, attention deficit disorder with hyperactivity의 치료제로 사용되고 있다⁶⁾. 그러나 진정 효과와 같은 원치않은 중추 신경계 부작용으로 사용이 제한되고 있다. Clonidine의 이러한 작용이 마취과 영역에서는 새로운 관심의 대상이 되었다.

Clonidine은 중추신경계에서 청반(locus coeruleus)에 위치한 α_2 수용체에 활성작용을 하여 진정 및 진통 효과와 불안감 해소를 가져오고, 술전후 기간동안 심혈관계의 안정성을 초래하며 흡입마취 약제의 사용량 감소를 가져와 효과적인 전투약제로 사용될 수 있고⁷⁻⁹⁾, 척수에서 substance P의 분비를 억제하고 통증감지신경의 활성을 방해함으로써 국소마취제의 보조제로 부위마취에 사용될 수 있다고 한다^{10,11)}.

최근 성인에서의 연구보고에 의하면 마취전 투약으로 clonidine 5 μ g/kg을 경구 투여하는 것은 기관 삽관시 반사성 빈맥을 둔화시키고 술중 혈압과 심박수의 변화를 감소시키고 혈중 카테콜라민 농도를 감소시키며 마취제 요구량을 감소시킨다고 한다^{7,12-14)}. 그러나 고속핵(nucleus tractus solitarius), 청반(locus coeruleus), 미주신경 배측운동핵(dorsal motor nucleus of vagus), 외측망상체핵(nucleus reticularis lateralis)에 작용해서 중추성 교감신경 박출량(central sympathetic outflow)을 억제시키고, 부교감 신경 활동을 강화시켜 저혈압과 서맥을 유발하고¹⁵⁾, 말초성 시냅스전 활성제(peripheral presynaptic agonist)로 작용해서 후접합부 신경종말(postjunctional nerve endings)에서 norepinephrine 분비를 억제하고 심장전도계에 직접 작용하여 음성 변전도 효과로 서맥을 유발할 수 있다고 한다^{16,17)}. 따라서 clonidine은 전투약 용량에서 심한 서맥, 방실전도이상, 저혈압의 부작용이 올 수 있다고 한다.

Mikawa등¹⁸⁾은 4~12세 아동을 대상으로 diazepam 0.4 mg/kg, clonidine 2 μ g/kg, 4 μ g/kg을 마취유도 105분전에 경구 투여하여 진정 효과를 평가한 보고에서 clonidine의 진정 효과는 용량에 비례하는 효과

를 보이며, diazepam보다 우수하고 기관 삼관에 의한 심혈관계 반응을 둔화시킴으로써 건강한 소아에서 clonidine 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 효과적이고 안전한 전투약제로 사용될 수 있으며, 특히 뇌졸중, 심장 부정맥의 위험성이 있거나 신혈관 질환이나 신기능 부전에 의한 고혈압, 뇌동정맥기형이나 뇌동맥류, 심근질환, 대동맥판 폐쇄부전이 있는 환자에서 유용할 것이라고 보고하였다. 한편 Nishikawa등¹⁹⁾은 성인에서 clonidine 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 경구 투여는 교감신경계의 과도한 억제를 야기할 수 있고, clonidine 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 받은 환자에서 atropine 정주에 의한 심박수 반응의 둔화가 초래되어 심박수를 원하는 수준이나 정상 심박수로 회복시키기 위해서는 atropine의 용량을 증가시켜야 하며 경우에 따라서는 보다 강력한 β -아드레날린 활성제가 요구될 수 있다고 보고하였다. 그러나 clonidine 투약과 관련된 해로운 효과는 없었으며 atropine에 의한 부정맥의 빈도도 증가하지 않았으며 심한 clonidine-atropine 상호작용도 관찰되지 않았다고 보고하였다.

Nishina등²⁰⁾은 8~13세 사이의 소아에서 clonidine 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 혹은 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 전투약후 진정 효과 및 atropine 정주에 대한 심박수 변화의 둔화가 초래되는가의 연구에서 clonidine 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 전투약은 우수한 진정 효과를 보이며 atropine 정주에 대한 심박수 반응을 둔화시켰으며, 성인에서와 마찬가지로 심박수를 원하는 수준으로 증가시키기 위해서는 atropine 용량을 증가시켜야 한다고 보고하였다. 그러나 clonidine 전투약에 의한 서맥이나 저혈압은 발생하지 않았다고 보고하였다.

본 연구에서의 clonidine 경구 투여 시점은 이전 연구에서 성인에서 90~120분이면 진정 효과가 나타난다고 하였고⁴⁾, 또다른 연구에서는 75% 정도에서 60분 이내에 중추신경계 작용을 보인다고 하여⁶⁾ 수술실 도착 90분전에 투약하도록 하였다.

항콜린성 약제는 동방결절의 심박조율기에 있는 muscarinic 2 수용체에서 acetylcholine과 경쟁적 결합 작용을 하여 직접적으로 심박수를 증가시키고, 내인성 norepinephrine 분비의 정상적인 억제를 방해하여 간접적으로 심박수를 증가시킨다고 알려져 있다^{23,24)}. 일반적으로 심박수를 증가시키는 효과는 등력성의 용량에서 atropine이 glycopyrrolate가 비슷하다고 알

려져 있다^{25,26)}. Atropine은 혈뇌장벽을 통과하여 중추신경계의 muscarinic cholinergic receptor를 차단하여 안절부절하고 지남력 장애를 보이는 central anticholinergic syndrome을 유발할 수 있으며^{23,24,27)}, 전투약제로 사용한 경우가 뚜렷한 술후 단기성 기억장애를 보였다는 보고가 있고²⁸⁾, 근육이완제 회복을 위해 atropine-neostigmine을 사용한 경우 glycopyrrolate-neostigmine을 사용한 경우보다 각성이 지연되었다는 보고가 있으며²⁹⁾, 소아에서는 치료용량에서조차도 땀샘에서 땀을 분비하지 못하게 함으로써 atropine fever를 유발할 수 있다고 한다²³⁾. 또한 빈맥, 부정맥의 발생 빈도도 glycopyrrolate에 비해 높다고 한다^{30~32)}.

따라서 이 연구에서는 혈뇌장벽을 통과하지 않아 과량 사용시에도 중추신경계 부작용을 유발하지 않으며^{27,33)}, 빈맥, 부정맥의 발생빈도는 상대적으로 작으면서 지속시간이 오래가는 glycopyrrolate를 선택하였다. 또한 이전의 연구에서 소아나 성인, 모두에서 clonidine 전투약시에는 atropine에 의한 심박수의 반응이 둔화된다고 보고되어졌으나^{19,20)}, glycopyrrolate에 대해서는 보고된 연구가 없어 이를 선택하여 실험하였다. Glycopyrrolate의 용량은 술중 일반적으로 심박수를 증가시키거나 반사성 서맥의 예방을 위해 투여하는 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 초기투여 하였으며 glycopyrrolate는 정주시 1분이면 효과가 시작되고 3~4분에 최대 효과를 보이며 반복 투여의 필요시 2~3분 간격으로 투여함을 추천하고 있으므로²⁴⁾ 3분간 반응을 관찰하고 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 씩을 반복 투여하였다. 이전의 연구에서 atropine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 정주는 투여환자의 50% 이상에서 심박수를 분당 20회정도 증가시키며²⁰⁾, 일반적으로 서맥의 교정시 기준 심박수의 25% 이상의 증가를 치료 목표로 삼고 있으므로³⁰⁾ 이 연구에서는 실험의 종료를 심박수가 분당 20회이상 증가하는 시점으로 하였다.

연구 결과 clonidine 전투약시 진정 효과는 용량이 증가할수록 의미있게 증가하여 이전 연구들과 일치했으나 심박수는 clonidine의 용량이 증가할수록 의미있게 감소하였지만 분당 80회 이상을 유지해 치료를 요구할 정도의 서맥은 발생하지 않아, 성인에서 심박수를 감소시켰다는 Nishikawa등¹⁹⁾의 연구 결과와는 일치하였으나, 소아에서 심박수에 변화가 없었다는 Nishina등²⁰⁾의 연구 결과와는 일치하지 않았다.

혈압, 호흡수, 경피적 산소포화도에는 변화를 가져오지 않았다. 심박수를 분당 20회 이상 증가시키는 glycopyrrolate의 평균용량은 대조군은 $5.8 \pm 1.2 \mu\text{g/kg}$, clonidine 2군은 $7.2 \pm 1.6 \mu\text{g/kg}$, clonidine 4군은 $8.1 \pm 1.8 \mu\text{g/kg}$ 으로 clonidine 용량의 증가에 따라 증가하는 양상을 보였으나, 통계적 유의성이 없었고, 모두 통상적인 추천 용량인 $4 \sim 10 \mu\text{g/kg}$ 의 범위에 들어 clonidine 전투약은 glycopyrrolate 정주에 의한 심박수의 반응을 둔화시키지 않았다. 이는 clonidine의 전투약시 성인, 소아 모두에서 atropine에 의한 심박수의 반응이 둔화되었다는 이전의 연구등과는 일치하지 않았다.

이상의 결과로 저자는 소아에서 마취유도 90분전에 clonidine $4 \mu\text{g/kg}$ 를 경구 투약하는 것은 만족스러운 진정 효과를 가져올 수 있으나, 심박수의 감소를 초래할 수 있다는 것을 유념해 두어야 하며, 심박수의 감소가 발생시는 glycopyrrolate의 정주로 효과적으로 치료할 수 있으며, clonidine 용량 증가에 따라 심박수 증가를 위한 glycopyrrlate 용량의 증가가 통계적으로 유의하지는 않았지만 환자의 100%에서 심박수가 기준치보다 분당 20회 이상 증가하는 glycopyrrolate의 용량이 대조군에서는 kg당 $8 \mu\text{g}$, clonidine 2군에서는 kg당 $10 \mu\text{g}$, clonidine 4군에서는 kg당 $12 \mu\text{g}$ 을 보이므로, 이 용량을 임상에서 사용가능하리라 생각된다. 그러나 이전의 clonidine-atropine의 상호작용과는 상반된 결과가 나오므로써, clonidine-atropine, clonidine-glycopyrrolate의 비교 연구와 clonidine과 다른 전투약제와의 비교연구가 앞으로 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. 대한마취과학회: 마취과학. 제 3판. 서울, 어문각. 1994, pp 35-45.
2. Motoyama EK, Davis PJ: Smith's anesthesia for infants and children. 5th edition. St. Louis, C.V. Mosby company. 1990, pp 213-5.
3. Stoelting RK: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd edition. Philadelphia, J.B. Lippincott Company. 1991, pp 314-5.
4. Wright PMC, Carabine UA, McClune S, Orr DA, Moore J: Preanesthetic medication with clonidine. Br J Anaesth 1990; 65: 628-32.
5. Bravo EL, Taraji RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW: Clonidine suppression: A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. N Engl J Med 1981; 305: 623-6.
6. Wiley JF, Wiley CC, Torrey SB, Henretig FM: Clonidine poisoning in young children. J Pediatr 1990; 116: 654-8.
7. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L: Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. Anesthesiology 1987; 67: 3-10.
8. Engelman E, Lipszyc M, Gilbert E: Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. Anesthesiology 1989; 71: 178-87.
9. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology 1987; 67: 11-9.
10. Bonnet F, Brun-Buisson V, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C: Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. Anesth Analg 1989; 68: 619-22.
11. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B: Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. Anesth Analg 1987; 66: 442-6.
12. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O: Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology 1986; 64: 36-42.
13. Flacke JW, Blooe BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SW et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. Anesthesiology 1987; 67: 11-9.
14. Quintin L, Bonnet F, Macquin I, Szekely B, Becquemin JP, Chignone M: Aortic surgery: Effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 132-7.
15. Svensson TH, Sunney BS, Aghajanian K: Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by α -adrenergic agonist clonidine. Brain Res 1975; 92: 291-306.
16. Martin PR, Ebert MH, Gordon EK, Linnolla M, Kopin IJ: Effects of clonidine on central and peripheral

- catecholamine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 322-7.
17. Clementy J, Catagne D, Dallochio M, Bricaud H: Study of the electrophysiologic properties of clonidine administration intravenously. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: S24-9.
18. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H: Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79: 926-31.
19. Nishikawa T, Dohi S: Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 1991; 75: 217-22.
20. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Oral clonidine premedication blunts the heart rate response to intravenous atropine in awake children. *Anesthesiology* 1995; 82: 1126-30.
21. Yamaguchi H, Dohi S, Sato S, Naito H: Heart rate response to atropine in humans anaesthetized with five different techniques. *Can J Anaesth* 1988; 35: 451-6.
22. Badgwell JM, Heavner JE, Cooper MW, Cockings E: The cardiovascular effects of anticholinergic agents administered during halothane anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 383-7.
23. Stoelting RK: Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 2nd edition. Philadelphia, J.B. Lippincott company. 1991, pp 242-51.
24. American Society of Hospital Pharmacists: Drug information 36th edition. Wisconsin, American Society of Hospital Pharmacists. 1994, pp 748-9.
25. Mirakhur RK, FFARCS: Premedication with atropine or glycopyrrolate in children effects on heart rate and rhythm during induction and maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 1982; 37: 1032-6.
26. Mirakhur RK, Jones CJ, Dundee JW: Effects of intravenous administration of glycopyrrolate and atropine in anesthetised patients. *Anaesthesia* 1980; 35: 277-81.
27. Ali-Melkkila TM, Kaila T, Kanto J, Iisalo E: Pharmacokinetics of im glycopyrronium. *Br J Anaesth* 1990; 64: 667-9.
28. Simpson KH, Smith RJ, Davies LF: Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on cognitive function following general anesthesia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 966-9.
29. Baraka A, Yared JP, Karam AM, Winnie A: Glycopyrrolate-neostigmine and atropine-neostigmine mixtures affects postanesthetic times differently. *Anesth Analg* 1980; 59: 431-4.
30. Boba A: The effects of atropine on the heart rate. *Canad Anaesth Soc J* 1976; 23: 92-8.
31. Mirakhur RK, Jones CJ: Atropine and glycopyrrolate: Changes in cardiac rate and rhythm in conscious and anaesthetised children. *Anaesth Intens Care* 1982; 10: 328-32.
32. Warran P, Radford P, Manford MLM: Glycopyrrolate in children. *Br J Anaesth* 1981; 49: 1273-6.
33. Proakis AG, Harris GB: Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood brain and placental barriers in anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1978; 48: 339-44.