

Medetomidine으로 진정된 개에 있어서 Doxapram에 의한 회복효과

洪承裕·金明哲

忠南大學校 獸醫科大學

서 론

마취제의 과량투여 또는 동물개체의 높은 감수성에 의해 마취효과는 지연될 수 있으며 나아가 마취제에 의해 나타나는 여러 부작용은 수의임상 특히 야외임상에서 주요 문제로 간주되고 있다. 따라서 이러한 부작용을 교정할 수 있는 적절한 길항제를 확보하여 두는 것이 필요하다. medetomidine은 오래된 imidazole계의 진정, 진통제(sedative-analgesics)로 강력한 아드레날린성 α_2 수용체(이하 ' α 수용체') 흥분작용을 가지고 있는 제제이다.^{15,16)}

α 수용체에는 크게 시냅스후 평활근에 존재하는 α_1 수용체와 시냅스전 신경절 등에 분포되어 있는 α_2 수용체로 나누어 지는데 α_2 수용체의 자극은 norepinephrine 방출억제에 관여하며 특히 중추에 분포되어 있는 α_2 수용체는 이러한 catecholamine의 방출억제에 의해 중추성 진정, 진통, 근이완 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾

α_2 수용체 작용약은 여러 동물에서 강력한 진정, 진통, 근이완 작용을 가지고 있어 barbiturate, ketamine, 흡입성 마취제와 병용함으로써 마취의 도입 및 경과를 용이하게 하고 사용마취제의 용량을 줄일 수 있는 부가적인 이점을 가지고 있기 때문에 수의임상에 널리 사용되고 있다. 현재 국내에 소개 사용되고 있는 α_2 수용체 작용약은 thiazine계열의 xylazine과 imidazole계열의 detomidine 등이 있으나 아직 medetomidine은 적극적으로 사용되고 있지 않다.

α_2 수용체는 중추이외에 체내의 여러 부위에 분포하고 있으므로 α_2 수용체 작용약은 심박완서, 호흡

억제, 산동, 구토 등 다양한 증상을 일으킬 수 있다. 국내에 응용되고 있는 xylazine은 α_2 수용체 이외에 α_1 수용체에 작용하는 비선택적 α 수용체 작용약으로 halothane 마취제거에 있어 정맥주사한 xylazine이 α_1 수용체에 작용함으로써 급성동맥성 고혈압을 야기시켰음이 보고되어 있다.

Medetomidine은 α_2 수용체에 대한 선택성이 매우 높은 제제(high α_2/α_1 selectivity ratio)로 기존의 α_2 수용체 작용약으로 알려진 detomidine^{3,17,18)} clonidine²⁾, xylazine⁸⁾에 비해 우수한 진정 및 진통작용을 가지고 있음이 보고되어 있다.

Medetomidine HCL에 대한 진정, 진통효과에 대해서 고양이¹⁵⁾와 rat¹⁶⁾에서 연구가 이루어진 바 있으나 개에서의 작용 및 부작용에 대해서는 아직 보고되어 있지 않다.

Doxapram은 경동맥과 대동맥 부위의 chemoreceptor와 연수호흡중추를 자극하므로 마취후기 또는 회복기에 호흡을 항진시키는 작용이 있으며 xylazine^{4,6 ~8,12~13)} ketamine^{5,10)} barbiturates^{1,14)} acepromazine 등¹²⁾에서 그 회복효과가 우수한 것으로 보고되어 있다. 또한 doxapram은 개^{4,9,10,12,13)}, 고양이¹⁾, 소⁷⁾, 사슴¹¹⁾, 말⁹⁾ 등에서도 우수한 효과를 나타냄이 알려졌다.

본 연구는 medetomidine HCL을 투여하였을 때 나타나는 진정발현시간, 회복시간, 진정시간별 심박동수, 호흡수, 체온의 변화, 심전도상의 변화, 혈액효소인 glucose, GOT, GPT, ALP, BUN, creatinine 등의 혈액화학적 변화를 알아보고 이에 대한 doxapram의 길항효과를 알아보기 위하여 실험군의 doxapram

투여후의 진정발현시간, 회복시간, 진정시간별 심박동수, 호흡수, 체온의 변화, 심전도상의 변화, glucose, GOT, GPT, creatinine, ALP, BUN 등의 혈액화학적 변화양상을 분석하였다.

재료 및 방법

실험동물: 실험동물은 충남대학교 동물병원에서 2개월간 기초사육한 10~12개월령 되는 임상적으로 건강상태가 양호한 잡견 20두(우8, ♂12)를 선정하여 실험군에 10두 그리고 대조군에 10두로 나누어 공시하였다.

진정제 투여: 실험군과 대조군 공히 medetomidine HCl 0.04mg/kg을 근육주사하고 난 후 실험군은 medetomidine HCl 투여후 20분에 doxapram을 2mg/kg 정맥주사하고 대조군은 saline을 5ml 정맥주사 하였다.

임상적 관찰: 진정발현시간은 medetomidine 투여 후 개가 전지를 벌리고 후구가 불안정하여 주저 앉는 시간을 기준으로 하였다. 회복시간은 개가 두경부를 쳐들고 기립하여 보행하는 시간을 기준으로 하였다. 체온은 직장에서 체온계로 측정하였고, 심박동과 호흡수를 청진법으로 측정하였다.

심전도의 측정: 1mV가 1cm가 되도록 표준화한 후 기록속도는 秒當 50mm로 하였으며 標準四肢誘導의 lead II pattern을 physiograph上에 기록하였다.

혈액화학적 검사: 혈액화학적 성분 조사는 혈액간이 측정 kit(아산, 한국)를 사용하여 glucose, blood urea nitrogen(BUN), alkaline phosphatase(ALP), creatinine, glutamic oxalacetic transaminase(GOT) 및 glutamic pyruvic transaminase(GPT)를 분광광도계(clinical spectrophotometer, Jasco, 일본)로 측정하였다.

통계: 2개군의 유의성검정은 T-test로 그리고 3개군 이상의 유의성검정은 F-test로 실시하였다.

결과 및 고찰

진정발현시간 및 회복시간: Medetomidine HCl을 0.04mg/kg 용량으로 근육주사 하였을 때 실험군에서는 5.3±1.06분, 대조군에서는 6.4±1.70분으로 신속한 진정작용을 나타내었다(Table 1). medetomidine의 신속한 중추억제작용은 detomidine의 구조에 methyl기를 도입함으로써 CNS 이행이 증강되었기 때문인 것으로 사료된다.

Table 1. Analeptic Effect of Doxapram on Onset and Recovery Times in Dogs Sedated with Medetomidine

Group	Onset(min)	Recovery(min)
Experiment	5.3±1.06	27.2± 6.73
Control	6.4±1.70	90.4±21.39*

(n=10: Mean±S.D.)

* p<0.01

심박동수의 변화: 실험군과 대조군의 심박동수의 변화는 Fig. 1과 같다. 즉, 실험군에서는 medetomidine투여 5분전에는 146±22.88회/분, 투여시에는 86.7±13.48 회/분, 투여후 5분에는 75.6±18.70 회/분, 투여후 10분에는 71.6±19.74 회/분으로 medetomidine에 의해 심박수가 감소함을 알 수 있었다. medetomidine의 이러한 심박수 감소효과는 중추성교감신경의 억제작용이 관여하는 것으로 사료되었다. doxapram 투여직후인 20분에는 114.8±33.31회/분, 투여후 30분에는 72.8±12.80회/분, 40분에는 71.3±13.56회/분로서 medetomidine 투여후 지속적으로 감소하였으며 doxapram 투여직후에 현저히 증가하였다가 그후 점차 감소되어 정상수준을 나타내었다.

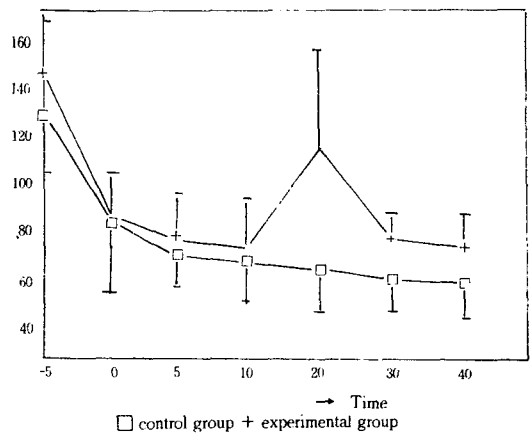


Fig. 1. Effect of doxapram heart rate in dogs with medetomidine.

한편 xylazine의 임상적 적용상 문제가 되고 있는 구토는 상기용량에서 관찰되지 않았다. xylazine의 개, 고양이에서의 구토작용은 morphine성 수용체에 의해 일어나는 것으로 보고되어 있는데 적어도 본 연구에서 medetomidine의 구토에 관여하는 morphine 수용체에 대한 효과는 인정할 수 없었다.

대조군에서는 medetomidine투여 5분전에는 128.2±24.77회/분, 투여시에는 81.1±30.67회/분, 투여후 5

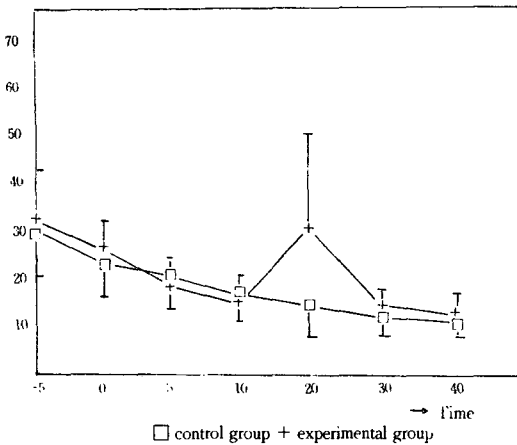


Fig. 2. Effect of doxapram respiratory rate in dogs with medetomidine.

분에는 68.2 ± 15.30 회/분, 투여 후 10분에는 65.9 ± 16.54 회/분, 투여 후 20분에는 62.1 ± 17.20 회/분, 투여 후 30분에는 59.6 ± 15.88 회/분, 40분에는 57.2 ± 15.47 회/분로서 medetomidine 투여 후 지속적으로 감소하는 경향을 나타내었으며 심박동수는 medetomidine에 의해 유의성 있는 감소를 보였다.

호흡수의 변화: 실험군과 대조군의 호흡수의 변화는 Fig. 2에 나타난 바와 같다. 즉, 실험군에서는 medetomidine 투여 5분전에는 31.7 ± 10.00 회/분, 투여시에는 24.5 ± 7.03 회/분, 투여 후 5분에는 18.0 ± 5.93 회/분, 투여 후 10분에는 14.1 ± 3.87 회/분으로 지속적으로 감소하다가 doxapram 투여 직후인 20분에는 29.3 ± 20.55 회/분으로 현저히 증가하였으며 30분과 40분에는 각각 12.8 ± 3.05 회/분, 11.7 ± 2.98 회/분로서 점차 감소하여 정상수준을 유지하였다.

대조군에서는 medetomidine 투여 5분전에는 29.1 ± 10.53 회/분, 투여시에는 22.3 ± 7.21 회/분, 투여 후 5분에는 18.4 ± 4.22 회/분, 투여 후 10분에는 15.3 ± 4.62 회/분, 투여 후 20분에는 12.7 ± 4.24 회/분, 30, 40분에는 각각 11.6 ± 4.12 회/분, 10.8 ± 4.52 회/분로서 지속적

으로 감소하였다. 이러한 호흡수의 감소는 medetomidine의 α_2 수용체에 대한 작용으로 설명할 수 있는데 α_2 수용체가 흥분한 경우 K channel의 opening에 의한 과분극 또는 Ca channel의 봉쇄 및 중추성 연수의 호흡중추에 대한 억제작용 등으로 설명할 수 있겠으나 추후 생화학적 연구에 의해 검토하여야 할 것이다. 실험군과 대조군의 성적을 시간별로 비교하여 보면 실험군의 성적은 doxapram 투여 직후 대조군에서보다 훨씬 높은 수준에서 변화하였으며 medetomidine에 의해 호흡수도 유의성 있는 감소를 나타내었다.

체온의 변화: 실험군과 대조군의 체온의 변화는 Fig. 3에 나타난 바와 같다. 즉, 실험군에서는 medetomidine 투여 5분전에는 $39.3 \pm 0.25^\circ\text{C}$, 투여시에는 $39.4 \pm 0.30^\circ\text{C}$, 투여 후 5분에는 $39.4 \pm 0.33^\circ\text{C}$, 투여 후 10분에는 $39.2 \pm 0.26^\circ\text{C}$, doxapram 투여 직후인 20분에는 $39.0 \pm 0.30^\circ\text{C}$, 30, 40분에는 각각 $39.0 \pm 0.40^\circ\text{C}$, $38.8 \pm 0.41^\circ\text{C}$ 로 지속적으로 감소하였다.

한편 xylazine 등 α_2 작용약에서 임상상 문제가 되고 있는 발한 등은 medetomidine의 상기용량에서 관찰할 수 없었다.

대조군에서는 medetomidine 투여 5분전에는 $39.3 \pm 0.30^\circ\text{C}$, 투여시에는 $39.3 \pm 0.31^\circ\text{C}$, 투여 후 5분에는 $39.4 \pm 0.35^\circ\text{C}$, 10분에는 $39.4 \pm 0.38^\circ\text{C}$ 로 약간 상승하다가 20, 30, 40분에는 $39.1 \pm 0.48^\circ\text{C}$, $38.9 \pm 0.45^\circ\text{C}$, $38.6 \pm 0.54^\circ\text{C}$ 로 점차 감소하였다. 체온은 medetomidine에 의해 유의성 있는 감소를 보였다.

혈청 glucose 총활성의 변화: 혈청 glucose의 양은 Table 2에 나타난 바와 같으며 실험군에서는 medetomidine 투여 전에는 $85.9 \pm 21.65\text{mg/dl}$, 투여 후 10분에는 $70.0 \pm 40.59\text{mg/dl}$, 투여 후 20분에는 $59.4 \pm 43.20\text{mg/dl}$, 30분에는 $71.9 \pm 46.50\text{mg/dl}$, 40분에는 $74.0 \pm 45.8\text{mg/dl}$ 로 medetomidine 투여 전부터 doxapram 투여 직후인 20분까지는 점차 감소하다가 doxapram 투

Table 2. Effect of Doxapram on the Total Glucose Activities in Dogs Sedated with Medetomidine (mg/dl)

Group	Before administration	After administration			
		10min	20min	30min	40min
Experiment	85.9	70.0	59.4	71.9	74.0
	± 21.65	± 40.59	± 43.20	± 47.00	± 45.84
Control	91.5	83.0	73.6	73.9	68.9
	± 36.45	± 28.26	± 22.76	± 23.76	± 27.15

(n=10 Mean \pm S.D.)

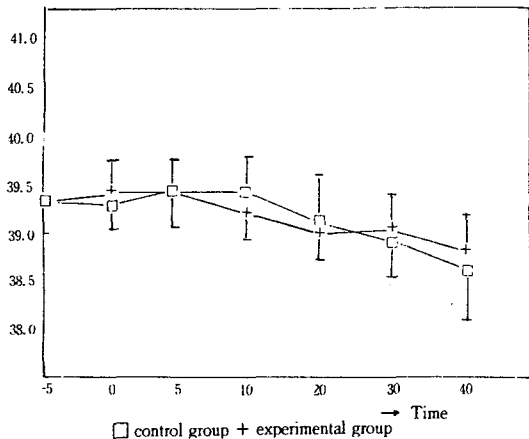


Fig. 3. Effect of doxapram body temperature in dogs with medetomidine.

여후 10분부터는 현저히 증가하였다.

대조군에서는 medetomidine투여전에는 91.5 ± 36.71 mg/dl, 투여후 10분에는 83.0 ± 28.26 mg/dl, 20분에는 73.6 ± 22.76 mg/dl, 30, 40분에는 73.9 ± 23.75 mg/dl, 68.9 ± 27.15 mg/dl로 점차 감소하였다.

실험군과 대조군의 성적을 시간별로 비교하여 보면 실험군에서 medetomidine투여전부터 doxapram투여직후까지 감소하다가 doxapram투여후 10분부터는 현저히 증가하였으나 유의성있는 변화는 나타나지 않았다.

혈청 BUN 총활성의 변화: 혈청 BUN의 양은 Table 3에 나타난바와 같으며 medetomidine투여전에는 16.8 ± 6.70 mg/dl, 투여후 10분에는 15.6 ± 4.19 mg/dl, doxapram투여직후인 20분에는 13.4 ± 5.80 mg/dl, 투여후 30분에는 13.5 ± 5.86 mg/dl, 40분에는 13.2 ± 5.35 mg/dl이었으며 대조군에서는 medetomidine투여전에는 11.8 ± 5.17 mg/dl, 투여후 10분에는 13.1 ± 4.54 mg/dl, 투여후 20, 30, 40분에는 12.7 ± 6.43 mg/dl, 12.6 ± 6.26 mg/dl, 12.9 ± 4.58 mg/dl로 나타났다. BUN량은 medetomidine에 의해 유의성 있는 감소를 나타내었다.

혈청 creatinine 총활성의 변화: 혈청 creatinine의 양은 Table 4에 나타난 바와 같다. 즉, 실험군에서는 medetomidine투여전에는 0.8 ± 0.69 mg/dl, 투여후 10분에는 0.8 ± 0.21 mg/dl, doxapram투여직후인 20분에는 0.8 ± 0.16 mg/dl, 30분에는 0.8 ± 0.18 mg/dl, 40분에는 0.9 ± 0.32 mg/dl로 나타났으며 대조군에서는 medetomidine투여전에는 0.8 ± 0.16 mg/dl, 투여후 10분에는 0.8 ± 0.16 mg/dl, 20, 30, 40분에는 0.8 ± 0.15 mg/dl, 0.8 ± 0.15 mg/dl, 0.7 ± 0.14 mg/dl로 나타났다.

실험군과 대조군 공히 medetomidine이나 doxapram에 의해 영향을 받지 않은 것으로 나타났다.

Table 3. Effect of Doxapram on the Total BUN Activities in Dogs Sedated with Medetomidine (mg/dl)

Group	Before administration	After administration			
		10min	20min	30min	40min
Experiment	16.8 *	15.6	13.4	13.5	13.2
	± 6.70	± 4.19	± 5.80	± 5.86	± 5.35
Control	11.8	13.1	12.7	12.0	12.9
	± 5.17	± 4.54	± 6.43	± 6.26	± 4.58

(n=10 Mean \pm S.D.)

* $p < 0.05$

Table 4. Effect of Doxapram on the Total Creatinine Activities in Dogs Sedated with Medetomidine (mg/dl)

Group	Before administration	After administration			
		10min	20min	30min	40min
Experiment	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9
	± 0.19	± 0.21	± 0.16	± 0.18	± 0.32
Control	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7
	± 0.16	± 0.16	± 0.15	± 0.15	± 0.14

(n=10 Mean \pm S.D.)

Table 5. Effect of Doxapram on the Total ALP Activities in Dogs Sedated with Medetomidine (K-A 단위)

Group	Before administration	After administration			
		10min	20min	30min	40min
Experiment	17.0	17.5	17.3	15.4	14.3
	± 7.96	± 9.02	± 8.38	± 7.36	± 7.79
Control	15.6	15.9	15.3	15.5	15.6
	± 9.18	± 6.82	± 7.20	± 8.57	±10.48

(n=10 Mean±S.D.)

Table 6. Effect of Doxapram on the Total GOT Activities in Dogs Sedated with Medetomidine (mg/dℓ)

Group	Before administration	After administration			
		10min	20min	30min	40min
Experiment	30.8	41.4	45.6	43.0	40.1
	±37.63	±37.89	±54.06	±62.63	±46.21
Control	31.0	31.0	28.6	31.5	33.0
	±21.13	±16.58	±15.64	±19.55	±16.94

(n=10 Mean±S.D.)

Table 7. Effect of Doxapram on the Total GPT Activities in Dogs Sedated with Medetomidine (Karmen unit)

Group	Before administration	After administration			
		10min	20min	30min	40min
Experiment	28.1	31.8	29.9	28.9	27.4
	±24.44	±39.88	±35.10	±34.59	±28.47
Control	22.1	25.3	23.5	23.7	25.7
	± 8.19	± 5.69	±10.31	±13.317	±10.47

(n=10 Mean±S.D.)

혈청 ALP 총활성의 변화: 혈청 ALP활성(K-A단위)은 Table 5에 나타난 바와 같다. 실험군에서는 medetomidine 투여전에는 17.0±9.18, 투여후 10분에는 17.5±6.82, doxapram 투여직후인 20분에는 17.3±7.20, 30분에는 15.4±8.57, 40분에는 14.3±10.48로 나타났으며 대조군에서는 medetomidine 투여전에는 15.6±7.96, 투여후 10분에는 15.9±9.02, 20, 30, 40분에는 15.3±8.38, 15.5±7.36, 15.6±7.79로 나타났다.

실험군과 대조군 공히 medetomidine이나 Doxapram에 영향을 받지 않고 일정한 수준을 유지하였다.

혈청 GOT 총활성의 변화: 혈청 GOT 활성(Karmen)의 변화는 Table 6과 같다. 실험군에서는 medetomidine 투여전에는 30.8±37.63, 투여후 10분에는 41.4±37.88, doxapram 투여직후인 20분에는 45.6±54.06, 투여후 30분에는 43.0±62.63, 40분에는 40.1±46.21

로 나타났으며 대조군에서는 medetomidine 투여전에는 31.0±21.13, 투여후 10분에는 31.0±16.58, 투여후 20분에는 28.6±15.64, 30분과 40분에는 31.4±19.55, 33.0±16.94로 나타났다. 혈청 GOT도 실험군과 대조군에서 일정한 수준을 유지하였다.

혈청 GPT 총활성의 변화: 혈청 GPT 활성(Karmen)은 Table 7에 나타난 바와 같다. 실험군에서는 medetomidine 투여전에는 28.1±24.44, 투여후 10분에는 31.8±39.88, doxapram 투여직후인 20분에는 29.9±35.10, 30분과 40분에는 28.9±34.59, 27.4±28.47로 나타났으며 대조군에서는 medetomidine 투여전에는 22.1±8.19, 투여후 10분, 20분, 30분, 40분에는 25.3±5.69, 23.5±10.31, 23.7±13.31, 25.7±10.47로 나타났다.

혈청 GTP도 medetomidine이나 doxapram에 의해 영향을 받지 않았다.

Table 8. Changes in Interval and Amplitude of ECG Waves(Lead II) in Group I(Medetomidine)

	Before administration	After administration					
		0	5	10	20	30	40
Interval(sec)							
PR	0.096 ±0.013	0.099 ±0.027	0.115 ±0.016	0.116 ±0.022	0.116 ±0.017	0.118 ±0.014	0.120** ±0.018
QRS	0.048 ±0.015	0.053 ±0.014	0.056 ±0.010	0.057 ±0.014	0.054 ±0.015	0.058 ±0.015	0.058** ±0.014
QT	0.071 ±0.028	0.193 ±0.025	0.206 ±0.015	0.211 ±0.017	0.220 ±0.020	0.224 ±0.020	0.227** ±0.021
ST	0.071 ±0.015	0.088 ±0.020	0.095 ±0.015	0.097 ±0.017	0.112** ±0.019	0.109 ±0.018	0.112 ±0.018
Amplitude(mV)							
P	0.257* ±0.067	0.271 ±0.229	0.181 ±0.056	0.206 ±0.074	0.193 ±0.049	0.195 ±0.051	0.184 ±0.041
R	1.486 ±0.369	1.667 ±0.375	1.782 ±0.365	1.811 ±0.325	1.766 ±0.298	1.765 ±0.330	1.786** ±0.358
T	0.266 ±0.143	0.312 ±0.137	0.416 ±0.200	0.449** ±0.190	0.437 ±0.197	0.440 ±0.190	0.429 ±0.191

(n=10 Mean±S.D.)

* p<0.05. ** p<0.01

Table 9. Changes in Interval and Amplitude of ECG Waves(Lead II) in Group II (Medetomidine/ Doxapram)

	Before administration	After administration					
		0	5	10	20	30	40
Interval(sec)							
PR	0.094 ±0.020	0.111 ±0.020	0.116 ±0.019	0.120 ±0.018	0.115 ±0.013	0.122 ±0.020	0.125** ±0.020
QRS	0.051 ±0.020	0.059 ±0.021	0.063 ±0.026	0.067 ±0.025	0.066 ±0.020	0.070 ±0.026	0.071* ±0.026
QT	0.167 ±0.040	0.200 ±0.047	0.220 ±0.052	0.228 ±0.050	0.219 ±0.039	0.236 ±0.049	0.239** ±0.050
ST	0.067 ±0.012	0.081 ±0.014	0.095 ±0.013	0.096 ±0.012	0.089 ±0.018	0.097 ±0.013	0.098** ±0.012
Amplitude(mV)							
P	0.252** ±0.054	0.207 ±0.060	0.213 ±0.053	0.206 ±0.058	0.223 ±0.077	0.214 ±0.069	0.220 ±0.066
R	1.353 ±0.469	1.577 ±0.443	1.649** ±0.438	1.664 ±0.442	1.572 ±0.455	1.620 ±0.401	1.608 ±0.394
T	0.304 ±0.162	0.342 ±0.320	0.475 ±0.268	0.509 ±0.259	0.502 ±0.267	0.556 ±0.235	0.562** ±0.245

(n=10 Mean±S.D.)

* p<0.05. ** p<0.01

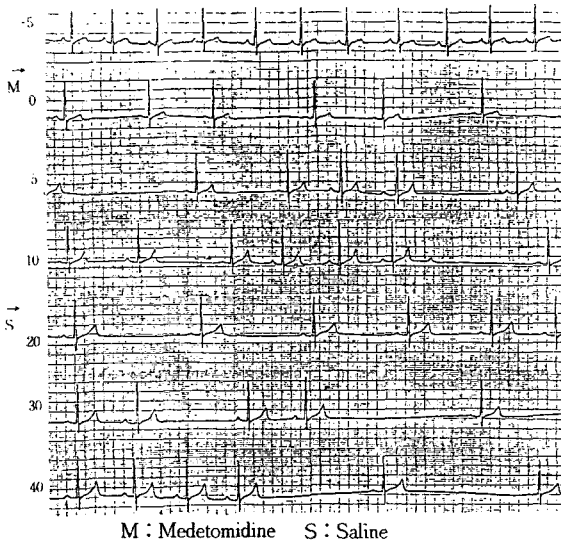


Fig. 4. Changes of ECG (Lead II) in Group I (Medetomidine).

심전도상의 변화 : Medetomidine만을 투여한 대조군(I)에 있어서 심전도(제II 유도)의 간격과 진폭은 Table 8과 Fig. 4에 나타난 바와 같다.

PR간격은 medetomidine투여전, 투여시, 투여후 5분에는 0.096 ± 0.013 및 0.099 ± 0.027 , 0.115 ± 0.016 초이었으며, QRS간격은 0.048 ± 0.015 , 0.053 ± 0.014 , 0.056 ± 0.010 초, ST간격은 0.071 ± 0.015 및 $0.088 \pm 0.095 \pm 0.015$ 초를 나타내었다.

한편 진폭에서는 P파가 약간 감소하는 경향을 나타내었고 R파는 점차적으로 증가하였으며 T파도 증가하는 경향을 나타내었다. T파의 진폭이 증가한 것은 medetomidine이 α_2 adrenoreceptor agonist로서 potassium의 혈중농도를 상승시킨 것에 기인한 것으로 사료된다.

Medetomidine 및 doxapram을 투여한 실험군(II군)에 있어서의 심전도(제II 유도)의 간격과 진폭은 Table 9 및 Fig. 5와 같다.

PR간격은 medetomidine투여전, 투여후 5분에는 0.094 ± 0.020 , 0.116 ± 0.019 , doxapram투여직후인 20분에는 0.115 ± 0.013 , 투여후 40분에는 0.125 ± 0.020 초를 나타내었으며 QRS간격은 0.051 ± 0.020 , 0.063 ± 0.026 , 0.066 ± 0.020 , 0.071 ± 0.026 초이었고 ST간격은 0.067 ± 0.012 , 0.095 ± 0.013 , 0.089 ± 0.018 , 0.098 ± 0.012 초를 나타냈다.

한편 진폭에서는 P파가 감소하다가 doxapram 투여후에는 정상수준을 나타내었으며 R파는 증가하다

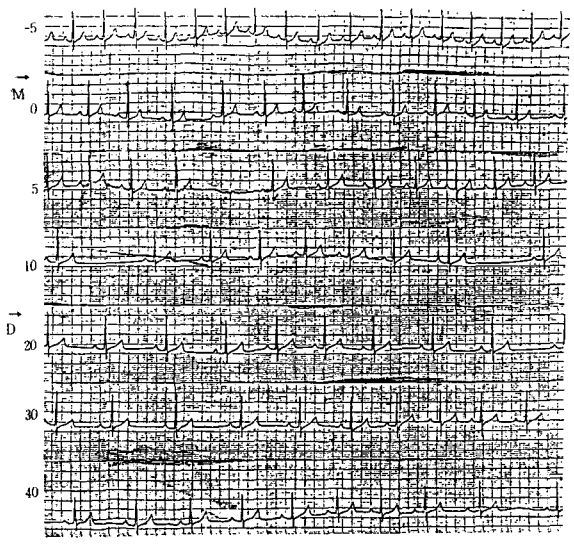


Fig. 5. Changes of ECG (Lead II) in Group II (Medetomidine/Doxapram).

가 doxapram 투여후에는 감소하는 경향을 나타내었다. T파의 진폭은 medetomidine 투여후에 증가하는 경향을 나타내었으며 doxapram 투여후에도 대조군에 비하여 증가된 진폭을 나타내었다.

Medetomidine을 투여한후에는 부정맥이 나타났으나 doxapram을 투여한후에는 부정맥이 완화되었으며 기타 심전도상의 두드러진 변화는 나타나지 않았다.

본 실험에서 medetomidine을 0.04mg/kg 으로 개에 근육주사하였을 때 양호한 진정을 유발하였다. Detomidine은 medetomidine과 유사하며 소동물보다는 말의 진정에 적합한 약제이며 쥐에서는 medetomidine의 약 10배의 용량에서 그리고 xylazine의 1/10 용량에서 용량에 따른 운동작용의 저하를 일으켰다고 한다.¹⁶⁾

Medetomidine은 α_2 -agonists로서 심박동수를 저하시킨다. 覺醒의 저하된 수준은 심박동수를 저하시키게 되며 모든 처치는 假眠을 일으키게 되므로 이들 결과들은 결정적으로 특이한 서맥작용을 논증하는 것은 아니다.¹⁵⁾ Phentolamine에 의한 medetomidine의 길항작용은 α -adrenergic action과 양립될 수 있다. 受容體 水準에서, medetomidine은 α_2/α_1 置換比가 17225로서 xylazine의 360에 비하여 특이한 α_2 -receptor 親和力을 나타낸다.

Doxapram은 非特異性 興奮劑로서 매분 심박출량

과 호흡수를 증가시키며 말초 화학수용체에 작용한다. 본 실험에서 회복시간은 doxapram에 의하여 유의성있게 단축되었다($p < 0.01$). 그리고 호흡수는 doxapram의 투여직후에 최대의 증가를 나타내었다. 또한 doxapram은 다른 호흡자극제에서처럼 초기에 경련을 유발하지 않는다. 마취되지 아니한 동물에서 경련을 유발하기 위해서는 호흡중추에 작용하는 자극 용량보다 70배를 투여해야만 한다. 痙攣原性的 용량이 치료용량의 2 및 4배인 picrotoxin 또는 pentylenetetrazol과 같은 흥분제에 비하여 doxapram의 안전역은 현저히 넓다.⁷⁾

Medetomidine의 투여후에 관찰된 不整脈은 doxapram에 의하여 완화되었다. Doxapram에 의한 medetomidine 진정작용의 역전은 임상에서 매우 유용하게 적용될 수 있다. 이것은 회복시간을 단축시키며 가끔 진정후의 입원의 필요성을 배제시킨다.

결 론

본 연구는 medetomidine처치에 대한 doxapram의 회복효과를 알아보기 위하여 수행하였다. 임상학적으로 건강하다고 인정되는 20두의 개에 medetomidine (0.04mg/kg IM)을 주사한 후 실험군으로 10두의 개에는 doxapram(2mg/kg IV)을, 대조군으로 10두의 개에는 saline(5ml IV)을 주사하였다.

평균진정발현시간, 회복시간, 심박동수, 호흡수, 체온, 혈액화학적, 심전도소견을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. medetomidine은 신속하고도 양호한 진정효과를 나타내었다.
2. 평균회복시간은 doxapram에 의해 유의성 있게 단축되었다($p < 0.01$).
3. 평균호흡수는 medetomidine에 의해 유의성 있게 감소하였으나 doxapram투여직후에는 현저히 증가되었으며 그후 점차 감소되어 정상수준을 나타내었다($p < 0.01$).
4. 평균심박동수는 medetomidine에 의해 유의성 있게 감소하였으나 doxapram투여직후 현저히 증가되었으며 그후 점차 감소되어 정상수준을 나타냄($p < 0.01$).
5. 평균 체온은 medetomidine에 의해 약간 상승하였다가 감소를 나타내었으며 doxapram투여군에서는 대조군에 비하여 약간 높은 체온을 유지하였다($p <$

0.01).

6. medetomidine투여후 부정맥이 나타났으나 doxapram투여후 부정맥이 완화되었으며 기타 심전도상의 변화는 나타나지 않았다.

참 고 문 헌

1. Beretta, C., Faustini, R. and Gallina, G.: Analeptic medication in domestic animals: Species differences observed with doxapram and combinations of it with other stimulants. *Vet. Rec.* (1973) 92: 217-221.
2. Doxyey, J.C., Roach, A.G. and Smith, C.F.C.: Studies on RX 781094: a selective, potent and specific antagonist of α_2 -adrenoceptors. *Br. J. Pharmac.* (1983) 78: 489-505.
3. Hanson, C.E. and Hsu, W.H.: Effects of α -adrenoreceptor antagonists on the mydriatic and bradycardic effects of detomidine. *Arch. Int. Pharmacodyn.* (1987) 287: 291-298.
4. Hatch, R.C.: Effects of doxapram in odgs given atropine and xylazine. *J.A.V.M.A.*, (1983) 183: 948-950.
5. Hatch, R.C. and Ruch, T.: Experiments on antagonism of ketamine anesthesia in cats given adrenergic, serotonergic and cholinergic stimulants alone and in combination. *Am. J. Vet. Res.* (1974) 35: 35-39.
6. Holenweger Dendi, J.A.: Antagonistic effect of doxapram after rompun treatment in the dog. *Vet. Med. Rev.* (1979) 2: 103-105.
7. Holenweger Dendi, J.A. and Parada, H.L.: Analeptic effect of doxapram after rompun treatment in cattle. *Vet. Med. Rev.* (1981) 1: 70-74.
8. Hsu, W.H.: Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha adrenergic blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1981) 218: 188-192.
9. Kim, M.C.: Analeptic effects of doxapram after succinylcholine treatment in dog. *Korean J. Vet. Clin. Med.* (1990) 7: 37-44.
10. Kim, M.C.: Effects of doxapram on ketamine anesthesia indogs. *Korean J. Vet. Clin. Med.* (1991) 8: 171-176.
11. Kim, M.C. and Nam, T.C.: Analeptic effect of doxapram hydrochloride after xylazine hydrochloride treatment in red deer. *Seoul Univ. J. Vet. Sci.* (1983) 8: 615-619.
12. Short, C.E., Gleed, R.D., Bristol, D., Meyer, R. and Harvey, R.: Antagonistic effects of Dopram-V on xylazine and acepromazine in dogs. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* (1982) 77: 1761-1764.
13. Sodikoff, C.: Reversal of xylazine sedation with doxap-

- ram. Mod. Vet. Prac. (1982) 63 : 567~568.
14. Soma, L.R. and Kenny, R. : Respiratory, cardiovascular, metabolic, and electroencephalographic effects of doxapram hydrochloride in the dog. Am. J. Vet. Res. (1967) 28 : 191~198.
 15. Stenberg, D., Salven, P. and Miettinen, M.V.J. : Sedative action of the α_2 -agonist medetomidine in cats. J. Vet. Pharmacol. Therap. (1987) 10 : 319~323.
 16. Virtanen, R. : Medetomidine and mpv-785. two sedative/analgesic imidazole derivatives with different species selectivity. Abstr., 3rd Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Gent. (1985) p. 39.
 17. Virtanen, R. : Antinociceptive activity and mechanism of action of detomidine. J. Vet. Pharmacol. Therap. (1986) 9 : 286~292.
 18. Virtanen, R., Ruskoaho, H. and Nyman, L. : Pharmacological evidence for the involvement of alpha-2 adrenoceptors in the sedative effect of detomidine, a novel sedative-analgesic. J. Vet. Pharmacol. Therap. (1985) 8 : 30~37.
 19. Wernette, K.M., Hubbell, J.A.E., Murr, W.W. and Sams, R.A. : Doxapram : Cardiopulmonary effects in the horse. Am. J. Vet. Res. (1986) 47 : 1360~1362.

Analeptic Effects of Doxapram on Medetomidine Sedation in Dogs

Seung-You Hong, D.V.M., M.S. and Myung-Cheol Kim, D.V.M., Ph.D.

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

Abstract

This study was carried out to evaluate the effects of doxapram after medetomidine treatment. Twenty dogs were sedated with medetomidine(0.04mg/kg IM). Ten dogs were injected doxapram(2mg/kg IV) as a experimental group and ten dogs were injected with saline(5ml IV) as a control group in twenty minutes after the injection of medetomidine.

Recovery time, heart rate, respiratory rate, body temperature, blood chemistry, electrocardiogram findings (ECG) were recorded.

The results obtained were as follows :

1. Medetomidine revealed fast and excellent sedative effect.
2. Recovery time was shortened by doxapram($p < 0.01$).
3. Respiratory rates were decreased significantly by medetomidine, but increased remarkably after the injection of doxapram and then decreased gradually and revealed normal levels($p < 0.01$).
4. Heart rates were decreased significantly by medetomidine but increased remarkably after the injection of doxapram and then decreased gradually and revealed normal levels($p < 0.01$).
5. Body temperature were increased slightly and then decreased by medetomidine and in experimental group revealed with higher levels than those of control group($p < 0.01$)
6. Arrhythmias were observed after the injection of medetomidine, but relieved after the injection of doxapram.

There was no other change on electrocardiograms.