

개에서 Halothane 마취시 전마취제로서 xylazine/fentanyl/ azaperone과 medetomidine/midazolam 및 이들 길항제와의 병용이 마취효과 및 심맥관계에 미치는 영향

양한석 · 권오경 · 우홍명 · 남치주

서울대학교 수의과대학
(1998년 11월 20일 접수)

**Anesthetic and cardiovascular effects of xylazine/fentanyl/azaperone
and medetomidine/midazolam as preanesthetics and combinations with
their antagonists in halothane-anesthetized dogs**

Han-seok Yang, Oh-kyeong Kweon, Heung-myeong Woo, Tchi-chu Nam

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

(Received Nov 20, 1998)

Abstract : This study was performed to evaluate anesthetic and cardiovascular effects of xylazine/fentanyl/azaperone and medetomidine/midazolam as preanesthetics and their combinations with antagonists in halothane-anesthetized dogs.

Eight clinically healthy dogs(4.54 ± 2.16 kg) were used at the interval of more than 14 days between experiments in turn for propionyl promazine(PP 0.3mg/kg, IM), xylazine/fentanyl/azaperone(XFA 2mg/kg, 0.0137mg/kg, 0.11mg/kg, IM), medetomidine/midazolam(MM 0.02mg/kg, 0.3mg/kg, IM), combination of XFA and their antagonists (yohimbine 0.05mg/kg, naloxon 0.0005 mg/kg, IV) and combination of MM and their antagonist(atipamezole 0.08mg/kg IM).

The sedation induction times in XFA(2.56 ± 1.01 min) and MM(5.44 ± 2.07 min) groups were significantly better than that of PP group(10.75 ± 2.38 min)($p < 0.05$). The thiopental sodium dose required for tracheal intubation in XFA(2.38 ± 3.38 mg/kg) and MM(3.91 ± 3.47 mg/kg) groups were significantly less than that of PP group(12.57 ± 2.13 mg/kg)($p < 0.05$).

All time indices expressing the recovery(pedal reflex recurrence time, extubation time, arousal time, standing time and walking time) were significantly shorter in the combination groups of XFA or MM with their antagonists than in PP, XFA and MM groups($p < 0.05$).

The suppressions of cardiovascular function of XFA and MM were more than that of PP. Heart rate and cardiac output were recovered by the antagonists of XFA and MM, but mean arterial pressure were not recovered by the antagonists.

PP induced apnea in 4 out of 8 dogs, but XFA in none and MM in one.

The present study suggested that for rapid sedation, prevention of apnea after intubation and rapid recovery after halothane cessation, combinations of xylazine/fentanyl/azaperone or medetomidine/midazolam with their antagonists are recommendable as preanesthetic method in gas anesthetised dogs with normal cardiovascular function.

Key words : dog, xylazine/fentanyl/azaperone, medetomidine/midazolam, antagonist, halothane anesthesia.

서 론

전마취제는 수술에 앞서 흥분된 동물을 진정시키고 환축을 편안하게 할 뿐만 아니라 마취수의사의 일을 수월하게 해주고 전신마취시에 발생할 수 있는 부작용을 줄일 수 있고 마취유도에 필요한 전신마취제량을 줄일 수 있는 반면에 모든 전마취제는 각각의 부작용을 갖고 있어 서맥, 심정지, 저혈압, 부정맥, 저환기 등 심폐억제의 부작용을 흔히 보인다^{1,2}.

전마취제를 항콜린제(atropine, glycopyrrolate), 진정제(butyrophenone계: azaperone, droperidol, phenothiazine계: acepromazine, propionyl promazine, benzodiazepine계: diazepam, midazolam, thiazine계: xylazine, medetomidine) 및 opioid제(morphine, meperidine, fentanyl, oxymorphone, butorphanol)로 분류하였을 때³ Azaperone은 항구토작용, 근긴장력 저하작용, 교감신경 억제작용, 전신마취의 호흡억제작용을 억제하나 단독투여시 진통작용이 없고² phenothiazine계 약물은 진정, 항구토작용, 항부정맥작용, 항히스타민 작용, 적은 심폐억제작용, 넓은 안전역으로 많이 사용되지만 말초혈관확장으로 열손실이 증가되고, 발작의 역치를 줄여 경련이 일어나기 쉬우며 마취 후까지 작용이 남아 환축의 성격을 바꾸는 단점이 있다³. Midazolam은 diazepam과는 다르게 주사부위에 자극이 거의 없고 diazepam 보다 진정효과가 3배 강하며 해리성 마취제와 병용시 근육경직을 막고 진정효과를 상승시키고^{4,5} xylazine과 medetomidine은 충분한 진정, 진통작용을 갖고 있지만 서맥, 저혈압, 부정맥, 심정지, 저환기, 구토, 복부 팽창, 성격변화, 고혈당증 등의 부작용을 유발한다⁶⁻⁹. 또한 opioid제인 fentanyl citrate는 정맥내와 근육내 투여로 작용이 빨리 발현되어 진통, 진정작용을 하지만 호흡억

제작용이 있고 소음에 대해 과반응을 유발한다^{10,11}.

Thiopental sodium은 유도마취제로서 적은 비용, 빠른 유도 및 빠른 작용과 회복으로 많이 사용되고 있지만 호흡을 심하게 억제하며 무호흡과 부정맥을 초래하고¹² halothane은 간편한 투여, 빠른 유도와 회복, 쉬운 마취깊이 조절, 산소공급용이, 적은 비용, 간단한 조작 및 적은 잔류효과로 전신마취에 많이 이용되지만 근이완작용이 불량하고 심폐억제작용이 있어 부정맥, 혈압감소, 서맥 및 환기불량을 유발하며 진통효과가 적으며 온도조절 이상으로 과체온증을 유발할 수 있다². 그러므로 위와 같은 전마취제, 유도마취제, 가스마취제의 부작용이 합해지면 심폐계의 과다억제로 환축이 위험하게 된다^{1,13}.

본 연구에서는 전마취제를 사용하여 유도마취제의 투여량을 최소화 하기 위해 또한 길항제를 가스마취 직후에 투여함으로써 가스마취 중에 심맥관계에 나쁜 영향을 미치는 진정제들의 영향을 제거하기 위하여 길항제가 있는 전마취제 병용인 xylazine/fentanyl/azaperone과 medetomidine/midazolam을 사용하여 이들의 개에 대한 마취 효과 및 심맥관계에 미치는 영향을 알아보았다.

재료 및 방법

실험동물 : 임상적으로 건강한 잠종견 8두(4.54 ± 2.16) kg를 암·수 구별없이 실험에 사용하였다. 실험견을 사용하여 각 개체마다 2주 간격으로 propionyl promazine(PP) 실험, xylazine/fentanyl/azaperone(XFA) 실험, xylazine/fentanyl/azaperone + yohimbine/naloxon(XFA + YN) 실험, medetomidine/midazolam(MM) 실험, medetomidine/midazolam + atipamezole(MM + A) 실험을 교대로 하였다. 실험전 12시간 이상 절식시켰으며 물은 자유급여하였다.

사용약제의 용량 및 투여경로 : 사용약제의 용량 및

투여경로는 전 연구자들의 추천방법을 따랐다^{11,15,16,19-24}. Propionyl promazine(콤벨렌[®], 바이엘코리아주식회사)은 0.3mg/kg으로 근육주사하였다.

Xylazine 2mg/kg, fentanyl citrate 0.0137mg/kg 및 azaperone 0.11mg/kg의 합제인 FENTAZIN-10[®](Parnell Laboratories Ltd., New Zealand)은 근육주사하였다. Xylazine의 길항제인 yohimbine 0.05mg/kg과 fentanyl의 길항제인 naloxon 0.0005mg/kg(CONTRAN-H[®], Parnell Laboratories Ltd., New Zealand)은 정맥주사하였다.

Medetomidine(DORMITOR[®], FARMOS Orion corporation, Finland)과 midazolam(Dormicum[®], FARMOS Orion corporation, Finland)은 각각 0.02mg/kg과 0.3mg/kg으로 근육주사하였다. Medetomidine의 길항제인 atipamezole(ANTISE-DAN[®], FARMOS Orion corporation, Finland)은 0.08mg/kg으로 근육주사하였다.

유도마취제인 thiopental sodium(치오닐 주, 대한약품공업주식회사)은 삽관이 가능할 때까지 정맥내에 2mg/kg씩 추가 투여하였다. 가스마취제인 halothane(일성 할로탄[®], 일성신약주식회사)은 기화기(VMS Anesthesia Machine, Matrx medical INC, USA)를 통해 2%로 투여하였고 산소 공급은 $0.01 \times \text{체중(kg)} \times \text{호흡수} = l/\text{min}$ 로 유지하였다.

마취방법: 실험견의 흥분을 최소화 하기 위해 실험실을 조용하고 어둡게 유지하였다. 심박출량 측정을 위해 실험견을 우측와 상태로 보정하였다.

실험견이 안정된 후 전마취제를 투여하였으며 10분 후에 유도마취제를 투여하였다. 삽관이 가능해지면 기관카테터를 삽입하고 산소를 공급하였으며 전마취제 투여후 16분에 가스마취제 투여를 시작하였고 XFA+YN 군과 MM+A군에서는 18분에 전마취제의 길항제를 투여하였다. 전마취제 투여후 50분에 가스마취제 투여를 중단하였다.

진정효과 평가를 위한 측정항목: 진정효과를 평가하

기 위하여 진정도입시간(전마취제 투여후 고개를 떨어뜨릴 때까지의 시간), pedal reflex time(pedal reflex에 대한 반응이 사라지는 시간과 반응이 나타나는 시간), 각 전마취제에 따른 삽관에 필요한 thiopental Na량, extubation time(가스마취 중단후 후두반사가 나타나 기관튜브를 제거한 시간), 자각시간(가스마취 중단후 자극시 동물이 흥와위를 취하는 시간), 기립시간(가스마취 중단후 자극시 기립하는 시간) 및 보행시간(가스마취 중단후 자극시 보행하는 시간)을 측정하였다.

유도마취시까지 진정도입이 안된 개체는 진정도입시간을 유도마취주입 직후인 12분으로, pedal reflex가 소실되지 않은 개체는 pedal reflex 소실시간을 13분으로 계산하였다.

심맥관계 영향평가를 위한 측정항목: 마취제들의 심맥관계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 체온, 심박수, 평균동맥혈압, 심박출량 및 호흡수를 측정하였다. 체온은 직장체온계(TC 100A, Cooper Instrument Corp., USA)로, 심박수와 호흡수는 청진기와 VET/OXTMPlus(SDI, USA)로, 평균동맥혈압은 간접혈압측정기(VET/BPTM6000, SDI, USA)로, 심박출량은 도플러 초음파(SSA-260A CE, Toshiba medical, Japan)로 측정하였다.

상기항목을 전마취제 투여 10분 전부터 70분 후까지 5분간격으로 측정하였다. 실험중에 발생한 부작용도 기록하였다.

통계처리: 전마취효과 평가에서 각 군의 효과를 비교하기 위해 심맥관계영향 평가에서 각 군의 시간경과에 따른 변화 및 같은 시간에서 군 간 차이의 유의성을 검정하기 위해 ANOVA 검정을 하였다.

결 과

Halothane 마취 개에서 전마취제로서 propionyl proma-

Table 1. Sedation effects of preanesthetics and the doses of thiopental sodium required for tracheal intubation

| Group | Sedation induction time(mins) | Pedal reflex disappearing time(mins) | Thiopental sodium dose(mg/kg) |
|-------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| PP | 10.75±2.38 ^a (3/8)* | 13.00(0/8) | 12.57±2.13 ^a |
| XFA | 2.56±1.01 ^b (8/8) | 10.00±3.18(5/8) | 2.38±3.38 ^b |
| MM | 5.44±2.07 ^b (8/8) | 11.63±2.39(2/8) | 3.91±3.47 ^b |

Data are expressed as mean±standard deviation, n=8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam. Values with unlike superscripts in the same column are significantly(p < 0.05) different.

*Numbers of dogs in which sedation was induced or pedal reflex was disappeared/total number.

zine(PP), xylazine/fentanyl/azaperone(XFA), XFA+yohimbine/naloxone(XFA+YN), medetomidine/midazolam(MM) 및 MM+atipamezole(MM+A)의 마취효과와 심박관계에 미치는 영향은 다음과 같다.

전마취제의 진정효과 : 진정도입은 XFA군(2.56 ± 1.01 분)과 MM군(5.44 ± 2.07 분)이 PP군(10.75 ± 2.38 분)보다 유의적으로 빨랐다($p < 0.05$, Table 1). 삼관에 필요한 thiopental Na량은 XFA군(2.38 ± 3.38 mg/kg)과 MM군(3.91 ± 3.47

Table 2. Recovery index times in relation to preanesthetics and the use of their antagonists(mins)

| Group | Pedal reflex recurrence time | Extubation time | Arousal time | Standing time | Walking time |
|--------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| PP | 30.71 ± 16.68^a | 34.86 ± 17.60^a | 46.14 ± 17.19^a | 50.71 ± 18.06^a | 51.29 ± 17.83^a |
| XFA | 16.86 ± 5.34^a | 19.00 ± 4.76^a | 22.14 ± 4.22^b | 23.86 ± 4.18^b | 24.00 ± 4.08^b |
| XFA+YN | 8.89 ± 4.59^b | 12.00 ± 6.36^b | 13.89 ± 7.10^b | 15.33 ± 7.55^b | 16.11 ± 6.70^b |
| MM | 20.17 ± 4.58^a | 25.67 ± 5.39^b | 29.00 ± 5.62^a | 30.00 ± 5.40^a | 30.50 ± 5.24^a |
| MM+A | 8.50 ± 4.54^b | 11.50 ± 6.39^b | 15.63 ± 8.90^b | 17.88 ± 8.41^b | 18.63 ± 8.33^b |

Data are expressed as mean \pm standard deviation, n = 8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam, XFA+YN = xylazine/fentanyl/azaperone+yohimbine/naloxon, MM+A = medetomidine/midazolam+atipamezole. Values with unlik superscripts in the same column are significantly($p < 0.05$) different.

Table 3. Changes in body temperature in relation to preanesthetics and the use of their antagonists

| Time(min) | PP | XFA | MM | XFA+YN | MM+A |
|-----------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| -10 | 38.30 ± 0.72 | 38.76 ± 0.91 | 38.78 ± 0.55 | 38.99 ± 0.78 | 38.67 ± 0.67 |
| -5 | 38.30 ± 0.73 | 38.74 ± 0.96 | 38.72 ± 0.58 | 38.88 ± 0.82 | 38.53 ± 0.70 |
| 0 | 38.29 ± 0.67 | 38.70 ± 0.93 | 38.68 ± 0.65 | 38.85 ± 0.86 | 38.47 ± 0.76 |
| 5 | 38.14 ± 0.73 | 38.61 ± 0.97 | 38.67 ± 0.57 | 38.84 ± 0.82 | 38.43 ± 0.82 |
| 10 | 37.94 ± 0.78 | 38.51 ± 1.01 | 38.62 ± 0.52 | 38.81 ± 0.82 | 38.39 ± 0.93 |
| 15 | 37.53 ± 0.80 | 38.27 ± 1.08 | 38.45 ± 0.58 | 38.64 ± 0.86 | 38.09 ± 1.02 |
| 20 | 37.14 ± 0.97 | 38.03 ± 1.04 | 38.28 ± 0.59 | 38.38 ± 0.87 | 37.87 ± 1.09 |
| 25 | 37.03 ± 1.02 | 37.86 ± 1.05 | 38.10 ± 0.59 | 38.06 ± 0.92 | 37.51 ± 1.10 |
| 30 | 36.81 ± 1.02 | 37.70 ± 1.07 | 37.95 ± 0.64 | 37.85 ± 0.93 | 37.26 ± 1.02 |
| 35 | 36.71 ± 1.07 | 37.44 ± 1.02 | 37.72 ± 0.68 | 37.54 ± 0.93 | 37.01 ± 1.03 |
| 40 | 36.60 ± 1.04 | 37.27 ± 0.96 | 37.52 ± 0.69 | 37.33 ± 1.03 | 36.81 ± 1.07 |
| 45 | 36.51 ± 1.03 | 37.09 ± 1.03 | 37.35 ± 0.73 | 37.09 ± 1.05 | 36.60 ± 1.11 |
| 50 | 36.31 ± 1.05 | 36.90 ± 0.97 | 37.20 ± 0.76 | $36.93 \pm 1.10^*$ | $36.47 \pm 1.14^*$ |
| 55 | 36.23 ± 1.05 | 36.64 ± 0.87 | 37.02 ± 0.77 | $36.68 \pm 1.17^*$ | $36.33 \pm 1.14^*$ |
| 60 | $36.07 \pm 1.09^*$ | $36.46 \pm 0.85^*$ | 36.85 ± 0.73 | $36.59 \pm 1.19^*$ | $36.23 \pm 1.16^*$ |
| 65 | $35.99 \pm 1.11^*$ | $36.30 \pm 0.81^*$ | 36.68 ± 0.81 | $36.48 \pm 1.24^*$ | $36.10 \pm 1.15^*$ |
| 70 | $35.89 \pm 1.14^*$ | $36.24 \pm 0.75^*$ | 36.63 ± 0.88 | $36.43 \pm 1.14^*$ | $36.01 \pm 1.13^*$ |

Data are expressed as mean \pm standard deviation($^{\circ}$ C), n = 8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam, XFA+YN = xylazine/fentanyl/azaperone+yohimbine/naloxon, MM+A = medetomidine/midazolam+atipamezole.

0 min is the time of injection of preanesthetics and antagonists was administered 18 min after the injection of preanesthetics.

*The values are significantly($p < 0.05$) different from base-line(-10 min and -5 min) in each group.

mg/kg)이 PP군(12.57±2.13mg/kg) 보다 유의적으로 적었으며(p < 0.05) XFA군과 MM군 사이에는 차이가 없었다. PP군에서는 모든 실험견의 pedal reflex가 소실되지 않았다.

마취회복시간 : Halothane 마취중단후 pedal reflex recurrence time과 extubation time은 PP군, XFA군 및 MM군 사이에는 유의적인 차이가 없었으나 이들 세 군보다 XFA+YN군 및 MM+A군이 유의적으로 빨랐다(p < 0.05, Table 2).

자각시간, 기립시간 및 보행시간은 PP군과 MM군이 XFA군, XFA+YN군 및 MM+A군보다 유의적으로 지연되었다. XFA군과 XFA+YN군 및 MM+A군 사이에 유의적인 차이는 없었으나 XFA군이 다른 두 군보다 더 지연되는 경향이 있었다.

체온 : 체온은 모든 실험군에서 전마취 투여 후부터 감소하기 시작하여 측정 종료시까지 지속적으로 감소되

었다(Table 3). 그러나 군간의 체온차이는 인정되지 않았다.

심박수 : 심박수는 PP군에서 전마취 투여 후부터 약간 증가 혹은 변화가 없었으나 XFA군과 MM군에서는 전마취제 투여 5분 후에 각각 120.7±18.5회/분에서 66.3±17.8회/분으로 124.3±21.6회/분에서 57.0±9.4회/분으로 유의적으로 감소하였으며(p < 0.05, Table 4) 그후 가스마취 종료시까지 마취전의 수준으로 회복되지 못하였다. 그러나 XFA와 MM의 길항제 투여(XFA+YN군, MM+A군)에 의해 심박수가 각각 87.3±20.8회/분, 90.4±16.0회/분으로 증가되었다.

평균동맥혈압 : 평균동맥혈압은 PP군과 XFA군에서는 전마취제 투여직후부터 감소하기 시작하여 마취종료시에는 각각 99.43±15.65mmHg에서 49.86±15.65mmHg까지 104.00±29.22mmHg에서 49.86±15.71mmHg까지 감소하였다(Table 5). MM군에서는 진정제 투여후 증가하

Table 4. Changes in heart rate in relation to preanesthetics and the use of their antagonists

| Time(min) | PP | XFA | MM | XFA+YN | MM+A |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| -10 | 113.3±30.1 | 120.7±18.5 | 124.3±21.6 | 122.3±18.2 | 107.7±22.5 |
| -5 | 111.0±28.1 | 124.4±21.3 | 118.3±24.0 | 119.1±17.1 | 107.1±23.1 |
| 0 | 124.0±41.3 | 98.9±20.1 | 88.5±30.5 | 89.4±9.8 | 88.0±23.2 |
| 5 | 121.0±26.4 | 66.3±17.8* | 57.0±9.4* | 68.6±11.3* | 60.6±24.6* |
| 10 | 116.9±26.1 | 60.1±15.7* | 57.8±15.5* | 65.4±15.9* | 54.1±10.3* |
| 15 | 139.7±34.7 | 59.7±20.8* | 64.5±22.4* | 62.8±16.2* | 60.4±15.7* |
| 20 | 147.9±29.1 | 64.4±19.7* | 67.0±19.3 | 87.3±20.8 | 90.4±16.0 |
| 25 | 141.4±26.3 | 73.1±22.2 | 69.0±21.5 | 91.3±20.9 | 105.3±21.6 |
| 30 | 128.7±31.2 | 76.3±23.4 | 76.2±28.2 | 87.9±17.7 | 105.0±24.6 |
| 35 | 128.7±33.0 | 74.3±23.6 | 80.0±32.2 | 92.0±21.3 | 100.4±20.6 |
| 40 | 122.6±33.7 | 75.3±20.5 | 78.0±29.3 | 96.3±26.2 | 101.0±16.1 |
| 45 | 118.3±37.4 | 72.1±20.9 | 78.8±26.0 | 92.5±19.8 | 104.3±18.4 |
| 50 | 116.6±29.6 | 69.4±17.9 | 75.0±20.2 | 97.6±27.9 | 100.7±18.5 |
| 55 | 118.6±31.5 | 67.3±13.5 | 69.2±27.5 | 102.1±29.3 | 98.1±14.9 |
| 60 | 121.1±28.5 | 59.6±13.6* | 57.0±16.8* | 102.9±31.2 | 99.1±15.6 |
| 65 | 121.9±36.2 | 59.7±5.1* | 54.8±23.1* | 103.8±23.9 | 100.3±12.9 |
| 70 | 126.7±35.6 | 66.0±10.1* | 45.0±8.3* | 105.3±24.6 | 99.7±14.4 |

Data are expressed as mean±standard deviation, n=8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam, XFA+YN = xylazine/fentanyl/azaperone + yohimbine/naloxon, MM+A = medetomidine/midazolam + atipamezole.

0 min is the time of injection of preanesthetics and antagonists was administered 18 min after the injection of preanesthetics.

*The values are significantly(p < 0.05) different from base-line(-10 min and -5 min) in each group.

Table 5. Changes in mean arterial pressure in relation to preanesthetics and the use of their antagonists

| Time(min) | PP | XFA | MM | XFA+YN | MM+A |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| -10 | 99.43±15.65 | 104.00±29.22 | 98.33±21.44 | 94.50±13.99 | 98.43±19.87 |
| -5 | 99.00±16.86 | 100.86±22.51 | 102.00±16.53 | 98.13±13.59 | 97.86±20.86 |
| 0 | 99.86±14.87 | 95.57±29.72 | 102.67±17.60 | 92.25±20.74 | 120.00±12.33 |
| 5 | 81.00±13.38 | 80.00±21.03 | 109.33±20.58 | 77.75±18.77 | 114.71±13.65 |
| 10 | 75.71±13.31 | 73.14±18.80 | 116.00±19.53 | 71.63±14.47 | 107.00±18.61 |
| 15 | 93.43±25.61 | 71.57±21.72 | 117.33±33.96 | 61.88±20.17 | 110.14±20.71 |
| 20 | 75.43±22.37 | 66.57±17.35 | 97.67±32.71 | 50.88±8.95 | 95.71±20.17 |
| 25 | 61.57±19.47 | 58.86±16.03 | 94.00±25.86 | 46.25±11.37* | 78.29±14.96 |
| 30 | 57.57±19.95 | 57.29±15.56* | 82.67±26.04 | 47.00±12.01* | 74.86±18.38 |
| 35 | 51.57±13.69* | 55.29±15.78* | 66.00±29.21 | 46.50±18.76* | 70.29±16.12 |
| 40 | 50.71±14.90* | 50.57±13.81* | 59.33±31.24 | 45.00±16.22* | 67.43±19.70 |
| 45 | 50.86±16.96* | 50.14±11.35* | 55.67±33.44 | 47.13±20.50* | 65.29±21.38 |
| 50 | 49.86±15.65* | 49.86±15.71* | 54.33±29.15 | 48.25±22.86* | 65.14±18.40 |
| 55 | 55.29±17.28 | 52.00±12.45 | 55.67±24.84 | 63.25±20.25 | 72.57±20.78 |
| 60 | 58.00±16.65 | 61.86±12.71 | 64.67±24.23 | 80.00±22.92 | 94.00±16.05 |
| 65 | 64.57±19.09 | 65.00±12.33 | 79.00±14.40 | 91.00±19.57 | 98.86±19.25 |
| 70 | 66.71±17.83 | 69.57±17.97 | 81.50±12.78 | 93.75±19.10 | 107.57±14.67 |

Data are expressed as mean±standard deviation, n = 8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam, XFA+YN = xylazine/fentanyl/azaperone + yohimbine/naloxon, MM+A = medetomidine/midazolam + atipamezole.

0 min is the time of injection of preanesthetics and antagonists was administered 18 min after the injection of preanesthetics.

*The values are significantly(p < 0.05) different from base-line(-10 min and -5 min) in each group.

Table 6. Changes in cardiac output in relation to preanesthetics and the use of their antagonists

| Time(min) | PP | XFA | MM | XFA+YN | MM+A |
|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| -10 | 1.57±0.50 | 1.98±0.29 | 1.90±0.16 | 1.54±0.38 | 1.71±0.36 |
| -5 | 1.47±0.44 | 1.87±0.10 | 1.73±0.28 | 1.47±0.41 | 1.58±0.42 |
| 0 | 1.49±0.51 | 1.50±0.30 | 1.51±0.34 | 1.37±0.30 | 1.48±0.52 |
| 5 | 1.30±0.39 | 0.96±0.48* | 0.88±0.15* | 0.78±0.20* | 1.03±0.42 |
| 10 | 1.24±0.36 | 0.80±0.09* | 0.83±0.13* | 0.75±0.25* | 0.85±0.44* |
| 15 | 1.21±0.39 | 0.60±0.17* | 0.74±0.19* | 0.86±0.33* | 1.18±0.49* |
| 20 | 1.48±0.55 | 0.85±0.15* | 0.88±0.03* | 1.01±0.38 | 1.25±0.25 |
| 25 | 1.41±0.42 | 0.81±0.09* | 0.92±0.09* | 0.95±0.46 | 1.20±0.37 |
| 30 | 1.32±0.34 | 0.93±0.17* | 0.95±0.07* | 0.88±0.40 | 1.21±0.30 |
| 35 | 1.23±0.31 | 0.81±0.18* | 1.01±0.13* | 0.91±0.31 | 1.14±0.42 |
| 40 | 1.15±0.41 | 0.86±0.22* | 0.87±0.04* | 0.88±0.33 | 1.16±0.33 |
| 45 | 1.10±0.28 | 0.85±0.36* | 0.91±0.03* | 0.86±0.28 | 1.12±0.32 |
| 50 | 1.06±0.36 | 0.63±0.19* | 0.87±0.06* | 0.82±0.33 | 1.17±0.46 |
| 55 | 1.12±0.27 | 0.75±0.15* | 0.82±0.06* | 0.93±0.29 | 1.07±0.35 |
| 60 | 1.20±0.39 | 0.70±0.15* | 0.97±0.15* | 1.19±0.47 | 1.22±0.39 |
| 65 | 1.18±0.26 | 0.75±0.23* | 0.90±0.17* | 1.22±0.45 | 1.24±0.27 |
| 70 | 1.25±0.45 | 0.88±0.13* | 0.89±0.15* | 1.39±0.51 | 1.28±0.25 |

Data are expressed as mean±standard deviation, n = 8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam, XFA+YN = xylazine/fentanyl/azaperone + yohimbine/naloxon, MM+A = medetomidine/midazolam + atipamezole.

0 min is the time of injection of preanesthetics and antagonists was administered 18 min after the injection of preanesthetics.

*The values are significantly(p < 0.05) different from base-line(-10 min and -5 min) in each group.

Table 7. Changes in respiratory rate in relation to preanesthetics and the use of their antagonists

| Time(min) | PP | XFA | MM | XFA+YN | MM+A |
|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| -10 | 19.29±5.50 | 22.29±4.54 | 30.50±19.11 | 24.13±7.97 | 24.43±13.99 |
| -5 | 21.43±10.6 | 22.57±4.16 | 34.00±23.21 | 23.00±7.52 | 23.00±12.56 |
| 0 | 20.00±13.1 | 15.57±5.22 | 30.33±21.36 | 19.50±7.41 | 22.86±15.79 |
| 5 | 19.00±9.11 | 14.43±4.20 | 18.33±4.93 | 14.88±3.14 | 18.29±7.23 |
| 10 | 19.29±7.97 | 15.00±4.83 | 15.00±5.25 | 12.63±2.45 | 18.14±5.11 |
| 15 | 4.86±2.91* | 12.00±5.39 | 12.00±4.52 | 10.75±4.80 | 13.00±8.93 |
| 20 | 13.86±4.74 | 11.00±4.16 | 14.50±3.73 | 13.88±7.77 | 15.86±5.64 |
| 25 | 16.86±6.28 | 21.00±17.58 | 16.50±5.43 | 21.88±10.23 | 20.57±6.29 |
| 30 | 17.00±5.80 | 21.86±17.70 | 14.50±6.35 | 20.75±8.36 | 21.43±8.92 |
| 35 | 13.29±3.55 | 22.00±17.52 | 16.00±6.63 | 22.50±7.60 | 20.71±6.75 |
| 40 | 14.29±3.55 | 14.71±3.59 | 15.83±6.43 | 21.88±8.76 | 19.57±8.52 |
| 45 | 15.14±4.18 | 15.71±5.53 | 16.83±6.65 | 19.13±4.05 | 20.57±8.56 |
| 50 | 14.86±6.62 | 17.71±9.30 | 16.50±6.25 | 17.75±5.09 | 22.00±8.00 |
| 55 | 15.29±4.54 | 20.29±9.03 | 16.00±5.33 | 20.75±6.07 | 22.57±6.27 |
| 60 | 19.86±9.25 | 18.71±12.94 | 16.33±4.13 | 20.13±5.72 | 23.14±8.40 |
| 65 | 20.29±7.04 | 15.43±10.06 | 15.40±2.30 | 22.38±8.00 | 22.14±5.55 |
| 70 | 18.43±4.16 | 18.00±12.75 | 10.50±2.65 | 21.75±8.51 | 25.71±10.23 |

Data are expressed as mean±standard deviation, n = 8. PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam, XFA+YN = xylazine/fentanyl/azaperone + yohimbine/naloxon, MM+A = medetomidine/midazolam + atipamezole.

0 min is the time of injection of preanesthetics and antagonist was administered 18 min after the injection of preanesthetics.

*The values are significantly(p < 0.05) different from base-line(-10 min and -5 min) in each group.

는 경향을 보이다가 유도마취제 투여후부터 감소하기 시작하여 마취종료시에는 98.33±21.44mmHg에서 54.33±29.15mmHg까지 감소하였다. XFA군과 MM군의 길항제에 의한 혈압상승효과는 나타나지 않았다(XFA+YN군, MM+A군).

심박출량 : 심박출량은 PP군에서는 전마취제 투여 5분후에 1.57±0.50 l/분에서 1.30±0.39 l/분으로 서서히 감소하였고 XFA군과 MM군에서는 전마취제 투여 5분후에 각각 1.98±0.29 l/분에서 0.96±0.48 l/분으로 1.90±0.16 l/분에서 0.88±0.15 l/분으로 급격히 감소하였으나 XFA와 MM의 길항제 투여(XFA+YN군, MM+A군)후 각각 1.01±0.38 l/분, 1.25±0.25 l/분으로 증가하였다(Table 6).

호흡수 : 호흡수는 PP군에서는 전마취제 투여후 변화가 없다가 유도마취제 투여후 4.86±2.91회/분으로 급격히 감소되었다(p < 0.05, Table 7). 그후 다시 증가되었으나 가스마취 종료시까지 전마취제 투여전의 수준으로는 회복되지 않았다. XFA군과 MM군에서는 전마취제 투여

10분후에 각각 15.00±4.83회/분과 15.00±5.25회/분으로 감소하였지만 XFA와 MM의 길항제 투여(XFA+YN군, MM+A군) 7분후 각각 21.88±10.23회/분, 20.57±6.29회/분으로 증가하였다.

부작용 : PP군에서 구토는 발생하지 않았지만 오심이 2두에서 발생되었고 유도마취제 투여후 무호흡이 4두에서 발생하였다(Table 8). XFA군과 MM군에서 오심과 구토의 발생이 있었으며 MM군에서는 무호흡의 발생이 1두 있었다.

Table 8. Side effects in relation to preanesthetics and the use of their antagonists

| Group | Nausea | Vomiting | Apnea |
|-------|--------|----------|-------|
| PP | 2/8 | 0/8 | 4/8 |
| XFA | 3/8 | 1/8 | 0/8 |
| MM | 3/8 | 2/8 | 1/8 |

PP = propionyl promazine, XFA = xylazine/fentanyl/azaperone, MM = medetomidine/midazolam.

고 찰

Bergstrom¹⁴과 Wilson *et al*²⁵은 propionyl promazine(PP)보다 xylazine/fentanyl/azaperone(XFA)와 medetomidine/midazolam(MM)의 진정작용과 전신마취제 감량효과가 우수하다고 하였다. 본 실험에서도 진정도입은 XFA군(2.56±1.01분)과 MM군(5.44±2.07분)이 PP군(10.75±2.38분)보다 유의적으로 짧았고($p < 0.05$) 삽관에 필요한 thiopental Na 량은 XFA군(2.38±3.38 mg/kg)과 MM군(3.91±3.47mg/kg)이 PP군(12.57±2.13mg/kg)보다 유의적으로 적었으며($p < 0.05$) XFA군과 MM군 사이에는 차이가 없었다. PP군에서는 모든 실험견의 pedal reflex가 소실되지 않았다.

Thurmon *et al*¹은 propionyl promazine이 phenothiazine계 진정제로서 중추와 말초의 신경전달물질을 차단하여 진정을 유발한다고 하였다. Plumb²는 propionyl promazine이 중추신경계의 절후 dopamine receptor를 차단하여 체온, 기초대사율, 구토, vasomotor tone 및 alertness를 조절하는 항상활성제를 억제한다고 하였다.

Hsu와 Hummel²⁶은 xylazine의 진정, 진통이 α_2 -adrenoceptor 자극을 통한 중추신경계 억제에 기인한다고 하였고 Kania²⁰는 fentanyl과 azaperone의 진정, 진통이 dopaminergic CNS 구조의 presynaptic stimulation에 의해 일어난다고 하였다.

Arndt *et al*¹⁰과 Pippi와 Lumb²⁷는 xylazine/fentanyl 병용이 각각의 단독투여 보다 좋은 내장(visceral) 진통을 나타낸다고 하였다. Doze *et al*²⁸, Maze와 Tranquilli²⁹ 그리고 Vainio⁴⁵는 medetomidine이 새로 개발된 선택성이 높은 강력한 α_2 -adrenoceptor agonist로 중추신경계의 α_2 -adrenoceptor를 자극하여 다른 진정제 보다 강력한 진정작용과 근이완, 진통작용을 유도한다고 하였다. England와 Clarke³⁰는 medetomidine을 midazolam과 같은 다른 진정제와 병용하면 medetomidine 단독투여 보다 훨씬 강력한 진정을 유발한다고 하였다. Jones *et al*⁴과 Reves *et al*³¹은 midazolam이 수용성 benzodiazepine계 단기간 진정제로 γ -aminobutyric acid(GABA)에 의해 생긴 chloride ion channel의 수를 증가시켜 과분극을 장기간 유지시켜서 신경전달을 억제하고 다른 benzodiazepine계 약물과 같이 심폐억제가 작다고 하였다. Hall *et al*³²과 Tranquilli *et al*³³은 midazolam이 단독투여시에는 진정을 거의 유도하지 못

하지만 다른 마취제나 진정제의 효과를 증강시킨다고 하였다. Salonen *et al*³⁶ 그리고 Segal *et al*³⁷은 medetomidine과 midazolam의 병용이 강한 상승작용을 발휘하며 medetomidine을 반으로 줄어도 강력한 진정을 유발하고 심폐억제 효과가 매우 적다고 하였다. Bergstrom¹⁴, Mones와 Fargetton³⁶ 그리고 Raiha *et al*⁹은 medetomidine과 midazolam의 병용이 전마취제로서 마취상태를 향상시키고 마취제의 량과 부작용을 줄인다고 하였다.

회복을 나타내는 모든 시간(pedal reflex recurrence time, extubation time, 자각시간, 기립시간 및 보행시간)은 PP군, XFA군 및 MM군 사이에는 차이가 없었으나 XFA와 MM의 길항제 사용(XFA+YN군과 MM+A군)에 의해 유의적으로 빨라졌다($p < 0.05$). Hatch *et al*¹⁵과 Hayashi *et al*³⁷은 xylazine/fentanyl/azaperone 병용전마취와 medetomidine/midazolam 병용전마취가 유도마취제의 용량을 감소시켜 유도마취제의 잔량효과를 막으며 전마취제의 길항제가 전마취제의 진정효과를 길항한다고 하였다. Hatch *et al*¹⁵은 yohimbine이 α_2 -agonist에 의해 유발된 진정, 진통, 심폐억제를 길항한다고 하였고 Hikasa *et al*³⁸은 yohimbine이 cholinergic, dopaminergic, histaminergic, serotonergic, opioid-receptor antagonist로 xylazine의 효과를 길항한다고 하였다. Booth *et al*¹⁶은 naloxone이 opioid receptor(μ receptor) antagonist로 fentanyl의 효과를 길항한다고 하였다. Vaha-Vahe¹⁷, Vanio³⁹ 그리고 Vanio와 Vaha-Vahe⁴⁰는 medetomidine이 atipamezole로 효과적이며 부드럽고 빠르게 길항된다고 하였다. Clark와 England⁴¹는 atipamezole이 선택성 높은 α_2 -adrenoreceptor antagonist로 medetomidine이 다른 약제와 병용되어도 medetomidine의 효과를 길항한다고 하였다. Hayashi *et al*^{23,37}은 MM 병용시 atipamezole과 flumazenil 병용길항이 atipamezole 단독길항 보다 우수하지 않다고 하였다.

체온은 모든 실험군에서 시간경과에 따라 감소하였다. 이것은 실험에 사용한 마취제가 체온조절중추를 억제하였기 때문이다. Thurmon *et al*¹은 모든 마취제가 중추신경계의 체온조절중추를 억제한다고 하였다.

본 실험에서 심박수와 심박출량은 PP군보다 XFA군과 MM군에서 억제가 심하였다. PP군에서 심박수와 심박출량이 억제되지 않은 것은 PP 투여시 초기에는 서맥을 나타내다가 혈압감소에 대한 보상작용으로 심박수와 심박출량이 증가되기 때문이다². XFA군과 MM군에서 심박수와 심박출량의 억제가 큰 것은 α_2 -adrenoreceptor agon-

ist인 xylazine과 medetomidine이 직접적인 심장억제, 미주신경매개성 서맥작용으로 투여량에 비례하여 심박수와 심박출량을 감소시키기 때문이다^{14,42-45}. 그러나 XFA와 MM의 길항제 투여(XFA+YN군, MM+A군)에 의해 마취제에 의해 억제된 심박수와 심박출량은 어느 정도 회복되었다. 이것은 전마취제의 길항제가 전마취제의 진정작용만 길항하는 것이 아니라 전마취제의 모든 작용을 길항하기 때문이다^{15,37}.

본 실험에서 평균동맥혈압은 MM군 보다 PP군과 XFA군에서 억제가 심하였다. PP군에서 평균동맥혈압이 감소한 것은 PP가 시상하부나 뇌간에 의해 증대되는 vasomotor reflex를 억제해 동맥혈압을 감소시키기 때문이다¹²¹. XFA군에서 평균동맥혈압이 감소한 것은 동맥혈압을 약간 감소시키는 azaperone과 xylazine의 서맥, 부정맥작용 때문이다^{21,46-48}. MM군에서 평균동맥혈압억제가 덜 한 것은 midazolam이 심폐영향이 거의 없고, 진정에 필요한 medetomidine의 양을 줄이므로 medetomidine 단독시의 부작용(고혈당증, 혈압변화, 혈관수축 및 폐억제)을 감소시키기 때문이다^{31,49,50}.

본 실험에서 호흡억제는 유도마취제 투여시 XFA군과 MM군 보다 PP군에서 더 심하였다. 이것은 XFA와 MM의 마취제 용량감소효과로 thiopental Na을 적게 사용하게 하기 때문이다¹⁴. PP군에서 thiopental Na 투여후 무호흡이 나타났다. 유도마취제인 thiopental Na은 barbiturates계 초단시간 마취제로서 적은 비용, 빠른 유도 및 작용과 회복으로 많이 사용되지만 말초혈관저항이 커지고 심박수와 혈압을 증가시키며 심폐억제효과가 커서 무호흡, 부정맥을 유발하고 반복사용시 축적되어 과작용을 나타낸다¹². Xylazine/fentanyl/azaperone에서 xylazine과 fentanyl은 호흡을 억제하나 azaperone의 영향(호흡억제효과 억제)으로 xylazine 단독투여보다 호흡억제효과가 적고²¹ MM 병용은 호흡을 규칙적으로 그리고 호흡수를 높게 유지하며 연하반사를 억제하고 짧은 유도시간과 회복시간을 가지며 twitching이 없다³⁷.

본 실험에서 부작용으로서 오심, 구토, 무호흡이 발생하였다. XFA군에서 오심이 3두, 구토가 1두에서 발생한 것은 xylazine의 구토유발작용 때문이다. Xylazine은 중추 α_2 -adrenoceptor 자극을 통해 구토를 유발한다³⁸. Fentanyl citrate는 morphine과 다르게 구토를 유발하지 않는다. Xylazine/fentanyl/azaperone 병용시에는 구토가 xylazine 단독 보다 덜 유발되는데 이것은 azaperone의 항구토작용

때문이다²¹. MM군에서 부작용으로 오심, 구토, 무호흡이 발생하였는데 이것은 α_2 -adrenoceptor가 benzodiazepine receptor 보다 신체에 널리 분포되어 있어 α_2 -agonist의 병발자극으로 부작용을 유발하기 때문이다⁴³.

이상의 결과를 종합하여 보면 propionyl promazine 보다 xylazine/fentanyl/azaperone과 medetomidine/midazolam이 진정을 빨리 유도하였고 병용전마취제의 길항제를 사용하여 회복을 촉진시켰다. 또한 propionyl promazine 보다 xylazine/fentanyl/azaperone과 medetomidine/midazolam이 심맥관계 억제작용이 크지만 가스마취 도입후 이들 병용전마취제의 길항제로 병용전마취제의 심맥관계 억제를 어느 정도 회복시킬 수 있었다. 반면에 propionyl promazine은 유도마취제의 용량을 감소시키지 못하여 유도마취제의 부작용인 무호흡을 막지 못하였지만 xylazine/fentanyl/azaperone과 medetomidine/midazolam은 우수한 진정작용으로 유도마취제의 용량을 감소시켜 무호흡을 방지하였다. 따라서 심맥관계가 정상인 개에서 xylazine/fentanyl/azaperone이나 medetomidine/midazolam으로 병용전마취하고 가스마취제 도입후 전마취제의 길항제로 전마취제의 심맥관계 억제작용을 길항시키는 전마취 protocol은 빠른 진정, 삽관후 무호흡 방지 및 빠른 회복을 위해 추천할만한 전마취 방법이라고 사료된다.

결론

개의 halothane 마취시 전마취제로서 xylazine/fentanyl/azaperone(XFA)과 medetomidine/midazolam(MM) 및 이들의 길항제와의 병용이 마취효과 및 심맥관계에 미치는 영향은 다음과 같다.

진정도입은 XFA군(2.56 ± 1.01 분)과 MM군(5.44 ± 2.07 분)이 PP군(10.75 ± 2.38 분) 보다 유의적으로 빨랐다($p < 0.05$). 삽관에 필요한 thiopental Na 량은 XFA군(2.38 ± 3.38 mg/kg)과 MM군(3.91 ± 3.47 mg/kg)이 PP군(12.57 ± 2.13 mg/kg) 보다 유의적으로 적었으며($p < 0.05$) XFA군과 MM군 사이에는 유의적인 차이가 없었다. PP군에서는 모든 실험견의 pedal reflex가 소실되지 않았다.

Halothane 마취중단후 pedal reflex recurrence time과 extubation time은 PP군, XFA군 및 MM군 사이에는 유의적인 차이가 없었으나 이들 세 군보다 XFA+YN군 및 MM+A군이 유의적으로 빨랐다($p < 0.05$). 기립시간 및 보행시간은 PP군과 MM군이 XFA군, XFA+YN군 및

MM+A군 보다 유의적으로 지연되었다. XFA군과 XFA+YN군 및 MM+A군 사이에 유의적인 차이는 없었으나 XFA군이 다른 두 군보다 더 지연되는 경향이 있었다.

체온은 모든 실험군에서 전마취 투여후부터 감소하기 시작하여 측정종료 이후까지 지속감소되었다(Table 3). 그러나 군간의 체온차이는 인정되지 않았다.

심박수는 PP군에서는 전마취 투여후부터 약간 증가 혹은 변화가 없었으나 XFA군과 MM군에서는 전마취제 투여 5분후에 각각 120.7 ± 18.5 회/분에서 66.3 ± 17.8 회/분으로 124.3 ± 21.6 회/분에서 57.0 ± 9.4 회/분으로 유의적으로 감소하였으며($p < 0.05$) 그후 가스마취 종료시까지 감소가 유지되었다. 그러나 XFA와 MM의 길항제 투여에 의해 심박수가 각각 87.3 ± 20.8 회/분, 90.4 ± 16.0 회/분으로 증가되었다.

평균동맥혈압은 PP군과 XFA군에서는 전마취제 투여 직후부터 감소하기 시작하였으나 MM군에서는 유도마취제 투여후부터 감소하기 시작하였다. 모든 군에서 가스마취 종료시까지 감소가 지속되었다. 길항제의 효과는 나타나지 않았다.

심박출량은 PP군에서는 전마취제 투여 5분후에 1.57 ± 0.50 l/분에서 1.30 ± 0.39 l/분으로 서서히 감소하였고 XFA군과 MM군에서는 전마취제 투여 5분후에 각각 1.98 ± 0.29 l/분에서 0.96 ± 0.48 l/분으로, 1.90 ± 0.16 l/분에서 0.88 ± 0.15 l/분으로 급격히 감소하였으나 XFA와 MM의 길항제 투여후 각각 1.01 ± 0.38 l/분, 1.25 ± 0.25 l/분으로 증가하였다.

호흡수는 PP군에서는 전마취제 투여후 변화가 없다가 유도마취제 투여후 4.86 ± 2.91 회/분으로 급격히 감소되었다($p < 0.05$). 그후 다시 증가되었으나 가스마취 종료시까지 전마취제 투여전의 수준으로는 회복되지 않았다. XFA군과 MM군에서는 전마취제 투여 10분후에 각각 15.00 ± 4.83 회/분으로 15.00 ± 5.25 회/분으로 감소하였지만 XFA와 MM의 길항제 투여(XFA+YN군, MM+A군) 7분후 각각 21.88 ± 10.23 회/분, 20.57 ± 6.29 회/분으로 증가하였다.

전마취제 투여후 PP군에서 구토는 발생하지 않았지만 오심이 2두에서 발생되었고 유도마취제 투여후 무호흡이 4두에서 발생하였다. XFA군과 MM군에서 오심과 구토의 발생이 있었으며 MM군에서는 무호흡의 발생도 있었다.

이상의 결과로 보아 심맥관계기능이 정상인 개에서 xylazine/fentanyl/azaperone이나 medetomidine/midazolam으로 병용전마취하고 가스마취제 도입후 전마취제의 길항제로 전마취제의 심맥관계 억제작용을 길항시키는 전마취 protocol은 빠른 진정, 삼관후 무호흡방지 및 빠른 회복을 위한 추천할만한 전마취방법이라고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. ed : *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia*. 3rd ed, Williams & Wilkins, Maryland, pp.183-209, 1996.
2. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 2nd ed. Iowa state university press, Ames, 1995.
3. McKelvey D, Hollingshead KW. The preanesthetic period. ed : *Mosby's Fundamentals of Veterinary Technology Small Animal Anesthesia Canine and Feline Practice*, Mosby, pp.1-54, 1994.
4. Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology*, 51: 430-433, 1979.
5. Mohler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*, 198:849-851, 1977.
6. Clough DP, Hatton R. Hypotensive and sedative effects of α -adrenoceptor agonists: Relationship to α_1 - and α_2 -adrenoceptor potency. *Br J Pharmac*, 73:595-604, 1981.
7. Garcia-Villar R, Toutain PL, Alvinerie M, et al. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study. *J Vet Pharmacol Ther*, 4:87, 1981.
8. Klide Am, Calderwood HW, Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res*, 36: 931-935, 1975.
9. Raiha JE, Raiha MP, Short CE. Medetomidine as a preanesthetic prior to ketamine-HCl and halothane anesthesia in laboratory beagles. *Acta Vet Scand*, 85:103-110, 1989.
10. Arndt JO, Mikat M, Parasher C. Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to

- dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology*, 61:355-361, 1984.
11. Bailey PL, Port JD, McJames S, *et al.* Is fentanyl an anesthetic in the dog? *Anesth Analg*, 66:542-548 1987.
 12. Rawlings CA, Kolata RJ. Cardiopulmonary effects of thiopental/lidocaine combination during anesthetic induction in the dog. *Am J Vet Res*, 44:144-149, 1983.
 13. Muir WW. Electrocardiographic interpretation of thiobarbiturate-induced dysrhythmias in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 170:1419-1424, 1977.
 14. Bergstrom K. Cardiovascular and pulmonary effects of a new sedative/analgesic (medetomidine) as a preanesthetic drug in the dog. *Acta Vet Scand*, 29:109-116, 1988.
 15. Hatch RC, Booth NH, Clark JD, *et al.* Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res*, 43:1009-1014, 1982.
 16. Booth NH, Hatch RC, Crawford LM. Reversal of the neuroleptanalgesic effect of droperidol-fentanyl in the dog by 4-aminopyridine and naloxone. *Am J Vet Res*, 43:1227-1231, 1982.
 17. Vaha-Vahe AT. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *J Vet Pharmacol Therap*, 13:198-205, 1990.
 18. Tranquilli WJ, Lemke K, Williams LL, *et al.* Flumazenil efficacy in reversing diazepam or midazolam overdose in dogs. *J Vet Anaesthesia*, 19:65-68, 1992.
 19. Hatch RC. Restraint, preanesthetic medication, and postanesthetic medication of dogs with chlorpromazine and atropine. *J Am Vet Med Assoc*, 150:27-32, 1967.
 20. Kania BF. Presynaptic stimulation of dopaminergic CNS structures in sheep as a mechanism of immobilising action of Immobyl(fentanyl+azaperone). *Res Vet Sci*, 38:179-183, 1985.
 21. Lee IH. Evaluation of Anesthetic Effects of xylazine/fentanyl/azaperone and ketamine combination in dogs. *Master's thesis of Seoul National University*, 1997.
 22. Hamlin RL, Bednarski LS. Studies to Determine the Optimal Dose of Medetomidine for the Dog. *Acta vet scand*, 85:89-95, 1989.
 23. Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, *et al.* Comparison of sedative effects induced by medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-butorphanol in dogs. *J Vet Med Sci*, 56:951-956, 1994b.
 24. Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, *et al.* Cardiopulmonary effects of medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-atipamezole in dogs. *J Vet Med Sci*, 57:99-104, 1995.
 25. Wilson PR, Biemans J, Stafford KJ, *et al.* Xylazine and a xylazine/fentanyl citrate/azaperone combination in farmed deer. I. Dose rate comparison. II. Velvet antler removal and reversal combinations. *New Zealand Veterinary Journal*, 43:88-94, 1996.
 26. Hsu WH, Hummel SK. Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: A possible involvement of α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology*, 109:825-829, 1981.
 27. Pippi NL, Lumb WV. Objective tests of analgesic drugs in ponies. *Am J Vet Res*, 40:1082-1085, 1979.
 28. Doze VA, Chen BX, Li Z, *et al.* Characterization of the α_2 -adrenoceptor-effector mechanism for the hypnotic action of MPV-1440 in rats. *Anesthesiology*, 69: A619, 1988.
 29. Maze M, Tranquilli W. Alpha₂-adrenoreceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 74:581-605, 1991.
 30. England GC, Clarke KW. The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs. *Acta Vet Scand Suppl*, 85:179-186, 1989.
 31. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, *et al.* Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 62:310-324, 1985.
 32. Hall RI, Schwieger IM, Hug CC. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology*, 68:862-866, 1988.
 33. Tranquilli WJ, Graning LM, Thurmon JC, *et al.* Effects of midazolam preanesthetic administration on thi-amylal induction requirement in dogs. *Am J Vet Res*, 52:662-664, 1991.
 34. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between α_2 -adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology*, 76:1004-1011, 1992.

35. Segal IS, Jarvis DJ, Duncann SR, *et al.* Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology*, 74:220-225, 1991.
36. Mones Y, Fargetton X. A comparative study of medetomidine/keamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs. *Vet Rec*, 127:567-571, 1990.
37. Hayashi K, Kim HY, Nishimura R, *et al.* Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine-midazolam induced sedation in dogs. *J Vet Med Sci*, 56:1009-1011, 1994a.
38. Hikasa Y, Ogasawara S, Taskase K. Alpha-adrenoceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. *J Pharmacol Exp Therap*, 261:746-754, 1992.
39. Vainio O. Reversal of medetomidine-induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet Rec*, 127:447-450, 1990.
40. Vainio O, Vaha-Vahe AT. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, 13:15-22, 1990.
41. Clarke KW, England GCW. Medetomidine: a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Animal Pract*, 30:343-348, 1989.
42. Lees P, Serrano L. Effects of azaperone on cardiovascular and respiratory functions in the horse. *Br J Pharmac*, 56:263-269, 1976.
43. Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, *et al.* The effects of the stereoisomers of the α_2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology*, 75:499-511, 1991.
44. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Neff-Davis CA, *et al.* Hyperglycemia and hypoinsulinemia during xylazine-ketamine anesthesia in thoroughbred horses. *Am J Vet Res*, 45:11-14, 1984.
45. Vainio O. Introduction to the clinical pharmacology of medetomidine. *Acta Vet Scand*, 85:85-88, 1989.
46. Gross ME, Booth NH. Tranquilizers, α_2 -adrenergic agonists, and related agents. In: Adams HR, *Veterinary pharmacology and therapeutics*, 7th ed. by Booth NH, McDonald LE, Ames IA: Iowa state university press, 1995.
47. Haskins SC. Abdominal distention associated with xylazine use. *Mod Vet Pract*, 60:433, 1979.
48. Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB. Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram, and yohimbine. *J Am Vet Med Assoc*, 186:153-156, 1985.
49. Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, *et al.* Cardio-pulmonary effects of medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-atipamezole in laboratory pigs. *J Vet Sci*, 56:359-363, 1994a.
50. Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, *et al.* Effects of medetomidine-midazolam on plasma glucose and insulin concentrations in laboratory pigs. *J Vet Med Sci*, 56:559-561, 1994b.