

## 개에 있어서 Xylazine 진정에 대한 Atipamezole의 길항효과

김휘율<sup>1</sup> · 임희란 · 松永 悟\* · 西村亮平\* · 佐々木伸雄\*

건국대학교 수의과대학 수의외과학교실

\*일본 동경대학 수의외과학교실

### Antagonistic Effects of Atipamezole on Xylazine Induced Sedation in Dogs

Hwi-yool Kim, Hee-ran Yim, Satoru Matsunaga\*, Ryohei Nishimura\* and Nobuo Sasaki\*

Department of Veterinary Surgery, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, Seoul, 143-701, Korea

\*Department of Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

**Abstract :** Antagonistic effects of atipamezole(50, 100, 200, 400 µg/kg, i.m.) on sedation induced with xylazine (2 mg/kg, i.m.) were evaluated in dogs. Atipamezole at doses of 100~400 µg/kg effectively reversed sedation, and the arousal time, standing time and total recovery time were significantly shortened. The optimal action of atipamezole was seen at a dose of 100 µg/kg. At this dose recovery from sedation was quick and smooth, and adverse effects such as hyperactivity or tachycardia were minimal with or without atropine premedication.

**Key words :** xylazine, atipamezole, atropine, α<sub>2</sub>-antagonist, sedation

## 서 론

α<sub>2</sub>-adrenaline receptor agonists는 현재 수의 임상에서 널리 사용되는 약물로서<sup>13</sup>, 특히 xylazine은 개, 고양이를 비롯한 소동물 임상에 일반적으로 널리 이용되고 있다<sup>13</sup>. 뿐만 아니라 각종 가축이나 야생동물에서도 진정, 진통 및 근이완 작용을 나타내어<sup>9</sup>, 다른 진정, 진통제와 같이 사용하거나, 주사마취 또는 흡입마취의 전마취제로 이용하기도 한다<sup>10,13</sup>. Xylazine의 이러한 작용은 α<sub>2</sub>-adrenaline 수용체 길항약인 yohimbine에 의해 신속히 길항된다<sup>6,7</sup>. 그러나 yohimbine을 투여한 경우, 각성 후 흥분 또는 빈맥이 발생하는 동물이 있다는 것이 알려져 있어, 이 약물의 사용에는 그 시기와 투여량 등에 특별히 주의 할 필요가 있다<sup>5,6</sup>.

α<sub>2</sub>-adrenaline 수용체 선택성이 높은 길항제인 atipamezole이, xylazine에 비해 보다 강력한 작용을 나타내는 새로운 α<sub>2</sub>-adrenaline 수용체 작용약인 medetomidine의 작용을 길항하여 신속히 진정 및 진통 작용을 유도한 동물을 신속히 각성시키며<sup>24</sup>, 이 작용은 근육내투여에 의해서도 신속히 이를 수 있다는 것이 보고되었다<sup>14,15</sup>. 이러한 길항효과는 동물이 α<sub>2</sub>-adrenaline 수용체 작용약에 좋지 못한 반응을 나타내거나, 더 이상 진정·진통효과를 지속시킬 필요가 없어 신속히 각성시킬 필요가 있을 때 유용하게 적용될 수 있다<sup>1,11</sup>.

본 실험에서는 xylazine에 대한 atipamezole의 길항효과에 대하여 검토하고 가장 적절한 투여용량을 선정하며, 또한 수

의임상에서 α<sub>2</sub>-adrenaline 수용체 작용약 사용시 발생하는 부작용인 서맥을 예방하기 위한 방법으로 사용되고 있는 부교감신경 차단제인 atropine을 전투여하였을 때의 영향을 포함하여 검토하였다<sup>12</sup>.

## 재료 및 방법

건강한 beagle견을 이용하여 α<sub>2</sub>-adrenaline receptor agonist인 xylazine을 근육내에 투여하여 진정시킨 후, 생리식염수(control군) 또는 atipamezole(50, 100, 200, 400 µg/kg)을 투여하여 진정 및 각성상태와 ECG, 심박수, 호흡수, 호흡의 상태 및 체온 등을 측정하여, xylazine과 atipamezole의 약물간 상호작용을 검토하였다. 또한 이를 근거로 한 수의임상에서의 실용성 및 xylazine진정에 대한 원활한 각성효과를 위한 atipamezole의 최적용량을 결정하고, 또한 부교감신경 차단제인 atropine의 전투여에 따른 영향을 관찰하기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

### 실험동물의 선택

실험에는 임상적으로 건강하고, 일반 혈액검사, 혈액화학검사, 심전도 검사 및 흉부 X-ray 검사상 이상이 없는 건강한 beagle견 36두를 사용하였다. 실험에 사용한 개는 암수 각각 18마리였으며 평균 나이는 11.7±3.4 개월령, 평균체중은 8.0±1.3 kg이었다.

### 실험동물의 준비

계류시설로 반입하여 1주일 이상 순화기간을 둔 후 실험에 사용하였다. 실험전 12시간 이상 절식(물은 자유음수)시켜 실험에 사용하였다.

이 논문은 1998년도 건국대학교 지원에 의한 논문임.

<sup>1</sup>Corresponding author.

E-mail : hykim@kkucc.konkuk.ac.kr

실험동물은 무작위로 6개군 즉, control(saline), XA50 (atipamezole 50 µg/kg IM 투여군), XA100(atipamezole 100 µg/kg IM 투여군), XA200(atipamezole 200 µg/kg IM 투여군), XA400(atipamezole 400 µg/kg IM 투여군), AXA100 (atropine 전투여, atipamezole 100 µg/kg IM 투여군)으로 6두씩(각군 암컷 3두, 수컷 3두씩) 나누어 실험하였다.

실험은 진정 · 진통작용 및 각성효과에 영향을 미치지 않도록 조용한 곳에서 이루어졌으며, 실험실내 온도는 24.0 ± 1.5°C, 습도 50.0 ± 15.0%로 조절되는 곳에서 실시하였다. 실험동물이 약물에 의해 흥와위 또는 흥와 하였을 경우 지면의 온도가 체온의 변화에 영향을 미치지 않도록, 두께 25 cm의 스티로폴 위에 흥와시켰다.

**실험 protocol**

a) 안정된 상태에서 청진기 및 체온계를 이용하여 heart rate(HR), respiratory rate(RR), body temperature(BT)를 측정하였다.

b) Xylazine(Bayer) 2 mg/kg을 근육내에 투여하였다 (atropine 투여전에서는 xylazine투여 15분전에 atropine 0.05 mg/kg을 근육내투여).

c) Xylazine투여 20분 후에 placebo(saline) 또는 atipamezole (Antisedan, Farnos Group Ltd., Finland)(50, 100, 200, 400 µg/kg)을 근육내에 투여하였다.

d) 진정상태 및 순환호흡기계의 측정: Xylazine투여 후 5분마다, 그리고 atipamezole 및 placebo투여 후 20분까지는 5분마다, 그후는 10분마다, 하악근, 다리 복부 등의 근이완상태와 각종 반사(각막반사, 안검반사, 연하반사, 후두반사, 후지의 굴근반사) 및 코와 꼬리의 통각반사를 scoring<sup>4</sup>하여, xylazine투여 후의 진정상태와 atipamezole투여 후의 각성상태를 측정하였다. 또한 심전도계(OEC-6301, Nihon Kohden, Japan) 및 청진기를 사용하여 심전도(ECG: Electrocardiography), HR, RR 및 호흡의 상태를 관찰하였고 체온 측정장치(CTM-303, Terumo, Japan)를 사용하여 BT(rectal temperature)를 측정하였다.

e) 각성상태의 검토: Atipamezole투여 후 각성징후 발현시간, 두부거상시간, 흥와위가능시간, 기립시간, 보행가능시간 및 전회복시간 등을 관찰하여 각성이 이루어지는 상태와 시간을 측정하였다.

**진정 및 각성 상태의 평가<sup>4</sup>**

- (1) 자세(자발운동: Posture)의 scoring
  - score 5 : 흥와자세를 취하며 자발운동은 소실됨
  - score 4 : 흥와자세를 취하나 약간의 움직임이 남아있음
  - score 3 : 흥와자세를 취하나 때때로 고개를 들거나 다리를 버둥거림
  - score 2 : 엎드린 자세를 유지함
  - score 1 : 견좌자세를 취하거나 설 수 있으나 비틀거림
  - score 0 : 정상적인 자세

- (2) 진통작용의 scoring
  - score 3 : 강한 동통 자극에도 반응없음
  - score 2 : 증정도의 반응을 나타냄
  - score 1 : 약간의 반응을 나타냄
  - score 0 : 정상

- (3) 근이완작용의 scoring
  - score 3 : 개구에 전혀 저항하지 않음
  - score 2 : 개구에 약간 저항함
  - score 1 : 개구에 저항하지만 입을 벌릴 수 있음
  - score 0 : 개구에 정상적으로 저항하거나 개구곤란

- (4) 각막, 안검, 연하, 후두, 굴곡반사의 scoring
  - score 3 : 반사가 소실
  - score 2 : 강한 자극에만 반사를 확인할 수 있음
  - score 1 : 약간의 반사만 나타냄
  - score 0 : 정상

**통 계**

각 군의 xylazine 투여후 흥와시간, 길항제 투여후의 기립 시간, 완전회복시간의 군간 비교는 one-way analysis of variance 와 Duncan's 다중비교검정을 실시하였으며, 심박수와 호흡수의 변화는 one-way analysis of variance 와 Duncan's 다중비교검정과 paired-t test로 군간 및 군내의 비교검정을 실시하였다. 비교분석결과 P<0.05를 통계학적 유의성 있음으로 판정하였다.

**결 과**

**Xylazine의 진정작용의 발현**

모든 실험동물에서 xylazine 투여 후 진정작용의 발현은 부드럽고 원활하여, 투여 2.2±0.8분 후에 두부를 떨어뜨리거나 비틀거리기 시작하였다. 진정작용 발현과 더불어 구토 또는 오심을 나타낸 실험견은 12두였다. 각 군의 모든 동물은 평균 3.4~7.0분(전체 4.9±2.7분)에 흥와위가 되고, 전체 36두 중 28두는 7.8±2.8분에 흥와위가 되었으나 8두는 흥와위가 되지 않았다.

**Atipamezole의 각성효과**

**심박수(Heart Rate) :** 각 군의 약물투여시 심박수의 변화를 Table 1에 나타내었다. 심박수는 atropine투여군을 제외한 모든 군에서 xylazine을 투여하기전 80.5±8.5~98.0±22.0(평균 89.1±15.0)이었다. 그러나 모든 군(AXA100군 제외)에서 xylazine투여 후 저하되어, xylazine투여 5분 후에는 53.2±15.2, 10분 후에는 47.3±14.7, 15분 후에는 42.9±11.3, 20분 후에는 41.8±10.8를 나타내어 각각 xylazine투여전치와 비교하여 59.7%, 49.0%, 48.1%, 46.9%로 떨어진 서맥(bradycardia)을 나타내었다. AXA군을 제외한 모든 군에 있어서 xylazine 투여 20분후의 각군간에는 유의성을 나타내지

**Table 1.** Effects of atipamezole on the changes of heart rate induced by xylazine in dogs<sup>a)</sup>

Antagonist	Time after antagonist administration (minutes)										
	-35	-20	0	5	10	15	20	30	60	90	120
Saline solution		87.8 ± 10.8 <sup>A</sup>	41.3* ± 10.5 <sup>A</sup>	42.3* ± 11.7 <sup>A</sup>	45.3* ± 14.3 <sup>A</sup>	44.2* ± 11.9 <sup>AB</sup>	44.5* ± 11.9 <sup>AB</sup>	53.0* ± 13.8 <sup>AB</sup>	53.5* ± 16.7 <sup>AB</sup>	65.7* <sup>†</sup> ± 14.0 <sup>AB</sup>	80.7 <sup>†</sup> ± 17.3 <sup>A</sup>
Atipamezole 50 µg/kg		80.5 ± 8.5 <sup>A</sup>	32.8* ± 4.0 <sup>A</sup>	38.5* ± 5.6 <sup>A</sup>	39.0* ± 8.5 <sup>A</sup>	42.0* ± 8.6 <sup>A</sup>	41.0* ± 8.2 <sup>A</sup>	43.3* ± 6.3 <sup>A</sup>	47.3* ± 11.0 <sup>A</sup>	51.3* <sup>†</sup> ± 11.7 <sup>A</sup>	54.5* <sup>†</sup> ± 16.3 <sup>A</sup>
Atipamezole 100 µg/kg		98.0 ± 22.0 <sup>A</sup>	51.7* ± 15.1 <sup>A</sup>	83.2 <sup>†</sup> ± 17.9 <sup>AB</sup>	84.2 <sup>†</sup> ± 22.2 <sup>AB</sup>	75.0 ± 13.2 <sup>ABC</sup>	69.8 ± 12.1 <sup>BC</sup>	72.0 ± 16.0 <sup>BC</sup>	71.7 ± 12.7 <sup>ABC</sup>	76.0 ± 15.3 <sup>AB</sup>	85.2 <sup>†</sup> ± 19.8 <sup>B</sup>
Atipamezole 200 µg/kg		89.3 ± 15.7 <sup>A</sup>	39.2* ± 5.7 <sup>A</sup>	97.0 <sup>†</sup> ± 21.6 <sup>BC</sup>	118.5 <sup>†</sup> ± 28.4 <sup>BC</sup>	100.0 <sup>†</sup> ± 18.6 <sup>BCD</sup>	81.7 <sup>†</sup> ± 14.6 <sup>C</sup>	75.3 ± 6.1 <sup>BC</sup>	65.5 ± 8.3 <sup>ABC</sup>	66.7 ± 10.4 <sup>AB</sup>	69.8 ± 8.5 <sup>A</sup>
Atipamezole 400 µg/kg		89.8 ± 7.0 <sup>A</sup>	44.0* ± 2.5 <sup>A</sup>	142.0* <sup>†</sup> ± 26.6 <sup>C</sup>	125.0 <sup>†</sup> ± 24.7 <sup>BC</sup>	111.0 <sup>†</sup> ± 14.5 <sup>CD</sup>	95.0 <sup>†</sup> ± 7.9 <sup>CD</sup>	89.2 <sup>†</sup> ± 8.8 <sup>CD</sup>	77.0 <sup>†</sup> ± 7.1 <sup>BC</sup>	82.8 <sup>†</sup> ± 10.0 <sup>B</sup>	74.2 ± 5.7 <sup>A</sup>
Atipamezole 100 µg/kg (with atropine 0.05 mg/kg i.m. premedication)	94.8 ± 8.4	207.0 <sup>‡</sup> ± 28.4 <sup>B</sup>	136.5 ± 24.4 <sup>B</sup>	147.5 ± 40.3 <sup>C</sup>	151.5 ± 55.3 <sup>C</sup>	140.8 ± 52.7 <sup>D</sup>	116.7* ± 17.0 <sup>D</sup>	103.2* ± 14.1 <sup>D</sup>	85.8* ± 14.7 <sup>C</sup>	80.0* ± 13.3 <sup>B</sup>	80.8* ± 14.6 <sup>A</sup>

a) Atipamezole or saline solution were administered 20 minutes after injection of xylazine at 2 mg/kg and atropine was administered 15 minutes before xylazine. Data were expressed as mean ± standard deviation (n = 6).  
 \* : significantly different from a -20 minutes value(a base-line value except of AXA100) (P<0.05)  
 † : significantly different from a 0 minutes value(just before injection of antagonist ) (P<0.05)  
 ‡ : significantly different from a -35 minutes value(a base-line value in AXA100 ) (P<0.05)  
 A, B, C, D : Mean values with same superscripts are not significantly different (P>0.05)

**Table 2.** Effects of atipamezole on the changes of respiratory rate induced by xylazine in dogs<sup>a)</sup>

Antagonist	Time after antagonist administration (minutes)										
	-35	-20	0	5	10	15	20	30	60	90	120
Saline solution		16.3 ± 1.8 <sup>A</sup>	11.3 ± 5.2 <sup>A</sup>	9.8 ± 4.3 <sup>A</sup>	9.8 ± 3.4 <sup>A</sup>	9.7 ± 3.5 <sup>A</sup>	9.8 ± 3.9 <sup>A</sup>	12.0 ± 3.3 <sup>A</sup>	10.7 ± 2.5 <sup>A</sup>	13.0 ± 3.8 <sup>A</sup>	14.7 ± 2.8 <sup>A</sup>
Atipamezole 50 µg/kg		17.0 ± 1.9 <sup>A</sup>	10.2* ± 2.0 <sup>A</sup>	11.5 ± 6.6 <sup>A</sup>	10.3 ± 4.7 <sup>A</sup>	12.3 ± 3.1 <sup>A</sup>	12.5 ± 2.7 <sup>A</sup>	12.0 ± 2.8 <sup>A</sup>	14.2 ± 2.0 <sup>AB</sup>	13.3 ± 1.5 <sup>A</sup>	15.0 ± 1.0 <sup>A</sup>
Atipamezole 100 µg/kg		20.0 ± 3.3 <sup>A</sup>	12.7 ± 3.6 <sup>A</sup>	21.2 ± 7.1 <sup>AB</sup>	16.8 ± 2.0 <sup>AB</sup>	17.0 ± 4.0 <sup>A</sup>	17.0 ± 4.6 <sup>A</sup>	18.0 ± 5.0 <sup>A</sup>	16.7 ± 3.6 <sup>B</sup>	19.7 ± 3.3 <sup>A</sup>	18.0 ± 3.3 <sup>A</sup>
Atipamezole 200 µg/kg		17.7 ± 3.9 <sup>A</sup>	20.0 ± 9.0 <sup>A</sup>	16.7 ± 3.0 <sup>AB</sup>	17.8 ± 1.5 <sup>AB</sup>	16.0 ± 4.6 <sup>A</sup>	15.8 ± 2.6 <sup>A</sup>	15.7 ± 2.9 <sup>A</sup>	14.7 ± 2.7 <sup>AB</sup>	13.3 ± 3.6 <sup>A</sup>	14.8 ± 3.7 <sup>A</sup>
Atipamezole 400 µg/kg		17.5 ± 3.9 <sup>A</sup>	11.3 ± 1.9 <sup>A</sup>	26.0 <sup>†</sup> ± 7.9 <sup>B</sup>	20.8 <sup>†</sup> ± 3.6 <sup>B</sup>	17.2 ± 5.4 <sup>A</sup>	17.0 ± 4.7 <sup>A</sup>	13.3 ± 3.0 <sup>A</sup>	16.3 ± 2.4 <sup>AB</sup>	16.3 ± 2.7 <sup>A</sup>	16.3 ± 2.7 <sup>A</sup>
Atipamezole 100 µg/kg (with atropine 0.05 mg/kg i.m. premedication)	19.7 ± 5.3	17.5 ± 4.3 <sup>A</sup>	10.7 ± 3.9 <sup>A</sup>	12.8 ± 3.2 <sup>A</sup>	18.3 ± 6.3 <sup>AB</sup>	15.0 ± 5.0 <sup>A</sup>	13.7 ± 2.9 <sup>A</sup>	14.8 ± 2.2 <sup>A</sup>	13.7 ± 1.8 <sup>AB</sup>	14.0 ± 3.3 <sup>A</sup>	14.3 ± 3.1 <sup>A</sup>

a) Atipamezole or saline solution were administered 20 minutes after injection of xylazine at 2 mg/kg and atropine was administered 15 minutes before xylazine. Data were expressed as mean ± standard deviation (n = 6).  
 \* : significantly different from a -20 minutes value(a base-line value except of AXA100) (P<0.05)  
 † : significantly different from a 0 minutes value(just before injection of antagonist ) (P<0.05)  
 A, B : Mean values with same superscripts are not significantly different (P>0.05)

않았다. 이와 같이 xylazine 투여에 의한 서맥은 atipamezole 투여에 의해 변화되어, atipamezole투여군 중 100 µg/kg 투여군에서는 atipamezole 투여 5분후에는 xylazine투여전 수치까지 상승하여 83.2±17.9으로, 200 µg/kg 투여군 및 400 µg/kg 투여군에서는 xylazine투여전치이상으로 상승하여 각각 97.0

± 21.6, 142.0±26.6을 나타내었다. 그러나 50 µg/kg 투여군에서는 atipamezole투여후에도 서맥상태가 지속되어 5, 10, 15, 20분후의 심박수는 각각 38.5± 5.6, 39.0± 8.5, 42.0± 8.6, 41.0± 8.2로, control군과 유사한 변화를 나타내었다. 한편 atropine전투여군에서는 아무런 약물을 투여하지 않은 투

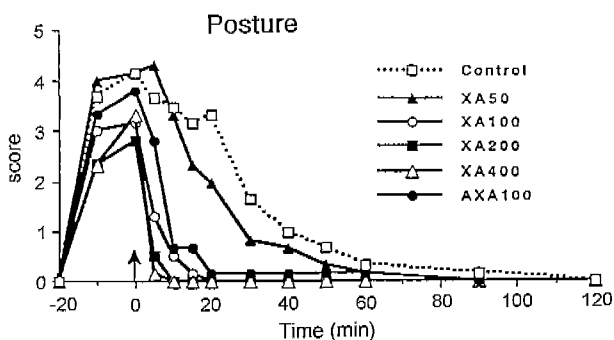
여전 수치는  $94.8 \pm 8.4$ 로 atropine을 전투여하지 않은 다른 군과 유사하였으나, atropine 투여 15분 후  $207.0 \pm 28.4$ 로 빈맥을 나타내었으며, xylazine투여후 점차 감소되었으나 투여전 수치보다 많은 심박수를 나타내었으며 atipamezole투여에 의한 유의한 증가는 관찰되지 않았다.

**호흡수, 체온 (Respiratory Rate, Body Temperature):** 각군의 약물투여시 호흡수의 변화를 Table 2에 나타내었다. 호흡수는 모든 군에서 평균  $17.7 \pm 3.5$ 회/분이었으며, xylazine투여 후 서서히 감소하였으나, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군을 제외하고 atipamezole투여에 따라 투여전 수치 이상까지 증가하고, 그 후 서서히 감소하여 투여전 수치로 회복하였다. 체온은 약물처치전 평균  $38.4 \sim 38.9^\circ\text{C}$ 이었으며, xylazine투여 후 서서히 저하되었으나, atipamezole투여군에서는 각성후 용량의존적으

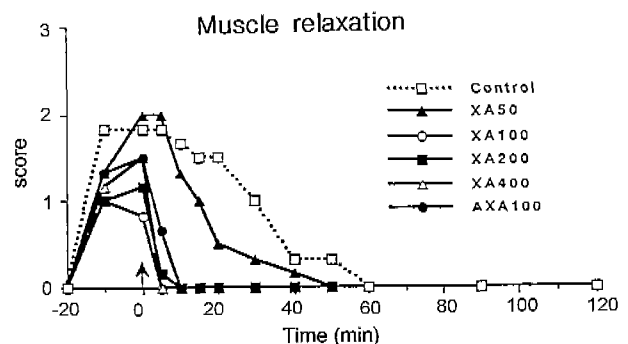
로 완만한 상승 경향을 나타내었으며, control군에서는 saline 투여 60분후에는 평균  $36.7^\circ\text{C}$ 까지 지속적인 저하를 나타내었다.

**자세(자발운동 Posture) 및 진통작용:** 각군의 자세는 정상 score 0에서부터 횡파하여 자발운동이 없는 score 5까지 (Fig 1.), 그리고 진통작용은 정상인 score 0에서부터 강한 자극에도 반응이 없는 score 3까지의 평균치를 나타내었다(Fig 2.). Xylazine 2 mg/kg 투여에 의한 진정·진통작용은 atipamezole 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군(XA50) 및 control군을 제외한 나머지 군들은 atipamezole 투여직후 신속하게 회복하였다.

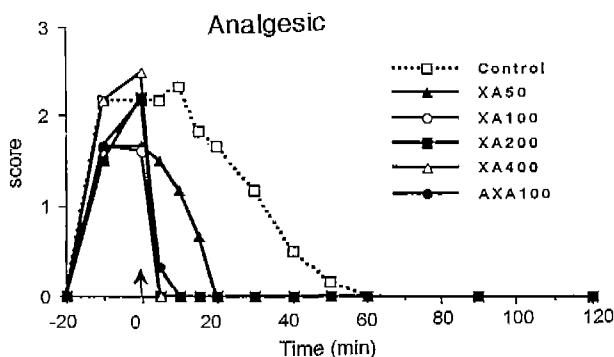
**근이완작용 및 반사의 회복:** 각 군에 약물 투여 후 나타나는 근이완작용을 개구(開口)에 대해 정상적으로 저항하는 score 0으로부터 개구에 전혀 저항을 하지 않는 score 3까지



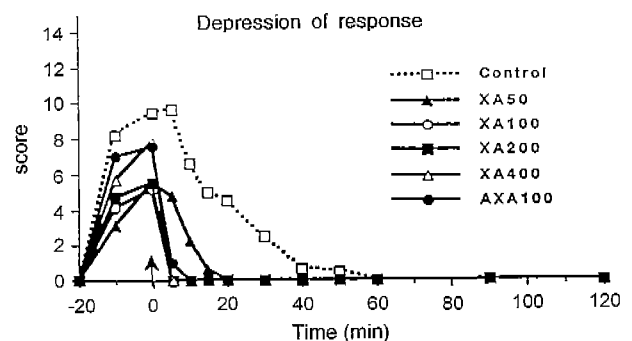
**Fig 1.** Effects of atipamezole on posture score in dogs sedated by xylazine. Xylazine(2 mg/kg of body weight) was injected intramuscularly(↑) 20 minutes before injection of atipamezole or saline solution. The dogs were given 50, 100, 200, and 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of atipamezole. AXA100 was premedicated intramuscularly with atropine(0.05 mg/kg of body weight) 15 minutes before injection of xylazine. Each symbol represents the mean value of the posture score in six dogs.



**Fig 3.** Effects of atipamezole on muscle relaxant score in dogs sedated by xylazine. Xylazine(2 mg/kg of body weight) was injected intramuscularly(↑) 20 minutes before injection of atipamezole or saline solution. The dogs were given 50, 100, 200, and 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of atipamezole. AXA100 was premedicated intramuscularly with atropine(0.05 mg/kg of body weight) 15 minutes before injection of xylazine. Each symbol represents the mean value of the muscle score in six dogs.



**Fig 2.** Effects of atipamezole on analgesic score in dogs sedated by xylazine. Xylazine(2 mg/kg of body weight) was injected intramuscularly(↑) 20 minutes before injection of atipamezole or saline solution. The dogs were given 50, 100, 200, and 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of atipamezole. AXA100 was premedicated intramuscularly with atropine(0.05 mg/kg of body weight) 15 minutes before injection of xylazine. Each symbol represents the mean value of the analgesic score in six dogs.



**Fig 4.** Effects of atipamezole on depression of response score in dogs sedated by xylazine. Xylazine(2 mg/kg of body weight) was injected intramuscularly(↑) 20 minutes before injection of atipamezole or saline solution. The dogs were given 50, 100, 200, and 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of atipamezole. AXA100 was premedicated intramuscularly with atropine(0.05 mg/kg of body weight) 15 minutes before injection of xylazine. Each symbol represents the mean value of the depression of response score in six dogs.

**Table 3.** Recumbency time, standing time and total recovery time in dogs were given xylazine 2 mg/kg and atipamezole or saline solution<sup>a)</sup>

Antagonist	Mean sternal recumbency time (min.)	Mean standing time (min.)	Mean total recovery time (min.)
Saline solution	3.8±0.7 <sup>A</sup>	29.7±5.2 <sup>A</sup>	62.8±15.9 <sup>A</sup>
Atipamezole 50 µg/kg	5.0±1.5 <sup>A</sup>	20.3±9.1 <sup>A</sup>	51.7±13.4 <sup>A</sup>
Atipamezole 100 µg/kg	3.4±1.1 <sup>A</sup>	6.2±3.1 <sup>B</sup>	11.0±4.7 <sup>B</sup>
Atipamezole 200 µg/kg	7.0±2.8 <sup>A</sup>	3.3±0.8 <sup>B</sup>	6.8±2.5 <sup>B</sup>
Atipamezole 400 µg/kg	4.8±2.7 <sup>A</sup>	3.7±1.2 <sup>B</sup>	5.8±2.0 <sup>B</sup>
Atipamezole 100 µg/kg (with atropine 0.05 mg/kg i.m. premedication)	5.0±4.1 <sup>A</sup>	8.3±4.3 <sup>B</sup>	13.0±4.0 <sup>B</sup>

a) Atipamezole or saline solution were administered 20 minutes after injection of xylazine at 2 mg/kg and atropine was administered 15 minutes before xylazine. Data were expressed as mean ± standard deviation (n = 6).

A, B; Mean values with same superscripts are not significantly different (P>0.05).

의 평균치를 나타내었고(Fig 3.), 반사 억제는 각막반사, 안검반사, 연하반사, 후두반사, 굴곡반사의 score의 합계로 나타내었다(Fig 4.). 근이완작용 및 반사의 억제 모두 atipamezole 50 µg/kg투여군(XA50) 및 control군을 제외한 나머지 군들은 atipamezole 투여로 신속하게 회복되었다.

**각성효과:** Table 3에 atipamezole 투여에 의한 각성효과를 나타내었다. Atipamezole 100~400 µg/kg의 용량으로 신속한 각성이 이루어졌다. XA100, XA200 및 XA400군에 있어서 atipamezole 투여후 기립까지의 평균시간은 각각 6.2±3.1, 3.3±0.8, 3.7±1.2분으로 control군의 29.7±5.2분과 비교해 유의성있게 단축되었다. 그러나 atipamezole 50 µg/kg 투여군(XA50)에서는 20.3±9.1분으로 control군에 비해 충분한 각성효과를 거둘 수 없었다. Atipamezole투여후 보행까지의 시간도 XA100, XA200 및 XA400군에 있어서는 각각 8.5±5.5, 3.7±1.3, 3.8±1.3분으로 control군의 30.5±5.9분에 비해 유의성있게 단축되었으나, XA50군은 21.2±9.0분으로 control군에 비해 유의성 있는 각성효과는 거둘 수 없었다. 완전회복까지의 시간은 XA100, XA200 및 XA400군에 있어서 각각 11.0±4.7, 6.8±2.5, 5.8±2.0분으로 control군의 62.8±15.9분에 비해 유의성있게 단축되었다. XA50군은 51.7±13.4분으로 control군에 비해 유의성있는 각성효과를 나타내지 않았다.

각성상태는 모든 군에서 원활하여, 흥분, 경련 등 이상을 나타내는 동물은 관찰할 수 없었다. 이와 같은 xylazine에 대한 atipamezole의 길항효과는 atropine을 전투여한 군 (AXA100군) 에서도 마찬가지로 확인할 수 있어, atipamezole 100 µg/kg 투여후 8.3±4.3분에 기립, 9.0±3.8분에 보행가능 하였으며 13.0±4.0분에 완전 회복된 각성효과를 나타내었다.

### 고 찰

Xylazine은 α<sub>2</sub>수용체 작용성 진정제로, 강력한 진정작용과

더불어 진통, 근이완작용을 같이 지니고 있으며, 근육내투여에 의해 이들 작용이 신속하게 나타난다는 것이 알려져 있다<sup>3</sup>. 각종 가축 및 야생동물에서 일정한 범위내에서의 확실한 용량의존성의 진정, 진통 및 근이완작용을 얻기 위해 사용되고 있다<sup>9</sup>. 또한 ketamine을 투여한 개나 고양이에서 근육의 긴장항진을 제거하기 위한 xylazine 근육내투여의 유효성과, 정맥내투여후 신속하며 예측가능한 진정, 진통 및 근이완작용을 얻을 수 있다는 보고와 임상예의 적용 보고가 있다<sup>3,11</sup>. 해리성 마취제는 완전한 근이완이나 내장의 진동이 불충분하기 때문에 xylazine을 ketamine과 병용하여 사용할 경우 유용한 약물로서 작용할 수 있다<sup>10</sup>. 또한 xylazine는 강력한 진정·진통작용을 응용한 흡입마취를 비롯한 전신마취의 전투여제로 사용하였을 경우 전신마취제의 필요량을 경감시킬 수 있으며<sup>13</sup>, X-ray촬영이나 각종 검사 및 간단한 수술에도 마취제 또는 butorphanol이나 oxymorphone 등 작용 기전이 다른 진정·진통제와 병용하여 좋은 효과를 나타내는 등 임상에서의 적용범위가 넓다고 할 수 있다<sup>11</sup>.

이러한 α<sub>2</sub>수용체작용성 진정제에 대한 길항효과를 나타내는 antagonist로서 yohimbine, 4-aminopyridine, tolazoline 등의 작용에 대한 연구가 발표되어<sup>6,7</sup>, 그중 yohimbine이 개에 있어서는 xylazine의 진정작용, 저혈압, 고혈압 및 서맥 효과에 대한 길항제로 사용되어, xylazine 임상적용량 투여후의 보행가능시간 및 각성시간을 단축시켜 임상에 널리 적용되고 있다<sup>5,6</sup>. 그러나 yohimbine을 투여한 경우, 각성한 뒤 흥분상태로 되는 동물이 있거나 심한 빈맥을 나타내는 동물이 있으며, 이것은 yohimbine의 낮은 α<sub>2</sub>/α<sub>1</sub>선택성, 낮은 특이성 및 serotonergic 효과와 관계가 있다는 것이 보고되어, yohimbine을 사용할 경우에는 그 시기와 투여량 등에 특히 주의할 것이 요구된다<sup>10</sup>.

Atipamezole은 α<sub>2</sub>/α<sub>1</sub>선택율이 yohimbine보다 200배, idazoxan보다 400배정도 높으며, α<sub>2</sub>수용체 친화도(affinity)가 yohimbine이나 idazoxan보다 100나 강한 특성을 가지고 있음이 밝혀졌다<sup>10,16</sup>. 또한 atipamezole은 xylazine보다 강력한

진정작용을 나타내는 medetomidine의 작용을 신속하게 길항하여 진정, 진통으로부터 각성시키는 것이 보고되었다<sup>24</sup>. 본 실험에서도 개에 있어서 xylazine 2 mg/kg 근육내투여에 의한 진정·진통효과 및 서맥에 대하여 atipamezole이 길항효과를 나타내는 것이 명확해졌다. 이 각성효과는 atipamezole 50 µg/kg으로는 충분하지 않았지만 100~400 µg/kg범위 내에서는 신속하게 이루어졌으며, 기존의 atipamezole 200 µg/kg을 투여하였을 때 이루어지는 각성효과는 100 µg/kg을 투여하여도 충분히 이루어질 수 있음을 확인할 수 있었다<sup>8</sup>. 또한 각성의 상태는 투여량을 증가시켜도 흥분을 나타내거나 이상행동을 나타내는 동물은 한 마리도 없이 원활하였다. 이것은 yohimbine의 경우와 비교하였을 때, yohimbine은 정맥내에 투여하여야 하나<sup>6,10</sup>, atipamezole은 근육내투여에 의해서도 신속하며 안전하게 효과를 발현하는 장점을 확인할 수 있었다. 그러나, 고용량의 400 µg/kg atipamezole을 투여하였을 때에는 투여후 일과성의 빈맥을 나타내었다. 따라서 100~400 µg/kg범위 내에서는 어떤 용량도 사용 가능하다고 할 수 있으며, xylazine 2 mg/kg을 근육내투여한 후에 atipamezole을 투여하여 각성시키고자 할 경우에 그 용량의 선택은 xylazine 투여후 경과시간, 동물의 전신 건강상태 및 진정상태를 고려하여 결정할 필요가 있다.

α<sub>2</sub>수용체 작용성 진정제 사용시 유발되는 심박수의 저하를 방지하기 위하여 임상적으로는 투여 전에 부교감신경 차단제인 atropine 또는 glycopyrrolate를 전처치하는 것이 일반적인데<sup>6,12</sup>, 본 실험에서는 atropine투여하에서도 xylazine 진정에 대해 atipamezole 100 µg/kg이 효과적인 각성효과를 나타내었으며, 유의한 심박수의 상승을 나타내지 않으므로 보다 이상적인 투여량인 것으로 사료된다.

## 결 론

건강한 beagle견 36두를 이용하여 xylazine(2 mg/kg, i.m.) 진정에 대한 atipamezole(50, 100, 200, 400 µg/kg i.m.)의 길항효과를 검토하였다.

그 결과 atipamezole은 개에 있어서 xylazine의 작용에 대하여 100~400 µg/kg용량으로 충분하며 신속한 길항효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 또 각성상태는 투여량을 증가시켜도 흥분, 울부짖음 등을 나타내지 않고 원활하였으며, 이 범위내에서는 어떤 용량도 사용가능하나, 빈맥을 나타내지 않은 100 µg/kg이, atropine투여하에서도 유의한 심박수의 증가를 나타내지 않는 등 보다 이상적인 투여량이라고 여겨진다.

## 참 고 문 헌

1. Bargai U. The effect of xylazine hydrochloride on the radiographic appearance of the stomach and intestine in the dog. *Vet Radiol* 1982; 23: 60-63.
2. Clark KW, England GCW. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract* 1989; 30: 343-348.
3. Green SA, Thurmon JC. Xylazine—A review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 1988; 11: 295-313.
4. Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, Kim H-Y, Matsunaga S, Sasaki, N, Takeuchi A. Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine-midazolam induced sedation in dogs. *J Vet Med Sci* 1994; 56: 1009-1011.
5. Hsu WH. Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 188-192.
6. 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* 1985; 186: 153-156.
7. Hsu WH, McNeel SV. Effect of yohimbine on xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 297-300.
8. Jarvis N, England GCW. Reversal of xylazine sedation in dogs. *Vet Rec* 1991; 128: 323-325.
9. Muir MW, Skarda RT, Milne DW. Evaluation of xylazine and ketamine hydrochloride for anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1977; 38: 195-201.
10. Paddleford RR. Preanesthetic Agents. In: *Manual of small animal anesthesia*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999: 12-30.
11. Scrivani PV, Bednarski RM, Myer CW, Dykes ND. Restraint methods for radiography in dogs and cats. *Compend Contin Educ Prac Vet* 1996; 18: 899-917.
12. Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. *Vet Rec* 1991; 129: 310-313.
13. Tranquilli WJ, Benson GJ. Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1992; 22: 289-293.
14. Vaha-Vahe T. Clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in cats. *J Small Anim Pract* 1990; 31: 193-197.
15. Vainio O, Vaha-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Therp* 1990; 13: 15-22.
16. Virtanen R. Pharmacologic profiles of medetomidine and its antagonist atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 29-37.