

家兎에서 xylazine의 血壓下降 效果에 대한 yohimbine의 拮抗作用

신 동 호

전남대학교 수의과대학

(1990. 4. 12 접수)

Antagonism of xylazine-induced hypotensive effect by yohimbine in rabbits

Dong-ho Shin

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

(Received Apr 12, 1990)

Abstract: Xylazine is commonly used for anesthesia in veterinary medicine and various adverse effects are developed. To examine if the severe hypotensive response associated with xylazine-induced anesthesia might be resulted from the stimulation of presynaptic alpha-2 adrenoceptors or the increase of vagal tone, effects of yohimbine, atropine and atropine with vagotomy on xylazine-induced severe and long-lasting hypotensive responses were investigated in rabbits.

The results were summarized as follows:

- 1) Intravenously injected xylazine(1mg/kg)-induced hypotensive responses were inhibited by yohimbine($p < 0.001$).
- 2) Intravenously injected xylazine(1mg/kg)-induced hypotensive responses were not changed by atropine.
- 3) Intravenously administered xylazine(1mg/kg)-induced hypotensive responses are not changed by atropine with vagotomy.

These results indicate that xylazine is thought to cause severe hypotensive response during anesthesia primarily by stimulating presynaptic alpha-2 adrenoceptors and other receptors or mechanisms may participate in the hypotensive response of xylazine.

Key words: xylazine, yohimbine, atropine, hypotensive response.

서 론

Xylazine은 동물의 진정, 진통, 마취의 목적으로 수의 임상에 널리 사용되고 있으며¹⁻³, xylazine 단독으로 혹은 다른 마취제와 함께 사용할 때 주로 중추의 presynaptic alpha-2 adrenoceptors를 흥분시킴으로써 작용하는 것으로 알려져 있다.^{6,7} 또한 xylazine투여에 의한 부작용은 서맥, 심한 저혈압, 고창증, 유산등이다.^{8,9-10}

주로 xylazine의 중추신경 억제작용 기전에 대해서만 연구가 행해지고 있을 뿐¹¹⁻¹⁵ xylazine 투여에 의해 발생하는 부작용 각각에 대한 연구는 드물다. 특히 xylazine의 부작용인 심한 저혈압은 그 발생 기전이 presynaptic alpha-2 adrenoceptors의 흥분에 의한 것일 수도 있고, xylazine의 작용점이 다양하기 때문에 cholinergic receptors를 흥분시킬 수도 있음을 감안할 때^{16,17} 여러가지 가능성을 생각할 수 있다.

따라서 xylazine을 마취의 목적으로 사용할 때 일어

나는 부작용 가운데 심한 저혈압의 기전이 미주신경의 흥분에 의한 것인지 또는 presynaptic alpha-2 adrenoceptors 흥분의 결과인지를 검토하기 위해 본 실험을 시도하였다.

재료 및 방법

가토(1.8~2.2kg)를 암수 구별없이 모두 26마리를 사용하였으며, 5실험군으로 나누었다(Table 1). 호흡을 용이하게 하기 위하여 기관 cannula를 삽입하였다. 일부에서 실시한 vagotomy는 양측 미주신경간을 경부 높이에서 절단하였다. 기관 cannula의 삽입, vagotomy, 대퇴동맥에 polyethylene tube의 삽입 등은 ether마취하에 실시하였다. 혈압은 일측 후지의 대퇴동맥에 heparin (400IU)이 들어있는 생리적 식염수액으로 채워진 polyethylene tube(내경 1mm)를 삽입하고 이를 pressure transducer(PT400, Bioscience)에 연결하여 physiograph(MD4, Bioscience)상에 기록하였으며 평균혈압(확장기혈압+1/3맥압)으로 표기하였고 약물에 의해서 변동된 혈압치를 원혈압에 대한 백분율로 환산하여 평균±SE로 나타냈다. 약물은 일측 이정맥을 통하여 주사하였고 1회 주사량은 0.5ml/kg으로 하였다. 사용한 약물은 xylazine HCl(Bayer), yohimbine HCl(Sigma), atropine sulfate(Merck)였다. Yohimbine은 증류수에 용해하여 사용하였고 나머지 약물은 0.9% 식염수에 용해하여 사용하였다. 각 실험군 간의 유의성 검정에는 student's t-test를 사용하였다.

Table 1. Experimental groups of rabbits

Groups	No. of animals	Pretreatment	Treatment
1	10	—	Xylazine(control)
2	4	Yohimbine	Xylazine
3	4	Atropine	Xylazine
4	4	Atropine with vagotomy	Xylazine
5	4	Xylazine	Yohimbine

결 과

정맥내 xylazine의 효과: 정맥내 xylazine 1mg/kg 투여로 28.4±1.97%의 혈압하강을 일으켰다. 혈압하강은 투여 약 3분후 최대하강을 보인 후 회복되기 시작하였으며 원혈압 수준으로 회복하는데 약 60분이 걸렸다(Fig 1).

Xylazine의 혈압하강 반응에 대한 정맥내 yohimbine의 영향: 정맥내 yohimbine 1mg/kg 투여후 xyla-

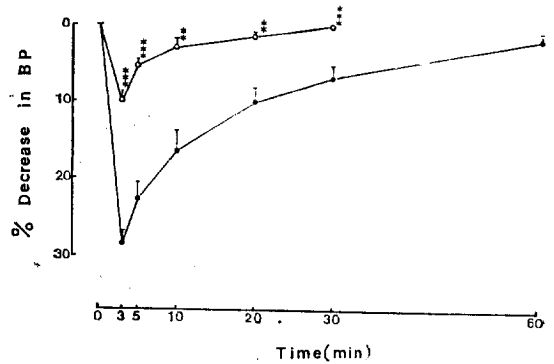


Fig 1. Time-course of hypotensive effect induced by intravenous injection of xylazine 1mg/kg (●) and the time-course of intravenous xylazine-induced hypotensive effect 15min after treatment with intravenous injection of yohimbine 1mg/kg (○) in rabbits. Each point represents the mean±SEM of 4~10 animals. Significant differences from the xylazine-induced hypotensive effect are indicated by **($p < 0.01$) and ***($p < 0.001$).

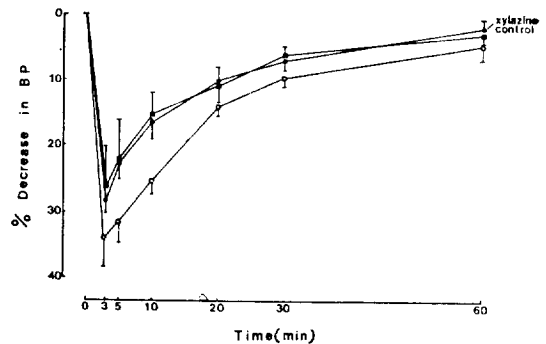


Fig 2. Time-course of intravenous xylazine (1mg/kg)-induced hypotensive effect 15min after treatment with intravenous injection of atropine 2mg/kg (■) alone and atropine 2mg/kg with vagotomy (○) in rabbits. Each point represents the mean±SEM of 4~10 animals.

zine의 혈압하강 반응은 심하게 억제되었으며 xylazine의 최대 혈압하강을 유의하게($p < 0.001$) 억제하였을 뿐만 아니라 이 혈압하강이 회복하는 데도 영향을 미쳐 30분 이내에 정상혈압 수준으로 완전히 회복하였다(Fig 1). 정맥내 yohimbine 1mg/kg의 투여 자체에 의한 혈압변화는 없었다. Xylazine의 혈압하강 반응에 대한 yohimbine의 영향을 좀더 검토하기 위해 xylazine 1mg/kg을 투여하여 혈압하강 상태가 최대에 이르렀을 때 yohimbine 1mg/kg을 정맥내로 투여해 보았던 바

yohimbine 투여후 곧바로 정상 혈압 수준으로 회복되는 양상을 보였다.

Xylazine의 혈압하강 반응에 대한 정맥내 atropine의 영향 : 정맥내 atropine 2mg/kg 투여후 xylazine의 혈압하강 반응은 전혀 영향을 받지 않았다. Xylazine의 최대 혈압하강에도 영향을 미치지 못하였고 이 혈압하강이 회복하는데도 전혀 영향을 미치지 못하였다 (Fig 2). 정맥내 atropine 2mg/kg의 투여로 혈압이 약간 하강하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.

Xylazine의 혈압하강 반응에 대한 vagotomy와 atropine투여 병행의 영향 : Vagotomy를 실시하고 정맥내 atropine 2mg/kg을 투여한 후 xylazine의 혈압하강 반응이 어떻게 영향을 받는가를 조사하였다. Xylazine의 최대 혈압하강에도 영향을 미치지 못하였고, 이 혈압하강이 회복하는 데도 영향을 미치지 못하였을 뿐 아니라 오히려 혈압하강 정도를 증강시키는 경향을 보였으나 유의성은 없었다(Fig 2).

고 찰

Xylazine이 동물의 진정, 진통, 마취의 목적으로 사용될 때 주로 중추의 presynaptic alpha-2 adrenoceptors를 흥분시킴으로써 작용하며^{6,7} 이들 receptors는 교감신경말단으로 부터의 norepinephrine유리를 억제시킨다고 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰ Yohimbine은 중추 및 말초의 alpha-2 adrenoceptor 길항제이며²¹⁻²³ yohimbine이 xylazine의 중추에 대한 진정, 진통, 마취효과를 길항하는 것은 중추의 presynaptic alpha-2 adrenoceptors를 차단하기 때문이다.^{7,13}

본 실험에서 xylazine은 지속적인 혈압하강을 나타냈으며, yohimbine 투여후 xylazine을 투여한 실험과 xylazine을 먼저 투여해 혈압하강이 일어나 있는 상태에서 yohimbine을 투여한 실험에서 마찬가지로 xylazine의 혈압하강 효과를 yohimbine이 모두 유의하게 길항하였다. 이것은 xylazine이 중추의 presynaptic alpha-2 adrenoceptors와 말초 교감신경 말단에 있는 presynaptic alpha-2 adrenoceptors에 작용하여 norepinephrine의 유리를 감소시킨 결과로 생각된다. 그러나, 본 실험에서 사용된 yohimbine(1mg/kg)이 xylazine의 alpha-2 adrenoceptors를 경유한 혈압하강을 억제하기에 충분한 양임에도 불구하고 xylazine의 혈압하강 효과를 완전히 길항하지는 못하였다. 이것은 xylazine의 작용점이 다양하기 때문에 adrenergic receptors 뿐 아니라 cholinergic,^{11,24} serotonergic,²⁵ dopaminergic,²⁰ beta-adrenergic,²⁶ H₂-histaminergic,²⁷ opiate receptors^{28,29}등에도 작용할 수 있음을 시사하고 있다.

또한 xylazine을 투여하여 최대 혈압하강 상태를 보일 때 yohimbine을 투여해 본 결과 yohimbine 투여후 곧바로 거의 정상혈압 수준으로 회복을 보인 점은 xylazine 과량 투여시 발생할 수 있는 위급한 상태를 yohimbine 투여로 역전시킬 수 있을 것으로 생각된다.

한편 muscarinic receptors 차단제인 atropine이 xylazine 투여후 발생하는 서맥을 길항시키기 위해 사용되고 있으나^{7,30}, 그 결과가 일정치 않다는 보고가 있으며^{31,32}, 많은 양의 atropine은 진정효과를 가지고 있어 atropine으로 진정치를 할 경우 다른 마취제의 용량을 감소시킨다는 보고도 있다.³³ 본 실험에서 xylazine의 혈압하강 효과가 atropine에 의해 전혀 영향을 받지 않았고, 특히 vagotomy를 실시하고 atropine을 투여한 실험군에서는 xylazine의 혈압하강 효과가 오히려 증강되는 경향을 보였다. 이점은 많은 양의 atropine으로 진정치를 할 경우 xylazine 투여시의 심한 혈압하강 효과를 더욱 증강시킬 가능성도 있음을 시사하고 있다. 결론적으로 xylazine 투여에 의한 심한 그리고 지속적인 혈압하강 반응은 주로 xylazine이 중추의 presynaptic alpha-2 adrenoceptors와 말초 교감신경 말단에 있는 presynaptic alpha-2 adrenoceptors에 작용하여 norepinephrine의 유리를 감소시킨 결과이며, 일부 adrenergic receptors 이외의 또다른 작용점이 있음을 시사하고 있다.

결 론

Xylazine을 마취의 목적으로 사용할 때 일어나는 부작용 가운데 심한 저혈압의 기전이 미주신경의 흥분에 의한 것인지를 또는 presynaptic alpha-2 adrenoceptors 흥분의 결과인지를 알아보고자 yohimbine, atropine, vagotomy와 atropine 투여의 병행등의 영향을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) Yohimbine은 정맥내 xylazine(1mg/kg)의 혈압하강 반응을 유의하게 억제하였다($p < 0.001$).
- 2) Atropine은 정맥내 xylazine(1mg/kg)의 혈압하강 반응에 전혀 영향을 미치지 못하였다.
- 3) Vagotomy와 atropine투여의 병행은 정맥내 xylazine(1mg/kg)의 혈압하강 반응에 영향을 미치지 못하였을 뿐 아니라 오히려 혈압하강 정도를 증강시키는 경향을 보였다.

이상의 결과로 xylazine 투여에 의한 혈압하강 반응은 주로 xylazine이 중추와 말초교감신경 말단에 있는 presynaptic alpha-2 adrenoceptors에 작용한 결과임을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Moye RJ, Paillet A, Smith MW. Clinical use of xylazine in dogs and cats. *Vet Med Small Anim Clin* 1973;68:236-241.
2. Hsu WH. Effects of atropine on xylazine-pentobarbital anesthesia in dogs: Preliminary study. *Am J Vet Res* 1985;46:856-858.
3. White RJ, Bali S, Bark H. Xylazine and ketamine anesthesia in the dromedary camel under field conditions. *Vet Record* 1987;120:110-113.
4. Clark KW, Hall LW. Xylazine—A new sedative for horses and cattle. *Vet Record* 1969;85:512~517.
5. Yates WD. Clinical uses of xylazine, a new drug of old problems. *Vet Med Small Anim Clin* 1973;68:483~486.
6. Hedler L, Stamm G, Weitzell R, et al. Functional characterization of central alpha-adrenoreceptors by yohimbine diastereoisomers. *Eur J Pharmacol* 1981;70:43~52.
7. Hatch RC, Booth NH, Clark JD, et al. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982;43:1009~1014.
8. Allen JL. Use of tolazoline as an antagonist to xylazine-ketamine-induced immobilization in African elephants. *Am J Vet Res* 1986;47:781~783.
9. 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.
10. Antonaccio MJ, Robson RD, Kerwin L. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor activity after xylazine in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1973;23:311~315.
11. Delbarre B, Schmitt H. Sedative effects of alpha-sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. *Eur J Pharmacol* 1971;13:356~363.
12. Hsu WH. Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;218:188~192.
13. Hsu WH. Effect of yohimbine on xylazine-induced central nervous system depression in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:698~699.
14. Hsu WH. Antagonism of xylazine-induced CNS depression by yohimbine in cats. *Calif Vet* 1983;37:19~21.
15. Schaffer DD, Hsu WH, Hopper DL. Antagonism of xylazine-induced depression of shuttle-avoidance responses in dogs by administration of 4-aminopyridine, doxapram, or yohimbine. *Am J Vet Res* 1986;47:2116~2121.
16. Kitzman JV, Booth NH, Hatch RC, et al. Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. *Am J Vet Res* 1982;43:2165~2169.
17. Wallner BM, Hatch RC, Booth NH, et al. Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine: Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982;43:2259~2265.
18. Starke K, Montel H. Alpha-receptor-mediated modulation of transmitter release from central noradrenergic neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973;279:53~60.
19. Starke K. Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981;21:7~30.
20. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981;32:337~362.
21. Goldberg MR, Robertson D. Yohimbine: A Pharmacological probe for study of the alpha-2 adrenoceptor. *Pharmacol Rev* 1983;35:143~180.
22. Lang WJ, Lambert GA, Rush ML. The role of the central nervous system in the cardiovascular responses to yohimbine. *Arch Ind Pharmacodyn Ther* 1975;217:57~67.
23. Drew GM. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located alpha-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1976;36:313~320.
24. Schmitt H, LeDouarec J, Petillot N. Antagonism of the antinociceptive action of xylazine, an alpha-sympathomimetic agent, by adrenoceptor and cholinergic blocking agents. *Neuropharmacol* 1974;13:295~303.
25. Kostowski W, Plaznik A, Pucilowski O, et al.

- Lesion of serotonergic neurons antagonizes clonidine-induced suppression of avoidance behavior and locomotor activity in rats. *Psychopharmacology* 1981;73:261~264.
26. Maggi A, U'Prichard DC, Enna SJ. Beta-adrenergic regulation of alpha-2 adrenergic receptors in the central nervous system. *Science* 1980;207:645~646.
 27. Karppanen H, Paakkari I, Paakkari P, et al. Possible involvement of central histamine H₂-receptors in the hypotensive effect of clonidine. *Nature* 1976;259:587~589.
 28. Lawrence D, Livingston A. Opiate-like analgesic activity in general anesthetics. *Br J Pharmacol* 1981;73:435~442.
 29. Hamburg M, Tallman JF. Chronic morphine administration increases the apparent number of alpha-2 adrenergic receptors in rat brain. *Nature* 1981;291:493~494.
 30. Haskins SC, Peiffer RL, Stowe CM. A clinical comparison of CT1341, ketamine, and xylazine in cats. *Am J Vet Res* 1975;36:1537~1543.
 31. Klide AM, Calderwood HW, Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res* 1975;36:931~935.
 32. Clark DM, Martin RA, Short CA. Cardiopulmonary responses to xylazine/ketamine anesthesia in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982;18:815~821.
 33. Weiner N. Atropine, scopolamine and related antimuscarinic drugs. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, ed. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing Co, 1980:120~137.