

소량의 Midazolam과 Thiopental을 이용한 마취 유도

계명대학교 의과대학 마취과학교실

나영두·장호정·정길

- Abstract -

Induction of Anesthesia with Low-Dose Midazolam and Thiopental

Young Du Na, M.D., Young Ho Jang, M.D. and Jung Kil Chung, M.D.

Department of Anesthesiology, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

Background: This study was undertaken to evaluate the hemodynamic response of midazolam-thiopental coinduction technique compared with thiopental or midazolam induction after tracheal intubation.

Methods: 60 patients were divided into 3 groups. Group I thiopental 5 mg/kg induction group; Group II, midazolam 0.2 mg/kg induction group; Group III 2 mg/kg of thiopental was injected intravenously to each patient 2min after 0.02 mg/kg of midazolam injected. After tracheal intubation, blood pressure and heart rate were measured for 5 minutes at 1 minute interval.

Results: There were not significant differences in systolic, diastolic, mean arterial pressure and heart rate in 3 groups.

Conclusions: Low dose midazolam-thiopental coinduction can be a useful method for induction because of same hemodynamic changes as to thiopental or midazolam alone. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 745~749)

Key Words: Anesthetics, intravenous: midazolam; thiopental

midazolam maleate이다¹⁾.

Midazolam maleate는 imidazole ring을 포함하는 수용체로 선행성 기억상실증, 불안 억제 작용, 진정작용이 있으며 호흡 및 순환계의 억제가 경미하고 국소자극 증상이 적은 장점이 있으나²⁾ 각성의 지연과 사람에 따른 임상적 반응의 양상이 조금씩 달라 세심한 주의가 요구된다^{3,4)}. 최근에 thiopental과 midazolam을 함께 사용하여 각 약물의 용량을 감소시키고 용량에 따른 부작용을 감소시킬 수 있다는 연구 결과가 보고되었다⁵⁾. 이에 저자는 소량의 midazolam을 thiopental과 함께 사용하여 기관내 삼관후의 혈역학적 관계를 thiopental과 midazolam 단독 투여때와 비교하여 thiopental 마취유도나 midazolam 마취유도 보다 우수한가를 평가해 보기로 하였다.

서 론

전신마취에 있어서 기관내 삼관을 실시할 경우 전신마취유도제로 thiopental을 가장 많이 사용하여 왔다. 이 약제는 빠른 작용시간을 나타내는 반면 정맥염, 주사부위의 통증, 무호흡, 기침등의 부작용과 저혈량증이나 심혈관계가 불안정한 환자에 사용시 혈압이 급격히 감소될 가능성이 많은 단점을 가지고 있다. 따라서 마취유도제로서의 thiopental을 대신 할 수 있는 여러가지 약물들이 임상에 소개되었는데 그중 하나가 1975년에 합성된 benzodiazepine계의

대상 및 방법

계명대학교 동산병원에서 계획 수술 예정인 미국 마취과학회 신체등급 상태 분류상 제 1, 2군에 속하는 20세~60세 환자로서 남녀 구분없이 60명을 대상으로 하여 20명씩 3군으로 분류하였다.

I군은 thiopental 5 mg/kg을 30초간 서서히 정맥주사하여 마취유도한 군으로 자발적 안검폐쇄 및 안검반사 소실이 일어난 후 succinylcholine chloride 1 mg/kg을 정주하였으며 50초후 기관내 삽관 실시하였다. II군은 midazolam maleate 0.2 mg/kg을 30초간 서서히 정주 후 I군에서의 방법과 동일하게 기관내 삽관 실시하였으며, III군은 midazolam-thiopental 군으로 midazolam maleate 0.02 mg/kg 투여 2분후 thiopental 2 mg/kg을 투여하였으며 이 후 방법은 I 군에서와 동일하게 실시되었다. 모든 군에서 기관내 삽관 직후 일회 호흡량 10 ml/kg, 분당 호흡수 12회로 조절호흡을 실시하였으며 N₂O 2 l/min, O₂ 2 l/min, ethrane은 2vol%를 사용하였다.

세군 모든 환자에서 수축기혈압, 이완기혈압, 평균동맥압, 심박수를 마취유도전 기관내 삽관후 1분에서 5분까지 매 분마다 자동 혈압계(Dinamap 8100, Critikon, Los-Angeles, USA)를 사용하여 측정하였다. 각 군에서 대조치와 측정치의 비교는 반복측정 분산 분석을 이용하였으며 각 군간의 시간대에 따른 혈역학적 비교는 분산 분석으로 처리후 Scheffe's test로 다중 처리하여 p값이 0.05 미만인 경우를 유의하다고 간주하였다.

각 군에서 마취유도전의 수축기혈압, 이완기혈압, 평균동맥압, 심박수를 각각 대조치로하여 기관내 삽관후 1분, 2분, 3분, 4분, 5분에서 수축기혈압, 이완기혈압, 평균동맥압, 심박수를 비교하였다.

결 과

1) 대상 환자의 분포

세군에서 환자의 성별, 연령 및 체중은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2) 심혈관계 변화

마취유도전의 수축기혈압, 이완기혈압, 평균동맥압 및 심박수에 있어 세군 모두에서 유의한 차이가 없었으며 기관내 삽관 1분후에서 수축기혈압, 이완기혈압, 평균동맥압, 심박수가 가장 높았고 이후 감소하는 추세를 보였으나 마취유도 전과정 동안 각 군간의 비교에서 유의한 변화는 없었다(Table 2~5).

고 칠

Thiopental sodium은 현재 가장 많이 사용되고 있는 마취유도제로 작용시간이 빠른 장점이 있으나

Table 1. Demographic Characteristics of Patients.

	Group I Thiopental (n=20)	Group II Midazolam (n=20)	Group III Thiopental- Midazolam (n=20)
Sex			
male	10	9	10
female	10	11	10
Age(year)	36.1±9.0	36.4±10.1	35.8±8.4
Weight(kg)	54.5±4.8	52.8± 6.7	55.1±5.7

Values are mean±SD, Group I: thiopental injected(5 mg/kg), Group II: midazolam injected(0.2 mg/kg), Group III: both midazolam and thiopental injected(0.02 mg/kg, 2 mg/kg)

Table 2. Changes of Systolic Blood Pressure(mmHg)

Group	Preinduction	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
I	120.2± 4.7	160.5± 10.8	141.1± 12.9	133.2± 14.4	125.8± 9.3	114.8± 6.5
II	118.3±13.8	155.2±13.1	138.4±13.9	128.9±17.5	109.9±14.8	106.8±13.3
III	116.1± 9.2	156.9±14.6	140.3±14.4	121.2± 8.8	108.1± 7.3	103.1± 9.9

Values are mean±SD, Group I, II and III; same as Table 1.

Table 3. Changes of Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Group	Preinduction	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
I	78.4 ± 7.1	113 ± 9.7	98 ± 12.8	71.6 ± 12.6	70.3 ± 12.5	68.4 ± 7.2
II	73.5 ± 9.4	98 ± 8.1	87.1 ± 15.4	82.4 ± 7.6	76.7 ± 15.2	73.1 ± 9.3
III	77.2 ± 10.2	108.1 ± 13.3	91.3 ± 17.7	74.1 ± 8.2	72.3 ± 7.3	71.4 ± 8.1

Values are mean ± SD, Group I, II and III; same as Table 1.

Table 4. Changes of Mean Blood Pressure(mmHg)

Group	Preinduction	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
I	91.5 ± 4.1	136 ± 9.3	119.1 ± 12.4	104.7 ± 8.2	95.2 ± 7.7	89.7 ± 9.2
II	87.4 ± 7.9	121.2 ± 8.1	108.6 ± 10.2	96.1 ± 13.1	81.5 ± 10.6	78.1 ± 11.4
III	86.2 ± 9.1	119.4 ± 11.2	104.2 ± 8.7	94.2 ± 9.6	80.3 ± 12.1	75.1 ± 12.1

Values are mean ± SD, Group I, II and III; same as Table 1.

Table 5. Changes of Heart Rate(beats/min)

Group	Preinduction	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
I	78.3 ± 5.4	136 ± 8.7	123.9 ± 13.2	109.4 ± 8.5	96.8 ± 9.1	90.5 ± 17.1
II	86.4 ± 10.6	120.2 ± 15.4	106.6 ± 19.4	98.9 ± 14.3	94.6 ± 14.1	89.2 ± 14.3
III	88.2 ± 7.2	125.9 ± 12.8	104.5 ± 15.3	96.9 ± 7.9	91.2 ± 15.1	87.3 ± 9.7

Values are mean ± SD, Group I, II and III; same as Table 1.

심혈관계 기능을 많이 억제하며 정주시 통증과 혈전증 및 정맥염의 국소 자극증상과⁶⁾ 호흡장애를 일으키는 것으로 알려져 있다. 또한 투여 용량에 비례해서 심박출량, 동맥혈압, 심장지수가 저하된다고 한다. 이러한 심혈관계 작용에 있어 Elder⁷⁾과 Flickinger⁸⁾은 직접적인 심근억제 작용에 의한 심박출량의 저하에 기인하는 것으로, Fieldman 등⁹⁾은 말초혈관의 이완작용으로 설명하고 있으며 심박수의 증가는 동맥혈압의 감소에 따른 압력 수용체의 매개에 의한 교감신경계의 흥분에 기인한다고 한다¹⁰⁾.

따라서 심박수의 증가와 동맥혈압의 감소로 인한 심근 산소소모량의 증가는 위험한 결과를 초래할 수 있는 허혈성 심장 질환 환자, 저혈량증의 환자에서는 thiopental의 사용을 피하거나 용량을 줄여야 할 것이다. Midazolam은 benzodiazepine계 약물중 유

일한 수용성으로 불안억제, 진정, 선행성 기억 상실 작용등이 있으며 호흡 및 순환계의 억제가 미약한 반면 작용 효과에 있어 약효 발현시간이 길고 각성 시간이 지연되며 유효투여량이 개인에 따른 차이가 심하다고 한다^{3,4)}.

본 연구에서도 thiopental, midazolam, midazolam-thiopental 방법으로 마취유도에 있어서 안검 반사 소실이 이루어지지 않아서 원활한 마취유도가 이루어지지 않았던 경우가 thiopental group에서는 없었으나 midazolam 및 midazolam-thiopental 방법에서 각각 3명과 5명이었으며 이러한 환자들은 통계학적 대상에서는 제외되었지만 midazolam 및 midazolam-thiopental 방법이 개인마다 유효투여량의 차이나 약물 용량의 부정확 또는 주사속도의 차이가 있었던 것으로 사료된다.

Midazolam은 심혈관계에 미치는 영향에 대해서 심근 수축력 감소로 인해 평균동맥압의 감소를 초래하며 보상작용으로 심박수의 증가를 초래하지만 그 정도는 미약한 것으로 알려져 있다¹¹⁾. Gross 등¹²⁾은 정주시 교감신경 자극이 경미해서 혈역학적 안정성을 유지할 수 있기 때문에 높은 위험도를 (high risk) 가진 환자에서 안전하게 사용되어 질 수 있다고 하였으며 Samuelson 등¹³⁾도 허혈성 심질환을 가진 환자를 대상으로 한 연구에서 심폐관계 안정성을 유지할 수 있었다고 하였다.

Reves 등¹⁴⁾은 midazolam의 최면을 위한 ED₉₉ 용량은 0.23 mg/kg로 마취유도시 이 용량 이상 사용하여야 한다고 한 반면 Dundee 등¹⁵⁾의 연구에서는 0.3 mg/kg 사용한 환자에서 반응의 정도를 예측하기 어렵다는 주장을 하였다.

최근에 thiopental과 midazolam을 함께 사용하여 각 약물의 용량을 줄이고 용량에 따른 부작용을 감소시킬 수 있다는 연구 결과가 보고되었으며 마취유도를 위해 두 가지 이상의 약물을 동시에 투여하는 방법을 coinduction이라 하였다.

Kissin 등¹⁶⁾은 midazolam이 thiopental sodium의 무의식을 강화시킨다는 가정을 시험하기 위한 연구를 하였으며 midazolam의 hypnotic ED₅₀ 효과의 1/10에 못미치는 0.02 mg/kg의 midazolam이 thiopental의 ED₉₉ 효과를 5.75 mg/kg에서 2.37 mg/kg으로 감소시켰고 또한 thiopental의 ED₉₉ 효과를 3.87 mg/kg에서 1.97 mg/kg로 감소시켰으며 thiopental sodium의 강도를 96% 증강시켰다는 결과를 얻었다. 한국인에서 마취유도를 위한 midazolam과 thiopental sodium의 용량반응과 상승효과 연구에서 최면을 위한 thiopental sodium이나 midazolam의 양을 서양인에 비해 15~20% 감소시켜야 된다고 하였다¹⁷⁾. 이에 본 연구에서는 위의 연구결과를 참조하여 III군에서 midazolam 0.02 mg/kg와 thiopental 2 mg/kg를 사용하였다.

쥐를 대상으로 한 연구에서 benzodiazepine 수용체, 염소 이온 통로와 연관된 GABA(gamma aminobutyric acid) 수용체, barbiturate의 수용체가 복합체를 형성하고 있으며 이 복합체의 한 부위에 barbiturate가 결합함으로써 benzodiazepine 수용체의 변형을 초래하여 benzodiazepine의 효과를 강화시키며 benzodiazepine도 barbiturate의 효과를 강화시킨다고 하였다^{18~20)}. 이러한 두 약제의 상승효과는 염소 이온의 전달체

계에 기인하며 barbiturate는 염소 이온 통로의 개구 상태 기간을 증가시키는 반면 benzodiazepine은 염소 이온의 개구빈도를 증가시킴에 의해 초래된다²¹⁾.

본 연구에서는 midazolam 0.02 mg/kg을 먼저 정주 후 최고 효과를 고려하여 2분후 thiopental 2 mg/kg을 사용하였으며 coinduction시 midazolam을 정주한 후 thiopental을 정주한 것은 midazolam의 최고효과가 2분에서 3분, thiopental의 최고효과가 1분이기 때문이다^{22,23)}. 기관내 삽관후 1분에서 5분까지 매 분마다 혈역학적 변화를 thiopental 5 mg/kg, midazolam 0.2 mg/kg 단독 정주한 군과 비교 관찰하였다. 그 결과 수축기, 이완기, 평균동맥압, 심박동수는 세 군에서 기관내 삽관후 5분간의 측정시 유의한 차이는 발견되지 않았다.

결과적으로 coinduction에 의한 마취유도가 thiopental 및 midazolam 단독 투여시에 비해 혈역학적 안정성을 보여주지는 않았지만 동일한 혈역학적 변화 상태에서 각 약물의 투여 용량을 줄일 수 있고 투여 용량에 비례해서 부작용을 감소시킬 수 있으므로 전신마취 유도를 위하여 유용한 방법이라고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Fragen RJ, Gahl F, Caldwell N: A water-soluble benzodiazepine, RO 21-3981, for induction of anesthesia. Anesthesiology 1978; 49: 41-3.
2. 정윤재, 이명숙, 김혜경. 마취유도제로 사용된 Midazolam과 Thiopental의 비교. 대한마취과학회지 1991; 24: 826-32.
3. 최세진, 한능희, 김문호, 손수창, 이정은: Midazolam의 중추신경계에 미치는 영향 flumazenil의 길항작용에 대한 연구. 대한마취과학회지 1991; 24: 349-57.
4. Dundee JW, Haslett WH: The benzodiazepines. A review of their actions and uses relative to anaesthetic practice. Br J Anaesth 1970; 42: 21-34.
5. Tverskoy M, Fleishman G, Bradley EL, Kissin I: Midazolam-thiopental anesthetic interaction in patients. Anesth Analg 1988; 67: 342-5.
6. Olesen AS, Huttel MS, Hole P: Venous sequelae following the injection of etomidate or thiopentone I.V. Br J Anesth 1984 56: 171-3.
7. Elder JD, Nagano SM, Eastwood DW, Harnagel D: Circulatory changes associated with thiopental anesthesia in man. Anesthesiology 1955; 16: 394-400.
8. Flickinger H, Fraimow W, Cathcart RT, Thomas F,

- Nealon JR: Effect of thiopental induction on cardiac output in man. *Anesth Analg* 1961; 40: 693-700.
9. Fieldman EJ, Riedley RW, Wood EH: Hemodynamic studies during thiopental sodium and nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1955; 16: 473-89.
 10. Skovsted P, Price ML, Price HL: The effect of short acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflex. *Anesthesiology* 1970; 33: 10-7.
 11. Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, Ramsey FM, Martyn JAJ, Teplick RS, et al: Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg* 1982; 61: 771-5.
 12. Gross JB, Caldwell CB, Edwards MW: Induction dose-response curve for midazolam and ketamine in pre-medicated ASA class III and IV patients. *Anesth Analg* 1985; 64: 795-800.
 13. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR: Hemodynamic response to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 1981; 60: 802-9.
 14. Reves JG, Kissin I, Smith LR. The effective dose of midazolam. *Anesthesiology* 1981; 55: 82.
 15. Dundee JW, Kawar P. Consistency of action of midazolam. *Anesth Analg* 1982; 61: 544-5.
 16. Kissin I, Vinik HR, Bradly EL. Midazolam potentiates thiopental sodium anesthetic induction in patients. *J Clin Anesth* 1991; 3: 367-70.
 17. 이종욱, 이승준, 길호영, 윤영준: 한국인에서 마취유도를 위한 midazolam과 thiopental sodium의 용량반응과 상승효과. *대한마취과학회지* 1996; 30: 450-5.
 18. Leeb-Lundberg F, Snowman A, Olsen RW: Barbiturate receptors are coupled to benzodiazepine receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 7468-74.
 19. Skolnick P, Moncada V, Baker J, Paul S: Pentobarbital dual action to increase brain benzodiazepine receptor affinity. *Science* 1981; 211: 1448-50.
 20. Kissin I, Mason JO, Bradly EL: Pentobarbital and thiopental anesthetic interactions with midazolam. *Anesthesiology* 1987; 67: 26-31.
 21. Study RE, Barker JL: Diazepam and pentobarbital fluctuation analysis reveals different mechanisms for potentiation of gamma-aminobutyric acid responses in cultured central neuron. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 7180-4.
 22. Vinik HR. Co-induction can bring anesthetic precision. *ESA* 1993; 5: 1-2.
 23. Miller RD. *Anesthesia*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1993; 235-6.