Midazolam-Fentanyl 마취유도시 기관내 삽관에 따른 심혈관계의 변화

조선대학교 의과대학 마취과학교실

김 재 흥 · 임 경 준 · 조 남 수
유 병 식 · 정 종 달 · 김 용 일

= Abstract =

Cardiovascular change to endotracheal intubation during anesthetic induction with midazolam-fentanyl

Jae Heung Kim, M.D., Gyung Joon Lim, M.D., Nam Soo Cho, M.D.
Byung Sik Yu, M.D., Chong Dal Chung, M.D. and Yong Il Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Chosun University, Kwangju, Korea

Thiopental sodium, a water-soluble barbiturate derivative with pH 10.0, reaches brain tissue in its highest concentration in about 50 seconds after intravenous injection. Blood concentration then decreases according to redistribution.

Patients who are given midazolam as an induction agent are known to awake from general anesthesia relatively more slowly than those given pentothal sodium.

Fentanyl, a potent analgesic, has been used in balanced anesthesia because of its minimal cardiovascular effects. In the present study, the effects of pentothal sodium, midazolam and midazolam-fentanyl on cardiovascular changes to endotracheal intubation during anesthetic induction were compared.

Sixty patients of ASA class I or II scheduled to undergo elective operations were classified randomly into 3 groups. Group I and II were injected with thiopental sodium 5.0 mg/kg and midazolam 0.2 mg/kg, respectively. Group III received midazolam 0.1 mg/kg and fentanyl 2 μ g/kg.

The results were as follows:

1) The onset time (time from intravenous injection to loss of eyelid reflex) of group III (137 ± 10.29 seconds, $p < 0.05$) was longer than those of group I (10 ± 3.22 seconds) and group II (37 ± 12.49 seconds).

2) The change of the mean arterial pressure; Group III showed minimal change (4% decrease, $p < 0.05$) at 1 minute after endotracheal intubation as compared with group I (21% increase) and group II (6% increase).

3) The change of the heart rate;

Group III showed the least change (6% increase, $p < 0.05$) at 1 minute after endotracheal intubation as compared with group I (18% increase) and group II (12% increase).

From these results, it is suggested that the combined use of midazolam and fentanyl may cause less effect on the cardiovascular system during endotracheal intubation than midazolam or thiopental sodium alone.

Key Words : Pentothal sodium, Midazolam, Fentanyl, Cardiovascular changes, Endotracheal intubation

서 론

전신마취에 있어서 기관내 삽관을 할 경우, 기도의 확보가 비교적 보장되고 해부학적사상이 감소되며, 호흡조절이 용이할 뿐만 아니라 기관 및 기관지 분지의 분비물을비교적 쉽게 제거할 수 있고, 위를 팽창시키지 않고 기도에 양압을 가할 수 있으며, 수술에 필요한 어떤형태의 체위에서도 기도유지가 가능하다는 장점이 있다¹⁾.

이러한 기관내 삽관을 위한 전신마취 유도제로서 가장 널리 이용되는 것이 pentothal sodium인데 이 약제는 빠른 약효의 발현을 보이나 심혈관계에 불안정한 면을 보이고 내성이 빨리 생기는 단점이 있다²⁾.

이에 반해 수용성 benzodiazepine인 midazolam은 마취유도시 심한 혈액학적 변화를 일으키지 않으므로²⁾ 현재 전신마취유도시 barbiturate의 대용약물로 많이 사용되어지고있는 추세이다.

또한 fentanyl은 강력한 진통제로서 심혈관계에 미치는 효과가 미약하여 균형마취 및 후두경을 이용한 기관내삽관시 많이 이용되고 있다³⁾. 이에, 저자는 midazolam과 fentanyl을 혼합정주하여 기관내 삽관시 midazolam 단독투여군, pentothal sodium 단독투여군과의 심혈관계 변화를 비교 관찰하였다.

연구 대상 및 방법

1) 연구대상

조선대학교 부속병원에 입원하여 계획수술이 예정된 환자중 남여구별없이 미국마취과학회 환자상태 분류법(ASA classification)에 의한 제 1,2급에 속한 18세부터 65세까지의 환자 60명을 대상으로 하였다(Table 1).

Table 1. Demonstration of Study Groups(Mean±SD)

Group	Age(years)	Sex(M/F)	Body weight(kg)
I	38±14.5	9/11	58± 8.1
II	35±13.8	8/12	59±10.0
III	38±14.3	7/13	58±11.0

2) 연구방법

마취전 처치는 마취유도 1시간전에 meperidine(Demerol[®]) 1 mg/kg, hydroxyzine(Ucerax[®]) 1 mg/kg을 각각 근주하였고 환자가 수술실에 도착하면 양와위로 안정을 취하게 한후 심전도와 비침습적 자동혈압계를 부착하여 마취유도전 수축기 혈압, 이완기혈압, 평균동맥압, 맥박수등을 각각 측정하였다(Preinduction으로 분류하였음). I 군은 thiopental sodium(pentothal sodium[®], 중외제약) 5.0 mg/kg, II 군은 midazolam(Dormicum[®], 한국로슈) 0.2 mg/kg, III군은 midazolam 0.1 mg/kg와 fentanyl 2 µg/kg을 혼합정주한 군으로 하였다. 각 군당 20명씩 임의로 선정하여 군별로 약물을 서서히 정주한 후 안검반사가 소실된후에 succinylcholine 1 mg/kg을 정주하고, 약제의 최대효과가 나타나도록 1-2분 정도 충분히 마스크로 산소를 흡입시킨 후 기관내 삽관직전의 혈압, 평균동맥압, 심박수등을 측정(Induction으로 분류하였음)한 후 기관내삽관을 주의깊게 하였다. 마취유지를 위하여 N₂O-O₂-enflurane을 2L-2L-1.5 vol%로 사용하였으며 일회 호흡량은 10 ml/kg로, 분당 호흡수는 12회로 고정하여 기계적 환기를 하였다.

신경근 차단제로는 vecuronium(Norcuron[®], 한화제약)을 0.1 mg/kg 정주하였고 삽관후 1분, 3분, 5분, 7분후의 혈액학적 변화를 비교 관찰하였다.

관찰결과와 통계학적 처리는 Student's t-test를 이용하였고 각 군내의 비교는 paired t-test를 이용했으며, 각 군간의 비교는 unpaired t-test를 하였으며 p<0.05의 경우를 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 수축기 혈압의 변화

기관내 삽관후 1분치의 검사에서 마취유도전의 수축기 혈압보다 I 군은 15%로 유의있게 증가하였으며, II 군은 4% 증가, III 군은 -6%로 유의있는 감소를 보였다. 3분치에서는 I 군만이 마취 유도전의 수축기 혈압과 비슷하였고 II 군과 III 군은 감소하였으나 그이후는 세 군 모두 마취유도전의 수축기 혈압보다 하강되는 것이 보였다(Table 2, Fig. 1). I

군, II군간에는 유의한 차이가 없었다.

2) 이완기 혈압의 변화

이완기 혈압의 변화 역시 삽관후 1분차 검사에서 마취유도전에 비해, I, II군은 각각 25%, 12%로 유의있게 증가하였으나 III군은 3%의 감소를 보여 유의있는 변화가 없었다. 삽관후 3분차 이후 검사에서는 I군만이 마취 유도전의 이완기 혈압과 비슷하였으나 그이후로는 모두 혈압하강을 보여주었다 (Table 3, Fig. 2).

3) 평균동맥압의 변화

평균동맥압의 변화는 1분차 검사에서 마취유도전

의 평균동맥압보다 I군은 21% 증가, II군은 6% 증가, III군은 4% 감소를 보였으며 3분차 이후의 검사 결과로는 I군만이 마취 유도전의 평균동맥압과 비슷하였으나 그이후로는 모두 혈압하강을 보였다 (Table 4, Fig. 3).

4) 심박수의 변화

심박수의 변화는 1분차 검사에서 마취유도전보다 I군은 18% 증가, II군은 12% 증가, III군은 6% 증가를 보였다. 심박수도 역시 3분차 이후 검사상 I, II군만이 마취 유도전과 비슷하였으나 그후 모든 군에서 감소를 보였다 (Table 5, Fig. 4).

Table 2. Changes of the Systolic Blood Pressure(mmHg) (Mean±SD)

Group	Preind.	Ind.	1 min	3 min	5 min	7 min
I	129±14.8	119±13.0	148±18.9	128±18.0	114±15.4	109±14.7
II	136±15.5	122±16.0	142±21.3	119±18.8	108±16.8	103±16.1
III	136±13.4	119±15.0	128±12.9*	109±13.4*	97±11.5**	95±12.4*

* P<0.05 compared with Group I

** P<0.05 compared with Group II

Preind: preinduction

Ind: induction

S.B.P.(%)

Fig. 1. Changes of the systolic blood pressure (%) (*: p<0.05 compared with preinduction). At 1 minute after endotracheal intubation, systolic blood pressure increased significantly by 15% in Group I and decreased significantly by 6% in Group III as compared with preinduction.

Table 3. Changes of the Diastolic Blood Pressure(mmHg) (Mean±SD)

Group	Preind.	Ind.	1 min	3 min	5 min	7 min
I	75±13.3	73±13.9	94±13.1	79±16.9	71±13.7	67±12.5
II	75±12.7	66±11.3	84±14.4*	68±13.8*	61±14.4*	55±13.8*
III	75±10.9	62±12.7*	73±11.4**	60±12.0**	54± 9.9*	52± 9.1*

* P<0.05 compared with Group I

** P<0.05 compared with Group II

Preind: preinduction

Ind: induction

Fig. 2. Changes of the diastolic blood pressure (%) (*: p<0.05 compared with preinduction). At 1 minute, group I and II showed significant increase in diastolic blood pressure by 25%, 12% respectively. But group III showed 3% decrease in diastolic blood pressure as compared with preinduction and this was not significant.

Table 4. Changes of the Mean Arterial Pressure(mmHg) (Mean±SD)

Group	Preind.	Ind.	1 min	3 min	5 min	7 min
I	92±12.8	88±12.8	111±14.0	94±16.4	85±14.0	80±12.0
II	95±12.3	80±12.9*	101±16.8*	83±14.6*	75±15.1*	71±13.6*
III	93±13.5	79±14.4*	89±12.3**	75±13.5**	67± 9.3**	65± 8.3*

* P<0.05 compared with Group I

** P<0.05 compared with Group II

Preind: preinduction

Ind: induction

Fig. 3. Changes of the mean arterial pressure (%) (*: $p < 0.05$ compared with preinduction). Group I, III showed minimal change (6% increase, 4% decrease, respectively) at 1 minute after endotracheal intubation as compared with preinduction.

Table 5. Changes of Heart Rate(beats/min) (Mean $\pm$ SD)

Group	Preind.	Ind.	1 min	3 min	5 min	7 min
I	82 $\pm$ 17.8	81 $\pm$ 14.4	97 $\pm$ 13.1	86 $\pm$ 12.8	79 $\pm$ 11.8	75 $\pm$ 12.3
II	89 $\pm$ 14.3	81 $\pm$ 12.4	100 $\pm$ 15.3	92 $\pm$ 12.8	87 $\pm$ 12.6*	85 $\pm$ 12.0*
III	80 $\pm$ 20.1	73 $\pm$ 17.2	85 $\pm$ 16.0*	77 $\pm$ 15.2*	72 $\pm$ 14.3*	70 $\pm$ 13.6*

* $P < 0.05$ compared with Group I

* $P < 0.05$ compared with Group II

Preind: preinduction

Ind: induction

Fig. 4. Changes of the heart rate (%) (*: $p < 0.05$ compared with preinduction). Group III showed the least change (6% increase) at 1 minute after endotracheal intubation as compared with preinduction.

5) 안검 반사 소실에 소요된 시간

I 군이 정주후 약 10초만에 가장 빨리 안검반사의 소실을 보이고 II군은 약 40초, III군은 약 2분 후에 안검반사의 소실을 보여 III군이 가장 약효의 발현시간이 길었다(Table 6).

Table 6. Time of Loss of Eyelid Reflex(sec)
(Mean±SD)

Group	No. of patients	loss of eyelid reflex(sec)
I	20	10± 3.2
II	20	37±12.5*
III	20	137±10.3**

* P<0.05 compared with Group I

** P<0.05 compared with Group II

고 안

전신마취를 위한 기관내 삽관의 시행으로, 교감신경의 자극에 의하여 고혈압 및 빈맥을 초래하게 되어⁴⁾, 두개내의 질환, 술전 고혈압, 심혈기능에 이상이 있는 환자에서는 치명적일 수 있다. 이를 방지하기 위한 여러방법들이 연구되어 왔는데, 즉 혈관확장제⁵⁾, 칼슘통로 차단제⁶⁾, 리도카인⁷⁾, 아편양제제, 아드레날린 차단제등이 기관내 삽관전에 정주되어 자극을 최소화 하도록하는 시도를 하였다.

빠르고 짧게 작용하면서 정맥투여가 가능한 barbiturate제제가 정맥 마취제로 이용되는데, 상용량에서는 진통작용이 거의 없으나 진정, 최면 및 항경련 작용 때문에 유도 마취제로 주로 사용된다. thiopental이 대표적인 약물이며 그의 methohexital, hexobarbital, thiamylal등이 있다. 가장 흔히 이용되는 thiopental sodium은 수용성의 barbiturate 유도체로서 pH 10.00 (2.5% thiopental) 이상의 강알칼리용액으로 체내에서 생체전환(biotransformation)보다 재분포(redistribution)로 혈중농도가 감소하여 약작용이 소실되므로 주입 후 약 50초에 뇌조직에서 최고농도에 달했다가 내장, 무지방 조직, 지방조직등으로 재분포되면서 혈중농도가 떨어지고 의식을 되찾게 된다.^{8,9)} 마취유도

용량(3-5 mg/kg)을 정주시 혈관운동 증추를 억제하며 심장의 수축력이 약해지고, 심박출량의 감소, 말초혈관 확장으로 혈압강하, 빈맥, 알고 빠른 호흡, 기침 및 후두경련, 기관지 수축작용을 일으켜 저혈량증환자, 급만성 기관지염, 천식, 포피리아 경우에는 사용시 주의를 요하며 주사시 통증과 혈관합병증등을 야기하기도 한다¹⁰⁾. 신경외과 수술시 두개강 내압을 감소시키고 산소소모량 및 뇌대사가 감소하므로 저산소증으로 오는 뇌손상이나 뇌동맥류등의 마취에도이용된다. 체내에서 거의 완전히 대사되며 대사산물은 신장으로 배설되지만 신장이 나쁜 환자가 금기는 되지 않으나 BUN이 높은 환자는 작용시간이 연장되며 노인도 배설시간이 연장되므로 젊은이보다 적은양을 사용하는 것이 좋다.

Benzodiazepine은 뇌에서 수용체에 결합하여^{11,12,13)}, gamma-aminobutyric acid(GABA)나 glycine과 같은 억제성 신경전달물질의 작용에 영향을 미치며^{14,15,16)}, 혈중에서 95% 이상이 단백결합(주로 알부민)을 하는 약물로 thiopental의 순환기계에 대한 단점을 보완키 위하여 임상에서 소개되었는데 가장 대표적인 것이 diazepam과 lorazepam이다. 이들은 불안해소에 특이한데 lorazepam은 투여이후의 사실에 대한 기억을 억제한다고(antegrade amnesia)하나 투여이전의 사실에대한 기억억제작용(retrograde amnesia)은 분명치 않다. 수면시 신속안구운동(R.E.M: rapid eyeball movement)을 보이는 점을 검토하면 benzodiazepine류가 barbiturate보다 우수하나, benzodiazepine류도 과량 투여하면 심혈관계 억제작용을 유발하므로 용량의 조절이 필요할것 같다. 또한 이들 약물은 비수용성으로 유도시간의 지연과 작용의 다양성이 많이¹⁷⁾ 있으며 이들을 복용하고 있는 환자에게 마취제를 투여하면 저혈압이 발생하나 phenothiazine이나 butyrophenone보다는 심하지 않다. 아편양제제에 의한 진정작용과 호흡억제작용을 증가시키며 주사 부위 통증과 정맥염 및 혈전증의 높은 빈도로 기존의 thiopental을 대체하기는 역부족이었다. 이러한 부적절한 점을 보완키위해 1974년 Fryer와 Walser가 처음 합성한 midazolam HCl은 새로운 수용성의 마취 유도체로서 정주시 혈관자극이 없고 diazepam에 비해 짧은 작용시간과 두배의 효력, 심호흡기계의 부

작용이 적으며 정맥합병증의 빈도가 적으므로^{18,19)} thiopental의 대치약물로서의 마취유도제로(마취유도 용량: 0.125-0.2 mg/kg, elimination half life: $t^{1/2}$ 90-180 min) 이용되기 적합하나 thiopental보다 약효의 발현시간이 1-3분으로 느린편이다. 그러나 midazolam을 마취유도제로 이용했을때, thiopental보다 심혈관계에 미치는 영향이 적어 더욱 우수한 마취유도제로 다른 연구에서도 확인 되었듯이^{20,21)} 본 연구에서도 midazolam의 우수성이 인정되었다.

아편양제제를 투여하면 혈압이 하강하는 경향이 있다는 것은 잘알려져있다. 그 약리작용으로는 혈관운동중추의 억제, 골격근 긴장도의 저하에 의한 근육내로의 혈액의 저류, 호흡억제에 의한 정맥환류의 감소, 직접혈관작용, 히스타민 유리에 의한 혈관확장 등이 고려된다. 순환계억제는 기립성 저혈압(orthostatic hypotension)의 형태로 나타나며 출혈, 외상, 체위변화등의 스트레스에 대한 대상능력을 저하시킨다. Fentanyl은 opioid중 현재 가장 널리 마취에 이용되는 것으로서 지용성이며 morphine의 약 100배에 달하는 역가를 지닌 강력한 진통제이다²²⁾. Histamine의 분비가 거의 없고 직접적인 심혈관계의 영향이 미약하여, 개심술중 스트레스로 인하여 혈장 cortisol, catecholamine치가 증가하는데 fentanyl(50-75 μ g/kg)은 이러한 혈장 cortisol과 catecholamine의 반응을 억제하는 것으로 알려져 있다^{23,24)}. 모든 opioid의 빠른 주입은 때로 골격근의 강직을 유발하는데 이 경우 근이완제의 도움없이 환기의 장애가 올수도 있다. 그중에서도 fentanyl이 가장 흔하게 근강직을 유발한다고 보고되어 있다. 이는 아마도 지용성 때문에 골격근으로 흡수(uptake)가 조장된 것으로 생각되며, 연령이 증가함으로써 근강직의 빈도가 증가된다는 보고가²⁵⁾ 있는데 이는 노령환자에서 fentanyl 주입후 높은 혈장 농도와 대뇌 기저핵의 퇴행성 변화가 신경근 기능의 장애를 유도한다고 생각된다. 이러한 골격근의 강직은 특히 흉벽에서 볼수있고 신경근 전도에는 영향을 주지 않고 근이완제나 naloxone으로 경감시킬 수 있다.

Fentanyl만을 마취유도제로 이용하기는 어려움이 있지만 기억상실과 완전한 마취작용을 위한 아편양제제의 용량은 사람에 따라 다양하며 특히 습관적

인 흡연, 음주, caffeine 복용자²⁶⁾ 등에서 무의식을 초래하는데 30 μ g/kg 이상의 많은 용량이 필요하다. 아편양제제와 barbiturate, diazepam 또는 phenothiazine 유도제를 병용하면 혈압하강의 발생빈도는 본 연구에서도 관찰된 바와 같이 현저하게 증가한다. 그래서 기관내삽관을 위한 thiopental sodium에 fentanyl을 보조제로 사용하여 심혈관 반응 및 예방을 보고하기도 하였다^{3,27,28,29)}.

그래서 본 연구에서는 순환기계에 영향이 적은 midazolam과 fentanyl을 혼합정주하여 기관내삽관시 심혈관계의 반응을 알아보았는데, koutto³⁾의 논문에서 보면 기관내 삽관시 혈액학적 변화를 줄이기 위해 fentanyl을 마취유도전 6 μ g/kg을 사용했을때는 물론이고 소량(2 μ g/kg) 사용했을때도 상당히 의의있게 동맥압의 상승을 억제할 수 있었다. 그래서 midazolam은 수면 및 기억상실의 목적으로, fentanyl은 기관내삽관시 교감신경 자극으로 유발되는 구심성신경의 전파를 차단하기 위해서 두 약물을 혼합정주하여 상가효과를 보고저 각기 약물의 마취유도 용량의 절반을 혼합정주한 결과 약효의 발현시간은 가장 늦었으나 심혈관계의 변화는 가장 안정됨을 보였다. 늦은 발현 시간은 아마도 두 약물의 유도용량에 미치지 못하는 양의 주입으로 체내의 분포가 늦은 결과로 생각된다. 또한 3분 이후의 심혈관계 변화를 보면 midazolam, fentanyl을 혼합 정주한 군에서 혈압의 강하가 가장 심히 나타나는데 이는 삽관후 1분치의 측정치에 보다 정확성을 기하기 위하여 무자극의 상태로 7분까지 환자를 자극, 즉 수술의 개시를 하지 않는 것이 원인으로 생각되어지며 이 외에도 혼합약물의 작용 시간, 약 효력의 차이로 인한 것이라 생각되어진다. 특이한 점은 thiopental, midazolam을 단독투여한 군과 비교시 1분치의 혈압이 마취유도전보다 적은 폭이나마 감소가 보였다는 점인데 이도 역시 약물효력의 차이가 원인으로 생각되며 만일 더 많은 양의 midazolam, 혹은 fentanyl을 혼합정주하면 혈압하강하는 더욱 심해질 것으로 예상되는데 이는 저혈압 유도마취시에 도움이 될 것이다.

결 론

기관내삽관에 의한 마취유도시 midazolam-fentanyl의 정주에 의한 심혈관계의 변화를 각 군별로 관찰한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1) 기관내 삽관후 1분치의 검사에서 수축기, 이완기, 평균동맥압, 심박수가 마취유도 전에 비해 I 군에서 각각 15%, 25%, 21%, 18%, II 군에서는 각각 4%, 12%, 6%, 12%, III 군에서는 각각 -6%, -3%, -4%, 6%의 변화를 보여 기관내 삽관시 III, II, I 군의 순서로 심혈관계에 영향이 적었다.

2) 마취유도시간(안검반사 소실시간)은 I, II, III 군이 각각 10, 37, 137초로 I 군이 가장 빨랐다.

3) 삽관후 3분 이후에서는 III, II, I 군의 순서로 혈압강하가 심하게 나타났다.

이상의 결과로 미루어보아 마취유도시, midazolam과 fentanyl을 혼용하여 정주하는 방법이 기관내 삽관에 의한 심혈관계의 변화를 적게하여 특히 심혈관계에 이상이 있는 경우에 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 대한마취과학회 교과서 편집위원회. 마취과학. 개정판, 서울: 여문각. 1991; 73-86.
- 2) Morgan GE, Mikhail MS. *Nonvolatile anesthetic agents. Clinical Anesthesiology* 1992; 116-34.
- 3) Kautto UM. *Attenuation of the circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1982; 26: 217-21.
- 4) Prys-Roberts C, Greene L, Miloch R, Foex P. *Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. Br J Anaesth* 1984; 43: 531-47.
- 5) Davies MJ, Cronin KD, Cowie RW. *The prevention of hypertension at intubation. A controlled study of intravenous hydralazine on patients undergoing intracranial surgery. Anesthesia* 1981; 36: 147-51.
- 6) Reves JG, Kissin I, Sell WA, Lell WA, Tosone

- S. *Calcium entry blockers Uses an implication for anesthesiologists. Anesthesiology* 1982; 57: 504-18.
- 7) Stoelting RK. *Circulatory change during direct laryngoscopy and tracheal intubation with and without prior lidocaine. Anesthesiology* 1977; 47: 381-4.
- 8) Miller RD. *Anesthesia 2nd ed, New York: Churchill Livingstone. 1986; 801-5.*
- 9) Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthesia practice. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1987; 102-16.*
- 10) Olesen AS, Huttel MS, Hole P. *Venous sequelae following the injection of etomidate or thiopentone I.V. Br J Anaesth* 1984; 56: 171-3.
- 11) Squires RF, Braestrup C. *Benzodiazepine receptors in rat brain. Nature* 1977; 266: 732-4.
- 12) Braestrup C, Albrechtsen R, Squires RF. *High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. Nature* 1977; 269: 702-4.
- 13) Moehler H, Okada T. *Benzodiazepine receptor demonstration in the central nervous system. Science* 1977; 198: 849-51.
- 14) Greenblatt DJ, Shader RJ, Abernethy DR. *Drug therapy, Current status of benzodiazepines (first of two parts). NEJM* 1983; 309(6): 354-8.
- 15) Richter JJ. *Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. Anesthesiology* 1981; 54(1): 66-72.
- 16) Whitwam JG. *Benzodiazepine receptors. Anesthesia* 1983; 38: 93-5.
- 17) Hegarty JE, Dundee JW. *Sequelae after the intravenous injection of three benzodiazepines-diazepam, lorazepam and flunitrazepam. British Medical Journal* 1977; 2: 1384-5.
- 18) Fragen RJ, Gahl F, Caldwell N. *A water-soluble benzodiazepine, RO 21-3981, for induction of anesthesia. Anesthesiology* 1978; 49: 41-3.
- 19) Dundee JW, Samuel IO, Toner W, Howard PJ. *Midazolam a water-soluble benzodiazepine.*

- Studies in volunteers. Anaesthesia* 1980; 35: 454-8.
- 20) 김영주, 김해규, 백승완, 김인세, 정규섭. 마취유도제로서의 *midazolam*과 *thiopental*의 효과 비교. 대한마취과학회지 1991; 24: 996-1005.
- 21) 이국현, 김광우. 개심술환자의 마취유도시 *midazolam*이 심혈관계에 미치는 효과. 대한마취과학회지 1990; 23: 914-20.
- 22) Dripps RD, Eckenhoff JE, Vandam LD. *Introduction to anesthesia*. 8th ed, Philadelphia: WB Saunders. 1992; 102-109.
- 23) Klingstedt C, Giesecke K, Hamberger B, Jarnberg P.-O. *High- and low-dose fentanyl anaesthesia: Circulatory and plasma catecholamine responses during cholecystectomy*. Br J Anaesth 1987; 59: 184-8.
- 24) Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D. *Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations*. Anesthesiology 1980; 53: 250-3.
- 25) Bailey PL, Wilbrink J, Zwanikken P, Pace NL, Stanley TH. *Anesthetic induction with fentanyl*. Anesth Analg 1985; 64: 48-53.
- 26) Stanley TH, de Lange S. *The influence of patient habits on dosage requirements during high dose fentanyl anaesthesia*. Can Anaesth Soc J 1984; 31: 368-76.
- 27) 김현구, 백운이, 홍정길, 박진웅, 김병권. 기관내 삽관시 *lidocaine*, *fentanyl*의 전투여에 의한 혈압 및 심박동수의 변화. 대한마취과학회지 1989; 22: 915-21.
- 28) Dahgren N, Messete K. *Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl*. Anaesthesia 1981; 36: 1022-6.
- 29) 정춘근. 소량의 *fentanyl* 투여에 의한 기관내 삽관시의 심혈관자극 억제효과. 대한마취과학회지 1988; 21: 39-43.