Thiopental, Midazolam의 단독정주와 두약제의 병용마취유도시 유도시간과 심혈관계에 미치는 영향

지방공사 강남병원 마취과

박 찬 주 · 류 길 수 · 송 현 철

=Abstract=

Effects of Thiopental or Midazolam, Alone and in Combination, on the Induction Time and the Cardiovascular Responses

Chan Joo Park, M.D., Gill Soo Lew, M.D. and Hyun Chul Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Kang-Nam General Hospital, Seoul, Korea

There was a report that midazolam-thiopental coinduction reduced ED₉₉ of thiopental for hypnosis from 5.75 mg to 2.37 mg. This study was designed to test whether the former study can be used clinically and to compare midazolam-thiopental coinduction with thiopental or midazolam induction. After 120 patients of ASA class I, II classified into 3 groups randomly, 5.75 mg/kg of thiopental was injected intravenously to each patient for Group I while 0.23 mg/kg of midazolam was injected intravenously to each patient for Group II. For Group III, 2.37 mg/kg of thiopental was injected intravenously to each patient one minute after 0.02 mg/kg of midazolam was injected. Induction rate, induction time, and the changes of cardiovascular response for each group have been compared and the results are as follows: 1) Induction rate was 100%, 75%, 75% for each group. 2) Time for the spontaneous eye closure and loss of the eyelid reflex for Group I were 12.2 ± 8.0 seconds, 20.3 ± 6.9 seconds respectively, while for Group II 51.5 ± 26.5 seconds, 69.3 ± 29.5 seconds, and for Group III, 25.3 ± 7.4 seconds, 37.0 ± 10.8 seconds ($G. I < G. III < G. II$). 3) However, heart rate was relatively higher in Group I at the point of induction but there were no significant differences between groups statistically. 4) It was also impossible to prove that the changes of blood pressure were more stable in one group than others statistically.

By judging from the results above, midazolam-pentothal coinduction can be a useful means of induction but coinduction is not superior to thiopental or midazolam induction. (Korean J Anesthesiol 1995; 29: 477~483)

Key Words: Midazolam, Thiopental, Coinduction

서 론

현재 전신마취 유도제로 가장 널리 사용되는 thi-

opental sodium(이하 thiopental로 약함)은 마취유도 시간이 짧고 회복이 빠르다는 장점에도 불구하고 주사부위의 통증, 정맥염 등 국소부작용, 무호흡, 기침, 후두 및 기관지 경련 등의 부작용과 심혈관계 기능이 저하된 환자에게 투여시 현저한 혈압하강이 야기되는 단점이 있어 이 대신 1975년 Walser와

Fryer에 의하여 합성된 benzodiazepine계의 midazolam maleate(이하 midazolam으로 약함)이 마취유도시 사용되기도 한다¹⁾.

Midazolam은 전향성 기억상실증, 심혈관계및 호흡기계의 안정성과 함께 국소 자극 증상이 적고 환원제가 있다는 장점이 있는 반면, 사람에 따라 그 약리적 반응의 차이가 다양하게 나타날 수 있고 마취제와 같은 중추신경억제제와 상호작용을 하여 저혈압, 과소환기, 기도유지불능, 각성의 지연, 불충분한 기도반사에 따른 위 내용물의 폐내 흡인 및 무의식 등을 유발할 수 있어 마취 회복시에 위험을 초래할 수 있다^{2,3)}. 최근에 두 약물을 함께 사용하여 각 약물의 용량을 감소시키고 용량에 따른 부작용을 감소시킬 수 있다는 연구결과가 보고되었다⁴⁾. 마취유도를 위해 두가지 혹은 그 이상의 약물을 동시에 투여하는것을 coinduction이라고 하며, 본 논문에서는 coinduction으로 thiopental과 midazolam을 사용하여 각 약제의 마취시의 마취유도로 인한 부작용을 감소시킬 수 있을 것으로 보고 thiopental과 midazolam 마취유도 그리고 coinduction의 방법으로 마취유도시 마취유도가 이루어지는 비율과 마취유도에 걸린 시간과 심혈관계에 미치는 영향을 비교하여 coinduction의 적정성을 알아보고, thiopental 마취유도나 midazolam 마취유도보다 우수한가를 평가해 보기로 하였다.

대상 및 방법

미국 마취과학회 환자상태 분류상 I, 2군에 속하며 질병자체와 수술정도가 심혈관계 반응에 영향을 미치지 않는 간단한 종양 제거를 위하여 정형외과와 산부인과에 입원한 환자들 중에서 전신마취 예정인 성인 남녀 120(남. 60명, 여. 60명)명을 대상으로 하였으며, 이 실험은 병원윤리위원회의 허가를 얻은후 실험에 임하였다. 환자들의 나이는 18에서 60세 사이였고 체중은 45kg에서 70kg 사이였으며, 대상 환자들을 I, II, III군으로 분류하였다.

모든 환자에게 마취전 전처치는 하지 않았다. I군은 thiopental로 마취유도한 군으로 40명의 환자를 대상으로 하였으며, 유도전 LIFE SCOPE 9(Nihon Kohden, Tokyo, Japan)을 이용하여 수축기 혈압과 이

완기 혈압을 재고, standard lead II를 관찰하며 심박수를 전 후 face mask로 100% O₂를 주면서 thiopental 5.75 mg/kg을 상지에 거치한 정맥로를 통하여 15초에 걸쳐 주사한 후 주사가 끝난 시각부터 자발적으로 눈을 감은 시간과 명령에 반응하지 않고 안검반사가 소실되는 시간을 측정하였으며 안검반사가 소실되면 마취유도가 이루어진 것으로 판단하고 이때 수축기 혈압, 이완기 혈압및 심박수를 측정하였다. 그리고 나서 succinylcholin 1 mg/kg을 투여하고 충분히 근이완이 된 다음 기관삽관하고, N₂O: O₂: enflurane= 2L: 4L: 2%로 유지하면서 심혈관계에 미치는 영향이 적은 vecuronium 0.08 mg/Kg을 주사한 후 1, 3, 5분의 수축기 혈압, 이완기 혈압과 심박수를 측정하였다.

II군은 midazolam으로 마취유도한 군으로 40명의 환자를 대상으로 하였으며, 0.23 mg/kg을 정주한 것을 제외하고 나머지 방법은 I군과 같았다.

III군은 midazolam-thiopental coinduction군으로, 유도전 수축기 혈압, 이완기 혈압과 심박수를 측정하고 midazolam 0.02 mg/kg을 투여하였으며 midazolam 투여 1분 후에 다시 thiopental 2.37 mg/kg을 10초에 걸쳐서 투여하였으며 그다음은 I군의 방법과 같이었다.

Thiopental과 midazolam의 최고 효과가 나타나는 시간을 고려하여 I군에서 thiopental 투여 후 2분, II군에서는 midazolam 투여 후 3분, III군에서 midazolam투여 후 3분간 기다려서 마취유도가 이루어지지 않으면 kg당 2 mg의 thiopental(ED₅₀ for hypnosis)을 추가하여 마취유도하였고 이런 환자들은 심혈관계 비교대상에서는 제외하였다. 통계처리는 The SAS system을 이용하였고 각 군간의 비교는 비교숫자가 달라서 ANOVA를 이용하지 않고 GLM(general linear model)을 이용하였으며 자세한 내용을 알아보기 위해 Duncan's test를 이용하였다. 군내의 시기별 차이에 대한 통계는 paired t-test를 이용하였으며, p 값이 0.05이하이면 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

환자의 성별, 연령, 체중은 각 군간에 유의한 차

이가 없었다(Table 1).

마취유도는 I군, II군, III군에서 각각 100%, 75%, 75%가 이루어졌으며(Table 2), 마취유도에 걸린 시간은 자발적으로 눈을 감은 시간과 안검반사소실 시간이 I군에서 각각 12.2 ± 8.0 초, 20.3 ± 6.9 초, II군에서 각각 51.5 ± 25.6 초, 69.3 ± 29.5 초, III군에서 각각 25.3 ± 7.4 초, 37.0 ± 10.8 초로 I군 < III군 < II군의 순서로 이루어졌으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

유도전의 수축기 혈압은 통계학적으로 3군 모두 비슷하였으며, 유도시의 수축기 혈압은 유도전에 비하여 3군 모두 의미있게 감소하였다. 기관 삽관 후 1, 3, 5분의 수축기 혈압은 3군 모두 1분에서 가장

높고 이후 감소추세를 보였으며 통계학적으로 의미가 있었다. 삽관 후 1분 수축기 혈압은 I군과 III군이 II군에 비해서 높게 나타났으며, 3분 수축기 혈압은 I, III군과 II, III군은 의의가 없었으나 I군은 II군에 비하여 의미있게 증가한 것으로 나타났으며, 5분 수축기 혈압은 I군이 II, III군 보다 높은 결과를 보였다(Table 4).

유도전의 이완기 혈압은 통계학적으로 3군 모두 비슷하였으며 유도시의 이완기 혈압은 유도전에 비하여 3군 모두 의미있게 감소하였고 통계학적으로 의미가 있었다. 삽관 후 1, 3, 5분의 이완기 혈압도 수축기 혈압에서처럼 3군 모두 1분에서 가장 높고 이후 감소 추세를 보였으나 1, 3분에서만 통계학적으로 의미가 있었다. 그외에 3분 혈압이 I군에서 II, III군에 비해 높게 나타났을 뿐 나머지는 차이가 없었다(Table 5).

유도전의 심박수도 3군 모두 통계학적으로 비슷하였으며 유도시 심박수는 유도전에 비하여 3군 모두 감소하였으나 2, 3분에서만 통계학적 의미가 있었다. 유도시 부터 기관 삽관 후 1분까지는 I, II, III군 모두 증가하다가 3분 부터는 모두 감소하는 추세를 보였으며 통계학적으로 의미가 있었다. 그외에

Table 1. Demographic Data

Group	Age(years)	Sex(M/F, No.)	Body weight(kg)
I	37.9 ± 13.9	20/20	58.4 ± 7.0
II	35.5 ± 11.7	20/20	56.7 ± 7.9
III	37.6 ± 11.5	20/20	55.7 ± 7.2

Values are mean $\pm$ SD. Group I: thiopental injected(5.75 mg/kg), Group II: midazolam injected(0.23 mg/kg), Group III: both midazolam and thiopental injected(0.02 mg/kg, 2.37 mg/kg)

Table 2. Percent of Induction

Group	I	II	III
A/B(percent)	40/40(100%)	30/40(75%)	30/40(75%)

A: No. of patients with success of induction. B: total No. of patients, Group I, II and III : same as Table 1.

Table 3. Induction Time for Each Group

Group	No. of patient	Eye closure (sec.)	Loss of eyelid reflex(sec.)
I	40	$12.2 \pm 4.0\#$	$20.3 \pm 6.9\#$
II	30	$51.5 \pm 25.6^*$	$69.3 \pm 29.5^*$
III	30	$25.3 \pm 7.4^*\#$	$37.0 \pm 10.8^*\#$

Values are mean $\pm$ SD. * & #: $p < 0.05$ vs Group I & II, respectively. Group I, II and III: same as Table 1.

Table 4. Changes of Systolic Blood Pressure

Group	Preinduction	Induction	1 min	3 min	5 min
I	129.2 ± 14.9	$116.7 \pm 1.5\#$	$168.2 \pm 22.6\#$	$134.3 \pm 20.9\#$	$115.8 \pm 15.7\#$
II	127.3 ± 14.8	$112.2 \pm 11.2^*$	$151.2 \pm 19.8^*$	$120.9 \pm 15.6^*$	$103.6 \pm 9.7^*$
III	127.1 ± 11.3	115.5 ± 14.0	$163.5 \pm 21.9\#$	126.3 ± 16.2	106.8 ± 12.6

Values are mean $\pm$ SD, mmHg. * & #: $p < 0.05$ vs Group I & II, respectively. Group I, II and III: same as Table 1.

Table 5. Changes of Diastolic Blood Pressure

Group	Preinduction	Induction	1 min	3 min	5 min
I	73.9 ± 8.9	68.5 ± 10.3	101.1 ± 17.8	82.3 ± 15.9#	66.2 ± 13.5
II	71.8 ± 12.3	65.1 ± 8.7	93.7 ± 12.7	70.6 ± 12.6*	58.0 ± 7.5
III	74.8 ± 10.4	67.4 ± 12.3	100.7 ± 16.8	75.0 ± 12.6*	62.6 ± 10.8

Values are mean ± SD, mmHg. * & # : $p < 0.05$ vs Group I & II, respectively. Group I, II and III: same as Table 1.

Table 6. Changes of Heart Rate

Group	Preinduction	Induction	1 min	3 min	5 min
I	80.2 ± 15.5	91.9 ± 12.9#	103.7 ± 15.6	95.4 ± 14.5	88.3 ± 13.7
II	77.4 ± 11.8	78.4 ± 10.2*	98.1 ± 9.0	90.8 ± 10.4	85.9 ± 10.7
III	77.3 ± 18.5	80.9 ± 11.8*	100.9 ± 22.5	91.3 ± 13.8	83.0 ± 13.9

Values are mean ± SD, beats/min. * & # : $p < 0.05$ vs Group I & II, respectively. Group I, II and III: same as Table 1.

유도시 심박수만 I군에서 II, III군보다 의미있게 증가하였다(Table 6).

고 찰

Thiopental은 midazolam의 수면효과를 강화시키는 것으로 알려져 있는데⁵⁾, 이는 barbiturate가 benzodiazepine이 benzodiazepine receptor에 결합하는 것을 증가시키기 때문이다⁶⁻⁸⁾. Thiopental의 강화효과는 barbiturate의 benzodiazepine-GABA receptor 변형능력으로 설명된다. 쥐를 대상으로 한 연구에서 benzodiazepine-barbiturate의 마취에 대한 상호작용은 위의 연구에서처럼 barbiturate가 benzodiazepine의 효과를 강화시킬 뿐만 아니라 benzodiazepine도 barbiturate의 효과를 강화시키는 것으로 나타났으며, 결과적으로 매우 적은양을 투여한 midazolam도 thiopental이 midazolam의 수면효과를 증가시키는 것과 같은 정도로 pentobarbital의 수면효과를 증가시키는 것으로 보고되었다⁹⁾. Vinik 등⁴⁾은 midazolam이 인간에서 thiopental에 의해 유도된 무의식을 증가시킨다는 가정을 시험하기 위한 연구를 하였고 그 결과 midazolam의 hypnotic ED₅₀ 효과의 1/10에 못미치는 0.02 mg/kg의 midazolam이 thiopental의 ED₉₀ 효과를 5.75 mg/kg에

서 2.37 mg으로, ED₅₀ 효과는 2.38 mg/kg에서 1.57 mg/kg로 감소시켰다는 결과를 얻게되었다. 또한 이 결과를 통해 일차약물의 용량 감소로 비용절감을 얻을 수 있으며 적정 용량을 조심스럽게 병용함으로써 환자간 다양성의 감소와 예측도 및 효과의 항상성 증가를 얻을 수 있었다고 하였으며, 용량을 감소시켜 용량에 따른 부작용을 감소시킬 수 있고 회복이 빠르다고 하였다¹⁰⁾.

이에 본 저자는 Vinik⁴⁾이 보고한 coinduction으로 마취유도가 적절하게 이루어지고 그 결과가 thiopental 마취유도나 midazolam 마취유도 보다 우수한지를 확인하기 위해 마취유도가 이루어진 비율, 유도시간, 혈압과 심박수에 미치는 영향을 각각 비교해 보았다. 마취유도시 사용되는 약물의 용량은 ED₉₀로 하였고 thiopental 마취유도와 coinduction시에는 Vinik⁴⁾의 연구를 참조하여 I군에는 thiopental 5.75 mg/kg을 주사하였고 III군에는 midazolam 0.02 mg/kg과 thiopental 2.37 mg/kg로 하였으며 II군은 Reves¹¹⁾의 연구결과를 참조하여 midazolam 0.23 mg/kg을 주사하였다. Coinduction시 midazolam 0.02 mg/kg는 수면용량의 ED₅₀의 1/10이지만 진정용량의 ED₅₀과 일치한다. Coinduction시 midazolam을 주사하고 1분 후에 thiopental을 주사한 것은 midazolam의 peak

effect가 3분, thiopental의 최고효과가 90초내지 120초이기 때문이다¹⁰⁾. 또한 위에서 사용한 용량이 모두 전처치를 하지 않았을 때의 마취유도 용량으로 본 연구에서도 전처치를 하지않았다.

각각 ED₉₉ 용량을 사용하여 마취유도를 하였음에도 불구하고 마취유도 비율이 thiopental 100%, midazolam 75%, coinduction 75%로 midazolam과 coinduction은 예측치보다 낮았으며 midazolam의 약리학 적 반응의 차이가 사람마다 다르게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 coinduction으로 환자간 반응의 다양성을 감소시키고 예측도와 효과의 항상성을 증가시킬 수 있었다는 결과는 확인할 수 없었다. 그렇지만 Vinik⁴⁾의 논문에서는 두번의 연속적인 질문에 반응이 없는 경우를 마취유도가 이루어진 것으로 보았고 본 연구에서는 질문에 반응이 없으며 안검반사가 소실된 경우를 마취유도가 이루어진 것으로 보았으므로 이점에서 Vinik⁴⁾의 연구결과와 차이가 있을 수 있다고 생각된다.

마취유도에 걸린 시간은 다른 연구^{12~15)}에서 처럼 midazolam군은 thiopental군 보다 2배 이상 유의하게 지연되었으며, coinduction군은 thiopental군 보다는 느리고 midazolam군 보다는 빠르게 이루어졌고 통계학 적으로도 유의성이 있었다. 이 결과로 볼때, coinduction은 midazolam 만으로 마취를 유도할때 마취유도에 걸리는 시간이 지연되는 점을 일부 극복할 수 있었다.

Thiopental은 마취유도제의 비교시 "gold standard"로 불릴 만큼 많이 사용되는 약제로 정주시 용량에 비례하여 동맥혈압, 일회 심박출량, 심장지수 등이 저하되나 말초혈관 저항에는 변화가 없으며 환자들 간에 용량에 따른 변이가 적고 평균 마취유도시간에 표준오차가 적다고 하였다^{16,17)}. 그러나 Reiz 등¹⁸⁾은 안정적 허혈성 심질환 환자에서 혈압, 전신혈관 저항, 일회박출량지수, 평균폐동맥폐쇄압등을 저하시키나 심박수는 증가하여 심박출량을 유지한다고 하였다. 혈압하강은 주로 심박출량의 저하에 기인하는데, 그 기전은 직접적인 심근억제 작용, 정맥혈 저류에 의한 심장의 이완기말 용적 감소, 그리고 중추신경계 억제에 의한 교감신경계의 출력감소 등을 들 수 있다^{19~21)}. Skovsted²²⁾에 의하면 thiopental은 심박수를 10~30% 증가시킨다고 하였는데 이는 동맥

혈압의 감소에 따른 압력수용체의 매개에 의한 교감신경계의 반사적 흥분에 의한 것으로 추론하였다. 허혈성 심장질환을 가진 환자에서 문제가 되는 것은 심근의 산소 소모량인데 이는 심박수, 벽진장도와 심근수축력에 의하여 결정된다. 따라서 thiopental을 정상적인 관상동맥을 가진 환자에게 투여시에는 별 문제가 안되지만, 허혈성 심질환을 가진 환자에게 투여시 심박수의 증가로 인해 심근허혈을 더욱 악화시킬 수 있기 때문에 위험한 결과를 초래할 수 있다고 한다. 그러므로 저혈량증 환자, 심기능이 저하된 환자나 관상동맥 질환을 가진 환자에게는 thiopental 사용을 피하거나 투여한다 해도 용량을 줄이고 천천히 투여해야 할 것이다.

Midazolam도 역시 thiopental과 같이 말초 정맥혈 저류와 심근수축력 저하로 평균동맥압의 감소를 초래하며 그 대상기전으로 심박수의 증가가 초래되지만 그 작용은 미약한 것으로 알려져 있다. Midazolam은 또한 심장질환을 가진 환자에게 투여시 그 효용성과 안정성에 대해서도 많이 연구되었는데, Reves²³⁾와 Saumel²⁴⁾ 등은 허혈성 심질환을 가진 환자에게 midazolam을 투여한 결과 심혈관계의 안정성을 유지할 수 있었다고 한다. Midazolam은 diazepam에 비하여 수용성이고 정주시 작열통과 혈전 형성이 없으며 작용발현 시간이 짧고 작용기간이 짧아서 유도제로 많이 사용된다. Benzodiazepine계의 약물들은 보통 진정, 수면, 기억상실, 항경련, 근이완 등의 공통된 성질들을 가지며, 또한 상경적 억제제가 있다.

본 연구에서 심혈관계변화는 수축기 혈압, 이완기 혈압, 심박수등을 비교하여 변화의 정도가 thiopental군, coinduction군, midazolam군의 순서로 높게 나타났으나, 통계적으로 심박수의 변화가 thiopental 주사 후 마취유도가 이루어졌을때 10% 이상 증가한 것 외에는 각 군간에 유의한 차이를 볼 수 없었다.

수축기 혈압은 thiopental군이 midazolam군보다 1, 3, 5분에서 각각 높게 나타났으나 coinduction군은 1분에서만 midazolam군과 통계학적으로 의미있는 차이를 보였으며, 이완기 혈압에서는 3분에서만 midazolam, coinduction군이 thiopental군과 차이를 보였고 나머지는 각 군간에 통계학적 차이를 보이지 않았다. 따라서 심혈관계 이상이 있어 thiopental 마취

유도를 피하고 benzodiazepine계의 약물로 마취유도하려고 고려할 경우에는 benzodiazepine계의 약물이 마취유도에 걸리는 시간이 길어지므로 이를 극복하기 위하여 coinduction을 이용하면 유용하리라고 생각된다.

결 론

Coinduction군은 thiopental군보다 유도비율이 떨어지고 유도시간이 길었으나 심혈관계에 미치는 영향은 큰 차이가 없었으며, midazolam군과는 유도비율은 같고 유도시간은 짧았으나 심혈관계에 미치는 영향에 큰 차이가 없었다. 결론적으로 coinduction방법이 마취유도에 사용될 수는 있으나 thiopental 마취유도나 midazolam 마취유도보다 우수하다고 볼 수 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, Ramsey FM, Jeevendra Martin JA, Teplick RS, et al. Comparative cardiovascular effect of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg* 1982; 61:771-5.
- 2) Tabern DL, Volwiler EH. Sulfur-containing barbiturate hypnotics. *J Am Chem Soc* 1935; 57: 1961-3.
- 3) 최세진, 한능희, 김문호, 손수창, 이정은. Midazolam의 중추신경계에 미치는 영향과 flumazenil의 길항작용에 대한 연구. *대한마취과학회지* 1991; 24: 349-57
- 4) Tverskoy M, Fleishman G, Bradley EL, Kissin I. Midazolam-thiopental anesthetic interaction in patients. *Anesth Analg* 1988; 67: 342-5.
- 5) Leeb-Lundberg F, Snowman A, Olsen RW. Barbiturate receptors are coupled to benzodiazepine receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 7468-74.
- 6) Skolnick P, Moncada V, Baker J, Paul S. Pentobarbital: dual action to increase brain benzodiazepine receptor affinity. *Science* 1981; 211: 1448-50.
- 7) Miller LG, Deutsch SI, Greenblatt DJ, Paul SM, Shader RI. Acute barbiturate administration increases benzodiazepine receptor binding in vivo. *Psychopharmacology* 1988; 96: 385-95.
- 8) Kissin I, Mason JO, Bradley EL. Pentobarbital and thiopental anesthetic interactions with midazolam. *Anesthesiology* 1987; 67: 26-31.
- 9) Kissin I, Vinik HR, Bradley EL. Midazolam Potentiates thiopental sodium anesthetic induction in patients. *J Clin Anesth* 1991; 3: 367-70.
- 10) Vinik HR. Co-induction can bring anaesthetic precision. *ESA* 1993; 5: 1-2.
- 11) Reves JG, Kissin I, Smith LR. The effective Dose of midazolam. *Anesthesiology* 1981; 55: 82.
- 12) Jensen S, Schou-olesen A, Huttel MS. Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopental. *Br J Anaesth* 1982; 54: 605-7.
- 13) 김영추, 김해규, 백승환, 김인세, 정규섭. 마취유도제로서의 midazolam과 thiopental의 효과 비교. *대한마취과학회지* 1991; 24: 996-1005.
- 14) Reves JG, Vinik R, Hirschfield AM, Holcomb C, Strong S. Midazolam compared with thiopental as a hypnotic component in balanced anesthesia: a randomized double blind study. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 42-9.
- 15) Sarquist FH, Mathers WD, Brock-utne, Carr B, Canop C, Brown CR. Bioassay of a water-soluble benzodiazepine against sodium thiopental. *Anesthesiology* 1980; 52: 149-53.
- 16) Reves JG, Corssen G, Holcomb C. Comparison of two benzodiazepines for anesthesia induction: midazolam and diazepam. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25: 211-4.
- 17) Etsten B, Li TH. Hemodynamic changes during thiopental anesthesia in humans: Cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance and intrathoracic blood volume. *J Clin Invest* 1955; 34: 500-10.
- 18) Reiz S, Balfors E, Friedman A, Haggmark S, Peter T. Effect of thiopental on cardiac performance, coronary hemodynamics and myocardial oxygen consumption in chronic ischemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25: 103-10.
- 19) Flickinger H, Fraimow W, Cathcart RT, Nealon TF. Effect of thiopental induction on cardiac output in man. *Anesth Analg* 1961; 40: 692-700.
- 20) Frankl WS, Poole-Wilson PA. Effect of thiopental on tension development, action potential, and exchange of calcium and potassium in rabbit ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 554-9.
- 21) Eckstein JW, Hamilton WK, McCommand JM. The effect of thiopental on peripheral venous tone. *Anesthesiology* 1961; 22: 525-32.
- 22) Skovsted P, Price ML, Price HL. The effect of short-acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic

- sympathetic activity and barostatic reflex. Anesthesiology 1970; 33: 10-17.
- 23) Reves JG, Samuelson PN, Lewis S. Midazolam maleate induction in patients with ischemic heart disease; hemodynamic observation. Can Anaesth Soc J 1979; 26: 402-09.
- 24) Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM. Hemodynamic response to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. Anesth Analg 1981; 60: 802-9.
-