

노인환자에서 고혈압 유무에 따른 수술 전 긴장 및 심혈관계 변화에 미치는 Midazolam의 효과

동국대학교 의과대학 마취과학교실

김 미 운

- Abstract -

Midazolam Effects on Preoperative Anxiety and Hemodynamic Changes for Hypertensive and Normotensive Elderly Patients

Mi-Woon Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Dongguk University, Pohang, Korea

Background: Midazolam, a water soluble benzodiazepine, is a good sedative, hypnotic, anxiolytic, and anticonvulsant drug. During stressful condition such as an operation, sympathetic tone increases and cardiovascular variables are unstable. This study evaluated the effects of midazolam for cardiovascular stability in elderly patients during anxiety and stress conditions.

Method: Thirty patients (aged 61-93 yrs and in ASA 1, 2, and 3), who were scheduled for lower extremity surgery and showed elevated blood pressure before anesthesia, were divided into two groups. Group 1 (n = 15) has taken antihypertensive medication and group 2 (n = 15) had no hypertension history. Blood pressure and pulse of all patients were checked at 8 AM on operation day, arrival in operation room, 5, 10, 15 min. before anesthesia and every 5 min after anesthesia. Patients were given intravenous midazolam 0.01 mg/kg every 5 min until blood pressure lowered to 140/90 mmHg or spontaneous eye closing.

Results: The midazolam doses were 1.7 mg in group 1, 1.2 mg in group 2, and the total dose of midazolam for elderly patient was 1.5 mg (0.03 mg/kg). The sedation level was between the Ramsey scale 3-4. Age is a major determinant in deciding the dose of the drug. Blood pressure at arrival in the operation room was significantly elevated, but, 15 min after the midazolam injection, blood pressure was decreased to blood pressure level at 8 AM of the operation day.

Conclusion: The total dose of midazolam for the elderly is nearly 1/3-1/4 of the recommended dose for healthy young adults. Small doses of midazolam in elderly patients were good for anxiolysis and cardiovascular stability. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 827-833)

Key Words: Age factors: elderly. Blood pressure: drug effects. Pharmacology: benzodiazepines; hypnotics; midazolam.

논문접수일 : 2000년 8월 28일

책임저자 : 김미운, 경북 포항시 죽도 2동 646-1, 동국대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 790-052

Tel: 054-288-2186, Fax: 054-273-0049

본 논문은 동국대학교 논문보조기금으로 수행되었음.

서 론

평균수명이 늘면서 노인질환들이 증가하는 추세에 있고, 수술에 대한 환자들의 인식이 변하면서 노인 환자들의 수술 건수도 늘고 있으나, 노인은 연령에 비례해 중추신경계기능, 심혈관계기능, 간·신장기능, 폐기능이 감소하는 등 각 신체장기기능의 저하와 부수적으로 질환발생이 증가하여 수술 전후 높은 이환율과 사망률을 나타낸다.¹⁾ 따라서 노인환자수술시 마취방법선택에 관하여 전신마취나 부위마취의 우위성에 대해 많은 비교연구가 되고 있고 논란의 여지도 많으나,^{2,4)} 마취방법과 상관없이 수술이라는 stress 상황에서 수술 전 환자들의 sympathetic tone이 증가하여 심혈관계의 변화가 발생하며, 특히 노인의 경우 수술실 도착부터 불안, 긴장에 의한 혈압상승과 그에 따른 위험부담이 크다.^{5,6)}

Midazolam은 작용발현이 신속하고 반감기가 짧은 수용성 benzodiazepine으로 긴장 및 불안해소의 효과가 탁월한 진정제로 diazepam과 lorazepam에 비해 작용기간이 짧고 투여 시 통증이 적은 약제로써,^{7,9)} 본 연구는 수술실에서 병력상 고혈압의 유무에 따라 불안, 긴장에 따른 노인환자의 혈압상승의 정도 및 이의 해소로 인한 혈압의 안정성을 보기 위해, 작용시간이 짧고 항불안, 진정작용의 효과가 탁월한 midazolam을 투여하여 심혈관계의 안전성에 관한 효과를 보고자 한다.

대상 및 방법

정형외과에서 정구수술로 하지수술을 시행 받는 환자 중 미국 마취과학회 신체등급 분류 1, 2, 3급에 해당하는 60세 이상의 노인환자를 대상으로 하였고, 교통사고 등의 상해로 하지 외의 여러 부위에 상해가 있는 환자, 치매나 뇌질환 등으로 정상적인 대화에 지장이 있는 환자 등은 제외하였다. 고혈압병력이 있으나 치료를 받아 혈압이 안정적인 환자(고혈압군, 1군 = 15명)와 정상혈압의 환자(정상혈압군, 2군 = 15명)로 나누어 비교해 보았다.

모든 환자는 수술 전 투약을 하지 않았으며, 고혈압 환자는 수술 당일 아침까지 기존의 고혈압치료제를 투약받았고 첫 수술순서로 수술실에 내려 왔다. 수술실 도착 후 환자 감시장치(Hewlett-Packard, USA)

를 사용하여 심전도, 심박수, 맥박 산소포화도(SpO₂)를 감시하였고, 혈압은 비침습적인 방법으로 5분 간격으로 측정하였고, 혈압이 안정된 후 모든 환자에게 척추마취를 시행하였다.

모든 환자는 수술실에서 마취준비가 완료된 5분 후 측정된 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우 midazolam 0.01 mg/kg을 정주 투여하였다. 정주 후 환자의 혈압이 140/90 mmHg 이하로 떨어지거나 환자의 눈이 감길 때까지 5분 간격으로 같은 용량의 midazolam을 추가로 정주하였고, 모든 환자에게 수술이 끝날 때까지 경비관으로 2-3 l/min 산소를 투여하였다.

고혈압의 병력에 따른 수술실 도착 전, 후의 심혈관계의 지표변화와 혈압안정시까지 투여된 midazolam의 총 투여량 및 시간, 진정 정도를 비교 평가하였고, 진정 정도는 6단계의 Ramsay scale을¹⁰⁾ 이용 1: 불안한 상태(Anxious and agitated), 2: 협조적이고 차분한 상태(cooperative and tranquil), 3: 졸음이 오지만 지시에 잘 따르는 상태(drowsy but, responsive to command), 4: 자고 있지만 안검자극에 반응을 하는 상태(asleep but responsive to glabella tap), 5: 자고 있고 접촉자극에 반응이 느린 상태(asleep with sluggish response to tactile stimulation), 6: 반응이 없는 깊은 수면(asleep and no response)으로 분류하였다.

결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내었고 통계처리는 t-검정, 회귀분석을 이용하여 P값이 0.05 미만인 경우에 유의하다고 판정하였다.

결 과

두 군에서 환자의 특성간의 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Patients Characteristics

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 15)	Total (n = 30)
Age (yr)	76.1 \pm 7.9	73.1 \pm 9.9	74.5 \pm 8.9
Sex (f/m)	13/2	13/2	26/4
Height (cm)	154.0 \pm 5.6	156.1 \pm 4.7	155.0 \pm 4.9
Weight (kg)	50.9 \pm 11.6	49.3 \pm 6.5	50.1 \pm 8.9

Data are mean \pm S.D. No significant differences between the two groups. Group 1: hypertension group (antihypertensive medication group), Group 2: normotension group

Table 2. Clinical Characteristics of Midazolam

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 15)	Total (n = 30)
Dose of midazolam (mg)	1.7 ± 0.7	1.2 ± 0.5	1.5 ± 0.7
Sedation level (Ramsay scale)	3.9 ± 0.9	3.5 ± 0.8	3.7 ± 0.9
Time to stable vital (min)	16.5 ± 5.8	13.2 ± 5.1	14.8 ± 5.9

Data are mean ± S.D. No significant differences between the two groups. Group 1: hypertension group (anti-hypertensive medication group), Group 2: normotension group

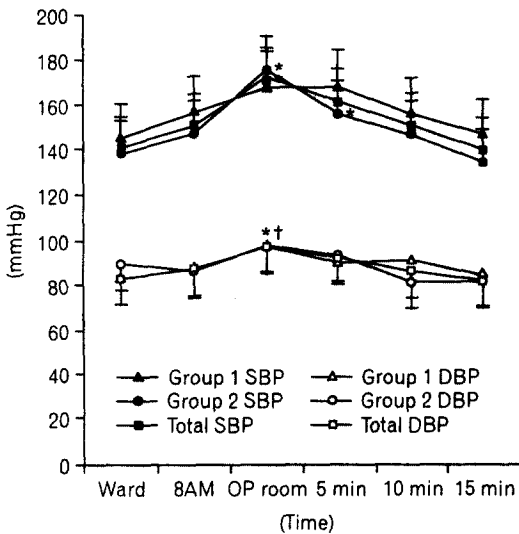


Fig. 1. Compared with blood pressure at 8 AM of the operation day, blood pressure at arrival in the operation room elevated significantly in group 2 (normotensive group) rather than group 1 (hypertensive group). This meaning was that patients were very stressful at arrival in the operation room and antihypertensive medication of group 1 had effect of blood pressure control in operation room. Variables checked at ward, 8 AM of the operation day, arrival in the operation room, and 5, 10, 15 min. after midazolam injection. *: P < 0.01, †: P < 0.05; Compared with just before variable.

1군, 2군에서 각각 투여된 midazolam의 양은 1.7 mg, 1.2 mg으로 고혈압군에서 많았으나 유의한 차이는 아니었고(P = 0.068), 평균 1.5 mg으로 체중당 평균 0.03 mg/kg가 투여되었다.

심혈관계가 안정되어 마취를 시작하기 전까지 소요된 시간은 고혈압군에서 16.5분, 정상혈압군에서 13.2분으로 고혈압군에서 약간 증가하였으나 유의한

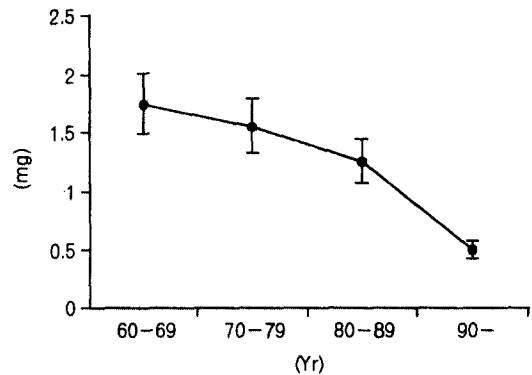


Fig. 2. Dose of midazolam decreased with age. P < 0.1, R = .397 by simple regression analysis.

차이는 아니었다. 진정정도는 Ramsay scale 2에서 5의 수준으로 평균 3.7로 알게 잠들어 있는 상태로써 양군의 차이는 없었으며 수술 중 SpO₂가 90% 이하로 내려간 경우나 기도폐쇄 등은 없었다(Table 2).

1군, 2군의 혈압 및 맥박수는 수술 전 병동에서는 145/83 mmHg, 75회/분, 138/84 mmHg, 80회/분, 수술 당일 아침 8시에는 157/88 mmHg, 76회/분, 147/86 mmHg, 76회/분, 수술실 도착시는 혈압이 168/97 mmHg, 81회/분, 176/98 mmHg, 73회/분으로 수술 당일 아침 혈압에 비해 수술실 도착시의 혈압은 계속적인 항고혈압제를 투약받은 고혈압군(1군)보다 정상혈압군(2군)에서 특히 유의한 증가(P < 0.01)를 보였다. 그러나 양군의 차이는 없었으며 midazolam 투여 15분 후 혈압 및 맥박은 147/84 mmHg, 84회/분, 134/81 mmHg, 74회/분으로 수술 전 수준으로 안정되었으며, 맥박의 변화는 전체적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

Midazolam 투여량과 진정정도는 비례하였으며(P

< 0.05), 연령, 체중과 유의한 연관관계는 없었다. 단지 연령과 midazolam의 투여량이 유의수준은 낮았으나($P = 0.075$) 서로 반비례 관계가 있음을 나타내어 비록 체중에 연관하여 투약이 이루어지지만 체중보다는 연령이 midazolam의 투여량 결정시 고려해야 할 요인이 됨을 보여 주었다(Fig. 2).

고 찰

Midazolam은 새로운 benzodiazepine 계열제로서 기존의 diazepam에 비해 작용 발현이 빠르고 2-4배의 높은 역가, 짧은 작용기간, 수용성형태로 안정되어 주사약제에 의한 통증이 거의 없어 국소투여시 접근성이 좋은 것이 장점으로⁷⁻⁹ 짧은 작용기간과 심혈관계의 안전성으로 정맥마취의 주약제, 마취전투약제나 마취유도제로서 수술실에서 다양하게 사용되고 있다.¹¹⁻¹³ 부위마취 및 외래수술환자에게 수술 중의 긴장과 불안 해소를 목적으로 사용되어 의식소실 및 호흡기계의 부작용 없이 심혈관계의 안정성을 보이며,^{9,14,15} 소아환자의 편안하고 자연스러운 투여를 위해 일반적인 근주, 정주 주사, 경구투여 외에도 경비투여, 향문투여 등 여러 형태가 시행, 연구되고 있다.¹⁶⁻¹⁸ Midazolam은 투여용량에 비례하여 불안제거 및 진정작용은 좋은 반면 오심, 구토 및 기도폐쇄, 산소포화도 감소 및 기억력 감소현상을 보이므로 척추천자, 외래환자나 치과처치의 경우 midazolam의 투여로 불안 및 긴장을 완화시켜 환자를 안정시키는 반면 기억상실 때문에 지시사항을 후견인이나 기록으로 남겨야 하는 단점도 있다.^{14,15,19}

수술과 같은 stress 상황에서 긴장·불안에 의한 sympathetic tone의 증가는 특히 중추신경계 기능, 심혈관 기능 등 각 장기기능과 자가조절기능이 저하되어 있는 노인환자의 경우 심혈관계의 부담을 초래할 위험성이 크다.^{1,5,6} 노인의 마취 방법에 따른 안정성의 우의에 관하여는 많은 반론이 있으나,^{2,4} 마취방법간 위험사망률, 유병률의 차이가 없으므로 수술내용에 따른 마취방법의 선택이 무엇보다 중요하다.²⁰⁻²² 노인환자의 경우 연령 그 자체가 위험 요소는 아니며 실제 달력상 연령보다 생리적 연령이 훨씬 중요한 요소이며, 60세 이상의 노인환자의 경우 약역학의 변화에 따라 약의 체내 제거율이 감소하고 민감하게 작용하여 연령에 따라 약용량을 증감

시키는 것이 중요하며, 대강 40세 이상의 경우 10년에 10-15% 만큼 약용량의 감소시켜야 심·폐기능을 안전하게 유지할 수 있으며, 짧은 작용시간 및 빠른 회복을 보이는 약제의 투여가 좋다.^{5,11,23-25}

Midazolam의 진정작용 용량에 관하여 많은 연구에서 다양한 결과를 보여주는 바 청장년의 경우 midazolam 0.05 mg/kg 정주만으로 좋은 효과를 나타냈다고 하였고,⁹ midazolam 0.05 mg/kg과 ketamine 정주 시도 심혈관계와 폐기능의 이상이 없었다고 하나,¹⁵ 소량의 midazolam 경구투여 만으로도 진정효과 및 항불안효과는 훌륭하였으나, 혈압의 변화가 있었고 특히 확장기 혈압의 감소가 심하였다는 보고도 있다.²⁶ Tabuchi는²⁷ 노인의 경우 투여용량을 감량하여 전처치약제로 60세 이상은 5 mg 근주, 80세 이상의 경우 3-3.5 mg 근주시 적당한 용량이라고 하였으나 60세 이상의 경우 혈압의 감소가 유의하게 나타나므로 세심한 주의를 요한다고 하였고, Wong 등은¹³ 60세 이상의 노인환자는 2, 3 mg의 근주가 전처치 용량으로 적당하다 하였고, 70세 이상의 노인에게는 과도한 진정작용의 부작용을 경고하였다. Nishiyama 등은¹¹ 약용량은 나이에 반비례해 투여하는 것이 안전하며 특히 60세 이상의 경우 20-30대의 청·장년층에 비해 50% 작은 용량을 쓰는 것을 권하였으며 midazolam 0.04 mg/kg 근주로 혈압감소, SpO₂ 감소 등의 부작용을 줄이며 술전 불안, 긴장해소에 효과를 얻을 수 있다 하였고, Avram 등은²⁸ 0.05 mg/kg 근주가 노인환자에서 안전한 sedation의 용량이라고 하였다.

Midazolam의 정주용량에 관하여 Fredman 등은¹² 노인환자에서 전처치제로 midazolam을 0.5 mg, 2 mg을 정주 투여한 양군에서 mental psychomotor recovery에 영향을 끼치지 않으면서 훌륭한 진정작용을 나타낸다 하였고, 부위마취시 진정작용을 위해 Nishiyama 등은⁹ 0.05 mg/kg 정주로, Fritz 등은²⁹ midazolam 0.03 mg/kg의 정주와 산소 2 L/min 투여로 심혈관계 및 호흡기계의 이상 없이 진정효과를 얻었으며, 간정맥압 측정을 위해 midazolam 0.02 mg/kg의 정주로 환자를 안정시켜 심혈관계의 변화를 감소시켜 변화폭이 적은 일정한 간정맥압을 측정할 수 있었다 하였다.³⁰ 그러나 midazolam이 안전한 약임에도 60세 이상의 노인환자에게서 diazepam에 비해 역가가 급격하게 증가하여 생명을 위협하는 심각한 부작용

용이 동반될 수 있고, 약간의 용량증가도 상대적으로 과용량이 될 수 있으므로 각별한 주의를 요한다고 하였으며,^{31,32)} Heinze와 Rohrbach는³³⁾ 65세 이상의 노인 환자의 진정작용을 목적으로는 설하 flunitrazepam의 투여가 midazolam정주보다 동맥혈가스 분석상 안전하다고 하였다.

본 연구의 환자의 평균 연령은 74세로, midazolam 투여량은 청 장년층에 비교해서 적은 양인 0.01 mg/kg에서 시작하여 노인 환자에게 총 투여한 약제는 평균 1.5 mg, 0.03 mg/kg으로 연령에 반비례하여 투약용량이 적어지는 경향을 보이고 있으며, 건강한 성인의 권장용량인 0.1-0.15 mg/kg의³⁴⁾ 1/3-1/4의 적은 용량으로, 호흡기계의 이상 소견 없이 불안 및 긴장에 의한 혈압상승이 잘 조절되었다.

Ilia 등은³⁵⁾ 고혈압이 발생할 가능성이 큰 군과 적은 군의 안정시 혈압은 각각 131/81 mmHg, 119/76 mmHg으로 고혈압 발생 가능성이 높은 군의 안정시 혈압이 높았으며, Tsuchihashi 등은³⁶⁾ 평균 혈압과 맥박에 관해 혈압은 $118 \pm 4/70 \pm 3$ mmHg, 맥박 69 ± 2 회/분이나 mental stress test시 혈압은 $24 \pm 3/17 \pm 2$ mmHg 증가하며 연령과 혈압은 유의한 관계가 있다 하였으며,^{36,37)} Ikeda 등은³⁾ 수술실 도착시에 심혈관계변화가 가장 심하다 하였다. 본 연구에서 고혈압군과 정상혈압군의 안정시의 혈압이 각각 145/83 mmHg, 138/90 mmHg으로 양군의 차이가 없었으며, 평균 혈압은 142/83 mmHg으로 수술실 도착시의 불안, 긴장 상태에서 혈압은 172/97 mmHg으로 높아져 평균 30/14 mmHg의 혈압상승을 나타내 수술실 도착시 혈압의 증가가 가장 심하였다. 그러나 정상혈압군의 혈압상승이 오히려 고혈압군보다 심한 양상을 보여 주고 있어, 안정시 혈압이 정상혈압군과 차이가 없이 평소 혈압조절이 잘 되어온 고혈압군에서 지속적으로 투약하여 온 항고혈압약제에 의한 효과에 의한 것이라 사료되며, 양군간의 유의한 차이는 없었다.

노인의 경우 과도한 진정작용에 의한 기도폐쇄 및 저산소증의 위험성이 증가하므로,³⁸⁾ 수술기간 중 산소를 2-3 l/min로 경비관을 통해 투여하였고,^{39,40)} 본 연구에서 Ramsay scale에 의한 진정정도는 평균 3.7로 양군 모두 얕은 수면 상태를 나타냈고, 수술 중 SpO₂가 90% 이하로 떨어지는 경우는 없었다.

결론적으로 노인 환자들은 수술, 특히 수술실 도

착시 불안, 긴장상태에 의해 심한 심혈관계의 변화를 나타내지만, 모든 약제의 투여는 청·장년에 비해서 신중하게 하여야 하는 바, 고혈압병력에 크게 상관없이 midazolam 1.5 mg (0.03 mg/kg)의 투여로 호흡기계의 이상 없이 불안, 긴장을 해소하여 심혈관계 지수를 수술 전 상태로 안정시킬 수 있었으며, 체중보다는 연령이 약제의 투여량 결정시 더욱 고려해야 할 요인임을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to Anesthesia. 9th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company. 1997, pp 364-76.
2. Backlund M, Toivonen L, Tuominen M, Pere P, Lindgre L: Changes in Heart rate variability in elderly patients undergoing major noncardiac surgery under spinal or general anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 386-92.
3. Dahn J, Oster M, Moltner A, Wohrle C, Ratzler-Frey A, van Ackern K, et al: Anesthesia in geriatric patients. The determination of physiological variables for cognitive function in geriatric patients after regional or general anesthesia. Anaesthesist 1999; 48: 379-86.
4. Fredman B, Zohar E, Philipov A, Olsfanger D, Shalem M, Jedeikin R: The induction, maintenance, and recovery characteristics of spinal versus general anesthesia in elderly patients. J Clin Anesth 1998; 10: 623-30.
5. Ikeda T, Doi M, Morita K, Ikeda K: Effects of midazolam and diazepam as premedication on heart rate variability in surgical patients. Br J Anaesth 1994; 73: 479-83.
6. Paterniti S, Alperovitch A, Ducimetiere P, Dealberto MJ, Lepine JP, Bisslerbe JC: Anxiety but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. Psychosom Med 1999; 61: 77-83.
7. Reves JG, Fragen RJ, Vink HR, Greenblatt DJ: Midazolam pharmacology and uses. Anesthesiology 1985; 62: 310-24.
8. Raeder JC, Breivik H: Premedication with midazolam in out-patient general anesthesia. A comparison with morphine-scopolamine and placebo. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31: 509-14.
9. Nishiyama T, Furuya C, Hanaoka K: Clinical use of

- midazolam. *Masui* 1997; 46: 1172-8.
10. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alfaxolone-alfadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-9.
 11. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K: The effects of age and gender on optimal premedication dose of intramuscular midazolam. *Anesth Analg* 1998; 86: 1103-8.
 12. Fredman B, Lahav M, Zohar E, Golod M, Paruta I, Jedeikin R: The effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures. *Anesth Analg* 1999; 89: 1161-6.
 13. Wong HY, Fragen RJ, Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74: 675-9.
 14. Fletcher D, Samii K, Benichou A, Bertin A, Germond M, Laverdisse D, et al: Midazolam versus placebo before spinal anesthesia. *Cah Anesthesiol* 1995; 43: 497-9.
 15. Yeh FC, Hsu CS, So EC, Chan YF, Chen JY, Shieh JP: Low dose ketamine and midazolam as supplements for spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1999; 37: 15-9.
 16. Griffith N, Howell S, Mason DG: Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-case anaesthesia: comparison of two delivery systems with assessment of intra-observer variability. *Br J Anaesth* 1998; 81: 865-69.
 17. De Jong PC, Verburg MP: Comparison of rectal to intramuscular administration of midazolam and atropine for premedication of children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 485-9.
 18. Karl HW, Cote CJ, McCubbin MM, Kelly M, Liebelt E, Kaufman S, et al: Intravenous midazolam for sedation of children undergoing procedure: an analysis of age - and procedure - related factors. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15: 167-72.
 19. Thompson JM, Neave N, Moss MC, Scholey AB, Wesnes K, Girdler NM: Cognitive properties of sedation agents: comparison of the effects of nitrous oxide and midazolam on memory and mood. *Br Dent J* 1999; 27: 557-62.
 20. Koval KJ, Aharonoff GB, Rosenburg AD, Schmigeliski C, Bernstein RL, Zuckerman JD: Hip fracture in elderly: The effect of anesthetic technique. *Orthopedics* 1999; 22: 31-4.
 21. Meunier JF, Samii K: General or locoregional anesthesia: which to choose for a patient at risk? *Presse Med* 1999; 23: 143-8.
 22. O'Hara DA, Duff A, Berlin JA, Poses RM, Lawrence VA, Huber EC, et al: The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* 2000; 92: 947-57.
 23. Lauen PM, Nadstawek J, Albrecht S: The safe use of anesthetics and muscle relaxation in older surgical patients. *Drugs Aging* 1993; 3: 502-9.
 24. Platten HP, Schweizer E, Dilger K, Mikus G, Klotz U: Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 552-60.
 25. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI: Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
 26. Kiefer RT, Weindler J, Ruprecht KW: Oral low-dose midazolam as premedication for intraocular surgery in retrobulbar anesthesia: cardiovascular effects and relief of perioperative anxiety. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 185-92.
 27. Tabuchi Y: The effect of age and gender on the effect of midazolam as intramuscular premedicant. *Masui* 1992; 41: 938-44.
 28. Avram MJ, Fragen RJ, Caldwell NJ: Dose-finding and pharmacokinetic study of intramuscular midazolam. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 314-7.
 29. Fritz KW, Moller M, Bading R, Allhoff E: The effect of midazolam on blood circulation and respiration during spinal anesthesia in urology. *Reg Anaesth* 1989; 12: 95-8.
 30. Steinlauf AF, Garcia-Tsao G, Zakko MF, Dickey K, Gupta T, Groszmann RJ: Low-dose midazolam sedation: an option for patients under going serial hepatic venous pressure measurements. *Hepatology* 1999; 29: 1070-3.
 31. Scholer SG, Schafer DF, Potter JF: The effect of age on the relative potency of midazolam and diazepam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 145-7.
 32. Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, Morden A, Logan RF: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 241-3.
 33. Heinze J, Rohrbach M: Premedication in retrobulbar anesthesia. A blood gas analysis comparison of sublingual flunitrazepam and intravenous midazolam. *An-*

- aesthesist 1992; 41: 673-9.
34. Khanderia U, Pandit SK: Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Clin Pharm* 1987; 6: 533-47.
 35. Ilija R, Carmel S, Tsatskis B, Gueron M: Exaggerated blood pressure response at exercise in normotensive subject: demographic and stress performance characteristics. *Am Heart J* 1998; 136: 499-503.
 36. Tsuchihashi T, Takata Y, Kurokawa H, Miura K, Maruoka Y, Kajiyama M, et al: Blood pressure response during dental surgery. *Hypertens Res* 1996; 19: 189-94.
 37. Pan WH, Nanas S, Dyer A, Liu K, McDonald A, Schoenberger JA, et al: The role of weight in the positive association between age and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 612-23.
 38. Munoz HR, Dagnino JA, Rufs JA, Buggedo GJ: Benzodiazepine premedication causes hypoxemia during spinal anesthesia in geriatric patients. *Reg Anesth* 1992; 17: 139-42.
 39. Smith DC, Crul JF: Oxygen desaturation following sedation for regional analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 62: 206-9.
 40. Manara AR, Smith DC, Nixon C: Sedation during spinal anesthesia: a case for the routine administration of oxygen. *Br J Anaesth* 1989; 69: 343-5.
-