노인환자의 척추마취 시 진정에 필요한 Midazolam의 최소용량에 대한 고찰

동국대학교 의과대학 마취통증의학교실

임 성 문 · 김 미 운

Evaluation of Minimal Dose of Midazolam for Sedation in Geriatric Spinal Anesthesia

Sung Moon Lim, M.D., and Mi Woon Kim, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju, Korea

Background: It is stated that spinal anesthesia may alter susceptibility to the soporific effects of sedatives. In the geriatric patients who are susceptible to midazolam, the adequate dosage of midazolam for sedation was evaluated in spinal anesthesia.

Methods: ASA 1 or 2 50 elderly patients (over 65 years old) who were scheduled for lower abdominal or extremities operations, were randomly assigned into two groups. Midazolam 0.01 mg/kg was administered every 5 minutes until becoming sedated before general anesthesia in the control group, while 0.01 mg/kg was administered every 5 minutes after stabilized for 15 minutes after spinal anesthesia in the study group.

Results: It took 15 ± 5.0 minutes for the control group to fall asleep while the spinal anesthesia group showed significantly less time with 11 ± 4.2 minutes. The total amount of midazolam administered were 1.5 ± 0.6 mg in the control group and 1.2 ± 0.5 mg in the study group, which showed no significance. However, the amount of midazolam compared with the body weight revealed 0.031 mg in the control group and 0.023 mg in the spinal anesthesia group suggesting significantly decreased dosage in the study group.

Conclusions: Midazolam revealed significant sensitivity as well as sedative susceptibility in the elderly patients who underwent spinal anesthesia. Therefore, the dosage titration of midazolam for the elderly patients in spinal anesthesia should be carefully considered. (Korean J Anesthesiol 2006; 51: 65~9)

Key Words: geriatric patient, midazolam, sedation, spinal anesthesia.

서 론

의학의 발달과 생활수준의 향상, 사회복지 제도의 개선 등으로 노인 인구가 증가하는 추세로 멀지 않은 장래에 고령화 사회로 진입될 것이다. 노인인구의 증가는 생리학적, 약리학적 민감한 변화를 동반하는 노인환자의 증가를 의미하므로 마취과 의사는 더욱 많은 주의를 요하게 될 것이다.

Midazolam은 반감기가 짧고 약효발현이 빨라 환자를 진정시키고 심혈관계를 안정시켜주므로 마취과에서 많이 사

용하는 약제이다. Midazolam은 산성 환경에서는 수용성인 반면 생리적 환경에서는 지용성으로 상대적으로 지방이 많은 노인환자에게서 그 분포가 크며 반감기가 길어져 몸에서 제거되는데 지연을 보이며 약역학적인 감수성이 증가한다. 즉, 노인의 경우 midazolam의 역가가 상대적으로 높기 때문에 청장년의 적정량으로도 과용량 상태가 될 수 있으며, 또한 척추 및 경막외마취 등 부위마취에 의한 신경차단에 의해 진정효과가 발현하므로 척추마취시 midazolam에 대한 감수성이 예민해진다는 보고도 있다.¹⁻⁵⁾

따라서 본 연구는 척추마취 시 진정효과를 유도할 목적으로 투여한 midazolam과 척추마취에 의한 진정효과의 상호작용, 노인 환자의 midazolam에 대한 감수성의 상승 및 안전역(safety margin)의 감소 등으로 인해 약물 투여에 많은 주의가 필요하다는 점을 인식하고 노인 환자의 척추마취 시 진정효과를 유도하는데 적절한 midazolam의 최소량을 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

논문접수일 : 2006년 2월 8일

책임저자 : 김미운, 경북 포항시 북구 죽도 2동 646-1번지
동국대학교 포항병원 마취통증의학과, 우편번호: 791-707
Tel: 054-288-2148, Fax: 054-273-0049

E-mail: swankim7@yahoo.co.kr

이 논문은 2005년도 동국대학교 교내연구비 지원에 의해 이루어졌음.

대상 및 방법

미국마취과학회 신체등급 분류상 1 및 2급에 속하고 65세 이상이며 하복부수술 또는 하지수술이 예정된 50명의 노인 환자들을 두 군으로 나누어 연구를 시행하였다. 심장, 간, 신장, 중추신경계 질환의 기왕력이 있는 환자나 진정제나 항우울제, 최면제를 복용하고 있는 환자는 대상에서 제외하였으며 연구계획에 대해 미리 설명을 하고 동의를 얻었으며 병원 윤리위원회의 심사와 승인을 얻었다.

대상 환자는 전신마취 유도 전 midazolam (도미검, 로슈, 대한민국)만으로 진정 상태를 유지한 환자(대조군, $n = 25$)와 척추마취 후에 midazolam으로 진정 상태를 유지한 환자(척추마취군, $n = 25$) 등 두 군으로 분류하였으며 모든 대상 환자들에게는 아무런 전투약제도 투여하지 않았다. 환자가 수술실에 도착한 뒤로부터 혈압, 심박수, 맥박산소측정 등을 5분 간격으로 측정하였고 모든 환자에게 코캐놀라를 사용하여 산소를 분당 2-3 L 공급하였다.

대조군은 환자 감시 장비 장착 후 1회 midazolam 0.01 mg/kg 용량을 의식진정상태가 될 때까지 5분 간격으로 계속 투여하였으며 진정상태에 도달한 후 전신마취를 시행하였고, 척추마취군은 척추외에서 25 G Quincke 바늘을 사용하여 0.5% 고비중 bupivacaine 10-12 mg을 지주막하강 내로 주입한 후 마취 높이가 고정된 15분 후부터 midazolam 0.01 mg/kg을 의식진정상태가 될 때까지 5분 간격으로 투여하였고 감각차단 높이는 pin prick으로 평가하였으며 T₁₀-T₆ 사이를 차단 목표로 하였다. 혈압, 심박수, 맥박산소측정 등 기본감시를 수술이 끝날 때까지 연속적으로 측정하였고 midazolam 투여 후 5분 간격으로 25분까지 그 결과들을 기록하였다.

의식 진정의 정도는 6단계의 Ramsay scale을⁶⁾ 이용하여 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 분류하였고, 본 연구에서는 5 이상을 의식진정상태로 간주하였다. 두 군 모두에서 midazolam이 투여된 후부터 진정되는 시점까지의 시간을 측정하였고, 척추마취 후 발생할 수 있는 저혈압을 방지하기 위해 평균 400 ml (8 ml/kg) 정도의 lactated Ringer's solution을 주입하였으며 예기치 않게 저혈압이 심화된 경우 ephedrine 5 mg을 반복 투여하였다. 저혈압은 평균동맥압이 25% 이상 감소한 경우로 정의하였다.

모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였고, 통계분석은 SPSS (version 10.0 USA) 통계 프로그램을 이용하여 두 군간 비교는 unpaired t-test, 시간에 따른 군 내 비교는 repeated measures ANOVA를 시행하였으며 이 중 P값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

두 군 간 환자의 평균 연령은 대조군에서 75.2 ± 8.0 세, 척추마취군에서는 72.8 ± 6.8 세였고, 평균 몸무게는 대조군에서 51.4 ± 8.7 kg, 척추마취군에서 57.3 ± 9.4 kg으로 척추마취군에서 연령은 약 2.4세 적고 몸무게는 5.9 kg 많았으나 인구역동학적 분석에는 차이가 없었다. 척추마취군에서 평균키는 160.4 ± 6.5 cm, 평균 투여된 고비중 bupivacaine 용량은 11.5 ± 0.6 mg이었고, 평균 감각 차단 높이는 평균 T_{7.8}이었다(Table 1).

Ramsay scale 5 이상의 의식 진정 상태에 도달한 시간은 대조군 15.2분, 척추마취군 11.0분으로 척추마취군에서 유의하게 짧았으며($P < 0.05$), 총 투여된 midazolam 양은 대조군 1.5 ± 0.6 mg, 척추마취군 1.2 ± 0.5 mg으로 대조군에 비해 20% 감소된 소견을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다. 그러나 체중 대비 투여된 midazolam 양은 대조군 0.031 mg/kg, 척추마취군 0.023 mg/kg으로 몸무게가 많이 나가는 척추마취군에서 유의하게 감소된 소견을 보였다($P < 0.01$)(Table 2).

Table 1. Demographic and Anesthetic Data

Group	I (n = 25)	II (n = 25)
Age (yr)	75.2 $\pm$ 8.0	72.8 $\pm$ 6.8
Weight (kg)	51.4 $\pm$ 8.7	57.3 $\pm$ 9.4
Height (cm)	155.2 $\pm$ 9.5	160.4 $\pm$ 6.5
Marcaine amount (mg)		11.5 $\pm$ 0.6
Anesthetic level (thoracic)		7.0 $\pm$ 1.8

Values are mean $\pm$ SD. Group I: control group, Group II: spinal anesthesia group.

Table 2. Dose of Midazolam and Time for Sedation

Group	I (n = 25)	II (n = 25)
Midazolam dose (mg)	1.5 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.5
Time to sedation (min)	15 $\pm$ 5.0	11 $\pm$ 4.2*
Midazolam dose (mg/kg)	0.031	0.023 [†]

Values are mean $\pm$ SD. Group I: control group, Group II: spinal anesthesia group. *: $P < 0.05$, compared with group I, [†]: $P < 0.01$, compared with group I.

Table 3. Hemodynamic Responses

Group	I (n = 25)	II (n = 25)
SBP (mmHg)		
Initial	139 ± 14	142 ± 17
5 min	147 ± 17	116 ± 19* [†]
10 min	145 ± 18	115 ± 17* [†]
15 min	135 ± 21*	111 ± 15* [†]
20 min	130 ± 19*	109 ± 12* [†]
25 min	128 ± 17*	103 ± 12* [†]
DBP (mmHg)		
Initial	85 ± 9	82 ± 12
5 min	90 ± 19	64 ± 12* [†]
10 min	84 ± 16*	64 ± 12* [†]
15 min	79 ± 17*	63 ± 11* [†]
20 min	79 ± 15*	63 ± 12* [†]
25 min	78 ± 15*	59 ± 11* [†]
HR (beats/min)		
Initial	79 ± 10	77 ± 10
5 min	77 ± 14	78 ± 12
10 min	76 ± 11	75 ± 13
15 min	77 ± 11	75 ± 11
20 min	75 ± 10*	70 ± 11
25 min	75 ± 10*	69 ± 9*

Values are mean ± SD. Group I: control group, Group II: spinal anesthesia group. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate. *: P < 0.05, compared with initial value within the group, [†]: P < 0.05, compared with group I.

심혈관계 변화를 보면 midazolam을 투여하는 동안 두 군의 모든 환자에서 수축기혈압 및 이완기혈압은 진정제 투여 전의 초기 혈압에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였고(P < 0.05), 척추마취군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(P < 0.05). 심박수는 대조군에서 midazolam 투여 후 진정상태에 도달한 시간인 15분이 지난 후인 20분, 25분째에 유의하게 감소하였고(P < 0.05), 척추마취군에서는 마지막 25분째에 유의하게 감소하였다(P < 0.05) (Table 3).

고 찰

노인환자는 중추신경계 기능, 심혈관 기능 등 각 장기기능과 자가조절기능이 저하되어 있으므로 수술과 같은 스트레스상황에서 긴장, 불안에 의한 sympathetic tone의 증가는 특히 심혈관계의 부담을 초래할 위험성이 크다.^{7,9)} 노인환자는 실제 달력상 연령 자체보다 생리적 연령이 훨씬 중요한

요소이며, 60세 이상의 노인환자의 경우 약역학의 변화에 따라 약의 체내 제거율이 감소하고 민감하게 작용하여 연령에 따라 약용량을 증감시키는 것이 중요하며 대강 40세 이상의 경우 10년에 10-15%만큼 약용량을 감소시켜야 심, 폐기능을 안전하게 유지할 수 있으며, 짧은 작용시간 및 빠른 회복을 보이는 약물을 선택하는 것이 바람직하다.¹⁰⁻¹³⁾

Midazolam은 반감기가 짧고 약효발현이 빨라 환자를 진정시키고 심혈관계를 안정시켜 주므로 마취과에서 많이 사용하는 약제이다. Midazolam은 산성 환경에서는 수용성인 반면 생리적 환경에서는 지용성으로 상대적으로 지방이 많은 노인환자에게서 그 분포가 크며 반감기가 길어져 몸에서 제거되는데 지연을 보이며 약역학적인 감수성이 증가하므로 midazolam을 사용하는데 있어서 주의를 요한다. Midazolam은 진정작용에 관한 많은 연구에서 다양한 결과를 나타내고 있는데 청장년의 경우 midazolam 0.05 mg/kg 정주만으로 좋은 효과를 나타냈으며,¹⁴⁾ midazolam (0.05 mg/kg)과 ketamine을 함께 사용한 경우에도 심혈관계 및 폐기능에 이상이 없었다는 연구보고도 있다.¹⁵⁾ 노인환자에 관한 연구에서 Fredman 등은¹⁶⁾ 전투약제로 midazolam을 각각 0.5 mg과 2 mg을 정맥으로 투여한 양 군 모두에서 mental psychomotor recovery에 영향을 끼치지 않으면서 훌륭한 진정작용을 나타낸다 하였고 Kim의¹⁷⁾ 논문에서는 건강한 청, 장년층에 필요한 용량의 1/3-1/4인 1.2 mg 투여로 훌륭한 진정효과 및 심혈관계의 안정을 보였다. 그러나 소량의 midazolam 경구투여만으로도 진정효과 및 항불안효과는 훌륭하였으나, 혈압의 변화가 있었고 특히 확장기혈압의 감소가 심하였다는 보고도 있다.¹⁸⁾ 본 연구에서 65세 이상의 노인환자에게 5분 간격으로 총 15분에 걸쳐서 midazolam 1.5 mg을 정맥주사한 결과 심혈관계 및 호흡기계의 기능 저하 없이 훌륭한 진정효과를 나타냈다.

척추마취나 경막외마취 등 부위마취 후 진정이 발생하는 기전에는 망상활성화계로 가는 구심성 입력 정보의 차단에 의한다는 설,^{2,4)} 교감신경 차단에 의해 발생한 저혈압이 뇌혈류량을 감소시켜 진정효과가 발생한다는 설,²⁾ 척수강 내로 투여한 국소마취제가 뇌척수액을 따라 뇌간에 직접적인 영향을 미치거나 전신적인 국소마취제 용량의 증가에 기인하여 진정이 유발된다는 설,^{2,5)} catecholamine의 분비가 감소되어 진정이 유발된다는 설 등 여러 가지 가설들이 있다.^{19,20)} 즉, 척추마취 및 경막외마취는 그 자체만으로도 환자들에게 진정 및 수면작용을 일으키므로 일정한 진정에 도달하기 위해 사용되는 진정제의 용량을 줄여야 하며, 전신마취 유지에 사용되는 흡입마취제의 용량을 줄이며 마취에서 회복을 지연시키기도 한다.

척추마취 시 지각신경차단은 노인환자에서 더 빠르고 최대 감각차단 기간이 지연되면서 차단부위도 더 많이 확대

된다고 한다.^{21,22)} 노인환자의 부위마취 시 저혈압의 발생 빈도가 높은 원인은 잘 밝혀져 있지 않으나 심장에비력의 감소나 자율신경계 기능 변화로 생각되며, Lee 등은²³⁾ 일측성 척추마취인 경우가 양측성인 경우보다 저혈압의 발생 빈도가 더 낮다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서는 척추마취 시 심혈관계의 안정성을 최대한 유지하기 위해 고부위 감각차단이 필요 없는 하복부 및 하지수술 환자를 대상으로 하였으며, 감각차단 부위가 높아지는 것을 막기 위해 국소마취제의 감량, 저속의 약물주입, 척추천자침의 사단면 방향 조정 등을 고려하였다. 노인환자에서는 전통적인 마취전 수액주입이 저혈압을 확실하게 방지하지 못하고, 승압제의 필요성을 낮추지 않으며, 신경차단이 회복되었을 때 술 후 심근허혈, 울혈성 심부전, 요저류의 위험성이 커질 수 있다는 주장도 있으나,²⁴⁾ 본 연구에서는 심장 또는 신장 질환 등이 있는 환자들을 대상에서 배제하였고 척추마취 전부터 정질액(crystalloid)을 서서히 주입함과 동시에 ephedrine을 투여하여 저혈압의 발생 가능성에 적극 대처하였으며 또한 심혈관계의 안정성을 유지함으로써 저혈압에 의해서 진정효과가 나타날 수 있는 가능성을 최대한 줄이고자 노력하였다.

부위마취 후 환자를 진정시키기 위해서 Nishiyama 등은¹⁴⁾ midazolam 0.05 mg/kg을 정맥주사하였고 Fritz 등은²⁵⁾ midazolam 0.03 mg/kg의 정맥주사와 산소 2 L/min 투여로 심혈관계 및 호흡기계의 이상 없이 진정효과를 얻을 수 있었다고 보고하였다. 경막외마취 시에는 midazolam의 median effective dose (ED₅₀)가 80% 감소하고 척추마취 시에는 ED₅₀가 75% 감소한다는 보고가 있으며^{2,26,27)} Seo 등은²⁸⁾ 고부위마취를 시행한 경우에는 저부위마취를 시행한 경우에 비해서 68%의 용량으로도 비슷한 진정효과를 얻을 수 있다고 보고하였다.

Jeon은²⁹⁾ 진정에 필요한 midazolam의 용량이 척추마취를 시행하지 않은 환자는 11.3 mg인 반면에 척추마취를 시행한 환자는 7.0 mg으로서 척추마취를 시행한 환자가 척추마취를 시행하지 않은 환자 대비 62%의 midazolam 용량으로도 동일한 진정효과를 나타낸다고 보고하였다. 각 논문마다 진정 정도의 기준 및 비교방법이 다르고 또한 약제의 투여방법이 달라 투여된 약제의 용량 차이가 많이 나기 때문에 직접 비교하기는 무리가 있으나, 65세 이상 노인 환자들을 대상으로 한 본 연구에서 대조군 환자에게 투여된 midazolam의 총용량은 1.5 mg인 반면에 척추마취군 환자들은 1.2 mg이었으며 체중 대비 투여량은 대조군이 0.031 mg/kg인 반면에 척추마취군은 0.023 mg/kg이었다. 또한 본 연구에서 척추마취군 환자들에게 투여된 midazolam은 절대적 용량뿐만 아니라 체중 대비 투여된 상대적 용량 역시 적었고 대조군 환자들에 비해서 각각 80%와 74%의 용량으로도 비슷한 진정효과를 나타냈다. Midazolam은 비교적 안전한 약물

임에도 불구하고 60세 이상의 노인 환자에게 투여할 경우 diazepam에 비해 역가가 급격하게 상승하여 생명을 위협하는 심각한 부작용이 발생할 수 있고 또한 약간 용량이 증가하여도 상대적 과용량이 될 수 있으므로 각별한 주의가 필요하며^{30,31)} 따라서 노인 환자에게는 청장년 환자보다 훨씬 더 적은 양의 midazolam을 투여하여야 한다.

결론적으로 노인 환자와 청장년 환자에서 비슷한 진정효과를 나타내는 midazolam의 용량을 비교해본 결과 노인 환자는 청장년 환자에게 투여하는 용량의 1/3-1/4인 1.5 mg 또는 0.031 mg/kg으로도 적절한 진정효과를 얻을 수 있으며 또한 척추마취를 시행한 노인 환자는 척추마취를 시행하지 않은 노인 환자에게 투여된 용량의 4/5-3/4인 1.2 mg 또는 0.023 mg/kg으로도 적절한 진정효과를 얻을 수 있었다.

특히 고부위 척추마취가 된 경우에는 진정제에 대한 감수성이 더욱 예민해지는 바 이런 상황에서 안전하게 투여할 수 있는 midazolam의 적정 용량에 관한 보다 많은 연구가 필요하리라고 생각되며 또한 노인 환자에게 부위마취 또는 척추마취를 시행하고 midazolam과 같은 진정제를 투여할 경우에는 더욱 더 신중하게 용량을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ben-David B, Vaida S, Gaitini L: The influence of high spinal anesthesia on sensitivity to midazolam sedation. *Anesth Analg* 1995; 81: 525-8.
2. Tverskoy M, Shagal M, Finger J, Kissin I: Subarachnoid bupivacaine blockade decreases midazolam and thiopental hypnotic requirement. *J Clin Anesth* 1994; 6: 487-90.
3. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW: Does epidural anesthesia have general anesthetic effects?: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1999; 91: 1687-92.
4. Hodgson PS, Liu SS: Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index[®] monitor. *Anesthesiology* 2001; 94: 799-803.
5. Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D, Polissar N: Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 728-34.
6. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alfaxalone-alfadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-9.
7. Longnecker DE, Murphy FL: Introduction to anesthesia. 9th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1997, pp 364-76.
8. 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.
9. Paterniti S, Alperovitch A, Ducimetere P, Dealberto MJ, Lepine JP, Bisserte JC: Anxiety but not depression is associated with elevated blood pressure in a community group of French elderly. *Psychosom Med* 1999; 61: 77-83.

10. 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.
11. Lauen PM, Nadstawek J, Albrecht S: The safe use of anesthetics and muscle relaxation in older surgical patients. *Drugs Aging* 1993; 3: 502-9.
12. 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.
13. 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.
14. Nishiyama T, Furuya C, Hanaoka K: Clinical use of midazolam. *Masui* 1997; 46: 1172-8.
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. 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.
17. Kim MW: Midazolam effects on preoperative anxiety and hemodynamic changes for hypertensive and normotensive elderly patients. *Korean J Anesthesiol* 2000; 39: 827-33.
18. 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.
19. Johnson IA, Andrzejowski J, Sikiotis L: Arousal following isoprenaline. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 221.
20. Andrzejowski J, Sleigh JW, Johnson IA, Sikiotis L: The effect of intravenous epinephrine on bispectral index and sedation. *Anaesthesia* 2000; 55: 761-3.
21. Veering BT, Burm AG, Spierdijk J: Spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine: effect of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 1988; 60: 187-94.
22. Racle JP, Benkhadra A, Poy JY, Gleizal B: Spinal analgesia with hyperbaric bupivacaine: influence of age. *Br J Anaesth* 1988; 60: 508-14.
23. Lee SM, Oh SC, Yu SJ, Yoon KJ: A comparison of the incidence of hypotension during unilateral vs conventional spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Korean J Anesthesiol* 2004; 46: 41-5.
24. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Brien D, O'Donovan F, McCarroll M: Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly: comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids and no prehydration. *Anesth Analg* 1997; 84: 106-10.
25. 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.
26. Tverskoy M, Fleyshman G, Bachrak L, Ben-Shlomo I: Effect of bupivacaine-induced spinal block on the hypnotic requirement of propofol. *Anaesthesia* 1996; 51: 652-3.
27. Tverskoy M, Shifrin V, Finger J, Fleyshman G, Kissin I: Effect of epidural bupivacaine block on midazolam hypnotic requirements. *Reg Anesth* 1996; 21: 209-13.
28. Seo YS, Lee HW, Shin BC, Cho H, Lim HJ: Does level of sensory block by epidural anesthesia affect the degree of sedation? *Korean J Anesthesiol* 2004; 46: 164-9.
29. Jeon DG: The influence of unilateral spinal anesthesia and conventional spinal anesthesia on sensitivity to midazolam sedation. *Korean J Anesthesiol* 2005; 48: 39-44.
30. 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.
31. 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.