

개에 있어서 Midazolam과 Thiopental 병용 투여시 마취 및 심순환기계에 미치는 영향

김희정 · 임희란 · 김휘율¹
건국대학교 수의과대학 수의외과학교실

Anesthetic and Cardiovascular Effects Induced by a Combination of Midazolam and Thiopental in Dogs

Hee-jaung Kim, Hee-ran Yim and Hwi-yool Kim¹
Department of Veterinary Surgery, College of Veterinary Medicine,
Konkuk University, Seoul 143-701, Korea

ABSTRACT : Thiopental sodium is known as ultrashort-acting barbiturates and can be employed advantageously for numerous conditions. But thiopental has the side effects of cardiovascular and respiratory systems which has barbiturates and are depend on the dose of thiopental. The side effects are reduced when the thiopental is preceded by a tranquilizer and sedative. In these drugs, benzodiazepines have the minimal effects of cardiovascular and respiratory systems. In this study, the effects of midazolam preanesthetic administration, followed by thiopental anesthetic induction, on cardiovascular system and thiopental induction requirement were studied in 14 mixed breed dogs. Cardiovascular data were recorded baseline, after premedication of saline 0.45 ml/kg or midazolam 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg, intubation, and 5, 10, 15, 20, 30 minutes after intubation. Extubation, head-up, sternal recumbency, standing, and walking recovery times were recorded. The results were summarized as follows; (1) The 0.1, 0.2, 0.4, and 0.8 mg/kg dosages of midazolam insignificantly decreased thiopental dose requirement necessary to accomplish intubation by 6, 20, 21 and 28%. (2) The 0.1, 0.2, 0.4, and 0.8 mg/kg dosages of midazolam insignificantly reduced the times of extubation, head-up, sternal recumbency, standing, and walking recovery. (3) Midazolam was effective in reducing the frequency and duration of arrhythmia after intubation. (4) Heart rates of preanesthetic midazolam administration groups increased after thiopental injection which insignificantly changed smaller than those of control group. (5) Arterial blood pressures did not vary significantly among groups.

Key words : cardiovascular system, dose of thiopental to induction, midazolam, respiratory system, thiopental sodium.

서 론

Thiopental sodium은 초단시간 작용형의 barbiturate로써 수의 분야에서 짧은 진단이나 외과적 처치를 위한 단독마취제나 흡입마취에 선행되는 유도제로 널리 사용되어지고 있다. 이것은 의식 소실 작용이 강하고 BBB(blood-brain barrier)를 빨리 통과하기 때문에 마취 작용이 빠르게 나타나고 마취 유도가 원활하다는 장점을 가지고 있는 반면, barbiturate계 마취제가 지닌 호흡계 및 순환기계에 대한 여러 부작용을 가지고 있다^{8,38,58}.

한편 전신마취 전에 진정제, 진통제 또는 정온제를 사용하여 마취의 유도 및 유지에 필요한 마취제의 양을 줄여 마취제가 지닌 부작용을 경감시켜, 원활한 마취 유도 및 마취 유지를 확보하는 방법들의 연구가 진행되고 있다^{21,34,36,40}. 이러한 목적으로 사용되는 마취 전투여제로 그 자체가 순환기계 및 호흡기계의 영향이 경미한 것으로는 benzodiazepine계 정온제를 들 수 있다. Benzodiazepine계의 하나인 Diazepam은 마취 전투여제로 사용하는 연구가 여럿 보고되었으나^{12,14,16,25,56}, diazepam은 주사부위에 대한 자극성이 있고 정맥염을 일으킬 수 있는 단점을 가지고 있다^{9,38}. 이에 반해 midazolam maleate(8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-

¹Corresponding author.

1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepine maleate)은 주사부위에 대한 자극이 적고 짧은 작용시간을 가지며 GABA수용체에 대한 친화성이 diazepam보다 2~3배 강력하다는 장점을 가지고 있다^{27,38,56,59}.

따라서 본 실험에서는 개의 thiopental에 의한 마취 유도 및 마취유지에 앞서 midazolam을 전투여 함으로써 나타나는 thiopental 필요량의 감소효과와 각성증후 발현시간을 thiopental 단독 투여군과 관찰, 비교하였으며, 이때 나타나는 심혈관계에 대한 영향을 이들의 지표가 되는 심박수, 동맥압, ECG를 기준으로 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물

실험견은 계류시설 반입후 각각 독립된 케이지에 사육하여 2주 이상 순화기간을 두었다. 실험에는 일반 신체 검사, 일반 혈액 검사, 심전도 검사 및 흉부 X-ray검사상 특별한 이상이 없는 14마리(암컷 2마리, 수컷 12마리, 체중 6~18 kg, 평균 11.3±2.7 kg)를 사용하였다. 실험 기간 동안, 사료는 시판용 개사료(바이오 챔프, 우성사료)를 하루에 한번 급여하고 물은 자유음수시켰다.

실험약품

실험에는 아래의 약제를 사용하였다.

Thiopental Na(치오닐: 대한약품공업주식회사) 0.5 g

실험 직전에 2.5%용액으로 제조하여 사용

Midazolam(도미컴: 한국로슈주식회사)

5 ml중 midazolam 5 mg

실험군

실험군은 0.9% saline을 0.45 ml/kg을 투여한 대조군(control)과 midazolam을 투여한 4개의 군으로 각 군당 6마리씩 5군으로 하였다. 실험견 1마리에 대해 2~4회의 실험에 사용하였다. 동일한 실험견을 2회 이상 실험에 사용할 경우에 적어도 1주 이상의 회복기간을 두었으며, 동일한 실험군에는 1회에 한하여 실험에 사용하였고, 각 실험 순서는 무작위로 하였다.

실험에 사용할 midazolam의 용량은 midazolam을 전투여약으로 사용한 보고^{18,24,25,38}에 근거하여 각 군 6마리씩 다음에 나타내는 용량을 정맥내에 투여하였다.

- 1) 대조군(control): 0.9% saline solution 0.45 ml/kg
- 2) M0.1: midazolam 0.1 mg/kg

3) M0.2: midazolam 0.2 mg/kg

4) M0.4: midazolam 0.4 mg/kg

5) M0.8: midazolam 0.8 mg/kg

실험방법

실험견의 준비: 실험견을 halothane-O₂ 흡입마취하에 맥박 및 혈압측정을 위한 카테터(Intracath[®], Becton Dickinson Vascular access)의 장착수술을 실시하였다. 카테터의 선단은 동맥궁의 기시점 근처에 위치시키고 체외부의 끝은 injection cap을 연결하였으며 카테터 내강은 ampicillin-heparinized saline으로 채워 내경에서 혈액이 응고되지 않게 하였다.

실험 protocol: 실험견은 실험 당일 12시간 이상을 절식(물은 자유음수)시키고 실험전 20분 이상 산책시켜 배변과 배뇨를 유도하였다. 실험실 입실 후, 실험견을 실험대위에 놓고, 요측피내정맥 부위를 제모한 뒤 IV 카테터(Insyte[®], Becton Dickinson Vascular Access)를 유치하여 정맥로를 확보하였다. 심전도의 기록속도를 6.25 mm/s로 하고 제 II유도를 선택한 뒤, electrode를 장착하고 체온계를 직장에 삽입한 뒤 다기능 bedside patient monitor(BSM-8301, Nihon Kohden)와 연결하였다.

실험견의 안정상태(pre)에서 호흡수(respiratory rate, RR), 심박수(heart rate, HR), 수축기 동맥압(systolic arterial pressure, SAP), 평균 동맥압(mean arterial pressure, MAP), 이완기 동맥압(diastolic arterial pressure, DAP), 체온(body temperature, BT)을 기록하였다. midazolam 또는 saline을 투여하고 5분 뒤 25 mg/kg으로 계산된 thiopental을 용량의 1/2을 20초간 주입하고 의식이 소실되면, 좌측횡와위로 보정한 뒤, 하악 반사, 인후두반사가 소실되어 삽관 가능한 상태까지 10초당 25 mg속도로 투여하였다. 투여 종료 후, 즉시 기관투브를 삽관하고 호흡가스분석기(Capnomac Ultima, Datex)를 연결하였다. 삽관 후의 동물은 자발호흡에 의한 실내 공기를 흡입시켰다. 심전도는 thiopental투여 직후부터 연속적으로 기록하였으며 심전도 파형이 정상화가 될 때까지 계속 기록하였다. 또한 동맥압은 좌측 흉경동맥내에 유치해 놓은 카테터로부터 pressure transducer(AP-800PA, Nihon Kohden)에 접속하여 다기능 patient bedside monitor로 측정하였다.

Midazolam 또는 saline 투여(M/S) 및 thiopental투여 후, 삽관 직후(Intubation, InTu), 삽관 후 5, 10, 15, 20, 30분 간격으로 호흡수의 변화, 심전도, 심박수, 동맥압, 체온을 기록하였다. 호흡수의 변화는 삽관전 육안관찰에 의해, 삽관후 가스분석기에 의해 관찰하였다.

삽관을 위한 thiopental 요구량 및 발관 및 두부 거상, 견좌자세, 기립, 보행가능한 시간을 기록하였다.

통계처리

통계 package program(stat view II)를 이용하였다. 각 군내 및 각 군간에 있어서의 심순환계 및 호흡기계의 각 항목과 체온의 측정치 변화에 대한 비교는 일원배치분산분석(one-way ANOVA) 및 Scheffe F-test의 다중 비교를 실시하였다. 모든 검정에서 위험을 5%이하를 유의성있는 것으로 판정하였다.

결 과

삽관을 위한 Thiopental의 요구량

각 군에 있어서의 삽관을 위한 thiopental의 요구량은 Table 1에 나타내었다.

Control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8에서의 삽관을 위한 thiopental의 요구량은 각각 18.9 ± 4.2 , 17.8 ± 3.3 , 15.1 ± 3.5 , 15 ± 3.5 , 13.7 ± 1.9 mg/kg이었다. 각 군간의 유의성은 없었으나 midazolam의 용량이 증가함에 따라 thiopental의 요구량이 점차 감소하였다. 즉 control과 비교해 각각 6, 20, 21, 28%의 감소를 나타내었으며, M0.2, M0.4와 M0.8에서 thiopental의 감소 효과가 유사하였다.

각성증상의 발현 시간

각 군에 있어서의 발관, 두부 거상, 견좌, 기립, 보행가능한 시간을 Table 2에 나타내었다.

Control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8에서의 발관은 각각 40 ± 12 , 33 ± 11 , 28 ± 9 , 24 ± 9 , 35 ± 22 분으로 나타났다. 두부 거상은 69 ± 24 , 60 ± 34 , 40 ± 19 , 38 ± 18 ,

56 ± 23 분으로, 견좌는 70 ± 25 , 61 ± 35 , 42 ± 19 , 41 ± 17 , 58 ± 22 분으로 각각 나타났다. 기립은 74 ± 26 , 65 ± 34 , 51 ± 21 , 49 ± 17 , 62 ± 20 분으로, 보행가능한 시간은 77 ± 26 , 67 ± 33 , 51 ± 20 , 53 ± 16 , 65 ± 20 분으로 각각 나타났다. 각 군의 발관, 두부 거상, 견좌, 기립, 보행가능한 시간에 대한 결과는 유의성이 없었다. 그러나 M0.1, M0.2, M0.4에서는 control보다 발관부터 기립까지의 측정시간이 빠르게 나타났으며 M0.8은 M0.1과 비슷한 발관 시간을 나타내었다.

심혈관계에 대한 영향

심전도(Electrocardiogram, ECG): 삽관후 발생하는 기외수축이 control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8에서 각각 3, 3, 1, 2, 1마리의 실험견에서 나타났다(Fig 1).

Control의 기외수축은 95 ± 103 초간 발생했으며, 이 중 1마리는 삽관 뒤 240초간 지속적인 부정맥을 보였으며, 다른 1마리에서는 초기 이단맥을 3회 나타낸 뒤 3회의 간헐적인 기외수축을 나타내었고, 삽관 40초 후 안정된 ECG를 나타내었다. M0.1에서 1마리는 삽관부터 발관까지 1~3초마다 1회씩 간헐적인 기외수축을 나타내었으며, 나머지 2마리에서는 22 ± 1 초간 부정맥을 나타내었다. M0.2에서 삽관후부터 18초간 기외수축을 나타낸 뒤, 1~3초마다 1회씩 간헐적인 기외수축을 나타내었다. M0.4에서 1마리는 삽관부터 발관까지 간헐적인 기외수축을 나타내었으며, 1마리는 19초간 기외수축을 나타내었다. M0.8은 14초간 3~4주기마다 확장된 P파를 나타내었다.

심박수(HR): 각 군에 있어서의 심박수의 변화는 Table 3에 나타내었다.

대조군, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8의 pre의 심박수는 각각 76 ± 15 , 98 ± 24 , 90 ± 12 , 93 ± 17 , 92 ± 15 beats/

Table 1. Thiopental dosage (mg/kg) requirement necessary to accomplish endotracheal intubation 5 minutes after IV preanesthetic medication with placebo or four different dosages of midazolam in dogs

	Control	M0.1	M0.2	M0.4	M0.8
Thiopental	18.94.2	17.83.3	15.13.5	153.5	13.71.9

Table 2. Times (minutes) to extubation, head-up, sternal recumbency, standing, and walking recovery after placebo or IV midazolam preanesthetic medication, followed by thiopental anesthetic induction

	Control	M0.1	M0.2	M0.4	M0.8
Extubation	40 ± 12	33 ± 11	28 ± 9	24 ± 9	35 ± 22
Head-up	69 ± 24	60 ± 34	40 ± 19	38 ± 18	56 ± 23
Ste-R	70 ± 25	61 ± 35	42 ± 19	41 ± 17	58 ± 22
Sta-R	74 ± 26	65 ± 34	51 ± 21	49 ± 17	62 ± 20
W-R	77 ± 26	67 ± 33	51 ± 20	53 ± 16	65 ± 20

Ste-R: sternal recumbency, Sta-R: standing recovery, W-R: walking recovery

Table 3. Changes in heart rates in dogs after saline 0.45 ml/kg or IV midazolam 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg (control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8) preanesthetic medication, followed by thiopental anesthetic induction

	pre	M/S	Intu	5'	10'	15'	20'	30'
Control	76±15	76±18/S	157±20 ^{a,b}	133±27 ^{a,b}	115±17 ^{a,b,c}	103±12 ^c	94±8 ^c	87±12 ^c
M0.1	98±24	122±25	175±11 ^{a,b}	163±15 ^a	138±19	121±20 ^c	120±19 ^c	115±24 ^c
M0.2	90±12	108±28	166±27 ^{a,b}	159±17 ^{a,b}	137±17 ^a	117±16 ^c	116±23 ^c	101±18 ^c
M0.4	93±17	117±35	169±15 ^{a,b}	147±10 ^a	133±23	120±28 ^c	118±33 ^c	107±24 ^c
M0.8	92±15	109±19	164±21 ^a	149±18 ^{a,b}	128±24 ^{a,b}	114±21 ^c	119±30 ^c	118±31 ^c

pre: baseline before the administration of midazolam or saline.

M/S: after midazolam or saline administration

Intu: after intubation.

^a: a significant difference(P<0.05) from pre

^b: a significant difference(P<0.05) from M/S

^c: a significant difference(P<0.05) from Intu

': minutes

서 pre와 비교해 유의성이 있었는데 즉 157±20, 175±11, 166±27, 169±15, 164±21 beats/min이었다.

삽관 후 5, 10, 15, 20, 30분에 대한 대조군의 심박수는 133±27, 115±17, 103±12, 94±8, 87±12 beats/min이었으며 삽관 후 5, 10분은 pre와 saline투여 후의 심박수와, 삽관 10분 이후부터는 삽관 직후의 심박수와 유의성이 있었다.

M0.1의 심박수는 163±15, 138±19, 121±20, 120±19, 115±24 beats/min이었으며 삽관 후 5분은 pre 상태와 유의성이 있었다. M0.2는 159±17, 137±17, 117±16, 116±23, 101±18 beats/min이었으며 삽관 후 5분은 pre 및 midazolam투여 후와, 삽관 후 10분은 pre의 심박수와 유의성이 있었다. M0.4의 심박수는 147±10, 133±23, 120±28, 118±33, 107±24 beats/min이었으며 삽관 후 5분은 pre의 심박수와 유의성이 있었으며, M0.8은 149±18, 128±24, 114±21, 119±30, 118±31 beats/min이었으며 삽관 후 5분과 10분은 pre 상태와 midazolam투여 후의 심박수와 유의성이 있었다.

Midazolam을 전투여한 M0.1, M0.2, M0.4, M0.8은 삽관 15, 20, 30분의 심박수가 삽관 직후의 심박수와 유의성이 있었다.

동맥압(SAP, MAP, DAP): 각 군에 있어서의 동맥압의 변화는 Table 4, Table 5, Table 6에 각각 나타내었다.

(1) 수축기 동맥압(SAP)

대조군, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8의 pre의 SAP는 각각 120±8, 135±9, 119±12, 127±13, 117±18 mmHg/min이었다. saline/midazolam 투여 후 각 군의 SAP는 121±10, 139±9, 138±20, 136±16, 118±16 mmHg/min이었다. Thiopental 투여 후, 삽관 뒤의 SAP는 모든 군에서 증가하였는데 즉 148±26, 148±

11, 144±19, 157±17, 142±18 mmHg/min이었다.

대조군은 삽관 후 5, 10, 15, 20, 30분의 SAP가 124±14, 121±11, 120±10, 120±12, 119±10 mmHg/min이었으며 모두 삽관 직후와 유의성이 있었다. M0.1은 125±9, 119±9, 122±12, 121±7, 125±11 mmHg/min이었으며 이들 모두 삽관 직후와, 삽관 후 10분은 midazolam투여 후의 SAP와 유의성이 있었다. M0.2는 122±5, 120±7, 121±8, 120±12, 132±13 mmHg/min이었다. M0.4는 SAP가 127±11, 125±8, 122±11, 120±14, 113±10 mmHg/min이었으며 모두 삽관 직후와 유의성이 있었고 M0.8은 126±15, 116±15, 112±16, 123±27, 105±6 mmHg/min이었으며 삽관 후 10, 15, 30분은 삽관 직후의 SAP와 유의성을 나타내었다.

(2) 평균 동맥압(MAP)

대조군, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8의 MAP는 pre에서 각각 99±8, 107±10, 101±8, 106±15, 99±19 mmHg/min이었으며 saline/midazolam투여 후 99±8, 113±8, 111±20, 105±16, 100±21 mmHg/min이었다. Thiopental투여 뒤, 삽관 후의 MAP는 129±19, 131±13, 130±19, 137±13, 122±17 mmHg/min으로 pre 및 전투여 직후의 MAP와 유의성이 있었다.

대조군에서 삽관 후 5, 10, 15, 20, 30분의 MAP는 111±13, 105±12, 105±12, 104±13, 102±11 mmHg/min이었으며 모두 삽관 직후와 유의성이 있었으며 M0.1에서는 111±11, 106±12, 105±12, 105±8, 111±11 mmHg/min이었으며 모두 삽관 직후와 유의성이 있는 감소를 나타내었고 M0.2는 110±4, 106±6, 107±10, 106±10, 116±16 mmHg/min이었다. M0.4의 MAP는 112±11, 110±11, 106±14, 106±16, 94±12 mmHg/min이었고 M0.8은 110±15, 102±18, 98

Table 4. Changes in systolic arterial pressure in dogs after saline 0.45 ml/kg or IV midazolam 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg (control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8) preanesthetic medication, followed by thiopental anesthetic induction.

	pre	M/S	Intu	5'	10'	15'	20'	30'
Control	120±8	121±10	148±26 ^{a,b}	124±14 ^c	121±11 ^c	120±10 ^c	120±12 ^c	119±10 ^c
M0.1	135±9	139±9	148±11	125±9 ^c	119±9 ^{b,c}	122±12 ^c	121±7 ^c	125±11 ^c
M0.2	119±12	138±20	148±19	122±5	120±7	121±8	120±12	132±13
M0.4	127±13	136±16	157±17 ^a	127±11 ^c	125±8 ^c	122±11 ^c	120±14 ^c	113±10 ^c
M0.8	117±18	118±16	142±18 ^{a,b}	126±15	116±15 ^c	112±16 ^c	123±27	105±6 ^c

pre: baseline before the administration of midazolam or saline

M/S: after midazolam or saline administration

Intu: after intubation

^a: a significant difference(P<0.05) from pre

^b: a significant difference(P<0.05) from M/S

^c: a significant difference(P<0.05) from Intu

': minutes

Table 5. Changes in mean arterial pressure in dogs after saline 0.45 ml/kg or IV midazolam 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg (control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8) preanesthetic medication, followed by thiopental anesthetic induction

	pre	M/S	Intu	5'	10'	15'	20'	30'
Control	99±8	99±8	129±19 ^{a,b}	111±13 ^c	105±12 ^c	105±12 ^c	104±13 ^c	102±11 ^c
M0.1	107±10	113±8	131±13 ^{a,b}	111±11 ^c	106±12 ^c	105±12 ^c	105±8 ^c	111±11 ^c
M0.2	101±8	111±20	130±19 ^a	110±4	106±6	107±10	106±10	116±16
M0.4	106±15	105±16	137±13 ^{a,b}	112±11 ^c	110±11 ^c	106±14 ^c	106±16 ^c	94±12 ^c
M0.8	99±19	100±21	122±17 ^{a,b}	110±15	102±18 ^c	98±18 ^c	101±20 ^c	90±11 ^c

pre: baseline before the administration of midazolam or saline

M/S: after midazolam or saline administration

Intu: after intubation

^a: a significant difference(P<0.05) from pre

^b: a significant difference(P<0.05) from M/S

^c: a significant difference(P<0.05) from Intu

': minutes

Table 6. Changes in diastolic arterial pressure in dogs after saline 0.45 ml/kg or IV midazolam 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg (control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8) preanesthetic medication, followed by thiopental anesthetic induction

	pre	M/S	Intu	5'	10'	15'	20'	30'
Control	78±14	80±17	113±17 ^{a,b}	98±15 ^{a,b}	90±13 ^c	87±15 ^c	87±16 ^c	91±15 ^c
M0.1	84±21	87±19	118±14 ^{a,b}	96±8 ^c	93±16 ^c	91±14 ^c	91±10 ^c	98±11
M0.2	83±9	93±21	120±18 ^{a,b}	99±5	95±8	94±10	93±10	99±18
M0.4	85±15	85±20	124±13 ^{a,b}	98±11 ^c	97±14 ^c	90±17 ^c	90±18 ^c	79±9 ^c
M0.8	83±21	85±25	109±15 ^{a,b}	97±17	90±23 ^c	86±19 ^c	90±22 ^c	79±16 ^c

pre: baseline before the administration of midazolam or saline

M/S: after midazolam or saline administration

Intu : after intubation

^a: a significant difference(P<0.05) from pre

^b: a significant difference(P<0.05) from M/S

^c: a significant difference(P<0.05) from Intu

': minutes

±18, 101±20, 90±11 mmHg/min이었으며, 두 군 모두 (M0.8의 삽관 후 5분을 제외한 나머지)에서 삽관 직후의 MAP와 유의성이 있었다.

(3) 이완기 동맥압(DAP) 대조군, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8의 DAP는 pre에서 각각 78±14, 84±21, 83±9, 85±15, 83±21

Table 7. Changes in rate pressure product (RPP) in dogs after saline 0.45 ml/kg or IV midazolam 0.1, 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg (control, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8) preanesthetic medication, followed by thiopental anesthetic induction

	pre	M/S	Intu	5'	10'	15'	20'	30'
Control	9087±1594	91241±599	23424±6473 ^{a,b}	16669±4496 ^{ab}	13910±2945 ^c	12315±1825 ^c	11314±1503 ^c	10286±1712 ^c
M0.1	13266±3536	16986±4114	25893±3139 ^{a,b}	20220±1365	16321±2624 ^c	14738±3013 ^c	14551±2629 ^c	14584±4180 ^c
M0.2	10807±2301	15413±6296	24062±6118 ^a	19265±2283	16416±2230	14160±2304 ^c	1398±33410 ^c	13464±3631
M0.4	11690±1941	15730±4421	26689±4433 ^{a,b}	18631±2608 ^c	16588±3077 ^c	14682±3929 ^c	14382±4955 ^c	12211±3264 ^c
M0.8	10918±3258	12915±3714	22768±3784 ^{a,b}	18624±2444 ^{ab}	14758±3156 ^c	12797±3079 ^c	14474±4655 ^c	12429±3550 ^c

pre: baseline before the administration of midazolam or saline

M/S: after midazolam or saline administration

Intu: after intubation

^a: a significant difference(P<0.05) from pre^b: a significant difference(P<0.05) from M/S^c: a significant difference(P<0.05) from Intu

': minutes

mmHg/min이었으며 saline/midazolam투여후 80±17, 87±19, 93±21, 85±20, 85±25 mmHg/min이었다. 삽관후 각 군의 DAP는 113±17, 118±14, 120±18, 124±13, 109±15 mmHg/min으로 pre와 saline/midazolam투여 후와 유의성이 있었다.

대조군의 DAP는 삽관 후 5, 10, 15, 20, 30분에서 98±15, 91±15, 90±13, 87±15, 87±16 mmHg/min이었으며 삽관 후 5분은 pre와 saline 투여직후의 DAP와, 삽관 후 10, 15, 20, 30분은 삽관 직후와 유의성이 있었다. M0.1의 DAP는 96±8, 93±16, 91±14, 91±10, 98±11 mmHg/min이었으며 삽관 후 30분을 제외한 나머지 DAP는 삽관 직후와 유의성이 있었고 M0.2는 99±5, 95±8, 94±10, 93±10, 99±18 mmHg/min이었으며 삽관 후 10, 15, 20분에서 삽관 직후와 유의성이 있었다. M0.4의 DAP는 98±11, 97±14, 90±17, 90±18, 79±9 mmHg/min이었으며 모두 삽관 직후와 유의성이 있었고 M0.8은 97±17, 90±23, 86±19, 90±22, 79±16 mmHg/min이었으며 삽관 후 5분을 제외한 나머지 DAP는 삽관 직후의 DAP와 유의성이 있었다.

RPP(Rate Pressure Product): RPP는 RPP=HR×BPs의 수식에 의해 구해진 것이며 각 군에 있어서의 RPP의 변화는 Table 7에 나타내었다.

대조군, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8의 pre상태에서의 RPP는 각각 9087±1594, 13266±3536, 10807±2301, 11690±1941, 10918±3258 mmHg·beats/min이었으며, saline/midazolam투여 후 9124±1599, 16986±4114, 15413±6296, 15413±6296, 15730±4421, 12915±3714 mmHg·beats/min이었다.

Thiopental을 투여한 뒤, 삽관 후의 RPP는 각각 23424±6473, 25893±3139, 24062±6118, 26689±4433,

22768±3784 mmHg·beats/min으로 모든 군에서 증가하였으며 특히 대조군에서 157.8%의 높은 증가를 나타내었다.

호흡수(RR) 및 체온(BT)의 변화

호흡수에 대한 각 군의 변화는 유의성이 없었으며 midazolam을 투여한 M0.2, M0.4, M0.8에서 호흡수가 증가하였으며 모든 군에서 thiopental투여후 삽관뒤에는 호흡수가 감소하였다.

모든 군에 있어서 체온의 변화는 유의성이 없었으며 삽관후 1~2%의 체온의 감소가 있었으나 유의성은 없었다.

고 찰

본 실험 중, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8에서 midazolam투여후 1~3분 사이에 핏고 냄새를 맡거나 깨무는 동작 등의 흥분증상을 나타내었다. Court와 Greenblatt에 의한 보고¹³와 Adams 등에 의한 보고¹⁴에서도 midazolam을 투여한 뒤, 일시적인 흥분증상을 나타내었다고 하였으며, Haskins 등의 보고²¹에서도 diazepam을 IV한 14마리 중에서 5마리의 실험견에서 흥분증상을 나타내었다고 하였다. Cote 등¹²은 사람에서도 이러한 흥분증상이 발생하나 그 빈도가 낮다고 하였다.

Benzodiazepine의 이런 반대적 작용에 대해 Booth 등⁷은 행동 억제 작용에 대한 benzodiazepine의 탈억제효과로, Court 등¹³은 근육긴장 및 협조능의 손실로 인한 결과로 추정하였다. Midazolam의 용량을 낮게 사용하면 midazolam투여 후 나타나는 흥분증상의 발생이 감소한다고 하였는데¹³ 본 실험에서도 midazolam의 용량이 감소할수록 흥분증상이 감소하는 경향을

나타내었다.

한편 Morley³¹는 Benzodiazepine이 동물에서 식욕중추를 자극하기 때문에 이런 흥분된 행동을 나타낸다고 하였으며 여러 동물에서 diazepam의 사용으로 식욕을 증가시켰다는 여러 보고가 있다^{2,9,28,54,56}.

본 실험에서 유의성은 없었으나 삽관을 위한 thiopental의 요구량이 midazolam 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg의 전투여에 의해 thiopental 단독 투여때 보다 6, 20, 21, 28%의 감소가 있었다. 이 같은 결과는 midazolam에 의해 thiamylal 요구량이 감소되었다는 Tranquilli 등⁴⁷의 보고 결과와 일치한다. 즉 thiamylal 마취전 midazolam 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 mg/kg의 투여는 thiamylal 단독 투여시보다 삽관을 위한 thiamylal 요구량이 4.25, 6.7, 16.35, 18.92%가 감소되었다고 하였다. Rat와 사람에 대한 midazolam-thiopental의 마취 실험에서도 thiopental의 감소효과를 나타내었다^{26,49}. 이것은 초분자 복합체로 구성된 benzodiazepine receptor에 barbiturate가 결합하면 receptor는 그것의 고유 기능을 수행함과 동시에 benzodiazepin receptor에 대한 benzodiazepine의 결합을 증가시키고 benzodiazepine의 마취효과를 증가시키기 때문으로 사료된다^{26,37,41,49, 51}.

삽관을 위한 thiopental 요구량이 M0.1그룹에서는 control과 비교해 6%의 감소를 보인 반면, M0.2, M0.4, M0.8 그룹에서는 20, 21, 28%의 비슷한 감소를 나타내었다. 이는 Midazolam 0.1 mg/kg 과 0.2 mg/kg의 용량에서 서로 비슷한 thiamylal의 감소가 있었다는 보고⁴⁷와 유사한데 이는 "ceiling effect" 때문으로 사료된다. 즉 benzodiazepine의 sedative/hypnotic action에 대한 benzodiazepin receptor의 수가 일정하여 과량의 midazolam을 투여하더라도 receptor과 결합하지 못한 약물은 약동학적 효과를 나타내지 못하기 때문이다. 그리고 barbiturate를 동시에 투여하면 midazolam의 benzodiazepine receptor에 대한 결합을 증가시킴으로 인해 ceiling dose를 변화시켜, 낮은 용량에서도 최대 포화를 만들 수 있는 것으로 사료된다.

발관 시간에 있어서 각 군간의 유의성은 없었으나 midazolam을 전투여 한 M0.1, M0.2, M0.4는 control과 비교해 각각 17, 30, 40%의 시간이 단축되었다. 이는 midazolam의 용량이 증가함에 따라 thiopental의 요구량이 감소되어 발관 시간이 단축된 것으로 추정된다^{8,38,58}. 이에 반해 M0.8은 12%의 단축을 나타내었는데 이는 thiopental의 요구량이 대조군보다는 감소되었으나, midazolam을 전투여한 다른 군과 비교하여 상대적으로 증가된 midazolam용량으로 인한 마취효과 증가로 발관시간이 M0.1, M0.2, M0.4보다 길어진 것

으로 추정된다⁵².

일반적으로 benzodiazepin은 심혈관에 대한 영향이 거의 없다고 알려져 있다^{9,12,14,25,39}. Thiopental투여 후 심박수, 동맥압(SAP, MAP, DAP)이 대조군, M0.1, M0.2, M0.4, M0.8에서 모두 증가하였다. Rawling 등⁴¹과 Tumer 등⁴⁸에 의한 실험에서도 thiopental 22 mg/kg과 19.4 mg/kg을 투여된 심박수와 동맥압이 증가하였다고 하였다. 이와 같은 thiopental투여 후 심박수가 증가하는 것을 Blake 등⁶은 수출성 미주신경의 활동 감소와 심장성 교감신경 및 압력수용체의 반사를 억제시키는 작용에 대한 미주신경의 효과가 감소되기 때문으로 설명하였다. 본 실험에서 midazolam을 전투여한 군에서 심박수가 증가하였는데 이는 CNS 각성 또는 흥분효과에 의한 것으로 사료된다²¹.

한편 Thiopental 투여 후 동맥압이 증가되는 것은 교감신경의 자극으로⁴ 또는 심박수와 수축 반사의 압력수용체에 대한 수출성 신경의 억제에 의하여⁶ 또는 norepinephrine 분비나 Ca분비 기전을 통해 혈관수축을 나타내는 혈관벽에 대한 직접적인 영향때문인 것으로^{22,46} 추정하고 있다.

심실 조기 탈분극, 심실성 이단맥을 포함한 부정맥은 thiobarbiturate를 IV한 뒤 비교적 높은 빈도로 발생한다고 보고되었다^{10,19,30,32,35,53}. Thiopental(16 mg/kg)로 마취된 개들 중의 40%가, thiamylal(16 mg/kg)의 마취에서 80%가 부정맥이 발생하였다고 하였다¹⁰. Muir³²과 Wiersig에 의하면⁵³ thiamylal 16 mg/kg의 용량에서는 85%가, 12 mg/kg에서 42%가 부정맥이 발생하였다고 하였다. 즉 thiamylal의 용량이 증가할수록 부정맥의 발생이 높아진 것을 알 수 있다. 다른 실험에서도 역시 thiobarbiturate의 용량이 부정맥의 발생과 관련되었음을 설명하고 있다^{10,19,53}. 본 실험에서 midazolam의 전투여에 의한 삽관을 위한 thiopental의 요구량이 감소되면서 부정맥의 발생이 감소되었다. Thiobarbiturate투여 후 나타나는 이런 부정맥의 발생을 Woods는 불충분한 조직산화에 기인한 진행성 무산소증에 의해 발생한다고 하였다⁵⁵. Gruber는¹⁹ thiobarbiturate가 oxybarbiturate(pentobarbital)와 달리 심독성을 가지고 있어, barbituric acid의 sulfur기가 부분적인 심장의 무산소증을 유발시키고 관상동맥 수축, 환기 저하, 평균동맥압의 증가의 세가지 요인중 적어도 1가지에 의해 부정맥이 발생한다고 하였다. Innes와 Sander²³는 동맥압의 증가보다 심실긴장도(tension of the ventricle)의 증가에 중점두어 부정맥에 대하여 설명하였다. 즉 Laplace 관계식($tension = p \cdot r / wall\ thickness$)에 의해, 동맥압이 증가할수록 수축 심실압이 증가되

고 결과적으로 심근벽 긴장이 증가하게 되는 것을 유추할 수 있으며 이것으로 동맥압은 부정맥을 간접적으로 유발시키게 되는 것이다. Dresel 등¹⁵은 이탄백의 발생을 전기적 자극 측면에서 설명하였는데, 즉 His bundle에 도달한 전기 자극이 다시 상부 AV node로 재유입하기 때문이라 하였다.

Phenothiazine 정온제, β -차단제와 저혈압적 조치 등으로 부정맥을 최소화 또는 억제하기 위한 많은 연구가 시행되어져 왔다.^{3,17,29,36,42,43,44,50,53} Muir³⁴에 의해 acetyl-promazine은 개에서 동맥압을 낮추고 choline 및 adrenergic activity를 낮추는 약으로 알려져 있으며 halothane마취시 epinephrine에 의한 부정맥과 심장세동을 막는 기능을 갖는다고 하였다.

Diazepam 그 자체로는 호흡기계에 대한 영향이 적으나 다른 마취제의 호흡억제효과를 증가시킨다고 한다³⁷. 사람에게 있어서 midazolam은 유의성있는 호흡억제를 일으키는데 이는 호흡근의 억제에 의한다는 결론은 없으나 midazolam을 IV한 후 호흡중추에 대한 직접적인 억제때문으로 추정된다¹⁶.

결 론

건강한 잡종 성견을 대상으로 thiopental에 의한 마취 유도도와 마취 유지에 앞서 midazolam을 전투여함으로써 삽관을 위한 thiopental요구량의 감소 효과와 각성 증후 발현시간(발관, 두부거상, 견좌자세, 기립, 보행가능한 시간) 및 심혈관계의 영향에 대한 실험으로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Midazolam 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg의 전투여는 삽관을 위한 thiopental의 요구량이 유의성은 없었으나 각각 6, 20, 21, 28%감소되었다.
2. Midazolam 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 mg/kg의 전투여는 발관시간이 유의성은 없었으나 17, 30, 40, 12%단축되었다.
3. Thiopental투여 후 삽관시 나타나는 부정맥의 빈도와 기간이 midazolam의 전투여에 의해 감소되었다.
4. 대조군과 비교하여 M0.1, M0.2, M0.4, M0.8은 각 군내의 심박수의 변화가 적었다.
5. 각 군간의 동맥압의 변화는 유의성이 없었다.
6. Thiopental 전투여로서 Midazolam 0.2와 0.4 mg/kg은 유효한 효과를 나타내었다.

참 고 문 헌

1. Adams P, Gelman S, Reves JG, Greenblatt DJ, Alvis JM,

- Bradley E: Midazolam pharmacodynamics and pharmacokinetics during acute hypovolemia. *Anesthesiology* 1985; 63: 140-146.
2. Anika SM : Diazepam and chlorpromazine stimulate feeding in dwarf goats. *Veterinary research Communications* 1985; 9: 309-312.
 3. Arora RB : Antiarrhythmics. Quinidine-like activity of some ataractic agents. *Indian J Med Res* 1958; 124: 53-62.
 4. Bendixen HH, Laver MB: Circulatory effects of thiopental sodium in the dog. *Anesth Analg* 1962; 41: 674-685.
 5. Bhayana V, Alto LE, Dhalla NS: Effects of pentobarbital and pentothal on rat heart contractile force and oxidative phosphorylation activities. *Gen Pharmacol* 1980; 11: 375-377.
 6. Blake DW, Komer PI: Role of baroreceptor reflexes in the hemodynamics and heart rate responses to althesin, ketamine, and thiopentone anesthesia. *J Auton Nerv Syst* 1981; 3: 55-70.
 7. Booth NH: Psychotropic agents. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6th edn, 1988: Eds Booth NH & McDonald LE pp. 363-395. Iowa State University Press, Ames, Iowa.
 8. Booth NH: Intravenous and other parenteral anesthetics. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6th edn, 1988: Eds Booth NH & McDonald LE pp. 212-274. Iowa State University Press, Ames, Iowa.
 9. Brown RF, Houpt KA, Schryver HF: Stimulation of food intake in horses by diazepam and promazine. *Pharm Bioch Behavior* 1976; 5: 495-497.
 10. Claborn LD, Szauniewicz M: Prevention of chloroform and thiobarbiturate cardiac sensitization to catecholamines in dogs. *Am J Vet Res* 1973; 34: 801-804.
 11. Corday E, Gold H, DeVera LB, Williams JH, Fields J: Effect of the cardiac arrhythmias on the coronary circulation. *Ann Intern Med* 1959; 50: 535-553.
 12. Cote P, Gueret P, Bourassa MG: Systemic and coronary hemodynamic effects of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries. *Circulation* 1974; 50: 1210-1216.
 13. Court MH, Greenblatt DJ: Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. *J vet Pharmacol Therap* 1992; 15: 343-350.
 14. Dalen JE, Evans GL, Banas JS et al: The hemodynamic and respiratory effects of diazepam (Valium[®]). *Anesthesiology* 1969; 30: 259-263.
 15. Dresel PE, MacCannell KL, Nickerson M: Cardiac arrhythmias induced by minimal doses of epinephrine in cyclopropane-anesthetized dogs. *Circ Res* 1960; 8: 948-955.
 16. Forster A, Gardaz JP, Suter PM et al: Respiratory

- depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980; 53: 494-497.
17. Goodman LS, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. 3rd ed. The MacMillan Company, New York, NY, 1965.
 18. Gross ME, Smith JA, Tranquilli WJ: Cardiorespiratory effects of combined midazolam and butorphanol in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary Surgery* 1993; 22: 159-162.
 19. Gruber CM, Gruber CM, Jr, Lee KS: A study of the effect of the thiobarbiturates on the cardiovascular system. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1952; 91: 461-488.
 20. Gruber CM, Lonergan LH: Further studies on the cardiac arrhythmia seen in thiobarbiturate anesthesia. *Arch Int Pharmacodyn* 1960; 123: 439-451.
 21. Haskins SC, Farver TB, Patz JD: Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res* 1986; 47: 795-798.
 22. Hatano Y, Nakamura K, Moriyama S et al: The contractile responses of isolated dog cerebral and extracerebral arteries to oxybarbiturates and thio-barbiturates: comparison of thiopental and 5-allyl-5-(1-methyl butyl)-2-thiobarbiturates. *Anesthesiology* 1989; 71: 80-86.
 23. Innes IR, Sander HD: Effects of tension on induction of automaticity of epinephrine in papillary muscle. *Circ Res* 1964; 15: 380-385.
 24. Jacobson JD, Hartsfield SM: Cardiovascular effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1715-1720.
 25. Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL: Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* 1979; 51: 430-434.
 26. Kissin I, Mason J, Bradley Jr: Pentobarbital and thiopental anesthetic interactions with midazolam. *Anesthesiology* 198; 67: 26-31.
 27. Lawrence J, Saidman MD: Midazolam: Pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-324.
 28. Macy DW, Gasper PW: Diazepam induced eating in anorexic cats. *J Am Ani H A* 1985; 21: 17-20.
 29. Melville KI: Studies on the cardiovascular actions of chlorpromazine. I. antiadrenergic and antifibrillatory actions. *Arch Int Pharmacodyn* 1958; 65: 278-305.
 30. Moore EN, Morse HT, Price HL: Cardiac arrhythmias produced by catecholamines in anesthetized dogs. *Circ Res* 1964; 15: 77-82.
 31. Morley JE: The neuroendocrine control of appetite: the role of the endogenous opiates, cholecystokinin, TRH, gamma-amino-butyric acid and the benzo-diazepine receptor. *Life Sci* 1980; 27: 355-368.
 32. Muir WW: Electrocardiographic interpretation of thiobarbiturate-induced dysrhythmias in dogs. *JAVMA* 1977; 170: 1419-1424.
 33. Muir WW, Werner LL, Hamlin RL: Arrhythmias in dogs associated with epinephrine and thiamylal anesthesia. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1291-1297.
 34. Muir WW, Werner LL, Hamlin RL: Effects of xyazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1299-1303.
 35. Musselmann EE: Arrhythmogenic properties of thiamylal sodium in the dog. *JAVMA* 1976; 168: 145-148.
 36. Nickerson M, Nomaguchi GM: Mechanism of dibenamine protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmias. *J Pharmacol Expt Ther* 1949; 95: 1-11.
 37. Olsen RW, Stauber GB, King RC et al: A structure and function of the barbiturate-modulated benzodiazepine/GABA receptor protein complex. In: Biggio G, Costa E, eds. *GABAergic transmission and anxiety*. New York: Raven Press, 1986; 21-33.
 38. Plumb DC, Pharm D: Tranquilizers/Sedatives, Barbiturates. In *Veterinary Drug Handbook*. 1991: Iowa State University Press/Ames. pp. 55-86.
 39. Rao S, Sherbaniuk RW, Prasad K et al: Cardiopulmonary effects of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 182-189.
 40. Rawlings CA, Kolata RJ: Cardiopulmonary effects of thiopental/lidocaine combination during anesthetic induction in the dog. *Am J Vet Res* 1983; 44: 122-149.
 41. Shafer A, White PF, Urquhart ML: Outpatient premedication: use of midazolam and opioid analgesics. *Anesthesiology* 1989; 71: 495-501
 42. Shanes AM: Drugs and nerve conduction. *Amme Rev Pharmacol* 1963; 3: 185-204.
 43. Sharma PL, Arora RB: Antiarrhythmics. Part XII. Antiarrhythmic activity of some phenothiazine derivatives in experimental cardiac arrhythmias. *Indian J Med Res* 1961; 49: 1099-1112.
 44. Singh KP: Cardiovascular effects of some phenothiazine derivatives following intracoronary injection in dogs. *Indian Physiol Pharmacol* 1969; 13: 224-232.
 45. Sonntah H, Helleberg K, Schenk HD et al: Effects of thiopental(TrapnalR) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. *Acta Anaesth Scand* 1975; 19: 69-78.
 46. Tasker FL, De Boer B: Vascular changes during oxy- and thiobarbiturate perfusion modified by reserpine and iproniazid. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966; 160: 223-230.
 47. Tranquilli WmJ, Graning LM, Thurmon JC, Benson GJ, Moum SG, Lentz EL: Effect of midazolam pre-anesthetic administration on thiamylal induction requirement in dogs. *Am J Vet Res*. 1991; 52: 662-

- 664.
48. Turner DM, Ilkiw JE: Cardiovascular and respiratory effects of three rapidly acting barbiturates in dogs. *Am J Vet Res.* 1990; 51: 598-604.
 49. Tverskoy M, Fleychman G, Bradley E, Kissin I: Midazolam-thiopental anesthetic interacion in patients. *Anesth Analg* 1988; 67: 342-5.
 50. Vick RL: Effects of increased transmural pressure upon atrial and ventricular rhythms in the dog heart-lung preparation. *Circ Res* 1963; 13: 39-47.
 51. Vinik HR, Bradley EL, Kissin I: Midazolam-alfentanil synergism for anesthetic induction in patients. *Anesth Analg* 1989; 69: 342-345.
 52. White PF: Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction-thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology* 1982; 57: 279-284.
 53. Wiersig DO, Davis RH, Szabuniewicz M: Prevention of induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with ultrashort acting barbiturates and halothane. *JAVMA* 1974; 165: 341-345.
 54. Wise RA & Dawson V: Diazepam induced eating and level pressing for food in sated rats. *J Com Physi* 1974; 86: 930-940.
 55. Woods LA, Wyngaarden JB, Rennick B, Seevers MH: Cardiovascular toxicity of thiobarbiturates: Comparison of thiopental and 5-allyl-5-(1-methyl-butyl)-2-thiobarbiturate (Surital) in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1949; 95: 328-335.
 56. Zbinden G, Randall LO: Pharmacology of benzo-diazepines. *Ad Pharm* 1967; 5: 213-291.
 57. Zsigmond EK, Matsuki A, Kathary SP et al: Arterial hypoxemia caused by intravenous ketamine. *Anesth Analg(Cleveland)* 1976; 55: 311-314.
 58. 권명상 외 다수: 중추신경계에 작용하는 약물. 최신수의약리학. 경북 대학교출판부. 1994; 89-135.
 59. 이우주 외 다수: 전신마취제. 약리학강의 3rd, 1992; 239-254.