

Flumazenil의 투여 방법에 따른 혈장내 농도와 midazolam에 의해 유도된 진정 상태의 환원 효과

박성규 · 이상호 · 이창섭 · 이난영 · 오유향

조선대학교 치과대학 소아치과학교실

국문초록

Flumazenil의 투여 방법에 따른 혈중 농도와 midazolam에 의해 유도된 진정 상태의 환원 효과를 평가하기 위해 23-25세의 학생을 대상으로 비강으로 midazolam을 투여하여 진정시킨 후 flumazenil을 비강내과 정맥내를 통하여 투여한 다음 액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 시간 경과에 따른 혈중 농도의 변화와 함께 생징후 및 진정 정도를 측정하여 flumazenil의 길항 효과를 다각적으로 분석, 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Midazolam에 의한 진정 상태에서 flumazenil의 투여시 수축기 및 이완기 혈압, 동맥혈 산소포화도 등의 생징후는 변화가 없었으나 맥박은 일시적인 상승이 있었다(P<0.05).
2. Flumazenil은 비강내 투여 및 정맥내 투여 등 투여 방법에 관계없이 midazolam에 의한 진정 상태를 일시적으로 환원시키며 투여 방법에 따른 발현 시간의 차이는 없으나 환원 정도와 지속 시간은 정맥내 투여에서 크게 나타났다(P<0.05).
3. Flumazenil의 비강내 투여는 최고 혈중 농도에 2분, 정맥내 투여는 4분 후에 각각 도달하므로써 흡수 속도는 비강내 투여와 정맥내 투여의 차이가 크지 않았다.
4. Flumazenil의 투여 후 수 분 동안 midazolam의 혈중 농도가 일시적으로 상승하였다(P<0.05).

이상의 결과를 종합하여 보면 flumazenil은 midazolam에 의한 진정 상태에서 생징후의 변화에 영향을 미치지 않으며 진정의 정도를 감소시키는 효과가 있고, 특히 비강내 투여는 정맥내 투여와 발현 시간에 있어서 차이가 없는 것으로 나타나 임상적으로 midazolam에 의한 부작용 발현시 응급 처치법으로 유용하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

주요어 : Flumazenil, Midazolam, 진정, 길항 효과, 생징후

I. 서 론

Midazolam은 수용성 benzodiazepine으로 근래에 소아치과 영역에서 어린이의 행동을 조절하기 위한 진정 요법제로 가장 흔하게 사용되고 있는 약제로 호흡계나 심혈관계에 부작용

이 비교적 적고 발현시간이 빠르며 지속시간이 짧다는 장점을 가지고 있다¹⁻³⁾. 또한 정맥내, 근육내, 비강내, 직장내, 설하, 그리고 경구 등 다양한 투여 경로를 가지고 있다는 점과 flumazenil 같은 길항제가 있어 부작용이 있을 경우 환자의 신체적 상태를 환원할 수 있다는 점을 장점으로 들 수 있다³⁻⁶⁾.

Midazolam은 정맥내 투여시 5분, 근육내 투여시 10분 이내에 약효가 발현되며 2시간 전후의 짧은 작용시간을 가지므로^{8,9)} 치과 치료시 불안해하는 어린이의 진정제로 사용하기 적절하나 주사침에 의한 통증으로 인해 오히려 불안이 가중될 수 있어 정맥내 투여나 근육내 투여 보다는 비강내 투여가 선호된다.

비강내 투여는 환자에게 거부감이 크지 않고 정맥내 투여만

교신저자 : 이상호

광주광역시 동구 서석동 375번지

조선대학교 치과대학 소아치과학교실

Tel : 062-220-3860 Fax : 062-225-8240

E-mail : shclee@chosun.ac.kr

* 본 논문은 2004년도 조선대학교 연구보조비의 지원에 의해 이루어졌음.

큼 빠른 발현이 유도되므로써 근육내 투여나 정맥내 투여에 비해 어린이에게 선호되는 투여 방법이나 이 방법 역시 주입시 인두내 작열감, 쓴 맛 그리고 재채기 등이 유발되는 문제점이 있어^{4,10-12)} 완벽한 투여 방법으로 인정받기는 어렵다.

투약이 이루어진 경우 약제에 의한 부작용의 가능성은 어느 경우에서나 존재한다. 부작용이 발생되었을 때 길항제가 있는 경우는 이를 어렵지 않게 해독하여 환원시킬 수 있다.

Midazolam의 길항제로 알려진 flumazenil은 수용성 imidazobenzodiazepine으로 중추신경계의 γ -amino-butyric acid type A(GABA_A) 수용체에 midazolam과 함께 경쟁적으로 작용하므로써 길항 작용을 하게 되며 midazolam에 의한 부작용 발현시 해독제로 사용되고 있다¹³⁻¹⁸⁾.

이와 같은 flumazenil의 midazolam에 대한 길항 작용에 대해 Klotz와 Kanto¹⁹⁾의 여러 학자들²⁰⁻²³⁾이 midazolam에 의한 중추신경계 및 심혈관계의 억제작용에 대한 flumazenil의 환원 효과에 대해 보고하였다. 그러나 Ozturk 등²⁴⁾은 midazolam에 의해 유발된 심 억제 현상은 환원되지 않았다고 상반된 보고를 한 바 있다. Midazolam에 의해 초래된 선행성 건망증에 대한 flumazenil의 환원 효과에 대해서도 다수의 논란이 있다²⁵⁻²⁸⁾.

Flumazenil의 고유한 약효에 대해서도 논란이 있었는데, Darragh 등¹³⁾, Higgitt 등²⁹⁾은 자체적인 고유한 약효는 전혀 가지고 있지 않다고 보고한 반면 Woods 등³⁰⁾과 Ströhle 등³¹⁾은 panic 장애에 대한 치료 효과에 대해 보고하였으며 File과 Pellow³²⁾, Neave 등³³⁾ 등은 심 억제 효과 및 인지 능력을 감소시키는 미약한 진정 효과가 있음을 보고하였다. 그러나 이와 같은 여러 결과는 실험대상 및 용량에 따라 상반된 연구 결과가 나올 수 있다고 사료된다.

이와 같이 flumazenil의 midazolam에 대한 길항 효과에 대해 여러 연구^{18,34-37)}가 보고되고 있으나 연구마다 두 약제의 투여 경로 및 투여 시점이 다양하고 특히 치과 진료시 어린이에게 적용하기 좋은 비강내 투여에 대한 연구는 많지 않아 임상적으로 참조하기가 용이하지 않다. 또한 혈중 농도를 측정할 흡수 및 발현이 생징후나 행동양상의 변화에 어떤 시점에서 영향을 미치는지에 대한 유기적인 관계를 연구한 보고는 미진한 실정이다.

따라서 본 연구는 midazolam과 여러 경로로 투여된 flumazenil에 대한 혈중 농도를 액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 측정하고 이에 따른 생징후 및 진정 정도를 측정하여 flumazenil의 길항 효과를 다각적으로 분석, 평가하고자 하였다.

II. 실험대상 및 방법

1. 실험대상

조선대학교 치과대학에 재학 중인 23-25세 학생으로서 midazolam과 flumazenil에 대한 부작용의 기왕력이 없으며 미국

마취학회 전신상태 평가기준에 따라 I, II 등급으로 판정된 12명을 대상으로 시행하였다.

2. 실험방법

1) 약물 투여

모든 대상자는 매 실험 일의 동일한 시간에 약물을 투여하였으며 동일한 대상자에 대해 약물 투여 전(baseline), 진정제 투여, 진정제 투여 후 길항제의 비강내 투여, 그리고 진정제 투여 후 길항제의 정맥내 투여 등의 순으로, 2주 간격으로 총 3회에 걸쳐 실험을 실시하였다(Table 1). 약물은 진정제인 midazolam(Domicum[®], 15 mg/3ml, Roche Korea)과 이에 대한 길항제인 flumazenil(Anexate[®], 0.5mg/5ml, Roche Korea)을 사용하였다. 약물을 투여한 경우는 시술 6시간 전부터 금식시켰다.

(1) Midazolam 투여 효과 평가

Midazolam 0.2mg/kg을 30초에 걸쳐 동일하게 양쪽 비강에 1 cc tuberculin syringe를 사용하여 주입한 후 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120초 마다 생징후 관찰 및 진정의 정도를 평가하였다. 혈중 농도를 측정하기 위한 채혈은 20 gauge sample needle을 전반부 주와정맥으로 주입하고 heparin cap을 씌워 정맥로를 보호해 준 상태에서 생징후 및 의식의 정도를 관찰하는 시간에 맞추어 시행하였다.

생징후는 electric sphygmomanometer(Digital sphygmomanometer UA-767, A&D Corp., Japan)을 이용하여 맥박 및 수축기/이완기 혈압 등을 측정하였으며 이와 함께 pulse oximeter(BIC Autocorr, Biochem international INC, USA)를 이용하여 동맥혈산소포화도(SpO₂)를 측정, 기록하였다. 환자 진정 상태의 평가는 Nadin과 Coulthard²⁷⁾가 제안한 five point scale에 따라 한명의 평가자에 의해 평가되었다(Table 2).

(2) Midazolam 투여 후 flumazenil의 길항 효과 평가

채혈을 위한 정맥로를 midazolam 투여 효과 평가와 같은 방법으로 확보한 후 midazolam 0.2 mg/kg를 (1)에서와 동일한 방법으로 비강내 주입하고 40분 후 flumazenil 0.2 mg을 30초에 걸쳐 양쪽 비강내에 주입하였다. 생징후 관찰과 진정 상태 평가, 그리고 채혈 역시 (1)에서와 동일한 시간에 각각 시행하였다. Flumazenil의 정맥내 투여는 midazolam 투여 40분 후 flumazenil 0.2 mg을 채혈을 위해 확보한 정맥로의 반대쪽 전반부 주와정맥으로 10초에 걸쳐 서서히 주입하였다.

2) 액체크로마토그래피에 의한 혈중 농도 측정

혈액은 매 채혈시 마다 3 ml를 채취하여 응고되지 않도록 항응고제(heparin)가 함유된 tube에 넣어 10분간 shaker에서 흔들려 준 후 2개의 EP tube에 1.5 ml씩 나누어 담는다. 원심

Table 1. Groups according to the administration of drugs

Drugs	Administration time and dosage	
	0 mim	40 mim
Midazolam only	Midazolam 0.2mg/kg	
Flumazenil IN	Midazolam 0.2mg/kg	Flumazenil 0.2mg IN
Flumazenil IV	Midazolam 0.2mg/kg	Flumazenil 0.2mg IV

Table 2. Rating scale for evaluation of sedative effect

Sedation score	Score response
1	Fully awake and oriented
2	Drowsy
3	Eyes closed but unrousable to command
4	Eyes closed but unrousable to mild stimulation
5	Eyes closed but unrousable to mild physical stimulation

분리기에서 3,000 rpm으로 5분간 원심분리 시킨 후 상부에서 혈장 1 ml를 취하여 0.5 ml씩 2개의 E-tube에 나누어 담은 후 midazolam과 flumazenil을 추출하기 위해 acetonitrile과 methanol이 1대 1로 혼합된 추출 용매를 1 ml씩 첨가한다. 혈장과 용매를 초고속 혼합기에서 12,000 rpm으로 10분간 혼화(vortex)시킨 후 상층액(supernatant)만 취하여 진공상태에서 4시간 동안 건조시킨다. 이 과정을 통하여 얻어진 희고 불투명한 소량의 물질에 다시 30% acetonitrile이 함유된 0.1% 산조절제(TFA)를 첨가한 후 액체크로마토그래피(Shimadzu Co., Kyoto, Japan)를 사용하여 midazolam과 flumazenil의 농도를 측정하였다.

3) 통계분석

자료의 분석은 혈압, 맥박, 동맥혈산소포화도, 혈중 농도는 분산분석(ANOVA)을 이용하였으며, 진정의 정도는 Kruskal-Wallis test를 이용하여 유의성을 검증하였다.

Ⅲ. 실험 성적

1. Midazolam/Flumazenil 투여시 생징후 및 진정 상태 평가

1) 수축기 및 이완기 혈압

Midazolam 투여 전(baseline)의 수축기 및 이완기 혈압은 각각 125, 74였으나 midazolam 투여 후 시간 경과에 따라 약간 감소하는 것으로 나타났다. 120분 후 수축기 및 이완기 혈압은 117과 71로 baseline에 비해 낮게 나타났다(P<0.05). Midazolam 투여 40분 후 flumazenil을 비강내와 정맥내로 각각 투여하고 측정한 수축기 및 이완기 혈압은 투여 10분 후 약간 상승하였으나 flumazenil을 투여하지 않은 경우에 비해 유의한 차이가 없었다(P<0.05). 이후 120분까지의 혈압의 변

화 역시 flumazenil을 투여하지 않은 경우와 비슷한 경과를 보였다.

2) 맥박

Midazolam 투여 전의 맥박은 73회였으며 midazolam 투여 120분 후의 맥박은 67회로서 시간 경과에 따라 감소하는 것으로 나타났다(P<0.05).

Midazolam 투여 40분 후 flumazenil을 비강내와 정맥내로 각각 투여하고 10분이 경과한 50분에 측정한 맥박은 각각 3, 4회 상승하였으며 투여 직전에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였다(P<0.05). Flumazenil을 투여하지 않은 경우 40-50분 사이의 맥박은 2회 감소하는 것으로 나타났다. 그러나 60분 이후의 맥박은 유의한 변화를 보이지 않았다.

3) 동맥혈산소포화도

Midazolam 투여 전의 동맥혈산소포화도는 98.0이었으며 midazolam 투여 120분 후의 동맥혈산소포화도는 96.5로서 시간 경과에 따라 약간 감소하는 것으로 나타났으나 유의한 차이는 없었다. Midazolam 투여 40분 후 flumazenil을 비강내 및 정맥내로 각각 투여하고 10분이 경과한 50분에 측정한 동맥혈산소포화도는 각각 96.5 전후로서 40분에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05). 이후 120분까지의 동맥혈산소포화도 역시 유의한 변화를 보이지 않았으며 flumazenil을 투여하지 않은 경우와 비슷한 경과를 보였다.

4) 진정 정도

Midazolam 투여 후 진정 지수는 5-10분 사이에 급격히 증가한 후 30분까지 꾸준히 증가하여 진정 지수가 4 전후로 유지되다 50분 전후하여 다시 감소되는 경향을 보이고 있다. 120분 후에도 진정 지수가 2.8로 진정 효과가 지속되고 있음을 보이

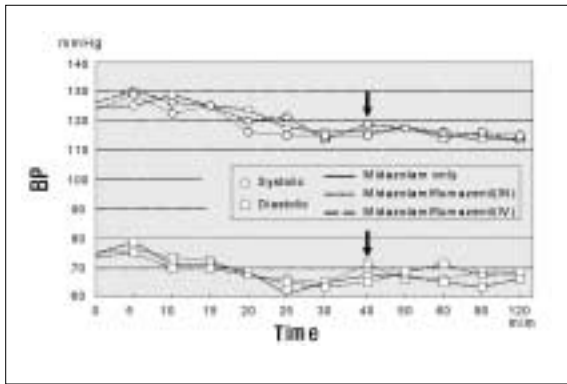


Fig. 1. Mean systolic and diastolic blood pressure after midazolam, midazolam/flumazenil(IN), and midazolam/flumazenil(IV) administration. Arrow indicates the point of flumazenil administration.

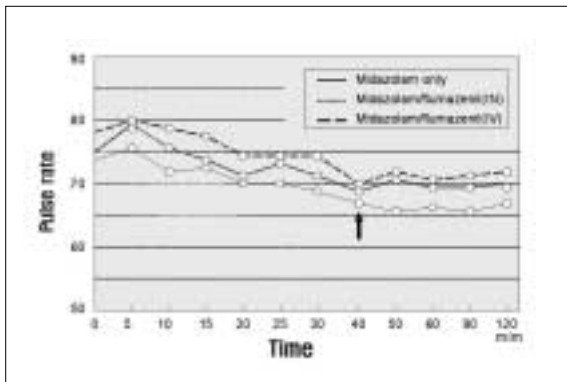


Fig. 2. Mean pulse rate after midazolam, midazolam/flumazenil(IN), and midazolam/flumazenil(IV) administration. Arrow indicates the point of flumazenil administration.

고 있다(Table 3, Fig. 4).

Midazolam을 투여하여 진정된 상태에서 flumazenil을 투여한 경우 1분 후 진정 지수가 비강내 투여의 경우 2.4, 정맥내 투여인 경우 2.3으로 급격히 감소하였으며 10분이 경과한 50분부터 다시 증가되기 시작하였다(Table 4, Fig. 4). Flumazenil 투여 20분 후의 진정 정도는 3가지 투여 방법간에 차이가 없었다. Flumazenil의 비강내 투여는 정맥내 투여에 비해 진정 지수 감소시키는 환원 효과의 발현 시간은 늦지 않으나 진정 지수의 감소 정도는 더 약한 것으로 관찰되었으며 진정을 환원시키는 지속 시간도 비강내 투여는 8분, 정맥내 투여는 10분 이상으로 비강내 투여가 더 짧은 것으로 나타났다(Table 4, Fig. 4).

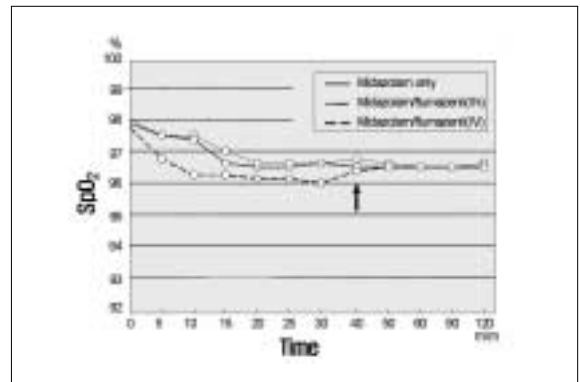


Fig. 3. Mean SpO₂ after midazolam, midazolam/flumazenil(IN), and midazolam/flumazenil(IV) administration. Arrow indicates the point of flumazenil administration.

Table 3. Comparison of sedation score among methods of administration

Time	Midazolam only	Midazolam / flumazenil(IN)	Midazolam / flumazenil(IV)	Significance
5	1.2±0.8	1.2±0.4	1.2±0.4	
10	2.2±0.7	2.5±0.5	2.5±0.5	
15	2.8±0.4	2.8±0.4	3.2±0.6	
20	3.2±0.7	3.5±0.7	3.7±0.7	
25	3.6±0.7	3.7±0.7	3.8±0.4	
30	3.8±0.7	3.8±0.4	4.0±0.6	
40	4.0±0.5	3.6±0.5	4.1±0.7	
41	4.1±0.5	2.4±0.4	2.3±0.7	*
42	4.1±0.4	2.2±0.4	2.0±0.5	*
44	4.0±0.4	2.2±0.7	1.8±0.3	*
46	3.9±0.5	2.3±0.6	1.8±0.5	*
48	3.8±0.6	2.2±0.4	1.8±0.4	*
50	3.7±0.5	2.7±0.4	1.8±0.5	*
60	3.3±0.5	2.8±0.4	2.5±0.5	
90	3.1±0.5	3.3±0.4	2.9±0.6	
120	2.7±0.3	3.2±0.4	2.8±0.4	

* : Significant difference(P<0.05)

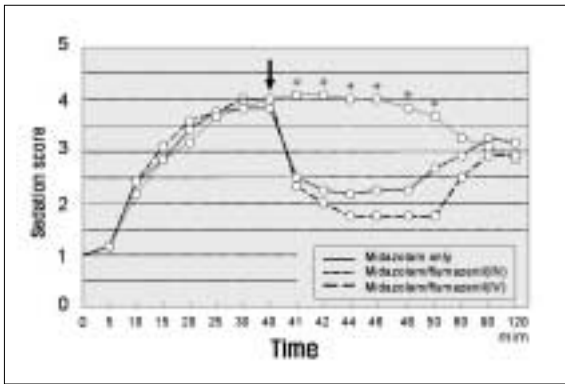


Fig. 4. Mean sedation score after administration of midazolam, midazolam/flumazenil(IN), and midazolam/flumazenil(IV). Arrow indicates the point of flumazenil administration.
* : Significant difference(P<0.05)

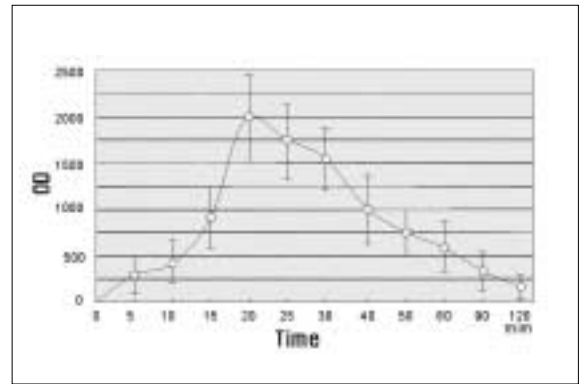


Fig. 5. Plasma concentration after intra-nasal administration of midazolam.

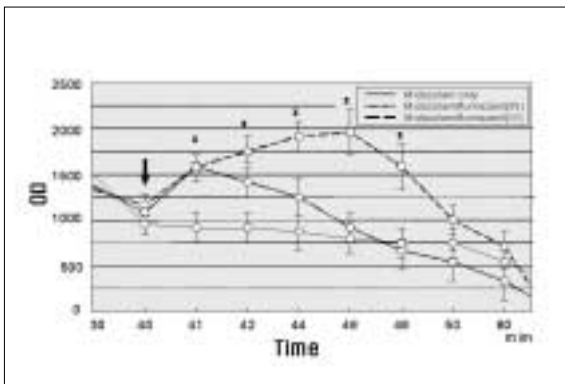


Fig. 6. Plasma midazolam concentration after intra-nasal administration of midazolam alone and intra-nasal, intra-venous administration of flumazenil for reversal.
* : Significant difference(P<0.05)

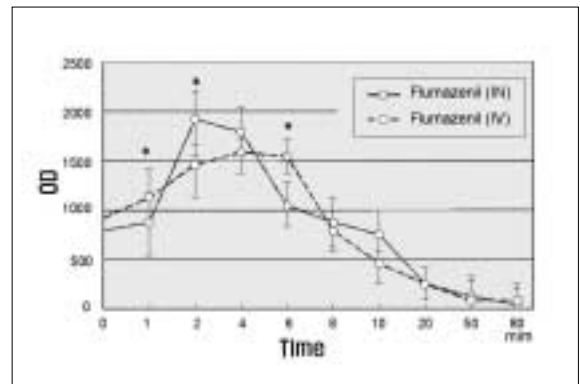


Fig. 7. Plasma concentration after intra-nasal and intra-venous administration of flumazenil.
* : Significant difference(P<0.05)

2. Midazolam/Flumazenil 투여시 시간 경과에 따른 혈중 농도의 변화

1) Midazolam의 비강내 투여시 혈중 농도
투여 15분 후 최고 혈중 농도의 50%에 도달하며 20분에 최고 혈중 농도에 도달한다. 40분에 다시 최고 혈중 농도의 50%에 도달하며 120분 후 최고 혈중 농도의 10% 정도가 유지됨이 관찰되었다(Fig. 5).

2) Flumazenil 투여 시 midazolam의 혈중 농도
Midazolam 투여 40분 후 flumazenil을 투여한 경우, 비강내 투여 및 정맥내 투여 공히 1분 후 midazolam의 혈중 농도가 1673 OD와 1567 OD로 flumazenil을 투여하지 않을 때의 970 OD에 비해 유의하게 상승되었다(P<0.05). Flumazenil

을 비강내로 투여한 경우는 1분 후부터 midazolam의 혈중 농도가 점차 증가되기 시작하여 8분 후 midazolam만을 투여한 경우에서와 같은 혈중 농도로 복귀되었다. 그러나 정맥내로 flumazenil을 투여한 경우는 투여 6분 후까지 점차 증가하다가 다시 감소하여 10분 이후에 midazolam만을 투여한 경우에서와 같은 혈중 농도로 복귀되었다.

3) Flumazenil의 비강내 및 정맥내 투여시 혈중 농도
비강내로 투여한 경우는 투여 2분 후 최고 혈중 농도(1858 OD)에 도달하였으며 8분 후 최고 혈중 농도의 50%까지 감소하였다. 정맥내로 투여한 경우는 투여 4분 후 최고 혈중 농도에 도달하였으며(1662 OD) 역시 8분 후 최고 혈중 농도의 50%까지 감소하였다(Fig. 7).

1분과 6분 후 비강내 투여시 혈중 농도는 각각 885 OD와

858 OD로 정맥 내 투여의 1293 OD와 1586 OD에 비해 혈중 농도가 낮게 나타났는데($P < 0.05$) 이는 정맥내 투여가 비강내 투여에 비해 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 늦지만 흡수가 빨리 되고 더 오래 지속됨을 보여주고 있다(Fig. 7).

IV. 총괄 및 고찰

어린이들의 치과 치료시 행동조절을 위해 진정 목적으로 여러 종류의 약물을 여러가지 방법으로 투여하고 있는데, 이중 근육내 투여는 동통을 유발하여 오히려 어린이들에게 공포감을 유발하며 직장 투여 역시 약효가 일정하게 흡수되거나 발현되기 어렵다는 문제점을 가지고 있다. 경구 투여는 거부감이 적고 가장 손쉬운 투여 방법 중의 하나이지만 약효의 발현이나 지속 시간이 길다는 단점이 있다. 근래에는 비강내 투여에 대한 관심이 높아지고 있는데, 투여 방법이 쉽고 약물의 용량이 비교적 잘 조절되며 1차 문맥대사를 거치지 않기 때문에 흡수가 빨라 약효의 발현이 정맥 투여 못지않게 빠르다^{1,2,11)}.

비강내 투여로 가장 많이 이용되는 약제가 benzodiazepin 계의 midazolam인데 이 약제는 발현 시간이 빠르며 호흡 및 심혈관계의 억제현상이 적어 안전한 약제라는 장점 이외에 flumazenil이란 길항제가 있어 약에 의한 부작용 발생시 환원 가능하다는 점을 장점으로 들 수 있다^{19,38,39)}.

그동안 midazolam의 투여시 진정 효과와 생징후 변화, 약물의 동태, 그리고 최적의 진정효과를 얻기 위한 투여 방법 및 용량 등에 대한 많은 연구^{4-6,8,10,34)}가 이루어져 왔으나 길항제인 flumazenil의 midazolam의 약효와 관련된 약물의 동태 및 환원 효과에 대한 연구는 그리 많이 이루어지지 않고 있다.

Flumazenil은 일반적으로 정맥내로 투여하는 것으로 알려졌는데, 본 연구에서는 정맥내 투여와 비강내 투여의 혈중 농도와 약효의 발현 시간 및 정도를 비교 평가하였다. 그러나 경구 투여는 비교하지 않았는데, 그 이유는 경구 투여한 경우는 20-90분 후 최고 혈중 농도에 도달하여 응급 처치제로서의 역할을 하지 못할 뿐 아니라 높은 간 청소율(hepatic clearance)과 일차 통과대사(first-pass metabolism)로 인하여 순환계로 16%만이 유입되어 체내 이용률이 매우 낮기 때문이다¹⁹⁾.

Midazolam을 투여한 후 시간 경과에 따른 혈압과 맥박, 그리고 동맥혈산소포화도는 대체로 안정된 상태를 유지하였으나 시간 경과에 따라 점차적으로 감소하는 경향을 보였다.

Midazolam 투여 40분 후 flumazenil을 비강내와 정맥내로 투여한 경우 생징후가 약간 상승하는 경향을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나 맥박의 경우 flumazenil 투여 10분 후 3-4회 증가하였으며($P < 0.05$) 이후 다시 감소하는 경향을 나타냈다. Neave 등³³⁾은 flumazenil을 단독으로 투여한 경우 오히려 가벼운 심 억제 작용에 의해 맥박과 혈압이 일시적으로 하강한다고 하였으며, 이는 flumazenil이 중추신경계의 GABA 수용체와 관련된 교감신경계의 자극에 의한 것으로 보고하였다. 또한 midazolam에 의한 진정 상태에서 flumazenil

을 투여할 경우 midazolam에 의한 심혈관계 영향에 대해 미약한 길항 작용을 가지고 있으며 호흡계에 대한 길항 작용은 거의 없는 것으로 보고하였다. 그러나 몇몇 학자^{18,36)}들은 flumazenil의 호흡 및 심 억제에 대한 환원 효과를 보고한 바 있으며 Monasterolo 등²²⁾은 benzodiazepin계 약물에 의해 초래된 심혈관 확장에 대한 환원 효과도 보고한 바 있다. 본 실험에서도 혈압과 호흡의 상태를 감지할 수 있는 동맥혈산소포화도에는 거의 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 그러나 맥박의 경우 비강내 투여와 정맥내 투여군에서 공히 약간 증가되었는데 김 등⁴⁰⁾의 연구에서도 midazolam에 의해 진정된 상태에서 flumazenil을 투여한 경우 동맥혈산소포화도는 환원되지 않았으나 맥박은 비강내로 투여한 경우 일시적인 상승이 있었다고 하였다. 이와 같은 일시적인 맥박의 상승은 flumazenil의 직접적인 약리작용 보다는 의식의 회복에 따른 간접적인 영향 혹은 비강내 투여시 인두 점막의 작열감에 의한 의식의 자극으로 인한 것으로 사료된다.

Midazolam의 진정 효과는 투여 5분 후부터 급격히 증가하기 시작하여 30분 후에 최고에 도달하였으며 50분에 감소하기 시작하였다. 30-50분 사이는 눈을 감고 있으며 가벼운 자극에 의해 반응하는 정도인 Nadin과 Coulthard²⁷⁾의 five point scale의 4 정도의 의식 수준을 유지하고 있었다. Scleae 4 정도의 진정 상태에서 flumazenil을 투여한 경우 1분 이내에 급격한 의식의 회복을 보였는데, 비강내 투여의 경우 4분 후 진정 수준 2.2, 그리고 정맥내 투여인 경우 역시 4분후 진정 수준이 1.7 까지 감소하였다. 지금까지 midazolam에 의한 부작용을 환원시키기 위해 flumazenil을 주로 정맥내 투여로 하였으나 본 논문의 결과로 볼 때 비강내 투여 또한 정맥내 투여 못지않게 흡수가 빨라 midazolam에 의한 부작용을 환원시키는데 사용 가능한 투여법으로 고려해 볼 수 있다. 이는 flumazenil 역시 midazolam과 마찬가지로 비강으로 투여할 경우 비강의 넓은 점막에 흡수된 후 cribriform plate의 얇은 골조직을 통하여 신속하게 이동하여 중추신경계에 도달한다고 하는 이전의 연구들^{1,39)}을 임상적으로 뒷받침하고 있다.

Flumazenil 투여 20분 후에는 midazolam만 투여한 경우와 같은 진정 수준으로 원상 복귀되었다. 이는 flumazenil의 짧은 혈장 반감기에 따른 rebound effect 때문으로 사료된다. 본 연구에서는 flumazenil 0.2 mg을 사용하였는데, Coulthard 등²⁵⁾은 0.5 mg을 사용하였을 때 60분 후에 midazolam에 의한 원래 진정 정도로 복귀됨을 보고한 바 있으며 Lauen 등¹⁷⁾도 145분 후에 원래 진정 상태로 복귀되는 현상을 관찰하였다. 그러나 Kirkegaard 등¹⁶⁾은 정맥 투여 후 120분까지 진정 환원 효과가 지속되었음을 관찰하였다고 하여 본 실험과는 다른 결과를 나타내고 있는데, 이는 추가 투여 등 투여 방법의 차이로 사료된다.

이와 같이 flumazenil은 짧은 반감기로 인해 midazolam에 의한 진정 상태를 오랜 시간동안 환원시키지 못하고 복귀되므로 flumazenil 투여 후 정상적인 의식 상태를 유지한다고 하여

환자를 일찍 귀가시키는 것은 위험하다고 사료된다. 이와 같은 flumazenil의 약리학적 특성으로 인해 몇몇 학자들^{21,25)}이 flumazenil 투여 후 빠른 귀가 조치나 퇴원에 대해 경고한 바 있다.

Klotz 등^{38,39)}은 midazolam의 중추신경 억제효과를 환원시키는데 필요한 혈중농도는 10-20 ng/mL라고 하였으며 Jones 등³⁶⁾은 29.9 ng/mL로 보고하였다. 본 연구에서는 비강내 투여와 정맥내 투여 방법의 상대 평가만을 목적으로, 정성분석만을 시행하였기 때문에 혈중 농도의 절대치는 산출하지 않았다.

투여한 midazolam의 양에 따라 진정 정도를 복귀시킬 수 있는 flumazenil의 양이 증가한다는 여러 연구^{41,29)}를 근거해 볼 때 flumazenil은 dose-dependent effect를 가지고 있는 것으로 생각되므로 midazolam의 투여 양에 따른 적절한 환원 효과를 얻기 위한 flumazenil의 투여 방법과 투여 양에 대한 연구도 더 많이 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Flumazenil의 혈중 농도는 비강내 투여인 경우 2분 후에 최고에 도달하였으며 정맥내 투여의 4분에 비해 오히려 빠르게 도달하였다. 그러나 비강내 투여인 경우 4분 후, 그리고 정맥내 투여인 경우 6분 후 혈중 농도가 급격히 감소되기 시작하였으며 10분을 전후하여 두 가지 투여법 모두 최고 혈중 농도의 1/2이하로 떨어졌다.

Zedkova 등⁷⁾은 2 mg을 정맥 투여한 결과 약 2분 후 최고 혈중 농도에 도달하고 4분 전후하여 최고 혈중 농도의 1/2에 도달하였다고 하였으며 이와 같은 흡수와 배설의 특성으로 인해 길항 작용의 발현 및 회귀가 매우 빠르게 이루어진다고 하였다. Scheepers 등⁴²⁾은 flumazenil 40 µg/kg을 비강내 투여한 결과 정맥내 투여와 비슷한 혈중 농도를 나타냈다고 하였으며 비강내 투여 역시 midazolam의 진정 효과를 환원시키는데 충분하다고 하였다. 홍 등⁴³⁾은 flumazenil의 비강내 투여시 최고 혈중 농도는 5-10분에 도달한다고 하였으며 정맥내 투여 보다는 최고 혈중 농도에 이르는 시간이 다소 길지만 임상적으로 적용하기 쉬워 사용 가능성이 높다고 하였다. 이와 같은 선행들의 연구 결과와 본 연구를 종합하여 볼 때 비강내 투여 역시 정맥내 투여 못지않게 빨리 흡수되므로 midazolam에 의한 부작용 발현시 처치법으로 사용 가능하다고 사료된다.

본 실험에서 midazolam을 비강내로 투여한 결과 최고 혈중 농도는 20분에 도달하였으며 이와 같은 결과는 이전의 연구들^{1,2,12)}과 비슷한 결과를 보이고 있다.

본 실험에서 flumazenil 투여 직후부터 10분 사이에 midazolam의 혈중 농도가 일시적으로 상승되는 현상이 관찰되었는데, 이는 flumazenil이 GABA_A 수용체에 midazolam과 경쟁적으로 결합하므로써 midazolam이 일시적으로 혈중으로 유리된 것으로 생각된다. 이전의 midazolam과 flumazenil의 혈중 농도를 동시에 측정한 몇몇 연구^{15,26,43)}에서는 이와 같이 flumazenil이 midazolam과 GABA_A 수용체에 경쟁적으로 작용하여 일시적으로 midazolam의 혈중 농도가 상승하는 현상에 대해서 언급한 적이 없었는데, 그 이유는 혈액 sample을 받

취하는 시간이 본 연구에서처럼 1-2분 단위가 아니라 5분, 10분, 30분 등 발취하는 시간 간격이 길었기 때문에 관찰되지 않았을 것으로 생각된다.

약물에 의한 진정은 그 대상이 주로 어린이임에도 불구하고 본 실험에서는 성인을 대상으로 하였는데, 그 이유는 보호자와 동행하여 여러번 내원하는데 어려움이 있고 정맥 root를 확보하여 채혈 및 약물을 주입하여야 하므로 행동조절의 어려움이 있으며 자녀를 실험 대상으로 한다는데 대한 부모의 동의를 얻기가 힘들었기 때문이다. 그러나 어린이와 성인의 약물학적 특성의 차이가 있을 것으로 생각되므로 향후에는 어린이를 대상으로 한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

일반적으로 물질의 정량적으로 분석하기 위해서는 흡광도를 이용한 표준곡선법이 사용된다. 이를 위해 약물을 여러 농도로 희석하여 HPLC에 적용 후 각각의 농도에서 나타나는 그래프의 높이와 면적을 분석하여 표준곡선을 만들고 이 표준곡선에서 기울기와 절편 값을 구한 다음 이를 기준으로 정량분석 수식을 완성한 후 각각의 군에서 나타나는 크로마토그램상의 높이와 면적의 수치를 대입하여 약물의 혈중내 농도를 구한다. 그러나 본 실험에서는 약물의 효과를 상대적으로 비교, 분석하고자 하였으므로 정성분석만을 시행하였다. 향후 정량분석을 통하여 혈중 농도의 수치를 절대치로 산출하고 다른 연구들과 객관적으로 비교, 평가하는 과정이 필요하리라 사료된다.

V. 결 론

Flumazenil의 투여 방법에 따른 혈중 농도와 midazolam에 의해 유도된 진정 상태의 환원 효과를 평가하기 위해 23-25세의 학생을 대상으로 비강으로 midazolam을 투여하여 진정시킨 후 flumazenil을 비강내와 정맥내를 통하여 투여한 다음 액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 시간 경과에 따른 혈중 농도의 변화와 함께 생징후 및 진정 정도를 측정하여 flumazenil의 길항 효과를 다각적으로 분석, 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Midazolam에 의한 진정 상태에서 flumazenil의 투여시 수축기 및 이완기 혈압, 동맥혈산소포화도 등의 생징후는 변화가 없었으나 맥박은 일시적인 상승이 있었다(P<0.05).
2. Flumazenil은 비강내 투여 및 정맥내 투여 등 투여 방법에 관계없이 midazolam에 의한 진정 상태를 일시적으로 환원시키며 투여 방법에 따른 발현 시간의 차이는 없으나 환원 정도와 지속 시간은 정맥내 투여에서 크게 나타났다(P<0.05).
3. Flumazenil의 비강내 투여는 최고 혈중 농도에 2분, 정맥내 투여는 4분 후에 각각 도달하므로써 흡수 속도는 비강내 투여와 정맥내 투여의 차이가 크지 않았다.
4. Flumazenil의 투여 후 수 분 동안 midazolam의 혈중 농도가 일시적으로 상승하였다(P<0.05). 이상의 결과를 종합하여 보면 flumazenil은 midazolam에

의한 진정 상태에서 생징후의 변화에 영향을 미치지 않으며 진정의 정도를 감소시키는 효과가 있고, 특히 비강내 투여는 정맥내 투여와 발현 시간에 있어서 차이가 없는 것으로 나타나 임상적으로 midazolam에 의한 부작용 발현시 응급 처치법으로 유용하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Henry RJ, Ruano N, Casto D, et al. : A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. *Pediatr Dent*, 20:321-326, 1998.
2. Kupietzky A, Houpt MI : Midazolam : a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatr Dent*, 15:237-241, 1993.
3. Wilson KE, Welbury RR, Girdler NM : A study of the effectiveness of oral midazolam sedation for orthodontic extraction of permanent teeth in children: a prospective, randomised, controlled, crossover trial. *Br Dent J*, 192:457-462, 2002.
4. Mcmillan CO, Spahr-Schopfer IA, Sikich N, et al. : Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anaesth*, 39:545-550, 1992.
5. Nordt SP, Clark RF : Midazolam: A review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 15:357-365, 1997.
6. Saarnivaara L, Lindgren L, Klemola UM : Comparison of chloral hydrate and midazolam by mouth as premedicants in children undergoing otolaryngological surgery. *Br J Anaesth*, 61:390-396, 1988.
7. Zedkova L, Rauw GA, Baker GB, et al. : A rapid high-pressure liquid chromatographic procedure for determination of flumazenil in plasma. *Pharmacol Toxicol Methods*, 46:57-60, 2001.
8. Haas DA, Magathan JG, Charendoff MD : A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients. *Anesth Prog*, 43:1-8, 1996.
9. Tolia V, Brennan S, Aravind MK, et al. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophago-gastroduodenoscopy. *Pediatr*, 119:467-471, 1991.
10. Fuks AB, Kaufman E, Ram D, et al. : Assessment of two doses of intranasal midazolam for sedation of young pediatric dental patients. *Pediatr Dent*, 16:301-305, 1994.
11. Gopinath P, Gopinath G, Anand KT : Tagit site of intranasally sprayed substances and their transport across the nasal mucosa: a new insight into the intranasal route of drug delivery. *Curr Ther Res Clin Exp*, 23:596-607, 1978.
12. Knoester PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RT, et al. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 53:501-507, 2002.
13. Darragh A, Lambe R, Kenny M, et al. : Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. *Eur J Clin Pharmacol*, 24:569-570, 1983.
14. Fleisher JE, Milde JH, Moyer TP, et al. : Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with Ro 15-1788 in dogs. *Anesthesiology*, 68:234-242, 1988.
15. Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, et al. : Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 2:411-29, 1987.
16. Kirkegaard L, Knudsen L, Jensen S, et al. : Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 Antagonism of diazepam sedation in out patient undergoing gastro study. *Anaesthesia*, 41:1184-1188, 1986.
17. Lauven PM, Schwilden H, Stoeckel H, et al. : The effects of a benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology*, 63:61-64, 1985.
18. Savic I, Widen L, Stone-Elander S : Feasibility of reversing benzodiazepine tolerance with flumazenil. *Lancet*, 337:133-137, 1991.
19. Kloz U, Kanto J : Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil. *Clin Pharmacokinetics*, 14:1-12, 1988.
20. Ghoneim MM, Block RI, Ping ST, et al. : The interaction of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology*, 79:1183-1192, 1993.
21. Girdler NM, Fairbrother KJ, Lyne JP, et al. : A randomised crossover trial of post-operative cognitive and psychomotor recovery from benzodiazepine sedation: effects of reversal with flumazenil over a prolonged recovery period. *Br Dent J*, 192:335-339, 2002.
22. Monasterolo LA, Trumper L, Elias M : Reversal of benzodiazepine-induced renal vasculature relaxation

- with flumazenil. *Eur J Pharmacol*, 449:155-158, 2002.
23. Obradovic DI, Savic MM, Andjelkovic DS, et al. : The influence of midazolam and flumazenil on rat brain slices oxygen consumption. *Pharmacol Res*, 47:127-131, 2003.
 24. Ozturk T, Tuncok Y, Kalkan S, et al. : Midazolams cardiac depressant effects and their lack of reversal by flumazenil in isolated rabbit hearts. *Pharmacol Res*, 39:283-287, 1999.
 25. Coulthard P, Sano K, Thomson PJ, et al. : The effects of midazolam and flumazenil on psychomotor function and alertness in human volunteers. *Br Dent J*, 188:325-328, 2000.
 26. Fisher LE, Perch S, Bonfiglio MF, et al. : Simultaneous determination of midazolam and flumazenil concentrations in human plasma by gas chromatography. *J chromatogr Biomed Appl*, 665:217-221, 1995.
 27. Nadin G, Coulthard P : Memory and midazolam conscious sedation. *Br Dent J*, 183:399-407, 1997.
 28. Rosenbaum NL, Hooper PA : The effects of flumazenil, a new benzodiazepine antagonist, on the reversal of midazolam sedation and amnesia in dental patients. *Br Dent J*. 165:400-402, 1998.
 29. Higgitt A, Lader M, Fonagy P : The effects of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 on psychophysiological performance and subjective measures in normal subjects. *Psychopharmacology*, 89:395-403, 1986.
 30. Woods SW, Charney DS, Silver JM, et al. : Behavioral, biochemical and cardiovascular responses to the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in panic disorder. *Psychiatry Res*, 36:115-127, 1991.
 31. Ströhle A, Kellner M, Holsbor F, et al. : Behavioural, neuroendocrine, and cardiovascular response to flumazenil : no evidence for an altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 45: 321-326, 1999.
 32. File SE, Pellow S : Intrinsic actions of the benzodiazepine receptor antagonist Ro 15-1788. *Psychopharmacology*, 88:1-11, 1986.
 33. Neave N, Reid C, Scholey AB, et al. : Dose-dependent effects of flumazenil on cognition, mood, and cardio-respiratory physiology in healthy volunteers. *Br Dent J*, 189:668-674, 2000.
 34. Hunter KM, Zacharias M, Parkinson R : Effect of flumazenil on the recovery from intravenous sedation. *N Z Dent J*, 90:9-12, 1994.
 35. Johnston RE : Effect of midazolam with and without flumazenil on conditioned hypoalgesia. *Pharmacol Biochem Behav*, 53:649-656, 1996.
 36. Jones RD, Chan K, Roulson CJ, et al. : Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *Br J Anaesth*, 70:286-292, 1993.
 37. Storer RJ, Akerman S, Shields KG, et al. : GABAA receptor modulation of trigeminovascular nociceptive neurotransmission by midazolam is antagonized by flumazenil. *Brain Res*, 1013:188-193, 2004.
 38. Klotz U, Duka T, Dorow R, et al. : Flunitrazepam and lormetazepam do not affect the pharmacokinetics of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. *Br J Clin Pharmacol*, 19:95-98, 1985.
 39. Klotz U, Ziegler G, Reimann IW : Pharmacokinetics of the selective benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 27:115-117, 1984.
 40. 김현식, 이창섭, 이상호 : Midazolam을 이용한 의식진정 시 flumazenil의 투여경로에 따른 생장후 및 행동양상의 비교연구. *대한소아치과학회지*, 29:159-166, 2002.
 41. Gupta A, Lind S, Lennmarken C, et al. : The effects of midazolam and flumazenil on psychomotor function. *J Clin Anesth*, 9:21-25, 1997.
 42. Scheeper LD, Montgomery CJ, Kinahan AM, et al : Plasma concentrations of flumazenil following intranasal administration in children. *Can J Anesth*, 47:120-124, 2000.
 43. 홍수진, 김현정, 염광원 : Clinical trial of nasal flumazenil administration. *대한소아치과학회지*, 28:441-445, 2001.

Abstract

EFFECT OF ADMINISTRATION METHOD OF FLUMAZENIL ON THE PLASMA CONCENTRATION AND THE REVERSAL OF SEDATION INDUCED BY MIDAZOLAM

Seong-Kyu Park, Sang-Ho Lee, Chang-Seop Lee, Nan-Young Lee, You-Hyang Oh

Department of Dentistry, College of Dentistry, Chosun University

The purpose of this study were to evaluate the effect on the reversion of sedation induced by midazolam with flumazenil and to determine the plasma concentration of flumazenil according to the method of administration.

Intranasal and intravenous flumazenil were administered to sedated health volunteers aged from 23 to 25 years, in doses typical of those used clinically to induce sedation with midazolam and for reversal with flumazenil. Objective assessment for degree of sedation and vital signs, plasma concentration were made for 2 hours period.

1. Systolic and diastolic blood pressure, SpO₂ were not changed by administration of flumazenil in sedated subject with midazolam, but pulse rate was increased temporarily.
2. Flumazenil showed the reversal of the sedative effect induced by midazolam regardless of administration methods. But intravenous administration showed more effect on the degree and the duration of reversion than intranasal administration with the exception of on set time.
3. Peak plasma concentration of flumazenil administered by intranasal route reached after 2 min and that of flumazenil administered by intravenous route was 4 min. Thus uptake of flumazenil did not showed any difference in accordance with the administration route.
4. Administration of flumazenil resulted in the temporary increase of midazolam plasma concentration.

Key words : Flumazenil, Midazolam, Sedation, Antagonic effect, Vital sign