

치과 치료에 대한 심한 공포가 있는 환자들에서 미다졸람 정주 후 나타난 기이반응 -증례보고-

원광대학교 대전 치과병원 구강악안면외과

오 세 리

Abstract

Paradoxical Reactions following Intravenous Midazolam in Patients with Severe Anxiety for Dental Treatment -A Case Report-

Se-Ri O

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Daejeon Dental Hospital, Wonkwang University

Intravenous midazolam has been frequently used for the relief of anxiety in dental treatment. This is likely the result of the sedative and anterograde amnesic properties of midazolam that are mediated through γ -Aminobutyric acid agonism. Unfortunately, Paradoxical reactions to midazolam include agitation, talkativeness, confusion, disinhibition, aggression, violent behavior, act of self-injury and need for restraints. These occur in less than 1% of all patients receiving midazolam, may occur at variable times after administration and are difficult to predict and diagnose. Two women with severe anxiety for dental treatment experienced paradoxical reactions associated with the use of intravenous midazolam. We are reviewed the management and prevention of paradoxical reactions and its different etiology. (JKDSA 2009; 9: 30~35)

Key Words: Intravenous midazolam; Paradoxical reactions

Midazolam은 최근에 개발된 imidazobenzodiazepine 계의 약물로 중추신경계의 특이수용체인 γ -Aminobutyric acid A ($GABA_A$) 수용체에 작용하여 세포막의 염화물이온 투과성을 증가시킴으로써 신경전달물질의 억제성 효과를 증강시키는 기전을 통해 최면, 진정 및 불안해소, 기억상실의 효과를 나타낸다 (Sanders, 1991). Midazolam은 특히 작용발현이 신속

하고 빠른 대사작용으로 작용지속시간이 짧으며, 독성이 매우 낮기 때문에 치료영역이 넓다. 항경련 작용 및 근육이완작용도 있으며, 단시간 동안의 선행성 진망증이 나타나고, 심혈관계와 호흡계에 미치는 영향이 적은 장점으로 마취과 영역에서 애호되고 있는 정맥마취제이다(Khanderia, 1987). 치과의래에서도 최근 진정법에 대한 인식이 확대되면서 midazolam의 사용이 증가되고 있는데, 그에 따른 기이반응(paradoxical reaction)으로 시술이 더욱 어렵게 되는 경우들도 간혹 보고되고 있다.

Senel 등은 2000년 12월부터 2002년 5월에 구강악안면외과 외래에서 midazolam, fentanyl, methohexital

책임저자 : 오세리, 대전광역시 서구 둔산동 1268번지
원광대학교 대전치과병원 구강악안면외과
우편번호: 302-120
Tel: +82-42-366-1147, Fax: +82-42-366-1115
E-mail: serijh@wonkwang.ac.kr

로 정주진정 받은 환자들을 대상으로 진정실패에 대해 분석하였다. Midazolam, fentanyl을 병행 사용한 323명 중 4명(1.2%)과, midazolam, fentanyl, methohexital을 병행 사용한 216명 중 1명(0.5%)이 시술 중 흥분과 공격성을 보여 진정에 실패하였다. 진정법 실패원인으로는 고혈압, 심실조기수축, 빈맥, 흥분과 공격성유발이 있었고, 시술 중 흥분과 공격성이 전체 실패율의 56% (5/9)임을 보고하였다(Senel, 2007).

한편 Pena와 Krauss는 1997년 8월부터 1998년 7월에 통증이 동반되는 시술이나, 진단에 필요한 영상촬영을 하기 위해 지역응급의료센터를 방문한 소아들의 진정요법 시 발생한 부작용을 분석하였다. 다양한 진정 방법 중 진정과 진통효과가 있는 midazolam, fentanyl 병행요법이 가장 흔히 사용(33% (391/1180)) 되었고, 그 중 9명(2.3% (9/391))이 기이반응에 해당되는 회복 시 흥분을 경험했다고 보고하였다. 진정법의 부작용으로는 오심, 서맥, 무호흡, 후두경련, 기이반응이 있었고, 기이반응이 전체부작용의 33%(9/27)임을 보고하였다(Pena, 1999).

정주진정 실패의 주요원인인 기이반응은 적대감, 분노, 폭력성, 흥분, 안절부절, 과격한 행동 등으로 나타나고, 전체 벤조다이아제핀계 약물 사용자의 1% 이하에서 나타난다고 보고된다(Thurston, 1996).

본 병원에서는 구강외과 소수술시 midazolam으로의 정주진정에서 기이반응이 발생한 증례가 있어 보고하는 바이다.

증 례

1. 제 1 증례(2007, 09)

체중 54 kg, 키 167 cm인 22세의 건강한 여자 환자가 계단에서 넘어져 상악 좌측 견치와 상악 우측 중절치의 파절로 내원하였다. 응급실에서 시행한 치근단과 파노라마 사진에서 상악 좌측 견치의 수직골절과 상악 우측 중절치의 치관골절 소견이 보였다. 상악 우측 중절치는 레진으로 본딩한 후 보존치료를 계획하였고, 상악 좌측 견치는 3일 후 정주진정 하에 발치하기로 하였다.

치료당일 환자는 친구와 함께 내원하였고 치과치료에 대한 극도의 공포감을 표현하였다. 환자의 공포가 너무 심하여 정주진정 하에 상악 좌측 견치의 발거와 상악 우측 중절치의 보존치료를 일회방문으로

동시 시행하기로 하였다. 표준 감시장비를 부착하고 환자의 오른팔에 정맥로를 확보하였다. 혈압은 120/75 mmHg, 맥박수는 90 beats/min 체온은 36.8°C였으며 맥박 산소포화도는 100%였다. 산소 3 L/min를 비강 캐눌라를 통해 환자에게 제공한 후 불안을 감소시키기 위해 midazolam 2.5 mg을 1분에 걸쳐 서서히 정맥 주입하였다. 2분 후 베릴 증후가 나타나서 국소마취를 시행하기 위해 환자에게 입을 크게 벌리기를 지시하였다. 환자는 입을 벌리지 않고 불안증세를 보이며 머리를 좌우로 흔들었다. 치과치료에 대한 공포감의 표현으로 이해하고 midazolam 2.5 mg을 추가적으로 1분에 걸쳐 정맥 주입하였다. 5분 후 환자가 안정되고 편안한 상태로 관찰되어, 술자는 국소마취를 하기 위해 환자에게 입을 벌려주기를 지시하였다. 입을 스스로 크게 벌릴 수 없을 정도의 중등도 진정이 되어 개구기로 입을 벌리고 국소마취를 하려는 순간 환자가 깨어나서 흥분하고 울기 시작하였다. 시술을 멈추고 환자가 진정되기를 기다렸다. 환자는 말이 많아지고, 좀처럼 흥분을 가라앉히지 못하고 치과에 대한 원망을 하며 울기와 졸기를 반복하였으나, 그 동안에도 안정된 생체징후를 보였다. 10분이 흐르고 환자가 조용해져서 개구기로 입을 벌려 국소마취제를 서서히 주입하였다. 미세한 자극에도 손과 발을 구르며 흥분반응을 보여 propofol을 사용한 깊은 진정을 시도하였다. Propofol 20 mg을 1분 동안 서서히 정맥 주사하고, 시술 중 지속적 약물 주입기를 이용하여 200 mg/hr를 지속주입 하였고, 환자가 깨어날 때마다 20 mg씩 추가로 정주하였다. 환자는 시술 중 여러 차례 손과 발을 구르며, 말하고 울고 흥분된 반응을 보이다가도 진정 수준이 깊어지면 코를 끌고 자는 양상을 반복하였다. 시술하는 동안 혈압은 110/60 mmHg, 맥박수는 65 beats/min, 맥박 산소포화도는 98%로 안정된 소견을 보였고, 1시간 30분간의 시술 동안 propofol은 530 mg이 사용되었다. 시술이 끝나고 20분 후 환자는 의식을 회복하였고, 시술에 대한 기억이 없었으나 불쾌한 느낌이 있다고 하였다. 2시간 10분 후 특별한 문제없이 퇴원하였다.

2. 제 2 증례(2008, 08)

체중 60 kg, 키 160 cm인 23세의 건강한 여자 환자가 상악 좌측 제 3대구치의 시린 증상으로 발치를 위해 내원하였다. 환자는 치과치료에 대한 공포가 있어

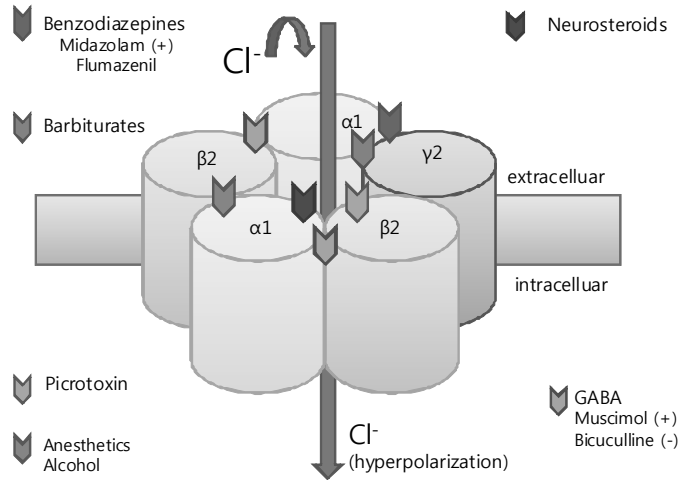


Fig. 1. GABA_A receptor structure and location of drug binding sites. GABA is the major inhibitory neurotransmitter in the brain. The pentameric structure of GABA_A receptors contain 2 α , 2 β and 1 γ subunits and the binding sites of different GABAergic drugs, including for example, alcohol, benzodiazepines, barbiturates and some steroids. This pentameric receptor forms an ion channel that, when open, allows an inward flow of chloride ions, hyperpolarizing the cell and thereby inhibiting the firing of action potentials.

서, 진정마취 하에 상악 좌-우측, 하악 우측 제 3대구치의 동시발거를 위하여서 일주일 후 정주진정 하에 발치하기로 하였다.

치료당일 환자는 동생과 함께 내원하였고 극도의 긴장감을 표현하였다. 표준 감시장비를 부착하고 환자의 오른쪽에 정맥로를 확보하였다. 혈압은 130/85 mmHg, 맥박수는 95 beats/min 체온은 36.8°C였으며 맥박 산소포화도는 100%였다. 산소 3 L/min를 비강 캐놀라를 통해 환자에게 제공한 후 불안을 감소시키기 위해 midazolam 2.5 mg을 1분에 걸쳐 서서히 정맥 주입하였다. 5분 후 베릴 증후가 나타나서 국소마취를 시행하기 위해 환자에게 입을 크게 벌리도록 지시하였다. 환자는 입을 벌리지 않고 불안증세를 보이며 동생을 찾았다. Midazolam에 의한 기이반응으로 판단하고 propofol 30 mg을 정맥주입하여 깊은 진정을 시도하였다. 2분 후 환자가 안정되고 편안한 상태로 관찰되어, 술자는 국소마취를 하기 위해 환자에게 입을 벌려주기를 지시하였다. 입을 스스로 크게 벌릴 수 없을 정도의 중등도 진정이 되어 개구기로 입을 벌리고 국소마취를 하려는 순간 환자가 깨어나서 동생을 찾으려 흥분하고 울기 시작하였다. 시술을 멈추고 환자

가 진정되기를 기다렸다. 환자는 말이 많아지고, 좀처럼 흥분을 가라앉히지 못하였다. Propofol을 추가로 30 mg 투여하고 10분이 흐른 후 환자가 조용해져서 개구기로 입을 벌려 국소마취제를 주입하려 했으나 또다시 환자의 완강한 거부로 실패하였다. 시술하는 동안 혈압은 130/70 mmHg, 맥박수는 95 beats/min, 맥박 산소포화도는 100%였으며, midazolam의 효과를 가역하기 위해 flumazenil 0.2 mg를 정맥주사 하였다. Flumazenil을 투여하고 1분 후 흥분과 울음이 잦아들었고, 이는 처음 midazolam을 투여하고 25분이 지난 후였다. 10분 후 환자는 완전히 의식을 회복하였고 어지러움을 호소하였으나 흥분 상태에 대한 기억은 없었다. 환자는 1시간 10분 후 특별한 문제없이 퇴원하였고, 그로부터 일주일 후 전신마취 하에 모든 치료를 마치고 무사히 퇴원하였다.

고 찰

Midazolam은 1974년 Fryer가 처음 합성한 imidazobenzodiazepine계의 약물로 1977년 처음 마취유도제로 사용되었고, 1982년부터 구미에서 상품화되어 현재까

지 사용되어왔다(Amrein, 1988). 중추신경계의 GABA_A 수용체에 작용하여 염화물 이온통로가 열릴 때 개폐의 빈도를 증가시켜 세포막의 염화물 이온투과성을 증가시킴으로써 신경전달물질의 억제성 효과를 증가시켜 최면, 진정 및 불안해소, 기억 상실의 효과를 나타낸다(Sanders, 1991).

1961년 Boyle과 Tobin은 분노, 행동과잉, 공격성이 있는 정신과 환자 20명에게 Chlordiazepoxide를 경구 투여했을 때, 19명의 증상이 60% 호전되었지만 1명의 환자에서 공격성이 증가됨을 관찰하여 벤조다이아제핀계 약물에 의한 기이반응을 처음으로 보고하였다(Boyle, 1961). 그 이후 기이반응은 여러 문헌에서 지속적으로 언급되면서, 불안감소나 최면치료 동안에 일어나는 흥분과 탈 억제반응으로 소개되었다. Midazolam에 의한 기이 반응은 탈 억제반응으로 인해 공격성이 증가하며, 드물지만 실제 난폭행동을 보이는 경우도 있고, 때로 반사회적 성격과 같은 유형의 성격 변화를 나타내기도 한다. 심각한 경우 환각, 이인증, 비현실감, 기타 정신 증상을 보일 수도 있다. 이러한 부작용은 모든 연령층에서 나타날 수 있으나 특히 소아 청소년기와 노년기에 더 흔하다. 모든 벤조다이아제핀계 약물에서 나타날 수 있으나 반감기가 짧은 약물에서 더 흔하며, 단기간 사용시에도 나타날 수 있고, 단 1회 복용 시에 나타난 사례도 있다. 때로는 우울 및 감정 둔마의 형태로 나타나기도 하며, 우울이 심한 경우 자살사고가 나타날 수 있다. 특히 고 용량을 사용 시 우울증의 위험도를 높이기 때문에 우울증이 나타난 경우 용량을 줄이거나 끊어야 한다.

여러 문헌을 종합하여 메타분석을 한 결과 기이반응은 공격성, 흥분, 충동성, 자해와 자살 등으로 나타났으며, 전체 인구 중 1% 미만에서 나타났다. 기이반응에 대한 위험인자는 벤조다이아제핀계의 과다 사용, 19세 이하의 소아나 청소년, 65세 이상의 고령, 여성, 반사회적 인격, 유전적 소인 등으로 분석되었다(Saias, 2008).

기이반응은 GABA_A 수용체에 작용하는 barbiturates, etomidate, 흡입마취제 등의 많은 약물들에서 보고되며(Thompson, 1996; Mihic, 1997; Belelli, 1997), 이 현상에 대한 몇 가지 가설들이 있다. Van der bij과 Roelofse는 분노 등의 기이반응이 physostigmine으로 가역되는 것을 토대로 기이반응을 central cholinergic effect 때문이라고 했다. Physostigmine은 혼수, 섬망,

환각, 정신혼미 등의 central anticholinergic symptoms 이 있을 때 매우 효과적이나, 기이반응의 일부분인 정신혼미 증상만 가역하고 서맥, 오심, 구토의 부작용을 유발하므로 더 이상 추천되지는 않는다. 또 다른 이론은 serotonergic mechanism이며, Benzodiazepines과 barbiturates가 대뇌피질에서 5-hydroxytryptamine의 전환을 감소시켜 세로토닌의 불균형을 유발하여 탈 억제, 공격성, 분노, 혼돈 등이 나타난다는 것이다(Senninger, 1995).

Tallman과 Gallager는 벤조다이아제핀 수용체의 복합 대립유전자 형태로 인해 수용체의 친화력이 다양하여 개인마다 약물에 대한 반응의 차이를 보인다는 가설을 제시하였고, 일관성 쌍생아 한 쌍에서 벤조다이아제핀에 대한 기이반응이 나타난 것으로 유전자 소인에 대한 가설을 뒷받침하였다.

Golparvar 등은 앞으로 시행될 시술에 대한 심한 공포가 있는 아이들에서 midazolam 투여 후 정신이 혼미해지면서 짧은 시간 안에 격렬한 흥분 상태가 되는 것이 기이반응의 특징이라고 하였다. 이들은 기이반응이 일어난 아이들에서 Midazolam 추가투여와 thio-pental, ketamine 투여를 비교했을 때 ketamine 의 신속한 추가투여가 가장 효과적이었다고 보고했다. Ketamine의 이러한 효과는 벤조다이아제핀 수용체나 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 수용체에 대한 특이 작용이거나, 대뇌피질에 대한 효과로 추측된다.

Propofol은 1986년에 소개된 이래로 전 세계적으로 널리 사용되는 인기 있는 정맥마취제로서, GABA_A에 작용하여 중추신경계를 억제하며, glutamate 수용체의 하나인 NMDA 수용체를 방해하고, 칼슘이온 통로에서 calcium 의 유입을 유도한다. 진정, 기억상실, 항 불안 작용이 있으며 다른 정맥마취제에 비해 축적효과가 거의 없고 지속적 주입 후에도 짧은 시간만 지나면 혈중농도가 감소하는 장점과 항 구토작용이 있어 전신마취 뿐 아니라 외래마취에서도 널리 사용된다. 그런데 최근 임상연구에서는 propofol의 정주 후에 간질에 대한 위험요인이 있는 환자들에서 간질성 발작이 일어나고, 정상환자들에서도 CNS의 흥분이 나타나는 사건들이 반복적으로 보고된다.

Propofol은 GABA_A에 작용하는 다른 최면제들과 같이 항 경련작용이 있으나, 모순적으로 발작성 부작용도 1% 미만의 환자에서 나타난다. Propofol의 투여는 seizure-like phenomenon (SLP)으로 정의되는 전신 강

적-간대 발작, 단순 부분 발작, 간대성 근경련성 발작, 불수의적 운동을 동반한 활모양 강직 등을 유발할 수 있다. SLP는 기존의 간질환자뿐 아니라 건강한 환자에서도 propofol 투여 후에 보고되고 있으며, 성인에서는 드물게 나타나는 것에 비해 아이들에서 더 자주 관찰된다. 경미한 불수의적 운동은 thiopental을 투여 받은 아이들의 20%에서 발생되는 것에 비해 propofol 투여 후에는 75%에서 관찰된다(Walder, 2002). Propofol에 의한 신경계 흥분성 증상의 생리학적 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다.

Meyer 등은 propofol을 사용했을 때 발작이 일어난 아이들과 일어나지 않는 아이들의 EEG를 분석하여 propofol 정주 후 유발되는 불수의적 운동은 피질이 아닌 피질하부의 작용과 연관됨을 발견하였다. 피질과 피질하부의 억제여부는 아이들에게 사용된 propofol의 용량에 따라 결정되었는데 즉, 고 용량의 propofol은 피질과 피질하부를 모두 억제하여 항 경련제로 작용하였지만, 저 용량의 propofol은 피질하의 흥분억제회로를 방해하여 피질에서의 정상적인 흥분회로가 자극되어 경련유도제로 작용하였다.

벤조다이아제핀을 약간 변형시킨 Flumazenil은 imidazobenzodiazepine계 약물로서, 중추신경계에서 벤조다이아제핀 작용제의 효과를 억제하여 진정 및 기억상실, 정신운동저하 등을 회복시킨다(Mckay, 1990). Flumazenil은 비교적 약효의 발현속도가 빠른 약물로 5-8분 이내에 뇌 내 혈중농도가 최고치에 도달하며 혈중 반감기는 40-80분 정도로 빠르다. Flumazenil에 의한 길항 효과는 보통 1-2분 내에 나타나며, 길항 효과의 지속시간은 90분 미만으로 비교적 짧기 때문에 재 진정 작용이 나타날 가능성이 있어서, 외래에서 사용할 때 주의해야 한다(Knudsen, 1988). Flumazenil에 의한 길항 효과는 flumazenil과 벤조다이아제핀 투여 용량에 영향을 받을 수 있으며, 보편적으로 flumazenil 0.2 mg의 정주로 불안의 유발 없이 효과적으로 진정 작용이나 기억상실을 길항시킬 수 있고, 0.2 mg을 추가하여 정주함으로써 재 진정작용의 가능성을 줄일 수 있다. Flumazenil의 진정에 대한 가역효과는 benzodiazepine계 이외의 propofol 등에서는 효과가 없다고 알려져 있다. Foster 등은 flumazenil을 5 mg 이상 투여 시 현기증, 안면홍조, 불안, 두통 등이 나타날 수 있으며 특히 오심과 구토가 많은 것으로 보고하였다. 따라서 flumazenil의 사용권장량은 1 mg 이하

이며, 3% 미만에서 가벼운 두통과 불안반응을 보일 수 있으나 대부분 자연 소실되며, 기존의 발작 환자에서는 주의해서 사용해야 한다.

최근의 연구들에서 midazolam 사용 후 나타나는 기이반응 또한 flumazenil에 의해 가역될 수 있다고 보고되고 있다. Thurston 등은 midazolam에 대한 기이반응은 소량의 flumazenil로 기억상실과 진정효과의 가역 없이 치료할 수 있다고 보고하였다. Weinbroum 등은 벤조다이아제핀에 의한 기이반응이 나타나면 즉시 flumazenil을 0.1-0.5 mg만 투여하면 벤조다이아제핀에 의한 진정 효과를 가역하지 않고 기이현상만을 없앨 수 있다고 보고하였다.

본원에서 경험한 사례는 치과치료에 대한 공포가 심한 젊은 여자환자들에서 midazolam으로의 정주진정시에 발생된 기이반응이다. 첫 사례에서는 midazolam 투여 직후에 흥분과 치료거부, 수다스러운 증상이 나타나서, 얇은 진정에 의한 불안 증상으로 오해하고, midazolam을 추가 투여하여 기이반응이 더 심해졌다. 보통의 벤조다이아제핀에 의한 기이반응은 용량이 많을 때 유발되는 경향이 있으므로, 첫 번째 용량에서 기이반응이 유발되면 더 이상의 같은 약물은 투여하지 않는 것이 증상을 완화시키는 방법이다. 이 환자에서는 기이반응까지 덮을 수 있는 깊은 진정을 위해 propofol을 사용하여 진정하 치과치료를 무사히 마쳤다. 두 번째 환자는 midazolam 투여 후 기이반응이 유발되어 깊은 진정을 위해 propofol을 사용하였으나 격렬한 치료거부와 흥분현상으로 인해 진정치료를 실패한 경우였다. 아마도 저 용량의 propofol을 투여하여 중추신경계의 일부만을 억제하여 흥분현상이 증폭되어 나타난 결과라고 생각한다. 이 환자에서는 flumazenil을 투여하여 흥분반응을 조절하였고, 진정하 치과치료를 포기하고 전신마취를 시행하였다.

진정제와 마취제에 의한 기이반응은 누구에게 어떻게 일어날지 예측하기 힘들고, 치료나 예방법에 대해서 잘 알려져 있지 않다. 그 동안의 연구들에서 기이반응의 위험인자는 벤조다이아제핀의 과다 사용, 어린 소아나 65세 이상의 고령, 여성, 반사회적 인격의 소유자 등으로 분석되며, 치료 전 환자의 불안이 클수록, 소아에서는 부모의 불안이 클수록, 또한 마취과 의사에 대한 불신이 클수록 기이반응이 더 많이 나타남을 알 수 있다. 벤조다이아제핀계의 사용 시 기이반응을 최소화하기 위해서는 약물을 소량으로 서

서히 투여하며, 환자의 불안을 줄일 수 있도록 의료진과의 강한 신뢰구축이 필요하다. 또한 지속적으로 사용 시 흥분을 일으킬 수 있는 MAO 억제제나 세로토닌 억제제 등의 약물과 병용 투여는 피해야 하며, 일각에서는 midazolam을 정주하기 전에 소량의 ketamine 투여를 추천한다. 기이반응이 나타나면 대부분의 술자들은 당황하여 midazolam을 추가투여하거나, 다른 약물로의 더 깊은 진정을 유도하는 경향이 있는데, 이는 오히려 기이반응을 악화시킬 수 있으므로, flumazenil을 0.1-0.2 mg 사용하여 반응을 가역시키는 것이 좋다. Midazolam의 사용에 따른 기이반응은 아직까지는 확실한 기전이 밝혀지지 않았으며 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- Amrein R, Hetzel W, Bonetti EP, Gerecke M: Clinical pharmacology of dormicum (midazolam) and anxate (flumazenil). *Resuscitation* 1988; 16: 5-27.
- Bellelli D, Lambert JJ, Peters JA, Wafford K, Whiting PJ: The interaction of the general anesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11031-6.
- Boyle D, Tobin J: Pharmaceutical management of behavior disorders: Chlordiazepoxide in covert and overt expressions of aggression. *J Med Soc NJ* 1961; 58: 427-9.
- Golparvar M, Saghaei M, Sajedi P, Razavi SS: Paradoxical reaction following intravenous midazolam premedication in pediatric patients - a randomized placebo controlled trial of ketamine for rapid tranquilization. *Paediatr Anaesth* 2004 14: 924-30.
- Khanderia U, Pandit SK: Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Clin Pharmacol* 1987; 6: 533-47.
- Knudsen L, Lonka L, Sorensen BH, Kirkegaard L, Jensen OV, Jensen S: Benzodiazepine intoxication treated with flumazenil (Anexate, RO 15-1788). *Anaesthesia* 1988; 43: 274-6.
- McKay AC, McKinney MS, Clarke RS: Effect of flumazenil on midazolam-induced amnesia. *Br J Anaesth* 1990; 65: 190-6.
- Meyer S, Shamdeen MG, Kegel B, Mencke T, Gottschling S, Gortner L, et al: Effect of propofol on seizure-like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepsy vs children with learning difficulties. *Anaesthesia* 2006; 61: 1040-7.
- Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, et al: Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature* 1997; 389: 385-9.
- Pena BM, Krauss B: Adverse events of procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 483-91.
- Saias T, Gallarda T: Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review. *Encephale* 2008; 34: 330-6.
- Sanders LD, Piggott SE, Isaac PA, Okell RW, Roberts B, Rosen M, et al: Reversal of benzodiazepine sedation with the antagonist flumazenil. *Br J Anaesth* 1991; 66: 445-53.
- Senel FC, Buchanan JM, Senel AC, Obeid G: Evaluation of sedation failure in the outpatient oral and maxillofacial surgery clinic. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 645-50.
- Senninger JL, Laxenaire M: Violent paradoxical reactions secondary to the use of benzodiazepines. *Ann Med Psychol* 1995; 153: 278-81.
- Tallman JF, Gallager DW: The GABA-ergic system: a locus of benzodiazepine action. *Annu Rev Neurosci* 1985; 8: 21-44.
- Thompson SA, Whiting PJ, Wafford KA: Barbiturate interactions at the human GABA_A receptor: dependence on receptor subunit combination. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 521-7.
- Thurston TA, Williams CG, Foshee SL: Reversal of a paradoxical reaction to midazolam with flumazenil. *Anesth Analg* 1996; 83: 192.
- Van der Bijl P, Roelofse JA: Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 519-23.
- Walder B, Tramèr MR, Seeck M: Seizure-like phenomena and propofol: a systematic review. *Neurology* 2002; 58: 1327-32.
- Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, et al: Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 199-206.