

소량의 Diazepam (Valium) 정주 후 발생한 심폐정지 1 예

이화여자대학교 의과대학 마취과학교실

이 귀 용 · 이 춘 희

= ABSTRACT =

Cardiopulmonary Arrest Following Small Intravenous Doses of Diazepam (Valium)

Guie Yong Lee, M.D., Choon Hi Lee, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Ewha Womans University

Diazepam (Valium), a benzodiazepine derivative, has been widely used for the treatment of anxiety and seizures. Recently, diazepam has been used as preanesthetic medication, preparation for endoscopy, bronchoscopy, cardiac catheterization, arteriography, and to supplement local anesthetic during surgery.

One patient who suffered cardiopulmonary arrest after receiving small doses of diazepam intravenously is reported in view of the frequent intravenous use of diazepam. Small doses of intravenous diazepam can cause respiratory arrest. We suggest that equipment and personnel trained in cardiopulmonary resuscitation and physostigmine be available whenever diazepam is administered intravenously.

서 론

Diazepam (Valium) 은 benzodiazepine 계통의 약물로 진정작용과 기억상실 효과가 뛰어나서 외래환자 마취와 내시경, 기관지경, 심도자, 혈관조영법등의 검사, 마취전 투약, 부분마취시에 널리 사용되고 있다. Diazepam의 부작용으로 가면상태, 운동실조, 어지러움이 동반되나 아주 드물게 호흡정지와 의식소실을 나타낸다. 호흡 정지와 의식소실의 부작용은 비교적 소량의 diazepam 투여 후에도 발생하며, 특히 노인과 전신최약 환자는 물론 건강한 젊은이에서도 볼 수 있다.

저자는 소량의 diazepam 정주 후 발생한 심폐정지 1 예를 문헌 고찰과 함께 보고하여 안전한 diazepam

사용의 지침에 도움이 되고자 한다.

증 례

당뇨병과 이에 합병된 만성 신부전증이 있는 69세의 남자 환자 (신 ○식) 가 전신 부종과 변비를 주소로 내과에 입원하였다. 환자의 과거력으로는 17년전 전신마취하에 담낭절제술을 받았으며, 입원 7개월전 피부과에서 피부 궤양을 치료받던 중 당뇨병을 발견하였으나, 이미 망막변화, 말초신경염 및 만성 신부전증을 합병하고 있었고, 그 후 당뇨병 치료를 시작하였다.

입원당시 특기할 만한 이학적 소견으로 전신 부종과 양측 폐 하측부위에서 습성 나음이 들렸고, grade II / VII의 수축기 심잡음이 들렸다. 검사 소견은 헤모글로

빈 9.4gm%, 헤마토크릿 28.6%, 혈당치 170mg%, 소변에서는 당뇨 ±, 단백뇨 卄, 혈청 소듐 132mEq/L, 포타시움 5.4 mEq/L였으며, 흉부 X-선 사진상 우측 폐에 흉막 심출액과 폐 경착이 있었다. Vital signs은 혈압 120/70mmHg, 맥박 80회/분, 체온 37°C, 호흡수 분당 20 회였다.

환자는 입원 4일째 혈액투석을 위해 내측 등정맥문합술을 하기로 예정되어 수술 30분전에 meperidine (Demerol) 50mg 근육주사로 전처치하였다. 수술실 도착 후 환자에게 diazepam 5mg을 서서히 정주한 후 수술 준비를 하는 동안 환자는 의식 소실, 심폐 정지와 청색증을 나타내었다. 즉시 심장마사지와 함께 기관내 삽관을 하여 100% 산소로 조절호흡을 시행하고, sodium bicarbonate와 epinephrine, hydrocortisone을 정주하였다. 곧 EKG monitor상 정상 리듬으로 회복되었고, 자발호흡도 회복되어 발관하였으나 의식은 가면상태로 유지되었다. 그 후 국소 마취하에 좌측 요골동맥과 피하정맥사이에 양단단(兩端斷)문합술을 시행하였으며 수술중 안정된 vital signs을 유지하였다. 수술 8일후 환자는 문합술의 결과가 좋지 않아 마취전처치제나 diazepam 투여없이 국소마취하에 무사히 재수술을 시행하였다.

고 안

Diazepam (Valium)은 benzodiazepine계통의 약물로 진정작용과 기억상실 효과가 뛰어나서 외래환자 마취와 내시경, 기관지경, 심도자, 혈관조영법등의 검사, 마취전투약제, 부분마취시에 널리 사용되고 있다.

Diazepam은 분자량 284.7의 무색 결정성 화합물¹⁾로 비수용성 propylene glycol, ethyl-alcohol, sodium benzoate의 유기용매에 용해시켜 사용하며, 낮은 pH때문에 주사시에 통증을 느낀다²⁾.

대부분 diazepam 정주후 1~2분내에 진정되나¹³⁾¹⁴⁾ 환자에 따라 다양한 반응을 나타내어 체중 70kg인 환자에서 5mg정주로 의식이 소실되기도 하며, 때로는 체중 kg당 1mg씩 정주하여도 가면상태만 일으키는 경우도 있다.

Diazepam은 우수한 기억상실 효과를 나타내지만⁵⁾ 후행성 기억상실은 일으키지 않고, 0.24mg/kg를 투여한 후에는 30분 이상의 선행성 기억상실을 일으킨다⁵⁾. 기억상실 효과는 부분마취시 진정에 널리 사용되며, 이 진정작용은 겉으로 보기에 잠든것 같으나 쉽게 깨고, 합리적으로 대답하지만 술후에는 거의 기억하지 못한다.

Baird와 Hailey⁶⁾는 70kg 환자에게 10~20mg 정

주 후 10~20분에 걸쳐 혈장 diazepam치가 급격히 감소하였다가 6~8시간후에 혈장 diazepam치가 2nd peak를 일으켜 다시 가면상태에 빠진다고 보고 하였다. 이는 장간 재순환이 되기 때문이다⁷⁾.

Diazepam은 간에서 서서히 불활성화되어 2가지 대사물 즉 desmethyldiazepam과 hydroxydiazepam을 형성한다. 이 중 desmethyldiazepam은 diazepam보다 덜 강력하나 diazepam 주사후 24시간에 걸쳐 서서히 증가하므로 diazepam에서 회복되었다가 다시 가면상태로 되는데 영향을 미친다.

Diazepam은 주로 간에서 대사되므로⁸⁾, 간경화증 환자와 노인에서⁹⁾ 작용 기간이 연장된다. 또한 반복 투여시에는 지방조직에 축적되어 오랫동안 풀리고, 산과 마취시는 높은 지방 용해도때문에 태반을 잘 통과하므로 태아 혈장치가 임신부 혈장치와 같거나 더 높다¹⁰⁾.

Diazepam의 심장과 심혈관계에 대한 작용기전과 작용부위는 밝혀지지 않았으나 diazepam 정주 후 순환성 쇼크와 부정맥발생이 보고되고 있다¹¹⁾.

Diazepam은 다량 (0.5~1.5mg/kg) 정주시에도 경한 심혈관계 억제를 일으키며¹⁾, 동물실험에서는 심실수축, 심박수, 폐동맥압, 동맥압, 심전도에는 거의 변화를 일으키지 않는다¹²⁾¹³⁾. 1.0mg/kg에서는 가끔 동맥압, 말초혈관 저항, 심박출량이 감소하기는 하나 20%이하의 적은 변화이므로¹⁴⁾¹⁵⁾ 심혈관계질환 환자에서 마취유도제와 보조제로 널리 사용된다¹⁵⁾¹⁶⁾.

Diazepam 정주시 약간의 호흡억제를 일으키는데, Dalen 등¹⁷⁾은 일회호흡량 감소로 인해 분시호흡량이 감소하고 PaO₂와 pH가 저하되며 PaCO₂는 증가한다고 보고하였다. diazepam 정주 후 PaCO₂가 증가하여도 무호흡을 일으키며, Sadove 등¹⁸⁾은 diazepam 투여 후 CO₂ 흡입 농도를 증가시켜도 호흡반응에는 영향을 미치지 못한다고 하였다. 외래환자 마취나 검사시 또는 부분마취시에 diazepam 정주 후 호흡정지와 의식소실의 보고가 있으며¹⁹⁾²⁰⁾ 이런 경우 대부분 기관내삽관을 하고 중환자실에서 조절호흡을 하였다.

Larson 등²⁰⁾은 diazepam 투여 후 발생한 호흡정지에, DiLiberti 등²¹⁾도 diazepam 사용 후 의기소침한 환자에서 physostigmine이 유효한 길항제임을 제시하였다.

Physostigmine은 uncharged tertiary amine으로 blood-brain barrier를 통과하여 cholinesterase를 억제하여 아세틸콜린치를 증가시켜²²⁾ anticholinergic property를 갖는 여러 약물 - atropine, scopolamine, tricyclic antidepressant, antiparkinsonian drug에 의해 유발된 central anticholinergic syndrome을 성공적으로 호전시킨다²³⁾²⁵⁾.

그러나 diazepam은 anticholinergic property가 없으므로 physostigmine에 의한 길항작용은 설명할 수 없다. Bernards 등²⁶⁾은 physostigmine이 diazepam을 포함한 여러 정신안정제의 중추억제를 길항시키는 것은 비특이성 흥분성 때문이라고 시사하였다. 그러나 호흡을 자극하는 hypercarbia 시 연수 신경단위에서 아세틸콜린 유리가 증가하는²⁷⁾ 것으로 보아, Snir - Mor 등²⁸⁾은 physostigmine이 아세틸콜린치를 증가시켜 호흡조절을 보조하는 수용체와의 상호작용으로 호흡을 자극하는 것이라고 시사하였다.

Diazepam과 narcotics를 동시에 정주하면 diazepam의 최면효과가 강화되는데⁴⁾, 그 원인은 확실치 않으나 두 약물이 함께 생체내에서 demethylate되고, 같은 효소 system에 대해 경쟁하기 때문이다. diazepam 단독 투여시에는 연수에 의해 조절되는 호흡 순환기능에는 거의 영향을 미치지 않으나 다른 진정제, 최면제, 진통제와 같이 사용하면 심한 호흡억제와 순환억제를 일으킬 수 있다^{4,29,30)}. 특히 diazepam과 narcotics를 같이 사용하면 심한 순환억제를 나타내는데 이 기전은 교감신경 차단효과 때문이다³¹⁾.

Narcotics와 같이 정주시에는 이산화탄소에 대한 호흡중추의 감응도 감소³²⁾와 중추신경계 아세틸콜린 유리가 억제되어 심한, 지연된 호흡억제를 나타낸다.

이상의 문헌고찰로 미루어 보아 본 증례에서는 수술 준비를 하느라고 계속적인 환자 monitoring을 소홀히 한 상태에서 심폐정지를 발견하였으므로 심폐기능중 어느 기능이 먼저 억제되었는지 확실치 않다. 다만 만성 신부전증을 합병한 당뇨병으로 전신상태가 불량한 상태하에 30분전에 근주한 meperidine 50mg과 diazepam 5mg 정주로 유발된 심한 호흡억제에 따른 호흡정지와 교감신경차단 작용으로 인한 순환억제가 추가되어 심폐정지가 온 것으로 추정된다.

그러므로 노인과 전신쇠약 환자는 물론 건강한 젊은 환자에서도 diazepam 정주시에는 심폐소생 준비와 physostigmine을 준비하는 것이 안전한 사용 지침이 될 것으로 사료된다.

결 론

소량의 diazepam 정주 후 발생한 심폐정지 1예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하였다.

REFERENCES

1) Dundee, J.W., Wyant, G.M. : Intravenous Anesthesia, Edinburgh, Churchill Livingstone,

1974, 249.
 2) Dundee, J.W. : Benzodiazepines in anesthesia ; Trends in Intravenous Anesthesia, Edited by Aldrete, J.A., Stanley, T.H., Chicago, Year Book Medical Publisher, 1980, 219.
 3) Brown, S.S., Dundee, J.W. : Clinical studies of induction agents. XXV : Diazepam, Br. J. Anesth, 1968, 40 : 108.
 4) Dundee, J.W., Halslett, W.H.K., Keilty, S.R. : Studies of drugs given before anesthesia, Br. J. Anesth, 1970, 42 : 143.
 5) Pandit, S.K., Dundee, J.W. : Preoperative amnesia: The incidence of following the intramuscular injection of commonly used premedicants. Anesthesia, 1970, 25 : 493.
 6) Baird, E.S., Hailey, D.M. : Plasma levels of diazepam and its major metabolite following intramuscular administration. Br. J. Anesth, 1973, 45 : 546.
 7) Van der Klein, E., Van Rossum, J.M., Muskens, E.T.J.M. : Pharmacokinetics of diazepam in dogs, mice and humans. Acta Pharmacol Toxicol 1971, 29(suppl 3) : 109.
 8) Andreasen, P.B., Hendel, J., Greisen, G. : Pharmacokinetics of diazepam in disordered liver function. Eur. J. Clin Pharmacol, 1976, 10:11.
 9) Klotz, U., Avant, G.R., Hoyupa. A. : The effects of age and disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. J. Clin Invest, 1975, 55:347.
 10) Dundee, G.S. : The distribution and action of drugs on the fetus in utero. Br. J. Anesth, 1973, 45:776.
 11) Barrett, J.S., Hey, E.B. : Ventricular arrhythmias associated with the use of diazepam for cardioversion. JAMA, 1970, 214:1323.
 12) Abel, R.M., Staroscik, R.N., Reis, R.L. : The effects of diazepam(Valium) on left ventricular function and systemic vascular resistance. J. Pharmacol Exp Ther, 1970, 173:364.
 13) Rao, S., Sherbaniuk, R.W., Prasad, K. : Cardiovascular effects of diazepam. Clin Pharmacol Ther, 1973, 14:182.
 14) Nutter, D.O., Massiumi, R.A. : Diazepam in cardioversion. N. Engl. J. Med, 1965, 273:650.
 15) Stovner, J., Endresen, R : Intravenous anesthe-

- sia with diazepam. Proc 2nd Eur Cong Anesth. Acta Anesthesiol Scand(Suppl), 1966, 24: 223.
- 16) Knapp, R.B., Dubow, H. : Comparison of diazepam with thiopental as an induction agent in cardiopulmonary disease. Anesth Analg, 1970, 49: 722.
 - 17) Dalen, J.E., Evans, G.L., Banas J, JS., et al. : The Hemodynamic and Respiratory effects of Diazepam (Valium). Anesthesiology, 1969, 30: 259.
 - 18) Sadove, M.S., Balagot, R.C., McGrath, J.M. : Effects of chlordiazepam and diazepam on the influence of meperidine on the respiratory response to carbon dioxide. J. New Drugs, 1965, 5: 221.
 - 19) Brauninger, G., Ravin, M. : Respiratory arrest following intravenous Valium. Ann. Ophthalmol, 1973, 6: 805-806.
 - 20) Larson, G.F., Hurlbert, B.J., Wingard, D.W. : Physostigmine Reversal of Diazepam Induced Depression. Anesth Analg, 1977, 56: 348.
 - 21) DiLiberti, J., O'Brien, M.L., Turner, T. : The use of physostigmine as antidote in accidental diazepam intoxication. J. Pediatr, 1975, 86: 106.
 - 22) Taylor, P. : Anticholinesterase agents, Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Godman LS, Gilman, A. N.Y., MacMillan, 1980, 100-118.
 - 23) Hussey, H.M. : Physostigmine ; Value in treatment of central toxic effects of anticholinergic drugs. JAMA, 1975, 231 : 1066.
 - 24) Burks, J.S., Walker, J.E., Rumack, B.H. : Tricyclic antidepressant poisoning. Reversal of coma choreoathetosis and myoclonus by physostigmine. JAMA, 1974, 230 : 1405.
 - 25) Smiler, B.G., Bartholomew, E.G., Sivak, B.J. : Physostigmine reversal of scopolamine delirium in obstetric patients. Am.J. Obstetr Gynecol, 1973, 116: 326.
 - 26) Bernards, W. : Case history number 74 Reversal of phenothiazine induced coma with physostigmine. Anesth Analg, 1973, 52: 938.
 - 27) Metz, B. : Hypercapnia and acetylcholine release from the cerebral cortex and medulla. J. Physiol (Lond), 1966, 186 : 321.
 - 28) Snir-Mor, I., Weistock, M, Davidson, J.T., et al : Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression in human subjects. Anesthesiology, 1983, 59: 6.
 - 29) Stanley, T.H., Bennet, G.M., Luser, E.A. : Cardiovascular effects of diazepam and droperidol during morphine anesthesia. Anesthesiology, 1976, 44 : 255.
 - 30) Stanley, T.H., Webster, L.R. : Anesthetic requirement and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. Anesth Analg, 1978, 57: 411.
 - 31) Liu, W.S., Bidwai, A.V., Lunn, J.K. : Urine catecholamine excretion after large doses of fentanyl, fentanyl and diazepam and fentanyl, diazepam and pancuronium. Can Anesth Soc, J., 1977, 24 : 371.
 - 32) Jaffe, J.H., Martin, W.R. : Opioids analgesics & antagonists, Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Goodman, L.S., Gilman, A. N.Y., MacMillan, 1980, 494.
-