

# Wpływ monitorowania indeksu bispektralnego na dawkowanie środków anestetycznych w docelowej infuzji kontrolowanej do operacji dysków lędźwiowych

## The effect of bispectral index monitoring on anaesthetic requirements in target-controlled infusion for lumbar microdiscectomy

Zbigniew Karwacki, Seweryn Niewiadomski, Marta Rzaska, Małgorzata Witkowska

*Zakład Neuroanestezjologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego*

### Abstract

**Background:** Target-controlled infusion (TCI) is used to maintain the desired concentration of a hypnotic drug in the plasma and brain. However, pharmacodynamic variability can cause problems with maintaining the adequate level of anaesthesia. The bispectral index (BIS) is one of only a few parameters that allow an assessment of the depth of anaesthesia. In the present study, we attempted to determine the optimal dosages of drugs used for total intravenous anaesthesia with TCI based on BIS-guided monitoring of depth of anaesthesia.

**Methods:** The study was conducted in 60 ASA I patients undergoing elective surgery due to lumbar discopathy. The participants were divided into two groups of 30 individuals. The patients were premedicated with 15 mg oral midazolam. Group I was the control group; group II received BIS monitoring. Anaesthesia was induced with TCI propofol ( $4 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), fentanyl ( $2 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) and vecuronium ( $0.12 \text{ mg kg}^{-1}$ ) and maintained with TCI propofol, continuous infusion of vecuronium ( $0.03 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) and fractionated doses of fentanyl. ECG, HR, MAP,  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{ETCO}_2$ , and the degree of neuromuscular blockade were monitored, specifically at the following time points:  $T_1$  — before induction,  $T_2$  — after induction,  $T_3$  — after intubation,  $T_4$  — after positioning of the patient,  $T_5$ – $T_{13}$  — every 5 min during surgery,  $T_{14}$  — on completion of surgery,  $T_{15}$  — before extubation,  $T_{16}$  — after extubation.

**Results:** The study groups were comparable in terms of age, body weight, duration of anaesthesia and recovery time. The haemodynamic parameters, such as HR and MAP, did not differ significantly between the groups. In both groups, changes in the mean MAP values were observed between  $T_1$  and  $T_2$ ,  $T_2$  and  $T_3$ ,  $T_3$  and  $T_4$  as well as  $T_{14}$  and  $T_{15}$ . The total dose of fentanyl and the doses of propofol were lower in the group that received BIS monitoring.

**Conclusion:** BIS monitoring reduces the doses of opioids and hypnotics used during total intravenous anaesthesia by TCI.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2014, tom XLVI, nr 4, 299–303

**Key words:** general anaesthesia, target controlled infusion; anaesthetics, intravenous, propofol

**Słowa kluczowe:** znieczulenie ogólne, docelowa infuzja kontrolowana; anestetyki, dożylna, propofol

Należy cytować angielską wersję artykułu z:

Karwacki Z, Niewiadomski S, Rzaska M, Witkowska M: The effect of bispectral index monitoring on anaesthetic requirements in target-controlled infusion for lumbar microdiscectomy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 284–288

Propofol jest krótkodziałającym dożylnym środkiem hipnotycznym stosowanym zarówno do indukcji, jak i podtrzymania znieczulenia. Ze względu na właściwości farmakokinetyczne środek ten należy stosować we wlewie ciągłym [1]. Metoda docelowej infuzji kontrolowanej (TCI, *target-controlled infusion*) pozwala, po zaprogramowaniu żądanego stężenia środka w surowicy, za pomocą opartego na płci, wieku, masie ciała i wzrości algorytmu chwilowej prędkości wlewu, osiągnąć oczekiwany efekt kliniczny [2, 3]. Podawanie propofolu za pomocą TCI zapewnia szybkie wprowadzenie do znieczulenia i utrzymanie jego stabilnego poziomu [4, 5]. Istnieją jednak osobnicze różnice w farmakokinetyce propofolu, dlatego należy indywidualnie dobrać dawkę leku dla każdego chorego, zarówno do indukcji jak i podtrzymania znieczulenia [6, 7].

Stosowanie jednostkowego dawkowania wymaga monitorowania poziomu głębokości znieczulenia. Jednym z niewielu parametrów określających głębokość anestezji jest indeks bispektralny (BIS, *bispectral index*), który w prosty i nieinwazyjny sposób pozwala ocenić głębokość anestezji [8, 9]. Uważa się, że wartość BIS w zakresie 40–60 zapewnia odpowiedni poziom depresji świadomości bez występowania krótkotrwałych okresów jej powrotu [10, 11].

Celem pracy była optymalizacja dawkowania środków stosowanych w anestezji całkowicie dożylniej z użyciem metody TCI, na podstawie monitorowania BIS.

## METODYKA

Po uzyskaniu zgody lokalnej komisji bioetycznej badaniem objęto chorych spełniających kryteria stanu fizycznego ASA I, u których wykonywano dyskoidektomię z powodu przepukliny jądra miazdzystego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.

Badanie przeprowadzono u 60 chorych podzielonych losowo na dwie 30-osobowe grupy, z których każda liczyła po 13 kobiet i 17 mężczyzn. Grupa I była kontrolna, a w grupie II dodatkowo zastosowano monitorowanie BIS. W doustnej premedykacji chorzy otrzymali midazolam w dawce 0,2 mg kg<sup>-1</sup> 45 minut przed rozpoczęciem znieczulenia. Na sali operacyjnej chorym zakładano dwie kaniule do żył na przedramieniu i przetaczano w ciągu 15 minut 5 ml kg<sup>-1</sup> roztworu Ringera. Przed indukcją stosowano trwającą 5 minut preoksygenację. W indukcji znieczulenia zastosowano propofol w trybie TCI (4 µg ml<sup>-1</sup>) (Diprifusor Graseby 3500, Wielka Brytania), fentanyl (2 µg kg<sup>-1</sup>) oraz vecuronium (0,12 mg kg<sup>-1</sup>). Intubację tchawicy wykonywano w momencie zaniku odpowiedzi zginacza kciuka na stymulację TOF (TOFWatch SX, Organon, Holandia)

Znieczulenie podtrzymywano infuzją ciągłą propofolu (TCI), wlewie ciągłym vecuronium (0,03 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>), który przerywano 30 minut przed końcem operacji oraz frakcjonowanymi dawkami fentanylu. Płuca wentylo-

no mechaniczną mieszaniną powietrza i tlenu (FiO<sub>2</sub> = 0,33) i utrzymano SaO<sub>2</sub> > 95% oraz E<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> w granicach 4,8–5,2 kPa (36–39 mm Hg). Podczas operacji monitorowano w sposób ciągły (monitor Dash 3000, GE Medical System, USA): EKG, częstość akcji serca (HR), średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP) metodą nieinwazyjną, SaO<sub>2</sub>, zwracając szczególną uwagę na ich wartości w następujących momentach znieczulenia: T<sub>1</sub> — przed indukcją, T<sub>2</sub> — po indukcji, T<sub>3</sub> — po intubacji, T<sub>4</sub> — po ułożeniu chorego, T<sub>5</sub>–T<sub>13</sub> co 5 min w trakcie zabiegu, T<sub>14</sub> — koniec zabiegu, T<sub>15</sub> — przed ekstubacją, T<sub>16</sub> — po ekstubacji.

W grupie I dawkowanie propofolu i opioidów opierało się na parametrach hemodynamicznych takich jak HR i MAP. W grupie II dodatkowo zastosowano monitorowanie BIS (BIS AspectMedical Monitoring, USA) utrzymując jego wartości od indukcji do końca zabiegu w granicach 40–50. Ponadto monitorowano poziom blokady nerwowo-mięśniowej oraz objętość przetaczanego roztworu Ringera.

Kryterium ekstubacji obejmowało powrót spontanicznego oddechu z TV ≥ 4 ml kg<sup>-1</sup> oraz wartość TOF-R ≥ 0,9.

Uzyskane wyniki poddano statystycznemu opracowaniu za pomocą pakietu Statistica 9.1 (StatSoft Inc., Tulsa, USA) oraz programu GraphPad InStat wersja 3.0 (GraphPad Software Inc., USA). Dane przedstawiono w postaci średnich ± SD. Oceny rozkładu danych dokonano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Porównania wewnątrzgrupowe przeprowadzono testem wielokrotnych porównań Dunnetta, a międzygrupowe testem *U* Manna-Whitneya. Znamienność statystyczną przyjęto dla p < 0,05.

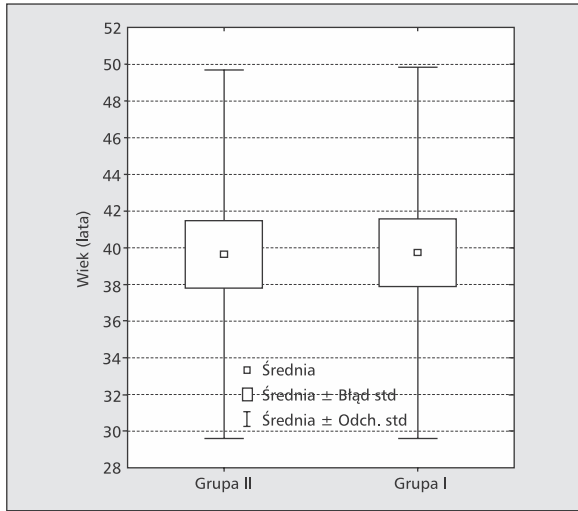
## WYNIKI

Badane grupy nie różniły się pod względem wieku (ryc. 1), masy ciała (ryc. 2), czasu trwania znieczulenia (ryc. 3) i czasu wybudzenia (ryc. 4). W trakcie znieczulenia nie stwierdzono różnic międzygrupowych średnich wartości HR (ryc. 5) i MAP (ryc. 6). Zaobserwowano w obu grupach zmiany średnich wartości MAP między T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub>, T<sub>2</sub> i T<sub>3</sub>, T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> oraz T<sub>14</sub> i T<sub>15</sub>.

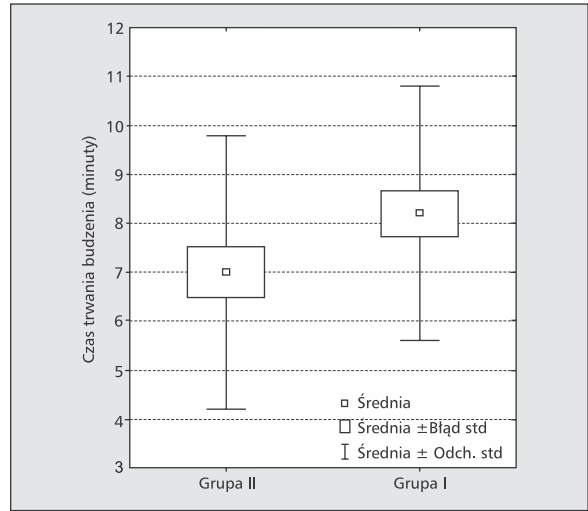
Zanotowano większą średnią wartość całkowitej dawki fentanylu w grupie I (ryc. 7). W analogicznych momentach obserwacji podczas podtrzymania znieczulenia w grupie I stosowano większe dawki propofolu w porównaniu z grupą II (ryc. 8). Zaobserwowano większą całkowitą objętość przetoczonego roztworu Ringera w grupie I. (ryc. 9).

## DYSKUSJA

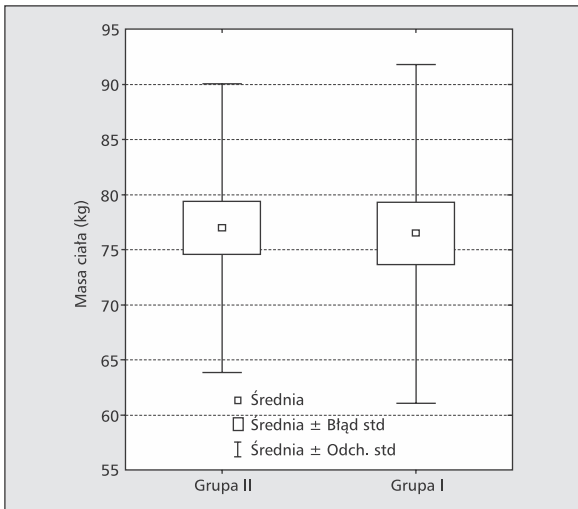
Farmakokinetyczne właściwości propofolu po wstrzyknięciu pojedynczej dawki lub po zakończeniu wlewu dożylnego opisuje dobrze poznany trójkompartamentowy model otwarty [12]. Propofol jest rozmieszczony w wielu tkankach organizmu i szybko eliminowany z ustroju poprzez metabolizm w wątrobie [13]. Uważa się, że również inne narządy biorą czynny udział w biotransformacji tego leku [14, 15]. Wyniki badania nad metabolizmem propofolu wykazały,



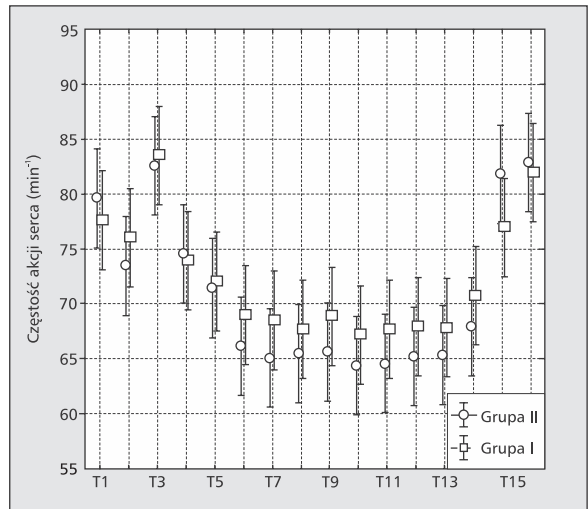
Rycina 1. Porównanie średnich wartości wieku w badanych grupach



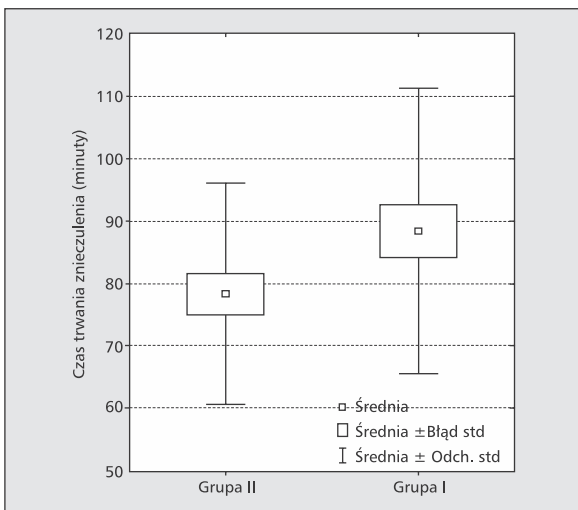
Rycina 4. Porównanie średnich wartości czasu trwania wybudzenia w badanych grupach



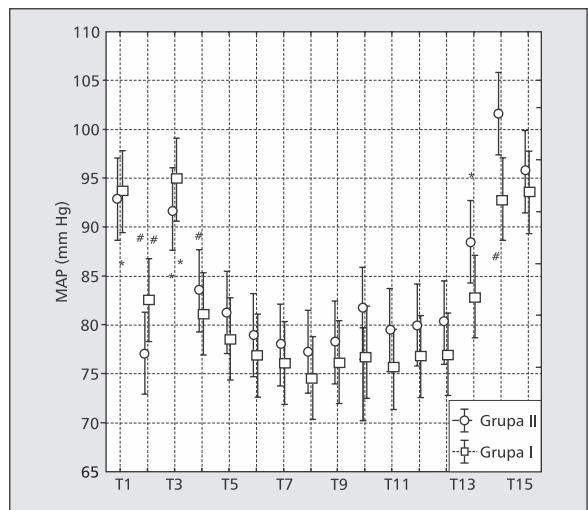
Rycina 2. Porównanie średnich wartości masy ciała w badanych grupach



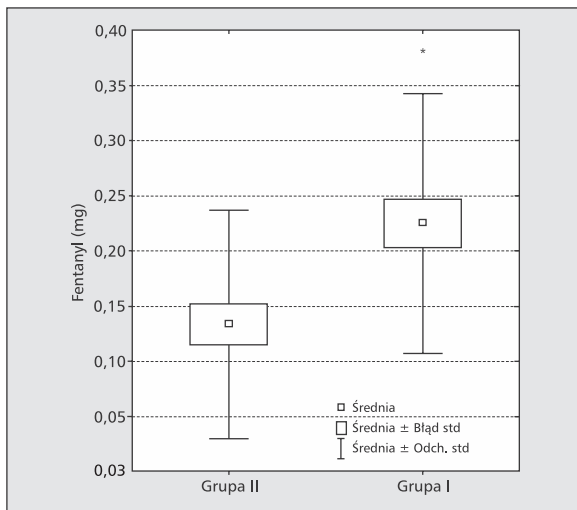
Rycina 5. Porównanie przebiegu średnich wartości częstości akcji serca podczas znieczulenia w badanych grupach



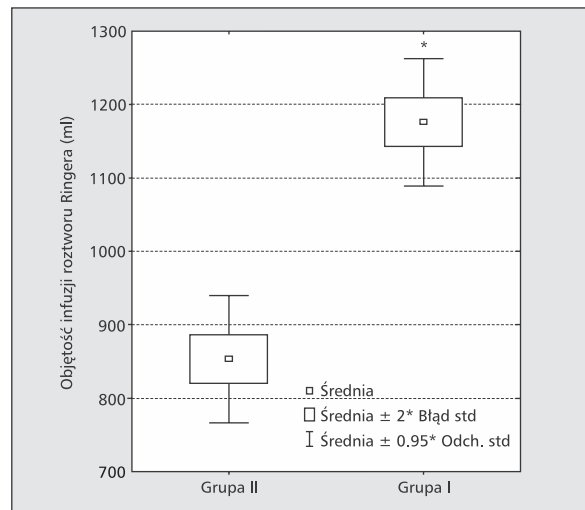
Rycina 3. Porównanie średnich wartości czasu trwania znieczulenia



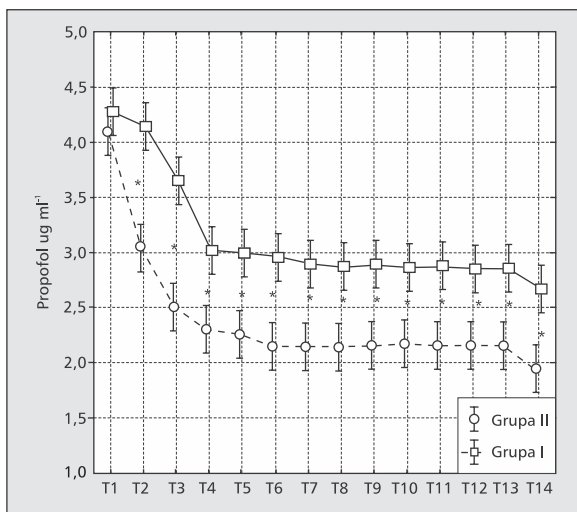
Rycina 6. Porównanie przebiegu średnich wartości MAP podczas znieczulenia w badanych grupach. \* $p < 0,05$ , # $p < 0,05$   $T_1$ - $T_2$ ,  $T_2$ - $T_3$ ,  $T_3$ - $T_4$  oraz  $T_{14}$ - $T_{15}$  odpowiednio dla grupy I i II



**Rycina 7.** Porównanie średnich wartości całkowitej dawki fentanylu w badanych grupach. \* $p < 0,05$



**Rycina 9.** Porównanie średnich wartości objętości przetoczonego roztworu Ringera w badanych grupach. \* $p < 0,05$



**Rycina 8.** Porównanie średnich wartości programowanego stężenia propofolu w surowicy w poszczególnych momentach obserwacji w badanych grupach. \* $p < 0,05$  grupa I v. grupa II

że wychwytywanie tego anestetyku przez płuca powoduje obniżenie jego stężenia w surowicy krwi [16–18]. Wprowadzona do praktyki klinicznej docelowa infuzja kontrolowana pozwala utrzymać odpowiednią głębokość znieczulenia poprzez uzyskanie odpowiedniego stężenia tego leku w osoczu. Van Poucke i wsp. [19] uważają, że opracowane systemy mówiące o stężeniu danego środka w osoczu nie są idealne, ponieważ surowica nie jest miejscem działania leku. Z kolei Vuyk i wsp. [20] uważają, że farmakodynamiczne interakcje pomiędzy propofolem a lekami sedatywnymi podawanymi w premedykacji i opioidami pozwalają na uzyskanie adekwatnej anestezji w 50–95% przypadków.

Propofol podawany jako pojedynczy środek powoduje utratę świadomości u połowy osób, gdy jego stężenie w surowicy osiąga  $3,4 \mu\text{g ml}^{-1}$  [3, 21], a u 90% — przy stężeniu  $4 \mu\text{g ml}^{-1}$  [22]. Dawki propofolu podawane w monoterapii, tłumiące odpowiedź na stymulację wywołaną laryngoskopią, intubacją dotchawiczą czy stymulacją chirurgiczną są znacznie większe [3, 21].

Połączenie propofolu z opioidami powoduje zmniejszenie efektywnego stężenia stosowanego w konwencji TCI propofolu, przy którym następuje utrata świadomości [21, 22]. Według naszych obserwacji stężenie propofolu w surowicy na poziomie  $3\text{--}4 \mu\text{g ml}^{-1}$  uzupełnione  $2 \mu\text{g kg}^{-1}$  fentanylu zapewnia bezpieczną stabilność układu krążenia. Albertin i wsp. [23], stosując wlew ciągły propofolu zapewniający jego stężenie w surowicy na poziomie  $3,4 \mu\text{g ml}^{-1}$  utrzymywali BIS w granicach 40–50, co koresponduje z wynikami niniejszych badań.

Wielu autorów uznaje za konieczne stosowanie monitorowania głębokości znieczulenia za pomocą BIS w celu uniknięcia epizodów powrotu świadomości podczas krytycznych momentów operacji [24, 25]. Wyniki niniejszych badań wskazują, że monitorowanie BIS redukuje dawki stosowanych w znieczuleniu: opioidu i dożylnego środka hipnotycznego. Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów [26]. Monitorowanie BIS podczas znieczulenia ogólnego pozwala w sposób racjonalny dostosować dawki leków do potrzeb konkretnego pacjenta, a tym samym ograniczyć objawy uboczne danego środka.

Obserwowana przez nas większa objętość przetoczonego płynu w grupie chorych znieczulanych bez monitorowania BIS mogła być związana ze wyższym poziomem infuzji propofolu. Prowadzone pod kontrolą BIS znieczulenie

oprócz aspektów ekonomicznych zwiększa bezpieczeństwo chorego a anestezjologom poprawia komfort pracy [27, 28].

Zwraca się uwagę na mniejszą wartość diagnostyczną BIS przy stosowaniu wziewnych środków hipnotycznych, zwłaszcza u dzieci [28, 29]. Również choroby ośrodkowego układu nerwowego modyfikują wartość BIS w odpowiedzi na stosowane dożylnie środki hipnotyczne [30].

## WNIOSEK

Monitorowanie za pomocą BIS zmniejsza ilość opioidowych i hipnotycznych środków stosowanych w anestezji całkowicie dożylniej z zastosowaniem formuły TCI.

## Piśmiennictwo:

1. Absalom A, Mani V, De Smet T, Struys M: Pharmacokinetic models for propofol — defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009; 103: 26–37.
2. Wakeling H, Zimmerman J, Howell S, Glass P: Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol. *Anesthesiology* 1999; 90: 92–97.
3. Struys M, De Smet T, Depoorter B: Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399–406.
4. Sneyd JR: Recent advances in intravenous anaesthesia *Br J Anaesth* 2004; 93: 725–736.
5. Witkowska M, Karwacki Z, Rzaska M, Niewiadomski S, Słoniewski P: Comparison of target controlled infusion and total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl for lumbar microdiscectomy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2012; 44: 138–144.
6. Struys MRF, Coppens MJ, De Neve N et al.: Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology* 2007; 107: 386–396.
7. Han JU, Cho S, Jeon WJ et al.: The optimal effect-site concentration of remifentanyl for lightwand tracheal intubation during propofol induction without muscle relaxation. *J Clin Anesth* 2011; 23: 379–383.
8. Rampil JL: A primer for EEG signal processing in anaesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
9. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS: Recovery of consciousness after thiopental or propofol: bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613–619.
10. Drummond JC: Monitoring depth of anaesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 876–882.
11. Johansen JW, Sebel PS: Development and Clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336–1344.
12. Gepts E: Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl 1): 4–12.
13. Sebel PS, Lowdon JD: Propofol a new intravenous anaesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260–277.
14. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetic and pharmacodynamics of propofol infusions during general anaesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348–356.
15. Kanto JH, Gepts E: Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clinical Pharmacokinetics* 1989, 17: 308–326.
16. Fijałkowska A, Nestorowicz A, Dawidowicz AL, Karaś Z, Jablonka A: Plucny metabolizm propofolu w warunkach znieczulenia całkowicie dożylnego. *Anestezjol Intens Ter* 2000; 32: 159–162.
17. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijałkowska A: The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000; 93: 992–997.
18. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I: Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 986–991.
19. Van Poucke GE, Bravo LJ, Shafer SL: Target controlled infusions: targeting the effect site while limiting peak plasma concentration. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 1869–1875.
20. Vuyk J: TCI: supplementation and drug interactions. *Anaesthesia* 1998; 53: 35–41.
21. Mertens M, Olofsen E, Engbers F, Burm A, Bovill J, Vuyk J: Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003; 99: 347–359.
22. Guinard B, Meningaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161–167.
23. Albertin A, Casati A, Federica L et al.: The effect site concentration of remifentanyl blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anaesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 125–130.
24. Luginbuhl M, Wuthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW: Different benefit of bispectral index (BIS) in desflurane and propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 165–173.
25. Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20–26.
26. Zaba Z, Schubert S, Harbauer K, Jurczyk W, Doenicke A: Wpływ monitorowania głębokości znieczulenia za pomocą BIS-u na zużycie leków podczas znieczulenia całkowicie dożylnych w trybie ambulatoryjnym. IV Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Szczyrk 2001; 99–107.
27. Mayer J, Boldt J, Schellhass A, Hiller B, Suttner SW: Bispectral index-guided general anaesthesia in combination with thoracic epidural analgesia reduces recovery time in fast-track colon surgery *Anesth Analg* 2007; 104: 1145–1149.
28. Rodrigue RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM: The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anaesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth* 2004; 51: 472–480.
29. Nakayama M, Kanaya N, Edanaga M, Namiki A: Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anaesthesia *J Anesth* 2003; 17: 223–226.
30. Ferreira DA, Nunes CS, Lobo F, Casal M, Antunes LM, Amorim P: Brain tumors may alter the relationship between bispectral index values and propofol concentration during induction of anaesthesia. *J Clin Anesth* 2008; 20: 116–121.

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Zbigniew Karwacki, prof. nadzw. GUMed  
Zakład Neuroanestezjologii  
Katedry Anestezjologii  
i Intensywnej Terapii GUMed  
ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk  
e-mail: zkarw@gumed.edu.pl

Otrzymano: 10.04.2014 r.

Zaakceptowano: 11.06.2014 r.