

# The appropriate propofol effect-site concentration by Schnider model in neurosurgery adjusted by bispectral index

Phuping Akavipat\*, Nate Hungsawanich\*\*, Sirinya Narajcharyangkool\*\*\*

\*Division of Anesthesiology, Prasat Neurological Institute, Bangkok 10400, Thailand

\*\*Department of Anesthesiology, Paolo Samutprakarn Hospital, Samutprakarn 10270, Thailand

\*\*\*Division of Nurse Anesthetist, Prasat Neurological Institute, Bangkok 10400, Thailand

---

## Abstract

**Objective:** To determine the appropriate propofol effect-site concentration (Ce) in patient undergoing neurosurgery. **Methods:** The prospective descriptive study was performed by the randomization among neurosurgical patients who received general anesthesia. The target controlled infusion of propofol with 4 µg/ml of effect-site target concentration (Cet) setting was selected as an induction. The Cet was adjusted 0.2 µg/ml periodically every 30 seconds to control bispectral index (BIS) in the range of 40-60 during the operation. The Ce, BIS, blood pressure and heart rate were recorded at each time from anesthetic induction through emergence period. The descriptive statistics were used. The variables correlation were analyzed with Pearson's correlation and logistic regression with the statistical significant at p-value <0.05. **Results:** One thousand and forty one values of Ce from 48 patients were observed. The Ce at loss of eyelash reflex, before intubation, positioning, skin incision and the average during anesthetic

maintenance were 5.29±0.71, 4.95±0.64, 3.79±1.06, 3.05±0.56 and 3.10±0.90 µg/ml consequently. The systolic blood pressures were ranged in 98.63±18.10 to 136.31±15.34 mmHg while the heart rates were 64.19±10.85 to 75.58±14.69 beats/min. Time to eye opening, extubation and verbal response were 9-12 min after setting Cet at 0 µg/ml. The negative correlation between Ce and BIS was demonstrated (R = -0.45, p-value < 0.001). Moreover, during anesthetic maintenance, the BIS value was decreased 6.14 (-6.99 to -5.28; p-value < 0.001) for every 1 µg/ml increased in Ce value. **Conclusion:** The propofol effect-site concentration during neurosurgery should be figured appropriately between 3-5 µg/ml in order to maintain adequate depth of anesthesia and disturb less cardiovascular system.

**Keywords:** target controlled infusion, total intravenous anesthesia, depth of anesthesia

---

Corresponding author: Phuping Akavipat  
E-mail: ppakvp@hotmail.com

Thai J Anesthesiol. 2017;43(2):85-96.

# ความเข้มข้นที่เหมาะสมของยาโพรโพออลที่ตำแหน่งยาออกฤทธิ์ อ้างอิงตามชไนเดอร์โมเดลในการผ่าตัดทางระบบประสาท โดย ประเมินจากไบสเปกตรัลอินเดกซ์

ภูพิงค์ เอกะวิภาต\*, เนตร หังสวณิช\*\*, สิริธัญญา นรัจฉรียงกูร\*\*\*

\*กลุ่มงานวิสัญญีวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

\*\*แผนกวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลเปาโลสมุทราการ สมุทรปราการ 10270 ประเทศไทย

\*\*\*กลุ่มงานการพยาบาลวิสัญญี สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อหาค่า effect-site concentration (Ce) ที่เหมาะสมสำหรับยา propofol ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาท **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า โดยการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาทภายใต้การให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกายในสถาบันประสาทวิทยา นำสลบด้วย propofol แบบ target controlled infusion (TCI) โดยตั้งค่า effect-site target concentration (Cet) ที่ 4 µg/ml และปรับเพิ่ม-ลดประมาณ 0.2 µg/ml ทุก 30 วินาที เพื่อควบคุมให้ bispectral index (BIS) อยู่ในช่วง 40-60 ระหว่างการผ่าตัด บันทึกค่า Ce, BIS ความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจที่ระยะเวลาต่างๆ ตั้งแต่ระยะนำสลบจนถึงระยะฟื้นจากการระงับความรู้สึก นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธีพรรณนาและวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรด้วย Pearson's correlation และ linear regression โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติถ้าค่า p-value < 0.05 **ผลการศึกษา:** จากผู้ป่วยทั้งหมด 48 ราย ให้ข้อมูลค่า Ce ทั้งหมด 1,041 ค่า ค่า Ce ที่ทำให้เกิด loss of eyelash reflex ค่าที่บันทึกได้ก่อนการใส่ท่อหายใจ ขณะจัดท่า ขณะที่ลงมีดผ่าตัด และค่าเฉลี่ยในช่วงการ maintenance มีค่า 5.29±0.71, 4.95±0.64,

3.79±1.06, 3.05±0.56 และ 3.10±0.90 µg/ml ตามลำดับ ค่าความดันซิสโตลิก อยู่ในช่วง 98.63±18.10 ถึง 136.31±15.34 มม.ปรอท และอัตราการเต้นของหัวใจ อยู่ในช่วง 64.19±10.85 ถึง 75.58±14.69 ครั้ง/นาที ผู้ป่วยสามารถลืมตา ถอดท่อหายใจ และสามารถพูดตอบสนองต่อคำถามได้ เมื่อเวลาผ่านไป 9-12 นาที หลังจากตั้งค่า Cet เป็น 0 µg/ml ทั้งนี้พบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างค่า Ce และ BIS (R=-0.45, p-value < 0.001) เมื่อวิเคราะห์เพื่อหาค่าความสัมพันธ์ระหว่างค่า BIS และค่า Ce ในช่วง maintenance ของการให้ยาระงับความรู้สึก พบว่าทุก 1 µg/ml ที่เพิ่มขึ้นของค่า Ce จะทำให้ค่า BIS ลดลง 6.14 (-6.99 to -5.28; p-value < 0.001) **สรุป:** ค่า effect-site concentration ของยา propofol ในการผ่าตัดทางระบบประสาท ควรกำหนดให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสม โดยมีค่าประมาณ 3-5 µg/ml เพื่อที่จะให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวระหว่างการผ่าตัดและมีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตน้อยที่สุด

**คำสำคัญ:** Target controlled infusion, การให้ยาระงับความรู้สึกทางหลอดเลือด, ความลึกของการให้ยาระงับความรู้สึก

## บทนำ

การใช้ target controlled infusion (TCI) เพื่อควบคุมปริมาณยา propofol มีความแพร่หลายมากขึ้นเนื่องจากมีข้อดีในแง่ของความสามารถในการควบคุมปริมาณยาได้แม่นยำ สามารถทำให้ผู้ป่วยหลับและตื่นได้อย่างรวดเร็ว มีความปลอดภัย มีความสะดวกต่อผู้ให้ยาระงับความรู้สึกและไม่ทำให้เกิดปัญหาในด้านสิ่งแวดล้อม<sup>1</sup> ในการทำงานของเครื่อง TCI จะต้องมี การตั้ง effect-site target concentration (Cet) เพื่อควบคุมความเข้มข้นของยาที่ไปสู่สมอง ตามแบบจำลองของ Schnider ที่ต้องกำหนด อายุ เพศ ส่วนสูง และน้ำหนัก แล้วนำไปคำนวณตามสมการ<sup>2-4</sup> แต่เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยในแถบเอเชีย มีลักษณะโครงสร้างทางกายภาพ เช่น ปริมาณมวลกล้ามเนื้อ ไชมัน ปริมาณน้ำในร่างกายแตกต่างกันจากต้นแบบที่ใช้ในการกำหนดสมการ<sup>5</sup> อาจทำให้ค่า Cet ที่แนะนำจากคำนวณเปลี่ยนแปลงไป

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งการผ่าตัดสมอง ระดับความต้องการยาระงับความรู้สึกจะมีความแตกต่างกัน เนื่องจากการตอบสนองต่อความปวดน้อยกว่า<sup>6,7</sup> เมื่อเทียบกับการผ่าตัดร่างกายในส่วนอื่น<sup>8</sup> รวมทั้งยังมีวิธีการให้ยาระงับความรู้สึกที่ความแตกต่างกันไป ทั้งช่วงก่อนและระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึก บางแห่งอาจมีการให้ยา pre medication ให้ยาระงับปวด และมีการใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อร่วมด้วย ซึ่งผลของยาต่างๆ เหล่านี้จะทำให้ค่า effect-site concentration (Ce) แตกต่างกับการคำนวณต้นแบบ ทำให้ค่า Cet ที่กำหนดเป็นมาตรฐานมีความแตกต่างกัน<sup>9,10</sup>

ในส่วนของ การเฝ้าระวัง เป็นที่ยอมรับกันว่า bispectral index เป็นเครื่องมือในการวัดระดับความลึกของการให้ยาระงับความรู้สึกที่เหมาะสม<sup>11,12</sup> เคยมีผู้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของค่า Ce กับค่า bispectral

index พบว่ามีความสัมพันธ์กันทั้งในระดับเภสัชจลนศาสตร์และทางคลินิก<sup>13,14</sup>

ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษานี้ขึ้นเพื่อหาค่า Ce ที่เหมาะสมสำหรับยา propofol ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาท ภายใต้การให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย ตั้งแต่ระยะที่นำสลบ ใส่อุณหภูมิ และการคงระดับความลึกของการให้ยาระงับความรู้สึก รวมถึงการตอบสนองของระบบไหลเวียนเลือด ในขณะที่มีการเฝ้าระวังด้วย bispectral index เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกต่อไป

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบ prospective descriptive โดยผ่านการพิจารณาจริยธรรมและข้อกำหนดการทำ การวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการวิจัย สถาบันประสาทวิทยา เมื่อวันที่ 15 มกราคม พ.ศ. 2553 เลขที่ 53025/53 จากนั้นจึงทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยที่มารับการให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกายเพื่อทำการผ่าตัดทางระบบประสาท จากช่องที่ปิดผนึกไว้ก่อนการคัดเลือก (random allocation) ตามตารางการผ่าตัดทางประสาทศัลยศาสตร์ที่สถาบันประสาทวิทยา ก่อนวันผ่าตัดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง โดยกำหนดให้ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 15-65 ปี สภาพร่างกายตาม American Society of Anesthesia (ASA) 1-2 มารับการผ่าตัดทางระบบประสาทสมองและไขสันหลัง และคาดว่าสามารถอดทนต่อหายใจผู้ป่วยได้ทันทีในห้องผ่าตัด หลังจากเสร็จสิ้นการให้ยาระงับความรู้สึก ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์-กรกฎาคม พ.ศ. 2553 จำนวน 48 คน และกำหนดให้มีเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่แพ้ยา propofol, cisatracurium หรือ fentanyl มีภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง มีความเสี่ยงด้านโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีภาวะอ้วน (body mass index >30)

คำนวณขนาดตัวอย่างจากการคำนวณเพื่อประมาณค่าเฉลี่ยในประชากรจากโปรแกรม sample size 2.0 copyright 1996-1998 (World Health Organization) โดยอ้างอิงถึงการศึกษาของ Nunes CS และคณะ ที่ทำการศึกษาค่า Ce ของ propofol ที่ทำให้ผู้ป่วยหลับ พบว่ามีค่า  $4.9 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ <sup>15</sup> โดยกำหนดค่า confidence interval ที่ 95% ค่า absolute precision จากการทำ pilot study =  $0.3 \mu\text{g/ml}$  ได้จำนวนขนาดกลุ่มตัวอย่าง 43 คน เมื่อคำนวณ 10% dropout rate จะได้ขนาดตัวอย่างทั้งสิ้น 48 คน

จากนั้นจึงอธิบายวิธีการศึกษาเพื่อให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมในการทำการรักษา และเก็บข้อมูล โดยเมื่อหอผู้ป่วยส่งเวชระเบียนผู้ป่วยเพื่อเตรียมผ่าตัดมาที่กลุ่มงานวิสัญญีวิทยาจะมีการประเมินโดยวิสัญญีแพทย์ ส่วนวิสัญญีพยาบาลจะไปพบผู้ป่วยที่หอผู้ป่วยเพื่อทำความเข้าใจและให้ข้อมูลการวิจัยแก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา pre-medication ตามสภาพและโรคของผู้ป่วย ให้ยา midazolam 7.5 mg รับประทานก่อนการผ่าตัดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยมาถึงห้องผ่าตัด จะได้รับการเฝ้าระวังด้วยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การวัดความดันเลือด ปริมาณออกซิเจนในเลือดที่ปลายนิ้ว nerve stimulator และการวัดระดับความรู้สึกของการให้ยาระงับความรู้สึก (bispectral index: BIS) ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเป็น 0.9% sodium chloride สำหรับ maintenance และ deficit ให้การ pre oxygenate ด้วย 100% oxygen จดบันทึกอัตราการเต้นของหัวใจ (HR) ความดันเลือดซิสโตลิก (SBP) ความดันเลือดไดแอสโตลิก (DBP) และค่า BIS ไว้เป็นมาตรฐาน (เวลา T0) ให้ยา fentanyl 1-2  $\mu\text{g/kg}$  ทางหลอดเลือดดำ ตามด้วยยา propofol แบบ TCI โดยตั้งค่า Cet ที่ 4  $\mu\text{g/ml}$  และปรับเพิ่ม-ลดประมาณ 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ทุก 30 วินาที เพื่อพยายามให้ค่า BIS อยู่ในช่วง

40-60 และผู้ป่วยไม่มี eyelash reflex (เวลา T1e) จึงจดบันทึกค่า Ce ของ propofol เวลา ค่า BIS, SBP, DBP และ HR

ให้ยา cisatracurium 0.15  $\text{mg/kg}$  ทางหลอดเลือดดำ เป็นยาหย่อนกล้ามเนื้อ เมื่อค่า train of four (TOF) เท่ากับ 0 จึงบันทึกค่า Ce เวลา ค่า BIS, SBP, DBP และ HR ก่อนใส่ท่อช่วยหายใจ (เวลา Tb) หลังจากจัดทำเพื่อการผ่าตัด (เวลา Tp) และขณะลงมีดผ่าตัด (เวลา Ts)

ระหว่างการผ่าตัดให้ออกซิเจน 50% ในอากาศและยา propofol โดยควบคุมด้วย TCI ปรับ Cet 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ทุกๆ 30 วินาที เพื่อพยายามรักษาระดับค่า BIS ที่ 40-60 ตลอดการผ่าตัด ให้ fentanyl 0.5-1  $\mu\text{g/kg}$  ทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งคราว เพื่อควบคุมให้ HR และ MBP อยู่ในช่วง  $\pm 20\%$  จากก่อนเริ่มให้ยาระงับความรู้สึก ให้ cisatracurium หยดทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.06-0.18  $\text{mg/kg/hr}$  โดยปรับยาตาม nerve stimulator โดยให้ค่า train of four (TOF) = 0 บันทึกค่า Ce เวลา ค่า BIS, SBP, DBP และ HR ทุก 15 นาทีระหว่างการผ่าตัด (เวลา T1, T2, T3, ...)

เมื่อสิ้นสุดการผ่าตัดจึงลด Cet ลงไปที่ 0  $\mu\text{g/ml}$  และแก้ฤทธิ์ยาหย่อนกล้ามเนื้อเมื่อ TOF > 80 % ด้วย neostigmine 0.05 – 0.08  $\text{mg/kg}$  และ atropine 0.02 – 0.04  $\text{mg/kg}$  ทางหลอดเลือดดำ บันทึกเวลาตั้งแต่เริ่มลด Cet เหลือ 0  $\mu\text{g/ml}$  จนถึงเวลาที่ผู้ป่วยเรียก ลืมตาด้วยการเรียกด้วยเสียงปกติ (Ta) เวลาที่ถอดท่อหายใจเมื่อผู้ป่วยหายใจเองได้ (Te) มี reflex ในการกลืน สามารถไอได้แรงพอ และเวลาเมื่อผู้ป่วยบอกชื่อตนเองได้หลังจากถอดท่อหายใจ (Tpn) จากนั้นจึงบันทึกปริมาณยาต่างๆที่ใช้และเวลาทั้งหมดในการให้ยาระงับความรู้สึก (TAT) โดยกำหนดค่านิยามของช่วงเวลาต่างๆ ตามตารางที่ 1

**Table 1. Time course definition**

Time at start (T0)	Point of time after monitoring was done in the operating theatre.
Time at loss of eyelash reflex (Tle)	Point of time at the patient losses of eyelash reflex.
Time before intubation (Tb)	Point of time before applying laryngoscope.
Time during positioning (Tp)	Point of time for surgical positioning was being done.
Time at incision (Ts)	Point of time at incision.
Time at each interval during maintenance (T1, 2, 3, ...)	Point of time at each 15 minutes interval after incision
Time at awakening (Ta)	Point of time at the patient open eyes with normal voice tone
Time at extubation (Te)	Point of time at extubation
Time at pronounce name (Tpn)	Point of time at the patient answer the name question
Time to loss eyelash reflex (TTLE)	Time from start propofol infusion to loss of eyelash reflex
Time to awake (TTA)	Time from setting Cet* at 0 µg/ml to open eyes with normal voice tone
Time to extubation (TTE)	Time from setting Cet* at 0 µg/ml to extubation
Time to pronounce name (TTPN)	Time from setting Cet* at 0 µg/ml to answer the name question
Total anesthetic time (TAT)	Time from start propofol infusion to extubation

\*Cet: effect-site target concentration from propofol target controlled infusion

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม Stata software version 13.1 (Texas, USA, 2013) ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงผลในรูปจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรด้วย Pearson's correlation และ linear regression แสดงผลด้วยค่า R และ mean difference (95% confident interval: CI) โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติถ้าค่า p-value <0.05

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 48 คน อายุเฉลี่ย 46.29±11.65 ปี เป็นเพศชาย 25 คน (ร้อยละ 52.08) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น intracranial tumor 21 คน (ร้อยละ 43.75) intracranial vascular lesion 1 คน (ร้อยละ 2.08) cervical spondylosis 10 คน (ร้อยละ 20.83) thoracic spondylosis 1 คน (ร้อยละ 2.08) และ lumbosacral spondylosis 15 คน (ร้อยละ 31.25) ได้รับการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ

(craniotomy) 22 คน (ร้อยละ 45.8) ผ่าตัดกระดูกสันหลัง (laminectomy) 26 คน (ร้อยละ 54.2) ผู้ป่วยได้รับการถอดท่อช่วยหายใจหลังจากเสร็จสิ้นการผ่าตัดทุกราย ในแง่ของการได้รับยา premedication พบว่าผู้ป่วยจะได้รับยาระงับปวดอย่างน้อย 1 ชนิด ในกลุ่ม cyclooxygenase II inhibitor, non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ paracetamol รับประทานก่อนได้รับยาระงับความรู้สึก นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วย 11 คน (ร้อยละ 22.9) ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงและได้รับยาลดความดันเลือดก่อนได้รับยาระงับความรู้สึกอีกด้วย

ในแง่ของปริมาณยาที่ใช้เฉลี่ย เมื่อคำนวณตามน้ำหนักและระยะเวลาการให้ยาระงับความรู้สึกแล้ว พบว่ามีการใช้ fentanyl และ cisatracurium จำนวน 0.93±0.26 µg/kg/hr และ 0.10±0.03 mg/kg/hr ตามลำดับ ข้อมูลด้านประชากร ประเภทและจำนวนยาระงับความรู้สึกที่ใช้ แสดงดังตารางที่ 2

**Table 2. Demographics and amount of anesthetic agent usage**

Variables	Total Number (%)	Mean±standard deviation (min-max)
Height (cm)	48 (100)	163.42±7.42 (146-178)
Weight (kg)	48 (100)	61.38±8.63 (45-80)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	48 (100)	22.97±2.79 (16.51-29.38)
Fentanyl (µg)	48 (100)	232.29±102.10 (75-550)
Cis-atracurium (mg)	48 (100)	24.48±11.46 (11-70.5)
Propofol (mg)	48 (100)	1772.63±1035.67 (552-6180)

ช่วงเวลาต่างๆ ของผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาท ที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา propofol แบบ TCI และระยะเวลาที่ใช้ในการให้ยาระงับความรู้สึก แสดงดังตารางที่ 3 โดยระยะเวลาหลังเสร็จการผ่าตัด (ขณะที่ตั้งค่า Cet = 0) จนถึงผู้ป่วยตื่น ลืมตา (TTA)

ถอดท่อช่วยหายใจ (TTE) และระยะเวลาที่ใช้ในการให้ยาระงับความรู้สึก ในผู้ป่วยผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ มีค่า 10.41±5.26, 12.62±4.95, 276.64±134.92 นาที และในผู้ป่วยผ่าตัดกระดูกสันหลัง มีค่า 7.85±5.51, 10.39±4.99, 222.21±72.76 นาที ตามลำดับ

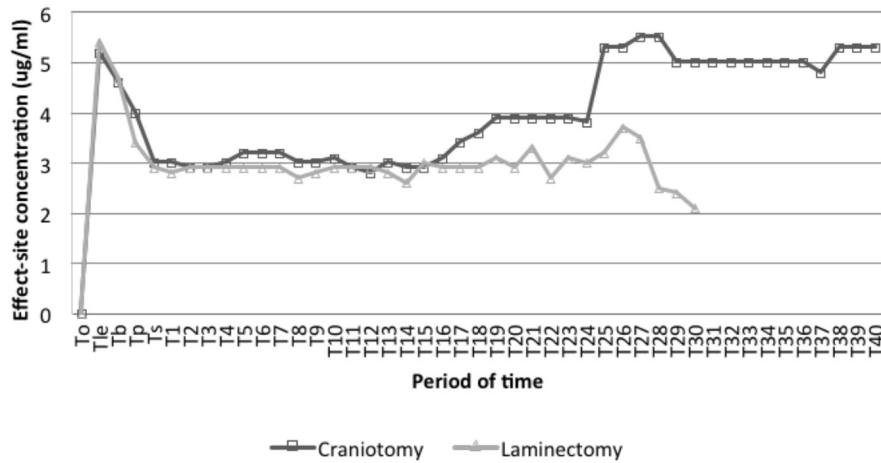
**Table 3. Duration of time course**

Variables	Mean±standard deviation (min-max)
Time to loss eyelash reflex: TTLE (min)	1.32±0.55 (0.63-3.28)
Time to awake: TTA (min)	9.13±5.45 (1-23.23)
Time to extubation: TTE (min)	11.51±5.10 (3-23.83)
Time to pronounce name: TTPN (min)	12.17±5.21 (3.83-24.23)
Total anesthetic time: TAT (min)	259.13±118.71 (102-660)

ค่า Ce ที่ทำให้เกิด loss of eyelash reflex ค่าที่บันทึกได้ก่อนการใส่ท่อหายใจ ขณะจัดท่า ขณะที่ยาลงมีดผ่าตัด และค่าเฉลี่ยในช่วงการ maintenance มีค่า 5.29±0.71, 4.95±0.64, 3.79±1.06, 3.05±0.56 และ 3.10±0.90 µg/ml โดยค่า Ce เฉลี่ยที่ระยะเวลาต่างกัน จำแนกตามชนิดของการผ่าตัด แสดงดังรูปที่ 1 ทั้งนี้ค่า Ce ที่ทำให้เกิด loss of eyelash reflex ค่าที่ได้ขณะจัดท่า

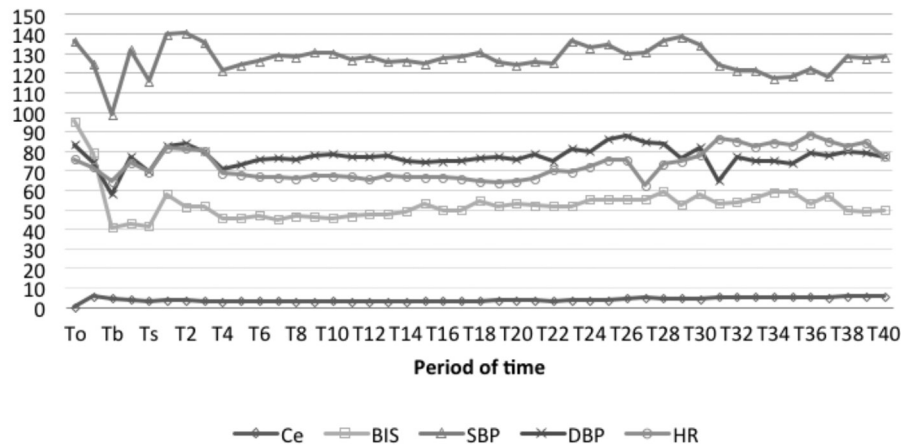
และค่าเฉลี่ยในช่วงการ maintenance ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ มีค่า 5.22±0.69, 4.02±0.99 และ 3.24±0.86 µg/ml ส่วนผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดกระดูกสันหลัง มีค่า 5.42±0.67, 3.48±1.13 และ 2.98±0.85 µg/ml ตามลำดับ นอกจากนี้ค่า Ce, BIS, HR, SBP และ DBP ในแต่ละช่วงเวลาของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงดังรูปที่ 2

**Figure 1. Effect-site concentrations of propofol following each time course: a comparison between craniotomy and laminectomy patient groups**



T0: Time at start, T1e: Time at loss of eyelash reflex; T1b: Time before intubation; T1p: Time at positioning; T1s: Time at incision; T1,2,3,...: Time at each interval during maintenance

**Figure 2. Effect-site concentration of propofol, bispectral index value and hemodynamics following each time course**



Ce: Effect-site concentration (ug/ml); BIS: bispectral index value; SBP: systolic blood pressure (mmHg); DBP: diastolic blood pressure (mmHg); HR: heart rate (beats/min)

ในส่วนองค่า Ce การตอบสนองต่อระบบไหลเวียนเลือด และค่า BIS พบว่ามีความสัมพันธ์กันดังแสดงในตารางที่ 4 และเมื่อวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่า BIS และค่า Ce ในช่วง

maintenance ของการให้ยาระงับความรู้สึก ด้วย linear regression model พบว่า ทุก 1 ug/ml ที่เพิ่มขึ้นองค่า Ce จะทำให้ค่า BIS ลดลง 6.14 (-6.99 to -5.28; p-value< 0.001)

**Table 4. Pearson's correlation between effect-site concentration of propofol, bispectral index value and hemodynamics following each time course**

Variables	Number (%)	Mean±SD	Min-max	R	p-value
<b>Ce (µg/ml) at time at start (T0)</b>		n/a	n/a	n/a	n/a
- BIS	48 (100)	95.19±3.24	85-98	n/a	n/a
- SBP (mmHg)	48 (100)	136.31±15.34	108-173	n/a	n/a
- DBP (mmHg)	48 (100)	83.17±10.91	56-102	n/a	n/a
- Heart rate (beats/min)	48 (100)	75.58±14.69	51-115	n/a	n/a
<b>Ce (µg/ml) at time at loss of eyelash reflex (Tle)</b>	48 (100)	5.29±0.71	3.45-6.56		
- BIS	48 (100)	79.44±12.80	45-97	-0.003	0.98
- SBP (mmHg)	48 (100)	124.33±15.96	93-176	-0.25	0.08
- DBP (mmHg)	48 (100)	74.19±11.08	49-98	0	0.99
- Heart rate (beats/min)	48 (100)	71.40±12.40	51-100	-0.14	0.33
<b>Ce (µg/ml) at time before intubation (Tb)</b>	25 (52.0)	4.95±0.64	3.53-6		
- BIS	25 (52.0)	46.88±5.73	40-60	0.40	0.04*
- SBP (mmHg)	48 (100)	98.63±18.10	60-150	0.18	0.22
- DBP (mmHg)	48 (100)	57.69±11.03	59-96	0.22	0.13
- Heart rate (beats/min)	48 (100)	64.19±10.85	42-92	0.21	0.14
<b>Ce (µg/ml) at time during positioning (Tp)</b>	29 (60.4)	3.79±1.06	2.12-5.99		
- BIS	29 (60.4)	46.38±4.84	40-60	0.15	0.29
- SBP (mmHg)	48 (100)	131.71±24.21	93-179	0.24	0.09
- DBP (mmHg)	48 (100)	77.50±15.82	42-118	0.14	0.32
- Heart rate (beats/min)	48 (100)	73.77±13.24	49-106	0.18	0.20
<b>Ce (µg/ml) at time at incision (Ts)</b>	34 (70.8)	3.05±0.56	2-5		
- BIS	34 (70.8)	44.50±5.41	40-60	0.14	0.32
- SBP (mmHg)	48 (100)	115.54±14.01	92-143	-0.19	0.20
- DBP (mmHg)	48 (100)	69.44±12.34	44-94	-0.02	0.91
- Heart rate (beats/min)	48 (100)	69.27±13.07	50-100	0.21	0.15
<b>Ce (µg/ml) at each interval during maintenance (T1, 2, 3, ...)</b>	543 (67.8)	3.10±0.90	1.06-6		
- BIS	543 (67.8)	47.91±5.86	40-60	-0.45	<0.001*
- SBP (mmHg)	789 (98.5)	129.02±17.83	110-205	0.16	<0.001*
- DBP (mmHg)	776 (96.9)	77.38±12.81	35-136	-0.04	0.91
- Heart rate (beats/min)	801 (100)	69.60±15.12	32-128	0.09	0.02

Ce: Effect-site concentration; BIS: bispectral index value; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate

\*Statistical significant at p-value<0.05



## วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่าค่า Ce สำหรับการนำสลบผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาทด้วยยา propofol มีค่า  $5.29 \pm 0.71$   $\mu\text{g/ml}$  ใช้เวลาในการนำสลบ  $1.32 \pm 0.55$  นาที และควรควบคุมค่า Ce ระหว่างการผ่าตัดให้มีค่าประมาณ  $3.10 \pm 0.90$   $\mu\text{g/ml}$  เพื่อให้ได้ค่า BIS อยู่ในช่วง 40-60 ตลอดระยะเวลาในการผ่าตัดใกล้เคียงกับการศึกษาของ Nunes CS และคณะ ที่ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทางระบบประสาท 31 คน พบว่า Ce ของ propofol ที่ทำให้ผู้ป่วยหลับ ไร้ต่อหายใจ และลงมีดผ่าตัด เท่ากับ  $4.9 \pm 1.0$ ,  $5.0 \pm 1.0$  และ  $2.6 \pm 0.9$   $\mu\text{g/ml}$  ตามลำดับ<sup>15</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงค่า Ce ที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะและผ่าตัดกระดูกสันหลัง โดยใช้ยา propofol ร่วมกับ fentanyl พบว่ามีค่าประมาณ  $2.6 \pm 1.0$  และ  $3.7 \pm 1.2$   $\mu\text{g/ml}$  อีกด้วย<sup>16</sup>

เมื่อพิจารณาค่า Ce ระหว่างช่วงเวลาที่มีการจัดการลงมีดผ่าตัด และการ maintenance พบว่ามีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากปริมาณความเข้มข้นของยา propofol ในเลือดยังสามารถคงระดับอยู่ได้ โดยไม่มีผลจากการจัดการของผู้ป่วย<sup>17</sup> เป็นที่น่าสังเกตว่าค่า Ce มีแนวโน้มสูงขึ้นในช่วงท้ายของการผ่าตัดเปิดกะโหลกศีรษะ เนื่องจากเป็นช่วงที่เสร็จการทำหัตถการบริเวณเนื้อสมอง มีการดึงรั้งบริเวณเนื้อเยื่อ dura แทน ซึ่งบริเวณนี้มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดความปวดมากกว่า<sup>18</sup> จึงทำให้ค่า Ce เพิ่มขึ้นด้วย

การวัดระดับความลึกของการให้ยาระงับความรู้สึกด้วย bispectral index ได้รับการยอมรับว่าเหมาะสม และมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญกับค่า Ce ของยา propofol โดยค่า BIS จะมีค่าระหว่าง 47-51 เมื่อค่า Ce ของยา propofol อยู่ในช่วง 2.7-4.3  $\mu\text{g/ml}$  แสดงผลด้วยค่า  $R = -0.5819$  ในการศึกษา<sup>19</sup>

ได้คำนวณค่า Ce ที่เปลี่ยนแปลง ในการทำนายค่า BIS เพื่อความสะดวกในการนำไปใช้ แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงขนาดความสัมพันธ์ ลักษณะของประชากร และยาที่ใช้ร่วมกันในการให้ยาระงับความรู้สึกด้วย

ความสัมพันธ์ของค่า Ce ที่ได้ในช่วงระยะเวลาต่างๆ กับการตอบสนองทางระบบไหลเวียนเลือดจากการศึกษานี้ ยังไม่ชัดเจน ต่างกับการศึกษาอื่นในอดีต ที่ระบุว่าค่า Ce มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันเลือดลดลง ทั้งในผู้ป่วยและอาสาสมัครที่มารับยาระงับความรู้สึก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความจำเพาะของชนิดการผ่าตัด จำนวนผู้ป่วย และช่วงเวลาที่กำหนดในวิธีการวิจัยที่จะปรับยามีช่วงสั้นกว่างานวิจัยอื่นที่มีการปรับยาทุก 5 นาที จึงทำให้ค่าสัญญาณชีพไม่คงที่<sup>20-21</sup>

ในแง่ของระยะเวลาการฟื้นตัวจากการสลบด้วยยา propofol ได้จำแนกระยะเวลาออกเป็น เวลาที่ผู้ป่วยลืมตาฟื้นจากการให้ยาระงับความรู้สึกเวลาถอดท่อช่วยหายใจ และระยะเวลาที่สามารถพูดตอบสนองต่อคำถามได้ พบว่ามีช่วงเวลาประมาณ 9-12 นาที คล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่ามีค่าประมาณ 9-14 นาที<sup>22-23</sup> ซึ่งระยะเวลาที่เปลี่ยนแปลงอยู่ในช่วงนี้สามารถอธิบายได้ด้วย อายุ cardiac output และ lean body mass ของกลุ่มตัวอย่าง<sup>24</sup>

มีข้อจำกัดของการศึกษานี้หลายประการ เช่น การมุ่งเน้นศึกษาเฉพาะค่า Ce จาก Schnider model ซึ่งเป็นโมเดลที่วิญญูแพทย์ในประเทศไทย มีความคุ้นเคย และใช้ในชีวิตประจำวัน แต่ในความเป็นจริงยังมี pharmacokinetic model อีกหลายชนิด เช่น Marsh model, Kataria model, PGIMER model<sup>25-26</sup> เป็นต้น ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรพิจารณาเลือก model ที่หลากหลายมากขึ้น เพื่อให้เหมาะสมกับการนำไปใช้จริง นอกจากนี้ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม โดยกำหนดวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาค่า Ce ที่ทำให้

ผู้ป่วยฟื้นจากการให้ยาระงับความรู้สึก ร่วมกับการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางระบบประสาท เป็นอย่างน้อย 2 กลุ่ม คือกลุ่มผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดกะโหลกศีรษะและผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดกระดูกสันหลัง ซึ่งจะทำให้ได้รายละเอียดมากขึ้น ในแง่ของค่า Ce ที่จะนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิก นอกจากนี้ ระยะเวลา time-delay จากการอ่านผลของเครื่องมือแต่ละชนิด ยังมีผลต่อการควบคุมให้ค่า BIS อยู่ระหว่างช่วงที่กำหนดได้ยาก การพิจารณาค่า BIS ร่วมกับ real time encephalography น่าจะให้ผลที่ถูกต้องแม่นยำมากกว่า<sup>27</sup>

โดยสรุป ค่า effect-site concentration ของยา propofol ในการผ่าตัดทางระบบประสาท ควรกำหนดให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสม โดยมีค่าประมาณ 3-5 µg/ml เพื่อที่จะให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวระหว่างการผ่าตัดและมีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตน้อยที่สุด

## เอกสารอ้างอิง

1. Bienert A, Wiczling P, Grzeskowiak E, Cywinski JB, Kusza K. Potential pitfalls of propofol target controlled infusion delivery related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol Rep.* 2012;64(4):782-95.
2. Yang XY, Zhou ZB, Yang L, Zhou X, Niu LJ, Feng X. Hemodynamic responses during induction: comparison of Marsh and Schnider pharmacokinetic models. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(1):32-40.
3. Viterbo JF, Lourenco AP, Leite-Moreira AF, Pinho P, Barros F. Prospective randomised comparison of Marsh and Schnider pharmacokinetic models for propofol during induction of anaesthesia in elective cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(10):477-83.
4. Sepulveda PO, Mora X. Reevaluation of the time course of the effect of propofol described with the Schnider pharmacokinetic model. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(10):542-8.
5. Liu A, Byrne NM, Kagawa M, Ma G, Poh BK, Ismail MN, et al. Ethnic differences in the relationship between body mass index and percentage body fat among Asian children from different backgrounds. *Br J Nutr.* 2011; 106(9):1390-7.
6. Hu L, Cai MM, Xiao P, Luo F, Iannetti GD. Human brain responses to concomitant stimulation of Delta and C nociceptors. *J Neurosci.* 2014; 34(34):11439-51.
7. Kakigi R, Mochizuki H. Mechanisms of intracerebral pain and itch perception in humans. *Brain Nerve.* 2011;63(9):987-94.
8. Debailleul AM, Fichten A, Krivosic-Horber R. Target-controlled infusion with propofol for neuro-anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23(4):375-82.
9. Thomson AJ, Morrison G, Thomson E, Beattie C, Nimmo AF, Glen JB. Induction of general anaesthesia by effect-site target-controlled infusion of propofol: influence of pharmacokinetic model and ke0 value. *Anaesthesia.* 2014; 69(5):429-35.
10. Glen JB, White M. A comparison of the predictive performance of three pharmacokinetic models for propofol using measured values obtained during target-controlled infusion. *Anaesthesia.* 2014;69(6):550-7.

11. Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D, Avidan MS. Monitoring the brain: processed electroencephalogram and peri-operative outcomes. *Anaesthesia*. 2014;69(8):899-910.
12. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6:CD003843.
13. Choi BM, Bang JY, Jung KW, Lee JH, Bae HY, Noh GJ. The comparison of predictive performance in bispectral index prediction during target effect-site controlled infusion of propofol using different blood effect-site equilibration rate constants in the same pharmacokinetic model. *Korean J Anesthesiol*. 2013;65(4):299-305.
14. Yeganeh N, Roshani B, Almasi A, Jamshidi N. Correlation between bispectral index and predicted effect-site concentration of propofol in different levels of target-controlled, propofol induced sedation in healthy volunteers. *Arch Iran Med*. 2010;13(2):126-34.
15. Nunes CS, Ferreira DA, Antunes L, Lobo F, Santos IA, Amorim P. Individual effect-site concentrations of propofol at return of consciousness are related to the concentrations at loss of consciousness and age in neurosurgical patients. *J Clin Anesth*. 2009;21(1):3-8.
16. Bansal S, Ramesh VJ, Umamaheswara Rao GS. Fentanyl co-administration decreases the induction dose requirement of propofol in patients with supratentorial tumors and not in patients with spinal lesions. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(4):345-9.
17. Leslie K, Wu CY, Bjorksten AR, Williams DL, Ludbrook G, Williamson E. Cardiac output and propofol concentrations in prone surgical patients. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(5):868-74.
18. Torta DM, Churyukanov MV, Plaghki L, Mouraux A. The effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on A $\delta$ -, C- and A $\beta$ -fibre brain responses in humans. *Eur J Neurosci*. 2015;42(9):2702-15.
19. Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, Servin F, De-Smet T, Piat V, et al. The relationship between bispectral index and propofol during target-controlled infusion anesthesia: a comparative study between children and young adults. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1109-16.
20. Witkowska M, Karwacki Z, Rzaska M, Niewiadomski S, Sloniewski P. Comparison of target controlled infusion and total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl for lumbar microdiscectomy. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2012;44(3):138-44.
21. Jack ES, Shaw M, Harten JM, Anderson K, Kinsella J. Cardiovascular changes after achieving constant effect site concentration of propofol. *Anaesthesia*. 2008;63(2):116-20.
22. Choi ES, Shin JY, Oh AY, Park HP, Hwang JW, Lim YJ, et al. Sevoflurane versus propofol for interventional neuroradiology: a comparison of the maintenance and recovery profiles at comparable depths of anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(4):290-4.
23. Djian MC, Blanchet B, Pesce F, Sermet A, Disdet

- M, Vazquez V, et al. Comparison of the time to extubation after use of remifentanyl or sufentanyl in combination with propofol as anesthesia in adults undergoing nonemergency intracranial surgery: a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Ther.* 2006;28(4):560-8.
24. Adachi YU, Satomoto M, Higuchi H, Watanabe K. The determinants of propofol induction time in anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65(2):121-6.
25. Mathew PJ, Sailam S, Sivasailam R, Thingnum S, Puri GD. Performance of target-controlled infusion of propofol using two different pharmacokinetic models in open heart surgery - a randomised controlled study. *Perfusion.* 2015;31(1):45-53.
26. Fuentes R, Cortinez I, Ibacache M, Concha M, Munoz H. Propofol concentration to induce general anesthesia in children aged 3-11 years with the Kataria effect-site model. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(6):554-9.
27. Kim J, Hyub H, Yoon SZ, Choi HJ, Kim KM, Park SH. Analysis of EEG to quantify depth of anesthesia using Hidden Markov Model. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:4575-8.