BIS 감시하 Sevoflurane 마취 시 Remifentanil이 혈역학 변화와 회복에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 마취통증의학교실

황성미 · 엄태범 · 이재준 · 홍성준 · 임소영

The Effect of Remifentanil on the Hemodynamics and Recovery in BIS-guided Sevoflurane Anesthesia

Sung Mi Hwang, M.D., Tae Bum Um, M.D., Jae Jun Lee, M.D., Sung Jun Hong, M.D., and So Young Lim, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea

Background: Both remifentanil and sevoflurane are known for their rapid recovery characteristics, and the bispectral index (BIS) has been used as an indicator of the sedative state during anesthesia. Therefore, it is expected that if they are used together, the anesthetic-sparing effect of remifentanil and titration of the sevoflurane concentration using the BIS monitor will contribute to a faster recovery. This study examined the effect of a remifentanil infusion on the hemodynamics, the decrease in the sevoflurane concentration, and the recovery from BIS-guided sevoflurane anesthesia.

Methods: Thirty patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery were assigned to receive a remifentanil (0.1 µg/kg/min) (Group I) or saline infusion (Group II) with sevoflurane. The sevoflurane concentration was adjusted to maintain a BIS value between 40 and 60. The mean arterial pressure, heart rate, BIS, and end-tidal sevoflurane concentration were recorded during anesthesia. The eye opening time and the incidence of postoperative nausea, vomiting and shivering were checked.

Results: During anesthesia, the hemodynamics were more stable in Group I than in Group II with the reduced use of cardiovascular drugs. The BIS value was lower and the end tidal sevoflurane concentration was higher in group II than in group I. Group I had a shorter eye opening time and there was a similar incidence of postoperative nausea, vomiting and shivering in both groups.

Conclusions: A remifentanil infusion with BIS-guided sevoflurane anesthesia produces more stable hemodynamics, reduced sevoflurane concentration, and a more rapid recovery without side effects than in BIS-guided sevoflurane anesthesia alone. (Korean J Anesthesiol 2007; 52: 637~41)

Key Words: BIS, remifentanil, sevoflurane.

서 론

최근 사용하기 시작한 아편유사제 remifentanil은 강력한 μ -opioid 수용체 촉진제이나 전신마취 시 단독 사용하기에는 부적절하여 정맥마취제 혹은 흡입마취제와 함께 사용하도록 권장되고 있다.¹⁻³⁾ 예로 propofol이나 isoflurane, desflurane 등과 함께 사용될 경우 기관 삽관이나 피부 절개 등과 같

은 침해성 자극에 대한 신체 반응들을 효과적으로 차단하여 안정된 혈역학을 나타내는 한편 수술 중 최면유지를 위한 적정량의 마취제 사용만을 가능하게 하여 마취 후 환자의 빠른 각성을 얻을 수 있는 장점이 있다.^{1,2,4,5)}

수술 중 bispectral index (BIS)의 감시는 객관적인 적정 수준의 환자 최면 상태를 알려줘 수술 중 환자의 각성 위험 없이 흡입마취제나 정맥마취제의 농도 조절을 용이하게 하며 결과적으로 더 적은 양의 마취제를 사용하게 해주는 것으로 알려져 있다.⁶⁾

이에 저자들은 수술 중 BIS 수치에 따라 sevoflurane의 농도를 조절하면서 remifentanil을 일정하게 주입할 때 remifentanil의 흡입마취제 농도 감소 효과, 수술 중 혈역학 수치들의 변화와 각성시간, 수술 후 부작용의 발생 여부를 알아보 고자 하였다.

논문접수일 : 2006년 11월 1일

책임저자 : 황성미, 강원도 춘천시 교동 153

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 마취통증의학과

우편번호: 200-704

Tel: 033-252-9970, Fax: 033-252-0941

E-mail: h70sm@hallym.or.kr

대상 및 방법

복강경하 부인과 수술이 예정되어 있는 미국마취과학회 신체등급분류 1, 2에 해당하는 20-60세의 성인 여자 환자 30명을 대상으로 하였다. 병원 윤리위원회의 승인을 받은 후 마취 전 방문 시 대상 환자에게 본 연구의 목적과 방법에 대하여 설명하고 동의를 얻었다.

모든 환자에게 마취 전처치로 수술 예정 30분 전에 glycopyrrolate 0.2 mg과 midazolam 0.04 mg/kg을 근육주사하였다.

대상 환자는 임의로 remifentanyl 주입군과(I군) 생리 식염수 주입군(II군)으로 분류하였고 생리 식염수 40 ml 혹은 50 μ g/ml로 희석한 remifentanyl 40 ml을 지속 주입기에 준비하여 담당 마취의는 약물의 종류를 모르도록 하였다. 환자가 수술실에 도착한 후 기본적인 맥박 산소 포화도, 심전도, 비침습적 혈압을 측정하였다. 또한 BIS 측정을 위하여 이마에 BIS 감지기를 부착하였다.

마취유도는 두 군 모두 thiopental sodium 4-5 mg/kg으로 하였고 의식 소실 후 rocuronium 0.6-0.8 mg/kg을 투여하면서 3% sevoflurane으로 용수 조절 환기를 하였다.

1분 뒤 두 군 모두 준비되어 있던 지속 주입기로 0.02 ml/kg을 일회 주입하고 이후 0.002 ml/kg/min로 지속 주입하였다. 즉, I군은 remifentanyl 1 μ g/kg을 일회 정주 받고 이후 0.1 μ g/kg/min 속도로 지속 정주 받게 하였다.

충분한 근이완을 얻은 후 기관 삽관을 하였으며 그 후 O₂ (2 L/min)-N₂O (2 L/min)-sevoflurane으로 마취유지를 하되 BIS 수치가 40-60이 되도록 sevoflurane의 농도를 조절하였다. 수축기 혈압과 심박수가 마취 전 수치의 20% 내외에서 유지되도록 우선 sevoflurane의 농도를 조절하였고 BIS 수치를 고려하면서 sevoflurane의 농도 조절만으로는 부족할 경우 esmolol, ephedrine, nicardipine, 그리고 labetalol 등의 심혈관계 작용 약물을 사용하였다. 이런 약물의 처치가 필요한 경우를 기록하였다.

수술이 진행되어 피부 봉합을 시작할 때 remifentanyl과 sevoflurane을 모두 중지하고 100% 산소로 환기하였으며 수술 종료 시 근이완을 역전하였다. Remifentanyl을 중단한 이후부터 환자가 각성하여 눈을 떠보라는 구두 명령에 따라 눈을 뜨는 시간을 측정하였다.

기관 삽관 전, 삽관 1, 5, 10분 후, 수술 시작 1, 10, 20, 30분 후, 피부 봉합 시작과 종료 시, 눈을 떠보라는 구두 명령에 반응을 보인 때, 그리고 발관 시의 평균 동맥압, 심박수, BIS 수치, 호기말 sevoflurane의 농도를 관찰하였다.

회복실에서 alfentanil, ketorolac, ondansetron이 포함된 정맥로를 이용한 자가조절통증장치를 작동시키면서 환자의 오심, 구토, 떨림 여부를 30분간 관찰하였다.

Table 1. Demographic Data

	Group I (n = 15)	Group II (n = 15)
Age (yr)	41.1 $\pm$ 12.3	38.7 $\pm$ 8.2
Body weight (kg)	59.3 $\pm$ 10.4	62.1 $\pm$ 10.5
Operation time (min)	86.6 $\pm$ 23.9	93.6 $\pm$ 28.6
Sevoflurane time (min)	98.7 $\pm$ 20.4	106.3 $\pm$ 29.2

Values are mean $\pm$ SD. Group I: remifentanyl + sevoflurane, Group II: saline + sevoflurane.

본 연구의 모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준편차로 기술하였고 통계처리는 SPSS (version 10.0, USA) 통계 프로그램을 이용하였다. 두 군 간의 연령, 체중, 수술 시간, sevoflurane 투여 시간은 t-test로, 수술 중 BIS 수치, sevoflurane의 농도, 평균 동맥압, 그리고 심박수의 비교는 ANOVA test로, 혈액학적 안정을 위해 약물을 사용한 횟수와 오심, 구토, 떨림 증상 발현의 정도 비교는 Chi-square test와 Fisher's exact test로 검정하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상 환자의 체중, 연령, 수술 시간과 sevoflurane 사용 시간은 두 군 간 차이가 없었다(Table 1).

평균 동맥압은 I군에 비교하여 II군에서 기관 삽관 1, 10분 후와 피부 절개 1분 후에 유의하게 높았으며 심박수는 II군에서 피부 절개 1분 후와 피부 봉합 시작 시에 유의하게 높은 수치를 나타내었다(P < 0.05, Table 2).

BIS 수치는 기관 삽관 1분 후부터 피부 절개 20분 동안 유의하게 II군에서 낮았고 호기말 sevoflurane의 농도는 기관 삽관 5분 후부터 피부 절개 30분 동안, 피부 봉합 시작 시에 II군에서 유의하게 높게 유지되었다(P < 0.05, Table 3).

수술 중 안정적인 혈액학 유지를 위하여 esmolol, nicardipine, labetalol 등을 사용한 경우가 I군에서는 5명의 환자에서 8번, II군에서는 8명의 환자에서 26번으로 유의한 차이가 있었고(P < 0.05, Table 4), ephedrine을 사용한 경우는 I군에서 1명의 환자에서 1번, II군에서는 1명의 환자에서 2번이었다.

눈을 떠보라는 구두 명령에 반응한 시간은 I군에서 8.5 $\pm$ 1.3분으로 II군의 9.7 $\pm$ 1.3분보다 유의하게 빨랐으며(P < 0.05), 수술 후 오심, 구토, 떨림의 발생 빈도는 두 군 간 차이가 없었다(Table 5).

Table 2. Changes of Hemodynamics

	MAP (mmHg)		HR (beats/min)	
	Group I	Group II	Group I	Group II
Basal	98.0 ± 10.9	99.6 ± 10.9	80.2 ± 17.7	77.6 ± 14.7
Pre TI	89.9 ± 13.7	97.8 ± 18.9	88.6 ± 16.7	85.1 ± 14.3
TI 1	101.3 ± 20.9	124.6 ± 18.9*	98.3 ± 12.8	102.7 ± 18.0
TI 5	85.6 ± 12.7	91.1 ± 11.4	83.2 ± 13.7	86.9 ± 15.1
TI 10	81.5 ± 10.5	99.3 ± 10.5*	77.2 ± 13.7	86.2 ± 15.3
SI 1	88.3 ± 14.6	102.2 ± 14.6*	74.6 ± 12.6	85.2 ± 17.1*
SI 10	105.2 ± 15.1	107.3 ± 15.1	74.6 ± 10.4	78.8 ± 12.6
SI 20	97.6 ± 12.4	103.1 ± 15.4	75.7 ± 10.9	78.0 ± 12.1
SI 30	98.1 ± 8.9	102.6 ± 11.5	69.5 ± 10.5	76.1 ± 11.8
Skin suture	84.3 ± 9.5	93.1 ± 12.9	60.7 ± 7.5	74.7 ± 12.3*
End	104.7 ± 15.6	117.4 ± 21.8	78.7 ± 16.7	88.1 ± 11.9
Eye opening	106.8 ± 14.6	117.6 ± 18.8	88.6 ± 17.7	87.9 ± 28.5
TE	106.2 ± 11.8	121.0 ± 13.7*	89.8 ± 15.5	98.9 ± 15.6

Values are mean ± SD. Group I: remifentanyl + sevoflurane, Group II: saline + sevoflurane. MAP: mean arterial blood pressure, HR: heart rate, Pre TI: before tracheal intubation, TI 1, 5, 10: 1, 5, 10 minutes after tracheal intubation, SI 1, 10, 20, 30: 1, 10, 20, 30 minutes after skin incision, TE: tracheal extubation. *P < 0.05 compared to Group I.

Table 3. Changes of BIS and Sevoflurane Concentration

	BIS		ETsevo (%)	
	Group I	Group II	Group I	Group II
Basal	95.9 ± 2.3	94.2 ± 2.8		
Pre TI	52.8 ± 9.6	49.3 ± 8.2	2.1 ± 0.2	2.2 ± 0.3
TI 1	43.2 ± 9.1	36.4 ± 6.1*	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.3
TI 5	43.9 ± 6.6	35.1 ± 5.1*	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.4*
TI 10	47.6 ± 6.0	41.6 ± 7.4*	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.3*
SI 1	48.4 ± 9.2	41.4 ± 8.2*	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.3*
SI 10	48.7 ± 6.2	43.2 ± 6.6*	1.2 ± 0.3	1.6 ± 0.3*
SI 20	46.8 ± 5.1	41.8 ± 6.8*	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.2*
SI 30	48.2 ± 4.5	45.4 ± 6.8	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.4*
Skin suture	52.4 ± 5.8	48.4 ± 7.9	0.8 ± 0.3	1.6 ± 0.5*
End	75.8 ± 10.7	71.6 ± 8.9	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.3
Eye opening	82.1 ± 8.4	84.6 ± 6.0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1
TE	85.4 ± 6.1	87.6 ± 4.8	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

Values are mean ± SD. Group I: remifentanyl + sevoflurane, Group II: saline + sevoflurane. BIS: bispectral index, ETsevo: end-tidal sevoflurane concentration, Pre TI: before tracheal intubation, TI 1, 5, 10: 1, 5, 10 minutes after tracheal intubation, SI 1, 10, 20, 30: 1, 10, 20, 30 minutes after skin incision, TE: tracheal extubation. *P < 0.05 compared to Group I.

고 찰

수술 후 마취로부터의 빠른 각성이 마취제의 이상적인

특징이나 빠른 각성 외에 다른 이점이 없다면 그 약물의 사용을 재검토해 봐야 한다. 즉, 수술 중 혈액학적 안정성의 제공 여부, 회복 시 부작용의 발생 정도, 그리고 비용 등을 고려해야 한다.

Table 4. The Incidence of Drug Use for Stable Hemodynamics

	Group I (n = 15)	Group II (n = 15)
Esmolol, nicardipine, labetalol	8/5	26/8*
Ephedrine	1/1	2/1

Values are total number of drug uses/number of patients. Group I: remifentanyl + sevoflurane, Group II: saline + sevoflurane. *P < 0.05 compared to Group I.

최근 사용되고 있는 아편유사제 remifentanyl은 강력한 μ -opioid 수용체 촉진제로 그 약리학적 특성상 빠른 각성이 요구되는 외래환자 마취나 짧은 수술 등에서 많이 쓰이고 있다. 하지만 수술 후 오심, 구토의 발생, 그리고 회복 초기 심한 통증의 호소 등으로 회복실에 머무는 시간이 길어지는 점 등이 remifentanyl 사용의 문제점으로 나타나고 있다.^{7,9)}

Lee 등은⁷⁾ 간단한 복강경 수술 중 sevoflurane을 1.2%로 유지하고 remifentanyl을 0.2-0.5 μ g/kg/min로 조절했을 때 빠른 각성 외에는 수술 후 오심과 구토의 발생이 높고 심한 통증의 발생으로 인해 remifentanyl의 사용이 이점이 없다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 이보다 적은 용량인 0.1 μ g/kg/min의 remifentanyl을 지속 주입한 결과 수술 후 오심, 구토의 발생을 증가시키지 않았다. Song과 White도⁵⁾ desflurane 마취에 저용량의 remifentanyl 0.07 μ g/kg/min로 보조할 경우 복강경 수술하의 침해성 자극에 대한 자율 신경계 반응을 효과적으로 조절할 수 있으며 수술 후 부작용 없이 빠른 각성을 얻을 수 있어 효과적이라고 하였다. 따라서 이런 오심, 구토의 발현은 수술 중 사용한 remifentanyl의 농도에 따른 부작용으로 보이며 앞으로 수술 중 혈액학적 안정성과 적은 부작용을 제공할 수 있는 remifentanyl의 농도 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구를 진행하면서 환자들이 회복 초기에 통증을 더 강하게 호소하여 일반적으로 사용하던 정맥용 자가조절통증장치의 일회 부하 용량으로는 충분한 통증 감소 효과를 얻기 힘들었다. 이런 통증의 호소는 각성 초기에 대부분 나타났으며 회복실에 머무는 시간의 지연을 초래하지는 않았지만 remifentanyl의 주입 중단 후 자가조절통증장치를 바로 연결하는 것이 환자의 회복의 질을 향상시키리라 본다. Bürkle 등도⁹⁾ remifentanyl의 작용 특성상 주입 중단 전에 수술 후 통증 조절을 위한 진통제나 소량의 작용 시간이 긴 다른 아편 유사제를 미리 주사할 것을 권장하였고 Kovac 등도⁸⁾ 수술 중 안정적인 혈액학과 빠른 각성을 위해서 remifentanyl 사용이 바람직하지만 수술 후 통증 예방을 위해 각성 전에 진통제의 투여가 필요하다고 하였다.

마취유도 시 remifentanyl이 기관 삽관을 위한 환경을 개선시

Table 5. Eye Opening Time and Incidence of Adverse Events

	Group I (n = 15)	Group II (n = 15)
Eye opening time (min)	8.5 $\pm$ 1.3	9.7 $\pm$ 1.3*
Nausea	3	4
Vomiting	1	2
Shivering	2	4

Values are mean $\pm$ SD or number of incidence. Group I: remifentanyl + sevoflurane, Group II: saline + sevoflurane. *P < 0.05 compared to Group I.

키고 혈액학적 안정성을 나타내는 것으로 알려져 있는데^{10,11)} 이를 위해 적당한 정주 시기도 다양하게 논의되고 있다. Trabold 등은¹²⁾ propofol을 먼저 준 후 remifentanyl을 준 경우가 더 좋은 기관 삽관 환경을 제공한다고 하였다. 저자들은 thiopental sodium으로 의식 소실 후 remifentanyl을 주사하는 방법으로 좀 더 안정적인 혈압을 얻을 수 있었다. 이번 연구에서 담당 마취의는 remifentanyl인지 생리 식염수인지 모르고 마취에 임했지만 기관 삽관을 시행하고 나면 짐작이 가능할 정도로 기관 삽관 시 환경이 개선됨을 알 수 있었다.

균형 마취를 할 때 적절한 흡입마취제의 용량을 결정하는 데 있어 BIS의 사용이 큰 도움을 주고 있다. Song 등은⁶⁾ BIS는 감시하되 담당 마취의가 수치를 볼 수 없게 한 상태에서 임상 현상에 의존하여 흡입마취제의 농도를 조절할 때 더 높은 농도의 흡입마취제를 사용하였고 더 낮은 BIS 수치가 유지되었음을 보고하였다. 즉, 환자는 필요 이상으로 더 깊은 최면 상태에서 수술을 받았고 따라서 각성 시간도 더 느려지게 되었다.

Guignard 등은¹¹⁾ BIS가 최면 상태뿐 아니라 마취의 진통 효과의 적절성 판단에 있어서 혈액학적 변화들만큼 예민하게 반응하고 유용하다고 하였으며, 특히, 약물 복용이나 심혈관계 질환으로 인해 침해성 자극에 대한 반응이 혈압이나 심박수로 잘 나타나지 않는 환자에 있어 BIS의 유용성은 더 크다고 하였다. Albertin 등은¹⁰⁾ BIS 감시하에 적정 최면 상태가 보장된 상태에서 혈액학 변화들을 마취 깊이 적절성 판단에 참고해야 한다고 하였다. 한편, 아편유사제의 사용이 주마취제의 최면 기능에 영향을 끼쳐 BIS 감시의 효용성이 감소한다는 의견이 있기도 하나¹³⁾ Bouillon 등은²⁾ remifentanyl의 임상적 사용 농도인 8 ng/ml 이하에서는 BIS에 거의 영향이 없다고 하였다.

본 연구에서는 두 군 모두에서 BIS 감시를 했으나 remifentanyl을 사용하지 않은 대조군에서 이미 BIS 수치는 깊은 최면 상태를 나타내에도 불구하고 혈압 조절을 위해 sevof-

lurane의 농도를 줄이지 못하여 remifentanil 주입군보다 sevoflurane의 농도가 유의하게 높았다. 그럼에도 혈압 상승에 따른 심혈관계 작용 약물을 많이 사용하게 되었고, 수술 중 사용한 높은 sevoflurane 농도는 느린 각성을 가져오게 하였다. 따라서 sevoflurane의 농도는 BIS 감시를 통해 수술 중 각성을 예방할 수 있는 정도로 조절하고 혈액학 안정성을 위해 remifentanil을 함께 사용하는 것이 유용하며 BIS 감시와 이에 따른 낮은 sevoflurane 농도 사용에도 익숙해져야 할 것으로 보인다.

Sevoflurane과 remifentanil을 함께 사용하는 경우 본 연구에서는 remifentanil의 농도를 일정하게 유지하였으나 BIS 수치에 따라 sevoflurane의 농도를 조절하고 침해성 자극과 혈압과 심박수의 변화에 따라 remifentanil의 농도를 조절하는 것도 바람직할 것으로 보인다.

Kovac 등도⁸⁾ 일정 농도로 주입하는 것보다 침해성 자극 전에 농도를 올려 사용하는 것이 결과적으로 더 안정적이며 전체적으로 볼 때 더 적은 용량의 remifentanil을 사용하게 된다고 하였다.

결론적으로 BIS 감시하 sevoflurane 마취에서 0.1µg/kg/min의 remifentanil 정주는 회복 시 부작용 없이 sevoflurane 농도 감소 효과와 함께 혈액학 안정성과 빠른 각성을 제공하는 데 효과적이라 본다. 향후 부작용이 없으면서 효과적인 다양한 remifentanil의 농도와 사용 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-8.
2. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1353-72.
3. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47.
4. Wilhelm W, Grundmann U, Van Aken H, Haus EM, Larsen R: A multicenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanil-based anesthesia. *J Clin Anesth* 2000; 12: 129-35.
5. Song D, White PF: Remifentanil as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11: 364-7.
6. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8.
7. Lee WK, Kim YB, Choi SH, Chae YK, Hong NG, Kim JH: The effect of fentanyl and remifentanil on postoperative nausea and vomiting, and pain after gynecologic laparoscopic ovarian cyst enucleation by balanced anesthesia with sevoflurane. *Korean J Anesthesiol* 2006; 50: 390-5.
8. Kovac AL, Azad SS, Steer P, Witkowski T, Batenhorst R, McNeal S: Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 1997; 9: 532-41.
9. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H: Remifentanil: a novel, short-acting, µ-opioid. *Anesth Analg* 1996; 83: 646-51.
10. Albertin A, Casati A, Federica L, Roberto V, Travaglini V, Bergonzi P, et al: The effect-site concentration of remifentanil blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 125-30.
11. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7.
12. Trabold F, Casetta M, Duranteau J, Albaladejo P, Mazoit JX, Samii K, et al: Propofol and remifentanil for intubation without muscle relaxant: the effect of the order of injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 35-9.
13. Sebel PS, Lang E, Rampil II, White PF, Cork R, Jopling M, et al: A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-9.