

중등도 저체온하 심폐우회술 시 소아와 성인환자에서의 혈중 Propofol 농도의 차이

경북대학교 의과대학 마취과학교실, *임상병리학교실

김시오 · 김병주 · 이난영* · 송경은*

Abstract

The Changes of Plasma Propofol Concentration during Moderate Hypothermic Cardiopulmonary Bypass; Adult vs. Pediatric Patients

Si Oh Kim, M.D., Byung Joo Kim, M.D., Nan Young Lee, M.D.*, and Kyung Eun Song, M.D.*

Departments of Anesthesiology and *Clinical Pathology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Background: Hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB) causes many physiological changes that have clinically significant effects on the disposition and elimination of drugs. This study was designed to assess the changes of the plasma propofol concentration by the hypothermic CPB and in particular to evaluate the differences between adult and pediatric cardiac patients.

Methods: After obtaining the Patients' informed consent and approval of the Hospital Ethical Committee, twenty-five adult and eleven pediatric patients who preceded open heart surgery with moderate hypothermic CPB were studied. Inducing the anesthesia with midazolam and fentanyl for adult patients and Ketamine for pediatric patients, propofol (6 mg/kg/hr) was infused for the maintenance of anesthesia and fentanyl was single boosted for the skin incision and sternum opening. Blood samples for the measurement of propofol concentration were collected from indwelling radial artery cannula at pre-CPB, 2 minutes after CPB, mid of CPB, after rewarming and after stopping CPB. Propofol concentrations were measured by high performance liquid chromatography (HPLC) with precipitation method.

Results: The overall plasma propofol concentrations were measured significantly higher in adult patients (2.38 ± 0.72 vs. $1.83 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ as pre-CPB). In the mid of CPB, the plasma propofol concentrations were significantly increased in both groups and returned to the pre-CPB value after rewarming. But in the pediatric group, recovery of propofol concentration after rewarming was attenuated compared to the adult group ($95.5 \pm 28.6 \%$ vs. $116.3 \pm 35.8 \%$ from the pre-CPB value).

Conclusions: The higher plasma propofol concentration during cooling period of CPB implies that the clearance of propofol is decreased and clinically, needs to reduce the infusion rate at this period. Care should be taken more when propofol is applied to the pediatric cardiac patients.

Key Words: Cardiopulmonary bypass; chromatography; propofol concentration.

책임저자 : 김시오, 대구광역시 중구 삼덕동 2가, 경북대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 700-721

Tel: 053-420-5875, Fax: 053-426-2760, E-mail: sokim@knu.ac.kr

2001년 제6회 일본심장혈관마취학회 학술대회에서 발표한 내용임.

이 연구는 2001년도 경북대학교병원 의학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌음.

서 론

심장수술의 많은 부분이 체외순환을 이용한 개심술의 형태로 이루어지고 있는데, 이 경우 마취의 유지를 위해 투여되는 정맥마취제는 일반적인 수술에서와는 달리 체외순환에 의해 마취약제의 혈중 농도, 분포 및 배설이 지대한 영향을 받게 된다. 체외순환이 시작이 되면 혈액회색, 혈중 단백질결합능의 변화, 저혈압, 저체온 그리고 폐를 통한 순환이 체외순환기로 순환이 전환되면서 체외순환기 회로에 마취제가 흡착되는 것 등의 다양한 요인이 작용하게 되어 투여되는 마취약제의 약물약동학의 변화가 야기된다.^{1,2)}

Propofol은 이미 그 우수함이 임상에서 입증되어 있는 정맥마취약제로서 심장 수술 시에도 마취제와 병용 투여하면서 우수한 최면효과와 신속하고 깨끗한 술 후 회복을 꾀할 수 있어 많이 사용되고 있는 정맥마취제 중의 하나이다.^{3,4)} 그러나 propofol을 지속적으로 정맥 투여를 하는 심장 수술에서 체외순환과 저체온 등에 따른 propofol의 혈중 농도가 어떻게 변할 것인지에 대한 의문이 생기게 된다. 이미 이러한 의문에 관한 몇몇 연구 발표가 있지만 아직 그 결과가 다양하게 나타나고 있는 실정이다.⁵⁻¹¹⁾ 더욱이 소아 심장수술에서의 경우에는 소아가 성인보다 상대적으로 더 많은 분포용적을 가지고 또 신장과 간의 기능이 성인보다 덜 성숙되어 있는 상황에서 심폐우회술에 따른 propofol의 혈중 농도의 변화가 어떻게 나타날 것인지 더욱 관심이 가는 의문이 될 것이다. 이에 저자들은 중등도의 저체온 하에서의 체외순환을 하는 심장 수술에서 propofol의 농도를 고정하여 투여하였을 때 각 시점에서의 혈중 propofol의 농도변화를 살펴보고자 본 연구를 진행하였다. 또한 소아에서 중등도의 저체온을 하는 체외순환을 하는 심장수술에서의 propofol의 농도변화를 성인과 비교하여 보았다.

대상 및 방법

체외순환 하 심장 수술이 예정되어 있는 소아 8명과 성인 19명을 대상으로 병원 윤리 위원회의 심의를 받았으며, 연구과정에 대한 설명을 환자 혹은 보

호자에게 하여 동의를 얻은 뒤 연구를 진행하였다. 또한 술 전 심기능 평가에서 심박출지수가 40% 이하인 환자와 신장 및 간기능의 이상이 있는 환자 또한 응급 심장 수술의 경우는 대상에서 제외하였다. 마취 유도는 midazolam (0.05-0.1 mg/kg), fentanyl (2-5 μ g/kg)을 적절하게 투여하여 이루어 졌으며 근이완제로는 vecuronium을 사용하였다. 마취유지는 propofol 6 mg/kg/h의 용량을 지속적으로 주입하여 이루어 졌으며 피부절개와 흉골절개 시에 fentanyl 3-5 μ g/kg을 마취요구량에 대응하여 적절히 일 회씩 투여를 하였다. 수술 중 5채널 심전도, 비침습 혈압 측정 장치, 요골 동맥압, 중심 정맥압, 비인두 체온, 직장 체온, 산소 포화도, 호기말 이산화탄소 분압, BIS, 기도 내압, 분시환기량, 소변량 등을 지속적으로 감시하였다.

모든 환자에게서 정중 흉골 절제가 시행되었으며 상행 대동맥과 우심방 혹은 상대정맥, 하대정맥에 도관을 설치함으로써 체외순환이 시작되었다. 저온 혈액-정질액의 심정지액이 심근 보호를 위해서 관상 동맥 내로 주입되었으며 막형산화기를 이용한 체외순환하에 수술이 이루어 졌다. 체외 순환 중 심근 보호를 위해서 경도의 저체온 상태로 체온 조절을 하였으며, 비박동성 관류가 2.0-2.4 L/m²/min으로 유지되었다. 평균 동맥압은 50-90 mmHg으로 유지하였으며 혈압유지를 위하여 필요에 따라 phenylephrine과 sodium nitroprusside가 사용되었다. 또한 수술 중의 산-염기 관리는 α -stat 방법으로 관리하였다. Propofol의 혈중 농도의 측정을 위하여 heparine 주입 직후(T1), 체외순환 시작 후 2분(T2), 체외순환 중(T3), 재가온 후 30분(T4) 및 체외순환 이탈 후 30분(T5)에 동맥혈 3 ml를 채취하여 바로 혈장 분리 후 농도측정을 위하여 냉장 보관하였다.

Propofol은 고성능액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 Waters 474 형광검출기로 측정하였다. Acetonitrile (gradient grade for chromatography, LiChrosil[®], Merck, Germany) 100 ml에 10 mg의 propofol을 넣어서 propofol 원액을 만든 후, 3.8% Sodium Citrate 처리 된 혈장에 이 propofol 원액을 넣어 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 10.0 μ g/ml 농도의 표준 용액을 만들었다. 침전용액은 acetonitrile 에 65% perchloric acid를 부피 비율 67 : 33으로 섞어서 만든 100 ml에 내부표준물

질로 thymol (5-methyl-2-isopropylphenol, Sigma[®], USA) 을 첨가하여 만든 것을 사용하였다. 혈장 표준용액 500 µl에 침전용액 500 µl를 첨가하여 2분간 잘 혼합하고 13,000 g에서 6분간 원심분리하여 상층액을 얻어 50 µl를 주입하였다. 이동상은 acetonitrile 670 ml와 증류수 330 ml에 99.0% acetic acid를 400 µl 첨가하여 pH 4.0으로 맞추어 일정용매조성법(isocratic mode)으로 사용하였다. 용매의 유속은 분당 1 ml로 하였다. 분석은 Waters 2690 separations module, Waters 474 형광검출기, Symmetry[®] C18 column (4.6 × 250 mm, Waters Co., USA) 등을 이용하고, 분석 과정의 조절이나 정량은 Millennium software (Waters Co., USA)를 이용하였으며, 정량 분석은 봉우리의 면적으로 시행하였다. Waters 474 형광검출기는 276 nm의 여기 파장(excitation wavelength)과 310 nm의 방사 파장(emission wavelength)에서 분석하였다(Fig. 1).¹²⁾

통계적 검정은 PC SPSS ver 10.0을 사용하였다.

측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 통계적 분석은 체외순환 전의 측정치를 기준으로 각 측정치와의 유의성을 일원분산분석(One Way ANOVA)과 Bonferroni 다중비교를 통해 비교하였고, 각 시간대에서 성인과 소아 군에서의 차이는 unpaired t-검정을 하였다. 또한 P < 0.05를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

성인 군과 소아 군에서의 각각의 체표면적과 연령, 체외순환과 대동맥 겸자 시간 그리고 술 후 호흡 보조시간을 Table 1에 나타내었다. 성인에서의 체외순환과 대동맥 겸자 시간이 더 길었으며 술 후 호흡보조시간에서의 차이는 없었다.

전체적인 각 시간대에서의 propofol 농도의 측정치는 Fig. 2에 나타내었다. CPB 전에 측정한 propofol의 혈중 농도는 2.11 ± 0.76 µg/ml였으며 체외순환

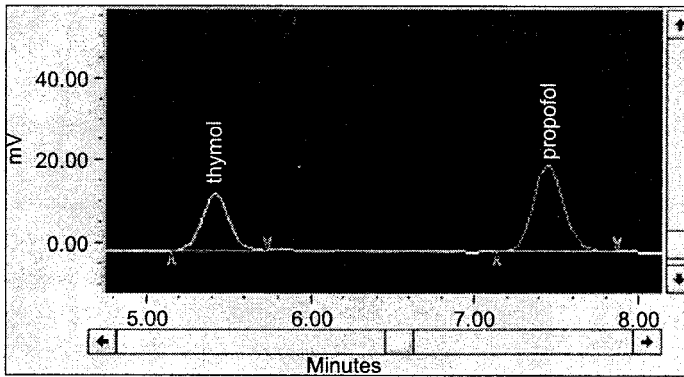


Fig. 1. The Chromatograms obtained using Waters 474 fluorescence detector by the precipitation method using thymol as an internal standard.

Table 1. The Body Surface Area, Ages, Time for Cardiopulmonary Bypass and Postoperative Ventilatory Support between Pediatric and Adult Groups

	BSA (M2)	Age (yrs.)	TBT (min)	ACC (min)	Postop. Ventilatory Support (hr)
Child	0.52 ± 0.10 (0.32-0.68)	2.5 ± 1.0 (1-5)	64.9 ± 10.5 (52-90)	35.7 ± 7.9 (25-52)	13.1 ± 5.6 (9.6-21.5)
Adult	1.63 ± 0.17 (1.3-1.95)	51 ± 14 (20-74)	122.3 ± 35.8 (49-175)	68.4 ± 23 (23-118)	13.3 ± 7.4 (2.6-407.8)

Values are mean ± SD, ranges are in the blank. BSA: body surface area, TBT: total bypass time, ACC: aortic cross clamping time.

Table 2. The Comparison between Pediatric (Child) and Adult Cardiac Patients on Plasma Propofol Concentration during Open Heart Surgery with Moderate Hypothermic Cardiopulmonary Bypass (CPB)

	T1	T2	T3	T4	T5
Adult	2.38 ± 0.72	2.23 ± 0.66	3.09 ± 1.04*	2.20 ± 0.70	2.50 ± 0.92
Child	1.83 ± 0.75 [†]	1.80 ± 0.65 [†]	2.69 ± 1.25* [†]	1.99 ± 0.64	2.11 ± 0.92
Total	2.11 ± 0.76	2.0 ± 0.67	2.80 ± 1.01* [†]	2.10 ± 0.63	2.32 ± 0.87

T1: before CPB, T2: 2 minutes after CPB, T3: mid of CPB, T4: after rewarming, T5: after CPB stop. *: P < 0.05 vs T1, [†]: P < 0.01 vs. Adult group.

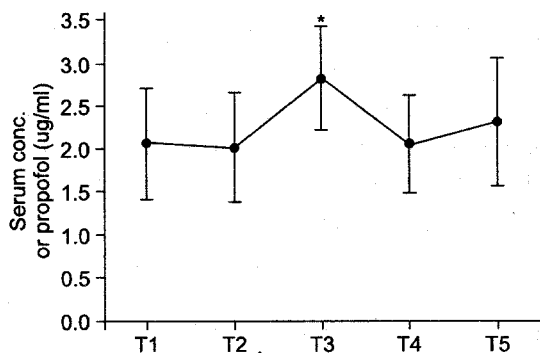


Fig. 2. The total concentrations of propofol during open heart surgery with moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. T1: before CPB, T2: 2 minutes after CPB, T3: mid of CPB, T4: after rewarming, T5: after CPB stop. *: P < 0.05 vs. T1.

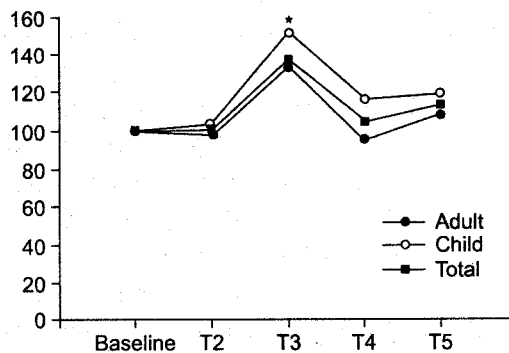


Fig. 3. The percent changes of plasma propofol concentration in adult, pediatric (child) groups. Total: the overall changes of pediatric and adult groups. *: P < 0.05 vs. Adult group.

이 시작되고 난 후에는 큰 차이를 보이지 않다가 (2.0 ± 0.67 μg/ml) 체외순환 중의 측정치에서 유의한 상승을 나타내었다(2.80 ± 1.01 μg/ml). 이러한 상승치는 재가온이 시작된 후 다시 체외순환 전 수치로 회복이 되었으며(2.01 ± 0.63 μg/ml) 체외순환이 중단된 후에서도 혈중 농도의 유의한 변화는 없었다(2.32 ± 0.87 μg/ml).

각 시간대에서 소아와 성인에서의 혈중 propofol의 농도차이에서는 첫 측정치에서부터 체외순환이 이루어지고 있는 동안에서의 측정치에서 성인군의 측정치가 유의하게 높았다(P < 0.01). 이러한 차이는 재가온과 체외순환이 끝나고 난 시점에서의 측정에서는 차이가 없었다. 첫 번째 측정 시점인 체외순환 전의 측정치를 기준으로 소아와 성인에서의 각각의 혈중 propofol의 농도의 변화를 백분율로 계산한 후

군 간의 비교를 한 결과에서는 혈중 propofol 농도의 군 간의 비교를 한 Table 2의 경향을 나타내었으나 재가온 시에 성인 군에 비하여 소아에서의 측정치가 유의하게 높게 나타났다(Fig. 3).

각 군에서 수술이 끝난 후 집중치료실에서의 호흡 보조시간에서의 차이는 없었으며 술 후 중환자실에서 일반병실로 이송이 된 후의 방문에서 술 중의 각성이 있었던 예는 없었다. 그 외 특별히 언급할 만한 마취로 인한 특별한 합병증은 발견되지 않았다.

고 찰

심폐우회술 동안의 propofol의 투여에 관한 많은 연구에서 일정한 고정된 용량으로 투여를 하였을 때 그 농도가 증가하였다거나 오히려 감소하였다거나 혹은 변화가 없었다는 다양한 연구보고가 있다.⁵⁻¹¹⁾

본 연구의 결과에서는 심폐우회술이 시작된 후 2분에 측정된 혈중 농도에서는 유의한 변화가 없으므로 나타났다. 이러한 혈중 농도의 변화 양상의 차이는 측정시점이나 측정 부위 또는 측정회수의 차이에 의해서도 기인한다는 보고도 있다.⁵⁾ 즉 심폐회로기에서 직접 혈액을 채취했을 경우와 동맥혈에서 직접 혈액을 채취하는 것과는 차이가 있을 것으로 생각이 된다. 심폐회로기에 의한 순환이 시작되면서 propofol의 단백 결합부분이 줄어 들어서 약간의 농도의 상승이 예상이 되나 혈액회석에 의해 농도 자체가 희석이 되는 것과 상쇄가 된다면 혈중 농도의 변화는 나타나지 않을 것으로 생각된다.¹¹⁾ 대부분의 약제가 심폐우회술의 가동이 되면서 심한 혈액회석에 의해 그 농도가 감소하지만 propofol처럼 혈액 단백질과의 결합이 아주 큰 약제들은 혈액회석에 의해 약제의 free fraction 부분이 아주 증가하게 되므로 그 농도가 혈액회석 자체에 의해 감소되는 것을 상쇄할 것으로 생각이 된다. 하지만 심폐회로기에 의한 순환이 좀 더 지속이 되고 또 저체온의 상태가 더욱 진행이 된다면 propofol의 배설이 떨어져서 결국 심폐회로술 중간에 측정된 혈중 농도는 유의한 상승을 나타내게 된 것이라 생각된다.^{9,10)} 따라서 심폐우회술에 의한 수술이 진행이 되어 가면서는 적절하게 propofol의 농도를 줄여야 할 것이다. 그 외 심폐회로술 시의 저혈압과 각 장기로의 혈류량의 감소,¹³⁻¹⁶⁾ 저체온,¹⁷⁻¹⁹⁾ 폐순환에 의한 propofol 대사의 실종 등 다양한 요인으로 인해 심폐우회술 시의 propofol 농도가 영향을 받는다고 한다.²⁰⁻²³⁾ 이러한 심폐우회술 동안의 증가되었던 propofol의 혈중 농도는 재가온 시점에는 다시 원래의 농도로 환원이 되는 것을 보여 주었는데 이는 저체온으로 인한 신장이나 간장의 기능이 다시 회복이 되면서 propofol의 대사가 정상으로 회복이 되어 나타난 결과로 사료된다. 그러나 이 시점에서 소아의 경우에는 성인과 차이가 나게 혈중 농도의 심폐우회술 전 농도로의 회복이 느리게 나타남을 보였는데 이는 아마도 소아에서의 각 장기의 기능이 성인의 그것에 비해 떨어진 결과로 보인다.²⁴⁾

Propofol의 혈중 농도는 대개 가스 크로마토그래피나 HPLC를 이용하여 측정을 한다. 본 연구에서는 HPLC를 이용하여 측정하였는데 이를 이용하는 방법에도 침점법과 추출법이 알려져 있다. 저자들은 pro-

propofol의 농도 측정을 위한 사전 연구에서 침전법과 추출법을 비교하여 보았는데, thymol을 내부표준물질로 첨가한 침전법을 시행한 후 형광검출기로 측정하는 것이 더 빠르고 간편하며 정확한 결과를 얻을 수 있는 것으로 연구되어 본 연구에 이 방법을 적용하였다.¹²⁾ 대개 혈중 propofol의 농도가 1 µg/ml 이하가 될 때 투여받는 환자가 각성이 된다는 보고가 있는데 본 연구에서는 투여 용량을 6 mg/kg/hr로 고정을 하여 투여를 하였으며 전 측정 구간에서 한계농도보다 낮게 측정되는 경우는 없었다. 하지만 이제 는 약력학이 내장된 microprocessor가 제어를 하는 약물주입기가 보편화 되어 있으므로 이를 이용하는 투여법이 좀 더 안전하고 더 합리적인 투여방법이라 생각이 된다. 더욱이 이러한 지속적으로 투여한 propofol을 수술이 끝나고 중환자실에 도착해서 그 투여를 중지하였을 때 단순히 일회성으로 투여를 한 경우보다 회복이 느려진다는 보고가 있는 것을 감안하면 수술 중에 더욱 농도를 적절히 조절하는 것이 필요하리라고 생각된다.²⁵⁾ 한편 본 연구는 약력학을 정식으로 구현하는 연구가 아니라 5개의 정해진 구간에서의 혈액채취로 단순히 혈중의 propofol의 농도를 측정하여 비교한 것으로써 정확한 분포용적이나 약의 배설 등을 구하지 않았으므로 완벽하게 혈 중 농도의 변화를 설명하기에는 어쩔 수 없는 한계를 감안하여야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 중등도 저체온하 심폐우회술을 이용한 개심술 마취 시 소아와 성인에서의 혈중 propofol 농도의 변화를 몇 개의 시점에서 측정하여 비교한 본 연구에서 전체적으로 혈중 propofol의 농도가 심폐우회술 중에 유의하게 증가하였으며 재가온이 시작되고 심폐우회술로부터 이탈이 된 후의 측정치에서는 심폐우회술 전의 측정치의 범위로 환원이 되는 것을 알 수 있었다. 또한 소아의 혈중 propofol 농도는 성인의 경우와 비교하여 재가온 시의 측정에서 높게 나타났다. 따라서 심폐우회술 시에는 투여하는 propofol의 제거가 느려지는 것을 감안하여 용량을 적절히 조절하여야 하겠으며 특히 소아의 경우에는 더욱 혈중 농도의 상승이 재가온 시에도 지속이 되는 것을 감안하여 임상에서 사용할 때의 방안이 되는 지침을 제공하였다는데 본 연구의 의의가 있다 하겠다.

참 고 문 헌

1. Leslie K, Sessler DI: The implications of hypothermia for early tracheal extubation following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12(6 Suppl 2): 30-4.
2. Mets B: The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 261-73.
3. Bell J, Sartain J, Wilkinson GA, Sherry KM: Comparison of propofol and fentanyl anaesthesia in coronary artery versus valve surgery. *Anaesthesia* 1995; 50: 644-8.
4. Bell J, Sartain J, Wilkinson GA, Sherry KM: Propofol and fentanyl anaesthesia for patients with low cardiac output state undergoing cardiac surgery: comparison with high-dose fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 162-6.
5. Massey NA, Sherry K, Oldroyd S, Peacock J: Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 475-9.
6. Dawson PJ, Bjorksten AR, Blake DW, Goldblatt JC: The effects of cardiopulmonary bypass on total and unbound plasma concentrations of propofol and midazolam. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 556-61.
7. Bailey JM, Mora CT, Shafer SL: Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 1996; 84: 1288-97.
8. Russell G, Wright E, Fox M, Douglas E, Cockshott I: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1989; 44: 205-8.
9. Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M: Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1996; 77: 360-4.
10. Lee H, Khoo Y, Chua B, Ng A, Tan S, Chew S: Pharmacokinetics of propofol infusion in asian patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 336-41.
11. Hynynen M, Hammaren E, Rosenberg PH: Propofol sequestration within the extracorporeal circuit. *Can J Anaesth* 1994; 41: 583-8.
12. Lee NY, Chang SH, Song KE, Lee WK, Kim JS, Kim SO: Determination of Blood Propofol by HPLC method. *Korean J Clin Pathol* 1999; 19: 606-11.
13. Mori A, Watanabe K, Onoe M, Watarida S, Nakamura Y, Tatsho M, et al: Regional blood flow in the liver, pancreas and kidney during pulsatile and nonpulsatile perfusion under profound hypothermia. *Japanese Circulation Journal* 1988; 52: 219-27.
14. Mathie R: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1993; 21: S72-6.
15. Stenson R, Constantino R, Harrison D: Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation* 1971; 63: 205-11.
16. Wilkinson G: Pharmacokinetics of drug disposition: hemodynamic considerations. *Ann Rev Pharmacol* 1975; 15: 11-27.
17. McAllister RG Jr, Tan TG: Effect of hypothermia on drug metabolism. In vitro studies with propranolol and verapamil. *Pharmacology* 1980; 20: 95-100.
18. Larsen J: The effects of cooling on liver function in cats. *Acta Physiol Scand* 1971; 81: 197-207.
19. Holley F, Ponganis K, Stanski D: Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 234-51.
20. Roth R, Wiersma D: Role of the lung in total body clearance of circulating drugs. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 355-67.
21. Hall R: The pharmacokinetic behavior of opioids administered during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1991; 38: 747-56.
22. Bentley J, Conahan T, Cork R: Fentanyl sequestration in lungs during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 703-6.
23. Okutani R, Philbin D, Rosow C: Effect of hypothermic hemodilutional cardiopulmonary bypass on plasma sufentanil and catecholamine concentrations in humans. *Anesth Analg* 1988; 67: 667-70.
24. Deshpande JK, Tobias JD, Lowe SV: Pharmacology for the pediatric cardiac anesthesiologist. In: *Cardiac anesthesia for infant and children*. Edited by Kambam J; St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1994, pp 45-78.
25. Gepts E, Camu F, Cockshott I, Douglas E: Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-63.