

Kardiyak Cerrahide Alfentanil ve Fentanilin Midazolamla Kombinasyonlarının Uyanma ve Ekstübasyon Sürelerine Etkileri

THE EFFECTS OF ALFENTANIL AND FENTANYL COMBINED WITH MIDAZOLAM ON POSTOPERATIVE AWAKENING AND EXTUBATION TIMES IN CARDIAC SURGERY

Yeşim BATİSLAM*

*Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ANKARA

Özet

Amaç: Alfentanil ve fentanilin midazolamla kombinasyonlarının koroner bypass cerrahisinde hemodinami, uyanma ve ekstübasyon sürelerine etkileri araştırıldı.

Yöntem: Premedikasyonda operasyondan 1 saat önce oral diazepam uygulandı. Anestezi induksiyonundan önce, periferik venöz, radyal arter kateteri, sağ juguler ven ve termodilüsyon pulmoner arter kateterizasyonu, EKG ve hemoglobin oksijen saturasyonu monitorizasyonu yapıldı. İndüksiyonda birinci gruba alfentanil 75 µg/kg ve 70 µg/kg midazolam, ikinci gruba 7.5 µg/kg fentanil ve 70 µg/kg midazolam uygulandı. Anestezi idamesi olarak her iki gruba 0.25 µg/kg/dakika midazolam infüzyonu ve buna ilave birinci gruba 1.5 µg/kg/dakika alfentanil, ikinci gruba 0.15 µg/kg/dakika fentanil infüzyonu yapıldı. Kas gevşetici olarak panküronyum kullanıldı. Hemodinamik veriler, uyanma ve ekstübasyon süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı açısından farklılık göstermiyordu. Hemodinamik ölçümler ve uyanma sürelerinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. Ekstübasyon süreleri midazolam-alfentanil grubunda 251±32 dakika, midazolam-fentanil grubunda 312±38 dakika idi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$).

Sonuç: Alfentanilin midazolamla kombinasyonunun fentanil-midazolam kombinasyonuna göre avantajı erken ekstübasyon olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alfentanil, Fentanil, Midazolam, Kardiyak anestezi

T Klin Kalp-Damar Cerrahisi 2002, 3:88-91

Summary

Purpose: The effects of alfentanil-midazolam and fentanyl-midazolam combinations on hemodynamics postoperative extubation and wake-up times were assessed in cardiac surgery to determine a better anesthetic agent choice.

Methods: Oral diazepam was given an hour before the operations for premedication. Peripheral venous, radial artery, right jugular vein and thermodilution pulmonary artery catheters were placed and ECG and oxygen saturation were monitored before induction. Alfentanil 75 µg/kg and midazolam 70 µg/kg in the first group and fentanyl 7.5 µg/kg and midazolam 70 µg/kg in the second group were given for induction. Anesthesia was maintained with 0.25 µg/kg/minute midazolam in both groups and additional alfentanil 1.5 µg/kg/minute and fentanyl 0.15 µg/kg/minute were administered in group I and II, respectively. Pancuronium was the muscle relaxant in both groups. Hemodynamic data, awakening and postoperative extubation times were compared.

Results: Age, sex and body weights were statistically similar in both groups. While hemodynamics and awakening times did not differ statistically, extubation times in midazolam-alfentanil (251±32 minutes) was significantly shorter than that in midazolam-fentanyl (312±38 minutes) ($p < 0,05$).

Conclusion: The only advantage of alfentanil-midazolam over fentanyl-midazolam combination has been the early extubation time in coronary bypass surgery.

Key Words: Alfentanil, Fentanyl, Midazolam, Cardiac anesthesia

T Klin J Cardiovascular Surgery 2002, 3:88-91

Kardiyak cerrahide amaç hemodinamik stabiliteyi sağlamak ve miyokardiyal iskemiye en aza indirgemektir (1,2). Bu amaçla induksiyon, endotrakeal entübasyon ve sternotomiden sonra oluşacak hemodinamik değişiklikleri azaltmak için yüksek dozda opioidler kullanılmaktadır. Günümüzde kardiyak anesteziye fentanil, alfentanil, sufentanil ve remifentanil gibi opioidler intraoperatif anestezi ve postoperatif analjezi sağladıkları için vazgeçilmez ajanlardır. Yüksek doz opioidler kullanıldığında uyanma ve ekstübasyon süreleri uzamaktadır (3).

Kardiyak depressan etkileri minimal olduğu için benzodiazepin grubu ilaçlara kardiyak ve diğer anestezi uygulamalarında sıklıkla başvurulmaktadır. Bir benzodiazepin olan midazolam kardiyak cerrahide kullanıldığı zaman opioidlerin alışımlı yüksek dozlarından kaçınıldığı için uyanma süresi ve ekstübasyon süresi kısalmaktadır (4). Bu nedenle çalışmamızda alfentanil ve fentanilin midazolamla beraber kullanıldıklarında hemodinamiye, uyanmaya ve ekstübasyon sürelerine etkilerini araştırıldı ve bu iki anestezi protokolünden hangisinin daha avantajlı olduğu ortaya konmaya çalışıldı.

Gereç ve Yöntem

Koroner arter bypass cerrahisi geçirecek 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, kontrol edilmemiş hipertansiyon, morbid obezitesi olan ve 6 saatten fazla anestezi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyonda hastalara operasyondan 1 saat önce 10 mg. oral diazepam verildi. Anestezi induksiyonundan önce periferik venöz ve radyal arter kateterleri yerleştirildi ve sağ internal juguler ven ve termodilüsyon pulmoner arter kateterizasyonu, EKG ve periferik hemoglobin oksijen saturasyon monitorizasyonu yapıldı. Anestezi induksiyonunda 1. gruba (MA) alfentanil 75 µg/kg ve 70 µg/kg midazolam, 2. gruba (MF) 7,5 µg/kg fentanil ve 70 µg/kg midazolam uygulandı. Anestezi idamesinde her iki gruba 0,25 µg/kg/dk'dan midazolam infüzyonu, buna ilave olarak 1. gruba 1,5 µg/kg/dk alfentanil, 2. grubada 0,15 µg/kg/dk fentanil infüzyonuna başlandı. Kas gevşetici olarak pankronyum 0,1 mg/kg kullanıldı. Endotrakeal entübasyondan sonra akciğerler %100 oksijenle ventile edildi. Hemodinamik kontrol için efedrin veya nitrogliserin uygulandı. Hemodinamik ölçümler (Ortalama Kan Basıncı (OKB), kalp hızı, Santral Venöz Basıncı(SVB), Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı(PCWP), Kardiyak İndeksi(CI), Sistemik Vasküler Rezistans İndeksi(SVRI), Pulmoner Vasküler Rezistans İndeksi(PVRI)ve Sol Ventrikül Atım İş İndeksi(LVSWI)) sırasıyla şu zaman aralıklarında ölçüldü. 1. preindüksiyon 2. indüksiyondan 5 dakika sonra 3. sternotomiden 5

dakika sonra 4. sternum kapatıldıktan sonra 5. yoğun bakıma geldiği zaman 6. yoğun bakıma geldikten 4 saat sonra.

Bütün girişimler için orta dereceli hipotermi uygulandı (nazofarenks ısı: 33-34 °C). Soğuk kristaloid kardiyopleji kullanıldı. Kardiyopulmoner bypass sırasında pompa hızı 2,4 lt/dk/m² ve perfüzyon basıncı 50-80 mmHg olarak tutuldu. Kardiyopulmoner bypassdan ayrılmadan önce hastalar 37 °C'ye kadar ısıtıldı. Yoğun bakımda analjezi için IV morfin 0,05 mg/kg uygulandı. Hasta sakin ve uyanık olduğu zaman mekanik ventilasyona son verildi. Ekstübasyon kriterleri; hastanın CPAP sırasında 20'den az solunması, FiO₂'sinin < 0,40 olması, PAO₂'nin 90 mmHg'nın üzerinde ve PaCO₂'nin 45 mmHg'nın altında olması idi. Her iki grupta da karakteristikler, premedikasyon, cerrahi süresi, aortik kros-klemp süresi ve kardiyopulmoner bypass süresi ve greft sayısı açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için, gruplar arasında demografik özellikler için tek yönlü varyans analizi, grup içi ve arındaki hemodinamik ölçümlerin karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır. Değerler ortalama ve Standart sapma olarak sunulmuştur. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalar her iki grupta yaş cins ve ağırlık gibi karakteristikler açısından farklılık göstermiyordu. Preoperatif ilaç kullanımı, preoperatif ventrikül ejeksiyon fraksiyonları, kros-klemp süreleri, cerrahi süreler ve greft sayıları istatistiksel olarak benzer idi. (Tablo 1).

Her iki grupta da çalışma süresince kalp hızı ve kan basınçları kontrollü seyretti. Santral venöz basınç, pulmoner kapiller wedge basınç, kardiyak indeks, sistemik vasküler rezistans indeksi, pulmoner vasküler rezistans indeksi ve sol ventrikül atım iş indeksi gibi hemodinamik ölçümler benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 2). Grup içi hemodinamik verilerin karşılaştırılmasında her iki grupta da indüksiyondan sonra belirgin olarak ortalama kan basıncı,

Tablo 1. Hastaların perioperatif karakteristikleri.

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)
Yaş (yıl)	60±8	62±9
Cinsiyet (K/E)	8/7	8/7
Kilo (kg)	72±12	74±13
Preoperatif kullanılan ilaçlar		
Nitratlar	8	8
β-bloker	10	11
Ca ⁺⁺ antagonisti	8	7
Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	55±5	53±5
Kros-klemp süresi (dak)	72±7	70±6
Cerrahi süresi (dak)	259±24	279±23
Greft sayısı	3,5±0,9	3,8±1

*p<0,05

kalp hızı, kardiyak indeks ve SVRI düşmüştür (p<0,01). Takip eden ölçümlerde indüksiyondan önceki değerlerine ulaşmıştır. Gruplar arasında vazokonstriktör gereksinimi ve inotropik destek gereksinimi arasında da fark saptanmadı. Birinci grupta (MA) uyanma süreleri ortalama 182±25 dakika iken MF grubunda bu süre ortalama 191±28

dakika oldu ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, fakat MA grubundaki hastalar operasyon bitiminden ortalama 251±32 dakika sonra ekstübe edilirken MF grubunda bu süre 312±38 dakika oldu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı tek fark ekstübasyon sürelerinde gözlemlendi (p < 0,05).

Kardiyopulmoner bypass sırasında verilen kristalloid miktarı, idrar outputu, 24 saatlik kanama miktarları ve yoğun bakımda kalma süreleri her iki grupta da aynıydı.

Tartışma

Çalışmamızda her 2 grup arasında uyanma süreleri arasında fark yoktu ancak ekstübasyon süresi açısından alfentanille yapılan kombinasyonun fentanil ve midazolama göre daha avantajlı olarak saptandı. Ahonen ve arkadaşlarının çalışmasında fentanilin t80 değeri alfentanilden belirgin derecede uzun bulunmuş ve opioidlerin t80 değerleri ve trakeal ekstübasyon değerleri arasında lineer bir korelasyon saptanmıştır. Şöyle ki alfentanil ve sufentanilin plazma konsantrasyonunun %80'inin

Tablo 2. Gruplar arasındaki hemodinamik değişiklikler

	Preindüksiyon	İndüksiyondan 5 dak. sonra	Sternotomidan 5 dakika sonra	Sernum Kapatıldıktan sonra	Yoğun Bakım	Yoğun Bakımdaki 4. saat
Kalp hızı						
Grup I	73±12	65±10 ⁺	75±13	77±14	80±15	75±12
Grup II	75±13	64±9 ⁺	76±10	76±12	79±12	77±10
Ortalama KB						
Grup I	84±10	76±10 ⁺	79±9	80±12	82±10	85±12
Grup II	80±12	74±12 ⁺	78±10	79±12	83±10	83±10
SVB						
Grup I	6±3	6±3	6±3	7±3	7±4	8±3
Grup II	5±3	6±3	6±3	7±3	7±3	8±3
PCWP						
Grup I	11±4	9±3	9±4	11±3	10±3	12±4
Grup II	10±3	10±3	10±4	12±4	12±3	13±3
Kardiak İndeks						
Grup I	2,8±0,5	2,4±0,4 ⁺	2,7±0,6	3,2±0,7	3,0±1	3,2±0,9
Grup II	2,8±0,7	2,6±0,6 ⁺	2,8±0,9	3,0±0,9	3,1±0,9	3,0±0,9
SVRI						
Grup I	2637±512	2340±648 ⁺	2578±578	2450±345	2500±548	2478±348
Grup II	2457±478	2300±532 ⁺	2478±502	2437±489	2476±542	2356±532
PVRI						
Grup I	200±126	269±159	278±126	205±105	224±120	225±113
Grup II	205±103	275±134	289±124	215±110	226±110	229±120
LVSWI						
Grup I	49±12	48±10	43±11	44±10	48±12	49±12
Grup II	50±12	51±10	49±10	45±11	50±10	51±10

*p<0,05, ⁺p<0,05 Preindüksiyon değerleri ile karşılaştırıldığında

elimine edildiği *t*80 değerleri arttıkça ekstübasyon süreleri de uzamaktadır(5). Bizim çalışmamızda da alfentanil kullanılan grupta ekstübasyon süresinin fentanil kullanılan gruba göre yaklaşık 1 saat erken olmasının nedeni bu iki ilaç arasındaki *t*80 farklılığına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu opioidlerin *t*50 değerleri ise değişik çalışmalarda benzer bulunmuş ve uyanma veya trakeal ekstübasyon süreleri ile korele olmadığı belirtilmiştir (5-7). CABG ve CPB uygulanan hastalarla uyanma süresi anestetiklerin dışındaki faktörlerden de etkilenebilir. Örneğin, cerrahi sonrası beyin veya hemostazdaki değişiklikler sonraki uyanmayı etkileyebilir (8). Uyanma ve trakeal ekstübasyon arasındaki farklılıklar midazolam ve opioidlerin arasındaki etkileşimlerden etkilenebilir. Alfentanil ve fentanil karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzimiyle metabolize olur; midazolam ise P 450 aktivitesinden daha az etkilenir. Ayrıca alfentanil ve fentanil μ agonistleridir ve midazolam bu opioidlerin CNS üzerindeki etkilerini benzer şekilde artırır (7,9,10). Bundan dolayı farmakodinamik etkiler *t*80 gibi farmakokinetik parametreler dışında diğer faktörlerden etkilendiği için *t*50 ve *t*80 süreleri uyanma üzerine direkt lineer etki göstermemektedir. Bu çalışmada da tüm hemodinamik ve farmakodinamik etkileşimler her iki grupta aynı olmasına rağmen sadece ekstübasyon süresinin MA grubunda daha kısa olması söz konusu etkilere bağlanmıştır.

Sonuç olarak MA alan hastalarda ekstübasyon süresi daha kısadır ve yoğun bakımdan transferleri daha erken dönemde olabilmektedir. Koroner arter bypass cerrahisi geçirecek hastalarda opioid kullanımını azaltmak için ve opioidlerin farmakodinamik etkilerini hafifletmek açısından bu ajanların midazolamla kombinasyonu uygun bir alternatif olarak görülmektedir. Buna ek olarak alfentanilin midazolamla kombinasyonunun fentanilin midazolamla kombinasyonuna tek üstünlüğü erken ekstübasyon olmuştur, bu açıdan midazolam kombinasyonunda alfentanilin bir kardiyak anesteziyoloji için fentanile göre önemli bir avantaj

sağladığı düşünülmüştür. Alfentanil ve fentanilin ve fentanil benzeri opioidlerin midazolam dışındaki diğer ajanlarla kombinasyonlarının karşılaştırılmasıyla bu iki ajanın ve yeni opioid derivelerinin kalp cerrahi anesteziisindeki gerçek yeri daha iyi anlaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Stresand JB, Wong KC. Anaesthesia for coronary artery bypass graft. Br J Anaesth 1998; 61: 97-104.
2. Amado WJ, Thomas SJ. Cardiac surgery: intraoperative management. In: Thomas SJ, Kramer JL. Manual of cardiac anaesthesia. 2nd edition. New York. Churchill Livingstone 1993; 401-42.
3. Samuelson PN, Reves JG, Kirklin JK, et al. Comparison of sufentanil and enflurane-nitrous oxide anesthesia for myocardial revascularization. Anesth Analg 1986; 65: 217-26.
4. Lehmann A, Zeitler C, Thaler E, et al. Comparison of two different anesthesia regimens in patients undergoing aortacoronary bypass grafting surgery; sufentanil-midazolam versus remifentanil-propofol. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000 Aug; 314 (4): 416-20.
5. Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M, et al. Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 1996; 85:1246-52.
6. Schraag S, Mohl U, Hinch M, et al. Recovery from opioid anaesthesia: the clinical implication of context-sensitive half-times. Anesth Analg 1998; 86:184-90.
7. Wood M. Pharmacokinetics and principles of drug infusions in cardiac patients. In: Kaplan JA ed. Cardiac Anaesthesia. Philadelphia: W.B Saunders, 1998, chapter 20: 669-77.
8. Harris DN, Bailey SM, Smith PLC, et al. Brain swelling after coronary after bypass surgery. Lancet 1993; 342: 586-7.
9. Yun C-H, Wood M, Wood AJ and Guengerich FP. Identification of pharmacokinetic determinations of alfentanil metabolism: cytochrome P450 3A4. Anesthesiology 1992; 77: 467-74.
10. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, et al. Identification of human liver cytochrome P-450 3A 4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. Anesth Analg 1996; 82: 167-72.

Geliş Tarihi: 02.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Yeşim BATIŞLAM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
ANKARA