

Silazapril ve atenolol'un indüksiyon ve entübasyonda, kardiovasküler ve endokrin yanıt üzerine etkileri

Dr.Nergiz KÜÇÜK* , Dr. Sebahattin USLU**

Trakeal entübasyon hipertansiyon ve miyokardial iskemi için güçlü bir uyarandır. Anjiyotensin konvertent enzim(ACE) inhibitörleri ve Beta-blokerlerin entübasyona kardiovasküler cevap ve stres hormonları üzerine etkileri konusunda, ASA I-II grubundan, diüretik, Beta bloker, ACE inhibitörü ve digoksin kullanmayan 40 hasta rasgele dört eşit gruba ayrılarak çalışmaya alındılar. Ameliyattan önceki gece saat 24.00'de I.gruptaki hastalara 2.5 mg silazapril, II.gruptaki hastalara 5 mg silazapril III.gruptaki hastalara 100 mg atenolol ve plasebo grubu olan IV.gruba da B vitamin kompleksi verildi. Hastalara operasyondan ortalama 45 dakika önce 0.08 mg/kg midazolam i.m ve 0.5 mg atropin i.m. yapıldı. 2.5 mg silazapril verilen olguların sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı, nabız değişiklikleri 5 mg silazapril ve plasebo verilen gruplardan farklı bulunmadı. 100 mg atenolol verilen olgularda sistolik, diastolik, ortalama kan basıncı ve nabız değişiklikleri diğer 3 gruba göre daha düşük bulundu. (p < 0.05) Hz-basınç ürünü de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. (p < 0.05) Çalışmamızda kullandığımız form ve dozlardaki silazaprilin indüksiyon ve entübasyonda hemodinamik stabiliteyi sağlamada atenolol kadar etkili olmadığını tespit ettik. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(1):54-58,1995]

Anahtar Kelimeler : ACE inhibitörleri, silazapril, beta bloker, atenolol, stres cevap

The effects of silazapril and atenolol on the cardiovascular and endocrine responses to anesthesia induction and endotracheal intubation

ACE inhibitors and beta-blockers are used in order to attenuate stress response to laryngoscopy. We compared the two drugs on 40 patients, ASA I or II, in four groups. The day before surgery, at 12.00 pm patients received either 2.5 mg silazapril, 5 mg silazapril, 100 mg atenolol or placebo. The hemodynamic effects of anesthesia induction and laryngoscopy were found to be more attenuated in atenolol group than the other three. The differences between 2.5 mg silazapril, 5 mg silazapril and placebo were not statistically significant. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(1):54-58,1995]

Key Words : ACE inhibitors, silazapril, beta blockers, atenolol, stress response

Trakeal entübasyon hipertansiyon ve miyokardial iskemi için güçlü bir uyarandır. Bu cevabı baskılamak için çok çeşitli ajanlar kullanılmıştır. ACE inhibitörleri ve beta blokerlerin entübasyona kardiovasküler cevap ve stres hormonları üzerine etkileri konusunda fazla sayıda çalışma olmasına karşın bu iki ilacın karşılaştırmalı çalışmaları nispeten azdır.

Atenolol intrinsek sempatikomimetik aktivitesi

ve membran stabilizan etkisi olmayan beta-1 adrenoreseptörlerini inhibe eden kardioselektif bir ilaçtır. Günlük antihipertansif etkili dozu 50-100mg olup stabil anjina pektorisli hastalarda anjinal atakların sayısını ve şiddetini, nitrogliserin tüketimini, ST depresyonunun süresini azaltır. Ilacın sessiz iskemik atakları da önlediği saptanmıştır¹.

ACE inhibitörleri anjiyotensin dönüştürücü enzimin kompetitif inhibitörüdürler. Antihipertansif

* : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı - Erzurum

** : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı - Erzurum

(2-6 Kasım 1994 tarihlerinde İstanbul'da yapılan XXVIII Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir)

etkilerini 1-Sistemik vasküler direnci azaltarak, 2-Plasma aldosteronunu azaltma yoluyla sodyum ve su atılımını artırarak, 3- Anjiyotensin II tarafından yıkılan doğal bir vazodilatator olan bradikinin plazma düzeyini artırarak gösterirler. Silazaprilin 2.5-5 mg'lık antihipertansif dozu 24 saat etkili olup, yan etkisi en az olan ACE inhibitörlerinden biridir. RAS'in bloke edilmesi peroperatif stress hormonlarının azalmasını sağlayarak kardiovasküler stabilitenin sürdürülmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma iki antihipertansif ilacın premedikasyonda kullanılmasının entübasyonda oluşan hormonal ve kardiovasküler değişiklikleri nasıl etkilediğini karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulunun onayı alınarak yapıldı. ASA I-II grubundan, diüretik, beta bloker, ACE inhibitörü ve digoksin kullanmayan 40 hasta rastgele dört gruba ayrılarak çalışmaya alındılar. Hasta grupları arasında yaş, kilo, cinsiyet ve kan basınçları yönünden fark yoktu. Hastalara ameliyattan önceki gece saat 24.00'de 2.5 mg silazapril (I grup), 5 mg silazapril (II grup) veya 100 mg atenolol (III grup) ve plasebo grubuna da (IV grup) B vitamin kompleksi verildi. Hastalardan bir gün önce ve entübasyondan sonra kortizol, prolaktin, T3 değerlerini ölçmek üzere kan örnekleri alındı. Tüm hastalara operasyondan ortalama 45 dk önce 5mg midazolam i.m. ve 1.2 mg atropin i.m. premedikasyon amacıyla yapıldı. Ameliyathaneye alınan hastalar peroperatif EKG, ST değişiklikleri ve non-invaziv ossilometrik metotla kan basıncı ölçümleri için monitörize edildiler. Anestezi induksiyonu 7 mg/kg thiopenton ve 0.9 mg/kg atracurium ile sağlandı. Entübasyon zamanına kadar ve entübasyondan sonra 10 dakika süreyle her dakika sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızı (KH), ST değişiklikleri ve Hız-Basınç ürünü hesaplanıp kaydedildi. Anestezi isofluran (%1.5) ve N2O-O2 Fio2 0.4 olacak şekilde, intraoperatif analjezi için 2 µg/kg fentanyl i.v. verilerek devam ettirildi. Her hasta grubundaki hemodinamik değişiklikler şu şekilde değerlendirildi: İndüksiyonda sistolik kan basıncının 90 mmHg altına düştüğü hasta sayısı, induksiyonda kalp hızının 50 atım/dakika sayısının altına indiği hasta sayısı, entübasyondan sonra sistolik kan basıncının preindüksiyon değerinden 20 mmHg veya daha fazla arttığı hasta sayısı, induksiyon,

laringoskopi ve veya entübasyon sırasında kalp hızının 100 atım/dakikayı geçtiği veya preindüksiyon düzeyini %20 aştığı hasta sayısı, hız-basınç ürününün 15.000'i geçtiği hasta sayısı belirlendi.

BULGULAR

Çalışma öncesinde gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, kan basınçları ve kalp hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 1) Preindüksiyon döneminde III. grupta kalp hızı ve sistolik kan basıncı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. (p<0.05) III. grupta 1 hastada kalp hızı 50 atım/dakika altında idi. (Grafik 1) İndüksiyon başlangıcından 3 dakika sonra III. grupta bir hastada sistolik kan basıncını 90 mmHg altında tespit ettik. Bradikardi için sadece bir hastaya indüksiyondan önce 1.2 mg i.v atropin yapıldı. Hipotansiyon için hiçbir hastaya tedavi uygulamak gerekmedi. Kalp hızı 100 atım/dakika geçen hasta sayısı I. grupta 3, II. grupta 3, IV. grupta ise 2 idi. Entübasyondan önce sistolik kan basıncı 90 mmHg altında olan hasta sayısı I. grupta 1, III. grupta 2 idi. Kalp hızı 100 atım/dakika üzerinde olan I. grupta 3, II. grupta 2, IV. grupta ise 4 hasta vardı. Entübasyondan 1 dakika sonra sistolik kan basıncı 20 mmHg'dan fazla artan hasta sayısı I. grupta 4, II. grupta 3, IV. grupta 4 idi (Grafik 2). Kalp hızı 100 atım/dakika üzerinde olan hasta sayısı I. grupta 4, II. grupta 5, IV. grupta 5 olarak bulundu. Hız-basınç ürünü 15.000'i geçen hasta sayısı I. grupta 4, II. grupta 5 ve IV. grupta da 5 olarak tespit edildi. Preindüksiyon döneminde kalp hızı ve sistolik kan basıncı III. grupta diğer gruplara göre düşüktü. (p<0.05) Entübasyondan sonraki 1. dakikada III. grup dışında diğer gruplarda kalp hızı, sistolik kan basıncı ve hız-basınç ürünü değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. (p<0.05) III. grupta kalp hızı diğer gruplara göre her dönemde düşük seyretti. (p<0.05)

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

	G1	G2	G3	Pl
Yaş	58(37-64)	56(38-62)	51(32-65)	54(33-61)
Cins. K/A	5/5	6/4	6/4	5/5
Ağ. (SD)	68(12)	70(11)	65(12)	67(11)
SKB	145(8)	142(11)	146(9)	150(12)
DKB	88(8)	84(7)	90(8)	86(9)
KH	82(7)	86(7)	68(4)	85(7)

Cins: Cinsiyet

Ağ: Ağırlık (Kg)

SKB: Sistolik kan basıncı (mmHg±SD)

DKB: Diastolik kan basıncı (mmHg±SD)

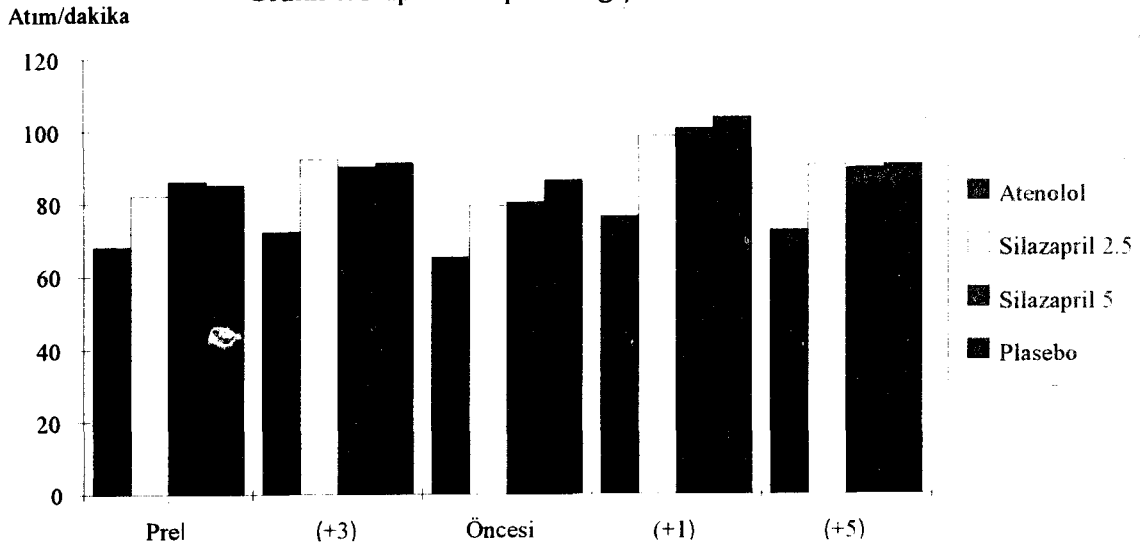
KH: Kalp hızı (Dakikada) (SD)

Gruplar arasında diastolik kan basınçları ve

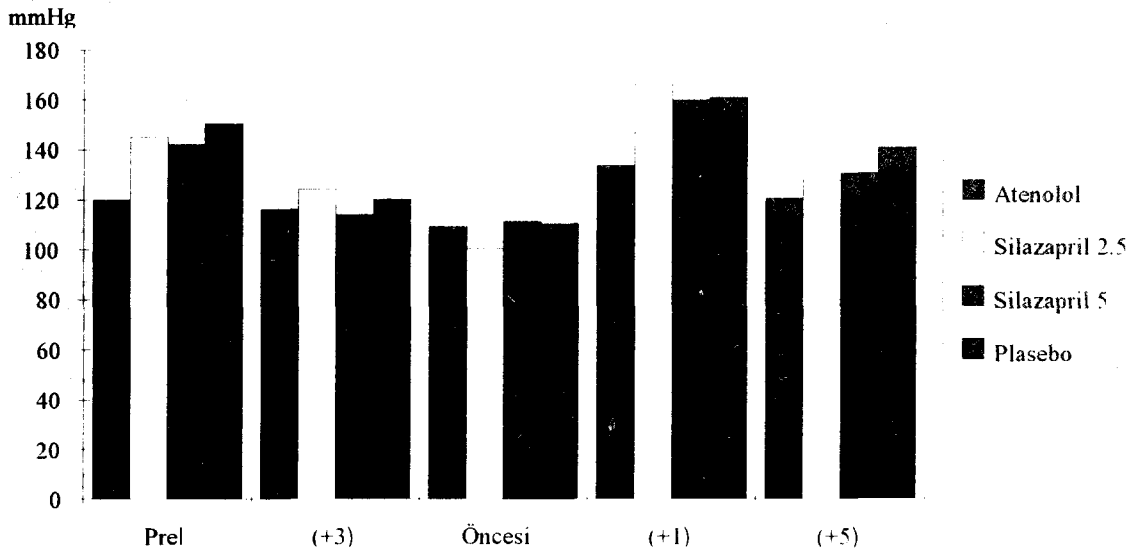
Küçük N ve ark.

Silazapril ve atenolol'un induksiyon ve entübasyonda, kardiovasküler ve endokrin yanıt üzerine etkileri

Grafik 1: Grupların kalp hızı değişiklikleri



Grafik 2 : Grupların sistolik kan basıncı değişiklikleri



Grafik 1 ve 2 için açıklama:

Prel: Preindüksiyon
(+3): İndüksiyondan 3 dakika sonra
Öncesi: Entübasyondan hemen önce
(+1): Entübasyondan 1 dakika sonra
(+5): Entübasyondan 5 dakika sonra

Küçük N ve ark.

Silazapril ve atenolol'un induksiyon ve entübasyonda, kardiovasküler ve endokrin yanıt üzerine etkileri

ortalama kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir farklılık tespit edemedik. Gruplar arasında kortizol, prolaktin ve T3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek fark tespit edemedik. Hiç bir olgumuzda patolojik olarak nitelediğimiz ST değişikliği olmadı.

TARTIŞMA

Dolaşımda artan katekolamin düzeyi ve stres hormonlarının etkilerini bloke etmenin önemi ve anestezi tekniğinin bu cevapları değiştirebileceği anlaşıldıktan sonra çalışmalar bu konuda yoğunlaşmıştır^{1,5}.

Murphy ve arkadaşları hastalara induksiyondan 17 dakika önce intravenöz yoldan 0.5 mg, 1 mg, 2 mg ve 4 mg enalaprilat vermişler. Plasma konverting enzim aktivitesi tüm hastalarda 1 dakika içinde minimuma inmiş, induksiyon ve entübasyon sırasındaki ortalama arter basıncı değişiklikleri makul düzeylerde kalmıştır⁶.

Mc Carthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise entübasyondan önce verilen sublingual kaptoprilin (1.25 mg veya 25 mg) iki dozda da pressör cevabı önlemekte etkili olduğu, ancak beklenmedik hipotansiyon görülebileceği ortaya konmuştur.

Yates ve Hunter ise preoperatif 4 saat önce oral yoldan 5 mg enalapril verdikleri hastalarda peroperatif kardiovasküler stabilite sağlandığını ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin entübasyona ve cerrahi stimülasyona pressör cevabı azaltabileceğini bildirmişlerdir⁸.

Buna karşın yapılan iki ayrı çalışmada kronik anjiyotensin konverting enzim inhibisyonunun anestezi induksiyonu sırasında peroperatif dönemde beklenmedik hipotansiyona neden olabileceği sonucuna varılmıştır^{9,10}. İlacın preoperatif kısa süreli (24 saat) kesilmesinin preoperatif dönemde ve entübasyonda hipertansiyon insidansını artırmadığı⁹, altta yatan hipertansif hastalığın ciddiyetine bağlı olarak ilacın kesilmediği vakalarda normal veya yüksek pulmoner kapiller wedge basıncına rağmen anestezi sırasındaki kardiovasküler stabilitenin garanti edilemeyeceği belirtilmiştir¹⁰.

ACE inhibitörleri ile ilgili son bilgilerimiz anesteziye hangi yöntemin ve ilacın seçileceği, operasyon öncesi kullanılması gerekip gerekmediği konusunda kesinlik kazanmamıştır¹¹.

Çalışmamızda kullandığımız her iki dozdaki silazapril kalp hızı ve kan basıncındaki artışı baskılamakta etkili olamamış, ancak diğer araştırmacıların çalışmalarında gösterildiği gibi

hipotansiyona yol açmamıştır.

Stone ve arkadaşları tedavi edilmemiş orta derecede hipertansiyonu olan vakalarda induksiyon sırasında myokardial iskemi insidansının yüksek olduğu ve tek doz oral Beta-bloker'in premedikasyonda verilmesiyle bu riskin azaltılabileceği konusunda yayın yapmışlardır¹².

Ramipril, metoprolol ve plasebo premedikasyon amacıyla kullanılarak peroperatif kardiovasküler değişiklikler ve sempatik stimülasyon üzerine etkileri 3 gün boyunca izlenmiş, ramiprilin stroke volüm ve kardiyak outputu artırarak, katekolamin düzeyinde uzun süren düşüş sağladığı belirtilmiştir. Metoprololun ise SV ve CO'yu değiştirmediği, noradrenalin düzeyinde ise geçici bir düşüş sağladığı sonucuna varılmıştır¹³.

Çalışmamızda miyokardın iş gücünü gösteren hız-basınç ürünü hesaplamalarında atenolol grubu diğer gruplara göre daha düşük değerlerde seyretmiş, 15.000 üzerine çıkan olguya rastlanmamıştır. Her iki silazapril grubunda ve plasebo grubunda entübasyonu izleyen dakikalarda bu değerler üzerine çıktığı tespit edilmiştir. Özellikle koroner yetmezliği olan hastalarda hız-basınç ürünü 12.000 üzerinde olması ile iskemi belirtileri görülmektedir¹⁴.

Her iki silazapril grubu ile plasebo grubunda induksiyon ve entübasyon sırasında istenilen hemodinamik stabilitenin sağlanamadığı, atenolol grubunda ise kalp hızı ve sistolik kan basıncı değişikliklerinin daha az olduğu görüldü. Atenolol'un premedikasyon amacıyla kullanımını önermek için katekolamin düzeyleri ve ileri hemodinamik değerlerle ilgili çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. İlaç Monografıları. Atenolol. İlaç ve tedavi dergisi 1993;6(2):113-4.
2. İlaç ve tedavi perspektifleri. ACE inhibitörlerinin farmakolojik etkilerinin, klinik etkinliklerinin, farmakokinetik özelliklerinin ve yan etki profillerinin karşılaştırılması. İlaç ve tedavi dergisi 1994;7(2):117-8.
3. Miranda JV, Grissom TE. Anesthetic implications of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Anesth Analg 1991;72:667-83.
4. Biebuyck JF. The metabolic response to stress: An overview and update. Anesthesiology 1990;73:308-27.
5. Weissman C, Hollinger I. Modifying systemic

Küçük N ve ark.

Silazapril ve atenolol'un indüksiyon ve entübasyonda, kardiovasküler ve endokrin yanıt üzerine etkileri

- responses with anesthetic techniques. *Anesthesiol Clin North Am* 1988;6:221-36.
6. Murpy JD, Vaughan RS, Rosen M. Intravenous enalaprilat and autonomic reflexes. The effects of enalaprilat on the cardiovascular responses to postural changes and tracheal intubation. *Anaesthesia* 1989;44:816-21.
 7. McCarthy GJ, Hainstwoth M, Lindsay K, Wright JM, Brown TA. Pressor responses to tracheal intubation after sublingual captopril. A pilot study. *Anesthesia* 1990;45:243-5.
 8. Yates AP, Hunter DN. Anesthesia and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anaesthesia* 1988;43:935-8.
 9. Corat P, Richer C, Douraki T, Gomez C, et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology* 1994;81:299-307.
 10. Colson P, Saussine M, Seguin, Cuchet D, Chaptal PA, Roquefeuil B. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anest Analg* 1992;74:805-8.
 11. Kellow NH: The rennin-angiotensin system and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Anaesthesia* 1994;49:613-22.
 12. Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: Effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent. *Anesthesiology* 1988;68:495-500.
 13. Böttcher M, behrens JK, Möller EA, Christensen JH, and Andreasen F. ACE inhibitor premedication attenuates sympathetic responses during surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:633-7.
 14. Esener Z.: Klinik Anestezi. Sayfa 277. Logos yayıncılık, İstanbul 1991.

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.Nergiz KÜÇÜK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.
25240 ERZURUM

Tel:0-442-233 1122/2025
Fax:0-442-233 2268