

Koroner Baypas Cerrahisi Sonrası Hipertansiyon Kontrolünde Diltiazem, Nitrogliserin ve Sodyum Nitroprussidin Karşılaştırılması

Dr. Fevzi TORAMAN, Dr. Haluk ÖZTİRYAKI*, Dr. Hasan KARABULUT, Dr. Nazan AKSOY*, Dr. Ümit ÇALIŞIRIŞCI*, Dr. Nurgül YURTSEVEN*, Dr. Ali ÖZYURT, Dr. Onur GÖKSEL*, Dr. Serdar EVRENKAYA, Dr. Sevim CANİK*, Doç. Dr. Sinan DAĞDELEN, Doç. Dr. Cem ALHAN
Acıbadem Hastanesi, İstanbul, * Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

Hipertansiyon aorto-koroner baypas greftleme operasyonu sonrası yoğun bakımda sıkça karşılaşılan bir sorundur. Postoperatif miyokard infarktüsü ve kanama açısından son derece tehlikeli olan bu dönemin sorunsuz geçilebilmesi için günümüzde değişik farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda diltiazem, nitrogliserin ve sodyum nitroprussid gibi üç farklı antihipertansif ajan kullanımının hemodinami üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 45 hasta randomize olarak 3 eşit gruba ayrıldı. Grup 1: 0.3mg/kg diltiazemin 5 dakikada bolus verilmesini takiben, 0.1-0.8mg/kg/saat doz aralığında infüzyon yapılan hastalardan, grup 2: 1-3µg/kg/dakika hızında nitrogliserin infüzyonu, grup 3: 1-3µg/kg/dakika hızında sodyum nitroprussid infüzyonu alan hastalardan oluşmakta idi. Tüm olguların postoperatif yoğun bakımda, antihipertansif ajan başlamadan önce bazal (T1), başladıktan 30 dakika (T2), 120 dakika (T3) ve 12 saat (T4) sonra hemodinamik ölçümleri yapıldı. Grupların kendi içlerinde ortalama arter basıncı (OAB) değişimi incelendiğinde, tüm gruplarda bazal değerlerle diğer tüm zaman dilimlerindeki giderek azalan OAB değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). T3 döneminde kalp hızı grup 1'de 84 ± 14 vuru/dakika, grup 2'de 98 ± 13 vuru/dakika, grup 3'de ise 94 ± 15 vuru/dakika bulunmuş, grup 1 ile 2 arasındaki farklılık anlamlı çıkmış ($p<0.05$), aynı dönemde ikili çarpan (RPP) ise grup 1'de 10975 ± 1476 , grup 2'de 13071 ± 2476 , grup 3'de 13788 ± 2965 bulunmuş, grup 1 ile 3 arasındaki farklılık anlamlı çıkmıştır ($p<0.001$). T4 döneminde RPP grup 1'de 10079 ± 1567 , grup 2'de 12099 ± 2674 , grup 3'de 14416 ± 4240 bulunmuş sadece grup 1 ile 3 arasındaki değişim anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızdaki sonuçlar, her üç ajanın ilk 30 dakika içindeki hemodinamik etkinliğinin benzer olduğunu, daha sonraki dönemde ise diltiazemin nitrogliserin ve sodyum nitroprussid ile kıyaslandığında hem daha iyi bir miyokardiyal performans hem de daha etkin bir kan basıncı kontrolü sağladığı şeklindedir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 530-533*

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, baypas, yoğun bakım ünitesi

Alındığı tarih: 28 Mayıs, revizyon 23 Temmuz 2002
Yazışma adresi: Dr. Fevzi Toraman, Acıbadem Hastanesi Tekin sok. No: 8, 81020 Kadıköy, İstanbul Tlf: (0216) 544 4477
e-posta: ftoraman@turk.net

Aorto-koroner baypas greftleme (AKBG) operasyonuna giden hastaların yaklaşık %50-70'i hipertansif olup, en az bir antihipertansif ajan kullanımları söz konusudur (1). Preoperatif mevcut olan bu hipertansiyon zeminine, kardiyopulmoner baypasın neden olduğu postoperatif erken dönemdeki artmış sempatik aktivite de eklendiğinde çok ciddi hipertansiyon dönemleri oluşabilir (2). Postoperatif kanama, miyokardial ve serebral infarktüs (2,3) açısından son derece riskli olan bu dönemin sorunsuz geçilebilmesi için günümüzde değişik farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda diltiazem, nitrogliserin (NTG) ve sodyum nitroprusside (SNP) gibi üç farklı antihipertansif ajan kullanımının hemodinami üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOD

Hastanemiz etik kurul onayı alındıktan sonra, Şubat 1997 ile Nisan 1998 tarihleri arasında AKBG operasyonu olup postoperatif yoğun bakımda, EKG (DII ve V5), invazif arter ile sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), Swan-Ganz kateteri ile pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı, santral venöz basınç, karışık ven kanı oksijen saturasyonu (PAB,PKUB,SVB,SvO₂), termodilüzyon yöntemi ile kalp debisi (KD), sistemik damar direnci (SDD), pulmoner damar direnci (PDD) ve nabız oksimetresi, rektal ısı, idrar çıkışı ve kan gazı analizleri ile takip edilmekte olan hastalardan enaz 15 dakika süre ile sistolik kan basıncı 150 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg, ortalama kan basıncı 110 mmHg ve kalp hızı 70 vuru/dakikadan büyük olan, böbrek yetersizliği olmayan (kreatinin < 2mg/dl), diyabet gibi herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan ve preoperatif herhangi bir antihipertansif ajan kullanmayan, ejeksiyon fraksiyonu %50'den fazla olan toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 7'si kadın, 38'i erkek olup yaşları 41 ile 75 arasında değişmekte idi. Hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Grup 1: 0.3mg/kg diltiazemin 5 dakikada bolus verilmesini takiben, 0.1-0.8mg/kg/saat doz aralığında infüzyon yapılan hastalardan, grup 2: 1-3µg/kg/dakika hızında NTG infüzyonu, grup 3: 1-3µg/kg/dakika hızında sodyum nitroprussid (SNP) infüzyonu alan hastalardan oluşmakta idi. Her

üç grup hastalarda ajanların infüzyon hızları OAB değerine göre titre edildi ve OAB < 70 mmHg ve kalp hızı 60-130 vuru/dakika aralığının dışında kalan, pozitif inotropik ajan ve intraaortik balon pompa kullanılan hastalar çalışma dışı bırakılması amaçlanmıştır, ancak hiçbir grupta çalışma dışı bırakılan hasta olmamıştır. Tüm olgulara postoperatif yoğun bakımda antihipertansif ajan başlanmadan önce bazal (T1), başlandıktan 30 dakika (T2), 120 dakika (T3) ve 12 saat (T4) sonra hemodinamik ölçümler yapılarak kalp hızı (KH), SAB, DAB, OAB, PAB, PKUB, SVB, KD, SDD, PDD, S_vO₂, ikili çarpan (RPP) ve entübe kalma süreleri bulunarak bunların gruplar arası ve grup içi değişimi karşılaştırılması yapıldı. Gruplar arası değerlerin karşılaştırılmasında ANOVA testi, grup içi zamansal değişkenliğin karşılaştırılmasında Repeated Measures ANOVA uygulandı.

BULGULAR

Yaş ve cinsiyet açısından farklılık bulunmayan grupların kendi içlerindeki zamana bağlı OAB değişimini incelediğimizde (Tablo 1), tüm gruplarda bazal değerlerle diğer tüm zaman dilimleri arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü (p<0.001). Kalp hızı sadece grup 1 hastalarında zamana bağlı anlamlı azalma göstermiştir (Tablo 2). Miyokardiyal oksijen tüketiminin indirekt göstergesi olarak kabul edilen ikili çarpanda grup içi değişimini incelediğimizde, diltiazem grubu içinde azalmanın %41.7, olduğu görüldü (Tablo 3). Karışık ven kanı oksijen saturasyonu ve kalp debisi değişimi gruplar içinde anlamlı değişme-

Tablo 1. Grupların kendi içlerinde zamana bağlı ortalama arter basıncı değişimi (mmHg)

	T1	T2	T3	T4
Diltiazem (GI)	122±16 λφ	95±14 Δ	85±8 ψ	74±9
NTG (GII)	111±10 λφ	92±15 Δ	86±11	79±12
SNP (GIII)	117±15 λφ	96±17	92±14	96±17

λ=T1vsT2, β=T1vsT3, φ=T1vsT4, Δ=T2vsT4, p<0.001, ψ=T3vsT4 P<0.05

NTG: nitrogliserin, SNP: sodyum nitroprusside

Tablo 2. Grupların kendi içlerinde zamana bağlı kalp hızı değişimi (vuru/dakika)

	T1	T2	T3	T4
Diltiazem (GI)	97±11 λφ	85±13	84±14	89±13
NTG (GII)	97±11	98±16	98±13	100±12
SNP (GIII)	94±18	94±15	94±15	99±14

NTG: nitrogliserin, SNP: sodyum nitroprusside

λ=T1vsT2, β=T1vsT3, P<0.001, φ=T1vsT4, p<0.05

Tablo 3. Grupların kendi içlerinde zamana bağlı ikili çarpan (RPP) değişimi

	T1	T2	T3	T4
Diltiazem (GI)	17314±1605 λφ	12309±2038 Δ	10976±1476	10079±1567
NTG (GII)	15844±2210 βφ	13632±2700	13071±2476	12099±2674
NTP (GIII)	17075±3724 β	14776±3182	13789±2965	14416±4240

NTG: nitrogliserin, SNP: sodyum nitroprusside
λ=T1vsT2, β=T1vsT3, φ=T1vsT4, Δ=T2vsT4, p<0.01

mekte idi (Tablo 4 ve 5). Bazal ölçümlerde hiçbir parametrede gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaz iken T2 döneminde sadece karışık ven kanı oksijen saturasyonunda grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık (p<0.01) vardı. T3 döneminde kalp hızı ve ikili çarpanda anlamlı farklılıklar tespit edildi (Tablo 6). T4 döneminde ikili çarpan, OAB ve SDD değerlerinde gruplar arasında farklılık vardı. Değerler Tablo 7'de görülmektedir. Postoperatif entübe kalma süreleri karşılaştırıldığında sırasıyla 13.9±3.2 saat, 14.2±3.1 saat, 15.1±3.9 saat olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. PAB, PKUB, PDD, SVB, KD ve değerlerinde grup içinde ve gruplar arasında anlamlı değişimler gözlenmedi.

TARTIŞMA

Diltiazemin IV kullanımının hemodinami üzerine olan etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır (4-12). Joyal ve arkadaşlarının (4) yaptıkları çalışmalarında, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarının sırasıyla %13, %10, %11 düştüğünü (p<0.01), kan basıncındaki azalmanın başlangıç kan basıncı değeri ile yakın korelasyon gösterdiğini (r=0.81, p<0.05), kalp hızında ise anlamlı değişikliğe neden olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada diltiazemin sol ventrikül diastol sonu basıncını ve dP/dt oranını anlamlı olarak değiştirmezken sistemik damar direnci-

Tablo 4. Grupların kendi içlerinde zamana bağlı karışık ven kanı oksijen saturasyonu (S_vO₂ %) değişimi

	T1	T2	T3	T4
Diltiazem (GI)	63±9	62±9 λ	60±10	62±7
NTG (GII)	57±8	52±8	52±10	57±9
NTP (GIII)	60±6	58±7	58±7	59±7

NTG: nitrogliserin, SNP: sodyum nitroprusside

λ=G1vsG2, p<0.01

Tablo 5. Grupların kendi içlerinde zamana bağlı kalp debisi değişimi (l/m²/dakika)

	T1	T2	T3	T4
Diltiazem (G1)	2.9±0.7	2.7±0.8	2.7±0.7	3.1±0.8
NTG (GII)	2.4±0.8	2.2±0.5	2.3±0.8	2.7±0.7
SNP (GIII)	2.7±0.6	2.5±0.6	2.5±0.5	2.7±0.5

NTG: nitrogliiserin, SNP: sodyum nitropruside, P>0.05

Tablo 6. T3 döneminde gruplar arasında anlamlı değişiklik gösteren parametreler

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
KH (vuru/dakika)	84±14 λ	98±13	94±15
RPP	10975±1476 β	13071±2476	13788±2965

KH: kalp hızı, RPP: ikili çarpan, λ=1vs2 p<0.05, β=1vs3, P<0.001

Tablo 7. T4 döneminde gruplar arasında anlamlı değişiklik gösteren parametreler

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
RPP	10079±1567 λ	12099±2674	14416±4240
SDD (din.sn.cm ⁻⁵)	1051±318 β	1295±471	1441±451
OAB (mmHg)	74±10 λ	79±12 ψ	96±4

RPP: ikili çarpan, SDD: sistemik damar direnci, OAB: ortalama arter basıncı. λ=1vs3 p<0.001. β=1vs3 p=0.05, ψ=2vs3 p=0.01

ni %16 azaltığı (p<0.001), atım volüm indeksini %10 artırdığı (p<0.05) bulunmuştur. Diltiazemin oksijen sunum tüketim oranı üzerine olan etkisine bakıldığında, koroner damar direncinde %14 azalma (p<0.025) olmasına rağmen koroner kan akımının değişmediği ve ikili çarpan değerinde %15 azalma (p<0.005) olduğu bulunmuştur (4). Joyal ve arkadaşları bu çalışmalarını ile diltiazemin kalp hızını artırmaksızın sistemik ve koroner damar direncini azaltarak oksijen sunum tüketim oranı, tüketimin azalması ile sunum lehine değiştiğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da diltiazem kalp hızında (%12) ve RPP değerinde (%29) azalma sağlayarak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmıştır.

NTG ve SNP'in iskemide ve hipertansiyon kontrolünde kullanımının oluşturduğu hemodinamik değişiklikler birçok çalışmada araştırılmıştır (13-20). Breisblatt ve arkadaşlarının (13) NTG ile SNP'i karşılaştırdıkları akut iskemili hastalarında, KD'deki artmayı

sırasıyla %28, %35, OAB'deki azalmayı %10, %13, ejeksiyon fraksiyonundaki artmayı %0.13, %0.17 olarak tespit etmişler, farklılığın anlamlı olmaması nedeni ile etkilerinin benzer olduğunu ifade etmişlerdir.

Simon ve arkadaşlarının (14) yaptıkları çalışmalarında NTG'in diastolik ve ortalama arter basıncını, kardiyak indeksi, total periferik damar direncini değiştirmeksizin büyük arterlere direkt etki ederek çaplarının genişlemesini ve komplianslarının artmasını sağladıklarını ve böylece asıl sistolik arteriyal basıncı düşürdüğünü (p<0.01) ifade etmişlerdir.

Tobias ve arkadaşlarının (15), Flaherty ve arkadaşlarının (16) yaptığı NTG ile SNP karşılaştırmalı çalışmada her iki ilacında kan basıncını anlamlı ölçüde düşürdüğünü diğer etkilerinin de benzer olduğunu ifade etmişlerdir.

Ruegg ve arkadaşları (17) koroner baypas sonrası erken dönemde gelişen hipertansiyon kontrolünde bir kalsiyum antagonisti olan isradipine (ISR) ile SNP'i karşılaştırdıkları çalışmalarında, OAB'deki azalma sırası ile %24.3, %21.4 (p<0.05), KH'deki artma %4.1, %8.4 (p<0.01), RPP'deki azalma %16.9, %10.6 (p<0.001), KD'deki artma %19.2, %4,6 (p<0.001), PDD'deki azalma %35.4, %22.0 (p<0.001) bulmuşlar ve ISR'nin etkili, iyi tolere edilebilir ve SNP'den daha iyi hemodinamik değişikliklere neden olduğunu ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızdaki ajanların hemodinamik etkilerini literatürle karşılaştırdığımızda T1 ile T2 dönemleri arasındaki değişim incelendiğinde, kalp hızında diltiazem grubunda %12.3'lük azalma olmasına rağmen grup II ve III'de değişiklik olmamıştır. Bu sonuç literatürle uyumlu olup diltiazem lehinedir. OAB'da sırasıyla %22.1, %17.1, %17.9, RPP'de sırasıyla %28.8, %13.9, %13.4 gibi gruplar arasında anlamlı olmayan, literatürdeki değerlerden biraz daha fazla olan azalmalar görülmüştür. OAB ve RPP'deki literatüre göre biraz daha fazla olan düşüşün, başlangıç arter basıncı değerlerinin yüksekliğine bağlı olduğu kanısındayız. T3 döneminde RPP'de başlangıca göre grup I'de %36.8, grup II'de %17.5 ve grup III'de %19.2 azalma olup, diltiazem grubundaki azalma diğer iki gruba göre anlamlıdır (p<0.05). Bu dönemde sadece diltiazem grubunda kalp hızında %13.4'lük azalma olmuştur. T3 dönemindeki RPP ve KH değişimi diltiazem

zem lehinedir. T4 döneminde gruplar arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin başlangıça göre değişimine baktığımızda, RPP grup I'de %41.7, grup II'de %23.6, grup III'de %15.5, OAB sırasıyla %39.3, %19.6, %17.9 ve SDD'de %44.4, %36.5, %20.6 azalma olmuştur. Miyokard oksijen tüketiminin indirekt parametresi olan RPP değeri T4 döneminde de diltiazem lehinedir. Çalışmamızdaki sonuçlar, her üç ajanın ilk 30 dakika içindeki hemodinamik etkinliğinin benzer olduğunu, daha sonraki dönemde diltiazem kullanımının diğer iki ajana göre KH, RPP, OAB ve SDD de daha anlamlı düşüş sağlıyarak hem miyokardiyal performansı artırmakta hemde kan basıncı kontrolünü daha etkin bir şekilde sağladığı şeklindedir. Bizde bu sonuçlarımıza dayanarak AKBG operasyonları sonrası erken dönemde gelişen hipertansiyon kontrolünde her üç ajanın da kullanılabilirliğini diltiazemin kalp hızını azaltması nedeni ile taşikardi ile birlikte olan hipertansiyon ataklarında özellikle tercih edilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ferguson BT, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL for the STS National Database Committee: A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg* 2002;73:480-9
2. Higgins TL: Safety issues regarding early extubation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1995;9:24-9
3. Hoshida S, Kario K, Mitsuhashi T et al: Different patterns of silent cerebral infarct in patients with coronary artery disease or hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:509-15
4. Joyal M, Cremer KF, Pieper JA, Feldman RL, Pepine CJ: Systemic, left ventricular and coronary hemodynamic of intravenous diltiazem in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;56:413-7
5. Kenny J, Daly K, Bergman G, Kerkez S, Jewitt DE: Beneficial effects of diltiazem in coronary artery disease. *Br Heart J* 1984;52:53-6
6. Pepine CJ, Joyal M, Cremer KF, Hill JA, Feldman RL, Gelman JS: Hemodynamic effects of nitroglycerin combined with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1984;76:47-51
7. Joyal M, Pieper J, Cremer K, Feldman RL, Pepine CJ: Pharmacodynamic aspects of intravenous diltiazem administration. *Am Heart J* 1986;111:54-61

8. Opie LH, Schall R: Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:315-22
9. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ: ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:241-7
10. Diamond JA, Krakoff LR, Goldman A et al: Comparison of two calcium blockers on hemodynamics, left ventricular mass, and coronary vasodilatory in advanced hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:231-40
11. Opie LH: Calcium channel blockers in hypertension: reappraisal after new trials and major meta-analyses. *Am J Hypertens* 2001;14:1074-81
12. Işık A, Lüleci C, Çeliker H, Arslan N, Dönder E, Alaşehirli E: Esansiyel Hipertansiyonlular ve sağlıklı bireylerde I. kuşak antagonistlerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına akut etkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1992;20:146-52
13. Breisblatt WM, Navratil DL, Burns MJ, Spaccavento LJ: Comparable effects of intravenous nitroglycerin and intravenous nitroprusside in acute ischemia. *Am Heart J* 1988;116:465-72
14. Simon AC, Levenson JA, Levy BY, Bouthier JE, Peronneau PP, Safar ME: Effect of nitroglycerin on peripheral large arteries in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:241-6
15. Tobias MA: Comparison of nitroprusside and nitroglycerine for controlling hypertension during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1981;53:891-7
16. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, Potter A, MacAllister NP: Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982;65:1072-7
17. Ruegg PC, David D, Loria Y: Isradipine for the treatment of hypertension following coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial versus sodium nitroprusside. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:293-305
18. Hossack KF, Eldridge JE, Buckner K: Comparison of acute hemodynamic effects of nitroglycerin versus diltiazem and combined acute effects of both drugs in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986;58:722-6
19. Kieler-Jensen N, Houltz E, Milocco I, Ricksten SE: Central hemodynamics and right ventricular function after coronary artery bypass surgery. A comparison of prostacyclin, sodium nitroprusside, and nitroglycerin for treatment of postcardiac surgical hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:555-9
20. Lawrence CJ, Lestrade A, Chan E, De Lange S: Comparative study of isradipine and sodium nitroprusside in the control of hypertension in patients following coronary artery-bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;99:48-52