

211.3388.9

Université de Montréal

Évaluation de trois solutions épidurales pour l'analgésie en chirurgie cardiaque à cœur battant

Jean-François Olivier

Sciences Biomédicales

Faculté des Études Supérieures

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Biomédicales

Août 2005

©, Jean-François Olivier, 2005



W

4

U58

2006

V.081

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :
Évaluation de trois solutions épidurales pour l'analgésie en chirurgie
cardiaque à cœur battant

Présenté par :
Jean-François Olivier

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Gilbert Blaise
Président rapporteur

Dr Thomas M. Hemmerling
Directeur de recherche

Dr Thomas Schricker
Membre du jury

1-Résumés

1.1 Résumé en français

L'analgésie par épidurale s'est avérée avantageuse dans divers types de chirurgies et devient de plus en plus utilisée en chirurgie cardiaque. L'analgésie par épidurale thoracique (AET) prévient la réponse hormonale au stress, amène une bonne stabilité hémodynamique, permet une extubation précoce, améliore la distribution du flot coronarien et diminue la consommation myocardique d'oxygène. Les patients ont moins de douleur et de meilleures fonctions respiratoires post opératoires. L'AET permet aussi une réduction de la morbidité comme les arythmies supraventriculaires et les pneumonies.

Plusieurs solutions épidurales sont utilisées en chirurgie cardiaque mais celles-ci n'ont jamais été comparées. Une revue de littérature démontrant les avantages de l'analgésie neuraxiale en chirurgie cardiaque précèdera les résultats de notre investigation. Nous avons étudié l'impact de trois solutions épidurales sur l'hémodynamie per-opératoire et post-opératoire, les complications hémodynamiques et la protection du stress mesuré par glycémie et cortisol plasmatique. Les trois solutions étaient :

- Bupivacaine 0,125%
- Bupivacaine 0,125% + fentanyl 3µg/ml
- Bupivacaine 0,125% + clonidine 0,6µg/ml

Le contrôle de la douleur était excellent dans les trois groupes sans différences significatives. Les trois solutions procurent une hémodynamie stable. Aucune différence n'est retrouvée pour la glycémie et le cortisol plasmatique. Les

complications post-opératoires comme la fibrillation auriculaire furent similaires. Il n'y a pas eu de complications liées à l'épidurale thoracique. En conclusion, ces trois solutions ne démontrent pas de différences statistiquement et cliniquement significatives. Elles peuvent être utilisées de façon sécuritaire en chirurgie cardiaque.

Mots clés :

Analgésie, épidurale, chirurgie cardiaque, fentanyl, clonidine, bupivacaine, douleur, cortisol, hémodynamie

1.2 Résumé en anglais

Epidural analgesia has been shown to be advantageous in different types of surgery and has gain popularity in cardiac surgery specially over the last decade. Many advantages have been shown. Thoracic epidural analgesia (TEA) prevents raise in stress hormones, provides good hemodynamics stability, allows early extubation, improves distribution of coronary blood flow and reduces demand for oxygen. Patients also have better post-operative pulmonary functions and post-operative pain. More recently, in larger studies, TEA also permits a reduction of morbidity such as supraventricular arrhythmias and pneumonia.

So far, many epidural solutions were used in cardiac surgery but were never compared. After reviewing current literature on neuraxial analgesia in cardiac surgery we report the results our investigations. We studied the impact of three epidural solutions on per-operative and post-operative hemodynamics, post-operative pain scores, clinical complications and stress protection measured with plasmatic cortisol and glucose. The three solutions under study were:

- Bupivacaine 0,125%
- Bupivacaine 0,125% + fentanyl 3 μ g/ml
- Bupivacaine 0,125% + clonidine 0,6 μ g/ml

Pain control was excellent in all three groups without significant differences. All three solutions showed stable hemodynamics. No differences regarding plasmatic cortisol and glucose levels were found. The post-operative complications like atrial fibrillation were also similar. We had no complications related to TEA.

We conclude that these three solutions do not show any statistical or clinical differences and can be used safely for analgesia in cardiac surgery.

Keywords

Analgesia, epidural, cardiac surgery, fentanyl, clonidine, bupivacaine, pain, cortisol, hemodynamics

Table des matières

1-Introduction	1
1.1. Hypothèses de recherche	7
1.2. Descriptions du projet de recherche.....	8
2- Revue bibliographique.....	11
2.1 Effets sur la réponse inflammatoire et la réponse au stress.	11
2.2 Fonctions pulmonaires.....	15
2.3 Consommation myocardique en oxygène et ischémie.....	16
2.4 Impact sur l'hémodynamie et les arythmies en chirurgie cardiaque	18
2.5 Douleur post-opératoire et douleur chronique.....	21
2.6 Autres gains potentiels.....	24
2.7 Analgésie intrathécale en chirurgie cardiaque	25
2.8 Hématome épidural.....	28
Conclusion	31
3- Article: Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery: a pilot study.....	32
Résumé.....	33
Introduction.....	35
Méthode	36
Résultats.....	41
Discussion.....	44
Tableaux et figures.....	48
Références.....	53

4- Article : Comparison of three different solutions in cardiac surgery for stress protection: a pilot study.....	57
Résumé.....	58
Introduction.....	60
Méthode	62
Résultats.....	67
Discussion.....	69
Tableaux et figures.....	73
Références.....	77
5- Discussion	83
6- Conclusion	88
7- Références.....	93

Liste des tableaux

Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery: a pilot study

Tableau 1: Données démographiques.....48

Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery for stress protection: a pilot study

Tableau 1: Données démographiques.....73

Tableau 2: Cotes de douleur à l'effort inspiratoire/expiratoire.....74

Liste des figures

Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery: a pilot study

Figure 1a: Pressions systoliques pendant la chirurgie.....	49
Figure 1b: Pressions diastoliques pendant la chirurgie.....	50
Figure 2: Pressions artérielles post-opératoires.....	51
Figure 3: Cotes de douleurs.....	52

Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery for stress protection: a pilot study

Figure 1: Glycémie.....	75
Figure 2: Cortisolémie.....	76

Liste d'abréviations

ACP : analgésie contrôlée par le patient

ACV : accident cérébro-vasculaire

AET : analgésie par épidurale thoracique

AL : anesthésique local

aPTT : temps de thromboplastine activée

BIS : indice Bispectral

CEC : circulation extra-corporelle

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

ECG : électrocardiogramme

ETO : échographie trans-oesophagienne

EVA : échelle visuelle analogue

HE : hématome épidural

IL- : interleukine

IV : intraveineux

IT : intra-thécal(e)

Reg-MV₀₂ : consommation régionale myocardique en oxygène

TNF : « tumor necrosis factor »

Remerciements

Je ne pourrais pas commencer les remerciements sans évoquer mon directeur de recherche, le Docteur Thomas M. Hemmerling dont les remarques, les conseils et le soutien m'ont permis d'améliorer la qualité de mon mémoire et dont l'amabilité et la bonne humeur ont rendu mes deux années très agréables.

Je remercie le Dr Gilbert Blaise et le Dr Thomas Schricker qui ont accepté de faire partie du jury.

Je tenais à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont collaboré à ce projet, notamment au sein de l'équipe du laboratoire Pericarg principalement Nhien Le qui a accompli un travail remarquable et dont la collaboration fut grandement appréciée. Mes remerciements aussi aux chirurgiens cardiaques, Dr Ignatio Prieto et Dr Fadi Basile, pour l'enthousiasme démontré envers le projet de recherche et pour leur collaboration exceptionnelle.

Mes remerciements aussi à toute l'équipe du service d'inhalothérapie du bloc opératoire ainsi qu'aux infirmières de la salle de réveil de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

1-Introduction

La douleur post-opératoire est un phénomène bien connu et de multiples efforts sont déployés pour la soulager le mieux possible. Cette démarche afin de bien soulager les patients après une chirurgie vise plusieurs objectifs. Le premier objectif en est un de compassion, la douleur étant une expérience désagréable. Un bon contrôle de la douleur rend l'expérience post-opératoire moins pénible. Mais, outre la composante de compassion, d'autres raisons poussent les médecins à soulager le mieux possible leurs patients. En effet, la douleur post-opératoire peut avoir de nombreuses conséquences. Un mauvais contrôle de la douleur post-opératoire peut conduire à une morbidité accrue après une chirurgie(1,2), peut augmenter l'incidence de douleur chronique(3) et amener une détérioration de la qualité de vie(4). L'analgésie avec des opiacés systémiques et l'épidurale représentent probablement les deux modes d'analgésie les plus fréquemment utilisés pour les douleurs post-opératoires.

Cependant, l'analgésie épidurale comparée aux narcotiques systémiques amène un meilleur soulagement de la douleur dans les chirurgies non-cardiaques(5). Cette observation a été réalisée dans plusieurs études(6-8). Certaines études ont démontré une analgésie améliorée lorsqu'un narcotique est ajouté à un anesthésique local(9). Des évidences démontrent que l'hypercoagulabilité post-opératoire est diminuée par l'analgésie épidurale et que ceci peut réduire significativement l'incidence de thromboses veineuses et artérielles(10-13). Par ailleurs, les dysfonctions pulmonaires post-opératoires peuvent être atténuées par l'analgésie épidurale avec anesthésiques locaux. La poursuite de l'épidurale avec

anesthésiques locaux maintient l'amélioration de la fonction pulmonaire post-opératoire. Ces effets peuvent être attribués aux bénéfices amenés par l'épidurale comme une meilleure fonction diaphragmatique, une amélioration de la compliance thoracique et une diminution des épisodes hypoxiques. Ceci pourrait diminuer la morbidité post-opératoire chez les patients à haut risque de complications pulmonaires. D'autres parts, l'analgésie épidurale avec anesthésique local peut diminuer la durée de l'iléus digestif post-opératoire. Ce bénéfice des anesthésiques locaux sur la fonction intestinales serait non seulement dû au blocage des voies de conduction nociceptives mais aussi au blocage sympathique de l'innervation gastro-intestinale. Il a aussi été prouvé que l'analgésie épidurale amène une diminution de la réponse au stress de l'organisme.

La chirurgie cardiaque est associée avec une morbidité élevée et des besoins en soins intensifs. Une technique pouvant diminuer cette morbidité et causant peu ou pas d'effets secondaires est donc souhaitable. L'analgésie par épidurale thoracique (AET) fut une des premières techniques décrites(14) en chirurgie cardiaque. Par contre, cette mesure fut mise de côté, à cause de la crainte de la survenue d'un hématome épidural dans le contexte de l'anticoagulation nécessaire à la circulation extra-corporelle (CEC). Les études portant sur les effets de l'épidurale citées plus haut ont donc été réalisées pour des chirurgies non-cardiaques.

À mesure que les connaissances sur l'épidurale progressaient et que les bienfaits de cette forme d'analgésie devenaient connus, les avantages de l'analgésie

épidurale sont devenus suffisamment importants pour que des études soient effectuées dans le contexte de la chirurgie cardiaque. Des études et des essais plus extensifs ont donc été menés malgré cette crainte de l'hématome épidural, les bienfaits escomptés étant jugés supérieurs au risque de l'hématome épidural. L'AET en chirurgie cardiaque, a ainsi démontré plusieurs bénéfices tels qu'une meilleure analgésie comparativement aux opiacés parentéraux, une diminution de la réponse au stress, une diminution de la demande myocardique en oxygène, une bonne stabilité hémodynamique, des meilleures fonctions pulmonaires et la possibilité d'extuber le patient plus précocement(15). D'autres études ont démontré une diminution de la morbidité post-opératoire tel que la diminution de l'incidence de pneumonie, d'arythmies supra-ventriculaires et d'insuffisance rénale(16,17).Cependant, la littérature concernant l'analgésie épidurale dans le contexte de la chirurgie cardiaque reste somme toute très menue en comparaison avec la littérature pour les chirurgies non-cardiaques. Plusieurs questions restent encore non-résolues. Quel est l'impact de l'analgésie épidurale thoracique pour les chirurgies à cœur battant et sous circulation extra-corporelle? Quelles est la concentration optimale d'anesthésique local? Quelle dose administrer? Est-ce que l'ajout de narcotiques à un anesthésique local amène une différence? Est-ce que l'ajout d'un agoniste α -2 à l'anesthésique local pourrait changer les résultats?

Dans la même optique d'un traitement plus agressif de la douleur diminuant la réponse au stress et pouvant potentiellement diminuer la morbidité, l'utilisation de l'injection intrathécale a aussi été étudiée. L'analgésie intrathécale diminue les cotes de douleur, diminue la consommation d'analgésie parentérale post-

opératoire et dans certains cas, permet une extubation plus rapide des patients(18). Il existe par contre de possibles effets secondaires indésirables et des risques associés à ces techniques notamment le risque d'hématome épidural. Des lignes de conduites claires(19) en ce qui concerne les techniques régionales en présence de traitement pouvant modifier l'hémostase ont été décrites. Or, dans la littérature actuelle, il n'y a aucun cas rapporté d'hématome épidural lorsque ces lignes de conduite ont été respectées. Dans ce contexte, le risque théorique d'un hématome épidural est inférieur à 1 : 1500(20).

L'épidurale thoracique dans le contexte de chirurgie cardiaque a donc été étudiée de façon plus soutenue depuis la fin des années 1980. L'impact potentiel d'une analgésie épidurale peut se faire sentir dans plusieurs aspects tant biochimiques, hémodynamiques, et respiratoires que dans les sphères de la douleur post-opératoire et de l'ischémie myocardique. De nombreuses études ont été réalisées, chacune tentant d'étudier un ou plusieurs aspects et/ou impact que pourrait avoir l'AET. En recoupant les résultats de ces différentes études, on peut dégager certaines sphères spécifiques.

Celles-ci sont :

- effets de l'épidurale thoracique sur la réponse inflammatoire et la réponse au stress ;
- fonction pulmonaire ;
- consommation myocardique en oxygène ;
- impact sur l'hémodynamie et les arythmies en chirurgie cardiaque ;
- douleur post-opératoire et douleur chronique ;
- autres gains potentiels ;
- l'analgésie rachidienne ;
- hématome épidural.

Une revue de la littérature permettra de dégager les impacts de l'AET sur ces différents aspects. En faisant cette revue de la littérature, il semble que les avantages de l'AET se comparent avantageusement aux risques potentiels d'hématome épidural. Il apparaît donc logique de poursuivre l'investigation de l'AET et de tenter de résoudre certaines des questions encore non-résolues pour l'AET en chirurgie cardiaque. Dans la littérature actuelle, les solutions épidurales utilisées varient d'une étude à l'autre, celles-ci pouvant être composées d'un anesthésique local seul ou en association avec un narcotique ou avec un agent α -agoniste comme la clonidine. Aucune étude n'a comparé différentes solutions épidurales entre elles dans le contexte d'une chirurgie cardiaque. Ce fut donc le but de notre étude menée à l'Hôtel-Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Jusqu'à présent l'analgésie épidurale pour la chirurgie cardiaque, à l'Hôtel-Dieu, a consisté en une perfusion de bupivacaine comme seul

agent. L'expérience locale a démontré que certains patients nécessitent malgré tout des quantités supplémentaires d'analgésiques opiacés. L'investigation étudiera si l'addition de fentanyl ou de clonidine à la bupivacaine modifie l'effet analgésique de l'épidurale dans la période péri-opératoire d'une chirurgie cardiaque à cœur battant.

1.1. Hypothèses de recherche

La première hypothèse de recherche est que l'ajout soit de fentanyl 3µg/ml, soit de clonidine 0,6 µg/ml, augmentera la qualité de l'analgésie et/ou permettra de réduire le débit nécessaire de la solution épidurale.

La deuxième hypothèse est que l'ajout de fentanyl ou de clonidine atténuera la réponse au stress induite par la chirurgie. Ceci sera mesuré par la glycémie et le cortisol sérique avant la chirurgie et jusqu'à trois heures après la conclusion de celle-ci. Les mécanismes derrière cette hypothèse sont que :

- le fentanyl par un blocage plus intense des voies nociceptives amènera une activation neuro-hormonale moins intense ;
- la clonidine par son action sympatholytique diminuera la décharge sympathique et les réponses endocriniennes sub-séquentes.

La troisième hypothèse est que l'ajout de fentanyl ou de clonidine n'affectera pas l'hémodynamie per-opératoire et post-opératoire.

La quatrième hypothèse est que l'ajout de fentanyl ou de clonidine à la bupivacaine ne causera pas de sédation supplémentaire chez les patients.

1.2. Descriptions du projet de recherche

Nous avons comparé trois solutions épidurales différentes dans deux études différentes:

- dans le premier groupe, une perfusion continue de bupivacaïne 0,125% avec clonidine 0,0006% (0,6 mg/ml) ;
- dans le deuxième groupe, une infusion continue de bupivacaïne 0,125% avec fentanyl (3 mg/ml) ;
- dans le troisième groupe, une perfusion continue de bupivacaïne 0,125%.

La première étude porte sur l'hémodynamie, les cotes de douleurs, la sédation ainsi que les effets secondaires tels que la nausée et les paresthésies du membre supérieur. L'autre étude a porté sur l'impact de ces trois différentes solutions sur la réponse au stress. L'investigation était menée de façon prospective, randomisée et à double insu. Nous avons reçu l'autorisation du comité scientifique et du comité d'éthique de l'hôpital pour procéder à l'investigation concernant ces trois solutions épidurales. Le protocole était identique pour les deux études, seuls les données recueillies diffèrent. Nous avons inclus des patients âgés de 18 à 85 ans ayant une fraction d'éjection de plus de 30% venant pour une chirurgie de pontage à cœur battant. Les critères d'exclusion étaient le refus du patient de participer à l'étude, les femmes enceintes et les patients présentant une contre-indication à l'installation d'un cathéter épidural comme une coagulopathie(19) ou une infection systémique. Le cathéter épidural était installé à l'arrivée en salle

d'opération avant l'induction de l'anesthésie. Nous avons maintenu une anesthésie standardisée incluant le monitoring nécessaire pour ce type de chirurgie (ETO, canule artérielle, voie centrale...) pour les trois groupes. Dans les trois groupes, un bolus de 4-8 ml de bupivacaine 0,25% était administré via le cathéter épidural 15 minutes avant l'incision chirurgicale et 20 minutes avant l'extubation à la fin de l'intervention. Une perfusion épidurale d'une des trois possibles solutions était utilisée pendant la chirurgie et les trois jours subséquents à une vitesse d'infusion initialement à 10 ml/h et par la suite pouvant varier entre 6 et 14 ml/h. À noter que seul le pharmacien connaissait la composition des solutions préservant ainsi l'aspect « double aveugle » de l'étude. Les patients étaient extubés immédiatement après la chirurgie en salle d'opération avant d'être transférés à la salle de réveil pour une durée de trois heures. Ils étaient ensuite transférés aux soins intensifs.

En ce qui concerne la première étude portant sur 60 patients (20 dans chaque groupe), nous avons noté les données démographiques, le statut pré-opératoire, la médication ainsi que la fonction ventriculaire. Nous avons aussi noté les données opératoires (nombre de pontages, temps d'ischémie, données hémodynamiques, le temps d'extubation et toutes les complications).

L'intensité de la douleur a été mesurée au repos et à l'effort de toux par une échelle numérique de douleur (0=pas de douleur, 10=pire douleur imaginable) 2h, 6h, 24h et 48h après la chirurgie. La tension artérielle et la fréquence cardiaque ont été notées pendant les six premières heures post-opératoires. Les complications comme les saignements, les instabilités hémodynamiques, les

arythmies et les dysfonctions respiratoires (avec PO_2 et PCO_2 pour les premières 12 heures) ont aussi été notées de même que les effets secondaires comme la somnolence, la nausée, le prurit et les paresthésies. Nous avons aussi évalué la sédation par une échelle de sédation et la mesure bispectrale (BIS) dans la période post-opératoire immédiate à la salle de réveil.

Pour la deuxième étude portant sur la réponse au stress (14 patients dans chaque groupe), nous avons noté les données démographiques, le statut pré-opératoire, la médication ainsi que la fonction ventriculaire. Nous avons aussi noté les données opératoires (nombre de pontages, temps d'ischémie, données hémodynamiques, le temps d'extubation et toutes les complications)

L'intensité de la douleur a été mesurée au repos et à l'effort de toux par une échelle numérique de douleur (0=pas de douleur, 10=pire douleur imaginable) 2h, 6h, 24h et 48h après la chirurgie. Nous avons fait des prélèvements de glucose sanguin et de cortisol plasmatique immédiatement avant la chirurgie, immédiatement après la chirurgie ainsi qu'une heure et trois heures post-opératoires.

Dans les deux études, les symptômes neurologiques comme une faiblesse musculaire dans les jambes ont été surveillés. Au moindre soupçon d'atteinte neurologique, l'AET aurait été arrêtée et une investigation neurologique entreprise.

2- Revue bibliographique

2.1 Effets sur la réponse inflammatoire et la réponse au stress.

La chirurgie cardiaque tout comme n'importe quelle chirurgie élicite une réponse inflammatoire. Cette réaction inflammatoire amène la relâche de nombreuses cytokines et d'hormones de stress. La réponse inflammatoire sera d'autant plus importante que l'« agression » chirurgicale est extensive. En chirurgie cardiaque, en plus du processus chirurgical, il y a aussi la circulation extracorporelle (CEC) qui joue un rôle majeur dans la réponse inflammatoire péri-opératoire(21-23). Cette réponse inflammatoire et la relâche de médiateurs de l'inflammation peuvent jouer sur l'issue de la chirurgie cardiaque(22,24,25). Landow et al.(26) a démontré que les patients ayant une chirurgie cardiaque voit leur circulation splanchnique diminuée. Ceci entraîne une perméabilité augmentée de la paroi intestinale résultant en une endotoxémie et à la relâche de cytokines pro-inflammatoires. L'analgésie par épidurale thoracique (AET) permet une meilleure perfusion splanchnique(27-29) et pourrait donc améliorer l'issue de la chirurgie cardiaque.

Les reins et les poumons jouent un rôle prépondérant dans l'élimination de ces cytokines. Par contre, ils peuvent être endommagés par ce même processus inflammatoire menant à une insuffisance pulmonaire ou rénale dans la période post-opératoire(26,30,31).

Par ailleurs, il a été démontré que le myocarde ischémique peut relâcher des cytokines pro-inflammatoires de façon importante (32). Or de nombreuses études ont démontré que l'AET diminue l'ischémie myocardique (33-38).

Brix-Christenssen et al.(39) a comparé la réponse inflammatoire et la relâche des cytokines chez des patients ayant une chirurgie cardiaque sous CEC en utilisant soit une analgésie basée sur une haute dose de narcotiques ou une combinaison AET-faible dose de narcotiques. Ils concluaient que la relâche de cytokines n'était pas modifiée par la technique anesthésique.

L'étude de Moore et al.(27) a étudié la relâche de cortisol et de catécholamines chez 17 patients (8 avec AET et 9 contrôles) ayant une chirurgie de pontage sous CEC. Il a été démontré une augmentation significative de noradrénaline et d'adrénaline dans le groupe contrôle jusqu'à 24 heures post-op. Par contre, dans le groupe avec AET, la concentration de noradrénaline et d'adrénaline restait au même niveau que les valeurs pré-chirurgicales. D'autres parts, la sécrétion de cortisol augmentait dans les deux groupes dans la période post-chirurgicale. Cette augmentation de cortisol était significativement moins élevée dans le groupe avec AET pendant les deux premières heures post-op. Et pour terminer, le contrôle glycémique était meilleur dans le groupe avec AET et ce, jusqu'à 6 heures post-opératoires.

En comparant l'impact sur la relâche de catécholamines entre un groupe AET et un groupe recevant une perfusion de clonidine IV, les concentrations d'épinéphrine étaient significativement moins élevées dans le groupe AET mais il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la relâche de cortisol(40)

De hautes doses de narcotiques n'arrivent pas à atténuer la hausse des hormones de stress en péri-opératoire de chirurgie cardiaque. Ainsi les concentrations d'adrénaline, de noradrénaline furent plus basses dans le groupe AET comparé à un groupe recevant 55µg/kg de fentanyl. De plus la montée de cortisol et de glucose était retardé dans le groupe AET(41)

On sait que la chirurgie cardiaque effectuée sans CEC amène une relâche moindre de cytokines(32,42,43). Le groupe de Ganapathy et al.(42,44,45) a étudié la réponse inflammatoire en chirurgie cardiaque sans CEC. L'AET avait peu d'effets sur la relâche d'IL-6, d'IL-10 et de TNF- α . Par contre, l'AET a été en mesure d'inhiber la poussée de cortisol en comparaison avec le groupe sans AET. Les niveaux de catécholamines ont aussi été significativement plus bas dans le groupe AET dans la période intra-opératoire ainsi que dans la période post-opératoire. Par ailleurs, l'AET a aussi permis de maintenir une glycémie normale évitant ainsi l'hyperglycémie délétère fréquemment rencontrée en chirurgie cardiaque.

Il semble donc que pour les chirurgies cardiaques sans CEC, l'AET amène une diminution de la relâche de catécholamines et de cortisol. Par contre, la relâche de cytokines ne s'en trouve pas affectée.

D'autres parts, il n'y a pas dans la littérature actuelle d'études étudiant l'impact sur la mortalité et la morbidité de la réduction de la réponse hormonale au stress par l'AET lors d'une chirurgie à cœur battant. Cependant, pour les chirurgies majeures non-cardiaques chez des patients à hauts risques la diminution de la

réponse de stress par l'AET pourrait diminuer la morbidité et la mortalité(1,13,46).

2.2 Fonctions pulmonaires

L'hypoxémie post-opératoire demeure une complication fréquente et sérieuse après une chirurgie cardiaque. L'atélectasie semble être un facteur important pour augmenter les inadéquations de ventilation et de perfusion intrapulmonaires et altérer les échanges gazeux après une chirurgie cardiaque. Une hypoxémie pulmonaire peut entraîner plusieurs effets délétères incluant une ventilation prolongée et des infections pulmonaires ayant pour résultat un séjour prolongé aux soins intensifs et à l'hôpital en général. Un meilleur soulagement de la douleur améliore la force musculaire ce qui peut améliorer les efforts de toux et l'expectoration(47). Dans la période post-opératoire immédiate, la PaO₂ est plus élevée avec l'AET et de meilleurs débits expiratoires de pointe (« peak flow ») sont obtenus(34,48,49). Par ailleurs, on note une proportion moindre d'atélectasie avec l'AET(34,50). De façon significative, Scott et al(16) ont démontré de meilleurs volumes d'expiration maximale de 34% ainsi qu'une diminution significative des infections pulmonaires post-opératoires qui passent de 29,2% dans le groupe contrôle à 15,3% dans le groupe épidural, une réduction de 47,6 %.(16). Dans une méta-analyse, les complications pulmonaires post-opératoires d'une chirurgie cardiaque sont estimées à 30,3% sans analgésie épidurale et à 17,2% avec une épidurale thoracique ($p < 0,00001$)(18).

Par ailleurs, de multiples études ont démontrées une diminution du temps d'extubation avec l'épidurale(16,34,40,49).

2.3 Consommation myocardique en oxygène et ischémie

L'apport en oxygène au myocarde peut s'avérer critique chez certains patients. Ceci est particulièrement vrai pour les patients présentant des sténoses coronariennes sévères, population fréquemment rencontrée en chirurgie cardiaque et à l'unité coronarienne. L'effet de l'épidurale thoracique chez cette population a donc été étudié. D'emblée on peut dire qu'en chirurgie cardiaque et chez les patients en angine instable, l'AET a démontré un profil favorable pour l'hémodynamie et le ratio apport/demande en oxygène au niveau du myocarde. Chez les patients en angine instable, l'AET permet une diminution de la pression systolique, de la fréquence cardiaque, de la pression pulmonaire et de la pression capillaire bloquée sans changement significatif au niveau de la pression de perfusion coronarienne, de l'index cardiaque, du volume d'éjection et des résistances pulmonaires et systémiques améliorant ainsi le ratio apport/demande en oxygène au niveau myocardique(36). L'AET permet en plus de contrôler la douleur angineuse chez les patients dont les symptômes restent réfractaires au traitement médical optimal. Dans l'étude de Blomberg et al(37), les patients en angine instable maximale ment traités voyaient leur douleur réapparaître dès qu'un essai pour sevrer la nitroglycérine était tentée. Chez ces patients l'infusion de nitroglycérine était cessée en moins de trois heures après l'instauration de l'AET avec un contrôle de la douleur chez la grande majorité des patients. Par ailleurs, chez les patients en angine stable sévère sous β -bloqueurs, l'AET améliore les anomalies de contraction globale et régionale du ventricule gauche induites par l'ischémie secondaire à un exercice(51,52). En outre, il y a moins de dépression

du segment ST à l'ECG chez les patients avec l'épidurale(33,40,51). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'augmentation du diamètre des segments sténotiques des coronaires épicaudiques sous épidurale thoracique chez les patients avec maladie coronarienne sévère(38). D'ailleurs une diminution significative de la relâche de troponine-T en post-op de chirurgie cardiaque a été observée avec l'épidurale thoracique(40). L'épidurale thoracique amène une redistribution préférentielle du flot sanguin coronarien vers les couches endocardiennes(38)

L'impact de l'AET sur l'incidence d'infarctus du myocarde en chirurgie cardiaque fut étudiée dans 7 études totalisant 827 patients(16,34,40,52-55). Aucune étude prise individuellement n'avait la puissance statistique nécessaire pour démontrer une réduction de l'incidence de l'infarctus. Par contre, en additionnant les résultats de ces différentes études, on arrive à une réduction significative d'incidence d'infarctus du myocarde(56)

2.4 Impact sur l'hémodynamie et les arythmies en chirurgie cardiaque

Plusieurs études ont regardé l'impact de l'épidurale sur l'hémodynamie et l'incidence d'arythmies. L'étude de Blomberg et al(36) a démontré que l'épidurale chez les patients en angine instable amenait une diminution de la tension artérielle moyenne, de la fréquence cardiaque, des pressions pulmonaires et de la pression pulmonaire bloquée (wedge) sans changement sur la pression de perfusion coronarienne, le débit cardiaque, le volume d'éjection et les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires.

Le même groupe(51) a étudié l'impact de l'épidurale sur une population de patients coronariens sous bêta-bloquants soumis à une ischémie induite par l'exercice. Comparé à un groupe contrôle, les patients sous épidurale avaient une tension artérielle diastolique et systolique plus basse. La fraction d'éjection était supérieure et il y avait moins d'anomalies régionales de la contractilité. La dépression du segment ST était moins marquée. Liem et al(33) concluaient à une meilleure stabilité hémodynamique de l'épidurale comparativement aux narcotiques IV. Ils ont observé une diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle moyenne nécessitant moins de nitroglycérine en comparaison avec le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne l'index cardiaque, les résistances systémique et de la pression pulmonaire bloquée alors que le volume d'éjection indexé augmentait significativement. Il y a eu plus de patients dans le groupe contrôle qui ont nécessité un support inotropique et moins

de patients dans le groupe AET qui ont eu une hypertension lors de la sternotomie.

Toujours dans cette optique, le groupe de Kirnö et al(57) a étudié l'hémodynamie pré et per-sternotomie en mesurant la norépinéphrine plasmatique dans une approche d'étude cinétique de la norépinéphrine entre deux groupes, un avec épidual, l'autre sans épidual. Dans la période pré-sternotomie, la tension artérielle moyenne ainsi que la consommation régionale myocardique en oxygène (Reg-MV_O₂) était plus basse dans le groupe épidual. Au moment de la sternotomie, il y avait augmentation de la production de norépinéphrine, de la tension artérielle moyenne, des résistances vasculaires, de la pression capillaire pulmonaire bloquée et de la Reg-MV_O₂ dans le groupe contrôle. Ces changements étaient clairement atténués dans le groupe épidual.(57)

Par contre, cette diminution intéressante de la Reg-MV_O₂ pouvant amener l'hypothèse d'un effet cardioprotecteur de l'épidual n'a pas été démontrée dans l'étude de Stenseth(58). En effet, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes (groupe sans épidual versus groupe avec épidual). Dans cette étude, le seul résultat significatif était la prévention de l'augmentation des résistances vasculaires coronariennes dans le groupe épidual. D'autres études seront donc nécessaires pour déterminer l'impact exact de l'épidual sur la Reg-MV_O₂.

Sur une étude rétrospective de 218 patients consécutifs, les arythmies post-opératoires nécessitant un traitement survenaient chez 18% des patients dans le groupe avec épidual comparé avec 32% dans le groupe sans épidual

($p=0,02$)(17). Ce résultat a été confirmé par une étude prospective randomisée portant sur 420 patients(16). L'incidence d'arythmies supraventriculaires était de 22,3% dans le groupe contrôle et de 10,2% dans le groupe avec épidurale ($p=0,0012$). De façon aussi similaire, l'étude de Royse et al(49) sur 80 patients a démontré une diminution de la tension artérielle moyenne sans changement significatif sur les pressions de remplissage, le débit cardiaque et la fonction ventriculaire étudiée par échographie trans-oesophagienne.

Une stabilité hémodynamique avec l'épidurale est retrouvée chez les patients opérés pour un remplacement de valve aortique(59). La diminution de la post-charge induite par l'épidurale peut être problématique chez les patients avec sténose aortique sévère. Or, dans cette même étude, les patients dans le sous-groupe avec sténose aortique sévère avaient une hémodynamie tout à fait stable avec l'épidurale(59)

Donc l'épidurale en chirurgie cardiaque de façon générale semble diminuer la tension artérielle moyenne et la fréquence cardiaque sans diminuer le débit et la fonction ventriculaire avec une possible diminution de la consommation myocardique en oxygène.

Ce bon profil de tolérance même en présence de sténose aortique sévère peut s'expliquer le fait que l'épidurale thoracique n'amène pas de blocage sympathique au niveau des membres inférieurs(60) laissant la possibilité d'une compensation sympathique significative.

2.5 Douleur post-opératoire et douleur chronique

De plus en plus, nous apprécions l'importance de bien contrôler la douleur aiguë post-opératoire et des conséquences d'une mauvaise analgésie. Un mauvais contrôle de la douleur post-opératoire peut amener une incidence plus élevée de douleur chronique post-chirurgicale(3), cause une augmentation des morbidités post-opératoires(1,2) et détériore certains aspects liés aux patients tels que la qualité de vie(4). Or l'analgésie épidurale amène une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la douleur post-opératoire comparativement aux opiacés parentéraux(5). Il y avait une seule exception dans cet article de Block et al(5). L'utilisation d'opiacés via une épidurale thoracique pour les chirurgies thoraciques ne démontrait pas de différence significative en comparaison avec les opiacés parentéraux. Par contre, l'utilisation d'anesthésique local avec ou sans opiacés en épidurale thoracique diminue de façon significative la douleur post-opératoire de chirurgie thoracique en comparaison avec les opiacés parentéraux. Cependant, la douleur secondaire à une thoracotomie et la douleur de sternotomie ne sont pas nécessairement du même type et/ou de la même amplitude. Quelques études en chirurgie cardiaque ont étudié l'impact de l'AET sur le contrôle de la douleur post-opératoire pour cette population(16,34,49,61-63). De ces études, il ressort que l'analgésie par épidurale thoracique est supérieure à l'analgésie par opiacés parentéraux. Dans l'étude de Hemmerling et al(48), 100 patients ont été répartis entre 2 groupes soit épidurale-bupivacaine 0,125% ou analgésie contrôlée par le patient (ACP) avec de la morphine intra-veineuse. Les cotes de douleur ont

été significativement plus élevées dans le groupe ACP et ce pendant les premières 48h post-opératoire. Dans une autre étude de Royse et al.(49) 80 patients ont été randomisés entre perfusion AET avec ropivacaine 0,2%+fentanyl 2µg/ml et ACP-morphine. Les patients dans le groupe AET avaient des cotes de douleur significativement plus bas pendant les deux premiers jours post-opératoires, ce qui leur permettait de mieux collaborer à la physiothérapie.

Les études sont certes peu nombreuses mais tentent toutes à démontrer une différence significative du soulagement de la douleur aiguë en faveur de l'AET.

Une dépression survient chez environ un tiers des patients après une chirurgie de pontage(64). Une réduction significative de 58% de l'incidence de dépression et une réduction significative de 64% de l'incidence de désordre post-traumatique ont été notées 6 semaines après chirurgie de revascularisation sous CEC chez les patients ayant eu une analgésie par AET(49). On sait que le développement d'une douleur chronique représente une morbidité potentielle de la chirurgie cardiaque. Certaines études(65,66) ont rapporté une incidence de douleur post-opératoire de plus de 50% après une chirurgie cardiaque surtout si une artère mammaire interne avait été prélevée. La réduction de la douleur dans la période péri-opératoire peut réduire la sensibilisation dans la racine dorsale et réduire la survenue de douleurs chroniques. Certaines études ont démontré une diminution de la douleur persistante chez les patients avec épidurale pour certaines chirurgies notamment pour la thoracotomie et la prostatectomie radicale(67,68). Il n'y a pas actuellement de littérature suffisante en chirurgie cardiaque pour pouvoir conclure à une réduction de la douleur chronique ou non par l'AET. Une seule étude a

étudié l'impact de l'épidurale sur la douleur chronique en chirurgie cardiaque(69). Il s'agissait d'une étude rétrospective avec questionnaires envoyés aux patients ayant eu une chirurgie cardiaque avec l'AET ou des opiacés IV pour l'analgésie post-opératoire. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Cependant, d'autres études préférablement prospectives devront être effectuées pour nous donner une meilleure idée.

2.6 Autres gains potentiels

Dans leur étude prospective randomisée sur 408 patients, Scott et al(16), en plus de démontrer de meilleures fonctions pulmonaires, moins d'infections respiratoires et moins d'arythmies supraventriculaires, avaient aussi démontré une diminution significative de l'incidence de confusion ($p=0,031$), d'insuffisance rénale aiguë ($p=0,016$) et une tendance moindre d'accidents cérébrovasculaires (ACV) ($p=0,17$) dans le groupe avec épidurale. Les patients ayant reçu une analgésie épidurale après une chirurgie cardiaque présentent moins de somnolence et de confusion. Ces derniers résultats sont intéressants. Cependant, les données à ce sujet sont rares dans la littérature et d'autres études sont probablement nécessaires pour les confirmer. Par ailleurs, l'AET ne montre pas de différence sur la mortalité jusqu'à présent. Pour pouvoir démontrer une différence sur la mortalité de 2% à 1%, il est estimé qu'il faudrait une étude avec plus de 4600 patients.

2.7 Analgésie intrathécale en chirurgie cardiaque

L'injection de morphine intra-thécale pour l'analgésie post-opératoire en chirurgie cardiaque a aussi été étudiée mais de façon moins extensive que l'analgésie par épidurale thoracique. L'avantage de la morphine intrathécale provient du fait que la morphine de par sa solubilité peut être injectée en intra-thécal dans la région lombaire et diffuser dans les portions thoraciques et amener un soulagement de la douleur.(70). L'utilisation d'analgésie intrathécale (IT) en chirurgie cardiaque a initialement été décrite par Mathews et Abrams(71). Des doses de morphine IT (1,5-4,0 mg) ont été administrées à 40 patients. Aucun des patients n'a eu besoin d'analgésie pendant les premières 27,5 heures post-opératoires. Après ces résultats intéressants, d'autres études ont suivi, la plupart utilisant la morphine IT dans le but d'amener une analgésie post-opératoire prolongée.

En ce qui concerne la production d'hormones de stress, la morphine IT amène une certaine atténuation de la réponse. Dans l'étude de Hall et al(72), une atténuation était observée dans la production de cortisol et d'épinéphrine avec des doses IT de morphine entre 1,0 et 1,5 mg administrées en pré-opératoire. Une autre étude de Chaney et al(73) a étudié l'impact de plus hautes doses de morphine IT (4 mg) sur les taux de catécholamines. Il n'y avait pas de différences significatives dans les concentrations de norépinéphrine et d'épinéphrine entre les deux groupes. Étant donné la faible liposolubilité de la morphine, son action sera retardée et ne pourra pas amener de façon fiable une analgésie per-opératoire(74-77) et par conséquent, amener une atténuation de la réponse au stress per-opératoire. Cette faible

réduction des hormones de stress se reflète dans le comportement hémodynamique des patients. Aucune des études randomisées contrôlées étudiant les données hémodynamiques n'a trouvé de différence entre les patients ayant eu une analgésie intra-thécale et ceux qui n'en avait pas eu(18). Cette faible réduction des hormones de stress et le petit nombre de patients rapportés dans les études pourraient expliquer le fait que l'analgésie intra-thécale ne diminue pas la mortalité et la morbidité en chirurgie cardiaque(18).

Le délai d'extubation après une chirurgie est dépendant d'une foule de facteurs incluant l'analgésie per-opératoire utilisée. Il a été postulé qu'une réduction des narcotiques systémiques avec une dose de morphine intra-thécale pourrait amener une extubation précoce. Or, les études avec morphine IT sont contradictoires. Certaines démontrent une diminution du délai d'extubation(74,78-81), la plupart de ces études n'étant pas des études prospectives randomisées. Dans les études prospectives randomisées plus récentes l'administration IT de morphine n'a pu démontrer une diminution du délai d'extubation. La morphine IT amenant dans quelques cas des dépressions respiratoires prolongées(82-84) Ceci peut s'expliquer par le fait que la morphine intra-thécale peut amener une dépression de la respiration à des doses supérieures à 500 µg. Dans une méta-analyse des études contrôlées randomisées, seules les études utilisant 0,5 mg et moins de morphine IT ont démontré une diminution du temps d'extubation(18). Par contre, le temps d'extubation moyen dans ces études utilisant de petites doses de morphine était de 7,1 heures. Il faut cependant considérer que les publications récentes utilisant un protocole « fast-track » rapporte un temps d'extubation de

4,1 h(85). L'utilisation de morphine IT même à faible dose pourrait prolonger le temps de ventilation post-opératoire et ainsi s'avérer problématique dans un contexte de chirurgie cardiaque « fast-track ».

2.8 Hématome épidural

La survenue d'un hématome épidural peut avoir des conséquences dévastatrices(86). L'utilisation de techniques neuraxiale en chirurgie cardiaque demeure controversée essentiellement à cause de l'héparinisation per-opératoire. Dans une revue de la littérature, Vandermeulen et al(87) ont trouvé 61 cas rapportés d'hématome suite à une technique neuraxiale toutes chirurgies confondues. De ceux-ci 42 avaient une coagulation altérée. Taylor et al(88) ont rapporté plus de 10000 injections de morphine intra-thécale pour la chirurgie cardiaque en 20 ans et il n'y a eu aucune évidence de la survenue d'un hématome. Pour ce qui est de l'épidurale, plus de 6000 cas(16,17,89-93) ont été rapporté avec la survenue d'un seul hématome(94). Cet hématome est survenu chez un patient de 18 ans ayant eu un remplacement de valve aortique pour une insuffisance de la valve aortique. 49 h post-opératoire, une héparinothérapie (bolus et perfusion) fut débutée sans que le chirurgien ni l'anesthésiste ne soit mis au courant. Quelques heures plus tard le patient a reçu 4 mg d'alteplase (un agent fibrinolytique) pour débloquer un cathéter « Picc-line » devenu non-fonctionnel. Deux heures après l'administration d'alteplase alors que le temps de thromboplastine activée (aPTT) était à 87,4 s, le patient a ressenti une douleur dans le dos associée avec un écoulement de sang dans le cathéter épidural. Une investigation rapide et une décompression chirurgicale ont permis à l'adolescent de retrouver toutes ses fonctions neurologiques. La survenue de cet hématome épidural fait ressortir l'importance de suivre certaines précautions(19,87). Ces précautions incluent une

coagulation pré-opératoire normale, un délai de 60 minutes entre l'insertion du cathéter et l'héparinisation, moins de trois essais et une approche médiane. En suivant ces mesures, aucun hématome épidural n'a été rapporté. En 2000, Ho et al(20) ont estimé le risque d'hématome en chirurgie cardiaque sous CEC (avec un intervalle de confiance de 95%) se situe entre 1 : 150000 et 1 : 1500 pour l'épidurale et entre 1 : 220000 et 1 : 3600 pour l'injection intrathécale. Or beaucoup de chirurgie cardiaque avec analgésie neuraxiale ont été réalisées depuis sans hématome. Actuellement en 2005, les mêmes calculs avec un nombre plus important de patient mènent à un risque inférieur. Par ailleurs, le risque en chirurgie cardiaque sans CEC nécessitant une héparinisation moins intense n'a pas été évalué.

Il faut aussi considérer les risques de l'analgésie par opiacés parentéraux généralement considérée sécuritaire mais non sans risque. L'incidence d'une complication potentiellement mortelle avec l'administration d'opiacés contrôlée par les patients (ACP) est approximativement de 1 : 300(95). Les erreurs potentielles avec l'ACP sont multiples. On peut citer plusieurs comme exemples : l'erreur sur le médicament administré, une erreur sur la programmation de la pompe avec une dose bolus trop importante ou une perfusion continue trop généreuse, une dysfonction même de la pompe, en plus des complications possibles avec tous médicaments tels que les interactions médicamenteuses et les réactions allergiques. Les complications entre opiacés parentéraux et l'AET sont certes différentes. Cependant, les risques de l'AET ne semblent pas actuellement

supérieurs aux risques des opiacés parentéraux. Par ailleurs, il faut mettre dans la balance les gains potentiels de l'analgésie neuraxiale.

Conclusion

Cette revue de la littérature semble démontrer que les avantages de l'AET se comparent avantageusement aux risques potentiels. Il apparaît donc logique de poursuivre l'investigation de l'AET. Or, dans la littérature actuelle, les solutions épidurales employées varient d'une étude à l'autre, celles-ci pouvant être composées d'un anesthésique local seul ou en association avec un narcotique ou avec un agent comme la clonidine. Aucune étude n'a comparé différentes solutions épidurales entre elles. Ce fut donc le but dans notre étude menée à l'Hôtel-Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Nous avons comparé trois solutions épidurales différentes :

- dans le premier groupe, une perfusion continue de bupivacaïne 0,125% avec clonidine 0,0006% (0,6 mg/ml);
- dans le deuxième groupe, une infusion continue de bupivacaïne 0,125% avec fentanyl (3 mg/ml);
- dans le troisième groupe, une perfusion continue de bupivacaïne 0,125%.

tel que décrit dans le protocole expérimental.

3- Article: Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery: a pilot study

Jean-François Olivier, MD*, Nhien Le*, Jean-Luc Choinière, MD, FRCPC*,
Ignatio Prieto, MD, FRCPC[†], Fadi Basile, MD, FRCPC[†], and Thomas
Hemmerling, MD, DEAA*

*From the PeriCARG (Perioperative Cardiac Research Group) of the Department
of Anesthesiology and [†]Cardiac Surgery, Hôtel-Dieu, Centre Hospitalier de
l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Running title: TEA in OPCAB using three different epidural regimens

Keywords:

- 1) **Surgery:** off-pump coronary artery bypass grafting;
- 2) **Anaesthesia:** general + three different regimens of TEA
- 3) **Type of anaesthesia:** ultra-fast track anaesthesia
- 4) **Outcome:** pain control, haemodynamics, side-effects

Résumé

Background. Immediate extubation using thoracic epidural analgesia (TEA) has become more popular after off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). In this randomized, prospective, double blind study, we present the first comparison of preoperative and post-operative haemodynamics of different regimens of TEA for immediate extubation after cardiac surgery.

Methods. Sixty patients undergoing OPCAB were enrolled in this study. Thoracic epidural analgesia was installed more than 1 h before application of heparin at levels of T2 to T4; analgesia was provided by 8 ml of bupivacaine 0.25% 15 min prior to surgery and extubation, and 10 ml/h during and up to 72 h after surgery using one of the following regimens: bupivacaine 0.125% solely, bupivacaine 0.125% with fentanyl 3 µg/mL or bupivacaine 0.125% with clonidine 0.6 µg/mL. Patients were block-randomized for one of the three treatments. Pain scores were assessed up to 48 h after surgery as well as the infusion rates of TEA. Respiratory function was assessed by PO₂ and PCO₂ immediately after surgery, haemodynamic stability was recorded in form of heart rate, diastolic and systolic blood pressure. Multi-comparison ANOVA and Chi-square test was used to compare the data, presented as mean (SD) or median (25th and 75th percentile), P < 0.05.

Results. All patient data as well as the respiratory function and haemodynamic stability were not different between the three groups. Pain control was very good and not significantly different between the groups using similar infusion rates

after surgery. Paraesthesia in dermatomes T1 or C8 occurred equally in all three groups. There was no neurological complication related to TEA in this study.

Conclusions. We conclude that immediate extubation after OPCAB using TEA is feasible with different regimens of TEA. Respiratory function, haemodynamic stability and pain control are not different between TEA with solely bupivacaine, bupivacaine with fentanyl or clonidine.

Introduction

Epidural analgesia has been shown to be advantageous in different types of surgery.¹ It has gained popularity in cardiac surgery over the last decade. Thoracic epidural analgesia (TEA) provides good stress protection,^{2,3} good haemodynamic stability,⁴ allows early extubation,⁵ improves distribution of coronary blood flow and reduces demand for oxygen.⁶ Patients have better post-operative pulmonary functions and less post-operative pain.^{7,8} More recently, it has also been suggested that thoracic epidural analgesia permits a reduction of morbidity, e.g. by reducing the incidence of respiratory complications, such as pneumonia, and perioperative arrhythmias, such as supraventricular arrhythmias.^{9,10} So far, different epidural solutions were used in cardiac surgery, ropivacaine alone,^{11,12} bupivacaine alone^{5,13} or bupivacaine with either opioids² or clonidine.^{9,14} To our best knowledge, there is no study comparing the effects of these different epidural solutions in cardiac surgery. In this prospective pilot study, we studied the impact of three epidural solutions on per-operative and post-operative haemodynamics as primary outcome. As secondary parameters, post-operative pain scores, complications and side effects of TEA were evaluated.

Méthode

This is a prospective, randomised, double-blinded controlled study. Institutional and review board approved this investigation. Sixty consenting patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB, left mammarian artery, where possible, and saphenous vein grafts) with complete median sternotomy by one surgical team (2 surgeons) were included and randomised to receive one of three epidural solutions. Those three epidural groups were:

- Bupivacaine 0,125% alone (group B, N=20)
- Bupivacaine 0,125% and clonidine 0.6 µg/mL (group BC, N=20)
- Bupivacaine 0,125% and fentanyl 3 µg/mL (group BF, N=20)

Before surgery, patients were familiarized and consented for the thoracic epidural and ultra-fast-track protocol (immediate extubation in the operating room). We included patients having beating heart surgery aged between 18 and 85 and having an ejection fraction of at least 30%. Exclusion criteria were patient refusal to participate, pregnant women, patients with contraindication¹⁵ for the insertion of an epidural catheter epidural (e.g. abnormal coagulation parameters) or patients refusing the insertion of an epidural catheter.

Routine monitoring included 5-lead electrocardiography, invasive blood pressure via a femoral artery catheter, central venous pressure via a subclavian venous access, pulse oximetry, BIS monitoring (Aspect 2000 monitoring system, Aspect Medical Company, MN, USA) and transoesophageal echocardiography (TEE).

Anaesthesia was performed in the same fashion for all patients: At arrival in the operating theatre, an epidural catheter was inserted at T2-T4 under local anaesthesia. The catheter was inserted using a midline approach in all patients with less than 3 attempts for insertion. Exclusion of spinal or intravascular placement was performed using lidocaine 1.5% with epinephrine 5 µg/ml. The epidural catheter was discontinued between 48 and 72 h after surgery.

Anaesthesia was then provided by fentanyl 3 µg/kg, followed by propofol 1-2 mg/kg, endotracheal intubation was facilitated by rocuronium 0.6 mg/kg. Intermittent positive pressure ventilation was performed to maintain an end-tidal P_{ETCO_2} between 4-4.7 kPa. Intraoperative anaesthesia was maintained by sevoflurane titrated to maintain a BIS of 40-50, analgesia was provided by epidural analgesia according to group assignment in a double-blinded way. Ringer's lactate was given at 6-10 ml/kg/h.

In all groups, a bolus of 4-8 ml of bupivacaine 0.25 % was given 15 min before skin incision and 15 min before extubation in the operating theatre. The epidural rate was started at 10 ml/h after the bolus was applied and kept stable during surgery.

Active temperature control was achieved with forced air warming therapy (BAIR Hugger blankets for the lower body and head, Augustine medical company, Eden Prairie, MN, USA) and increased room temperature (22°C or more).

During the ischemic period, treatable bradycardia was defined as a heart rate lower than 40 min⁻¹ and was treated with increment doses of iv ephedrine 5 mg. Hypotension was defined as a systolic blood pressure inferior to 70 mm Hg and

was treated with increments of iv phenylephrine 50 µg. Heparin 150 IU/kg was given 5 minutes prior to ischemia for all patients (and antagonized using protamine 1 mg/1 IU of heparin after completion of the bypass grafting) and at least one hour after epidural catheter placement.

Extubation criteria were: a cooperative and alert patient; complete neuromuscular function assessed by train-of-four (TOF) > 0.8 at the adductor pollicis muscle, pulse oxymetry superior to 96% on FiO₂ of 100%, P_{ETCO₂} less than 45 mm Hg, stable haemodynamics and core (bladder) temperature superior to 35°C. Temporary pacing, intra aortic balloon pump or inotropic medications were not considered as contraindication to extubation.

After extubation in the operating room, patients were transferred to the post-anaesthesia care unit (PACU) for a short-term stay. Specially trained nurses familiar with immediate extubation in cardiac surgery took care of the patient on a 1:1 nurse: patient-ratio. After a stay of 2 hours in the PACU, patients were transferred to the intensive care unit (ICU) if haemodynamics and respiratory conditions were stable and analgesia was adequate. In the ICU, a 1:1 or 1:2 nurse: patient-ratio was used for overnight stay. Patients received twice daily heparin 5000 IU. sc. for thrombophylaxis for 3 days after surgery. The epidural rate was kept at 10 ml/h, and then adjusted depending on the pain of the patient at a rate of 6 to 14 ml/h. Prior to surgery, the patients were familiarized with a numeric rate score to assess their pain: 0=no pain, 10=maximal imaginable pain. The epidural rate was increased if patients had pain of at least 4 on the numeric pain scale of 0-10 at the thoracic area by increments of 1 ml/h every 2 h and a

bolus of 3-5 ml was given. The rate was decreased in case of paraesthesia in dermatome C8 or higher in a painless patient. Doses of morphine 5mg sc. were available for pain in areas not covered by the epidural catheter such as leg wound pain.

We recorded patient demographics data, pre-operative medical status, current medications, left ventricular function as well as operative data (number of grafts, time of ischemia, haemodynamic data), any complications and time to extubation. Pain was measured by a numeric pain score at rest (0= no pain, 10= worst pain imaginable) and recorded immediately after surgery, 6h, 24h and 48h after surgery. Post-operative blood pressure and heart rate were documented for the first 6 hours after surgery. Complications such as bleeding, haemodynamic problems, arrhythmias and respiratory dysfunction were also noted. The state of awakening was continuously evaluated during the first 24 h after extubation (evaluated as awake, sleepy, but responsive to verbal command, non-responsive) and then routinely on the surgical ward. Nausea, pruritus, and episodes of paraesthesia during the whole stay in the hospital were recorded. Neurological symptoms, such as muscle weakness in the legs or arm were noted and led to discontinuation of TEA, followed by neurological investigations.

Statistical analysis

All data were compared using repeated measures ANOVA within the groups, multiple comparisons ANOVA between the groups for continuous data, data of proportions were compared using Chi-square test. $P < 0.05$ was considered to

show a statistical difference. Group size was calculated to find a 20% difference of mean diastolic or systolic blood pressure 4 h after surgery with a Power of 0.8. This difference was defined as being of clinical significance before the study.

Résultats

There were no significant differences between the three groups for age, sex, weight, ejection fraction, number of grafts and ischemic time (Table 1). The incidence of past myocardial infarction, stroke, hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease or renal insufficiency was also similar. Room and body temperature at the beginning of the surgery and at the moment of extubation were not different between the three groups.

The insertion of the thoracic epidural catheter was successful in all patients. The catheter was taken out at 56 ± 5 h without any group related difference.

All patients were successfully extubated at the end of surgery and none required re-intubation. PO_2 immediately after extubation (on FiO_2 of 100%) in groups B, BF and BC were 23.5 ± 7.7 kPa, 19.6 ± 9.3 kPa and 18.7 ± 7.1 kPa, PCO_2 were 5.5 ± 0.8 kPa, 5.3 ± 0.7 kPa, 5.1 ± 0.5 kPa, respectively. These values were not statistically different.

There was no occurrence of intraoperative bradycardia. Increments of phenylephrine were used during ischemia in 12 patients in group B, in 15 patients in group BF and in 16 patients in group BC without being statistically different. There was no difference in systolic pressure (Figures 1a) or diastolic pressure (Figures 1b) between the three groups. Systolic, diastolic pressure and heart rate were not statistically different between the three groups in the post-operative period (Figure 2). The rates of infusion of epidural solutions were also similar and not statistically different.

The frequency of postoperative complications was not different between the three groups; one patient in group B and BC each suffered from postoperative myocardial infarction, there was no patient with postoperative infection nor was there a perioperative death. There was no significant difference concerning the incidence of atrial fibrillation: 3 patients in group B, 6 patients in group BF and 4 patients in group BC experienced postoperative atrial fibrillation which could be converted in all patients either pharmacologically or via synchronous defibrillation.

Side-effects related to the epidural analgesia was similar in all three groups; patients complained about paraesthesia in dermatomes T1 and C8 in 25% (group B), 28% (group BF) and 24% (group BC). In all these patients, paraesthesia resided by lowering the infusion rate of the equivalent solution. No patient suffered from a non-responsive state of awaken ness. Eighteen of 20 patients in group B, 17 of 20 patients in group BF and 17 patients of 20 in group BC were awake, all the other patients were sleepy but could easily be woken with verbal commands. In no patient was there a neurological sign or symptom for epidural haematoma, such as sudden onset of motor blockade. There was no re-intervention necessary in any of these patients, nor re-intubation.

Immediate post-operative pain scores at rest were low and similar in groups B, BF and BC, respectively. Pain scores at 6 hours, 24 hours and 48 hours after surgery remained low in the three groups and were not statistically different between groups (Figure 3).

One patient in the fentanyl group complained of pruritus that began only 48 hours after initiation of epidural analgesia. The study solution was changed for plain bupivacaine.

There was no difference between groups for the incidence of nausea or vomiting.

Three of the patients in each group required supplementary analgesia for leg pain.

Discussion

Postoperative analgesia after OPCAB using high TEA is very good with either bupivacaine alone, bupivacaine with clonidine or bupivacaine with fentanyl. The addition of clonidine or fentanyl does not change significantly the quality of analgesia nor the required rate of infusion of TEA. The addition of clonidine or fentanyl does not diminish the incidence of upper extremity paraesthesia nor does it change the rate of postoperative arrhythmias or the level of sedation.

So far, there is no study comparing different epidural regimens for TEA in cardiac surgery. However, epidural regimens based on local anaesthetic solely or in combination with opioid or clonidine, have separately been published for cardiac surgery. In all those studies, good to very good pain scores could be achieved; the already excellent quality of postoperative analgesia with TEA of local anaesthetic alone might be one of the reasons why it was impossible to further improve these scores by adding clonidine or fentanyl.

This study also focused on the rate of infusion and occurrence of side effects such as sedation or paraesthesia in the upper extremities, a “side-effect” which occurs quite often in high TEA. Although all patients were informed about the possibility prior to surgery and despite the fact that its origin and nature of this phenomenon—the T1 as a common nerve supply of the superior sternal wound area and some areas of the arm – was explained to the patients before, it was still considered by most patients as a troubling ‘(side)’-effect creating anxiety about possible paralysis. However, the notion that the addition of either fentanyl or clonidine

would allow to reduce the infusion rates and thus diminish the occurrence of this side effect could not be proven by our findings.

Since both fentanyl and clonidine exercise general effects in terms of sedation, a simple examination of the state of awakesness was used in all patients; all patients were well awake after immediate extubation during the immediate recovery period (up to 6 h po.), during the first 24 h of ICU stay and no patient suffered from increased sedation during their hospital stay.

Clonidine is known as an antihypertensive drug which can cause hypotension and bradycardia. This phenomenon is also known for its intrathecal or epidural use.¹⁶⁻¹⁸ Ghignone et al¹⁶ found reductions of heart rate, cardiac output, blood pressure, and isovolemic indices of contractility in anesthetized dogs after epidural application of clonidine and postulated that these changes can be explained by a reduction of sympathetic outflow at the spinal cord and medulla oblongata levels as well as increased parasympathetic tone. However, our findings did not show a significant difference of haemodynamic stability between the group C and the two other groups. It could be that this effect is dose-dependant and higher doses of clonidine might have caused either hypotension or bradycardia.

High epidural analgesia is still considered by some anaesthesiologists as too risky for cardiac surgery. We have long used TEA in cardiac surgery, including cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The only recent risk calculation was published in 2000,¹⁹ based on all published cases of TEA in cardiac surgery. There has been so far only one case of epidural haematoma post cardiac surgery,²⁰ a case of epidural haematoma after aortic valve replacement. However, this

haematoma was caused by inadvertent full heparinization after surgery, the application of antithrombotic agent and the retrieval of the catheter with a aPTT more than 80. It could well be that this was just a concomitant haematoma which had nothing to do with the catheter.²¹ In Ho et al.'s¹⁹ calculation, the risk of epidural haematoma is calculated as 1:1500. Any further study published with TEA in cardiac surgery without haematoma will diminish the risk calculation. In addition, this is a risk calculated for cardiac surgery in general. The risk calculation for OPCAB should be different: firstly, the dose given is lower (150 IU per kg), only 1.5 times the dose used in vascular surgery where the use of TEA is well established, secondly, one has to calculate the risk according to the probability of converting an OPCAB into on-pump CABG. The current percentage of OPCAB in all coronary artery bypass grafting in our setting is more than 95% with a conversion rate of less than 0.1%. The risk of epidural haematoma should then be significantly lower than 1:1500.

In our patients, there was no inadvertent sanguine puncture; all epidural catheters were inserted more than 1 h prior to heparine, we used the midline approach in all patients and all catheters were inserted with no more than 3 attempts.

This pilot study was designed to calculate sample size for future studies; prior to the study, we theorized that the supplement of clonidine or fentanyl would not significantly increase the analgesia since with bupivacaine alone, most patients already were pain free. This could be confirmed in this study. Possible reductions in epidural infusion rate or significant differences in side-effects, such as paraesthesia, could also not been found. We conclude that TEA using either

bupivacaine 0.125% alone, bupivacaine 0.125% with fentanyl 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or bupivacaine 0.125% with clonidine 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ provides excellent postoperative analgesia after OPCAB. The addition of either clonidine or fentanyl does not change the haemodynamic stability, the rate of epidural infusion, or the level of sedation and rate of paraesthesia.

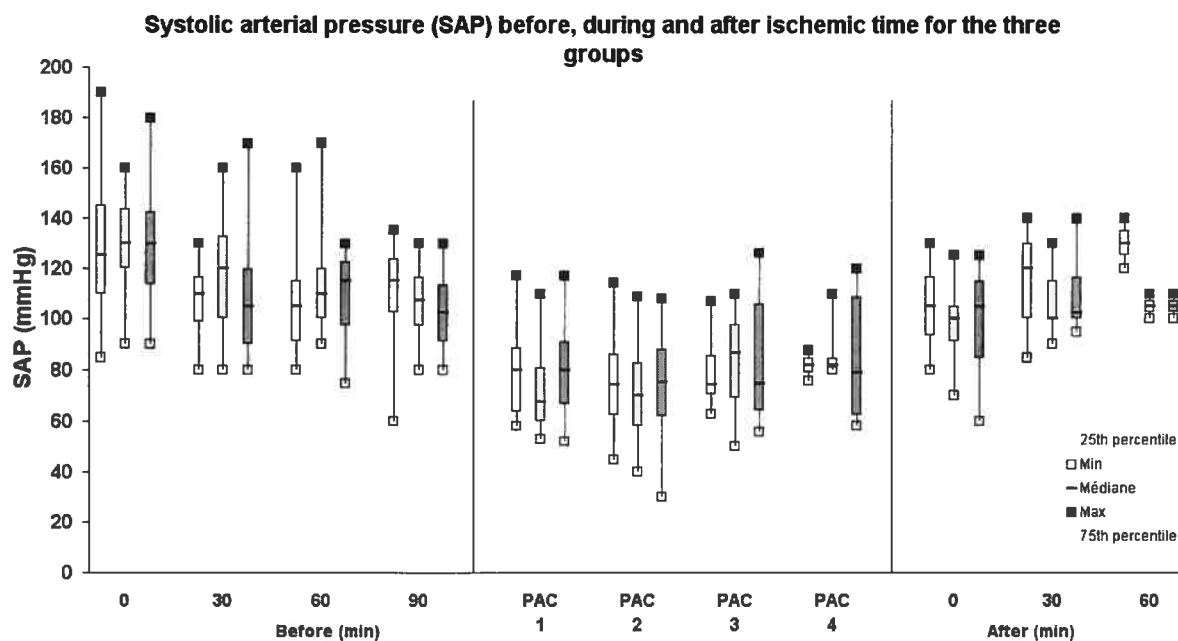
Tableaux et figures

Table 1

Data presented as mean \pm standard deviation or proportion in %.

	Bupivacaine 0.125% (N=20)	Bupivacaine 0.125% + fentanyl 3 μg/ml (N=20)	Bupivacaine 0.125% + clonidine 0.6 μg/ml (N=20)
Age (y)	66 (7)	64 (12)	67 (8)
Weight (kg)	73 (16)	81 (14)	73 (12)
Sex (m/f)	14/6	15/5	15/5
Ejection fraction (%)	63 (9)	63 (11)	57 (12)
Prior myocardial Infarction (%)	25	37	30
Chronic pulmonary obstructive disease (%)	15	11	15
Diabetes (%)	30	15	20
Renal dysfunction (%)	5	11	5
Hypertension (%)	70	65	55
Prior Stroke (%)	5	11	0
Number of grafts	3 (1)	3 (1)	3 (1)
Ischemic time (min)	16 (5)	18 (6)	17 (5)
Arterial PO₂ (kPa) po. (FiO₂=1)	23.5 (7.7)	19.6 (9.3)	18.7 (7.1)
Arterial PCO₂ (kPa) po.	5.5 (0.8)	5.3 (0.7)	5.1 (0.5)

Figure 1 a

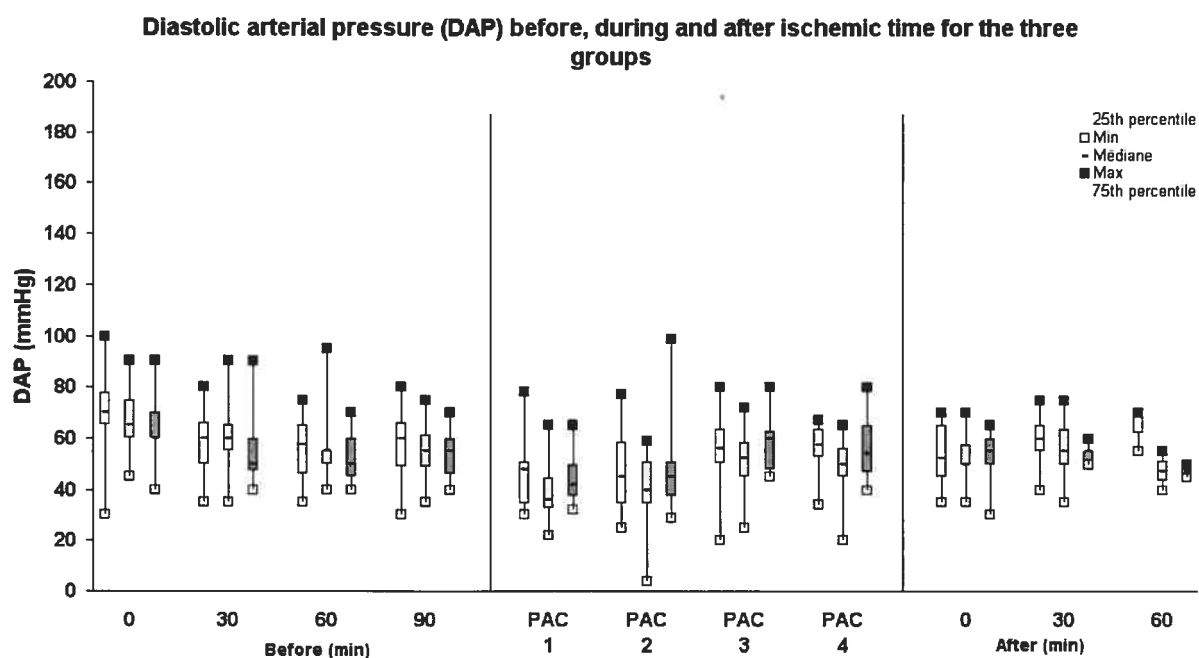


- Bupivacaine solution 0.125%
- ▒ Bupivacaine solution 0.125% and fentanyl 3µg/mL
- Bupivacaine solution 0.125% and clonidine 0.6µg/mL

Figure 1 a, b

Systolic arterial pressure (SAP) (Figure 1 a) and diastolic arterial pressure (DAP) (Figure 1 b) as measured at the femoral artery before, during and after ischemic time. Values presented every 30 min before and after ischemic time. During the distal anastomoses (PAC 1 to 4 describes the number of distal coronary anastomosis), the lowest recorded value for systolic pressure is recorded. Data presented as median, 25th and 75th percentile as well as minimum and maximum.

Figure 1 b

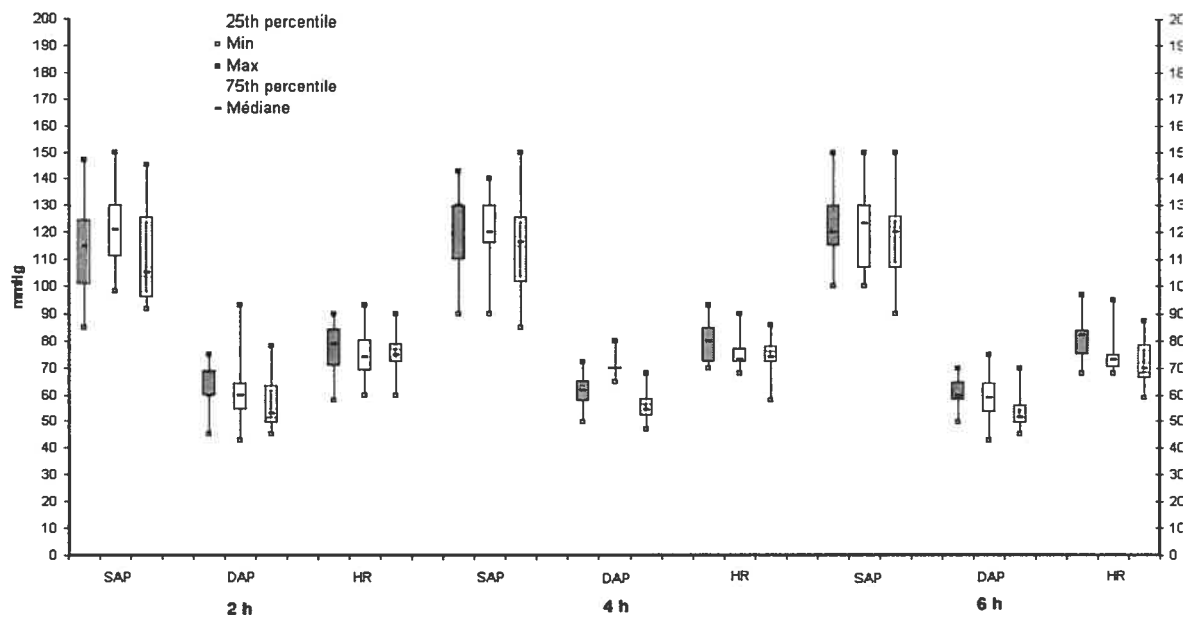


- Bupivacaine solution 0.125%
- Bupivacaine solution 0.125% and fentanyl 3 μ g/mL
- Bupivacaine solution 0.125% and clonidine 0.6 μ g/mL

Figure 1 a, b

Systolic arterial pressure (SAP) (Figure 1 a) and diastolic arterial pressure (DAP) (Figure 1 b) as measured at the femoral artery before, during and after ischemic time. Values presented every 30 min before and after ischemic time. During the distal anastomoses (PAC 1 to 4 describes the number of distal coronary anastomosis), the lowest recorded value for systolic pressure is recorded. Data presented as median, 25th and 75th percentile as well as minimum and maximum.

Figure 2: Systolic (SAP), diastolic (DAP) arterial pressure and heart rate (HR) after surgery






-  Bupivacaine solution 0.125%
-  Bupivacaine solution 0.125% and fentanyl 3µg/mL
-  Bupivacaine solution 0.125% and clonidine 0.6µg/mL

Figure 2

Systolic arterial blood pressure (SAP), diastolic arterial blood pressure (DAP) and heart rate (HR) recorded at 2 h, 4 h and 6 h after surgery for the three groups. Data presented as median, 25th and 75th percentile as well as minimum (min) and maximum (max). BPM = beats per minute of heart rate.

Figure 3: Pain scores for thorax at rest, for thorax at inhalation/expiration and for legs, numeric pain scale was used, 0 = no pain to 10 = maximal imaginable pain

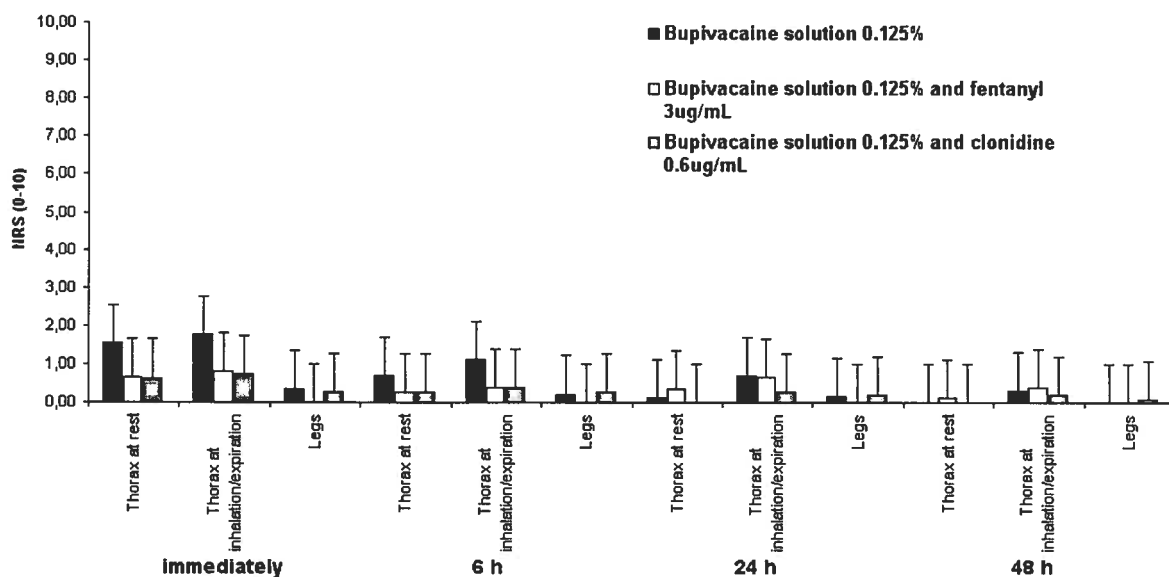


Figure 3

Pain scores for the thorax at rest and at maximal inspiration/expiration. Presented are also the pain scores for the leg wound. A numeric pain scale was used, 0 = indicating no pain, 10 = indicating maximal imaginable pain. Pain scores recorded immediately after surgery, 6 h, 24 h and 48 h after surgery. Data presented as mean \pm standard deviation.

Références

1. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; **82**:1474-1506.
2. Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, Macdonald IA, Hall GM. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; **75**:387-393.
3. Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W, Boyd D. Stress and inflammatory response after beating heart surgery versus conventional bypass surgery: the role of thoracic epidural anesthesia. *Heart Surg Forum* 2001; **4**:323-327.
4. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. I: Haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; **38**:826-833.
5. Joachimsson PO, Nystrom SO, Tyden H. Early extubation after coronary artery surgery in efficiently rewarmed patients: a postoperative comparison of opioid anesthesia versus inhalational anesthesia and thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac Anesth* 1989; **3**:444-454.
6. Stenseth R, Berg EM, Bjella L, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Effects of thoracic epidural analgesia on coronary hemodynamics and myocardial metabolism in coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; **9**:503-509.

7. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; **6**:156-161.
8. Hemmerling TM, Prieto I, Choiniere JL, Basile F, Fortier JD. Ultra-fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective audit comparing opioid-based anesthesia vs thoracic epidural-based anesthesia. *Can J Anaesth* 2004; **51**:163-168.
9. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe NP, Lal AB, Norrie J, Nagels WJ, Ramayya GP. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; **93**:528-535.
10. Turfrey DJ, Ray DA, Sutcliffe NP, Ramayya P, Kenny GN, Scott NB. Thoracic epidural anaesthesia for coronary artery bypass graft surgery. Effects on postoperative complications. *Anaesthesia* 1997; **52**:1090-1095.
11. Pastor MC, Sanchez MJ, Casas MA, Mateu J, Bataller ML. Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: seven years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; **17**:154-159.
12. Priestley MC, Cope L, Halliwell R, Gibson P, Chard RB, Skinner M, Klineberg PL. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. *Anesth Analg* 2002; **94**:275-82.

13. Hemmerling TM, Choiniere JL, Fortier JD, Prieto I, Basile F. Immediate extubation after aortic valve surgery using high thoracic epidural anesthesia: a pilot study. *Anesth Analg* 2003; **97**:601.
14. Turfrey DJ, Scott NB. Thoracic epidural analgesia started after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1997; **52**:914-916.
15. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking KF, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Reg Anesth Pain Med* 2004; **29**:1-12.
16. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L, Caple S, Kozody R. Haemodynamic effects of clonidine injected epidurally in halothane-anaesthetized dogs. *Can J Anaesth* 1987; **34**: 46-50.
17. Ohashi K, Nishikawa K, Hatano M, Mori T, Asada A. Dose-related attenuation of cardiac sympathetic nerve activity and intracardiac conduction with thoracic epidural clonidine in alpha-chloralose-anesthetized cats. *Osaka City Med J* 2002; **48**: 45-58.
18. Ikeda Y, Nishikawa K, Ohashi K, Mori T, Asada A. Epidural clonidine suppresses the baroreceptor-sympathetic response depending on isoflurane concentrations in cats. *Anesth Analg* 2003; **97**:748-754.

19. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 2000; **117**:551-555.
20. Rosen DA, Hawkinberry DW, Rosen KR, Gustafson RA, Hogg JP, Broadman LM. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; **98**:966-9.
21. Hemmerling TM, Olivier JF, Basile F, Prieto I. Epidural hematoma after anticoagulation with a thoracic epidural catheter in place: a mere coincidence? *Anesth Analg* 2004; **99**:1267-1268.

4- Article : Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery for stress protection: a pilot study

Jean-François Olivier, MD¹, Ignatio Prieto, MD, FRCPC², Fadi Basile, MD, FRCPC², and Thomas Hemmerling, MD, DEAA¹

From PeriCARG (perioperative cardiac research group), ¹Department of Anesthesiology and ²Cardiac Surgery, Hôtel-Dieu, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Running title: TEA in OPCAB using three different epidural regimens

Keywords:

- 1) **surgery:** off-pump coronary artery bypass grafting;
- 2) **anaesthesia:** general + three different regimens of TEA
- 3) **type of anaesthesia:** ultra-fast track anaesthesia
- 4) **outcome:** stress protection

Résumé

Background. Different solutions are possible for thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. So far, local anesthetic alone or in combination with either clonidine or opioid have been used. No study has compared the stress protection provided by these different solutions throughout cardiac surgery.

Methods. In this randomised, prospective, double blind study, 48 patients undergoing OPCAB were enrolled. Thoracic epidural analgesia was installed more than 1 h before application of heparin at levels of T2 to T4; analgesia was provided by 8 ml of bupivacaine 0.25% 15 min prior to surgery and extubation, and 10 ml/h during and up to 72 h after surgery using one of the following regimens: bupivacaine 0.125% solely, bupivacaine 0.125% with fentanyl 3 µg/mL or bupivacaine 0.125% with clonidine 0.6 µg/mL. Patients were block-randomised for one of the three treatments. Cortisol and glucose values were determined before surgery, at extubation and 1h and 3h after surgery. Pain scores were assessed up to 48 h after surgery. Haemodynamic stability was also recorded in form of heart rate, diastolic and systolic blood pressure. Multi-comparison ANOVA and Chi-square test was used to compare the data, presented as mean (SD) or median (25th and 75th percentile), $P < 0.05$.

Results. All patient data as well haemodynamic stability were not different between the three groups. All patients were successfully extubated in theatre. Pain control was very good and not significantly different between the groups. Glucose concentrations before surgery and (significantly higher) 3h after surgery

were 5.4 and 8.4 mmol l⁻¹ (1 and 1.6) for bupivacaine alone, 5.2 and 8.5 mmol l⁻¹ (0.5 and 2.2) for bupivacaine plus fentanyl and 5.5 and 9.5 mmol l⁻¹ (1.6 and 2.1) for bupivacaine and clonidine respectively. The cortisol values in the pre-operative period and 3h after surgery were 413 and 562 (162 and 173) for bupivacaine alone, 393 and 581 (107 and 265) for bupivacaine and fentanyl and 409 and 570 (159 and 160) for bupivacaine and clonidine, respectively. There were no significant differences between the groups.

Conclusions. We conclude that stress protection is equally effective with TEA with solely bupivacaine, bupivacaine with fentanyl or clonidine.

Introduction

Thoracic epidural analgesia (TEA) has been advantageous in providing superior analgesia and better respiratory function in comparison to opioid based techniques in different types of surgery(1). Because of these advantages, TEA has been become more popular in cardiac surgery despite the possible risks of epidural hematoma formation. Some studies showed particular advantages of epidural analgesia in cardiac surgery: TEA provides good hemodynamic control (2,3), allows early extubation times(3,4) with better pulmonary function and very little postoperative pain(5,6). Thoracic epidural analgesia also reduces morbidity by reducing respiratory complications like atelectasis and pneumonia and possibly supraventricular arrhythmias(7,8).

Cardiac surgery like any type of surgery triggers an inflammatory reaction. This inflammatory reaction is proportional to the surgical “aggression” releasing a number of inflammatory mediators and cytokines. The stress response initiates a catabolic state reflected by muscle breakdown, hyperglycemia(9-11), altered substrate utilization(12) and altered immune function(13). The cytokine response may also promote end organ dysfunction(14-19). This inflammatory response may have an impact on cardiac surgery outcome(14,15,20).

If it is true that TEA with a sole local anesthetic agent reduces the stress response after cardiac surgery, it would be interesting to see whether the addition of clonidine or an opioid– in our case: fentanyl – could add further to the efficacy to reduce the inflammatory process after cardiac surgery.

In this study, we studied three different epidural solutions assuming that the addition of either clonidine or fentanyl to bupivacaine might improve the stress protection compared to the bupivacaine solution alone.

Méthode

This is a randomized double-blind controlled trial. Institutional and review board approved this investigation. Forty-two consenting patients undergoing off-pump coronary artery bypass (OPCAB) grafts by two surgeons were included and randomized to receive one of three epidural solutions. Those three epidural groups were:

- Bupivacaine 0,125% alone (B)
- Bupivacaine 0,125% and clonidine 0,06% (BC)
- Bupivacaine 0,125% and fentanyl 3 µg/ml (BF)

Before surgery, patients were familiarized with the insertion of the thoracic epidural catheter and ultra-fast-track protocol (immediate extubation in the operating room). All patients consented for the insertion of the epidural catheter immediately before surgery and immediate extubation after the surgery.

We included patients aged between 18 and 90 and having an ejection fraction of at least 30%. Exclusion criteria were patient refusal to participate in the study or use of epidural analgesia, pregnant women, patients with contraindication(21) for the installation of the epidural catheter such as site infection or coagulopathy. We also excluded diabetic patients.

Routine monitoring included 5-lead electrocardiography, invasive blood pressure monitoring via femoral artery catheter, central venous pressure monitoring via right subclavian venous catheter, pulse oximetry and BIS monitoring (A-2000 Bispectral Index monitoring system, Aspect Medical System, MN, USA).

Anesthesia was performed in the same fashion for all patients: At arrival in the operating theatre, an epidural catheter was inserted at T2-T4 under local anesthesia. Verification of correct placement was performed using 2-3 ml of lidocaine 1,5% with epinephrine 5 µg/ml.

Anesthesia was then induced by fentanyl 3 µg/kg, followed by propofol 1-2 mg/kg. After mask ventilation using 100 % oxygen for 3 min, endotracheal intubation was facilitated by rocuronium 0.6 mg/kg. After the trachea was intubated, a right sub-clavian central venous catheter and a right femoral artery catheter were inserted.

Intraoperative anesthesia was maintained by sevoflurane titrated to maintain a BIS around 50, analgesia by epidural analgesia according to group assignment in a blinded way.

In all groups, a bolus of 4-8 ml of bupivacaine 0.25 % was given 15 min before skin incision and 20 min before extubation in the operating theatre. The solutions under study were started after the initial bolus of bupivacaine and kept for three days after the surgery at a rate of 10 ml/h. Active temperature control was achieved with forced air warming therapy and increased room temperature (22°C or more). Forced air warming therapy was ascertained by using two BAIR Hugger (Augustine medical company, Eden Prairie, MN, USA). The first one was attached to a modified plastic cover to provide warm air around the patient's head and was started immediately after induction of anesthesia. The second one was attached to a sterile lower body cardiac warming blanket (Augustine medical

company, Eden Prairie, MN, USA, Model 630 cardiac blanket) applied after saphenous vein harvesting.

During the ischemic period, treatable bradycardia was defined as a heart rate lower than 40 min^{-1} and was treated with increment doses of iv ephedrine 5 mg. Hypotension was defined as a systolic blood pressure inferior to 70 mm Hg and was treated with increments of iv phenylephrine 50 μg . Heparin 150 IU/kg was given 5 minutes prior to ischemia for all patients and at least one hour after epidural catheter placement.

Extubation criteria were: a cooperative and alert patient; recovery of neuromuscular function assessed by train-of-four (TOF) > 0.8 at the adductor pollicis muscle, pulse oxymetry superior to 96%, P_{ETCO_2} less than 45 mm Hg, stable hemodynamics and bladder temperature superior to 35°C . Temporary pacing, intra aortic balloon pump assist or vasopressive medications were not considered to be a contraindication to extubation as long as blood pressure remained stable.

After extubation in the operating room, the patients were transferred in the post-anesthesia care unit (PACU) for a short-term stay. Specially trained nurses familiar with immediate extubation in cardiac surgery took care of the patient on a 1:1 nurse: patient ratio. After a stay of about 2 hours in the PACU, the patients were transferred to the intensive care unit (ICU) if hemodynamics and respiratory conditions were stable and analgesia was adequate. In the ICU, a 1:1 or 1:2 nurse: patient-ratio was used overnight before the patients returned to the cardiac ward.

We recorded patient demographics data, pre-operative medical status, current medications, left ventricular function as well as operative data (number of grafts, time of ischemia, hemodynamic data), any surgical complications and time to extubation.

Glucose and cortisol levels were measured immediately after installation of the femoral artery catheter (immediately after intubation), immediately after extubation, at 1h and 3h after surgery.

Each blood sample was immediately transferred to a heparinized tube and centrifuged at 4°C (at 3000 rpm for 15 minutes). The obtained supernatant was stored at -70°C until analysis. Plasma glucose levels were measured using a glucose analyzer (model GM7; Analox Instruments Ltd UK, London, England). Plasma cortisol concentrations were analyzed using double-antibody radioimmunoassay (Amersham International, Bucks, England).

Pain intensity was measured by a numeric pain score at rest (0= no pain, 10= worst pain imaginable) and recorded 2h, 6h, 24h and 48h after surgery. Post-operative blood pressure and heart rate were documented continuously for the first 6 hours after surgery. Complications such as bleeding, hemodynamic problems, arrhythmias and respiratory dysfunctions (with arterial PO₂ and PCO₂ for the first 12 hours) were also noted. Side effects such as drowsiness, nausea, pruritus, and paresthesia as well as neurological symptoms such as unexplained muscle weakness in the legs or arm were noted and led to discontinuation of TEA, followed by neurological investigations.

Data are presented as mean and standard deviation (patient data) and median (25th,75th percentile, min, max) for glucose and cortisol. Comparison of all continuous data was performed between the three groups using multi-comparison ANOVA and of all categorical data using Chi-square test, $P < 0.05$ was considered to show significant difference. Since this was a pilot study, no Power calculation was performed prior to the study.

Résultats

Baseline characteristics are shown in table 1. There were no significant differences between the three groups for age, sex, weight, ejection fraction, number of grafts and ischemic time (Table 1). The incidence of past myocardial infarction or stroke, hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease and renal insufficiency was also similar. Room temperature, body temperature at the beginning of the surgery and at the moment of extubation was not different. Thoracic epidural catheter insertion was successful in all patients. There was no difference between groups for the incidence of nausea or vomiting. All patients experienced good analgesia after surgery with pain scores below 4 in the vast majority of patients (Table 2). There were no differences between the three groups. None of the patients required supplementary analgesia for leg pain. The incidence of paresthesia in dermatoma higher than T8 was not different between the three groups. There was no patient with any drowsiness or reduced vigilance due to any of the three solutions. Blood pressure and heart rate remained stable throughout surgery by using phenylephrine in 12 patients in the bupivacaine and clonidine and bupivacaine and fentanyl group, respectively, and in 9 patients in the bupivacaine group. This was not different between the groups. Glucose concentrations before surgery and (significantly higher) 3h after surgery were 5.4 and 8.4mmol l⁻¹ (1 and 1.6) for bupivacaine alone, 5.2 and 8.5 mmol l⁻¹ (0.5and 2.2) for bupivacaine plus fentanyl and 5.5 and 9.5 mmol l⁻¹ (1.6 and 2.1)

for bupivacaine and clonidine respectively (Figure 1). These values were not statistically significant between the groups.

The cortisol values in the pre-operative period and 3h after surgery were 413 and 562 nmol l⁻¹ (162 and 173) for bupivacaine alone, 393 and 581 nmol l⁻¹ (107 and 265) for bupivacaine and fentanyl and 409 and 570 nmol l⁻¹ (159 and 160) for bupivacaine and clonidine, respectively without significant differences throughout the measurement period or between the groups (Figure 2).

Discussion

Our findings show that the addition of clonidine or fentanyl does not create better stress protection than the sole use of bupivacaine for TEA in OPCAB. All three solutions provided good stress protection, allowed extubation of all patients in the operating room and good postoperative pain control. There was no drowsiness or nausea and vomiting associated with any of the three solutions.

Inflammatory response, TEA and outcome in cardiac surgery

We used glucose and cortisol as markers for perioperative stress.(22,23)

The inflammatory response may have an impact on outcome after cardiac surgery(14,15,20). A previous study showed that TEA alone could inhibit cortisol surge after cardiac surgery(24). Epidural analgesia also reduces plasma catecholamines and the formation of endogenous glucose(10,24,25). Our study confirms the stress protection provided by TEA. Cortisol levels remained stable and low throughout surgery and up to three hours after surgery. Another indicator of hormonal stress activation, glucose, also remained stable.

Thus, an effective way to reduce this inflammatory reaction could lead to better outcome after surgery. Some studies have shown that the inflammatory response can be modified using epidural analgesia (TEA). In on-pump coronary artery bypass grafting (OnCAB), studies have produced contradictory results. Some studies(26,27) showed that TEA did not alter the cytokine production(26), cortisol or catecholamine(27) response. Moore et al(24) presented a reduction of cortisol

and catecholamine levels for 24 h after surgery. Thus TEA did not produce consistent results probably secondary to inflammatory surge from the CPB.

However, TEA seems to have a more important impact on the inflammatory response. Compared to control patients, TEA inhibits the cortisol surge. Plasma catecholamine levels are also lower with TEA(23). Endogenous glucose production measured with stable isotope infusion also confirms the reduction in stress induced by TEA(25).

OPCAB

We only chose OPCAB since almost all our aortocoronary bypass grafting is performed without cardiopulmonary bypass. Our results might not be easily applicable to on-pump cardiac surgery. Fransen et al(28). investigated in a small number of patients the influence of cardiopulmonary bypass on the systemic inflammation. Whereas the release of bactericidal permeability increasing protein was markedly reduced during OPCAB, thus indicating a decreased response of the polymorphonuclear neutrophil proteins with possible benefits for outcome after cardiac surgery. Two other studies have also found a reduction in cytokine response during OPCAB(29) and tumor necrosis factor(30). However, the acute phase response as indicated by interleukin-6 release was the same for OPCAB and OnCAB, indicating that surgery as such is the drive behind the acute inflammatory response. As much as for OnCAB, TEA reduces cortisol and catecholamines release during surgery in OPCAB(31)

Clonidine in epidural administration

Clonidine is a α_2 -adrenergic agonist with analgesic properties and the propensity to potentiate the effects of local anesthetics(32,33). Concern has been described about the possible effect of clonidine addition in epidural infusions because of the possible effect on the blood pressure. Whereas one recent study(34) showed lower blood pressure when clonidine was added to ropivacaine for epidural analgesia after spinal anesthesia, we could not support these findings in a previous study with the same study setup(35). In the present study, although this was not the main focus of the study, perioperative blood pressure and heart rate remained stable and was not different between the three groups.

Very little is known whether the addition of clonidine to a local anesthetic in epidural analgesia improves the stress response(32). However, some studies in children showed an increase in postoperative sedation when clonidine was added to caudal blockade(36-38). We did not find any such influence in our study.

Fentanyl as adjunct to epidural analgesia

Whether the fact that sole bupivacaine produced already very good pain scores and the addition of clonidine or fentanyl did not further improve this cannot be ruled out. Only few studies have shown a beneficial effect of adding fentanyl to an epidural of local anesthetic. Breslow et al(39) have shown a diminution of the inflammatory response in surgery of the lower extremities when bupivacaine and fentanyl were used as an epidural solution. However, in that study, no control group with solely bupivacaine was compared. Other studies in adults did not show any adding effect in terms of stress protection with opioids in adults(40,41) nor in

children(42). This is in concordance with our findings. Possibly, the excellent pain control is the confounding factor in optimal stress control.

Epidural hematoma in OPCAB

The risks of epidural hematoma has been calculated as being lower than 1:1500 in OnCAB(43). This calculation was not made for OPCAB, but since the heparinization is less in off-pump surgery, the risk should be lower. The lower doses of heparin used in OPCAB (150 IU/kg) are similar to doses used in vascular surgery where the use of TEA is well established. When calculating the risks, we must considerate the possibility of converting an off-pump surgery to an on-pump CABG. In our institution, nearly 95% of coronary bypass are done off-pump with a very low conversion rate (< 2%) to on-pump surgery. The risk of an hematoma should be significantly lower than 1: 1500.

In conclusion, this study showed that TEA for beating heart surgery prevented raise in cortisol and glucose reflecting a perioperative hormonal stress protection. The addition of either fentanyl 3 µg/ml or clonidine 0,0006% to bupivacaine 0,125% did not further improve that stress protection.

Tableaux et figures

Table 1

Demographic data

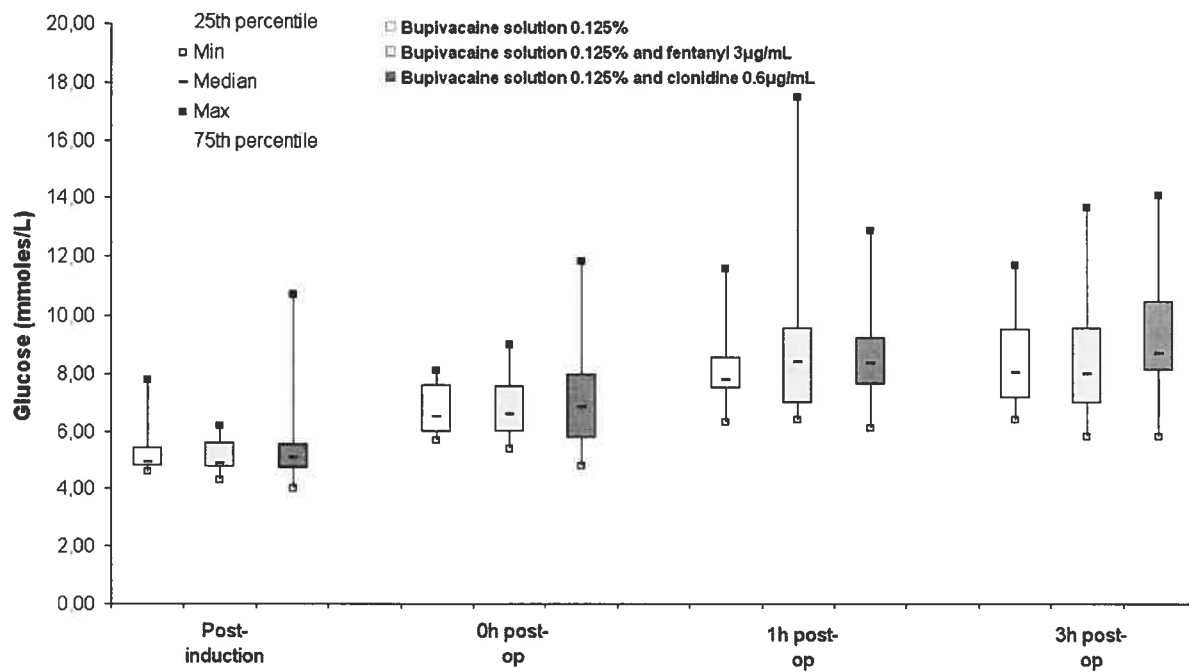
	Bupivacaine 0.125%	Bupi + fentanyl 3µg/ml	Bupi + clonidine 0.6µg/ml
Age (y)	65 (7)	66 (11)	66 (8)
Weight (kg)	72 (15)	77 (13)	72 (15)
Sex (m/f)	11/3	9/5	9/5
Ejection fraction (%)	63 (9)	65(11)	55 (11)
Operative time (min)	105 (30)	114 (14)	112 (36)
Number of grafts	3 (1)	3 (1)	3 (1)
Ischemic time (min)	17 (7)	17 (6)	17 (5)
PO ₂ (mmHg)	189 (60)	138 (65)	142 (53)
PCO ₂ (mmHg)	47 (4)	48 (4)	45 (4)

Table 2**Pain scores at forced inspiration/expiration**

Pain score (0-10)	Bupivacaine	Bupi + Fentanyl	Bupi+ clonidine
0h po.	1.5 (2.4)	0.8 (2.4)	1.1 (2.3)
2h po.	1.7 (1.4)	0.6 (1.5)	0.8 (1.5)
6h po.	1.1 (1)	0.3 (0.9)	0.2 (0.6)
24h po.	0.9 (1)	0.6 (1)	0.1 (0.3)
48h po.	0.6 (0.9)	0.2 (0.6)	0.3 (0.7)

Figure 1

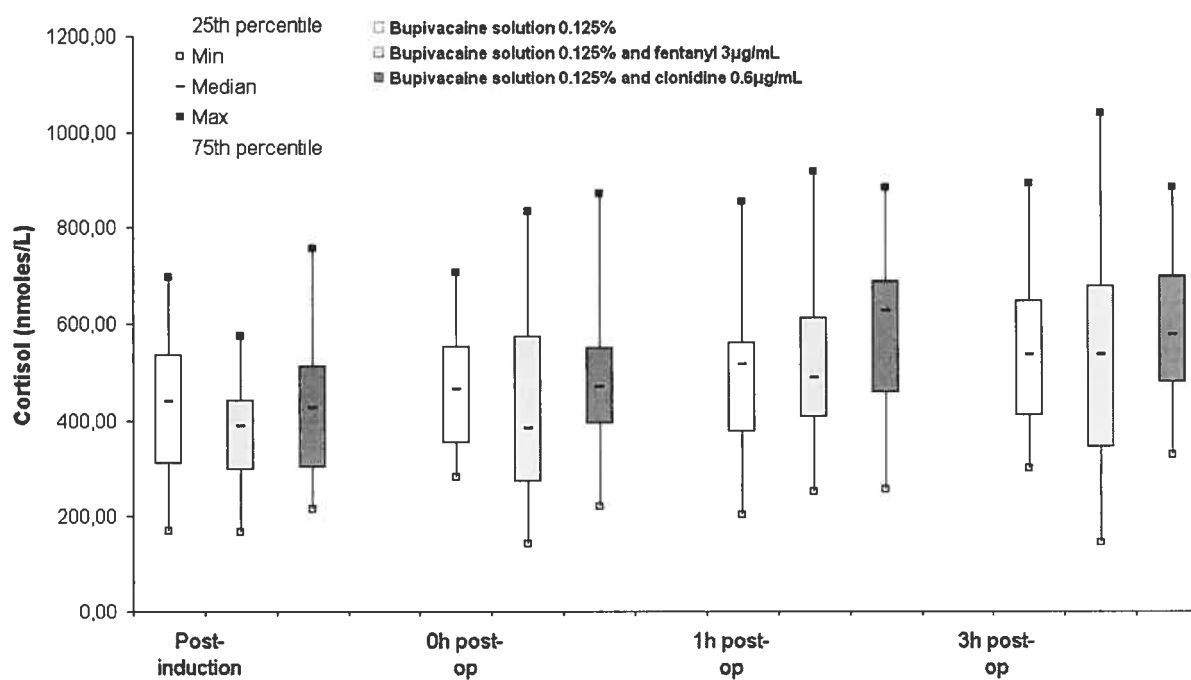
Glucose levels

**Figure 1**

Glucose levels immediately after intubation, immediately after extubation and 1h and 3h after surgery.

Figure 2

Cortisol levels

**Figure 2**

Cortisol levels immediately after intubation, immediately after extubation and 1h and 3h after surgery.

Références

1. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
2. Stenseth R, Bjella L, Berg EM et al. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. I: Haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:826-33.
3. Hemmerling TM, Choiniere JL, Basile F et al. Immediate Extubation after Aortic Valve Surgery Using High Thoracic Epidural Anesthesia. *Heart Surg Forum* 2004;7:16-20.
4. Joachimsson PO, Nystrom SO, Tyden H. Early extubation after coronary artery surgery in efficiently rewarmed patients: a postoperative comparison of opioid anesthesia versus inhalational anesthesia and thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:444-54.
5. Hemmerling TM, Prieto I, Choiniere JL et al. Ultra-fast-track anesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective audit comparing opioid-based anesthesia vs thoracic epidural-based anesthesia. *Can J Anaesth* 2004;51:163-8.
6. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:156-61.

7. Turfrey DJ, Ray DA, Sutcliffe NP et al. Thoracic epidural anaesthesia for coronary artery bypass graft surgery. Effects on postoperative complications. *Anaesthesia* 1997;52:1090-5.
8. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001;93:528-35.
9. Schricker T, Klubien K, Carli F. The independent effect of propofol anesthesia on whole body protein metabolism in humans. *Anesthesiology* 1999;90:1636-42.
10. Schricker T, Klubien K, Wykes L, Carli F. Effect of epidural blockade on protein, glucose, and lipid metabolism in the fasted state and during dextrose infusion in volunteers. *Anesthesiology* 2000;92:62-9.
11. Schricker T, Wykes L, Carli F. Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E646-53.
12. Carli F, Schricker T. Modulation of the catabolic response to surgery. *Nutrition* 2000;16:777-80.
13. Tonnesen E, Brinklov MM, Christensen NJ et al. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 1987;67:526-33.

14. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-6.
15. Menasche P. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:597-604.
16. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996;53 Suppl:S1-10.
17. Gilliland HE, Armstrong MA, McMurray TJ. The inflammatory response to pediatric cardiac surgery: correlation of granulocyte adhesion molecule expression with postoperative oxygenation. *Anesth Analg* 1999;89:1188-91.
18. Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:340-5.
19. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA et al. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1210-6; discussion 5A.
20. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD et al. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724-33.
21. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:1-12.

22. Stenseth R, Bjella L, Berg EM et al. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:834-9.
23. Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W, Boyd D. Stress and inflammatory response after beating heart surgery versus conventional bypass surgery: the role of thoracic epidural anesthesia. *Heart Surg Forum* 2001;4:323-7.
24. Moore CM, Cross MH, Desborough JP et al. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;75:387-93.
25. Ganapathy S, Schricker T, Boyd W. Thoracic epidural analgesia (TEA) inhibits intraoperative glucose production in minimally invasive coronary artery bypass surgery (MIDCAB). *Canad cardiovasc soc* 2000:195.
26. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ et al. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:63-70.
27. Roth-Isigkeit A, Brechmann J, Dibbelt L et al. Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest* 1998;21:12-9.
28. Fransen E, Maessen J, Dentener M et al. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998;113:1290-5.

29. Wan S, Izzat MB, Lee TW et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-6; discussion 6-7.
30. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
31. Ganapathy S, Murkin JM, Boyd DW et al. Continuous percutaneous paravertebral block for minimally invasive cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:594-6.
32. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. $\alpha(2)$ -adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
33. Milligan KR, Convery PN, Weir P et al. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg* 2000;91:393-7.
34. Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A et al. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:538-45.
35. Olivier JF, Hemmerling TM. Comparison of three different epidural solutions in cardiac surgery : a pilot study. *Br J Anaesth* 2005;under press.

36. Klimscha W, Chiari A, Michalek-Sauberer A et al. The efficacy and safety of a clonidine/bupivacaine combination in caudal blockade for pediatric hernia repair. *Anesth Analg* 1998;86:54-61.
37. Motsch J, Bottiger BW, Bach A et al. Caudal clonidine and bupivacaine for combined epidural and general anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:877-83.
38. Ivani G, Mattioli G, Rega M et al. Clonidine-mepivacaine mixture vs plain mepivacaine in paediatric surgery. *Paediatr Anaesth* 1996;6:111-4.
39. Breslow MJ, Parker SD, Frank SM et al. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:1202-9.
40. Normandale JP, Schmulian C, Paterson JL et al. Epidural diamorphine and the metabolic response to upper abdominal surgery. *Anaesthesia* 1985;40:748-53.
41. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B et al. Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1984;56:233-8.
42. Gaitini LA, Somri M, Vaida SJ et al. Does the addition of fentanyl to bupivacaine in caudal epidural block have an effect on the plasma level of catecholamines in children? *Anesth Analg* 2000;90:1029-33.
43. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 2000;117:551-5.

5- Discussion

À notre connaissance, aucune étude n'avait comparé différentes solutions épidurales pour l'analgésie en chirurgie cardiaque. Par contre, des infusions épidurales basées sur un anesthésique local seul ou en association avec du fentanyl ou de la clonidine ont déjà été publiées(9,16,17,48,59,96).

La clonidine est un agoniste α_2 -adrénergique possédant des propriétés analgésiques et pouvant potentialiser l'effet des anesthésiques locaux(97,98). Il peut par contre causer de l'hypotension et de la bradycardie. Ces phénomènes observés avec la prise orale de clonidine ont aussi été observés lorsque la clonidine est utilisé en épidurale ou en intra-thécale chez des modèles animaux(99-101).

Ghignone et al(99) ont démontré une réduction de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque, de la tension artérielle ainsi qu'une réduction des indices de contractilité isovolémique chez les chiens anesthésiés après l'injection épidurale de clonidine. Ils ont alors postulé que ces changements pouvaient être expliqués par une réduction de l'influx sympathique au niveau de la moelle épinière de même qu'au niveau de la medulla oblongata accompagnée par une augmentation du tonus parasympathique. Une étude récente(102) a démontré une tension artérielle plus basse lorsque de la clonidine était ajoutée à de la ropivacaine pour l'analgésie post-opératoire après une anesthésie rachidienne (technique combinée). Par contre, nous n'avons pas démontré dans notre étude de différences significatives en terme de stabilité hémodynamique entre le groupe clonidine et

les deux autres groupes. Il est probable que l'effet hypotenseur et bradycardisant de la clonidine soit dose-dépendante et que des doses supérieures à celles que nous avons utilisées puissent effectivement causer soit une hypotension soit une bradycardie.

Nos résultats démontrent que l'analgésie par épidurale thoracique après des pontages coronariens à cœur battant est excellente. En effet, les cotes de douleurs moyennes sont restées inférieures à 2 sur 10. L'ajout de clonidine ou de fentanyl n'a pas permis d'observer une amélioration significative des cotes de douleurs et n'a pas permis de diminuer de façon significative le débit d'anesthésique local dans l'épidurale. En ce qui concerne l'utilisation de l'analgésie épidurale en chirurgie non-cardiaque l'ajout de fentanyl ou de clonidine à un anesthésique local amène une amélioration de la qualité de l'analgésie post-opératoire.(18,97). Notre hypothèse en ce qui concerne la qualité d'analgésie était que l'amélioration de l'analgésie par l'ajout de fentanyl ou de clonidine à l'anesthésique local observé pour les chirurgies non-cardiaques était probablement vraie aussi pour l'analgésie en chirurgie cardiaque. Par contre, les études publiées jusqu'à maintenant en chirurgie cardiaque démontrent une analgésie post-opératoire variant de très bonne à excellente avec l'AET. Il est fort probable que la qualité d'analgésie déjà excellente à la base avec un anesthésique local seul ne puisse être significativement améliorée par l'ajout de clonidine ou de fentanyl.

Nous avons aussi étudié le taux d'infusion de l'anesthésique local et la survenue de paresthésies au niveau des membres supérieurs. L'extension de l'anesthésique local au niveau des racines de T1 et C8 et les paresthésies engendrées au niveau

des dermatomes correspondants représente un « effet secondaire » fréquent avec une épidurale thoracique haute. Malgré le fait que tous les patients étaient prévenus de la possibilité de paresthésies au niveau des membres supérieurs, la survenue de cet effet secondaire (et la crainte de la part des patients de paralyser) a été considérée troublante pour quelques-uns des patients ayant présenté des paresthésies. Notre hypothèse était que l'ajout de fentanyl ou de clonidine en améliorant la qualité de l'analgésie permettrait de réduire le débit d'anesthésique locale dans l'espace épidural réduisant ainsi sa diffusion vers les racines T1 et C8. Nous avons démontré que l'ajout de fentanyl ou de clonidine ne permet pas de diminuer le débit de l'AET. En moyenne, un débit de 10 ml/h était nécessaire pour maintenir une analgésie adéquate dans les trois groupes. Vingt-six pourcent (26%) des patients ont ainsi présenté des paresthésies au niveau des membres supérieurs. Il n'y avait pas de différences significatives entre les trois groupes à l'étude.

La clonidine et le fentanyl sont connus pour avoir un effet sédatif(18,97). Une échelle de sédation simple a été utilisée pour s'assurer que les patients dans ces groupes ne présentent pas de sédation excessive. Dans le groupe bupivacaine seule, 90% des patients étaient bien éveillés à la salle de réveil. Dans les groupes auxquels du fentanyl ou de la clonidine était ajoutés, 85% des patients étaient bien éveillés à la salle de réveil. Cette différence n'était pas significative. Les autres patients étaient somnolents mais facilement éveillables. Aucun patient des trois groupes n'a présenté de sédation excessive. Les petites doses de clonidine et de fentanyl utilisées en épidurale ont probablement mené à de très faibles

concentrations plasmatiques de ces médicaments réduisant ainsi leurs effets sédatifs.

Peu de littérature porte sur l'impact de l'ajout de la clonidine à un anesthésique local sur la réponse au stress(97). La littérature est aussi relativement ténue en ce qui concerne l'impact de l'ajout du fentanyl à un anesthésique local sur la réponse hormonale. Breslow et al(103) a démontré une diminution de la réponse inflammatoire pour la chirurgie des membres inférieurs quand la bupivacaine et le fentanyl était utilisé en perfusion épidurale. Par contre, il n'y avait pas de groupe contrôle avec seulement de la bupivacaine dans cette étude. D'autres études n'ont pas démontrées d'effets additifs du fentanyl sur la protection au stress chez les adultes(104,105) et les enfants(106). Ceci est concordant avec nos données. Effectivement l'ajout de clonidine ou de fentanyl n'a pas permis d'améliorer davantage l'excellent protection au stress de l'anesthésique local seul. L'excellent contrôle de la douleur représente possiblement le facteur confondant.

L'AET pour la chirurgie cardiaque est encore considérée trop risquée par certains anesthésiologistes. Le risque de paraplégie, suivant un modèle mathématique, a été estimé entre 1 : 1500 et 1 : 150 000(20). Ces calculs, effectués en 1980, se basent sur une estimation d'environ 4500 cas rapportés dans la littérature de chirurgie cardiaque effectuée avec un cathéter épidural en place. En 2003, Pastor et al(93) ont calculé un dénominateur de 6000 cas sans incident neurologique ce qui diminuait le risque maximal à 1 : 2000. La même année, le groupe de Royse et al(49) ont calculé un risque maximal encore plus réduit soit 1 : 10 000. De plus

les auteurs avaient démontré que pour chaque patient subissant un hématome épidual, au moins 100 à 300 patients pourraient subir un accident vasculaire cérébral ou mourir des suites d'une chirurgie cardiaque. Ceci représente les risques réels généralement mentionnés par les chirurgiens auprès des patients et ces risques sont acceptés par ces derniers.

Il semble donc que les premières estimations effectuées par Ho et al(20) quoique que mathématiquement exacts, soient trop élevées relativement à l'expérience clinique(56). De plus, l'expérience avec l'AET ne cesse de croître avec des publications de plus en plus nombreuses sur le sujet. Mentionnons notamment les groupes de Chakravarthy et al(107) et d'Olivier et al(108) qui rapportent près de 3000 cas de chirurgie cardiaque avec AET sans séquelle neurologique. Ceci porte le nombre de cas rapportés d'AET en chirurgie cardiaque à près de 9000 ce qui constitue une base solide pour affirmer que l'AET en chirurgie cardiaque est très sécuritaire.

6- Conclusion

Étant donné les résultats positifs de l'analgésie épidurale dans les cas de chirurgie cardiaques particulièrement chez les patients à hauts risques, un certain engouement s'est développé dans le monde, particulièrement en Europe, pour l'analgésie épidurale thoracique en chirurgie cardiaque. Les avantages démontrés de l'AET pour ce type de chirurgie sont nombreux. Cependant, la quantité de littérature reste encore relativement limitée en comparaison avec l'analgésie épidurale pour la chirurgie non-cardiaque. Malgré tout, l'AET en chirurgie cardiaque a démontré de nombreux avantages :

- diminution de la réponse neuro-hormonale au stress chirurgical ;
- amélioration de la fonction pulmonaire avec diminution de l'incidence de pneumonies post-opératoires ;
- diminution de la consommation myocardique d'oxygène et une possible protection myocardique ;
- diminution de l'incidence d'arythmies supra-ventriculaires ;
- une bonne stabilité hémodynamique ;
- un excellent contrôle de la douleur significativement meilleur que les opiacés parentéraux.

Cependant, les différentes études ont été réalisées avec un anesthésique local seul ou en association avec soit du fentanyl ou de la clonidine. Nous avons donc mené une investigation portant sur l'addition de clonidine 0,6 µg/ml ou de fentanyl 3 µg/ml à une solution de bupivacaine 0,125%.

Le soulagement de la douleur post-opératoire a été excellent dans les trois groupes avec soit la bupivacaine 0,125% seule, la bupivacaine avec clonidine ou bupivacaine avec fentanyl. Nous concluons que l'addition de fentanyl ou de clonidine ne change pas significativement le soulagement de la douleur. Peut-être n'observons-nous pas de différences parce que les scores de douleur sont à la base très bas. Dans ce contexte, pour trouver une différence statistiquement significative, il faudrait une étude portant sur un très grand nombre de patients. Alors même, la portée et la signification clinique seraient de toute façon probablement négligeable.

Nous avons aussi étudié le débit nécessaire de la solution épidurale pour obtenir le soulagement adéquat ainsi que les effets secondaires. Il n'y avait pas de différences significatives entre les trois groupes à l'étude. De même, l'incidence d'effets secondaires comme la sédation et les paresthésies des membres supérieurs n'étaient pas différents entre les trois groupes. Avant la chirurgie, les patients étaient informés de la possibilité de paresthésie dans le membre supérieur (dermatomes T1 et C8). Les paresthésies quoique que représentant un effet secondaire bénin, restent néanmoins non-désirables. Cependant, la notion que l'addition de fentanyl ou de clonidine nous permettrait de diminuer le débit et par conséquent de diminuer les paresthésies n'a pas été confirmée dans notre étude.

Par ailleurs, les trois solutions ont un impact similaire sur la réponse au stress. Il n'y avait pas de différence dans les taux de glucose et de cortisol entre les trois groupes. Ce qui ressort de façon fort intéressante, c'est que ni la glycémie, ni le cortisol n'augmente de façon significative comparativement à la valeur de base

pré-opératoire dans notre étude. On peut penser alors que l'AET a amené une suppression de la réponse au stress hormonal. D'autres études (en cours actuellement) sont nécessaires pour confirmer cette suppression de la réponse au stress, en comparant un groupe avec épidural à un groupe contrôle sans épidurale. Étant donné qu'il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes, on peut donc présumer que l'ajout de clonidine ou de fentanyl n'a d'impact significatif sur la réponse au stress. Cette trouvaille indique que l'atténuation de la réponse au stress est essentiellement due à l'effet de l'anesthésique local.

Notre étude vient confirmer par ailleurs que les excellents résultats obtenus par d'autres équipes qui utilisent soit un mélange anesthésique local + clonidine ou un mélange anesthésique local + fentanyl sont le reflet de l'AET avec anesthésique local et que l'addition de fentanyl ou de clonidine n'est pas un facteur confondant. Ceci ajoute à la valeur de ces études.

Le fentanyl et la clonidine sont reconnus pour leurs effets sédatifs. Par contre, les doses utilisées en épidural sont moindres que les doses administrées par voies systémiques. Notre hypothèse était donc que les doses minimales de fentanyl ou de clonidine que les patients recevraient en épidurale n'auraient pas d'impact sur la sédation des patients. Cette hypothèse fut confirmée par un score de sédation et des valeurs d'index bispectral similaires dans les trois groupes et ce pendant les 72 heures post-opératoires pendant lesquels les patients avaient leur épidurale en cours.

Notre autre hypothèse était que l'addition soit de fentanyl ou de clonidine n'amènerait pas de différence sur le plan hémodynamique. La clonidine étant l'additif étant le plus susceptible des deux additifs d'avoir un impact sur l'hémodynamie. En effet, la clonidine est un agent hypotenseur pouvant causer des bradycardies. Cependant, il n'y avait pas de différences significatives comparativement à la bupivacaine seule en terme de pressions artérielles et de fréquence cardiaque. Ceci est possiblement dû à un effet dose-dépendant et que les doses de clonidine employées dans notre solution épidurale est insuffisante pour avoir un impact hémodynamique.

Par ailleurs, l'ajout de clonidine ou de fentanyl n'a pas eu d'impact sur l'incidence d'arythmies post-opératoires.

Certains anesthésiologistes jugent que le risque d'hématome épidural est malgré tout trop élevé. Dans l'étude de Ho et al(20) le risque estimé d'hématome épidural est inférieur à 1 : 1500. Cette estimation étant basée sur des calculs de probabilité qu'un événement ne s'étant pas produit se produise éventuellement. Sur cette base, plus il y aura de patients ayant une analgésie épidurale en chirurgie cardiaque (sans hématome), plus le risque calculé diminuera. L'acceptation d'une technique comme pratique de routine dépend du fait que les risques associés se justifient par les avantages pour le patient en terme de réduction de mortalité et/ou de morbidité.

Les trois solutions peuvent être utilisées de façon sécuritaire en chirurgie cardiaque. L'ajout de fentanyl ou de clonidine ne modifie pas de façon

significative les résultats excellent obtenus avec un anesthésique local utilisé seul. L'analgésie n'est pas significativement améliorée par l'ajout d'un des deux adjuvants. L'ajout de ceux-ci ne modifie pas l'hémodynamie et ne permet pas de réduire davantage la réponse au stress.

7- Références

1. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506.
2. Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg* 2000;91:1232-42.
3. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123-33.
4. Carli F, Mayo N, Klubien K et al. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology* 2002;97:540-9.
5. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama* 2003;290:2455-63.
6. Hjortso NC, Neumann P, Frosig F et al. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:790-6.
7. Benzon HT, Wong HY, Belavic AM, Jr. et al. A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient-controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993;76:316-22.

8. **Negre I, Gueneron JP, Jamali SJ et al. Preoperative analgesia with epidural morphine. *Anesth Analg* 1994;79:298-302.**
9. **Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.**
10. **Modig J, Hjelmstedt A, Sahlstedt B, Maripuu E. Comparative influences of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1981;147:125-30.**
11. **Modig J, Borg T, Karlstrom G et al. Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:174-80.**
12. **Christopherson R, Beattie C, Frank SM et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993;79:422-34.**
13. **Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ et al. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991;73:696-704.**
14. **Clowes GH, Jr., Neville WE, Hopkins A et al. Factors contributing to success or failure in the use of a pump oxygenator for complete bypass of the heart and lung, experimental and clinical. *Surgery* 1954;36:557-79.**

15. **Olivier JF, Hemmerling TM. review article. 2005.**
16. **Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001;93:528-35.**
17. **Turfrey DJ, Ray DA, Sutcliffe NP et al. Thoracic epidural anaesthesia for coronary artery bypass graft surgery. Effects on postoperative complications. *Anaesthesia* 1997;52:1090-5.**
18. **Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101:153-61.**
19. **Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:1-12.**
20. **Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 2000;117:551-5.**
21. **Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-9.**
22. **McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD et al. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724-33.**

23. **Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-82.**
24. **Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-6.**
25. **Menasche P. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:597-604.**
26. **Landow L, Phillips DA, Heard SO et al. Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 1991;19:1226-33.**
27. **Moore CM, Cross MH, Desborough JP et al. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;75:387-93.**
28. **Kapral S, Gollmann G, Bachmann D et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg* 1999;88:402-6.**
29. **Ai K, Kotake Y, Satoh T et al. Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduces portal vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 2001;94:263-9.**
30. **Massoudy P, Zahler S, Becker BF et al. Significant leukocyte and platelet retention during pulmonary passage after declamping of the aorta in CABG patients. *Eur J Med Res* 1999;4:178-82.**

31. **Liebold A, Keyl C, Birnbaum DE. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15:340-5.**
32. **Wan S, Izzat MB, Lee TW et al. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. Ann Thorac Surg 1999;68:52-6; discussion 6-7.**
33. **Liem TH, Booij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part I: Hemodynamic results. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992;6:148-55.**
34. **Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992;6:156-61.**
35. **Liem TH, Booij LH, Gielen MJ et al. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 3: Adrenergic responses. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992;6:162-7.**
36. **Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. Anesth Analg 1989;69:558-62.**
37. **Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H et al. Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris. Eur Heart J 1989;10:437-44.**

38. **Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990;73:840-7.**
39. **Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ et al. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:63-70.**
40. **Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;88:701-9.**
41. **Stenseth R, Bjella L, Berg EM et al. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:834-9.**
42. **Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W. Cytokine response during minimally invasive coronary artery bypass (MID-CAB) surgery: role of anesthetic technique. *Canad cardiovasc soc* 2000.**
43. **Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.**
44. **Ganapathy S, Schricker T, Boyd W. Thoracic epidural analgesia (TEA) inhibits intraoperative glucose production in minimally**

- invasive coronary artery bypass surgery (MIDCAB). Canad
cardiovasc soc 2000:195.**
- 45. Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W, Boyd D. Stress and
inflammatory response after beating heart surgery versus
conventional bypass surgery: the role of thoracic epidural anesthesia.
Heart Surg Forum 2001;4:323-7.**
 - 46. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural
anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology
1987;66:729-36.**
 - 47. Tenling A, Joachimsson PO, Tyden H, Hedenstierna G. Thoracic
epidural analgesia as an adjunct to general anaesthesia for cardiac
surgery. Effects on pulmonary mechanics. Acta Anaesthesiol Scand
2000;44:1071-6.**
 - 48. Hemmerling TM, Prieto I, Choiniere JL et al. Ultra-fast-track
anesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective
audit comparing opioid-based anesthesia vs thoracic epidural-based
anesthesia. Can J Anaesth 2004;51:163-8.**
 - 49. Royse C, Royse A, Soeding P et al. Prospective randomized trial of
high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass surgery.
Ann Thorac Surg 2003;75:93-100.**
 - 50. Tenling A, Joachimsson PO, Tyden H et al. Thoracic epidural
anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery:**

- effects on ventilation-perfusion relationships. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:258-64.
51. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H et al. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-30.
52. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H et al. Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Arch Surg* 2003;138:1283-90; discussion 91.
53. Priestley MC, Cope L, Halliwell R et al. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: the effects on tracheal intubation time and length of hospital stay. *Anesth Analg* 2002;94:275-82, table of contents.
54. de Vries AJ, Mariani MA, van der Maaten JM et al. To ventilate or not after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery: the role of epidural anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:21-6.
55. Fillinger MP, Yeager MP, Dodds TM et al. Epidural anesthesia and analgesia: effects on recovery from cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:15-20.

56. **Djaiani G, Fedorko L, Beattie WS. Regional anesthesia in cardiac surgery: a friend or a foe? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:87-104.**
57. **Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A et al. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994;79:1075-81.**
58. **Stenseth R, Berg EM, Bjella L et al. Effects of thoracic epidural analgesia on coronary hemodynamics and myocardial metabolism in coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:503-9.**
59. **Hemmerling TM, Choiniere JL, Fortier JD et al. Immediate extubation after aortic valve surgery using high thoracic epidural anesthesia: a pilot study. *Anesth Analg* 2003;97:601.**
60. **Magnusdottir H, Kirno K, Ricksten SE, Elam M. High thoracic epidural anesthesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. *Anesthesiology* 1999;91:1299-304.**
61. **Dhole S, Mehta Y, Saxena H et al. Comparison of continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia after minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:288-92.**
62. **Riedel BJ, Wright IG. Epidural anesthesia in coronary artery bypass grafting surgery. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:515-21.**

63. Nakamura T, Yokoo H, Hamakawa T, Takasaki M. [Preemptive analgesia produced with epidural analgesia administered prior to surgery]. *Masui* 1994;43:1024-8.
64. Mayou R, Bryant B. Quality of life after coronary artery surgery. *Q J Med* 1987;62:239-48.
65. Mailis A, Umana M, Feindel CM. Anterior intercostal nerve damage after coronary artery bypass graft surgery with use of internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1455-8.
66. Eisenberg E, Pultorak Y, Pud D, Bar-El Y. Prevalence and characteristics of post coronary artery bypass graft surgery pain (PCP). *Pain* 2001;92:11-7.
67. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Jama* 1998;279:1076-82.
68. Obata H, Saito S, Fujita N et al. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth* 1999;46:1127-32.
69. Ho SC, Royse CF, Royse AG et al. Persistent pain after cardiac surgery: an audit of high thoracic epidural and primary opioid analgesia therapies. *Anesth Analg* 2002;95:820-3, table of contents.
70. Andersen NB GJ. Pulmonary function, cardiac status, and postoperative course in relation to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:474-83.

71. **Mathews ET, Abrams LD. Intrathecal morphine in open heart surgery. Lancet 1980;2:543.**
72. **Hall R, Adderley N, MacLaren C et al. Does intrathecal morphine alter the stress response following coronary artery bypass grafting surgery? Can J Anaesth 2000;47:463-6.**
73. **Chaney MA, Smith KR, Barclay JC, Slogoff S. Large-dose intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting. Anesth Analg 1996;83:215-22.**
74. **Jones SE, Beasley JM, Macfarlane DW et al. Intrathecal morphine for postoperative pain relief in children. Br J Anaesth 1984;56:137-40.**
75. **Vanstrum GS, Bjornson KM, Ilko R. Postoperative effects of intrathecal morphine in coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 1988;67:261-7.**
76. **Casey WF WJ, Ralley FE et al. The role of intrathecal morphine in the anesthetic management of patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Anesth 1987;1:510-6.**
77. **Cheun JK. Intraspinal narcotic anesthesia in open heart surgery. J Korean Med Sci 1987;2:225-9.**
78. **Fitzpatrick GJ, Moriarty DC. Intrathecal morphine in the management of pain following cardiac surgery. A comparison with morphine i.v. Br J Anaesth 1988;60:639-44.**

79. Swenson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D. Early extubation after cardiac surgery using combined intrathecal sufentanil and morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:509-14.
80. Sylak PH DR, Kenny SA, et al. Low dose intrathecal morphine-bupivacaine for cardiac surgery does not delay extubation (abstracts). *Can J Anaesth* 1999:A3.
81. Shroff A, Rooke GA, Bishop MJ. Effects of intrathecal opioid on extubation time, analgesia, and intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth* 1997;9:415-9.
82. Boulanger A, Perreault S, Choiniere M et al. Intrathecal morphine after cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 2002;36:1337-43.
83. Chaney MA, Furry PA, Fluder EM, Slogoff S. Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. *Anesth Analg* 1997;84:241-8.
84. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:574-8.
85. Cheng DC, Wall C, Djaiani G et al. Randomized assessment of resource use in fast-track cardiac surgery 1-year after hospital discharge. *Anesthesiology* 2003;98:651-7.
86. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA, 2nd. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report,

- review of the literature, and discussion of anesthetic implications.
Anesth Analg 1986;65:1201-7.
87. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
88. Taylor A, Healy M, McCarroll M, Moriarty DC. Intrathecal morphine: one year's experience in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:225-8.
89. Ellison N, Jobes DR, Schwartz AJ. Implications of anticoagulant therapy. *Int Anesthesiol Clin* 1982;20:121-35.
90. Rao TL, El-Etr AA. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology* 1981;55:618-20.
91. Odoom JA, Sih IL. Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia* 1983;38:254-9.
92. Baron HC, LaRaja RD, Rossi G, Atkinson D. Continuous epidural analgesia in the heparinized vascular surgical patient: a retrospective review of 912 patients. *J Vasc Surg* 1987;6:144-6.
93. Pastor MC, Sanchez MJ, Casas MA et al. Thoracic epidural analgesia in coronary artery bypass graft surgery: seven years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:154-9.

94. **Rosen DA, Hawkinberry DW, 2nd, Rosen KR et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;98:966-9, table of contents.**
95. **Schug SA, Torrie JJ. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain* 1993;55:387-91.**
96. **Hemmerling TM, Choiniere JL, Basile F et al. Immediate Extubation after Aortic Valve Surgery Using High Thoracic Epidural Anesthesia. *Heart Surg Forum* 2004;7:16-20.**
97. **Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-74.**
98. **Milligan KR, Convery PN, Weir P et al. The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement. *Anesth Analg* 2000;91:393-7.**
99. **Ghignone M, Calvillo O, Quintin L et al. Haemodynamic effects of clonidine injected epidurally in halothane-anaesthetized dogs. *Can J Anaesth* 1987;34:46-50.**
100. **Ikeda Y, Nishikawa K, Ohashi K et al. Epidural clonidine suppresses the baroreceptor-sympathetic response depending on isoflurane concentrations in cats. *Anesth Analg* 2003;97:748-54.**
101. **Ohashi K, Nishikawa K, Hatano M et al. Dose-related attenuation of cardiac sympathetic nerve activity and intracardiac conduction with**

- thoracic epidural clonidine in alpha-chloralose-anesthetized cats. Osaka City Med J 2002;48:45-58.**
- 102. Dobrydnjov I, Axelsson K, Gupta A et al. Improved analgesia with clonidine when added to local anesthetic during combined spinal-epidural anesthesia for hip arthroplasty: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:538-45.**
- 103. Breslow MJ, Parker SD, Frank SM et al. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. The PIRAT Study Group. Anesthesiology 1993;79:1202-9.**
- 104. Normandale JP, Schmulian C, Paterson JL et al. Epidural diamorphine and the metabolic response to upper abdominal surgery. Anaesthesia 1985;40:748-53.**
- 105. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B et al. Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. Br J Anaesth 1984;56:233-8.**
- 106. Gaitini LA, Somri M, Vaida SJ et al. Does the addition of fentanyl to bupivacaine in caudal epidural block have an effect on the plasma level of catecholamines in children? Anesth Analg 2000;90:1029-33.**
- 107. Chakravarthy M, Thimmangowda P, Krishnamurthy J et al. Thoracic epidural anesthesia in cardiac surgical patients: a**

prospective audit of 2,113 cases. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005;19:44-8.

- 108. Olivier JF, Prieto I, Basile F, Lê N, Hemmerling T. Immediate extubation after cardiac surgery: experience of more than 500 patients. Can J Anesth 2005;52:A32.**

