

総説

心臓外科手術における超短時間作用性
オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルの有用性

山 蔭 道 明*, 平 田 直 之*, 並 木 昭 義*

はじめに

臨床麻酔において、オピオイドが強力な鎮痛薬として有用であることに異論はない。しかし、現在使用可能なオピオイド鎮痛薬は事実上フェンタニルに限られ、その代謝上の問題から十分に利用されているとは言い難い。本邦においても、ようやく超短時間作用性オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルの臨床使用が可能となった。欧米では1996年から臨床使用が可能となっており、最近だけでも多くの知見が総説という形で発表されている^{1~5)}。心臓外科手術では、その大きな侵襲に対する防衛という点からフェンタニルに代表されるオピオイド鎮痛薬が使用されてきた。十分量のオピオイド鎮痛薬を投与することで、侵襲刺激に対する反応を抑制することができる。さらに、心筋の収縮力、冠血流、ならびに心筋代謝に対する影響が少なく、また心機能が障害された患者にも使用しやすいのが特徴である。

心臓外科手術においては、1990年代後半から術後に人工呼吸器からの早期離脱を目指した麻酔管理、いわゆる fast-track cardiac anesthesia が注目さ

れてきた。これは、本麻酔方法がICUの滞在期間を短くし、ひいては気管挿管や人工呼吸管理に関連した合併症を減少させるという事実に基づくものである(表1)⁶⁾。レミフェンタニルは、心臓外科手術のような大きな侵襲刺激に対しても循環動態が安定し、かつオピオイド鎮痛薬の使用による術後早期の呼吸抑制を最小限にできる可能性がある。本稿では、超短時間作用性オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルの心臓外科手術における有用性とその注意点について概説する。

レミフェンタニルの一般的な特徴

A. 物理化学的特性

レミフェンタニルはピペリジン誘導体であり、化学名は3-(4-methoxycarbonyl-4-[(L-oxopropyl)-phenylamino]-L-piperidine) propanoic acid, methyl esterである⁷⁾。モルヒネやフェンタニルと同様、 μ 受容体に高い親和性をもち^{8,9)}、ナロキソンで拮抗される¹⁰⁾。レミフェンタニルの90%以上がレミフェンタニル酸に代謝され(図1)^{11~13)}、この代謝物は作用活性をほとんどもたない¹⁴⁾。

表1 通常のフェンタニルを基準とした麻酔とレミフェンタニルを使用した麻酔後の各パラメータの比較
(文献6より引用、改変)

	PaO ₂ /FiO ₂ post bypass	PaCO ₂ after extubation (%)	Time to rewarm (h)	3 h drains loss (ml)	Time to discharge (days)
Control (n=14)	243 (36)	6.3 (0.7)	3.5 (0.79)	218 (50)	8.4 (0.5)
Remifentanil (n=13)	292 (34)	6.1 (0.6)	2.1 (0.2)	241 (54)	6.6 (0.26)
p	0.33	0.41	0.11	0.76	0.015

平均(標準誤差)。レミフェンタニルを用いた麻酔群では抜管までの時間が有意に短く(p=0.025)、したがって退院までの日数も短かった。

*札幌医科大学医学部麻酔科

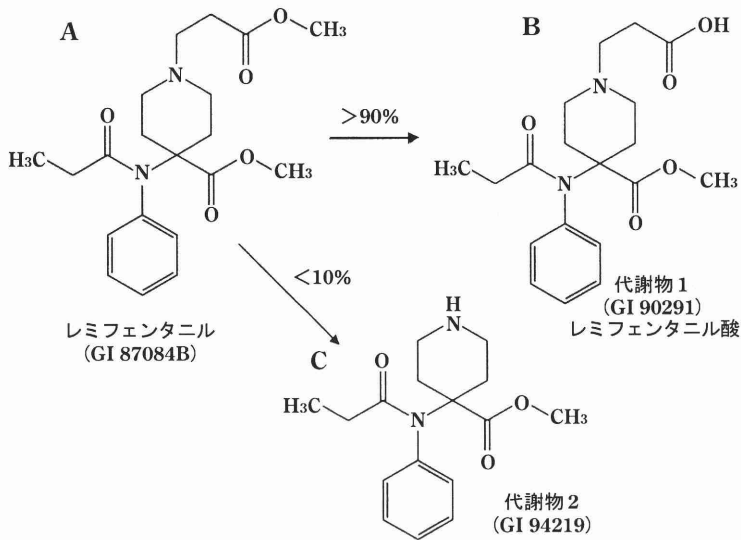


図1 レミフェンタニルの代謝経路(文献11より引用, 改変)

レミフェンタニルは、血中や組織中に広く分布する非特異的エステラーゼで、主にレミフェンタニル酸(GI 90291)に分解される。レミフェンタニル酸は、レミフェンタニルの1/800~1/2,000の作用しかもたない。

表2 レミフェンタニルの薬物動態

A. 他のオピオイドとの比較(11~13, 15より引用, 改変)

	Remifentanyl	Fentanyl	Sufentanyl	Alfentanyl
Half-life (min)	4~8	10~30	15~20	4~16
Cl (ml/min/kg)	40~60	10~20	10~15	4~10
V _d (l/kg)	0.2~0.4	3~5	2.5~3.0	0.4~1.0

レミフェンタニルは、他のオピオイドと比較して半減期が短く、分布容積が小さいのが特徴である。

B. 肝・腎機能障害者との比較(文献16, 17より引用, 改変)

	Normal	Renal failure	Hepatic failure
Half-life (min)	4.1~4.5	3.9~5.1	4.0~8.1
Cl (ml/min/kg)	28.5~38.1	31.7~40.0	23.0~48.3
V _d (l/kg)	178~235	211~249	162~450

Cl: クリアランス, V_d: 分布容積. 腎機能あるいは肝機能障害患者でもレミフェンタニルの薬物動態は大きく変化しない。

B. 特徴的な薬物動態

レミフェンタニルは、血中や組織中に広く分布している非特異的エステラーゼによって急速に加水分解される(半減期: 3.8~8.3分, 表2A)^{13,15)}。したがって、他のオピオイドで問題となる再分布は考慮に入れなくてよい。また、血中の消失速度は、投与方法(単回または持続, 図2)¹¹⁾、肝腎機能(表2B)^{16,17)}、性別、あるいは薬物相互作用などの因子に依存しない。

もう一つの大きな特徴として、レミフェンタニルは血中(pH 7.4)でのオクタノール/水分配係数が

17.9と高く、よって容易に脳内に移行する。つまり、レミフェンタニルは血液と脳内濃度が平衡に達する時間がアルフェンタニルと同様に短く($t_{1/2K_{e0}} = 1.3\text{min}$)¹²⁾、上記の特徴的な代謝と相まって、極端に言えば single compartment model として考えることができる^{11,12)}。

C. 考慮すべき因子

上記のように、薬物動態上は非常に使いやすいレミフェンタニルであるが、一般的注意点として、年齢、肥満、胎盤通過性と神経障害性を挙げることができる。

血中濃度が50%低下するのに
必要とする時間(分)

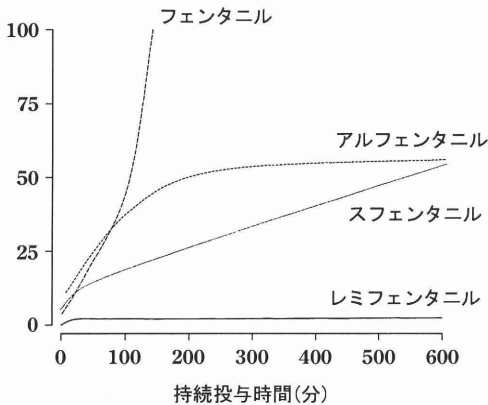


図2 レミフェンタニルならびに他のオピオイドが血中から50%消失するまでにかかる時間とその投与時間依存性(context-sensitive half-time) (文献14より引用, 改変)

他のオピオイドは、投与時間(≒量)依存性が高いが、レミフェンタニルの血中消失速度はそれに依存しない。

小児(2~12歳)におけるレミフェンタニルの薬物動態は、成人のそれと何ら変わらない¹⁸⁾。高齢者では、他のオピオイドと同様に感受性が亢進していることに加え、分布容積が小さく、ややクリアランスも悪いため、特に65歳以上では成人の半量程度から投与を開始すべきである¹⁹⁾。

高度肥満患者に対しては注意が必要となる。通常、我々は吸入麻酔薬以外の麻酔薬や筋弛緩薬を扱う場合、実際の体重あたりで投与量を決定する。しかし、レミフェンタニルは、理想体重の患者と比較して、肥満患者においても分布容積等に大きな差がない²⁰⁾。そのため、肥満患者においては理想体重に換算して投与する。临床上 Broca の式[理想体重 \equiv 身長(cm)-100]を使用してレミフェンタニルの投与量を決定する。実際には、男性で100kg、女性で80kg以上の時に問題となる。

レミフェンタニルは、他のピペリジン類オピオイドと同様、胎盤は容易に通過するが、胎児においてもその代謝速度は速いため²¹⁾、比較的安全に使用できる。安定化剤として含まれるグリシンは神経毒性があるため、脊髄くも膜下腔あるいは硬膜外腔への投与は禁忌である。

レミフェンタニルの薬理作用

A. 作用力価

鎮痛効果あるいは呼吸抑制の程度で比較した場合、レミフェンタニルの作用力価は単回投与でアルフェンタニルの20~30倍¹²⁾、持続投与で10倍程度²²⁾であると考えられる。吸入麻酔薬イソフルランのMAC(最小肺泡濃度)を50%下げるのに必要なオピオイドの投与量を比較した検討では²³⁾、レミフェンタニルの作用力価はフェンタニルと同程度であり、アルフェンタニルの60倍、スフェンタニルの1/10倍程度である^{23~26)}。

B. 循環に及ぼす影響

2 μ g/kg程度であれば、血圧や脈拍に大きな影響は与えない¹²⁾。プロポフォールとの全静脈麻酔($\leq 10\mu$ g/kg)では、血圧と脈拍が覚醒時と比較して10~40%低下するため²⁷⁾、何らかの処置(アトロピンの投与など)を必要とすることがある。これは、後述する心機能障害を合併した心臓外科手術ではより問題となる。

C. 呼吸に及ぼす影響

他の μ 受容体オピオイドと同様、濃度依存的に呼吸抑制を生じる。例えば、何ら刺激がない状態では、0.05~0.1 μ g \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ の投与量で分時換気量が半減する(8%の二酸化炭素吸入時)。年齢、併用薬剤、疼痛刺激などに大きく影響を受けるのは、他の μ 受容体オピオイドと同様である。レミフェンタニルの場合は、投与を中止すれば、数分で十分な自発呼吸が得られる²⁸⁾。

D. 中枢神経系に及ぼす影響

脳血流や脳圧に対する作用は、他の μ 受容体オピオイドと同様であり、よって脳圧亢進患者に対しても安全に使用しうる²⁹⁾。筋硬直の頻度と程度は濃度依存性であるが、レミフェンタニルの場合、効果発現が早いため、フェンタニルやスフェンタニルよりも発生しやすい。通常導入時に使用する1~2 μ g/kg(1分以上かけて投与)であれば、筋硬直はほとんど認められない。

E. 他薬剤との相互作用

特徴的な他薬剤との相互作用は、イソフルランとの併用で観察することができる(図3)²³⁾。つまり、血中濃度1.3ng/ml、投与速度にして0.05 μ g \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$ 程度の少量のレミフェンタニルの併用で、イ

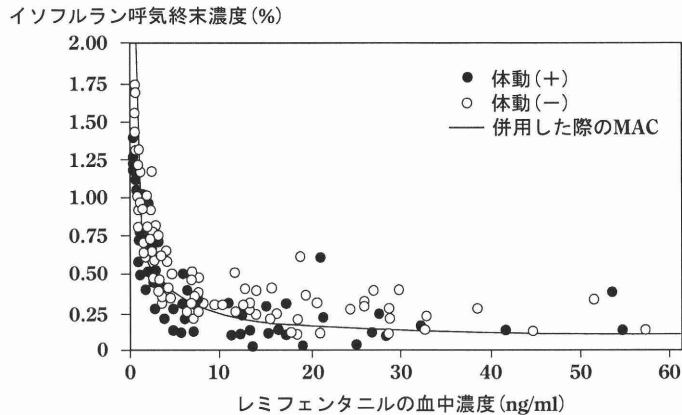


図3 イソフルランとレミフェンタニルを併用した際のMACの変化(文献23より引用, 改変)

MAC: minimum alveolar concentration(最小肺胞濃度). 実線は計算上のMACを示す. レミフェンタニルを併用するとイソフルラン濃度を極端に減らすことが可能となる.

ソフルランのMACを50%程度低下させることができる. イソフルランのMACを最大限に(85%)低下させるには, 8~12ng/mlの血中濃度を必要とし, 投与速度にして $0.25\sim 0.4\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 程度でよい.

心臓外科手術におけるレミフェンタニルの応用

A. 早期抜管・予後に対する影響

心臓外科手術においては, 手術侵襲に対する循環動態の安定を図るため, 比較的大量のオピオイド鎮痛薬が使用されてきた. 1995年頃からは, 比較的小量のオピオイド鎮痛薬で麻酔を行い術後早期に人工呼吸器から離脱する方法, いわゆるfast-track cardiac anesthesiaが注目されてきた^{6,30)}.

レミフェンタニルを用いた麻酔法と従来の方法とを前向きに検討したRCT研究は2001年にはじめて発表された^{31,32)}. 北米の多施設で行われたこれらの研究では, レミフェンタニル群において胸骨切開時の血圧上昇を有意に抑制することが可能であったが, 術後の抜管までの時間や, ICUの滞在期間, さらに心イベントに関しては両者に差がなかったとしている. 同時期に行われたカナダを含むヨーロッパの多施設研究³³⁾でも, 胸骨切開時の循環変動に関してレミフェンタニルの有用性を認めたものの, 抜管までの時間はかえって有意に延長し, 術後の高血圧やシバリングの発生も多かったと報告している(表3). 一方, Engorenら³⁴⁾はレミフェンタニル・スフェンタニル・フェンタニル群で比較検討しているが, 上記のパラメータに群間差を認めなかった.

レミフェンタニルによる術後合併症の増加に関しては, 術後鎮痛法への移行がうまくいかなかったことが考えられる. Olivierら³⁵⁾は, プロポフォールのTCI($1.5\sim 2\mu\text{g}/\text{ml}$)とレミフェンタニル($1\mu\text{g}/\text{kg}$ に続いて $0.25\sim 1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)を用いた全静脈麻酔後に, モルヒネ($0.1\text{mg}/\text{kg}$)を手術終了30分前に投与することで, 術後の循環動態や鎮痛をうまくコントロールし, かつ早期抜管にも問題ないとしている.

結論として, fast-track麻酔における早期抜管は, 施設や担当医さらには抜管基準によって大きく異なり, したがって術後の鎮痛・循環管理を十分に行うことができれば, レミフェンタニルによる早期覚醒の質の高い麻酔管理が可能となる³⁶⁾.

B. コスト

心臓外科手術におけるオピオイド鎮痛薬の費用研究は, アメリカ³⁴⁾とオーストラリア³⁷⁾で行われている. 表4に示したように, 術中に使用するオピオイドの費用はレミフェンタニル群で最も高く, アメリカでは麻酔薬の総費用も引き上げる結果となっている. しかし, 手術を受ける際にかかった総費用やICUでの費用に関しては, どちらの国においても使用オピオイド間で有意差はなかった. 日本でのレミフェンタニルの薬価は未定であり, 保険事情が各国間で異なるため, 一概に比較はできない. 一方, レミフェンタニルによる十分な鎮痛により, 併用するプロポフォールやセボフルランの総投与量が軽減される可能性がある(図3)²³⁾.

表3 レミフェンタニルとフェンタニルによる麻酔後の術後パラメータ (文献 32 より引用, 改変)

A. 術後回復パラメータ			
	Remifentanil	Fentanyl	p-value
Time (h) to actual start of extubation sequence			
Median	2.4	1.8	
Range	0.0~17.4	0.0~7.0	0.048
Time (h) to actual extubation			
Median	5.1	4.2	
Range	0.2~48.6	0.4~20.2	0.006
Time (days) to actual transfer to LIM			
Median	1.1	0.9	n.s.
Range	0.0~6.7	0.1~3.9	
Time (days) to hospital discharge			
Median	6.9	6.1	n.s.
Range	0.0~27	0.1~58	

LIM: less intense monitoring (一般病棟). フェンタニル群の方が, かえって抜管までの時間が短かった.

B. 術後合併症 (%)

	Remifentanil	Fentanyl	p-value
Nausea	37	39	n.s.
Vomiting	13	13	n.s.
Atrial fibrillation	9	10	n.s.
Shivering	12	5	0.049
Fever	10	6	n.s.
Hypertension	9	<1	<0.001
Ache	6	3	n.s.
Hemorrhage	6	3	n.s.
Hypotension	6	3	n.s.

レミフェンタニル群で, 術後のシバリングと高血圧が有意に多かった.

表4 レミフェンタニル麻酔による費用 (文献 34, 37 より引用, 改変)

A. アメリカでの研究 (文献 34)

	Fentanyl	Sufentanil	Remifentanil	p-value
Morphine (mg)	8 (8~12)	6 (4~9)	12 (9~16)	<0.001
ICU stay (h)	18.8 (10.1~25.7)	19.8 (14.2~22.6)	21.5 (11.3~23.7)	0.5
Hospital stay (days)	5 (4~6)	5 (4~7.5)	5 (4~7)	0.6
Hospital cost (US\$)	7841 (4957~9482)	5943 (4394~8658)	6286 (4546~7819)	0.3
Opioid cost (US\$)	1.29 (1.29~1.29)	15.00 (15.00~15.00)	78.35 (48.04~104.14)	<0.001
Anesthetic cost (US\$)	43.33 (39.36~56.48)	51.41 (48.72~57.14)	140.54 (113.54~179.29)	<0.01

中央値 (25~75 パーセントイル). レミフェンタニル群で, 術後のモルヒネの使用が多かった. 術中のオピオイドの費用はレミフェンタニル群で有意に高かったものの, 入院総費用は, 他群と同程度であった.

B. オーストラリアでの研究 (文献 37)

	Remifentanil	Fentanyl (low-dose)	Fentanyl (high-dose)	p-value
OT drug cost (AUS\$)	467 (197)	117 (32)	128 (47)	<0.0005
OT other cost (AUS\$)	6331 (878)	6345 (1340)	6754 (1180)	0.34
ICU total cost (AUS\$)	1663 (1340~2428)	1679 (1226~2201)	1614 (1379~2817)	0.95
Hospital total cost (AUS\$)	14499 (13437~15927)	15374 (12498~18302)	14310 (12621~16018)	0.61

平均 (標準偏差) または中央値 (25~75 パーセントイル). OT: operating theater (手術室). 術中の使用薬剤の費用はレミフェンタニル群で有意に高かったものの, 手術・ICU・入院総費用は, 他群と同程度であった.

表5 レミフェンタニルが循環動態に及ぼす影響(文献39より引用, 改変)

	Awake	Remifentanil	Remifentanil/propofol
Cardiac index (l/min/m ²)	3.2 (0.7)	2.4 (0.4) *	2.4 (0.4) *
Stroke volume index (ml/m ²)	47 (9)	40 (8) *	43 (6)
Heart rate (beats/min)	69 (14)	60 (10) *	56 (9) *
MAP (mmHg)	109 (13)	76 (9) *	68 (6) *
CVP (mmHg)	8 (2)	9 (2) *	9 (2) *
PAP (mmHg)	20 (4)	18 (3)	18 (3) *
PCWP (mmHg)	10 (3)	11 (2)	11 (3)

平均(標準偏差). * $p < 0.05$, Awakeと比較して. MAP: mean arterial pressure(平均動脈圧), CVP: central venous pressure(中心静脈圧), PAP: mean pulmonary arterial pressure(平均肺動脈圧), PCWP: pulmonary capillary wedge pressure(肺動脈楔入圧). レミフェンタニル単独ならびにレミフェンタニル・プロポフォール麻酔は, 一回心拍出量を9~15%, 心拍数を14~19%減少させて, 結果的に心拍出量を約25%低下させた.

C. 循環系に及ぼす影響

心臓外科手術を受ける患者は, 高齢¹⁹⁾だけでなく, 心機能障害を伴っていることが多い。したがって, レミフェンタニルが心機能に与える影響については熟知しておく必要がある。

Hanouz ら³⁸⁾は, 実際に心臓外科手術を受ける狭心症・弁膜疾患患者から右房心筋を摘出し, その収縮力に対する各種オピオイドの作用について観察している。どのオピオイド鎮痛薬も十分な細胞外カルシウムイオンの存在下では, 有意な心筋抑制作用はもたないようである。

実際の臨床麻酔時におけるレミフェンタニルの循環動態に及ぼす影響についても検討が加えられている。Kazmaier ら³⁹⁾は, 実際にCABG手術を受ける狭心症患者の麻酔導入に際して, レミフェンタニルの循環動態に及ぼす影響について検討している(表5)。それによると, 高用量の単独投与(2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)あるいはプロポフォール(TCI: 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)との併用(0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)で麻酔導入を行うと, 一回心拍出量を9~15%, 心拍数を14~19%減少させて, 結果的に心拍出量を約25%低下させるという。これは, 副交感神経/交感神経活動の上昇によるもので, 他のオピオイド鎮痛薬と同様の作用である。

注意しなければならないのは, このような心機能障害のある患者あるいは循環器系の薬剤を服用している患者に, レミフェンタニルを単回投与する場合である。Elliott ら⁴⁰⁾は, CABG手術を予定された患者にレミフェンタニルを単回投与したところ(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 極度の循環抑制を認めた(心拍数: 57→35回/分, 最高血圧: 138→76mmHg, 心係

数: 1.9→0.7L/min/m²)。また, Wang ら⁴¹⁾は, β 遮断薬やカルシウム拮抗薬を服用している患者では, レミフェンタニルによる循環抑制が大きいことを観察している。Egan ら¹⁾は, このような影響に関して, レミフェンタニルに特有な作用ではなく, レミフェンタニルの特徴的な薬物動態(効果部位濃度がすぐに上昇する)から説明が付くものであり, 調節性が容易であることから十分に対応できるとしている。

いずれにしても, 高齢者あるいは心機能障害患者, さらに心循環系の薬剤を服用している患者には, 単回投与を避けるなど, より慎重な投与方法が望まれる。

D. 人工心肺使用時の薬物動態

心臓外科手術にレミフェンタニルを使用する場合, 人工心肺ならびに体温変化による薬物動態を考慮する必要がある。Michelsen ら⁴²⁾は, レミフェンタニルを持続投与し血中濃度を実際に測定することによって, 薬物動態がどのように変化するかを検討している。その結果, 通常的人工心肺を使用すると, 17.18Lであった分布容積は86%増加し, また温度が1 $^{\circ}\text{C}$ 低下するごとに, クリアランスは6.4%ずつ低下することが明らかになった。具体的にシミュレーションしてみると, 図4のようになる(70kgの患者が1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のレミフェンタニルを持続投与)⁴²⁾。例えば, 27 $^{\circ}\text{C}$ の低体温であれば, 代謝の減少に伴って人工心肺導入後5~10分後に投与速度を60%程度下げる。32 $^{\circ}\text{C}$ 程度の軽度低体温であれば, 人工心肺による希釈効果を見込んでそのままの速度で25分程度続け, その後30%程度速度を遅くすることを推奨している。

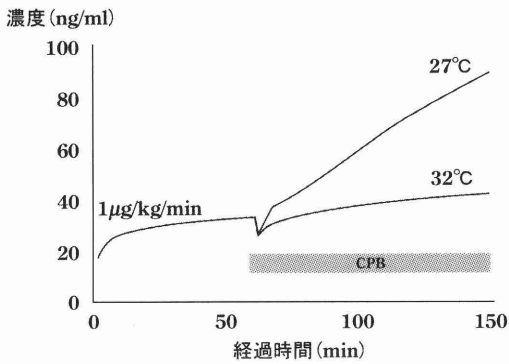


図4 人工心肺中のレミフェンタニルの血中濃度のシミュレーション(文献42より引用, 改変)

CPB: cardiopulmonary bypass(人工心肺). 70kgのヒトにレミフェンタニルを $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続投与量で1時間投与した後, 人工心肺を開始した. 人工心肺の使用により分布容積が増加するため, 血中濃度は一過性に低下する. その後, 低体温によるクリアランスの減少により, 温度依存性に血中濃度は上昇する.

しかし, これはただ単に血中濃度を一定に維持するための方法であり(\rightarrow pharmacokinetics), 低体温時の麻酔深度とは異なることに注意しなければならない(\rightarrow pharmacodynamics).

Russellら⁴³⁾も同様の研究を行っており, 28~30°C程度の低体温でレミフェンタニルのクリアランスが20%程度低下することを明らかにした. さらに, Duthieら⁴⁴⁾は, レミフェンタニルの肺での蓄積や吸着が認められるか検討したが, その影響は全くなく, 血中濃度は持続投与速度に依存することを明らかにした.

まとめ

これらレミフェンタニルの特徴的な薬物動態は, 複雑な心臓外科手術においても, 調節性の良いオピオイド鎮痛薬として, 今後本邦においても広く利用されていくものと思われる. 高齢者あるいは心機能低下症例に対しては, 過量単回投与による循環抑制に十分注意する必要がある.

本論文の内容の一部は, 日本麻酔・薬理学会第28回学術大会(2006年, さいたま市)ならびに第11回日本心臓血管麻酔学会(2006年, 長崎市)で発表した.

文献

1) Richardson SP, Egan TD: The safety of remifentanyl by bolus injection. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 643-51.

2) Davis PJ, Cladis FP: The use of ultra-short-acting opioids in paediatric anaesthesia: the role of remifentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 787-96.

3) Scott LJ, Perry CM: Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 2005; 65: 1793-823.

4) Beers R, Camporesi E: Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004; 18: 1085-104.

5) 山蔭道明, 並木昭義: 待望の超短時間作用型麻薬性鎮痛薬レミフェンタニル. *臨床麻酔* 2005; 29: 1739-53.

6) Bacon R, Chandrasekan V, Haigh A, et al: Early extubation after open-heart surgery with total intravenous anaesthetic technique. *Lancet* 1995; 345: 133-4.

7) Feldman PL, James MK, Brackeen MF, et al: Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics. *J Med Chem* 1991; 34: 2202-8.

8) James MK, Vuong A, Grizzle MK, et al: Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 84-91.

9) James MK, Feldman PL, Schuster SV, et al: Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 712-8.

10) Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al: Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 34-9.

11) Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.

12) Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-40.

13) Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, et al: Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.

14) Cunningham FE, Hoke JF, Muir KT, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of remifentanyl, GR90291, and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: A376.

15) Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.

16) Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.

- 17) Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 533-41.
- 18) Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al: Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized children 2-12 years of age. *Anesth Analg* 1995; 80: S93.
- 19) Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
- 20) Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al: Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562-73.
- 21) Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al: Remifentanil: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: A894.
- 22) Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al: Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995; 81: 619-23.
- 23) Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-8.
- 24) McEwan AI, Smith C, Dyar O, et al: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78: 864-9.
- 25) Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al: MAC reduction of isoflurane by sufentanil. *Br J Anaesth* 1994; 72: 42-6.
- 26) Westmoreland CL, Sebel PS, Gropper A: Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 78: 23-8.
- 27) Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C, et al: A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for elective inpatient surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 279-85.
- 28) Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, et al: Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 968-75.
- 29) Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al: Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83: 348-53.
- 30) Cheng DC, Karski J, Peniston C, et al: Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 755-64.
- 31) Howie MB, Cheng D, Newman MF, et al: A randomized double-blinded multicenter comparison of remifentanil versus fentanyl when combined with isoflurane/propofol for early extubation in coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 1084-93.
- 32) Cheng DCH, Newman MF, Duke P, et al: The efficacy and resource utilization of remifentanil and fentanyl in fast-track coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized, double-blinded controlled, multicenter trial. *Anesth Analg* 2001; 92: 1094-102.
- 33) Möllhoff T, Herregods L, Moerman A, et al: Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl in 'fast track' coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2001; 87: 718-26.
- 34) Engoren M, Luther G, Fenn-Buderer N: A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93: 859-64.
- 35) Olivier P, Sirieix D, Dassier P, et al: Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 29-35.
- 36) Geisler FE, de Lange S, Royston D, et al: Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind dose comparison study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 60-8.
- 37) Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, et al: Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg* 2002; 95: 805-12.
- 38) Hanouz JL, Yvon A, Guesne G, et al: The in vitro effects of remifentanil, sufentanil, fentanyl, and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg* 2001; 93: 543-9.
- 39) Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, et al: Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 2000; 84: 578-83.
- 40) Elliott P, O'Hare R, Bill KM, et al: Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg* 2000; 91: 58-61.
- 41) Wang JYY, Winship SM, Thomas SD, et al: Induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease: a comparison between sevoflurane-remifentanil and fentanyl-etomidate. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 363-8.
- 42) Michelsen LG, Holford NHG, Lu W, et al: The pharmacokinetics of remifentanil in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 93: 1100-5.
- 43) Russell D, Royston D, Rees PH, et al: Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanil. *Br J Anaesth* 1997; 79: 456-9.
- 44) Duthie DJR, Stevens JJWM, Doyle AR, et al: Remifentanil and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 740-4.