

Koroner Arter By-pass (CABG) Ameliyatı Sonrası Görülen Hipertansiyon'un Kontrolünde Isradipine ve Sodium Nitroprusside Etkinliğinin Karşılaştırılması

Murat ERTÜRK, Ünal AÇIKEL, Erdem SİLİSTRELİ, Eyüp HAZAN, Öztekin OTO

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İnciraltı-İZMİR

Aortokoroner Bypass ameliyatı (CABG) sonrası ilk 6-8 saatte hipertansiyon görülme sıklığı %33-58 (bazı çalışmalarda ise %70'e kadar) olarak bildirilmiştir (3,4,9,10). CABG ameliyatı sonrası oluşan hipertansiyon normale yakın Kalp Debisi (CO) varlığında artmış sistemik vasküler rezistans (SVR) ile karakterizedir (2,3). Sol ventrikül (LV) dolma basıncı genellikle normal sınırdan veya minimal artmıştır.

Bu klinik çalışmanın amacı, CABG ameliyatı sonrası ilk 6-8 saat içerisinde oluşan kan basıncı yüksekliğinin tedavisinde Isradipine (ISR) ve Sodium Nitroprusside (SNP) kullanılarak, randomize ve prospektif olarak seçilen olgularda, hipertansiyon kontrolündeki etkinliklerinin ve bu etkiyi sağlarken hemodinami üzerinde yol açtıkları olumlu veya olumsuz etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

GKDC Dergisi 1998; 6:190-197

Giriş

Aortokoroner Bypass ameliyatı sonrası erken dönemde sıkça rastlanan hipertansiyon, postoperatif ilk ve kritik saatlerin önemli problemlerinden birisidir. Ameliyat sonrası erken dönemde oluşan bu hipertansiyonda etken olarak, artmış olan Epinefrin ve Norepinefrin düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (4, 10, 12). Bunun yanında artmış plazma renin aktivasyonu (RAA) gibi humoral faktörler ve otonom refleksler de, vazokonstriksiyon etiyolojisi içinde rol oynarlar (4). Adrenerjik aktivite artımı, anestezi sonunda oluşan bilinçsizlik, hipotermi ve ağrılı uyaranlara bağlı olarak oluşabilir (10). Operasyon sırasında anestezi derinliği artarken ve anestezi çıkışında uyanıklığın başlamasıyla birlikte geçici hipertansiyon oluşabilir (10). Bu

The Comparison of the Efficacies of Isradipine and Sodium Nitroprusside on the Hypertension After Coronary Bypass Operations

Hypertension at first 6-8 hours after coronary artery by-pass grafting operation, is seen ranging from 33% to 58% but may be as high as 70% in some studies (3,4,9,10). Hypertension after coronary artery by-pass grafting, is characterized by an elevated systemic vascular resistance (SVR) in the presence of a near normal cardiac output (CO) (2,3). Left ventricular filling pressure is usually in the normal range, or minimally elevated.

The aim of this study is to compare the efficacies of Isradipine and Sodium Nitroprusside for treatment of hypertension after coronary artery by-pass grafting operation on hemodynamics in randomized and prospectively selected 40 consecutive patients who were operated in our institution.

nedene bağlı olarak kan basıncının artması multifaktöriyel olarak düşünülmektedir (3, 4).

CABG ameliyatı sonrası oluşan hipertansiyon normale yakın CO varlığında artmış sistemik vasküler rezistans (SVR) ile karakterizedir (2,3). LV dolma basıncı genellikle normal sınırdan veya minimal artmıştır. Böylece kan basıncını kontrol etmek için kullanılan ilaçların idealde etkilerini SVR'ın azaltılması üzerine yapması; kalp hızı, atrioventriküler ileti, sağ ventrikül (RV) performansı, CO, LV preload'u gibi parametrelerinde negatif etkiler yapmaması gereklidir (2,4). Ayrıca bu ilaçlar kullanılmaya başlandıktan sonra hipertansiyon kontrolünü hızlı ve kolay oluşturmalarıdır (2,4,10). Bu hipertansiyon probleminin tedavisi amacıyla birçok ajan denenmiştir (6,13) (Tablo 1).

Tablo 1. CABG sonrası erken dönemde oluşan hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar.

1. IV Nitrogliserin	7. ACE inhibitörleri
2. Sodyum Nitroprusiat	8. 5-HT ₂ antagonistleri
3. Kalsiyum Kanal blokerleri	9. Diazepam
4. α -adrenoseptör blokerleri	10. Klorpromazin
5. β -adrenoseptör blokerleri	11. Stelat-ganglion blokerleri
6. Ketanserin	

Yeni dihydropyridine türevi kalsiyum kanal antagonisti olan Isradipine'in (Dynacirc, kapsül, ampul SANDOZ) L tip kalsiyum kanalında dihydropyridine bağlayan yere yüksek affinitesi ile selektif vasodilatasyon yapar (1,11)- Bu özelliği CABG ameliyatı sonrası görülen hipertansiyonun tedavisinde özel olarak seçilmesini sağlar (1). İn vivo ve in vitro olarak ISR'in damar düz kasma selektivitesi, primer vasodilatatör etki ile birliktedir, İnotropik etkisinin az veya hiç olmadığı gösterilmiştir (1,8/11/13). ISR kardiyak ileti sisteminde elektrofizyolojik olarak nötraldir. ISR kan basıncını Sistemik vasküler rezistansı (SVR) düşürerek azaltır. Refleks taşikardi minimaldir (13).

Sodyum Nitroprusside (Nipruss, ampul ADEKA) damar düz kaslarında direkt etki ile hem arteriollerini hem de venülleri genişleterek kan basıncında belirgin azalma yapar. Düz kas hücresi içine girince Nitroz Oksit (NO) ortaya çıkar ve bu metabolit farmakolojik etkiden sorumludur. SNP rutin hipertansiyon kontrolünde kullanılmaz ve sadece daha az toksik diğer ilaçlara cevap vermeyen refrakter hipertansiyon kriz olgularının tedavisinde kullanılır (5). Damar dışı düz kasları da gevşetici etkisi vardır (1,7), Preload ve afterload'u azaltarak kan basıncını düşürür. Refleks taşikardi yapıcı etkisi belirgindir.

Vücutta hızla siyanüre yıkılır ve kanda büyük kısmı eritrositlerde toplanır (7,14). Siyanür, beyin dahil tüm dokularda sitokrom oksidaz etkinliğini inhibe ederek sitotoksik tipte hipoksi yapar (7). Siyanür iyonu karaciğerde Redonaz enzimi ile tiyosiyanat'a dönüşerek yavaş yavaş

detoksifiye edilir (7). Plazma siyanür düzeyi 3 mmol/Lt ve tiyosiyanat düzeyi 10 mgr/dl değerlerini geçmemelidir (1). Yüksek hızlı SNP infüzyonu ile birlikte hidrokşikobalamin infüzyonu yapılırsa siyanür zehirlenmesi ve laktik asidoz gelişme riski önlenmiş olur.

Materyal ve Metod

Ocak 1997- Ekim 1997 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda (ABD), CABG ameliyatına alınan olgulardan randomize ve prospektif olarak seçilen, postoperatif erken dönemde hipertansiyon görülen, 40 olgu (%33) bu çalışmaya alınmıştır. Hastane protokol numarası tek rakamla bitenlere ISR, çift rakamla bitenlere SNP başlanmıştır. Randomize ve prospektif olarak, CABG sonrası oluşan hipertansiyon'un tedavisinde ISR etkinliği ve çeşitli hemodinamik parametrelere olan etkisi, SNP ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir.

Çalışma grubundaki 40 olgudan 34 tanesi erkek (%85), 6 tanesi kadındı (%15).

Olguların laboratuvar çalışmaları (standart hematolojik ve biokimyasal tetkikleri, kreatinin, karaciğer fonksiyon enzimleri), akciğer (AKC) filmi, ve EKG preoperatif ve seri olarak postoperatif dönemde çalışılmıştır. Preoperatif kardiyovasküler sistem ilaçları (p-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ve nitratlar vs.) cerrahi sabahına kadar devam edilmiştir. Tüm olgulara standart premedikasyon, anestezi ve bikaval, aortik kanülasyon ile CABG ameliyatı uygulanmıştır. ISR ve SNP gruplarında aortik kros-klomp ve perfüzyon sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. ISR ve SNP gruplarında ameliyat sırasında elde edilen veriler.

	Isradipine	Sodium Nitroprusside
Aortik Kros-klomp Zamanı (dak)	55.9±3.4	45.3±1.7
Perfüzyon Zamanı (dak)	102.5±5.5	94.6±8.0
Kullanılan Creft Sayısı	3.3±0.2	3.1±0.2
Kan Sıcaklığı(°C)	36.7±0.1	36.5±0.1

Tüm olgular yoğun bakımda devamlı 0.5-1 µgr/dak IV nitrogliserin infüzyonu almışlardır. Eğer preoperatif dönemde nitroprusside kullanılıyorsa, ISR başlamadan 30 dakika önce kesilmiştir. Yeterli analjezi ve sedasyona rağmen sistolik kan basıncı (SAP)>135 mmHg, ortalama kan basıncı (MAP)>90 mmHg, kalp hızı 40/dak ve 130/dak arasında, 2. veya 3. derece blok gibi ileti anomalisi olmayan, supraventriküler veya ventriküler aritmisi olmayan, hipovolemi ve kan kaybı olmayan, belirgin renal ve hepatik yetmezliği olmayan, sıvı ve elektrolit dengesi ve akciğer fonksiyonları normal olan olgular çalışmaya alınmıştır (9),

Hastalar son altı ay içerisinde Miyokart Enfarktüsü (MI) geçirmiş ise, ya da kronik ventriküler aritmi, valvüler kalp hastalığı, veya belirgin renal hepatik disfonksiyon varsa çalışmaya alınmamıştır.

Her iki ilaç grubunda tedaviyi sonlandırma nedenleri olarak hipotansiyon, kan basıncı normalliği, cerrahi hemoraji, yetersiz etki ve aritmi gibi yan etkiler göz önüne alınmıştır.

ISR ve SNP infüzyonu yoğun bakımda ilk 6 saat içerisinde, yeterli analjezi ve sedasyona rağmen, 10 dakikadan fazla süren Mean Arterial Pressure (MAP)>90 mmHg kan basıncında başlanmıştır. Hedef MAP 80-90 mmHg, Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) ve Central Venous Pressure (CVP) 0-5 mmHg olarak belirlenmiştir. Başlama saati 0. saat olarak kabul edilip, 15., 30. dakikalarda, ve 2., 4., 6. saatlerde

Tablo 3'deki hemodinamik parametreler incelenmiştir.

ISR'in başlangıç dozu 0.6 gr/kg/dak, SNP'in ise 0.5 gr/kg/dak olarak verilmiştir. Kan basıncı yeterli bir şekilde kontrol altına alınmıyorsa her 5 dakikada bir infüzyon dozu artırıldı. MAP<7 mmHg ise tedaviye son verildi. Gerekirse tekrar başlandı. ISR tedavisinde hedef kan basıncı sağlandığında ISR 0.075-0.3 µgr/kg/dak olarak idame dozdan verildi. Hedef MAP sağlandıktan sonra infüzyona 2 saat daha devam edildi. ISR öncesi (+) inotrop başlanılan, olgular çalışmadan çıkarılmadı (fakat 5 mgr/kg/dak dan fazla (+) inotrop alan olgular baştan çalışmaya alınmamıştır), ve infüzyon sırasında (+) inotrop dozu değiştirilmedi. ISR kesilince, İhtiyacı olan olgulara (+) inotrop ve vasodilatör tedavisi başlanmıştır (1,2).

İstatistikler ve grafikler Microsoft Excel programında yapılmıştır. [Değerlendirmede, SPSS nonparametrik testlerinden biri olan ANALYSIS OF VARIANCE COMPLETELY RANDOMISED BLOCK DESIGN TEST'i ve her iki grup içerisinde ilaç etkisi-zaman arasındaki ilişki NEWMAN-KEULS TESTİ ile değerlendirilmiştir. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma grubu ile ilgili demografik özellikler Tablo 4'de bildirilmiştir. ISR grubunda kadın olgu sayısı SNP grubundan daha fazladır. SNP grubunda yaş ortalaması daha yüksektir.

Tablo 3. Çalışmaya alınan olgularda her iki grup için izlenen hemodinamik parametreler.

Systolic Arterial Pressure (SAP),	Pulmonary Vascular Resistance (PVR),
Mean Arterial Pressure (MAP),	Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI),
Diastolic Arterial Pressure (DAP),	Right Ventricular Stroke VVork Index (RVSWI),
Heart Rate (H R),	Respiratör O ₂ yüzdesi (FIO ₂),
Central Venous Pressure (CVP),	Respiratör modu,
Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP),	pH,
Mixed Venous Oxygen Saturation (MVO ₂),	Arteriel O ₂ Parsiyel Basıncı (p O ₂),
Cardiac Output (CO ₂),	Arteriel C O ₂ Parsiyel Basıncı (pCO ₂),
Cardiac Index (CI),	Arteriel O ₂ Saturasyonu (SaO ₂),
Stroke Volume (SV),	
Systemic Vascular Resistance (SVR),	Santral kan ısısı,

Unstable anjina oranı SNP grubunda yaklaşık olarak 2 kat daha fazlayken; geçirilmiş MI oranı ISR grubunda yaklaşık olarak 3 kat daha fazladır. Preoperatif hipertansiyon tedavisi alma sıklığı SNP grubunda daha fazladır. DM görülme sıklığı ise ISR grubunda daha fazladır. Tek damar hastalığı ISR grubunda yoktur. Üç damar hastalığı görülme sıklığı ISR grubunda daha fazladır. Preoperatif dönemde ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında olanlar kötü ventrikül olarak değerlendirilmiştir. Kötü ventrikül görülme sıklığı ise ISR grubunda daha fazladır.

Tablo 5'de her iki ilacın kullanılış şekilleri ve süreleri bildirilmiştir.

Tablo 5. ISR ve SNP grubunda her iki ilacın infüzyon dozları ve kan basıncı kontrol zamanı

	Isradipine	Sodium
Başlama Dozu ($\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$)	0.8 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1
Kan Basıncı Kontrol Zamanı (dk)	375 \pm 8.7	23.0 \pm 4.1
Kan Basıncı Kontrol Dozu ($\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$)	1.9 \pm 0.3	1.6 \pm 0.2
idame Infüzyon Dozu ($\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$)	0.9 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1
Kullanılan Maks. ilac Dozu ($\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$)	2.3 \pm 0.3	1.9 \pm 0.1

ISR grubunda 1 olguda AV tam blok 4. saatte meydana gelmiş olup olgu eksternal pacer'a bağlanmıştır ve ilaç kesilmiştir fakat hasta çalışmadan çıkarılmamıştır. Olgu kan basıncı, bu saatten sonra hedef sınırlarda seyretmiştir. SNP grubunda ise 4 olguda hipotansiyon gelişmiş olup, tedaviye kısa süre ara verilip, volüm replasmanı sonrası tedaviye devam edilmiştir (Tablo 6). Her İki ilaç grubunda tedavi sırasında çalışmadan olgu çıkarılmamıştır.

Tablo 6. ISR ve SNP gruplarında tedavi sırasında yan etki ve komplikasyon görülme sıklığı.

	Isradipine	Sodium Nitroprusside
Kvs Yan Etkiler		
Hipotansiyon, %	-	20
Koroner İskemi %	-	-
MI%	-	-
Düşük CO%	-	5
Aritmiler		
VEV %	-	-
Vf%	-	-
AV Nodal Ritim %	5	-
Diğer		
Cerrahi Hemoraji %	-	-
Laktik Asidoz %	-	-
Yetersiz Etki %	-	-

ISR'in PCWP, LVSWI, CO, CI, SV'ı arttırdığı; SAP, MAP, DAP, SVR'ı çabuk ve etkili bir şekilde azalttığı, kalp hızını hafif azalttığı; CVP'de hafif bir azalma ve artma oluşturduğu saptanmıştır. MVO₂ PVR ve RVSWI'ine belirgin etkisi yoktur.

SNP ise Kalp Hızında hafif bir artma yaparken; SAP, MAP, DAP, SVR, PVR, RVSWI, CO, CI, LVSWI, MVO₂, SV'da azalma oluşturmaktadır. CVP ve PCWP'da hafif bir azalma ve artma oluşturduğu saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. ISR ve SNP'nin karşılaştırmalı olarak hemodinamik parametreler üzerine etkileri.

	ISR	SNP
SAP	↓	↓
MAP	↓	↓
DAP	↓	↓
CVP	↓↑	↓↑
PCWP	↑↓	↓↑
SVR	↓	↓
PVR	-	↓
CO	↑	↓
CI	↑	↓
LVSWI	↑	↓
RVSWI	-	↓
SV	↑	↓
MVO ₂	-	↓

Tartışma

CABG ameliyatı sonrası erken dönemde sıkça rastlanılan hipertansiyon, ilk ve kritik olan saatlerin önemli problemlerinden birisidir. Bu problemin önemi ilk olarak Estafanous ve arkadaşları tarafından 1973'de tanımlanmıştır (4).

CABG ameliyatı sonrası erken dönemde oluşan hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan birçok farmakolojik ajan içerisinde kliniğimizde ise uzun yıllardır SNP ve Diltiazem kullanılmaktadır. Bu çalışma sonrası ISR de rutin olarak kullanıma girmiştir.

ISR ve SNP, çalışmamızda MAP'ı hızlı kontrol altına almaktadır. SNP grubunda hedef MAP'a

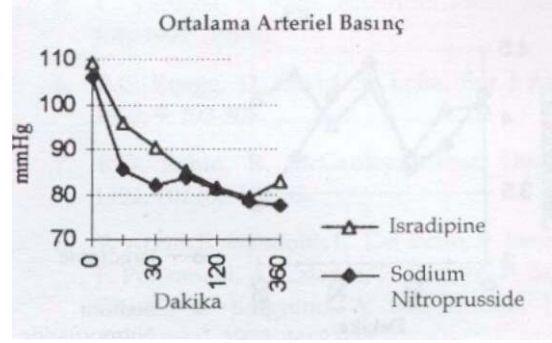
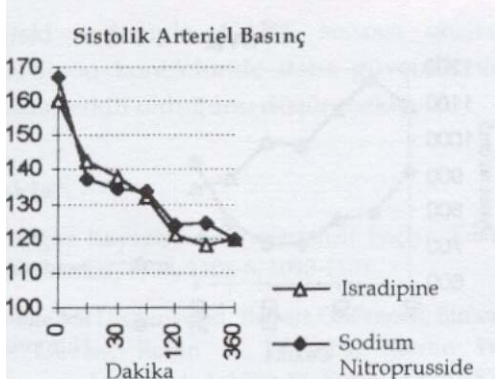
daha hızlı ulaşılmaktadır ve MAP 15 ve 60. dakikalar arasında ISR grubunda daha düşük olarak seyretmektedir. Bu süre Philadelphia kardiyovasküler cerrahi merkezi, Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yapılan bir çalışmada 15-60 dakika, Maastricht hastanesi, Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise 30-60 dakikalar arası olarak bildirmişlerdir (4,10).

SNP kalp hızında, ISR'den farklı bir şekilde, istatistiksel olarak anlamlı bir artma yapmakta olduğu saptanmıştır. London Chest hospital, London ve Maastricht hastanesi, Hollanda'da yapılan iki klinik çalışmada SNP ile kalp hızında belirgin artma bildirmişlerdir (2,10).

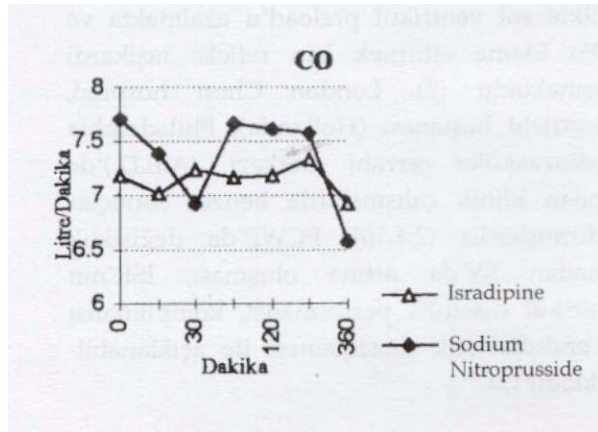
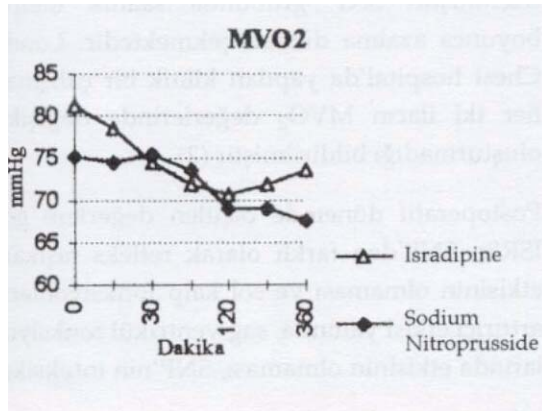
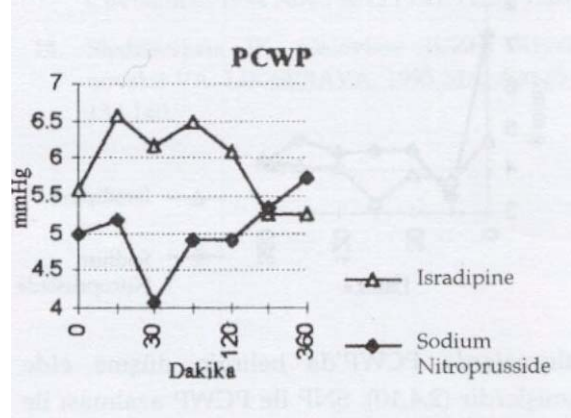
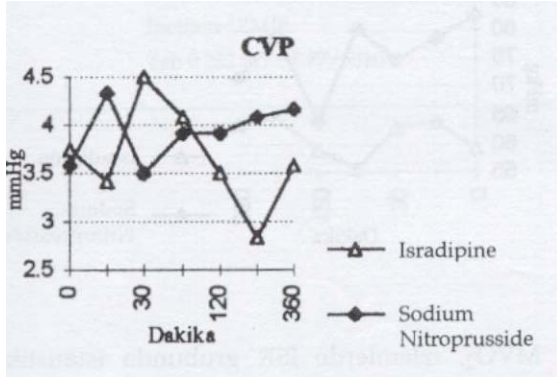
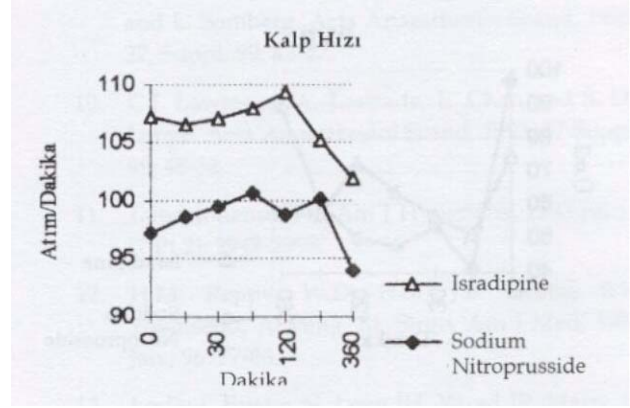
SVR, ISR ile daha etkili azalmaktadır. London Chest hospital, London ve Philadelphia kardiyovasküler cerrahi merkezi, (A.B.D.), Kardiyovasküler cerrahi araştırma merkezi, İsviçre'de yapılan klinik çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (2,4,6).

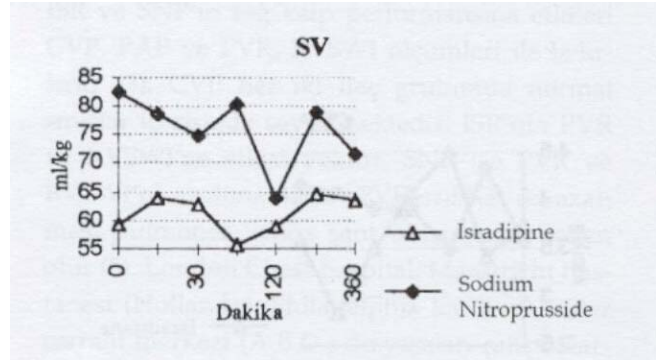
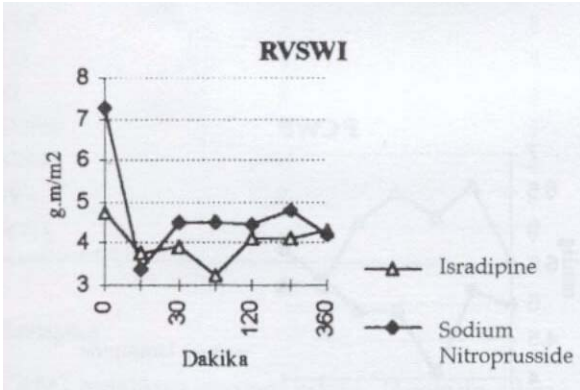
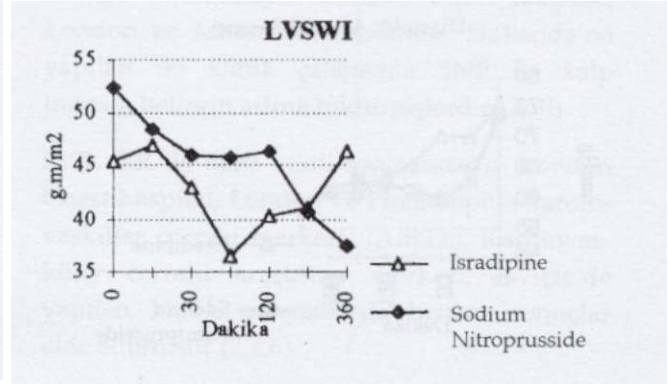
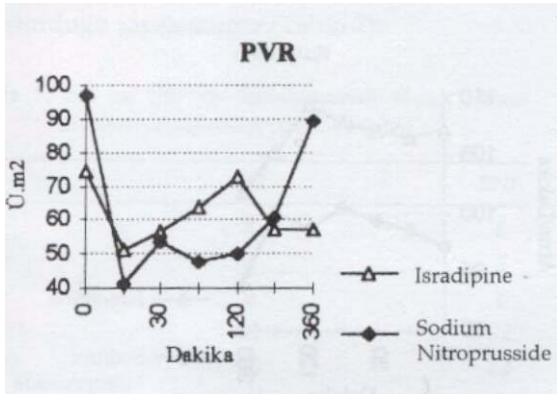
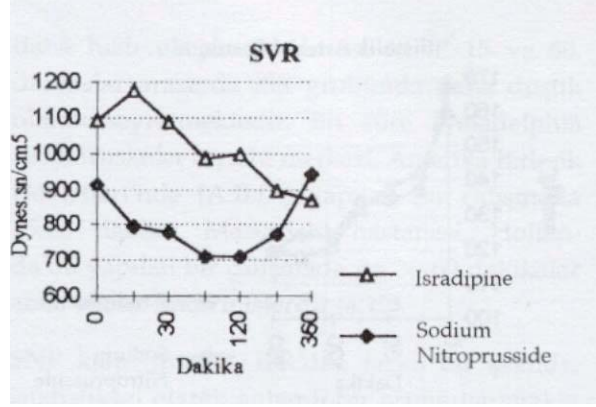
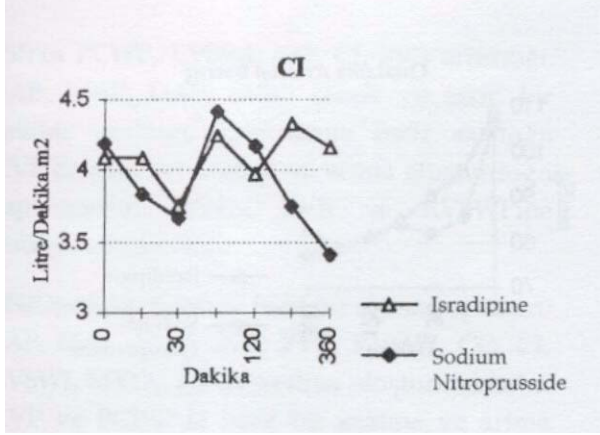
ISR ve SNP'm sağ kalp performansına etkileri CVP, PAP ve PVR, RVSWI ölçümleri ile belirlenir (3). CVP her iki ilaç grubunda normal sınırlar içerisinde seyretmektedir. ISR'nin PVR ve RVSWI'ne etkisi yoktur. SNP ise PVR ve RVSWI'ni azaltmaktadır. PVR'm SNP ile azalması pulmoner venöz şant oluşumuna neden olur (5). London Chest hospital, Maastricht hastanesi (Hollanda), Philadelphia kardiyovasküler cerrahi merkezi (A.B.D.) de yapılan çalışmalarda benzer klinik sonuçlar bildirilmiştir (2,4,10), London Chest hospital'da yapılan bir klinik çalışmada ise ISR'in, RVSWI'ini belirgin arttırdığını ve bu nedenle sağ ventrikül yetmezliği olan olgularda avantajlı olduğunu bildirmişlerdir (2).

Her iki ilacın sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi ise PCWP, CO, CI, LVSWI, SV izlemi ile takip edilir (3). PCWP, her iki ilaç grubunda normal sınırlar içerisinde seyretmektedir. ISR, CO, CI, LVSWI, SV'ü artırırken, SNP azaltmaktadır. London Chest hospital, Maastricht hastanesi (Hollanda), Philadelphia kardiyovasküler cerrahi merkezi (A.B.D.)'de yapılan klinik



Diastolik Arteriel Basınc





çalışmalarda PCWP'da belirgin düşme elde etmişlerdir (2,4,10). SNP ile PCWP azalması ile birlikte sol ventrikül preload'u azalmakta ve CO'u idame ettirmek için refleks taşikardi oluşmaktadır (2). London Chest hospital, Maastricht hastanesi (Hollanda), Philadelphia kardiyovasküler cerrahi merkezi, (A.B.D.)'de yapılan klinik çalışmalarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir (2,4,10). PCWP'da değişiklik olmadan SV'da artma oluşması, ISR'nin ventrikül diastolik performansı, komplımanı ve end-diastolik düzenlemesi ile açıklanabilmektedir (3).

MVCO₂ izlemlerde ISR grubunda istatistiksel olarak farklı olmayan daha hızlı bir azalma izlenmiştir. SNP grubunda saatlik takipler boyunca azalma dikkati çekmektedir. London Chest hospital'da yapılan klinik bir çalışmada her iki ilacın MVCO₂ değerlerinde değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (2).

Postoperatif dönemde ölçülen değerlere göre ISR'in SNP'den farklı olarak refleks taşikardi etkisinin olmaması ve sol kalp fonksiyonlarını artırıcı etkisi yanında, sağ ventrikül fonksiyonlarında etkisinin olmaması, SNP'nin intoksikas-

M, Ertürk ve ark. Koroner Arter Bypass (CABG) Ameliyatı Sonrası Görülen Hipertansiyon'un Kontrolünde isradipine ve Sodium Nitroprusside Etkinliğinin Karşılaştırılması

yon riski nedeniyle, CABG sonrası oluşan hipertansiyon kontrolünde daha güvenilir ve SNP kadar etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. S. Oğuz Kayaalp. Antihipertansif ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji, 1988; 1105-6,1098-1101.
2. Susan M. Underwood, Robert O. Feneck, Simon W. Davies, Robin K. Walesby, Martin W. Lunnon. Amer J Med, 1989; 86, Suppl. 4A: 81-87.
3. Susan M. Underwood, S.W. Davies, R.O. Feneck, M. W. Lunnon, R.K. Walesby. J Cardiothorac Vasc Anest, 1991; 5: 348-356.
4. Neil W. Brister, R.E. Barnette, S.A. Schartel. J.B. McClurken, J. Alpern. Critic Care Med, 1991; 19: 334-338.

Yazışma Adresi: Dr. Murat ERTÜRK

Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs, Kalp ve
Damar cerrahisi Anabilim Dalı
İnciraltı-İZMİR
Tel: 0 232 277 77 77/5510

5. C. Venkata, S. Ram. American Heart Journal, July 1991; 356-63.
6. P.C. Ruegg, D. David, Y. Lolita. Eur J Anaest, 1992; 9: 293-305.
7. E.D. Robin, R. McCauley. Chest, December 1992; 102 (6): 1842-5.
8. F. Arzili, E. Gandolfi, C. Del Prato, P. Innocenti, F. Ponzanelli, A. Caiazza, F. Ghisoni, P. Saba, F. Giutoli, C. Borgnino, A. Salvetti. Eur J Clin Pharmacol, 1993; 44: 23-25.
9. N.G. Tullo, S. Landau, I. Goldman, N. Coutinho and L. Somberg. Acta Anaesthesiol Scand, 1993; 37, Suppl. 99: 43-47.
10. C.J. Lavvrence, A. Lestrade, E. Chan and S. Du Lange. Acta Anaesthesiol Scand, 1993; 37 Suppl. 99: 48-52.
11. Lund Johansen, P. Am J Hypertens, 1993 Jul.; 6 (7 Pt 2): 2948-2998.
12. H.M. Reppy, W.D. Hail, J.B. Kostis, R.R. Townsend, A. Peng, M. Sirgo. Am J Med, 1994 Jan.; 96: 77-86.
13. Leslie-J, Brister N. Levy JH, Yared JP, Marty A, Martin H, Hines K, Savino J, Cohen M. Circulation, 1994 Nov.; 90 (5 Pt 2): 11256-11261.
14. Sledzevskaia IK, Golovkov IUZH, Kryzhanovskii VA. LIK-SPRAVA, 1995 Mar-Apr (3-4); 138-140.