

# Kardiyoloji

## İntravenöz Nitrogliserin

Sengül ÇEHRELİ\*  
Emine KÜTÜK\*  
Cahit KOCAKAVAK\*

1846 yılında Sobrero tarafından sentezlenen nitrogliserin (NTG) (gliseril trinitrat) ilk defa 1879'da Murrel tarafından antianginal ajan olarak tanımlanmış, sublingual formu akut anginal epizotlarda ve efordan önce angina profilaksisinde kullanılmıştır. Kısa etki süresi nedeniyle uzun yıllar sadece sublingual kullanılmış, topikal, uzun etkili oral ve aerosol şekilleri daha sonraki yıllarda kullanıma girmiştir. İntravenöz şekli ilk defa 1969'da uygulanmıştır. Uygulamadaki kolaylığı, emniyeti ve kısa etki süresi nedeniyle konjestif kalp yetmezliğinde, anstabil angina pektoriste, akut miyokard infarktüsünde gelişen konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde ve infarktüs alanının sınırlanmasında, primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonun tedavisinde, koroner revaskülizasyon esnasında ve sonrasında hipertansiyonda, serebrovasküler ameliyatlar sırasındaki hipertansiyonda, serebrovasküler ameliyatlar sırasında hipertansiyonun kontrolünde olmak üzere kullanımı yaygınlaşmıştır.

### FARMAKOLOJİ

Organik nitratlar, nitrik asitin poliyol esterleridir. Düz adalelerde örneğin arterler, venler, bilyer ve gastrointestinal traktüs, uterus ve ureterlerde gevşeme yaparlar. NTG'in bu etkisini guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik guanozin monofosfat konsantrasyonunu arttırmak suretiyledir. Hepatik bir enzim olan glutatyon organik nitrat redüktazın katalizör etkisiyle NTG'in redüktif hidrolizi sonucu denitrat metabolitleri ve inorganik nitritler açığa çıkar. Bu metabolitler asıl maddeden daha az potent vazodilatördürler. Karaciğer, bu katalitik reaksiyon için çok geniş bir kapasiteye sahiptir. Bu nedenle NTG'in biyotransformasyonu, *in vivo* etkinliğini ve çeşitli dozlar için etki süresini belirlemede başlıca faktördür. İnfüzyon hızı ile kan konsantrasyonu arasında iyi bir korelasyon bulunmamaktadır. Daha yüksek kan konsantrasyonlarına daha yüksek dozlarla erişilmekle be-

raber geniş bireysel farklılıklar olmaktadır. NTG, intravenöz verilisinden sonra hemen dokulara dağılmakta ve plazmada çok az bulunmaktadır. İnfüzyon devam ederken ilacın sadece %1-1.3'ü plazma kompartmanında saptanmıştır. Yarı ömrü 1-3'dan daha kısadır. Sağlıklı kişilerde intravenöz NTG'in yarı ömrü 2.8', sublingual şeklinin ise 4.4'dır (1). Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda intravenöz uygulamadan soraki yarı ömrü biraz daha kısa, 1.9' bulunmuştur (2). NTG hepatik biyotransformasyona uğradıktan sonra metabolitleri idrarla atılmaktadır.

### NTG'nin Hemodinamik Etkileri

İntravenöz NTG, dozunun klinik duruma göre titre edilebilmesi sayesinde daha kullanışlı bir yol olarak görülmekte ve hemodinamik etkileri daha iyi değerlendirilmektedir. NTG sistemik kan basıncını düşürmektedir. Venodilatasyon özellikle düşük dozlarda olurken, daha yüksek dozlarda arteryel ve venöz dilatasyon olmaktadır. Ortalama arteryel basınçtaki düşüş (%7-32) verilen doza bağlıdır (1). Sistolik basınçtaki düşüş, diastolik basınçtaki düşüşten daha fazladır. Böylece miyokardiyal oksijen kullanımı azalırken koroner kan akımının asıl etkeni olan diastolik kan basıncı korunarak koroner perfüzyona yardımcı olunur.

NTG'in kardiyak hemodinami üzerine etkisi şöyle özetlenmiştir; sol ventrikül doluş basıncında %21-62, sistemik vasküler rezistansta %44'den fazla, sağ atrial basınçta %22-35, bazan %67 oranında azalma olmaktadır. Kardiyak debi üzerinde etkisinde bir genelleme yapılamamaktadır. Sol ventrikül doluş basıncı normal veya düşük olanlarda kardiyak debi düşer, yüksek olanlarda ise artar. Ayrıca düşük sol ventrikül doluş basıncı dekstran veya diğer volüm genişleticilerle restore edilirse, kardiyak debi yine artmaktadır. Sol ventrikül yetmezliği olmayanlarda NTG esas olarak venodilatasyon yaparak "preload" parametrelerini (sol ventrikül doluş basıncı) düşür-

\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

mekte, sol ventrikül yezmezliği olanlarda ise arter ve verilerde balanse bir dilatasyonla "afterload" da (ortalama arteryel basınç) azalma yapmaktadır (1).

NTG'in koroner kan akımı ve miyokardiyal oksijen sarfı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda, sol ventrikül duvar gerilimini azaltarak miyokard oksijen ihtiyacını azalttığı belirtilmektedir. Koroner kan akımını, "preload" ve "afterload"u azaltan dozlarda etkilemediği ileri sürülmekte (3), ancak bazı çalışmalarda ise "preload" ve "afterload" daki azalmanın koroner kan akımındaki azalma ile birlikte olduğu bildirilmektedir (4). İlginç olarak, bu hastalarda intravenöz NTG'den sonra dekstran infüzyonu ile sistemik ve pulmoner arter basıncı artırıldığında, ventrikül performansında (kardiyak indeks ve atım volümü indeksi) ve koroner kan akımında artma olmaktadır. NTG infüzyonunu takiben arteryel oksijen saturasyonunda farklılık olmadan koroner sinüs kanında oksijen miktarı artmaktadır. Bu da miyokard oksijen ihtiyacının azaldığını gösterir. Mamafih NTG miyokard oksijen temini üzerine de etki etmektedir.

Intravenöz NTG kalp hızında önemli bir değişim yapmaz. Kan basıncının düşmesine rağmen sinüs taşikardisi hastaların %1'inden azında görülür ve refleks mekanizmayla oluşmaktadır. Ancak sol ventrikül doluş basıncı başlangıçta normal veya düşük olan hastalarda refleks taşikardi olması daha risklidir (1). Sinüzal bradikardi %4 olguda gözlenmektedir ve sol ventriküldeki volüm reseptörlerinin stimülasyonu sonucu vagal tonüsteki artışla açıklanmaktadır (5).

#### NTG'in Pulmoner Dolaşıma Etkileri

NTG, miyokardı etkilemeyen, nörohumoral mekanizmaları refleks yoldan uyarımayan dozlarda pulmoner vasküler yatak üzerinde direkt bir etkiye sahiptir. Hem küçük pulmoner arter ve arterioller, hem de venleri genişletmektedir. Bu etkinin derecesi direkt olarak ilaç verilmeden önce o segmentlerdeki konstriksiyonunun derecesine bağlıdır. Pulmoner venlerdeki bu ek dilatör etki NTG'in arteryel dilatasyon yapan ilaçlara yanıt vermeyen, inatçı pulmoner hipertansiyon olgularında pulmoner vasküler rezistansı nasıl düşürdüğünü açıklayabilir (6). NTG'in pulmoner venöz sirkülasyondaki önemi bir çalışma ile incelenmiştir (7). Mitral valv replasmanından sonra rezidüel pulmoner hipertansiyonu kalan 9 hastada sublingual NTG verilmişinden önce ve sonra pulmoner kapiller uç basıncı ve sol atrium basıncı ölçülmüş ve NTG'in pulmoner venöz gradiyenti azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma nitratlara bağlı pulmoner venodilatasyonu göstermektedir.

Pearl ve arkadaşları (8) intravenöz NTG ile kronik pulmoner hipertansiyonlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışma ile kardiyak debi ve atım volümünde %40 artış, pulmoner vasküler rezistansta %40 ve orta-

lama pulmoner arter basıncında %15 azalma saptamışlardır. Sistemik vasküler rezistanstaki %37 düşmeye karşın ortalama sistemik arteryel basınç sadece %15 düşmüştür. Burada sağ kalp "afterload"undaki azalma kardiyak debide artışa neden olmakta ve sistemik vasküler rezistanstaki düşmeye karşın ortalama arteryel basınç normal düzeylerde kalmaktadır.

Pulmoner hipertansiyondaki NTG uygulamalarında, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında olduğu gibi eğer sabit yapısal değişiklikler gelişmişse pulmoner vasküler rezistansta çok az düşme olmakta ve ilacın venodilatör etkisine bağlı olarak kalp debisi azalmakta, dokuların oksijenlenmesi yetersiz kalmaktadır (9).

NTG'in pulmoner hipertansiyondaki etkinliğinin biyokimyasal temeli tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Pulmoner vasküler düz adalelerde bulunan sistein içerin reseptörlerle reaksiyona giren NTG, S-nitrosistein gibi çok reaktif bazı arar ürünler oluşturmaktadır. Bunlar guanilat siklazı aktive etmekte ve siklik guanin monofosfatı hücre içi seviyelerini artırmaktadırlar. Siklik nükleotitler ise muhtemelen hücre içinde kalsiyum sekestrasyonuna neden olarak vasküler relaksasyona yol açmaktadırlar. Kalsiyumun pulmoner hipertansiyonda görülen vazokonstriksiyonda önemli rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir (10). Bu durumda NTG önemli bir temel patogenetik faktöre direkt olarak etki etmektedir.

NTG ayrıca pulmoner vasküler düz adele hücrelerindeki siklik nükleotid seviyesini, vasküler endotel hücrelerinde bulunan, endojen bir vazodilatör olan prostaglandin salınımını stimüle ederek de arttırabilir, Prostaglandin ise pulmoner arter ve venler üzerinde direkt vazodilatör etkiye sahiptir. Pulmoner kan akımının fizyolojik regülasyonunda vazodilatör prostaglandinlerin kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir bazı araştırmacılar tarafından, pulmoner hipertansiyonda endojen vazodilatör prostaglandin eksikliğinin rol oynadığı ileri sürülmektedir (11).

#### NTG'in Renal Etkileri

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada intravenöz NTG ile pulmoner kapiller yapılan bir çalışmada intravenöz NTG ile pulmoner kapiller ortalama basıncında %30-35 ve renal kan akımında %13 azalma gözlenmiştir. Kardiyak indeks %21 artarken arteryel kan basıncı %8 düşmüş, renal vasküler rezistansta değişim olmamıştır. Kan basıncı düşerken renal vasküler rezistansın değişmemesi muhtemelen renal kan akımındaki azalmaya bağlı bulunmuştur (12).

#### NTG'in Serebral Dolaşıma Etkileri

Baş ağrısı yapması nedeniyle NTG'in sistemik kan damarlarının yanı sıra serebral damarları da dila-

te ettiği düşünülmektedir. Bazan sistemik kan basıncında düşme olmadan da intrakranial basıncı arttırdığı ileri sürülmektedir. Nöroşirurji ameliyatlarında NTG, kan basıncını kontrol altına almak için kullanılmaktadır. Ancak intrakranial basıncı arttırabileceği için bu hastalarda diüretik, hiperventilasyon gibi yöntemlerle intrakranial basınç düşürüldükten sonra NTG uygulanmalıdır.

#### İntravenöz NTG'in Diğer Preparat Şekilleriyle Karşılaştırılması

İntravenöz NTG, oral ve transdermal formlarıyla kombine edildiğinde etkileri araştırılmış ve bunların tek veya kombine kullanılışlarında bir farklılık olmadığı görülmüştür (1). Pulmoner hipertansiyonda intravenöz NTG'in hemodinamik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise topikal NTG'in, intravenöz NTG'e benzer şekilde hemodinamik iyileşme sağladığı gözlenmiş ve uzun süreli etki sağlanabildiği için hastane dışında da rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir (8).

#### İntravenöz NTG'in Sodyum Nitroprusit İle Karşılaştırılması

NTG kan basıncında daha kontrol edilebilir bir azalma ve koroner perfüzyon basıncında değişme yapmaması nedeniyle sodyum nitroprusitten daha üstün bulunmaktadır. Pulmoner hipertansiyonda NTG ve sodyum nitroprusitin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler rezistansı düşüren etkili sodyum nitroprusit dozunun, sistemik vasküler rezistansı da önemli derecede düşürmesi, ilacın ağır pulmoner hipertansiyonda kullanımını sınırlamaktadır. Aynı çalışmalarda pulmoner vasküler rezistansı düşüren NTG dozunun ise sistemik hipotansiyon yapmadığı gözlenmiştir (13-14). NTG'in buradaki etkinliği özellikle pulmoner vasküler yataktaki dilatasyon yeteneği ile ilgilidir.

#### NTG'in Kardiyak Cerrahide Kullanımı

İntravenöz NTG, anestezi altında kan basıncını daha etkili olarak düşürmektedir. Böylece hipertansif epizotları önleyip miyokardiyal oksijen kullanımını azaltarak koroner "bypass" sırasında miyokardiyal iskemiyi önler. Kardiyak cerrahiden sonra oluşan pulmoner hipertansif krizlerde de NTG önerilmektedir (15).

Son yıllarda oral ve intravenöz NTG ve diğer organik nitratların etkinliğine karşı tolerans geliştiği bildirilmiştir. Uzun etkili oral nitratlara bir haftada (16), transdermal preparatlara 24 saat veya biraz daha uzun sürede (17), intravenöz NTG'e karşı ise 24 saat içinde (18-19) vasküler tolerans geliştiği gösterilmiştir.

tir. Oral nitratlara ve intravenöz NTG'e karşı tolerans gelişmesini önlemek için n-asetilsistein, metionin gibi sülfidril grubu içeren preparatların etkili olduğu ileri sürülmektedir.

#### NTG'in Yan Etkileri

En sık görülen yan etki hipotansiyon (%18) olup volüm azalması veya kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlanmışsa da bunlar olmadan da görülmektedir. İntravenöz NTG uygulamalarında hipotansiyon sorun teşkil etmemektedir. Doz azaltılmalı veya tamamen kesilerek hasta trandelenburg pozisyonuna getirilip gerekirse intravenöz sıvı verilmelidir. Kan basıncının monitörize edilmesi daha güvenilir olmaktadır (1).

Baş ağrısı hastaların %2'sinde görülür. Ağrıya doza bağlı olup ilaç kesildikten sonra birkaç saat daha sürer (20).

Kardiyak yan etkilerden sinüzal bradikardi (%4) ve sinüzal taşikardi (%) dışında kalp hızı, diğer hemodinamik parametrelerde değişiklik olmadan da dakikada 10-20 kadar artabilir. Ayrıca 24 saat öncesine kadar p-bloker alanlarda da gözlenmiştir (1).

İntravenöz NTG uygulamalarında arteryel hipoksemi olabilir. Bu durum sadece infüzyonlara özgü değildir, ilacın diğer formlarında da görülmektedir (21, 22). Ayrıca diğer vazodilatör ilaçların da benzer yan etkisi vardır (23). Hipoksemimin ya ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna, ya intrapulmoner gerçek şantların artmasına veya her iki nedene bağlı olabileceği düşünülmektedir. Fakat hipoksemi vazodilatör tedavinin kaçınılmaz bir sonucu değildir. Kardiyak debi yeterli oranda arttığı takdirde sistemik hipoksi oluşmaz.

NTG preparatlarında sulandınıcı olarak kullanılan propilen glikol hayvan deneylerinde vagal stimülasyon yaparak kardiyak arrest, hipotansiyon, aritmi, bradikardi ve efektif refrakter paryotta uzama gibi komplikasyonlara neden olmuştur. Çeşitli firmalara ait preparatlarda propilen glikol konsantrasyonu %0-30'dur. İnfüzyon şeklinde kullanıldığında genellikle intoksikasyona neden olmamaktadır. Bolüs şeklinde ve intrakardiyak kullanımlarda tehlikeli olabilir (D-

NTG trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Bu etki intrasellüler thiol depolan ile ilgili bulunmuştur. Bu yolla kanama zamanını uzatabilir (24).

İntravenöz NTG'in seyrek görülen diğer bir yan etkisi methemoglobinemi olup yüksek dozda ve uzun süre kullanıldığında gözlenmektedir. Primer veya kalp yetmezliğine bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu methemoglobinemiye karşı duyarükb yaratmaktadır (20). Diğer yan etkiler bulantı, kusma, huzursuzluk, adale seyirmesi, çarpıntı ve abdominal ağrı olup %1'den daha az oranda görülürler.

### İntravenöz NTG'in Dozaj ve Uygulaması

NTG %5 dekstroz, %0.9 sodyumklorür, %0.45 ringer laktat veya 0.167 molar sodyum fakat solüsyonları içinde en çok 100-400 *timim* olacak şekilde dilüe edilir. Dilüsyonlar cam veya polyelefinde yapılır. Yapılan bir çalışmada silikon lastik malzeme kullanılarak yapılan NTG infüzyonlarında, ilacın 40' sonra %72 ve 4 saat sonra %57 oranında kayıp olduğu anlaşılmıştır (25). Bu durum muhtemelen NTG'in parçalanması ile ilgili değildir, çünkü silikon biyolojik ve kimyasal olarak inaktiftir. İnfüzyon hızının yavaş olması kaybı arttıran bir faktör olabilir. Diğer bir çalışmada ise NTG'in polivinil klorid kateterle sirkülasyona daha kolay girdiği için pulmoner arterden verilmesi önerilmektedir (26).

Hacın dozajı arzu edilen klinik etkiye göre ayarlanır ve hastanın durumuna göre değiştirilir. 5-10 Mm/dakika ile başlanıp duruma göre 3-5'da bir arttırılır. Bu arada hasta monitör ile "preload" ve "afterload" izlenimine alınmış olmalıdır. NTG için optimum dozaj yoktur. Konjestif kalp yetmezliğinde, akut miyokard infarktüsünde 15ug/dakikadan daha az dozda hemodinamik değişimler olmaktadır. Sol ventrikül doluş basıncı normal veya düşük olan bazı hastalar intravenöz NTG'e 0.5 Mm/dakika gibi düşük

dozlarda bile duyarlılık gösterirler. Miyokardiyai iskemide EKG'deki ST-T değişikliklerinin düzelmesi doz ayarında faydalı bir izlemdir. Diyastolik basıncın koroner perfüzyonu azaltacak şekilde düşmesine izin verilmemelidir.

#### İntravenöz NTG'in Kontrendikasyonları (20)

1. Hipotansiyon ve düzeltilmemiş hipovolemi
2. İntrakraniyal basıncın yüksek olması
3. Perikardiyal tamponat ve konstriksiyon
4. Yetersiz serebral perfüzyon
5. Nitratlara karşı hipersensitivite

#### NTG'in Diğer İlaçlarla Etkileşimi

İntravenöz NTG pankuronyum ve süksinilkolinle oluşan müsküler blokajın süresini uzatmaktadır. Koroner arter "bypass" cerrahisi sırasında fentanil-pankuronyum-oksijen anestezisi verilen hastalarda intravenöz NTG'in hemodinamik etkilerinin azaldığı gözlenmekte ve bu durumun belki de intravenöz sıvı replasmanı ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (1).

İntravenöz NTG verilen hastalara serbest sülfidril grubu içeren n-asetilsistein verildiğinde NTG dozunun azaltılması gerekir. Çünkü n-asetilsisteinden açığa çıkan sülfidril grubu nitratların vazodilatör etkisini arttırmaktadır (27).

### KAYNAKLAR

1. Sokin EM, Brogden RN, Romankiewicz JA: Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27: 45-80, 1984.
2. Armstrong PW, Armstrong JA, Marks GS: Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation* 62: 160-166, 1980.
3. Cottrell JE, Tumdorf H: Intravenous nitroglycerin. *Am Heart J*, 96: 550-553, 1978.
4. Sethna DH, Moffitt EA, Bussell JA, Raymond MJ, Matloff JM, Gray RJ: Intravenous nitroglycerin and myocardial metabolism during anesthesia in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesth Analg* 61: 828-833, 1982.
5. Come PC, Pitt B: Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 624-628, 1976.
6. Packer M, Halperin JL, Brooks KM, Rothlauf EB, Lee WH: Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. *Am J Med*, 22: 76 (6A) 67-75, 1984.
7. Halperin JL, Brooks KM, Rothlauf EB, Mindich BP, Ambrose JA, Teichholz LE: Effect of nitroglycerin on the pulmonary venous gradient in patients after mitral valve replacement. *JACC* 5: 34-39, 1985.
8. Pearl RG, Rosenthal MH, Schroeder JS, Ashton JPA: Acute hemodynamic effects of nitroglycerin in pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 99: 9-13, 1983.
9. Danahy DT, Tobis JM, Aronow WS, Chetty K, Glauser F: Effects of isosorbide dinitrate on pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther.* 25: 541-548, 1979.
10. Gagnon G, Regoli D, Rioux F: Studies on the mechanism of action of various vasodilators. *Br J Pharmacol*, 70: 219-227, 1980.
11. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE: Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 66: 334-338, 1982.
12. Colley PS, Sivarajan M: Regional blood flows during controlled hypotension. *Anesthesiology*, 53: S88, 1981.
13. Rosenthal MH, Pearl RG, Schroeder JS, Ashton JPA: Nitroglycerin versus nitroprusside in pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 55: A79, 1981.
14. Pearl RG, Rosenthal MH, Ashton JPA: Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid-induced pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 58: 514-518, 1983.
15. Damen J, Hetchcock JF: Reactive pulmonary hypertension after a switch operation. Successful treatment with glyceryl trinitrate. *Br Heart J* 53: 223-225, 1985.

16. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO: Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris.: Comparison of duration of action and dose response relationship during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 49: 411-419, 1982.
17. Abrams J: The brief saga of transdermal nitroglycerin discs: paradise lost? *Am J Cardiol* 54: 220-224, 1984.
18. Zimrin D, Richek N, Bogin K, Cameron S, Douglas P, Fung HL: Antianginal effects of iv nitroglycerin. *Circulation* 72 (Suppl III): III-460, 1985 (abst)
19. Packer M, Lee WH, Kessler P, Medina N, Yushak M: Induction of nitrat tolerance in human failue by continous intravenous infusion of nitroglycerin and reversalof tolerance by N-acetylcysteine, a sulphhydryl donor. *JACC* 7:27A, 1986(abstt).
20. Herling IM: Intravenous nitroglycerin: Clinical pharmacology and therapeutic considerations. *Am Heart J* 108: 141-149, 1984.
21. Kopman EA, Weygandt GR, Bauer S, Ferguson TB: Arterial hypoxemia following the administariton of sublingual nitroglycerin. *Am Heart J* 96: 444-447, 1978.
22. Mookherje S, Fuleihan D, Warner RA, Vardan S, Obeid AI: Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamics in man. *Circulation* 57: 106-110, 1978.
23. Hermiller JB, Bambach D, Thompson MJ, Huss P, Fontana ME, Magorien RD, Unverferth DV, Leier CV: Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 97: 480-489, 1982.
24. Stamler J, Cunningham IM, Loscalzo J: Reduced thiols and effect of intravenous nitroglycerin on platelet aggregation. *Am J Cardiol* 62: 377-380, 1988.
25. Hola ET: Loss of nitroglycerin during microinfusion. *Am J Hosp Pharm* 41: 142-144, 1984.
26. Jacobi J, Dasta JF, Reilley TE, Sokoloski TD, Howie MB: Loss of nitroglycerin to pulmonary artery delivery systems. *Am J Hosp Pharm* 40: 1980-1982, 1983.
27. Horowitz JD, Antman EM, Lorrell BH, Barry WH, Smith TW: Potentiation of cardiovascular effects of nitroglycerin by n-acetylcysteine. *Circulation* 66 (Suppl. II): H-264, 1982.