

Pulmoner Hipertansiyonlu Olgularda Pulmoner Arterden Nitrogliserin İnfüzyonunun Akut Hemodinamik Etkileri ve Kan Gazlarındaki Değişim *

Dr.Sengül ÇEHRELİ, Doç.Dr.Emine KÜTÜK,
Dr.Cahit KOCAKAVAK, Prof.Dr.Siber GÖKSEL
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılan bu çalışmada, pulmoner hipertansiyonlu 21 olguda, pulmoner arterden infüzyon yolu ile verilen nitrogliserinin akut hemodinamik etkileri ve kan gazlarında oluşan değişiklikler araştırıldı. Konu ile ilgili literatür gözden geçirildi.

Nitrogliserin hastalarımızda sağ atrial basıncı %37.7 ($p<0.001$), ortalama pulmoner arter basıncını %28.2 ($p<0.001$), pulmoner kopiller uç basıncını %30.1 ($p<0.001$), ortalama aorta basıncını %12.7 ($p<0.001$), pulmoner vasküler rezistansı %30.5 ($p<0.001$) ve foto/ pulmoner rezistansı %39.5 ($p<0.001$) oranında düşürdü. Atım volümü %25.5 ($p<0.001$), kardiyak indeks ise %19.2 ($p<0.001$) oranında arttı. Kalp hızında istatistiksel yönden anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$).

Kan gazlarının değerlendirilmesi ile pH'da normale doğru bir artış ($p<0.001$), arteriyel PCO₂'de ise azalma ($p<0.001$) gözleldik. Arteriyel P_{O₂} değerleri ($p>0.05$) ve arteriyovenöz oksijen farkı ($p>0.05$) istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık vermedi. Çalışma sırasında %9.5 oranında hipotansiyon, taşikardi ve baş ağrısı şeklinde komplikasyonlar gelişti. Bunların giderilmesi sorun teşkil etmedi.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde klasik vazodilatörlerin etkilerinin yetersiz, buna karşın yan tesirlerinin fazla olması kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle sonuç olarak biz çalışmamızda, nitrogliserinin pulmoner hipertansiyon olgularının tedavisinde, etkinliği, yan tesirleri yönünden sağladığı üstünlüğü ve uygulama yönteminin kolaylığı nedeniyle seçilecek en iyi ilaç olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, nitrogliserin, total pulmoner rezistans, pulmoner vasküler rezistans, kalp debisi, sistemik vasküler rezistans.

Geliş Tarihi: 25.7.1988 **Kabul Tarihi:** 21.9.1988

Yazışma Adresi: Dr.Sengül ÇEHRELİ
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği Başasıstani, ANKARA

Türkiye Klinikleri KARDİYOLOJİ Cilt 2. Sayı 1, Ocak 1989

SUMMARY

HEMODYNAMIC EFFECTS OF NITROGLYCERIN INFUSION THROUGH PULMONARY ARTERY IN THE PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION AND ALTERATIONS OF BLOOD GAS MEASUREMENTS

The hemodynamic effects of nitroglycerin infusion through pulmonary artery in the 21 patients with pulmonary hypertension and alterations of blood gas measurements were studied at the Cardiology Clinic of Türkiye Yüksek İhtisas Hospital. A review of literature on the subject is also reviewed.

In our patients, nitroglycerin infusion have decreased the right atrial pressure by 37.7% ($p<0.001$), the mean pulmonary arterial pressure by 28.2% ($p<0.001$), the pulmonary capillary wedge pressure by 30.1% ($p<0.001$), the mean aortic pressure by 12.7% ($p<0.001$), the pulmonary vascular resistance by 30.5% ($p<0.001$) and the total pulmonary resistance by 39.5% ($p<0.001$). The stroke volume raised by 25.5% ($p<0.001$) and the cardiac index by 19.2% ($p<0.001$). There was no statistically significant changes at the heart rates ($p>0.05$). Blood gas analyses revealed a rise in the PH to the normal ($p<0.001$), and a decrease of arterial PCO₂ measurement ($p<0.001$). Arterial P_{O₂} values and the arterio-venous oxygen difference did not change significantly ($p>0.05$ and $p>0.05$ respectively). Complications like hypotension, tachycardia and headache were observed in the 9.5% of patients. These were treated without any problems.

In the treatment of pulmonary hypertension, classical vasodilators do not seem to be effective and the higher rate of side effects limit their clinical usage. For this reason, we have concluded that, with its effectiveness and lower rate of side effects, nitroglycerin with the easier way of implication, is the drug of choice in the treatment of pulmonary hypertension.

Key Words: Pulmonary hypertension, nitroglycerin, total pulmonary resistance, pulmoner vascular resistance, cardiac output, systemic vascular resistance.

**23-26 Ekim 1988 günleri yapılan VI. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.*

Pulmoner hipertansiyon (PH) hangi türden olursa olsun, ileri derecede ve sürekli olduğu takdirde, progressif bir gidiş gösterir ve ölümlü sonuçlanır. Tedavisi ise çok iyi sonuçlar vermemektedir. Salisilatlar, kortikosteroidler, antihistaminikler, sitotoksik ajanlar gibi çeşitli ilaçlar denenmiş ancak başarısız sonuçlar elde edilmiştir (1-2). Pulmoner vasküler rezistansın (PVR) yükselmiş olduğu çeşitli hastalıkların örneğin primer pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik hastalık, parankimal pulmoner hastalık ve Eisenmenger sendromunun tedavisinde pulmoner vazodilatörlerin yararı henüz sınırlıdır. Geçen 20-30 yıl içinde, birçok ajan pulmoner vazodilatör olarak değerlendirilmiştir. Bunlar arasında oksijen tedavisi, asetilkolin, izoproterenol, tolazolin, fentolamin, hidralazin, prazosin, nitroprusit, diazoksit, verapamil, nifedipin, prostaglandin-E1 ve prostasiklin sayılabilir (2-13). Bu ilaçların seçilmiş bazı hastalarda etkili olmasına karşın, sıklıkla tedavide başarısızlık ve ölümün de yer aldığı önemli yan etkilerle karşılaşmaktadır (5,8,14,15). Farmakolojik tedavide en büyük problem bu ilaçların potent sistemik arteryel dilatör etkileri nedeniyle sistemik hipotansiyon oluşmasıdır. Sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonuna yol açarak, pulmoner arter basınçlarını daha da yükseltmekte veya sağ ventrikül fonksiyonu üzerine depresan etki yaparak sağ kalp yetmezliğini agrave etmektedirler (8,16).

Son yıllarda ise primer ve sekonder PH'un tedavisinde nitrogliserin (NTG) ile yapılan birçok çalışma vardır. NTG, sistemik direnci, miyokard etkilemeyen, nörohumoral mekanizmaları refleks yoldan uyarımayan dozlarda, pulmoner arter üzerinde direkt bir etkiye sahiptir. Venöz kapasitan damarları genişletici etkisi ile pulmoner arter basıncını ve PVR'ı düşürmektedir. Ek olarak, gerek transdermal ve gerekse oral yolla uzun süreli etki sağlanabilir ve hastane dışında da rahatlıkla kullanılabilir (8,16,17),

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada amacımız PH olgularında pulmoner arterden infüzyon yoluyla verilen NTG'nin akut hemodinamik etkilerinin ve kan gazlarındaki değişimin araştırılması oldu.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yatırılarak tedavi görmekte olan hastalar üzerinde, yine aynı kliniğin hemodinamik laboratuvarında yapıldı. Yaşları 16-50 arası, 9 erkek ve 12 kadın olmak üzere 21 hasta çalışmaya alındı. Fonksiyonel kapasite yönünden, NYHA* sınıflamasına göre hepsi III. guruptan olup operabilite yönünden değerlendirilmek üzere hemodinamik çalışma programına alınmış hastalardı ve yine hepsi dijital

*NYHA: New York Heart Association

ve diüretik tedavi almaktaydılar. 1-6 yıldanberi semptomları belirginleşmiş olup öykü, fiziksel inceleme bulguları, rutin laboratuvar incelemeleri (elektrokardiyografi ve teleröntgenografi) ve ayrıca ekokardiyografik olarak PH'u destekler bulguları vardı. Hemodinamik çalışma sırasında pulmoner arter sistolik basıncı 40 mmHg'nin üzerinde olan hastalar bu çalışma programına alındılar. 19 olguda romatizmal kapak lezyonu, 2'sinde ise atrial septal defekt vardı. Bütün hastalardan yazılı izin belgesi alındı.

Kardiyak debî (KD) ölçümü termodilüsyon yöntemiyle yapıldı. Tüm çalışmalar için cihaz 7 french'lik kateter ve 12°C'de, 10 cc'lik serum enjeksiyonuna göre kalibre edildi. Hemodinamik veriler Electronics For Medicine marka Statam P23-ID transducer tarafından kullanılmak suretiyle yine aynı firmanın Honeywell model çok kanallı fizyolojik sinyal izleme cihazıyla monitörize edildi. Kayıtlar Electronics For Medicine'in 18cmx53mm'lik LW tipi, Simultrace Recording kâğıtlarına yapıldı. Kan gazları AVL'nin 940 model cihazı ile çalışıldı.

NTG solüsyonu olarak Pharma-Schwarz. GmbH, izotonik glukoz ile sulandırılmış (18), 10mg aktif madde içeren, 10cc'lik ampulleri (Perlinganit) kullanıldı. İlaç, B.Braun Melsungen AG'nin Securo model perfüzörü ile, 1 ampul aktif madde 40 cc %5-dekstrozla sulandırılarak cihazın özgün perfüzör enjektörü ile hastalara uygulandı.

Çalışma sırasında 3 lümenli, termistor uçlu kateter, fluoroskopik izlem ile ana pulmoner artere yerleştirildi. Proksimal ucun sağ atriumda olduğu kontrol edildi. Arteryel kateter assenders aortada bırakıldı. Bu arada hastaların kalp atım sayısı ve ritmi, sağ atrium ve pulmoner kapiller ortalama basınçları, pulmoner arter ve aortanın sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları alındı ve KD ölçüldü. Arteryel ve venöz kan örnekleri alınarak kan gazları çalışıldı. Daha sonra kardiyak indeks, atım volümü, PVR ve total pulmoner rezistans (TPR) aşağıda belirtildiği şekilde hesaplandı (19). Kardiyak İndeks (L/dk/m²): KD/Vücut Alanı; Atım Volümü(m³/vuru): KD/Dakika; Kalp Atım Sayısı: PVR (dynes.sn.cnr⁻¹): (Pulmoner Arter Ortalama Basıncı-Pulmoner Kapiller Uç Basıncı)/KDx80;TPR (dynes.sn.cnr⁻¹): Pulmoner Arter Ortalama Basıncı/KDx80. Arteriyovenöz oksijen farkı ise arteryel ve venöz kanların oksijen kontentleri arasındaki fark olarak hesaplandı (ml/dl).

Başlangıç hemodinamik değerleri alındıktan sonra pulmoner arterden (20) NTG infüzyonuna 5µg/dk ile başlanarak sırasıyla 10,15,20,30,40,60,80,100,150 Mg/dk şeklinde giderek artan dozlara çıkıldı (21). Uygulanan en yüksek doz 300µg/dk oldu. Herbir dozun uygulanışının 5. dakikasında hemodinamik değerler yeniden alındı. Perfüzyonlara arzu edilen sonuçlar alı-

ÇKÜRELİ ve Ark,
PULMONER HİPERTANSİYONU! OLGULARDA PULMONER ARTERDEN
NİTROGLİSERİN İNFCZYONUNUN AKUT HEMODİNAMİK ETKİLERİ VE KAN GA/LARINDAKİ DEĞİŞİM

Tablo 1, Bütün Olgulara Ait Hemodinamik Veriler

No	Y..ş	Cins	Tam	Vücut Alanı m ²	NTG Dozu /ig/dk	SA	PA Basınçlar*	PK mmHg	A	KD L/dk	Ki L/dk/m2	KH vuru /dk	AV ml /vuru	1*VR dynes.	I PK sn,cm	
1	4?	E	MD.AY	1.60	0	4	52/35/40	20	100/80/85	4.84	3.02	124	39	330	661	
					60	1	26/18/23	17	74/54/69	6.30	3.94	125	50	76	292	
2.	22	E	MY	1.45	0	15	66/34/48	17	80/42/56	3.03	2.08	11	26	818	1267	
					60	10	40/33/38	10	72/43/54	3.94	2.71	150	26	568	77i	
S.	27	E	AD	1.38	0	7	80/42/57	28	112/48/68	3.42	2.47	75	45	678	1333	
					30	2	46/35/42	16	98/36/60	4.12	2.98	65	63	504	815	
4.	17	E	MD.AD.AY	1.32	0	5	64/36/50	23	90/5 7/73	3.76	2.84	78	48	574	1063	
					100	2	50/39/44	20	89/60/74	3.84	2.90	77	49	500	916	
5.	33	K	MD.AD.AY	1.27	0	8	44/16/27	18	114/78/98	1.95	1.53	107	18	369	1107	
					60	6	26/18/16	11	96/69/82	2.09	1.64	97	21	191	612	
6.	İ0	E	MD,MY,AY	1.39	0	6	52/28/36	28	100/83/94	4.22	3.03	90	46	151	682	
					40	6	32/23/28	20	86/63/70	5.04	3.63	88	57	126	444	
?	37	E	MD	1.49	0	6	45/24/35	20	82/66/78	3.00	2.01	100	30	400	933	
					20	5	32/20/24	13	98/74/90	3.44	2.30	136	25	255	558	
8.	23	K	MD.MY.TY	1.20	0	18	64/29/43	20	94/78/90	3.70	3.08	93	39	497	929	
					100	10	46/25/36	13	90/60/74	3.88	3.23	95	41	474	742	
9.	27	K	ASD	1.25	0	5	42/18/29	8	115/85/110	3.38	2.70	79	43	497	686	
					10	2	21/13/16	4	99/76/92	4.21	3.36	79	53	228	304	
10.	16	K	MD.MY.AY	1.25	0	3	60/40/50	40	130/54/90	2.37	1.89	90	26	337	1687	
					300	1	74/39/40	28	98/69/80	3.12	2.49	90	35	307	1025	
11.	45	K	ASD	1.45	0	3	90/30/66	10	142/87/110	2.56	1.76	93	28	1750	2062	
					150	1	74/39/54	7	104/68/80	3.64	2.51	83	44	1032	! 186	
12.	16	K	MD.MY	1.19	0	14	72/36/52	36	100/72/84	1.95	1.63	115	1/	656	2133	
					300	10	50/35/46	25	96/78/84	2.87	2.41	115	25	585	1282	
is.	50	K	MD.ADAY	1.23	0	12	69/34/42	24	136/64/88	2.84	2.30	83	34	507	1183	
					300	8	40/23/36	19	106/63/76	3.09	2.51	78	40	440	932	
14.	34	E	MD.MY	1.59	0	4	44/20/32	20	104/72/84	2.21	1.38	75	29	434	1158	
					15	2	25/18/20	12	89/62/74	3.99	2.50	70	57	160	401	
15.	23	E	MD.AD.AY	1.30	0	3	44/27/34	16	120/64/92	4.05	3.12	115	35	355	671	
					5	1	19/9/14	10	79/44/58	4.88	3.76	115	42	65	229	
16.	50	K	MD.MY	1.20	0	13	86/48/66	24	110/63/84	2.37	1.97	71	33	1080	1890	
					300	10	54/36/46	17	94/64/78	3.11	2.59	70	44	745	1183	
17.	40	K	MD.MY	1.33	0	18	86/48/66	30	100/60/74	2.40	1.80	100	24	1200	2200	
					300	13	63/56/58	23	86/60/70	2.80	2.10	78	36	1000	1657	
18.	21	K	MD.AY	1.13	0	2	53/36/42	19	96/76/86	2.66	2.35	93	29	691	1263	
					300	1	39/27/31	14	92/68/78	2.78	2.46	82	34	489	892	
19.	30	K	MD.MY.AD	1.27	0	16	108/63/84		84/60/72	3.22	2.53	136	24	-	2086	
					300	5	32/14/21	-	82/60/69	8.81	3.00	107	36		440	
20.	35	K	MD.MY	1.27	0	2	62/38/48	24	100/90/93	3.12	2.45	100	31	615	1230	
					150	0	31/21/26	13	90/68/80	2.37	1.86	75	32	438	877	
21.	38	E	MD.AY.TY	1.39	0	16	90/60/73	30	94/68/84	3.49	2.51	115	30	985	1673	
					20	16	76/53/66	26	84/66/73	4.05	2.91	111	36	790	1303	
Ortalama					0	8.5	48	22.7	85.3		2.3	97.4	32	646.2	1328.4	
SH					1.2	3.2		±1.7	±2.7	* 0.1	* 3.8	1.9	"	83.3	112.2	
Ortalama					M	5.3	34.5	15.9	74.5	2.7	94.5	40	448.6	802.9		
SH					1	3.1		±1.4	* 2	1.0	1.7	* 2.5	* 63.5	* 83.8		
							**	**	[KQ.001	p<0.001	p>0.05	P<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	
Değişme Oranı(%)					37.7	28.2	i	30.1	12.7	*	19.2	t	25.5	t	30.5	* 39.5

* Sağ atrium ve pulmoner kapiller uç basıncı ortalama, pulmoner arter ve aorta basıncı ise sistolik, diyastolik ve ortalama olarak alınmıştır.

** İstatistiksel değerlendirmeler ortalama basınçlar alınarak yapılmıştır,

NTG: Nitrogliserin, SA: Sağ atrium, PA: Pulmoner arter, PK: Pulmoner kapiller, A: Aorta, KD: Kardiyak debi, Ki: Kardiyak indeks, KH: Kalp hızı, AV: Atım volümü, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, TPR: Total pulmoner rezistans, MD: Mitral darlığı, MY: Mitral yetmezliği, AD: Aort darlığı, AV: Aort yetmezliği, TY: Triküspit yetmezliği, ASD: Atrial septal defekt, SH: Standart hata, M: Uygulanan maksimum doz nitrogliserin sonrası.

Tablo 2. Bütün Olguların Kan Gazları Değerleri Ortalamaları

	NTG Dozu	Arter Kanı			
		PH	P O ₂ mmHg	P C O ₂ mmHg	A A-V O ₂ ml/dl
OrtalamaSH	o	7.304±0.019	56.305±2.622	42.895±1.612	5.448±0.562
ÖrtalamaSH	M	7.391±0.006	57.829±2.836	36.081±1.233	6.310±0.478
		p<0.001	p>0.05	p<0.001	p>0.05

NTG: Nitrogliserin, A A-V O₂: Arteriyovenöz oksijen farkı, SH: Standart hata, M: Uygulanan en yüksek doz nitrogliserin sonrası

nıncaya veya sistemik hipotansiyon, aritmi, baş ağrısı gibi yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar devam edildi.

Çalışma ile ilgili istatistiksel değerlendirmelerde eşler arası fark yöntemi-t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma yaşları 16-50 arası, 12 kadın ve 9 erkek olmak üzere 21 hasta üzerinde yapıldı. Tüm olgulara ait, başlangıçta ve uygulanan en yüksek NTG dozunda alınan hemodinamik bulgular Tablo 1'de, kan gazlarındaki değişimler ise Tablo 2'de gösterilmiştir. 1 hastada (olgu no:19) basıncın yüksekliği nedeniyle kateter pulmoner kapillere yerleştirilemedi ve bu nedenle pulmoner kapiller uç basıncı ve PVR belirlenemedi.

1 hasta (olgu no:15) yalnızca tek doz (5/jg/dk), yine 1 hasta (olgu no:9) yalnızca 2 doz (10µg/dk) NTG aldı. Diğer hastalarda giderek artan dozlara çıkıldı ve uygulanan en yüksek NTG dozu 30µg/dk oldu. 1 hasta (olgu no: 21) baş ağrısının dayanılmaz derecede olduğunu belirttiğinden henüz düşük dozlarda olunmasına ve yeterli hemodinamik sonuçlar alınmamış olmasına rağmen çalışmaya devam edilmedi.

Bütün olgularda sağ atrium ortalama basıncı değerlendirildiğine başlangıçta ortalama 8.5mmHg, uygulanan en yüksek NTG dozundan sonra ise ortalama 5.3mmHg bulundu (p<0.001). Böylece ortalama %37.7 oranında düşme sağlanmış oldu. 6 ve 21 no'lu olgularda bu düşüş gözlenmedi (%9.5). Ancak 21 no'lu olguda zaten NTG infüzyonunda istenilen dozlara çıkılmıştı,

Pulmoner arter ortalama basıncı tüm olgularda başlangıçta ortalama 48mmHg, en yüksek NTG dozundan sonra ortalama 34.5mmHg bulundu (p<0.001) ve %28.2 oranında bir düşme gösterdi. NTG'in pulmoner arter basınçları üzerine olan etkisi bütün olgularda gözlemlendi.

Başlangıçta ortalama 22.7mmHg olan pulmoner kapiller uç basıncı en yüksek NTG dozundan sonra ortalama 15.9mmHg'ye düştü (p<0.001). Pulmoner kapiller uç basıncının alınmadığı olgu hariç bu düşüş bütün hastalarda gözlemlendi ve %30.1 oranındaydı.

Çalışma sırasında 2 hastada (olgu no: 1 ve 2) hipotansiyon gelişti. NTG infüzyonunun kesilmesiyle çok kısa süre içinde arteriyel basınçlar normal sınırlara yükseldi. Ortalama aorta basıncı başlangıçta ortalama 85.3mmHg, en yüksek NTG dozundan sonra ise ortalama 74.5 mmHg bulundu (p 0.001). 18 hastada (%85.7) ortalama aorta basıncında düşme gözlemlendi ve bu düşüş başlangıç değerlerine göre % 12.7 oranındaydı.

Kardiyak indeks başlangıçta ortalama 2.3071/dk/m², uygulanan en yüksek NTG dozundan sonra ise ortalama 2.7521/dk/m² bulundu (p 0.0011). Bu artış % 19.2 oranında olup 20 olguda (%95) gözlemlendi. Yalnızca 20 no'lu olguda kardiyak indekste doza bağlı tederici bir düşme gözlemlendi.

Kalp hızı NTG uygulamasından sonra hasta...da değişken sonuçlar verdi. 4 olguda (%19) arttı, 13 olguda (%62) azaldı, 4 olguda (% 19) ise değişme gözlenmedi. Oluşan bu değişiklikler küçük sınırlarda olup yalnızca 2 olguda (2 ve 7 no'lu) taşikardi gözlemlendi. Bradikardi hiçbir hastada oluşmadı. Ortalama kalp hızı başlangıçta 97/dk, en yüksek NTG dozundan sonra ise 94/dk'dı (p 0.05).

Atım volümü tüm olgularda başlangıçta ortalama 32 ml, en yüksek doz NTG'den sonra ise 40 ml bulundu (p 0.001). Böylece %25.5 oranında bir artış saptandı. Olgular ayrı ayrı ineleendiğinde 1 olguda (olgu no:7) atım volümünün azaldığı (%4.7), 1 olguda (olgu no:2) değişmediği (%4.7), geri kalan 19 olguda ise (%90.6) arttığı gözlemlendi.

Kardiyak indeks, kalp hızı ve atım volümü bir arada değerlendirildiğinde kardiyak indeksteki artış 2 olgu hariç (olgu no:2 ve 7) diğer 18 olguda (%90) atım volümündeki artışla birlikteydi. Bahsedilen 2 ve 7 no'lu olgular ise taşikardi gelişen olgulardı ve 2 no'lu olgunun taşikardiye rağmen atım volümü sabit kaldı, yalnızca 7 no'lu olgunun atım volümü azaldı.

PVR 20 hastada çalışıldı. Başlangıçta ortalama 646.2 dynes. sn.cm⁻³ olup en yüksek NTG dozundan çıkıldıktan sonra ortalama 448.6 dynes.sn.cm⁻³ e düştü (p- 0.001). Böylece %30.5 oranında düşmüş oldu. Bu durum tüm hastalarda gözlemlendi.

TPR, NTG uygulandıktan önce ortalama 1328.4 dynes.sn.cm², sonraysa ortalama 802.9 dynes.sn.cm² olup %39.5 oranında bir düşme bütün olgularda saptandı (p < 0.001).

Arteriyel kan örneklerinde pH ortalama 7.304'ten NTG ile 7.391'e yükseldi (p<0.001). Bu bulgu 19 olguda (%90.4) gözlemlendi. Arteriyel P_{O₂}, başlangıçta ortalama 56.3mmHg, en yüksek doz NTG uygulandıktan sonraysa 57.8mmHg bulundu, ancak istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık vermedi (p>0.05). Arteriyel PCO₂ ise NTG öncesi ortalama 42.8mmHg, sonrası 36mmHg olup (p<0.001) bu durum 20 olguda gözlemlendi.

Arteriyovenöz oksijen farkı olgularda değişken sonuçlar verdi ve istatistiksel yönden anlamlı değildi (p>0.05). NTG öncesi ortalama 5.4ml/dl, sonrası ise 6.3ml/dl'yd.

Çalışma sırasında 2 hastada (olgu no:1 ve 2) hipotansiyon oluştu (%9.5). Her ikisinde de NTG infüzyonunun kesilmesi arteriyel basınçların çok kısa sürede normal değerlere yükselmesi için yeterli oldu. Taşikardi de yine 2 hastada (olgu no:2 ve 7) gözlemlendi (%9.5). Baş ağrısı 21 ve 8 no'lu olgularda olmak üzere 2 hastada (%9.5) görülmele beraber 8 no'lu olgununki çalışmanın devamına engel olmayacak derecede hafifti, diğerinde işleme son verildi.

TARTIŞMA

Pulmoner vasküler yatağın kesit alanının azalmasıyla gelişen PH'da pulmoner vazodilatörler kullanılmaktadır. Bunlar küçük arter ve arteriollerin aktif vazokonstriksiyonuna etkilidirler. İntimal hiperplaziden çok mükümler hipertrofinin en erken bulgu olduğunun gözlenmesi, bu yaklaşımda temel alınmıştır. Vazodilatör tedavinin sonucunun açıklanmasındaki güçlük nedeniyle, bu tedaviye başlamadan önce olanak varsa akciğer biyopsisi önerilmektedir. Spesifik, ancak pulmoner tromboembolizm, kollagen vasküler bozukluk gibi beklenmeyen nedenleri olan PH'da pulmoner vasküler değişikliklerdeki özellikle reverzibilitenin saptanması için bu yaklaşım önerilmektedir (22). Bu konu çok önemlidir çünkü vazodilatör tedavileri PH'lu hastalarda tehlikeli de olabilir.

PH'u olan ancak sol ventrikül fonksiyonları normal bulunan hastalarda, vazodilatör tedavinin sonuçları pek iyi bulunmamaktadır. Mevcut vazodilatörlerin bazıları sadece iv veya direkt pulmoner artere verilince etkili olmakta (9), bazılarının hemodinamik etkisi kısa sürmekte ya da sistemik vazodilatasyon yaparak hipotansiyona yol açmakta (14,23), bazıları miyokarda direkt veya refleks yolla pozitif inotropik etki yapmakta ya da sistemik venlerde vazokonstriksiyon yapmakta ve eğer sağ ventrikül debisinde bu yolla oluşan artışa pulmoner dolaşım dilatasyonla cevap vermezse, pulmoner arter basıncında daha da artmaya

neden olmaktadır (16). Bu nedenle pulmoner yatağı selektif olarak genişletirken sistemik dolaşım ve miyokard üzerinde minimal etkisi olan ve uzun süreli kullanılacak ilaçlar üzerinde araştırmalar sürmektedir. Bu konuda NTG çok umut verici görülmektedir.

Çalışmamızda PH'lu olgularda NTG ile PVR, TPR ve ortalama pulmoner arter basıncında, sağ atrial ve pulmoner kapiller uç basınçlarında düşme gözlemlendi. Atım volümündeki artışla birlikte olmak üzere kardiyak indekste artış oldu. Kalb hızında önemli değişiklik saptanmadı. Sistemik arteriyel basınçta sorun teşkil etmeyen hafif bir düşme gözlemlendi. Genelde belirtilenden farklı olarak biz çalışmamızda arteriyel hipoksemi gözlemedik. NTG'in, pulmoner vasküler dilatör etki yoluyla KD'yi arttırması sonucu kan gazlarında belirgin düzelme saptadık.

Hayvan deneylerinde NTG, sağ ve sol ventrikül bypass edilerek KD'nin sabit tutulduğu şartlarda, PVR'ı düşürmekte, benzer şekilde pulmoner bypass devresi ile pulmoner arteriyel ve sol atrial basınçların sabit tutulduğu şartlarda ise pulmoner kan akımını %90 arttırmaktadır (8). Yapılan bir çalışmada köpeklerde oleik asitle oluşturulan PH'da NTG ve sodyum nitroprusit vazodilatör etkileri araştırılmıştır (7). NTG uygulandığında KD'de %40 artış, PVR'da %43 ve ortalama pulmoner arter basıncında %12 düşme gözlemlenmiş olup NTG verilmesi sırasındaki pulmoner hemodinamiklerin, oleik asit verilmesinden önceki değerlerden önemli bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Sodyum nitroprusit uygulandığında ise sistemik hipotansiyon oluşmuş, PVR ve ortalama pulmoner arter basıncında değişiklik gözlenmemiş, KD ise sadece %14 artmıştır. NTG'in buradaki etkinliği pulmoner vasküler yataktaki dilatasyon yeteneği ile ilgili bulunmuştur. Aynı araştırmacılar bu kez insanlar üzerinde yaptıkları klinik bir çalışmada PH'da NTG ve sodyum nitroprusit etkilerini karşılaştırmışlardır (10). NTG ortalama pulmoner arter basıncını %16, SVR'ı %42, PVR'ı %50 düşürmüş, KD'yi %61 arttırmıştır. Sodyum nitroprusit ise ortalama pulmoner arter basıncını %6, SVR'ı %22, PVR'ı %15 düşürmüş, KD ise sadece %7 artmıştır. NTG, SVR üzerinde daha çok etki gösterdiği halde ortalama sistemik arteriyel basıncı sadece %11 düşürmüş, sodyumnitroprusit ise %21 düşürerek hipotansiyona yol açmıştır. Burada sağ kalp afterload'undaki düşme kardiyak debide artışa neden olmakta ve sonuç olarak SVR'daki düşmeye karşın ortalama arteriyel basınç normal sınırlarda kalmaktadır.

Mookherjee ve arkadaşları (24), klinik bir çalışmada sublingual NTG'in angina pektorisli hastalarda pulmoner gaz değişimi ve hemodinamiği üzerine etkilerini araştırmışlardır. Pulmoner arter basıncı, TPR, arteriyel basınç düşmüş ancak SVR, KD, venöz P_{O₂}, arteriyel pH ve PCG₂, değişiklik gözlemlenmemişlerdir. Bunun yanısıra arteriyel P_{O₂} ortalama 80mmHg'den

72mmHg'ye düşmüş, venöz O₂ saturasyonu ise ortalama %8.8'den %12,6'ya yükselmiştir. Burada olduğu gibi NTG'den sonra oluşabilen hipokseminin ya ventilasyon perfüzyon bozukluğuna, ya intrapulmoner gerçek santiarın artmasına veya her iki nedene bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Dantzker ve Bower (25), kronik pulmoner embolili 2 hastada iv, konjestif kalp yetmezlikli 3 hastada ise uzun etkili NTG ile bir çalışma yaparak ortalama pulmoner arter basıncında ve PVR'da düşme ve KD'de artış gözlediler.

Herini İler ve arkadaşları (5) ise yaptıkları bir çalışma ile primer PH'da NTG'in diğer vazodilatörler içinde hem pulmoner arter basıncını, hem de PVR'ı düşüren yegane ilaç olduğunu gösterdiler.

Pearl ve arkadaşları (8), kronik PH'lu 9 hastada iv NTG'in KD ve atım volümünü %40 arttırdığını, PVR'ı %40, ortalama pulmoner arter basıncını %15 düşürdüğünü saptadılar. KD'deki artışla birlikte 9 hastanın 7'sinde arteriyovenöz oksijen farkında azalma gözlediler. Kalp hızı sabit kalmış, ortalama arteriyel basınç %15 ve SVR %17 oranında ve bütün hastalarda düşmüştür. Bu araştırmacılar arteriyel P_{O₂} ve pulmoner kapiller uç basıncında değişme gözlemişlerdir

Kardiyak cerrahiden sona oluşan PH krizlerinde de NTG önerilmektedir. Damen ve arkadaşları (26) kardiyak cerrahi sonrası oluşan reaktif PH'da iv NTG ile başarılı bir tedavi uygulamışlardır.

Biz çalışmamızda NTG'den sağlanan yararı kısmen sağ ve sol ventrikül afterload'undaki azalmayla açıkladık. Sol ventrikül afterload'unun azalması özellikle SVR'ın arttığı durumlarda örneğin düşük debili konjestif kalp yetmezliğinde KD'de artmaya neden olur. Böylece hipotansiyon gelişmez. Ağır PH'lu olgularda ise KD soldan çok sağ ventriküler performansla sınırlanır. Eğer bir vazodilatör SVR'ı düşürür, PVR'ı etkilemezse KD sabit kalır ve sistemik arteriyel basınç düşer. Bu konu diğer vazodilatörler için çok önem kazanmaktadır. Bunların henüz PVR üzerine etkin olmayan dozları, arteriyel dilatasyon yapmakta ve sonuç olarak hipotansiyon gelişmektedir. Diğer ajanların tersine NTG, yalnızca minimal sistemik arteriyel dilatasyon yaptığı dozlarda sistemik venodilatasyon yapmaktadır. Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla aynı dozların pulmoner arteriyel dilatasyon da yaptığı gösterilmiştir. PVR düşüncü sağ ventrikül performansı düzelmekte ve KD artmaktadır. Böylece sistemik arteriyel basınç, SVR'daki düşmeye rağmen sabit kalmaktadır.

NTG'in, preload ve afterload'u azaltan dozlarda koroner kan akımını etkilemediği ileri sürülmektedir (27). Ancak bazı çalışmalarda ise preload ve afterload'daki azalmanın koroner kan akımındaki azalma ile birlikte olduğu belirtilmektedir (28). İlginç olarak bu

hastalarda iv NTG'den sonra dekstran infüzyonu ile sistemik ve pulmoner arteriyel basınçlar arttırıldığında, ventrikül performansında (KD ve atım volümü indeksi) ve koroner kan akımında artma olmaktadır.

NTG sağ atrial basınçta genellikle %22-35, bazan %67 oranında, sol ventrikül doluş basıncında (pulmoner kapiller uç basıncı) ise %21-62 oranında bir azalma yapmaktadır (18). Bu sonuçlar konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve kardiyak cerrahi uygulanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiştir. Sol ventrikül doluş basıncı başlangıçta yüksek olanlarda NTG ile sağlanan düşme, SVR'daki düşme ile birlikte KD'nin artmasını sağlamaktadır. NTG, sol ventrikül yetmezliği olmayanlarda esas olarak venodilatasyon yaparak preload parametrelerini (sol ventrikül doluş basıncı) düşürmekte, sol ventrikül yetmezliği olanlarda ise arter ve venlerde balanse bir dilatasyonla afterload'da (ortalama arteriyel basınç) azalma yapmaktadır.

NTG, aktif olarak pulmoner vazodilatasyon yapmakta ve bu etkisini sistemik dolaşımda sadece minimal etki yapan dozlarda göstermektedir. SVR'ı periferik arterioller üzerine etki ederek düşürdüğünden dolayı, NTG'in akciğerlerdeki etki alanının periferik arterioller olduğu düşünülmektedir (16). Pulmoner dolaşımdaki rezistans dağılımı üzerinde NTG hem küçük pulmoner arterler ve hem de venleri genişletir. Bu etkinin derecesi direkt olarak ilaç verilmeden önce o segmentlerdeki konstriksiyonun derecesine bağlıdır. Pulmoner verilerdeki bu ek dilatör etki NTG'in arteriyel dilatasyon yapan ilaçlara yanıt vermeyen inatçı pH olgularında PVR'ı nasıl düşürdüğünü açıklayabilir. NTG'in pulmoner venöz sirkülasyondaki dilatör etkisini araştıran bir çalışmada mitral valv replasmanından sonra rezidüel PH'u kalan hastalara NTG verilmiş, sol atrial ve pulmoner kapiller basınçlar düşerek aralarındaki gradiyentin azaldığı gözlenmiştir (29). Pulmoner kan akımı ise hafif derecede artmıştır. Burada, pulmoner venöz gradiyentteki azalma NTG'e bağlı pulmoner venodilatasyonu göstermektedir.

NTG pulmoner vasküler düz adalelerde bulunan, cistein içeren reseptörlerle reaksiyona girerek S-nitrocysteine gibi çok reaktif bazı ara ürünler oluşturmaktadır. Bunlar guanylate cyclase'ı aktive etmekte ve eyelic guanine monophosphate'ın hücre içi seviyelerini arttırmaktadırlar. Cyclic nucleotide'ler ise vasküler relaksasyona neden olmaktadır. Bunu muhtemelen hücre içinde kalsiyum sekestrasyonuna yol açarak yapmaktadırlar (T 8,27,30). Son çalışmalarda kalsiyumun pH'da görülen vazokonstriksiyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (31-32). Bu durumda NTG önemli bir patogenetik faktöre direkt olarak etki etmektedir.

NTG'in bir diğer avantajı uygulamadaki kolaylığıdır. Başlangıçta infüzyon yoluyla verlip dozunu ayarlama kolaylığı sağlanmakta ve eğer iyi sonuçlar

alınırsa tedaviye oral veya transdermal yolla devam edilebilmektedir (8,16-17).

NTG'in vazodilatör etkisi, pulmoner arter basıncının düşmesinde her ne kadar rol oynamaktaysa da sistemik kapasite artışı ancak PVR'ta aynı oranda bir düşme sağlarsa önemli olacaktır. Eğer sağ kalbe venöz dönüşte aşırı bir azalma olursa, sağ ventrikül debisinde, PVR'm a/almasına bağlı olarak önündeki yük azaldığı halde herhangi bir artış olmayacaktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında muhtemelen oluşan sabit yapısal değişikliklere bağlı olarak, PVR'ta çok az düşme olmakta ve NTG'in venodilatör etkisine bağlı olarak, KD azalmakta ve dokuların oksijenlenmesi bozulmaktadır (33).

NTG'in en sık görülen yan etkisi hipotansiyon olup %18 olguda rastlanmaktadır. Hipotansiyon volüm azalması veya kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlanmakla birlikte, bunlar olmadan da görülmektedir. Sinüzal bradikardi %4 oranındadır ve sol ventrikül içindeki volüm reseptörlerinin stimülasyonu sonucu vagal tonüsteki artışla açıklanmaktadır (34). Arteriyel dilatasyona refleks bir cevap olarak da %1 olguda sinüzal taşikardi olabilmektedir. Kan basıncı ve diğer hemodinamik parametrelerde değişiklik olmadan da kalp hızı dakikada 10-20 kadar artabilmektedir (18). NTG uygulamalarında baş ağrısı genellikle doza bağlı olup ilaç kesildikten sonra da birkaç saat sürmektedir. %2 olguda görülür. NTG'in intrakardiyak kullanımında da baş ağrısı olabilir (35).

Biz çalışmamızda NTG'den sonra arteriyel hipoksemi gözlemedik. Fakat iv NTG uygulamalarında kaide olmamak üzere hipoksemi olabilmektedir. Bu durum yalnızca NTG'e özgü değildir, diğer ilaçların da benzer yan etkileri vardır (5,16). Ayrıca PH'a da özgü değildir ve ilacın diğer formlarının uygulamasında da görülmektedir (24,36). Hipoksinin nedeni multifaktöryeldir. Akciğerlerde normal ventilasyon-perfüzyon oranı için pulmoner vasküler tonüs çok önemlidir. Pulmoner vazodilatasyon yapan bir ilacın verilmesinden sonra kan, kötü ventile edilen alveollere doğru yayılmakta ve ventilasyon-perfüzyon oranını bozmaktadır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon olgularında oksijen saturasyonundaki azalma daha belirgin bir hal almaktadır. Ancak hipoksi pulmoner vazodilatasyonun kaçınılmaz sonucu değildir. PH'lu olgularda, miks venöz oksijen gerilimi sistemik arteriyel oksijen saturasyonunun ana determinantı olduğuna göre, eğer vazodilatör tedavi KD'yi yeterli oranda arttırsa sistemik hipoksemi oluşmamaktadır (16).

Sonuç olarak NTG infüzyonunu diğer vazodilatörlere göre, PH tedavisinde etkinliği ve yan etkilerinin azlığı yönünden belirgin üstünlüğü vardır, uygulama yöntemi daha emindir, etkisi daha kısa sürelidir. Biz, çalışmamızda ilacın dozunu 300Mg/dk ile sınırladık. NTG için optimum dozaj yoktur ancak daha yüksek dozlara da gerek görülmemektedir (37). En düşük

dozlardan itibaren pulmoner arter basıncını ve PVR'ı hızlı ve emniyetli bir şekilde düşürmekte, sistemik dolaşım ve sağ ventrikül fonksiyonu üzerine minimal etki göstermektedir. Atım volümü ve KD'de belirgin artış sağlamaktadır. Bu hemodinamik etkiler transdermal veya oral formlarıyla uzun süreli olarak da devam etmektedir. Sistemik hipotansiyon ve hipoksi en önemli yan etkileridir. Özellikle sağ kalbe venöz dönüşün azaldığı ve PVR'ın fazla düşmediği durumlarda bu yan etkiler daha belirgindir. Yaptığımız çalışma ve konu ile ilgili literatür bilgileri, PH tedavisinde denenmiş olan tüm ajanlar içinde NTG'in en seçkin ilaç olduğunu kuvvetle desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Bergofsky EH: Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. *Am J Med* 57: 378-394, 1974.
2. Rubin LJ, Peter RH: Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 302:69-73, 1980.
3. Grossman W, Alpert JS, Braunwald E: Pulmonary Hypertension. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. W B Saunders Co, 1984:823-848,
4. Camerini F, Alberti E, Kligman S, Salvi A: Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine. *Br Heart J* 44:352-356, 1980.
5. Hermiller JB, Bambach D, Thompson MJ, Huss P, Fontana ME, Magorien RD, et al: Vasodilators and prostaglandin inhibitors in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 97:480-489, 1982.
6. Kuida H: Pulmonary Hypertension: Mechanism and Recognition. In: Hurst JW, ed. *The Heart, Arteries and Veins*. McGraw-Hill Book Co, 1986:1091-1103.
7. 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.
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. Rao BNS, Moller JH, Edwards JE: Primary pulmonary hypertension in a child; response to pharmacologic agents. *Circulation* 40: 583-587,1969.
10. Rosenthal MH, Pearl RG, Schroeder JS, Ashton JPA: Nitroglycerin versus nitroprusside in pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 55:A79, 1981.

11. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Forosolono M, Handel K, Cato AE: Prostacvclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 66: 334-338, 1982.
12. S/czeklik J, Dubiel JS, Mysik M, Pyzik Z, Krol R, Hor/ela T: Effects of prostaglandin E1 on pulmonary circulation in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 40:1397-1401, 1978.
13. Wang SWS, Pohl JEF, Rowlands DJ, Wade EG: Dia/oxide in treatment of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 40: 572-574, 1978.
14. Packer M, (Ireenberg B, Massie B, Dash H: Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 306: 1326-1 331, 1982.
15. Packer M, Medina N, Yushak M: Adverse hemodynamic and clinical effects of nifedipine in patients with primary pulmonary hypertension (absl.r.) *JACC* 1 : 736, 1983.
16. Packer M, Halpcrin J L , Brooks KM, Rothlauf KB, Lee WII: Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. *Am J Med* 76:67-75, 1984,
17. Langbehn AF, Sheikzadeh A, Stierle U, Thoran P: Effect of buccal nitroglycerin on pulmonary artery pressure at rest and during exercise: A comparison with sublingual nitroglycerin in patients with coronary artery disease, *Z Kardiol* 72 (Suppl. 3): 239-245, 1983.
18. Sorkin KM, Brogden RN, Romankiewicz JA: Intravenous glyceryl trinitrai. (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27:45-80. 1984.
19. Grossman W: *Cardiac Catheterization and Angiography*. Philadelphia: Lea and Febiger 1974: 83-87.
20. 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.
21. Hola ET: Loss of nitroglycerin during microinfusion. *Am J Hosp Pharm* 41 T42-144, 1984.
22. Fishman AP: Primary pulmonary hypertension: More light or more tunnel! *Ann Intern Med* 94: 815, 1981.
23. Buch J, Wennevold A: Hazards of diazoxide in pulmonary hypertension. *Br Heart J* 46:401-403, 1981.
24. Mookherjee 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.
25. Dantzker DR, Bower JS: Partial reversibility of chronic pulmonary hypertension caused by pulmonary tromboembolic disease. *Am Rev Resp Dis* 124: 129-131, 1981.
26. Damen J, Hitchcock JF: Reactive pulmonary hypertension after a switch operation. Successful treatment with glyceryl trinitrate. *Br Heart J* 53:223-225,1985.
27. Cottrell JE, Turndorf H: Intravenous nitroglycerin. *Am Heart J* 96: 550-553, 1978.
28. 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.
29. 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.
30. Horowitz JD, Antman EM, Lorrell BH, Barry WH, Smith TW: Potentiation of cardiovascular effects of nitroglycerin by n-acetylcysteine, *Circulation* 66(Suppl. II): 11-264, 1982.
31. Gagnon O, Regoli D, Rioux F: Studies on the mechanism of action of various vasodilators, *Br J Pharmacol* 70:219-227, 1980.
32. Simonneau G, Escourron P, Duroux P, Lockhart A: Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 304:1582-1585, 1981.
33. 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.
34. Come PC, Pitt B: Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 624-628, 1976.
35. Herling IM: Intravenous nitroglycerin: Clinical pharmacology and therapeutic considerations. *Am Heart J* 108:141-149, 1984.
36. Kopman EA, Weygandt GR, Bauer S, Ferguson TB: Arterial hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. *Am Heart J* 96:444-447,1978.
37. Armstrong PW, Armstrong JA, Marks GS: Pharmacokinetic-hemodynamic studies of intravenous nitroglycerin in congestive cardiac failure. *Circulation* 62: 160-166, 1980.