

심폐체외순환시 Sodium Nitroprusside, Nitroglycerin 및 Isosorbide Dinitrate의 혈관이완효과

울산대학교 의과대학 마취과학교실

이 유 미 · 이 은 주 · 조 명 원

= Abstract =

Vasodilating Effect of Sodium Nitroprusside, Nitroglycerin, and Isosorbide Dinitrate during Cardiopulmonary Bypass

Yu Mee Lee, M.D., Eun Ju Lee, M.D. and Myung Won Cho, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Ulsan

We have studied the vasodilating effect of bolus doses of sodium nitroprusside (SNP), nitroglycerin (NTG), and isosorbide dinitrate (ISDN) in 40 patients during cardiopulmonary bypass with a constant pump flow. Blood volume of the venous reservoir and mean arterial pressure were recorded for 10 minutes after drug administration to detect changes in venous capacitance and arteriolar resistance.

SNP 500 µg decreased mean blood pressure significantly more than NTG and ISDN compared with placebo. NTG 500 µg decreased mean blood pressure transiently at 1-4 min but significantly reduced reservoir blood volume. ISDN 500 µg increased mean blood pressure after drug administration, decreased reservoir blood volume less than NTG.

We could conclude that SNP was more effective arteriolar vasodilator than NTG and ISDN, but NTG and ISDN were effective as a venodilator during cardiopulmonary bypass.

Key Words : Vasodilator, Cardiopulmonary bypass, Blood pressure, Venous capacitance

서 론

심폐기를 이용한 체외순환하에서 심장수술을 할 때 대동맥교차점자후 평균동맥압을 높지않게 유지하는 것이 바람직하다고 한다. 이는 뇌의 자동조절기능(auto-regulation)을 유지하고, 비관상동맥 측부혈류량(noncoronary collateral blood flow: NCCF)을 줄이기 위함이다. 체외순환중 동맥압이 증가하면 NCCF가 증가하여 심정지액으로 정지되어있고 낮은 온도로 유지된 심근의 온도를 상승시켜 심근보호효과를

없애고, 또한 수술시야를 방해할 수 있기 때문이다¹⁻⁴⁾.

체외순환중 혈압상승의 치료에는 혈관확장제가 흔히 사용된다. Sodium nitroprusside(SNP)가 주로 사용되는 약물인데 동맥혈관에 작용하여 감압효과가 좋고 조절이 쉬우며 심근억제가 없는 장점이 있으나, 혈소판기능을 저하시키고 빛에 의해 파괴되는 단점이 있다⁷⁾. Nitroglycerin(NTG)도 혈압강하를 위해 사용할 수 있는 약물로, 혈소판기능을 저하시키지 않고 심근억제도 없지만 정맥혈관에 주로 작용하고 체외순환회로나 플라스틱에 쉽게 흡착되므로 감압효과가 적은 것으로 알려져있다⁸⁾. 최근 nitrate 계통

으로 isosorbide dinitrate(ISDN)가 협심증 환자에서 사용되는데 동맥혈관과 정맥혈관 모두에 작용하고⁵⁾ NTG에 비하여 플라스틱에 흡착이 덜하고 내성이 적어 체외순환중 감압제로 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.

본 연구는 체외순환중 SNP, NTG, ISDN을 동량 사용하여 동맥혈압 감소효과 및 동맥, 정맥혈관이완에 작용하는 정도를 대조군(control, placebo group)과 비교관찰하여 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 연구방법

본 연구는 1993년 5월부터 7월까지 서울중앙병원에서 심폐체외순환하에서 대동맥교차점자를 한 상태에서 심장수술을 받는 성인환자 40명을 대상으로 SNP, NTG, ISDN, placebo(normal saline) 중 무작위로 하나를 투여하고, 투여한 약에 따라 각각 10명씩 네군으로 나누었다. 연구 대상 환자들에게는 특별한 금기가 없는한 전처치로서 Valium 0.15 mg/kg을 수술 1시간 30분전에 경구로 투여 하였다.

환자가 수술실에 도착한후 요골동맥 천자를 하기 위하여 2% lidocain 1 ml를 26 gauge needle를 사용하여 천자부위에 국소 침윤마취를 하였고 좌측요골동맥에 20 gauge angiocatheter를 삽입한후 3-way로 연결된 transducer를 통해 Hewlett-Packard M1092A monitor system(Hewlett-Packard, USA)에 연결하여 지속적인 혈압관측이 가능하게 하였다. 이후 마스크로 100% 산소를 흡입시키면서 마취유도를 위해 마이크로 수액 set(Micro burnet infusion set)를 이용하여 crystalloid solution 30 ml에 fentanyl 1000 µg(20 ml)를 혼합한 후 4 ml/min속도로 점적하면서 midazolam 0.15-0.2 mg/kg를 정주하여 완전히 의식소실을 시키고 vecuronium 0.15 mg/kg을 투여하여 근이완을 시킨 상태에서 기관내삽관을 시행하였다. 이때 fentanyl 투여량은 혈압관측을 주위길게하면서 조절하였고 대부분의 경우에서 기관내 삽관전에 8-9 µg/kg가 투여되었다. 기관내 삽관후 우측내 경정맥에 중심정맥 catheter나 Swan-Ganz catheter를 삽입하여 중심정맥압을 측정하였으며, 마취의 유지는 흉골절

개시까지 fentanyl 17-20 µg/kg을 주입하였고, 폐환기는 enflurane 0.6 vol%, oxygen 및 medical air를 사용하여 흡입산소농도를 50%로 조절하였다. 심폐체외순환기는 모든 환자에서 막형산화기(Univox/IC, Baxter, USA)를 사용하였고, pump flow는 2.2-2.6 l/min였으며 pump flow index는 1.4-1.6 l/min/m²로 유지되었다. 환자체온은 중등도 저체온(24-29℃)을 유지하였다. 심폐체외순환이 시작되고 대동맥교차점자후 혈액학적 변화와 체온이 안정될 때까지 10분이상 혈압을 관찰한후 pump flow를 일정하게 유지시킨 상태에서 해당 혈관확장제를 체외순환기의 sampling manifold line을 통하여 주입하였다. 주입한후 매 1분간격으로 10분간 평균동맥압과 체외순환기의 venous reservoir로 돌아오는 혈액량(venous return)의 변화에 따른 reservoir의 혈액량을 관찰 기록하였다.

주입한 혈관확장제의 양은 sodium nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide dinitrate 각각 500 µg씩으로 동량을 일시주입(bolus infusion) 하였으며 placebo는 normal saline 5 ml를 사용하여 일시주입 하였다. 실험약물 투여전에 정맥마취제 및 혈관에 작용하는 일체의 다른 약물 투여는 없었고 수술하는 외과외에 의한 심정지액 투여나 좌심실 vent를 통한 흡입도 없었으며, venous return에 장애를 초래하는 외부의 물리적인 문제도 없음을 확인하였다. 실험약제 투여시 평균동맥압은 70-80 mmHg 정도를 유지하였다. 실험중 과도한 혈압변동으로 인하여 pump flow를 일정하게 유지하지 못한 경우는 실험대상에서 제외시켰다.

pump flow와 약물투여후 10분간 혈압수치를 이용하여 전신혈관저항(systemic vascular resistance, SVR)을 산출하여 SNP, NTG, ISDN이 전신혈관저항에 미치는 영향을 비교하였다. 전신혈관저항의 계산은 다음의 공식에 의거 산출하였다.

$$SVR = \frac{\text{평균동맥압(MAP)} - \text{중심정맥압(CVP)}}{\text{pump flow}} \times 80$$

모든 관측결과는 약물투여 직전의 평균동맥압과 reservoir의 혈액량을 기준치(zero, 0)로하여 차이값을 산출한후 평균치와 표준오차로 처리하여 대조군(control)과 비교하였으며, 통계학적 검증은 각 군내

의 시간에 따른 변화를 Two-way ANOVA를 사용하여 검증하였고 p값이 0.05 미만($p < 0.05$)인 것을 통계학적으로 유의성이 있다고 하였다.

결 과

환자의 성별은 남과 여 7 : 3의 분포를 보였으며, 연령, 체중, 체표면적, 수술전 투여약물 및 수술종류에 있어서 각군간에 특별한 차이는 없었다(Table 1).

1) 평균동맥압의 변화

SNP 투여군에서는 약물주입후부터 평균동맥압이 현저히 감소하기 시작하여 투여후 2분에서 5분 사이에 20 mmHg 전후의 현저한 평균동맥압의 강하를 보이면서 2, 3, 4분에서는 유의성 있는 변화를 나타냈다. NTG 투여군에서는 약물주입후 2분, 3분에서 약간의 혈압강하를 보인후 점차 상승하여 주입 5분부터는 대조군과 비슷하였으며 ISDN 투여군은 약물주입후부터 10분동안 계속 평균동맥압의 상승을 보였고 대조군과 별차이가 없었다(Fig. 1).

2) Reservoir 혈액량의 변화

NTG 투여군에서는 약물주입후 reservoir 혈액량

이 감소하기 시작하여 약물주입 2분후부터 10분까지 뚜렷한 감소를 보였고 투여후 4, 6분에서 유의성이 있었다. ISDN 투여군에서는 약물주입후부터 10분간 점차적인 감소를 나타내면서 8, 10분에서 유의성 있는 변화가 관찰되었다. SNP 투여군은 reservoir 혈액량의 감소가 NTG, ISDN 보다는 적었으나 투여 5분에서 유의했고 대조군도 시간이 지남에 따라 reservoir 혈액량의 감소를 보였다(Fig. 2).

3) 전신혈관저항의 변화

SNP는 약물주입후 2, 3, 4분에서 유의성있게 전신혈관저항의 감소를 보였으며 NTG는 약물주입 초기에 약간의 전신혈관저항의 감소를 보인후 점차 증가하였고 ISDN은 투여후 계속적인 증가를 보였다(Fig. 3).

고 안

심폐기를 이용한 체외순환하에서 심장수술을 할 때 대동맥 교차점자후 평균동맥압의 높이에 따라 비관상동맥 측부혈류량이나 심근에 대한 영향이 달라진다고 한다. 1975년 Brazier 등¹⁾은 동물실험을 통해 대동맥교차점자후 평균동맥압을 100에서 50 mmHg

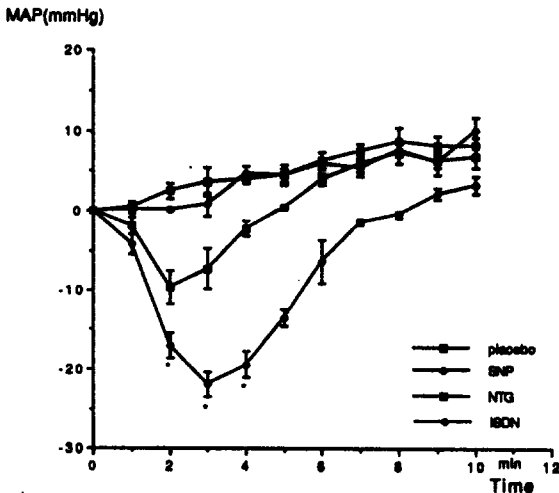


Fig. 1. Changes in mean arterial pressure (MAP) after bolus doses of SNP, NTG and ISDN. *: $p < 0.05$ compared with placebo.

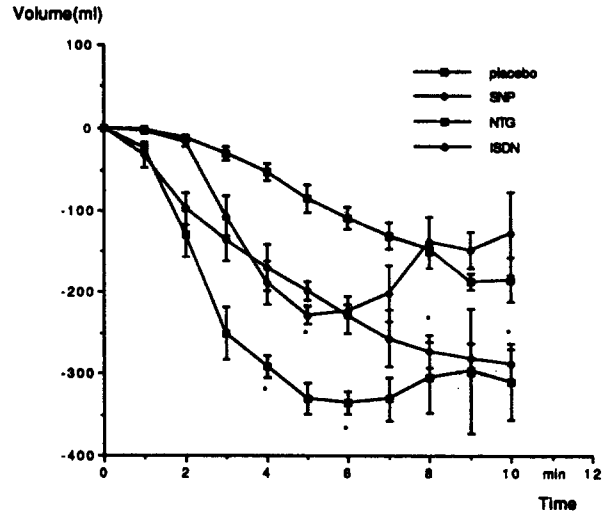


Fig. 2. Changes in reservoir volume (venous return) after bolus doses of SNP, NTG and ISDN. *: $p < 0.05$ compared with placebo.

로 저하시키면 잔여의 심근혈류(residual myocardial blood flow)가 감소한다고 보고하였으며 이것은 low-flow/low-pressure blood bypass가 NCCF를 감소시킨다는 증거로 종종 인용되었다. 그러나 Hetzer 등⁴⁾은 54명의 환자에 대한 연구에서 체온 25°C 에서 심폐체외순환동안 평균동맥압이 70-90 mmHg이거나 또는 중심정맥압이 5-10 mmHg인 경우 NCCF는 별변화가 없다고 하였다. 이것은 systemic flow/pressure와 기관지 및 측부혈류(bronchial & collateral flow) 사이에 약간의 상관관계는 있으나 밀접한 관련은 없다고 하였다. 그리고 심정지액으로 심장정지가 되어 있는 동안 NCCF와 심근의 온도상승사이에 상관관계는 특징적이지 않고 심근의 온도상승과 전기적활성도(electrical activity)의 회복은 NCCF에 거의 의존하지 않는 것으로 밝혀졌으며 NCCF가 수술시야를 방해하는 것도 흔치않다고 하였다. 이러한 것은 체외순환동안 동맥압과 pump flow의 보다 높은 허용가능범위를 제공하였다. 그러나 많은 외과의들은 대동맥교차점자동안 혈압상승으로 인한 기관지 혈류나 NCCF에서 기인하는 모든 잔여의 심근혈류를 차단시키거나 감소시켜야 한다고 믿는 경향이 있으며⁶⁾ 그러므로 체외순환중 동맥압상승을 차단시키기를 원한다.

수술중 혈압상승의 치료는 환자의 심혈관기능, 폐기능, 전신상태, 질환, 수술종류 및 사용되는 혈관이완약물의 동맥혈관계나 정맥혈관계에 대한 이완효과와의 차이와 약물의 강도에 따라 선택이 달라진다. 체외순환중 혈압상승의 치료는 우선 pump flow를 줄이는 방법이 있고 다음으로 혈관을 이완시키는 약물물 사용하는 방법이 있다. 이들 혈관이완약물로는 흡입마취제, nitroprusside가 주로 사용되나 흡입마취제의 경우는 기화기를 심폐기공급선상에서 연결하여야하고 심근억제작용이 있다는 단점이 있고, sodium nitroprusside는 주로 동맥혈관에 작용하여 감압효과가 좋고 심근억제가 없는 장점이 있으나 혈소판기능을 저하시키고 빛에 의해 파괴되는 단점이 있다⁷⁾.

Nitroglycerin은 혈소판기능을 저하시키지않고 심근억제도 없지만 정맥혈관에 주로 작용하고 체외순환회로나 plastic에 흡착되어 감압효과가 적고 지속적주입으로 내성이 생긴다고 알려져있다⁸⁾. Isosorbide dinitrate는 최근 협심증환자에서 주로사용되는 nitrate계통으로 동맥, 정맥혈관에 모두 작용하고 nitroglycerin에 비해 plastic에의 흡착이 덜하고 내성이 적어서 체외순환중 감압제로서 좋은 효과를 보일것으로 여겨졌다⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 이에 본고실에서는 심폐체외순환중 대동맥교차점자동안 동맥압상승의 치료로서 혈관확장

SVR(dynes · sec/cm²)

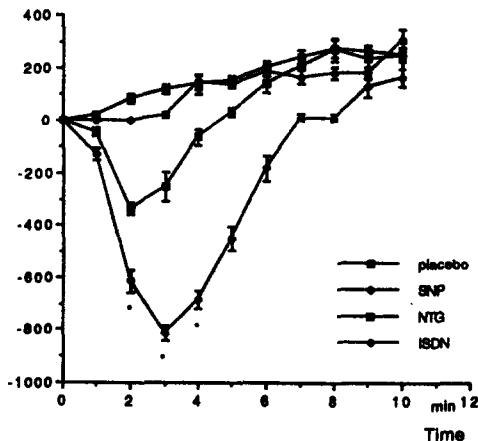


Fig. 3. Changes in systemic vascular resistance (SVR) after bolus doses of SNP, NTG and ISDN. *: p<0.05 compared with placebo.

Table 1. Patient Characteristics and Preoperative Medications

	SNP	NTG	ISDN	Placebo
Sex(M/F)	6/4	7/3	8/2	7/3
Age(Yr)	50(16-61)	50(17-66)	55(41-72)	53(24-62)
Weight(kg)	57.5	57.8	64.5	58.2
Height(cm)	160	158	164.5	162
BSA(m ²)	1.56	1.56	1.68	1.57
Medication [#]				
β-adrenergic blocker	3	3	5	4
Calcium channel blocker	4	4	5	3
Nitrate	4	4	5	5

SNP: sodium nitroprusside NTG: nitroglycerin
ISDN: isosorbide dinitrate BSA: body surface area
#: preoperative medications(number of patients)

체인 SNP, NTG, ISDN을 투여하여 그 효과를 placebo(control)와 비교해 보았다. 이들 혈관확장제의 갑압제로서의 효능을 평가하고 또한 동맥, 정맥에 대한 작용을 관찰하였다. 혈관작용성약물의 연구에 체외순환이 흔히 사용되는데, 이는 일정한 pump flow를 유지함으로써 이로서 심박출량을 대신하고 심장과 폐를 배제한 상태에서 순수하게 혈관의 작용에 의한 혈압변동을 파악할 수 있고 전신혈관저항을 산출할 수 있으며 또한 심폐기의 reservoir의 혈액량으로 미루어 용적성혈관인 정맥혈관의 이완작용도 파악할 수 있기 때문이다¹²⁾. Nitrate에 대한 in vitro¹³⁾¹⁴⁾, in vivo⁵⁾에서 보면 여러 organic nitrate들은 동맥 및 정맥에 대해 서로 다른 강도와 선택성을 나타내고 있어¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ 본 연구에서는 동일한 용량을 투여하여 그 효과를 비교해 보고자 하였으며 투여량을 500 µg으로 정한 것은 SNP를 사용하여 시행한 예비실험을 통하여 500 µg의 일시주입 용량이 동맥혈압을 과도하게 강하시키지 않으면서 충분한 변화를 보였기 때문이다. 또한 약물을 일시주입으로 준 이유는 체외순환 상태가 수시로 변할 수 있고 pump flow를 일정하게 유지하더라도 약의 효과를 관찰하는데 이용할 수 있는 안정된 시간이 짧기 때문이다. 1984년 Alexander Stifel 등¹³⁾이 동물실험을 통해 SNP, NTG, ISDN 사이의 혈액학적 차이를 보고한 것에 의하면 SNP는 NTG에 비해 혈압강하효과가 훨씬 컸으며 NTG의 1/3 용량으로도 비슷한 혈압강하를 보인다고 하였고 SNP는 동맥과 정맥에 비슷하게 작용하고 NTG는 주로 용적성혈관에 작용하는 것으로 나타난다고 하였다. 또한 ISDN이 적절한 혈관이완효과를 나타내기 위해서는 SNP나 NTG보다 훨씬 많은 용량을 요구한다고 하였다. 1989년 Markku Hynynen 등¹⁸⁾도 SNP가 NTG보다 적은 용량에서 혈압강하효과가 컸으며 NTG는 주로 용적성혈관에 작용한다고 하였다¹⁵⁾. 본 연구에서도 혈압강하효과는 SNP가 가장 컸으며 NTG가 용적혈관이완에 가장 효과적인 것으로 나타났다. 1983년 Rezakovic D. 등⁵⁾은 급성심근경색증 환자에서 30분동안 NTG와 ISDN을 1:1.5의 용량으로 투여한 실험에서 NTG는 주로 폐동맥압에 영향을 나타냈으나 ISDN은 심박출량과 전신혈관저항에 영향을 나타낸 것으로 미루어, NTG는 주

로 정맥에 이완작용을 나타내고, 반면 ISDN은 동맥, 정맥 모두에 이완작용을 나타낸다고 하였다. 그러나 1983년 M.A.Durkin 등¹⁵⁾이 관상동맥수술을 받는 환자에서 수술중 혈압상승의 치료제로 NTG와 ISDN을 투여하여 효과를 비교한 실험을 보면 투여한 용량이 NTG:ISDN=1:2로 NTG가 적었으나 혈압강하효과는 NTG가 ISDN 보다 훨씬 효과적이었다고 하였다. 또한 1988년 Guillermo B.Cintron 등¹¹⁾은 실험을 통해 ISDN이 NTG 보다 정맥혈관에 보다 선택적으로 작용한다고 하였다. 1992년 O.Muikku 등¹⁶⁾이 저체온하 체외순환동안 NTG와 ISDN의 bolus 투여 후 혈관확장효과의 비교연구를 보면 NTG 대 ISDN 용량을 1:4(NTG 200 µg:ISDN 800 µg)로 하였을 경우 NTG의 혈관 확장효과가 동맥 및 정맥 모두에서 ISDN보다 컸으며 1:8(NTG 200µg:ISDN 1600 µg)의 용량으로 투여한 예에서는 ISDN이 동맥, 정맥 혈관 이완작용에 있어서 NTG 보다 약간 더 효과가 있는 것으로 나타났다. 이 실험으로 Muikku 등은 NTG를 체외순환중 일시주입으로 투여할 경우 정맥혈관 확장에 있어서 ISDN 보다 4배 이상 8배 이하의 효과가 있다고 하였다. 그러나 NTG가 ISDN 보다 빠르게 동맥혈관 이완효과를 일으킨 반면 약의 작용시간은 ISDN이 NTG보다 길었다¹⁹⁾. 그러나 아직 NTG와 ISDN의 동맥, 정맥혈관에 대한 이완작용의 효과는 논란의 대상이 되고있다. 1989년 M.E. Davis 등¹⁷⁾은 관상동맥우회이식수술(coronary artery bypass graft surgery)을 받는 환자에서 NTG와 ISDN 모두 증가된 수축기혈압의 조절에 효과적이었다고 하며 이때 효과를 보이는 NTG의 용량이 3.8 µg/kg/min인데 비해 ISDN은 6.5 µg/kg/min 으로 NTG가 ISDN에 비해 적은 용량에서 효과를 나타냈다. 1986년 J.Toyoda 등¹⁴⁾은 용량에 따른 potency order에서 NTG>ISDN>ISMN(isosorbide 5-mononitrate)임을 실험을 통해 밝혔다. 본 교실의 연구에서도 NTG는 투여후 4분간 약간의 혈압강하를 나타냈으며 reservoir 혈액량에서는 의미있는 감소를 보여 정맥혈관 이완작용에 보다 효과적으로 보였다. ISDN은 투여후부터 점차 혈압상승이 나타났고 reservoir 혈액량 감소도 NTG 보다 적었다. 그러므로 NTG는 같은 용량에서는 ISDN 보다 동맥과 정맥혈관 모두에

있어서 이완효과가 큰것으로 나타났다. 그러나 reservoir 혈액량 감소양상이 NTG는 초기에 현저히 떨어지고 7분 이후부터는 감소량이 줄어들었으나, ISDN은 시간이 지남에 따라 reservoir 혈액량 감소가 뚜렷해졌으며 감소되는 양상으로 미루어 볼때 NTG 보다 작용시간이 길것으로 생각되었다. 그리고 ISDN 투여후 혈압강하효과가 없었던 것은 투여량이 500 μg 으로 효과적인 용량(6.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)¹⁷⁾에 미달하였기 때문인 것으로 생각되었다.

결 론

체외순환중 혈관확장제의 감압제로서의 효능을 평가하고 동맥, 정맥에 대한 작용을 관찰하기 위하여 체외순환하에서 여러 약물을 동량 일회 정주하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1) SNP는 약물이 동맥 및 정맥혈관 모두에 작용하였으며 체외순환중 효과적인 혈압강하를 위해 사용할 수 있는 약물이다.

2) NTG는 약물투여후 약간의 혈압강하를 보였으나 체외순환시 혈압강하를 위해 사용할 수 있는 약제로는 부적합하다고 생각되며, ISDN 또한 체외순환중 혈압강하에는 효과가 거의 없었다.

그러므로 체외순환중 동맥압상승의 치료에는 SNP가 효과적이며 ISDN과 NTG는 SNP에 비해 약물의 강도가 훨씬 떨어져 소량에서는 혈압강하 효과가 거의 없었다. 그리고 NTG와 ISDN은 체외순환중 소량으로도 정맥혈관을 효과적으로 이완시켜 전부하를 감소시킬 수 있는 약물임을 알 수 있었는데 ISDN은 NTG에 비해 그 효과는 적었으나 작용시간은 길었다.

참 고 문 헌

- 1) Brazier J, Hottenrott C, Buckberg G. *Noncoronary collateral myocardial blood flow. Ann Thorac Surg 1975; 19: 426-35.*
- 2) Olinger GN, Bonchek LI, Geiss DM. *Noncoronary collateral distribution in coronary artery disease. Ann Thorac Surg 1981; 32: 554.*
- 3) Bolling SF, Kanter KR. *Identification and control*

- of noncoronary collateral blood flow. Ann Thorac surg 1984; 38: 232-6.*
- 4) Warnecke H, Hetzer R, Iversen S. *Re-excitation of the cardioplegic heart. A possible hazard in clinical cardioplegic arrest. Thorac Cardiovasc Surgeon 1981; 29: 163-7.*
- 5) Rezakovic D, Rutishauser W, Pavicic L, Papadic M, Bloch A, Imhoff EW. *Different hemodynamic action of tri-nitroglycerin and isosorbide dinitrate in patient with acute myocardial infarction. Eu Heart J. 1983; 4: 718-23.*
- 6) Kaplan JA. *Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. Cardiac anesth 1993; 3rd ED.: 931-2.*
- 7) Hines R, Hannon C, Barash PG. *Sodium nitroprusside: Dose it cause platelet dysfunction in humans? Anesthesiology 1985; 63: 3A.*
- 8) Dasta JF, Jacobi J, Wu LS. *Loss of nitroglycerin to cardiopulmonary bypass apparatus. Crit Care Med 1983; 11: 50-2.*
- 9) McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH. *Vasodilating agent. AHFS Drug information. 1991; 24: 12: 1031-6.*
- 10) Parsons RS. *Intravenous isosorbide dinitrate during openheart surgery and its role in the treatment of right-sided congestive heart failure. Am J Cardiol 1988; 61: 70E-3E.*
- 11) Cintron GB, Glasser SP, Weston BA. *Effect of intravenous isosorbide dinitrate versus nitroglycerin on elevated pulmonary arterial wedge pressure during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 21-5.*
- 12) Levy JH, Hug CC. *Use of cardiopulmonary bypass in studies of the circulation. Br J Anesth 1988; 60: 35S-7S.*
- 13) Stiefel A, Volker A, Kreye W. *On the hemodynamic differences between sodium nitroprusside, nitroglycerin and isosorbide nitrates. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1984; 325: 270-4.*
- 14) Toyoda J, Hisayama T, Takayanagi I. *Nitro co-*

- mpounds (Isosorbide dinitrate, 5-isosorbide mononitrate and glyceryl trinitrate) on the femoral vein and femoral artery. Gen pharmac. 1986; Vol. 17: 89-91.*
- 15) Durkin MA, Thys D, Morris RB. *Control of perioperative hypertension during coronary artery surgery. A randomised double-blind study comparing isosorbide dinitrate and nitroglycerin. Am Heart J 1988; 9: 181-5.*
- 16) Muikku O, Hynynen M, Salmenpera M, Heinonen J. *Vasodilator properties of nitroglycerin and isosorbide dinitrate during cardiopulmonary bypass. Br J Anesth 1992; 68: 376-80.*
- 17) Davis ME, Jones CJH, Feneck RO. *The effects of intravenous nitroglycerin and isosorbide dinitrate on hemodynamics and myocardial metabolism. J Cardiothorac Anesth 1989; Vol.3: 712-9.*
- 18) Hynynen M, Palojok R, Salmenpera M. *Vasodilator properties of atrial natriuretic factor: A comparison with nitroglycerin, nitroprusside and phentolamine during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Anesth 1989; Vol.3 : 720-5.*
- 19) Abrams J, Albuquerque NM. *Hemodynamic effect of nitroglycerin and long-acting nitrate. Am Heart J 1985; July: 216-25.*
-