

## DIFETURUL (INHIBITOR AL NO-SINTETAZEI) ÎN STABILIZAREA ȘI MENȚINEREA HEMODINAMICII LA PACIENȚII CARDIOCHIRURGICALI

### DIFETUR (NO-SYNTETASE INHIBITOR) – IN STABILISATION AND SUPPORT ON HEMODYNAMIC AT CARDIOSURGICAL PATIENT

**Nelli GHICAVÎ**

*I.M.S.P. Institutul de Cardiologie, Departamentul Chirurgie a Inimii, Chișinău, Moldova*

#### Rezumat

Scopul studiului a fost aprecierea siguranței și eficienței Difeturului, administrat suplimentar pentru controlul hemodinamicii în comparație cu medicamente vasoactive tradiționale, cât și optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice.

Material și metode: În studiu au fost incluși 36 pacienți. Difeturul s-a administrat în timpul CEC-ului și primele ore postoperatoriu. Indicația a fost hipotensiunea arterială asociată cu scăderea PVC. Preparatul s-a administrat i/v bolus, urmată de infuzie. Au fost monitorizate semnele vitale, indicii hemodinamici, parametrii respirației, bilanțul hidric, oxigenarea sângelui.

Rezultate: La injectarea medicamentului s-a atestat o creștere a TA cu stabilizarea indicilor hemodinamici la sfârșitul primului minut de administrare. A fost constatată o scădere nesemnificativă a FCC, în cazuri unice – bradicardie.

Concluzii: Difeturul este efektiv, are o acțiune rapidă și ușor manevrabilă, o rată minimă de complicații și efecte adverse.

#### Summary

Objectives: The appreciation of efficacy and safety of Difetur administered supplementary for checking of hemodynamic compare to the traditional vasoactive. Moreover, the optimization of the correctness of the hemodynamic and metabolic.

Materials and methods: The research work included 36 patients. Difetur was administrating during the ECC and post-surgery. The indication was the arterial hypotension in association with diminishes CVP. The drug was administrate i/v bolus followed of infusion. During this time the vital signs, hemodynamic indices, respiration parameters, hydric balance, blood gas was monitore.

Results: After injection was establish a growing of arterial pressure with the stabilization of hemodynamic indices at the end of the first minute of administration. Insignificant diminution of FCC was established in unique bradycardia cases.

Conclusion: Difetur is an effective vasopressor drug with rapid action, easy to manageable and with a minim rate of complications and adverse effects.

#### Introducere

Circulația extracorporală în timpul intervenției chirurgicale pe cord deschis necesită un efort de coordonare impecabilă a echipei chirurgicale dacă urmează să fie obținut rezultatul optimal. Consecințele circulației extracorporale și asocierea hipotermiei sistemice, apoi încălzirea rapidă, este însoțită cel puțin parțial cu eliberarea de citokine, care la rândul lor cauzează vasodilatație sistemică ce duce la instalarea bruscă a hipotensiunii arteriale [1, 2]. Producerea în exces și eliberarea monoxidului de azot are o implicare nemijlocită în dezvoltarea acestei stări [3, 4]. Hipotensiunea arterială este o stare obișnuită și destul de caracteristică pentru bolnavii operați în condiții de circulație extracorporală (CEC). Motivele ei sunt atât insuficiența cardiacă, cât și vasodilatația pronunțată ca consecință a hipotermiei aplicate în timpul circulației extracorporale. Pe fondalul încălzirii rapide la sfârșitul circulației extracorporale se dezvoltă o vasoplegie semnificativă și îndelungată a vaselor ce duce la hipovolemie relativă, atunci când volumul patului vascular nu corespunde volumului sângelui circulant. Una din sarcinile de bază a terapiei intensive în perioada post-

operatorie, după intervențiile chirurgicale pe cord deschis, este stabilizarea nivelului tensiunii arteriale, menținerea perfuziei adecvate a țesuturilor, utilizând în acest scop diverse posibilități și preparate medicamentoase, inclusiv cele cu acțiune vasopresorie.

Combaterea hipotensiunii arteriale, în timpul și după CEC, implică deseori infuzii masive de lichid, urmată în perioada postoperatorie precoce de supraîncărcare cu volum. Infuzia de lichid este de obicei completată de administrarea diverselor substanțe vasoactive. Totuși, este prezentă hipotermia necesară pentru CEC, are loc acumularea anormală de metaboliți și de aceea medicamentele au deseori efecte negative și pot induce reacții adverse nedorite ca hipotensiune, aritmie, creșterea consumului de oxigen [5], fiind posibilele cauze ale ischemiei regionale. Aceste măsuri nu întotdeauna sunt destul de efective și, deși sporesc presiunea arterială sistemică, nu sunt în stare să restabilească pe deplin dereglările circulatorii și să corijeze tulburările metabolice. Mai mult ca atât, utilizarea lor este însoțită deseori de mai multe fenomene nedorite. Astfel, adrenomimeticele, fiind agenți vasoconstrictori de forță, la rândul lor, dereglează microcirculația, echilibrul acidobazic cu acidoză

metabolică, provoacă hipoxie, hiperglicemie, aritmii, sporesc consumul de oxigen de către țesuturi și organism, exercită acțiune excitantă asupra SNC.

În aceste condiții a apărut necesitatea utilizării unui remediu care trebuie efectiv să reducă cantitatea de lichid infuzat și să posede beneficii clinice importante.

Diethylphosphat S-ethylizoturoniu (Difetur) are acțiune rapidă asupra NO-sintetazei, inhibând producerea ei. La administrarea parenterală a preparatului s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și o limitare vădită a efectelor adverse.

În studiul nostru am folosit acest preparat și anume Difeturul, care are un diapazon terapeutic mare și își manifestă efectul hipertensiv la administrare i/m, i/v sau s/c. În comparație cu adrenomimeticele, Difeturul mărește tensiunea arterială în condițiile blocării  $\alpha$ 1-adrenoreceptorilor, nu acționează negativ asupra echilibrului acido-bazic, nu cauzează hipotensiune secundară, îmbunătățește indicii hemodinamici, posedă acțiune sedativă, scade temperatura corpului, reduce consumul de oxigen al organismului. La hipertensiunea provocată de preparat crește rezistența vasculară periferică, volumul bătaie, volumul central de sânge circulant, complianța ventriculului stâng, micșorează frecvența contracțiilor cardiace.

### Scopul lucrării

Aprecierea siguranței și eficienței Difeturului, administrat suplimentar pentru controlul hemodinamicii în comparație cu medicamente vasoactive tradiționale (dopamina, norepinefrina, fenilefrina), cât și optimizarea corecției dereglărilor hemodinamice și metabolice prin contracararea hipotensiunilor arteriale severe intra și postoperatorii la bolnavii adulți, operați pe cord deschis în condiții de CEC și hipotermie.

### Material și metode

În studiu au fost incluși 36 pacienți (14 bărbați și 22 femei) cu vârsta cuprinsă între 20-64 ani, cu o medie de 44,1 ani) cu vicii cardiace dobândite, cărora li s-a efectuat intervenții chirurgicale pe cord deschis: protezări și/sau plastii valvulare, by-pass aortocoronarian.

#### Criteriile de selectare a pacienților pentru studiul au fost:

##### Criteriile de includere

1. Pacienți în vârstă de 20-70 ani.
2. Necesitatea efectuării intervenției chirurgicale
  - a) protezare monovalvulară sau plastia ei
  - b) protezare bivalvulară sau plastia lor
  - c) by-pass aortocoronarian
3. Frația de ejeție a ventriculului stâng >45%
4. Lipsa patologiilor cardiace concomitente.

##### Criterii de excludere

1. Endocardită infecțioasă.
2. Operații în antecedente pe cord deschis sau plămâni
3. Accidente cerebrovasculare sau alte episoade neurologice
4. Insuficiență renală
5. Insuficiență respiratorie
6. Patologii vasculare periferice severe
7. Insuficiență hepatică
8. Antecedente a bolilor de sistem, colagenoze
9. Patologii oncologice
10. Bolnavii alergici

### 11. Gravidele sau mamele care alăptează

A fost utilizată hipotermia moderată cu temperatura în esofag de 27-28°C. Aparatul de circulație extracorporală a urmat o rată de 2.5-2.6 l/min/m<sup>2</sup> la normotermie și 2.2-2.3 l/min/m<sup>2</sup> la hipotermie. Hemodiluția acceptabilă a fost permisă pentru Ht 24-25%. Presiunea arterială medie pe parcursul CEC-ului a fost menținută la 60-80 mmHg.

La toți pacienții transcutanat s-a cateterizat artera radială și s-a efectuat monitoringul PA, FCC cu ajutorul monitorului „Siemens Sirecust 1260”. Printr-un cateter introdus prin vena jugulară internă sau vena subclaviculară s-a monitorizat presiunea venoasă centrală. S-a efectuat cateterizarea arterei pulmonare cu cateterul Swan-Ganz pentru monitorizarea permanentă a presiunii în artera pulmonară, PVC, aprecierea periodică a presiunea de inclavare în artera pulmonară și rezistența vasculară sistemică și pulmonară.

Difeturul (flacoane cu sol. 10% – 1 ml-100 mg/ml) s-a administrat în timpul CEC-ului și în primele ore postoperatorii. Indicația a fost hipotensiunea arterială (TA sistolică < 100 mmHg) asociată cu scăderea PVC. Preparatul s-a administrat i/v bolus în doza de 0,5-0,6 mg/kg urmată de infuzie cu viteze de la 30 până la 80 mcg/kg/min, în dependență de statusul hemodinamic. Rezultatele s-au înregistrat după stabilizarea efectului clinic al preparatului și au fost comparate cu datele inițiale. Pentru determinarea mai precisă a eficacității preparatului, în timpul administrării Difeturului dozele medicamentelor inotrope (dopaminei, epinefrinei) și de asemenea viteza infuziei de bază (soluții fiziologice, Ringer, soluții poliionice etc.), regimul ventilației artificiale etc. au fost sau nu schimbate, în dependență de necesitatea la moment.

Rezultatele s-au înregistrat după stabilizarea efectului clinic al preparatului și au fost comparate cu datele primare.

### Rezultate

Loturile de pacienți au fost asemănătoare, cu excepția că pacienții cărora s-a administrat doza de Difetur 50 mcg/kg/min prezentau istoric de hipertensiune preoperatorie mai frecventă decât pacienții din celelalte două grupuri.

#### Tipul operațiilor efectuate:

- 33 pacienți – operații pe valve
- 3 pacienți – by-pass aortocoronarian

#### Redistribuirea pacienților în grupe:

- a) după tipul intervenției chirurgicale:

Tabelul 1

Redistribuirea pacienților după tipul intervenției chirurgicale

Tipul operației	Numărul pacienților	Exprimarea procentuală
PVM și A/Plastia VTr	25	69.4%
pentru PVAo	2	5.5%
PLVM și A/Plastia VTr	1	2.7%
PVM și PVAo	3	8.3%
PVM și PLVAo	1	2.7%
PVTr	1	2.7%
by-pass coronarian pe 3 artere	3	8.3%

b) după tipul tratamentului medicamentos:

Tabelul 2

Redistribuirea pacienților după tipul tratamentului medicamentos

Lotul	Tipul tratamentului	Nr. de pacienți
1	placebo	12
2	Sol. Difetur 10 mcg/kg/min	12
3	Sol. Difetur 50 mcg/kg/min	12
TOTAL		36

Majoritatea pacienților au fost în a cincia decadă a vieții și aveau FE >50%. Aproape 1/3 de pacienți au fost în CF IV NYHA, jumătate din ei aveau fibrilație atrială și 75% au avut concomitent platie de valvă tricuspida din cauza regurgitării severe.

Administrarea Difeturului a fost asociată cu creșterea valorilor tensiunii arteriale sistemice medii (Fig. 1).

În prima oră de la începutul administrării medicamentului, presiunea arterială a crescut cu aproximativ 16% comparativ cu ultima măsurare înainte de incizia pielii; creșterea ei a continuat circa 2 ore după terminarea administrării medicamentului, atingerea importanței statistice pentru doza de 50 mg măsurată între 1-8 oră. Deoarece tensiunea arterială creștea, în general, nu depășea 110 mmHg în mediu la această doză – rata de administrare a dopaminei a fost micșorată cu aproximativ 50 % în timpul infuziei Difeturului comparativ cu grupul placebo (p=0.02; tab.3).

Rezistența vasculară sistemică a fost în creștere în ambele grupuri de tratament cu Difetur (Fig. 2).

În același timp indexul cardiac a fost în descreștere în ambele grupuri cărora li s-a infuzat Difetur. Nu au fost determinate modificări semnificative a ritmul cardiac (Fig. 3).

Pentru mai multe comparații diferențele hemodinamice la administrarea dozei de 10 mg sau 50 mg nu au avut semnificări statistice.

Tabelul 3

Infuzia concomitentă a Dopaminei (mg/kg)

Perioada	Placebo (n=12)	Difetur 10 mg (n=12)	Difetur 50 mg (n=12)	p
În timpul infuziei Difeturului	1.610±1.101	1.409±603	773±650	0.02
După infuzia Difeturului	1.671±1.486	3.044±2.290	1.654±2.160	0.29

Tabelul 4

Bilanțul hidric, perioada de intubare și timpul aflării în terapia intensivă

Perioada	Placebo (n=12)	Difetur 10 mg (n=12)	Difetur 50 mg (n=12)	p
Bilanțul hidric, ml	1.670±3.020	2.015±2.910	2.100±2.950	0.24
Perioada de intubare, ore	21±2	24±4	22±5	0.31
timpul aflării în terapia intensivă, ore	66±52	50±11	56±19	0.22

Nu au fost nici diferențe semnificative în grupurile ce au administrat Difetur pentru frecvența contracțiilor cardiace, presiunea în artera pulmonară, presiunea venoasă centrală. Cantitatea de lichide infuzate, timpul de respirație artificială și timpul petrecut în terapia intensivă nu diferă între grupele de tratament (Tab. 4).

Testele de laborator, inclusiv analiza sângelui, coagulograma, analiza biochimică a sângelui, analiza de urină și gazele sangvine nu au relevat diferențe semnificative în ambele grupuri ce au administrat Difetur. Timpul de înjumătățire pentru Difetur 10 mg era 4.1±0.8 h și pentru Difetur 50 mg – 4.45±0.92 h. În timpul spitalizării 3 pacienți au decedat (doi în grupul placebo din cauza insuficienței cardiace și unul din grupul cu Difetur 50mg din cauza hemoragiei necontrolabile).

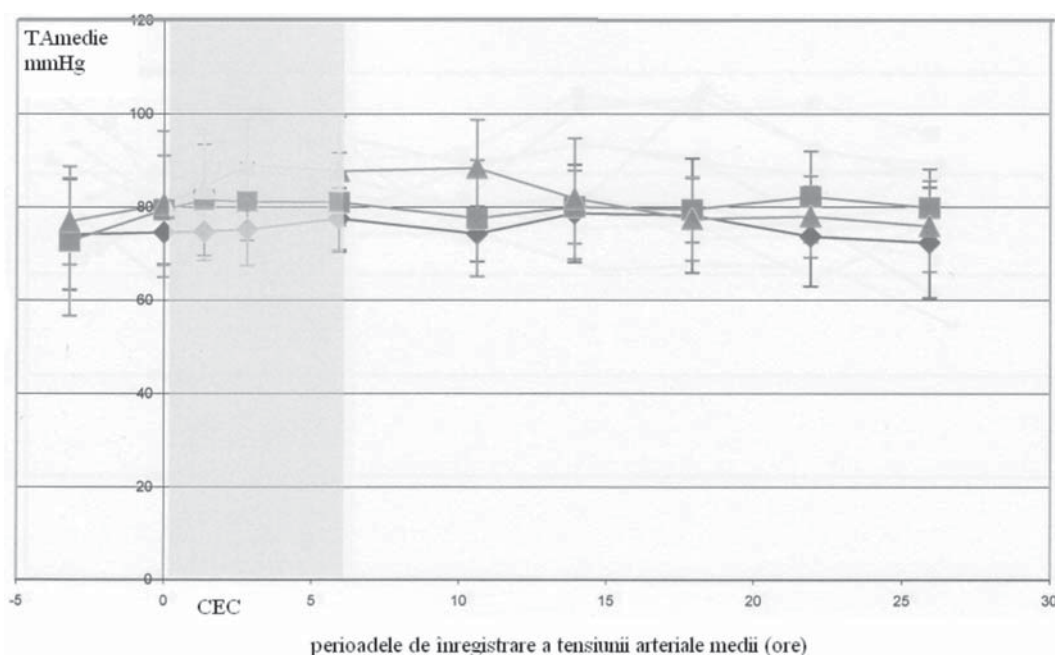


Figura 1. Evaluarea TA sistemice medii în cele 3 grupuri de tratament

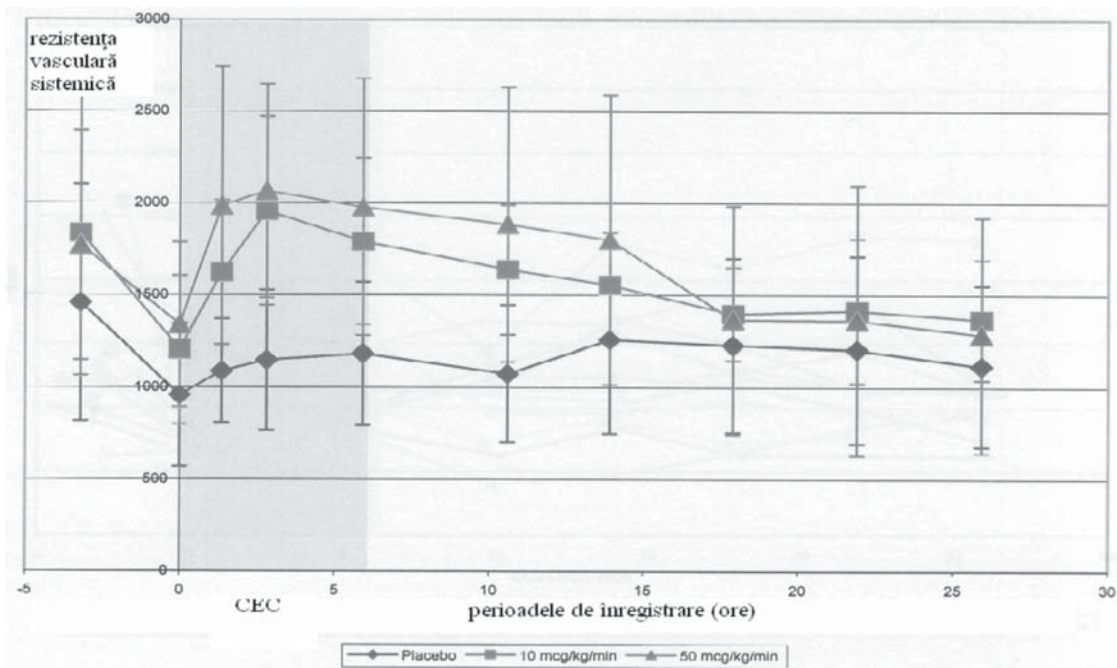


Figura 2. Evaluarea rezistenței vasculare sistemică în cele 3 grupuri de tratament

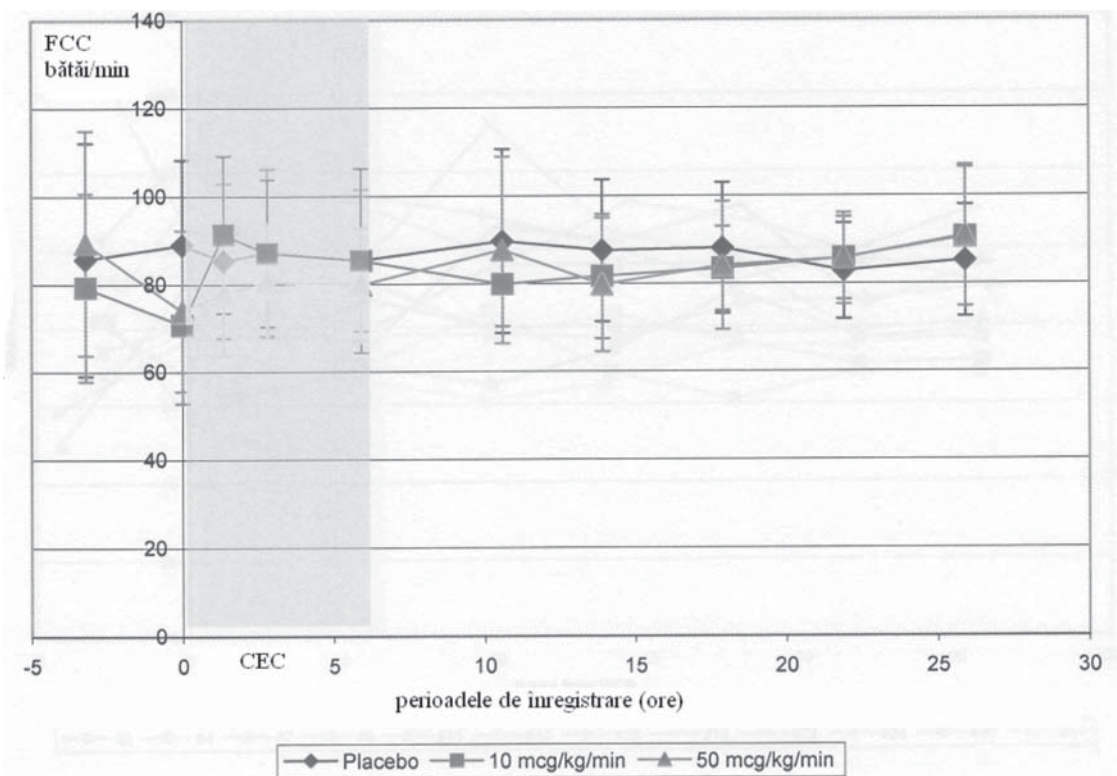


Figura 3. Evaluarea frecvenței contracțiilor cardiace în cele 3 grupuri de tratament

Reacții adverse semnificative în grupurile cu administrarea Difeturului nu au fost semnalate.

### Discuții

Informațiile care le avem la ora actuală sunt că Difeturul, derivat izotioureic (diethylphosphat S-ethylizoturoniu) și membru a familiei amidinelor, poate ridica și stabiliza tensiunea arterială și previne hipotensiunea, care este o urmare obișnuită a circulației extracorporale și reîncălzirii sistemice. Eficacitatea

lui în inhibarea monoxidului de azot este binevenită, mai ales că, e bine cunoscut că NO e mediatorul vasodilației care apare ca o urmare a circulației extracorporale și reîncălzirii sistemice, probabil stimulată în parte de eliberarea citokinelor [1, 2]. Producerea NO este direct proporțională cu dependența de temperatură a reglării rezistenței vasculare sistemice în timpul circulației extracorporale [5]. În plus datele clinice recente sugerează că creșterea sintezei NO în timpul circulației extracorporale este responsabilă în parte pentru disfuncțiile

cardiace precoce post-CEC [3, 4]. Inhibarea experimentală a sintezei NO post CEC îmbunătățește contractilitatea ventriculului stâng [6]. Efectul sintezei NO asupra contractilității este dependent de concentrație și e bifazic: concentrația relativ joasă a NO o sporește, în timp ce concentrația ridicată o reduce [7]. Într-adevăr, NO inhibă răspunsul inotrop pozitiv la stimularea  $\beta$ -adrenergică la pacienții cu disfuncții a ventriculului stâng [8, 9], consecvent cu rezistența relativă la preparatele  $\beta$ -adrenergici observată în timpul încălzirii post CEC [10]. Acesta e urmată de creșterea infuziei lichidelor pentru menținerea presiunii arteriale și perfuziei. Importanța NO timpuriu post-CEC este ulterior propus experimental prin creșterea fluxului coronarian în cordul ischemic izolat după inhibarea NOS [11]. Astfel, deși unii cercetători au suferit eșec în demonstrarea legăturii dintre creșterea producerii NO și CEC sau cu vasodilatația post-CEC [12, 13] majoritatea datelor demonstrează rolul important a NO în patofiziologia hipotensiunii post-CEC. Difeturul este înregistrat și aprobat pentru utilizarea în Republica Moldova sub denumirea comercială de Raviten. Acest remediu a fost inițial descoperit ca substanță radioprotectoare [14, 15]. Totuși amidinele, precum Difeturul, au fost demonstrate ca fiind posesoare a efectului presor la animale și oameni [16-20]. A fost demonstrat faptul că efectul antihipotensiv al derivației izotiureice este bazat pe proprietatea de a inhiba NOS [21-24]. Aceste studii au demonstrat clar că prin inhibarea NOS și producerea NO în cardiomiocite și reducerea în plasmă a concentrației NO la dozele clinice acceptabile, avem o acțiune rapidă, cu normalizarea tensiunii arteriale în 1-2 min. după injectarea în bolus. Deși modest, difeturul s-a dovedit a fi

efectiv, cu o acțiune rapidă și ușor manevrabilă, nu are efecte negative asupra funcției contractile a miocardului ritmului cardiac și perfuziei tisulare. Este ușor de dozat și nu provoacă hipertensiune arterială "overshot".

Important față de alți vasopresori este faptul că Difeturul nu influențează semnificativ ritmul cardiac. Această constatare este în concordanță cu observările anterioare asupra efectelor diferitor NOS inhibitori în tratamentul șocului cardiogen nonchirurgical [25].

Cât despre doza Difeturului folosită în acest studiu pentru menținerea valorilor normale a tensiunii arteriale s-a observat că la pacienții cărora li s-a administrat Difetur în perfuzie câte 50 mcg/kg/min, a fost necesară o micșorare semnificativă a suportului de Dopamină pentru menținerea tensiunii arteriale. Totuși a fost observată o scădere temporară nesemnificativă a indicelui cardiac cazuri unice de bradicardie. Efecte adverse clinic semnificative nu au fost determinate.

### Concluzii

Acest studiu a demonstrat că Difeturul este efectiv în stabilizarea și menținerea tensiunii arteriale optime la pacienții care au suportat o intervenție chirurgicală în condiții de circulație extracorporală, are o acțiune rapidă și ușor manevrată, o rată minimă de complicații și efecte adverse. Aplicarea Difeturului e justificată la bolnavii operați pe cord deschis pentru obținerea și menținerea nivelului optimal al TA, stabilizarea tonusului vascular, optimizarea terapiei de infuzie. El nu are efecte negative asupra ritmului cardiac și perfuziei tisulare.

### Bibliografie

- BORGENDORFF, P., FEKKES, D., TANGELDER, G. J. Hypotension caused by extracorporeal circulation: serotonin from pump-activated platelets triggers nitric oxide release. *Circulation* 2002;106: p. 2588-2593.
- SPEZIALE, G., RUVOLO, G., MARINO, B. A role for nitric oxide in the vasoplegic syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37: p. 301-303
- MAYERS, I., HURST, T., PUTTAGUNTA, L., RADOMSKI, A., MYCYK, T., SAWICKI, G., JOHNSON, D., RADOMSKI, M. W. Cardiac surgery increases the activity of matrix metalloproteinases and nitric oxide synthase in human hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: p. 746-752.
- MEHLHORN, U., BLOCH, W., KRAHWINKEL, A., LAROSE, K., GEISSLER, H. J., HEKMAT, K., ADDICKS, K., DE VIVIE, E. R. Activation of myocardial constitutive nitric oxide synthase during coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17: p. 305-311.
- OHATA, T., SAWA, Y., KAGISAKI, K., SUZUKI, K., MATSUDA, H. Role of nitric oxide in a temperature dependent regulation of systemic vascular resistance in cardiopulmonary by-pass. *Eur J. cardiothorac surg.* 2000; 18: p. 342-347.
- CHATURVEDI, R. R., HJORDAL, V. E., STENBOG, E. V., RAVN, H. B., WHITE, P., CHRISTENSEN, T. D. et al. Inhibition of nitric oxide synthesis improves left ventricular contractility in neonatal pigs late after cardiopulmonary by-pass. *Heart* 1999; 82: p. 740-744.
- MOHAN, P., BRUTSAERT, D. L., PAULUS, W. J., SYS, S. U. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. *Circulation* 1996; 93: p. 1223-1229.
- DREXLER, H., KASTNER, S., STROBEL, A., STRUDER, R., BRODDE, O. E., HASENFUSS, G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: p. 955-963.
- HARE, J. M., GIVERTZ, M. M., CREGER, M. A., COLUCCI, W. S. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of  $\beta$ -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 97: p. 161-166.
- WEINER, N. Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines; in Gilman A. G., Goodman L. S., Rall T. W., Murad F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Maomillan, 1990, p. 145-180.
- PARRINO, P. E., LAUBACH, V. E., GAUGHEN, J. R. et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase after myocardial ischemia increases coronary flow. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: p. 733-739.
- BRETT, S. J., QUINLAN, G. J., MITCHELL, J. et al. Production of nitric oxide during surgery involving cardiopulmonary by-pass. *Crit Care Med* 1998; 26: p. 272-278.
- MYLES, P. S., LEONG, C. K., CURREY, J. Endogenous nitric oxide and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary by-pass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1997;11: p. 571-574.
- IL'UCHENOK, T. I. Radioprotective properties of some phosphorus-containing derivatives of isothionium. *Farmacol. Toxicol.* 1976;39: p. 191-198.
- ZAV'ALOV, I., IAKOVLEVA, N. D. Toxicity of single and multiple administrations of some phosphorus-containing isothionium derivatives possessing radioprotective properties. *Farmacol. Toxicol.* 1980;43: p. 212-215.
- FASTIER, F. N. Circulatory properties of amidine derivatives: pressor analogues of methylisothiourea. *Br J Pharmacol* 1948;3: p. 198-206.
- FASTIER, F. N. Structure activity relationships of amidine derivatives. *Pharmacol Rev* 1962; 14: p. 37-90.
- McGEORGE, M., SHERIF, M., SMIRK, F. H. Observations on the properties of S-methylisothio-urea sulfate, with particular reference to the circulatory effects. *J Physiol* 1942;100: p. 474-483.
- SMIRK, F. H. Preliminary note on the properties of S-methylisothio-urea sulfate. *Br Med J* 1941;11: p. 510-511.

20. SMIRK, F. H., MCGEORGE, M. S-methylisothio- urea sulfate for maintaining blood pressure in spinal anesthesia. *Lancet* 1942; 11: p. 301–303.
  21. FURFINE, E. S., HARMON, M. F., PAITH, J. E., KNOWLES, R. G., SALTER, M., KIFF, R. J., DUFFY, C., HAZELWOOD, R., OPLINGER, J. A., GARVEY, E. P. Potent and selective inhibition of human nitric oxide synthases. *J Biol Chem* 1994;269: p. 26677–26683.
  22. SOUTHAN, G. J., SZABÓ, C., THIEMERMANN, C. Isothioureas: potent inhibitors of nitric oxide synthases with variable isoform selectivity. *Br J Pharmacol* 1995;114: p. 510–516.
  23. SOUTHAN, G. J., SZABÓ, C., CONNOR, M. P., SALZMAN, A. L., THIEMERMANN, C. Amidines are potent inhibitors of nitric oxide synthases: preferential inhibition of the inducible isoform. *Eur J Pharmacol* 1995;291: p. 311–318.
  24. VROMEN, A., SZABÓ, C., SOUTHAN, G. J., SALZMAN, A. L. Effects of S-isopropyl isothiurea, a potent inhibitor of nitric oxide synthase, in severe hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1996; 81: p. 707–715.
  25. COTTER, G., KALUSKI, E., BLATT, A., MILOVANOV, O., MOSHKOVITZ, Y., ZAIDENSTEIN, R., SALAH, A., ALON, D., MICHOVITZ, Y., METZGER, M., VERED, Z., GOLIK, A. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 2000; 101: p. 1358– 1361.
-