

Koroner Arter Greftleme Planlanan Olgularda Skopolamin + Midazolam İle Klonidin + Midazolam Premedikasyonlarının Hemodinamik Parametreler ve Sedasyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Hasan Koçoğlu* , Tuncer Koçak* , Çiğdem Yakut*

Özet: Bu çalışmada premedikasyonda skopolamin+midazolam (skopolaminin antikolinergik, midazolamin sedatif etkisinden faydalanmak amacıyla) ile klonidin+midazolam (klonidin α_2 agonist etkisinden faydalanmak için) kombinasyonları kullanılarak bunların kan basıncı (KB), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı (SS), SpO₂ ve sedasyon skoru üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı. Koroner arter by-pas greftleme operasyonu uygulanacak otuz olgu rasgele on beşer kişilik iki gruba ayrıldı. Olgulara, operasyon odasına alınmadan 45 dakika önce premedikasyon yapıldı. Birinci gruba skopolamin (0.01 mg/kg. i.m.) + midazolam (0.07 mg/kg i.m.) , ikinci gruba klonidin (2 µgr/kg İM) + midazolam (0.07 mg/kg İM) uygulandı. Premedikasyon öncesi ve sonrası KB, KAH, SpO₂, SS, sedasyon skorları ve ameliyat bitiminde orofarengial sekresyon miktarı ölçüldü. Postoperatif birinci günde olgulara ameliyathaneye getirilişleri ile indüksiyon anını hatırlayıp hatırlayamadıkları sorulmak suretiyle amnezi testi yapıldı. Grup I'de premedikasyondan sonra premedikasyon öncesine göre diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.05). Grup II'de premedikasyon sonrası öncesine göre sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı düşüş gözlemlendi (p<0.05). Sedasyon skorlarında (Cook sedasyon skoru) premedikasyondan sonra öncesine göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (p<0.05). İkinci grupta birinci gruba göre daha fazla sekresyon mevcuttu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0.05). Olguların tümünde anterograd amnezi oluştu. Sonuç olarak koroner arter by-pas greftleme operasyonu uygulanacak olgularda skopolamin + midazolam ve özellikle de klonidin + midazolam kombinasyonlarının premedikasyonda alternatif bir model olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler : Premedikasyon, klonidin, skopolamin, midazolam

Bir cerrahi girişimde anestezi yönteminin seçimi ve premedikasyonda hangi ilaçların kullanılacağına karar vermek çok önemlidir ve bu karar verilirken dikkate alınması gereken bir çok etken vardır. Seçilen anestezi yöntemi ve uygulanan premedikasyon hem olgunun durumuna en uygunu olmalı, hem de cerrahi işlemin en iyi şekilde yapılabilmesine olanak sağlamalıdır.

Preoperatif dönemde, olguların bir anestezi hekimi tarafından görülüp değerlendirilmesi, anestezi kaynaklı perioperatif morbidite ve mortalite insidansını büyük ölçüde azaltmaktadır (1).

Ameliyat olacak olgularda preoperatif dönemde anksiyete mevcuttur. Anksiyetenin fazlalığına bağlı olarak hipertansiyon görülebilir ve bu morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur.

Premedikasyonda asıl amaç anksiyeteyi azaltmaktır. Koroner arter hastalığı olan olgularda hiperdinamik kardiyovasküler cevap sıklıkla preoperatif ve perioperatif hipertansiyona neden olmaktadır.

Çalışmamızda, premedikasyon uygulanan olguların, kan basıncı (KB), kalp atım hızı (KAH), solunum sayısı (SS), SpO₂, amnezi, sedasyon, aritmi, orofarengial sekresyon miktarlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul izni alınarak, koroner arter by-pas greftleme operasyonu yapılacak olan, yaşları 30-55 arasında , 28 erkek, 2 kadın toplam otuz olgu çalışmaya alındı. Olgular grup I'de 14 erkek 1 kadın, grup II'de 14 erkek 1 kadın olmak üzere 15'er kişilik iki gruba ayrıldı

Ağır sistemik hastalığı (ciddi diyabetes mellitus, tirotoksikoz vb), ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve günlük aktivitesini ileri derecede bozacak hastalığı olanlar (konjestif kalp yetmezliği gibi) ile ventrikül fonksiyonu bozuk

*Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji Kliniği Van

Yazışma adresi: Dr. Hasan KOÇOĞLU
Asker Hastanesi Anesteziyoloji Kliniği VAN

Tablo I. Cook sedasyon skorlama sistemi.

Durum	Skor	Durum	Skor
Gözler		Öksürük	
Spontan açık	4	Spontan , güçlü	4
Sözlü uyararla açılıyor	3	Spontan , güçsüz	3
Ağrılı uyararla açılıyor	2	Yalnızca aspirasyon sırasında	2
Açılmıyor	1	Yok	1
Bakım işlemlerine yanıt		Solunum	
Sözlü emirlere uyuyor	4	Ekstübe	5
Amaca yönelik hareket	3	Spontan , entübe	4
Amaçsız hareket	2	SIMV ile tetiklenmiş inhalasyon	3
Hareket yok	1	Solunum aygıtına karşı solunum	2
		Solunum çabası yok	1
		Spontan iletişim için yükleme	2
Sedasyon düzeyleri		Skor	
Uyanık		17-19	
Uykuda		15-17	
Hafif sedasyon		12-14	
Orta düzeyde sedasyon		8-11	
Derin sedasyon		5-7	
Anestezi altında		4	

(disfonksiyon, hipokinezi, akinezi), myokard enfarktüsü geçirmekte veya kardiyomyopatisi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Preoperatif vizit ve premedikasyon her ne kadar perioperatif bulguları etkilemekte ise de, esas olarak premedikasyon öncesi ve sonrasındaki değerlerin karşılaştırılması en önemli husustur. Çünkü perioperatif dönemde yapılan diğer medikasyon ve manipülasyonlar, özellikle kardiyak cerrahide hemodinamiyi etkilemektedir. Dolayısıyla bu çalışmada kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, sedasyon skorlaması, periferik oksijen saturasyonu bulguları hesaplanırken asıl olarak premedikasyon öncesi değerler ile premedikasyon sonrası (indüksiyon öncesi) değerler karşılaştırıldı.

Olgular operasyondan bir gün önce görülerek yapılacak ölçüm ve medikasyon hakkında bilgi verilip onayları alındı. Premedikasyon amacıyla :

Grup I'e : 0.01 mg/kg skopolamin İM, sağ gluteal bölgeden, 0.07 mg/kg midazolam İM sol gluteal bölgeden,

Grup II'ye : 2 mikrogram/kg klonidin İM sağ gluteal bölgeden, 0.07 mg/kg midazolam İM sol gluteal bölgeden yapıldı.

Olgulara premedikasyon uygulanmadan önce ve uygulandıktan 30 dakika sonra kan basıncı,

kalp atım hızı, solunum sayısı , periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) Protocol 4000 cihazı ile ölçüldü. Sedasyon skoru Cook sedasyon skorlaması yöntemiyle tespit edildi (Tablo I).

Premedikasyondan 45 dakika sonra olgular ameliyathaneye alındı.

Ölçümler yapıldıktan sonra sağ radial ve brakial venlere 16 ve 18 G kanüller yerleştirildi ve Ringer Laktat perfüzyonuna başlandı. İndüksiyon 25-30 µg/kg fentanil + 0.2 mg/kg diazepam + 0.05 mg/kg pankuronyum bromür ile yapıldı. Anestezi idamesi 0.05 mg/kg/saat pankuronyum bromür ve olgunun anestezi derinliğine göre değişen dozlarda bolus fentanil ile sağlandı.

İndüksiyon tamamlandıktan beş dakika sonra kan basıncı, kalp atım hızı, arteriyel oksijen saturasyonu ölçümleri ve EKG'de ritm takibi yapıldı.

Perioperatif ölçümler, kardiyopulmoner by-pas öncesi ve sonrasında tekrar edildi.

Operasyon bitiminde trakeal ve orofarengeal aspirasyon yapılarak, sekresyon miktarı değerlendirildi.

Postoperatif birinci günde olgular görülerek ölçümler (kan basıncı, solunum sayısı, arteriyel oksijen saturasyonu) tekrar edildi. Olgulara

amnezi testi için, ameliyathaneye getirilişini ve indüksiyonun hemen öncesini hatırlayıp hatırlamadıkları soruldu ve cevapları kaydedildi.

Kan basıncı, kalp atım hızı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu ve sedasyon skorlaması Mann Whitney U Testi ile, aritmi takibi, orofarengeal sekresyon ve amnezi değerlendirmeleri Ki Kare Testi ile yapıldı. $P < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Grup I'de premedikasyon öncesi ve sonrası değerler arasında sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), diastolik kan basıncında premedikasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$), (Tablo II). Grup II'de premedikasyon sonrası, öncesine göre sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel açıdan anlamlı düşme gözlenmiştir ($p < 0.05$), (Tablo II).

Her iki grubun premedikasyon öncesi ve sonrası kalp atım hızı, solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$), (Tablo II-III).

Sedasyon skorlarında premedikasyondan sonra öncesine göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0.05$) (Tablo IV).

Her iki grupta da premedikasyon sonrası aritmi saptanmadı.

Sekresyon miktarları karşılaştırıldığında ikinci grupta birinci gruba göre daha fazla sekresyon mevcuttu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo V).

Postoperatif birinci günde yapılan amnezi testinde olguların tümünde anterograt amnezi oluştuğu saptandı.

Tartışma

Preoperatif dönemde, olgularda birçok nedenle anksiyete gelişebilir. Olguların sağlığı ve ameliyat konusundaki endişeleri, sonucun belirsizliği, evinden ve yakınlarından uzaklaşması, günlük işlerinin kesintiye uğraması, ameliyat sonrası dönemde beklenen rahatsızlık ve ağrı korkusu ve bunlara ek olarak özellikle sosyo-kültürel düzeyi yüksek kişilerde ameliyat sırasında ağrı duyma, uyanma ya da henüz tam uyumadan ameliyata başlanması korkusu, uyurken söylemek istemediği şeyleri söyleyebileceği endişesi ve "masada kalma" korkusu bu nedenler arasında sayılabilir. Bütün bunlar psikolojik ve fizyolojik reaksiyonlarla kendini belli eder. Bu reaksiyonlar preoperatif vizitte olguya yapılacak işlemin açıklanması ile önemli ölçüde giderilebilir (1). Premedikasyon, stresin sebep olduğu, anestezinin de katkıda bulunabileceği, psikolojik ve fizyolojik sekel riskini azaltabilir ve hem anesteziste hem de cerraha rahat çalışma olanağı sağlayabilir. Koroner arter by-pas greftleme ameliyatı olacak olgularda ölüm korkusu diğer non-kardiyak hastalıktan opere olacak olgulara göre daha fazla olduğundan preoperatif anksiyete daha sık görülür (1,2).

Koroner arter hastalığı olan olgularda hiperdinamik kardiyovasküler cevap sıklıkla preoperatif ve perioperatif hipertansiyona neden olmaktadır. Bu hiperdinamik reaksiyonları kontrol altına almak için yapılan çalışmalarda indüksiyonda çok yüksek dozda opioid analjezikler kullanılmasına rağmen çok iyi

Tablo II. SAB, DAB, KAH değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
SAB			
Premedikasyon öncesi	142.6± 14.3	131.6± 14.7*	0.040
Premedikasyon sonrası	137.8± 12.9	120.4± 13.1*	0.025
DAB			
Premedikasyon öncesi	88.3± 10.2*	85.6± 11.3*	0.035
Premedikasyon sonrası	75.4± 8.3*	67.2± 8.6*	0.020
KAH			
Premedikasyon öncesi	76.4± 11.2	70.6± 12.5	0.089
Premedikasyon sonrası	78.5± 13.5	69.3± 9.4	0.060

* $p < 0.05$ SAB: Sistolik Arteriyal Basınç, DAB: Diyastolik Arteriyal Basınç, KAH: Kalp Atım Hızı.

Tablo III. Solunum sayısı ve SpO₂ değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Solunum Sayısı			
Premedikasyon öncesi	18± 2.4	18.9± 2.5	0.090
Premedikasyon sonrası	18.4± 2.6	18.7± 2.7	0.085
SpO₂ (%)			
Premedikasyon öncesi	97.8± 1.1	97.8± 1	0.069
Premedikasyon sonrası	97.86± 0.9	97.4± 0.8	0.70

Tablo IV. Sedasyon skorları

	Grup I	Grup II	P değeri
Sedasyon skoru			
Premedikasyon öncesi	18± 0.3*	18± 0.4*	0.030
Premedikasyon sonrası	13.2± 0.8*	15.2± 0.4*	0.028

*p<0.05

Tablo V. Sekresyon Miktarı

	Grup I (n)	Grup II (n)
Sekresyon Miktarı		
5 ml'den az	15	7
5-10 ml	0	7
10 ml'den fazla	0	1

sonuçlar alınamamıştır (3). İntraoperatif kan basıncını kontrol için periferik vazodilatör ajanlar kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da arteriyel kan basıncı normal sınırlarda tutulabilmiş, fakat sempatik deşarjda düşme sağlanamamıştır, sonuçta taşikardi ve kalp kontraksiyonlarında artma görülmüştür, bu da miyokarda oksijen sunumu ile ihtiyaç arasındaki dengeyi bozmuştur (4,5).

Pouttu ve ark. (6) perioperatif hipertansiyonu kontrol altına almak için yaptıkları bir çalışmada preoperatif oral klonidin vermişler ve perioperatif dönemde sistemik arteriyel kan basıncında önemli bir değişiklik saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda klonidin verilen grupta, premedikasyon sonrası hem sistolik hem de diastolik kan basıncında premedikasyon öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (p<0.05). Perioperatif dönemde ise arteriyel kan basıncında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Kalp hızında da premedikasyon sonrasında öncesine göre anlamlı bir fark

gözlenmemiştir. Sempatik cevabın baskılanmasında sedasyonun etkili olduğu düşünülebilir, fakat birinci grupta daha etkili bir sedasyon sağlanmış olmasına rağmen bu grupta premedikasyon öncesindeki sistolik kan basınçlarıyla ile sonrasındaki sistolik basınçları arasında istatistiksel anlam taşıyan farklılık bulunamamıştır. Bu sebeple ikinci gruptaki arteriyel kan basıncı üzerine olan bu etkinin sempatoadrenal deşarjın blokajına bağlı olduğu düşünülebilir.

Yapılan bir çalışmada 0.2 mg. oral klonidin ile uygulanan premedikasyonun koroner arter by-pas ameliyatı olacak olgularda preby-pas miyokardiyal iskemiye önlediği (7), başka bir çalışmada 4 mikrogram/kg oral klonidin etkisiz kaldığı (8) gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda indüksiyon öncesinde ve perioperatif dönemde elektrokardiyografik monitorizasyon ile ST segment takibi yapılmış ve iskemiye ait bir bulgu gözlenmemiştir.

Midazolam ile yapılan çalışmalarda etkili bir sedasyon sağlandığı bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da her iki grupta premedikasyon sonrasında etkili bir sedasyon sağlanmıştır.

Hennessy ve ark. (10) 1991 yılında midazolamın amnestik etkisini diğer benzodiazepinlerle karşılaştırmışlar, midazolamın antegrat amnezi sağladığını ve bu etkisinin diazepamın amnestik etkisinden 2-4 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Midazolam veya diazepam ile antegrat amnezi oluşmasına rağmen retrograt amnezi oluştuğunu gösteren kontrollü bir çalışma yoktur (11).

Paalzow'un (7) yaptığı bir çalışmada plasebo verilen olguların yüzde 42'si indüksiyon anını hatırlarken, midazolam (0.1 mg/kg i.m.) verilen olguların sadece % 2.8'i indüksiyon anını hatırlayabilmiştir.

Bizim çalışmamızda, her iki grupta da %100 etkili antegrat amnezi oluşmuştur. Birinci grupta skopolaminin amnezi oluşmasında katkısı olduğu düşünülse de, her iki grupta da bu etkinin görülmesi, bunun büyük ölçüde midazolamın etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Benzodiazepinlerin solunum depresyonu yaptığı bildirilen bir çalışmada; endoskopi yapılacak 100 olguya intravenöz midazolam verilmiş ve başlangıçta %95 olan periferik oksijen saturasyonu %92'ye düşmüştür ve endoskopi sırasında bu değer %89 olarak bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda periferik oksijen saturasyonu premedikasyondan sonra iki grupta da değişmemiştir.

Antikolinergik ilaçlar en çok antisialostik etkilerinden dolayı premedikasyonda kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar premedikasyonda kullanım popülarlığını yitirmektedirler, fakat intraoral ve bronkoskopik cerrahi için görüş alanı sağlamak amacıyla kullanımı yararlı olur. Ayrıca uzun ve ağır operasyonlar sonrasında, postoperatif dönemde solunum problemlerini azaltmak, aspirasyon riskini önlemek maksadıyla da antikolinergik ilaçlar kullanılmaktadırlar. Ameliyat için bekleyen sıvısı kısıtlanmış olgunun zaten çok sekresyonu olmayacağını söylenmektedir. Plasebo ile yapılan bir çalışmada bu oranın %26-50 kadar olduğu saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda orofarengeal sekresyon ortalaması birinci grupta ikinci gruba göre anlamlı derecede az bulundu ($p<0.05$).

Premedikasyonun amaçlarından biri olan anksiyoliz ve sedasyon sağlanırken seviyenin iyi ayarlanması gerekmektedir. Sedasyon sağlanırken olgunun hemodinamisini olumsuz yönde etkileyecek dozlardan kaçınmak gerekir (14). Bizim çalışmamızda olguların premedikasyon sonrasında solunum sayısı ve kalp atım hızında anlamlı değişim olmamıştır.

Vybiral (15) transdermal skopolaminin kalp hızı üzerine olan etkisini araştırmış ve koroner arter olgularında indüksiyon öncesinde %26-35 oranında kalp hızında artış tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda skopolamin grubu olan birinci grupta kalp atım hızında premedikasyon öncesine göre indüksiyon öncesinde minimal bir artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel bir anlam taşımamaktadır ($p>0.05$). İkinci grupta kalp atım hızında premedikasyon öncesine göre bir artış kaydedilmemiştir.

Koroner arter by-pas greftleme operasyonuna girecek olgulardaki anksiyetenin fazlalığı preoperatif hipertansiyona sebep olmakta ve morbiditeyi artırmaktadır (16). Bizim çalışmamızda birinci grupta sistolik kan basıncı premedikasyon öncesinde 142.6 ± 14.3 iken premedikasyon sonrasında 137.8 ± 12.9 olmuştur ($p>0.05$). İkinci grupta ise premedikasyon öncesi sistolik kan basıncı 131.6 ± 14.7 iken premedikasyon sonrasında 120.4 ± 13.1 olmuştur ($p<0.05$). Her iki grupta da hipotansiyon görülmemiştir.

İki grubun karşılaştırılmasında birinci grupta sedasyonun fazla olduğu, diastolik kan basıncının düştüğü, ikinci grupta hem sistolik ve hem de diastolik kan basıncının düştüğü görülmüştür. Solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, kalp hızı değerlerinde her iki grupta da değişim gözlenmemiştir. Her iki grupta da kardiyak aritmi oluşmamıştır. Orofarengeal sekresyon, beklendiği gibi birinci grupta tüm hastalarda azalmıştır. Her iki grupta da antegrat amnezi oluşmuştur.

Sonuç olarak, koroner arter by-pas greftleme operasyonu olacak olgularda skopolamin + midazolam veya klonidin + midazolam kombinasyonlarının premedikasyonda kullanılmasının etkili anksiyoliz-sedasyon, hemodinamik stabilize ve amnezi sağlayacağı, birbiriyle karşılaştırıldığında birbirine üstünlük sağlamadığı ve her iki tip premedikasyon uygulamasının da kardiyak anestezi de rahatlıkla kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Comparison of the effects of scopolamin + Midazolam and Clonidine + Midazolam Premedications on hemodynamic parameters and sedation in patients who were planned coronary artery by - pass Grafting

Abstract: In this study, scopolamine + midazolam (to benefit from anticholinergic effect of scopolamine and sedative effect of midazolam) and clonidine + midazolam (to benefit from the α_2 effect of clonidine) combinations were used in premedication and it's aimed to investigate their effects on blood pressure (BP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation (SpO_2), and sedation.

Thirty patients who are planned to have coronary artery by-pass grafting (CABG) surgery, are divided into two groups each consisting fifteen patients. Premedication was applied 45 min before entering the operation room. Scopolamine (0.01 mg/kg IM) + midazolam (0.07 mg/kg IM) combination was given to the first group patients and clonidine (2 mg/kg IM) + midazolam (0.07mg/kg IM) combination to the second group. Before and after the premedication, BP, HR, SpO_2 , RR, sedation scores and at the end of

the operation the amount of oropharyngeal secretion is measured. On the first postoperative day the patients were asked if they remembered how they were brought to the operating room, and how they were given anaesthesia or not.

In group I, diastolic blood pressure was significantly decreased after the premedication ($P<0.05$). In group II, after the premedication, systolic and diastolic blood pressures were decreased significantly ($P<0.05$). Sedation scores (by Cook sedation scoring system) were decreased in both groups after premedication. There was significantly more secretion in the second group compared to first group ($P<0.05$). Antegrade amnesia has occurred in all patients.

Consequently, we conclude that both combinations can be used in premedication, in patients undergoing CABG surgery.

Key words: Premedications, clonidine, scopolamine, midazolam.

Kaynaklar

1. Steward DJ: Psychological preparation and premedication. Pediatric Anaesthesia, Edited by Gregory GA. New York, Churchill Livingstone, 1989, pp 523-538
2. Bevan JC, Jhonston C, Haig MJ: Preoperative parental anxiety predicted by behavioural and emotional responses to induction of anesthesia in children. Can J Anaesth 37:177-182, 1990
3. Hanson EL, Kone PB; Comparison of patients with coronary artery or valve disease : Intraoperative differences in blood volume and observations of vasomotor response. Ann Thorac Surg 22:343-346, 1976
4. Roberts AJ, Niarchus AP, Gay WA : Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surgery 78: 846-847, 1977
5. Edde RR: Hemodynamic changes prior to and after sternotomy in patients anaesthetised with high dose fentanyl. Anesthesiol 55:444-446, 1981
6. Poultu J, Scheinin B, Rosenberg PH: Oral premedication with clonidine: Effects on stress responses during general anesthesia. Acta Anesth Scand 31:730-37, 1987
7. Paalzow L : A study of the analgesic effect of clonidine in man (abstract). Acta Anaesthesiol Scand (suppl) 2:78:72, 1983
8. Ceremuzynski L, Zaleska T, Lada W : Clonidine effect in chronic angina pectoris. Eur J Cardiol 10:415-427, 1979
9. Shefer A, White PF, Urquhart ML, Doze VA : Outpatient premedication: Use of midazolam and opioid analgesics Anesthesiology 71 (4):495-501, 1989
10. Hennessy MJ, Kirkby KC, Montgomery IM: Comparison of the amnestic effects of midazolam and diazepam. Psychopharmacology- Berl 103:545-550, 1991
11. White PF, Vasconez LO, Matches SA: Comparison of midazolam and diazepam for sedation during plastic surgery. Plast Reconstr Surg 81:703-12, 1988
12. Bell GD, Reeve PA, Moshiri M: Intravenous midazolam : a study of the degree of oxygen desaturation occurring during upper gastrointestinal endoscopy. Br J Clin Pharmacol 23:703-706, 1987
13. Forrest WH, Brown CR: Subjective responses to six common preoperative medications. Anesthesiol 47:241-45, 1977
14. Leigh JM, Walker J, Janaganathan P. :Effect of preoperative anaesthetic visit on anxiety. Br. Med. J. 2:987-91, 1977.
15. Vybiral T, Glaeser DH : Effects of low dose transdermal scopolamine on heart rate variability. J Am Coll Cardiol 22:1320-1326, 1993
16. Fletcher R: Coronary disease and anaesthesia. Anesthesia 35:27-34, 1980