

## 심폐우회로 이탈 후 발생한 혈관마비 증후군에서 Methylene Blue의 사용 — 증례보고 —

가천의과학대학교 길병원 마취통증의학과, \*국민건강보험공단 일산병원 마취통증의학과, †연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

이지연 · 이민휘\* · 이종화†

### Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass — A case report —

Ji Yeon Lee, M.D., Min Huiy Lee, M.D.\*, and Jong Wha Lee, M.D.†

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science, Incheon;

\*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Ilsan; †Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Vasoplegic syndrome (VS) occurs in 8–10% of patients following cardiac surgery and is associated with increased morbidity and mortality. Nitric oxide and guanylate cyclase play an important role in this response. Methylene blue, an inhibitor of guanylate cyclase, has recently been advocated as an adjunct in the treatment of catecholamine-refractory VS. We experienced a case of VS after aortic arch replacement surgery, presenting severe hypotension refractory to high-dose norepinephrine and vasopressin. Administration of methylene blue 100 mg led to immediate recovery of arterial pressure. We report this case and review the role of methylene blue in the treatment of catecholamine-refractory VS. (*Korean J Anesthesiol* 2008; 54: 677~81)

**Key Words:** cardiac surgery, methylene blue, vasoplegic syndrome.

혈관마비 증후군(vasoplegic syndrome, VS)은 심폐우회로를 시행한 심장수술 후에 심박출량은 유지되거나 오히려 증가되어 있으면서 전신혈관저항이 감소하여 심한 저혈압이 나타나는 경우를 지칭하는 것으로서, 혈압 유지를 위해 다량의 혈관수축제를 필요로 하는 경우가 많다.<sup>1,2)</sup> VS는 심폐우회로 시행에 의한 전신적인 염증반응(systemic inflammatory response)에 의해 나타나는 것으로 생각되고 있으나,<sup>3)</sup> 근래에는 심폐우회로를 시행하지 않은 심장수술 후에도 발생할 수 있다는 것이 보고된 바 있다.<sup>4)</sup> VS의 치료는 phenylephrine이나 norepinephrine 또는 vasopressin과 같은 혈관수축제를 사용한 혈액학적 보조요법을 시행하는 것이 일반적이며,<sup>3)</sup> 현재까지는 24–27%의 높은 사망률이 보고되고 있다.<sup>3,5,6)</sup>

최근에는 VS의 기전으로 전신염증반응의 매개체의 하나인 nitric oxide (NO)의 역할이 알려지면서 guanylate cyclase에 대해 NO와 경쟁적 길항제로 알려진 methylene blue가

VS의 치료에 효과가 있음이 보고되고 있다.<sup>7)</sup> 저자들은 대동맥 박리로 대동맥궁 치환술을 시행한 후에 VS가 발생한 환자에게 methylene blue를 사용하여 성공적으로 회복한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

4년 전 고혈압을 진단받고 아스피린, 칼슘통로차단제, 고지혈증 치료제 등을 복용하던 체중 63 kg, 신장 167 cm의 64세 남자환자가 내원 당일 등이 찢어지는 듯한 통증을 주소로 타 병원 응급실로 내원하였다. 응급실에서 시행한 검사 소견에서 DeBakey type 1의 대동맥 내막 박리가 의심되어 수술을 위하여 본원으로 전원되었다.

본원 도착 당시 혈압은 113/63 mmHg, 심박수는 79회/분, 체온은 정상이었다. 수술 전 검사상 백혈구 수 14,670/ml, 혈색소 12.9 mg/dl, 혈소판수치 287,000/ml 였으며, 아밀라아제(amylase)와 지질분해효소(lipase)가 221/223 Unit/L로 약간 증가된 소견을 보이는 것 외에, 간기능, 신기능 및 혈청전해질 검사상 정상소견이었다. 흉부 방사선 검사상 심비대와 중격동 확장 소견을 보였으며 좌측 하엽에 폐침윤 소견이

논문접수일 : 2008년 2월 1일

책임저자 : 이종화, 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-8500, Fax: 02-364-2951

E-mail: jhanes@yuhs.ac

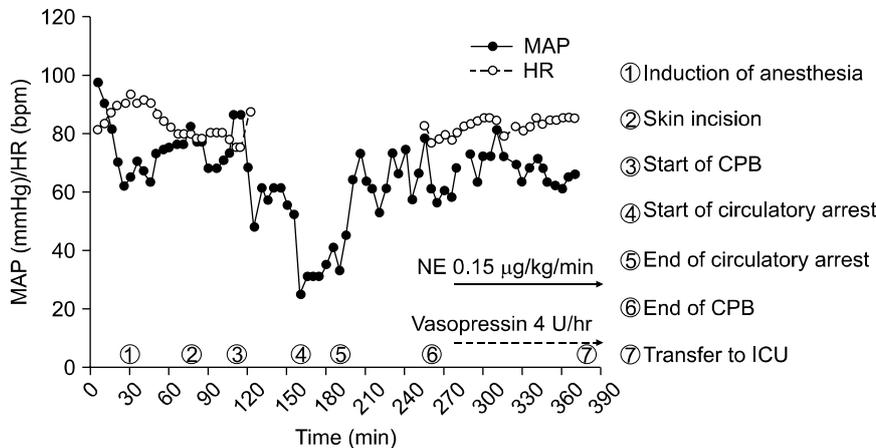
보였다. 심전도는 QT분절의 연장 외에 특이 소견이 없었다. 흉부 전산화단층촬영 상 대동맥 박리가 상행 대동맥부터 우측 외측장골동맥과 좌측 총장골동맥까지 진행되어 있었다. 또한, 복강동맥, 상부장간막동맥, 양측 신동맥 및 하부장간막동맥은 진성 혈관내강에서 기시하나, 진성 혈관내강이 좁아져 있어서 복부대동맥 분지들의 분포 부위에 허혈이 의심되는 소견을 보였다. 대동맥 박리의 진행을 막기 위하여 labetalol (Trandate<sup>®</sup>, 한국GSK, Korea)을 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 지속 정주하며 수술실로 이동되었다.

마취 전 투약은 시행하지 않았으며, 저산소증을 예방하기 위해 안면마스크를 통해 분당 5 L의 산소를 투여하였다. 수술실 도착 후 국소마취 하에서 좌측 요골동맥 및 우측 내경정맥을 통해 각각 동맥관과 폐동맥카테터(Swan-Ganz CCOmbo CCO/SvO<sub>2</sub><sup>®</sup>, Edwards Lifesciences LLC, USA)를 삽입하여 동맥압, 중심정맥압, 폐동맥압 및 심박출량을 지속적으로 감시하였다. 마취 유도 전 환자의 혈액학적 지수들은 혈압 152/69 mmHg, 심박수 89회/분, 폐동맥압 31/15 mmHg, 중심정맥압 8 mmHg, 심박출지수 4.4 L/min/m<sup>2</sup>였으며 체온은 37.9°C였다. Midazolam 3 mg, sufentanil 150  $\mu\text{g}$ , rocuronium 50 mg을 사용하여 마취유도를 하였고, sufentanil 및 vecuronium의 지속 정주 및 1.0 vol% 이하의 sevoflurane으로 마취유지를 하였다. 기관내삽관 후, 경식도 심초음파 탐식자(Acuson TE-V5Ms, Siemens medical solutions, Mountain View, USA)를 삽입하였는데, 좌심실의 수축기능은 문제가 없어 보였으나, 우심실은 다소 확대되어 있으면서 수축기능이 상대적으로 감소된 소견을 보였다. 마취유도 직후, 혈압 118/54 mmHg, 심박수 80회/분, 폐동맥압 32/15 mmHg, 중심정맥압 10 mmHg였으며, 심박출지수 3.9 L/min/m<sup>2</sup>, 전신혈관저항 628 dynes  $\cdot$  sec/cm<sup>5</sup>였다.

체외순환 동안 평균 동맥압은 60–70 mmHg으로 잘 유지되었으며, 대동맥 겹자 시간은 90분, 총 체외순환 시간은

140분이었다. 체외순환 동안 심폐유지펌프 유량은 2.4–3.0 L/min/m<sup>2</sup>, 적혈구 용적율은 20–22%로 유지하였다. 충분히 체온이 회복되고 나서 대동맥 겹자를 풀었으며, 심폐유지펌프 유량을 서서히 감소시켰다. 펌프 유량을 줄인 후에 norepinephrine 점적 투여에도 불구하고 평균동맥압이 50 mmHg 이하로 감소되고 전신혈관저항이 600–720 dynes  $\cdot$  sec/cm<sup>5</sup>으로 낮아서 vasopressin의 정주를 시작한 이후에 심폐우회로 이탈에 성공할 수 있었다. 심폐우회로 이탈 후 흉골 봉합까지 norepinephrine (0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 및 vasopressin (4 U/hr)을 지속정주하는 상태에서 평균동맥압 60 mmHg 및 심박출지수 2.6–3.5 L/min/m<sup>2</sup>를 유지하였으며, 전신혈관저항은 720–828 dynes  $\cdot$  sec/cm<sup>5</sup>, 폐동맥압은 27/16 mmHg, 중심정맥압은 12 mmHg였다. 심폐우회로 이탈 후 동맥혈 가스분석 결과는 pH 7.365, PaCO<sub>2</sub> 39.2 mmHg, PaO<sub>2</sub> 123.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.4 mEq/L, 적혈구 용적율은 23%였다. 자가수혈기(cell saver)로 처리된 혈액 500 ml를 천천히 투여하면서 norepinephrine과 vasopressin 정주를 유지한 상태에서 중환자실로 옮겨졌다(Fig. 1).

중환자실로 이동 후 평균동맥압이 50 mmHg 이하로 하강하였으며, 이때 폐동맥압 24–28/14–16 mmHg, 중심정맥압 11–12 mmHg였고 심박출지수는 1.1–1.6 L/min/m<sup>2</sup>, 전신혈관저항은 1,100–1,400 dynes  $\cdot$  sec/cm<sup>5</sup>였다. 혈관수축제를 증량하여 norepinephrine은 0.56  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , vasopressin은 5 U/hr로 정주하였으며 추가로 dopamine (5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )과 milrinone (0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )를 정주하였다. 이와 함께 6% hydroethylstarch 130/0.4 (볼루벤<sup>®</sup>, 프레지니우스 카비, Korea) 200 ml를 급속히 정주하였다. 이와 동시에 경식도 초음파를 시행하였는데, 수술실에서 관찰된 소견과 비교하여 우심실 수축기능이 다소 저하되고, 심실내 용적이 약간 감소한 것 외에 부분적 심장운동 이상 소견은 보이지 않았으며, 심막 주변에 삼출액 증가나 혈종을 시사하는 소견도 없었다. 위와 같은 처치



**Fig. 1.** Mean arterial pressure and heart rate during anesthesia in operation room. MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, bpm: beats per min, NE: norepinephrine, CPB: cardiopulmonary bypass, ICU: intensive care unit.

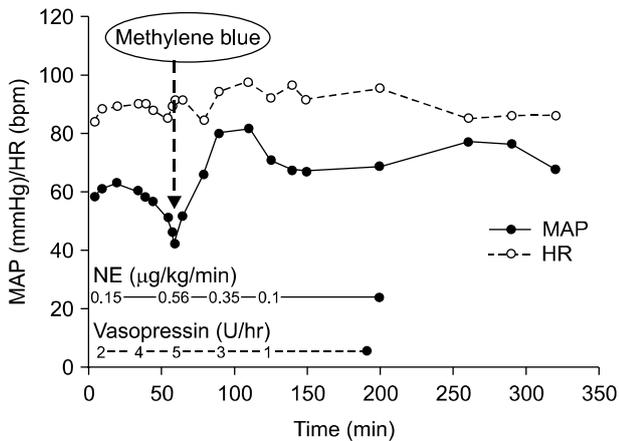


Fig. 2. Mean arterial pressure and heart rate during immediate postoperative period in intensive care unit. MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, bpm: beats per min, NE: norepinephrine.

에도 불구하고 중심정맥압이나 폐동맥압 등은 변화가 없었으며, 혈압은 계속해서 감소함에 따라 methylene blue (메틸렌블루 주사 1%®, 제이텍팜, Korea) 100 mg을 20분에 걸쳐 정주하였다. Methylene blue 투여 직후부터 혈압이 상승하기 시작하여 평균동맥압은 70 mmHg 이상으로 유지되었으며, 심박출지수는 2.4–2.6 L/min/m<sup>2</sup>, 전신혈관저항은 810–880 dynes · sec/cm<sup>5</sup>였다. 혈압 상승에 따라 norepinephrine 투여량을 methylene blue 정주 1시간 만에 0.1 µg/kg/min까지 감소시킬 수 있었다. Methylene blue 정주에 따라 소변이 초록색으로 변한 것 외에는 다른 부작용은 없었다. 환자는 중환자실 도착 후 26시간 만에 호흡기 이탈에 성공하였으며, 이어 기관내 튜브를 발관할 수 있었다. 발관 후 norepinephrine 과 vasopressin 정주를 중단하였으며, 당시 혈압은 110/80 mmHg, 폐동맥압 24/14 mmHg, 중심정맥압 11 mmHg, 심박출지수 4.4 L/min/m<sup>2</sup>, 전신혈관저항은 840 dynes · sec/cm<sup>5</sup> 였다(Fig. 2). 환자는 순조롭게 회복되어 가던 중, 수술 후 3일째 갑작스러운 토혈(hematemesis)와 복부 팽만을 보이며, 혈액색소가 6.5 mg/dl로 감소하여 응급개복술을 시행하여, 식도 위이음부의 궤양 출혈을 확인하고 출혈부위를 결찰하였다. 수술 후 기관내 튜브를 제거하고 중환자실로 이동하였으며, 중환자실 입실 4일 만에 일반병실로 이동하였다.

### 고 찰

VS는 심한 저혈압(평균동맥압 < 50 mmHg), 정상 혹은 정상 이상의 심박출량(심박출지수 > 2.5 L/min/m<sup>2</sup>), 전신혈관저항의 감소(< 600–800 dynes/sec/cm<sup>5</sup>), 심실 충만압의 감소(중심정맥압 < 5 mmHg), 그리고 다량의 수액과 혈관

수축제가 요구되는 상황으로 정의된다.<sup>5)</sup> 심장 수술 시 VS의 발생빈도는 8–10% 정도로 보고되고 있으며,<sup>3,5,8)</sup> 특히 수술 전에 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용하였거나, 헤파린을 정주한 경우는 수술 후 VS의 발생을 높이는 위험인자들이라는 것이 보고된 바 있다.<sup>2)</sup>

VS의 일차적인 치료 약물은 카테콜라민 혈관수축제이다. 하지만 심폐우회로 후에 나타나는 혈관확장성 속에서는 카테콜라민 저항성이 자주 나타나고 혈관 수축제 자체의 독성작용으로 인해 혈관수축제만으로는 충분한 치료가 이루어지지 않는 경우가 많다.<sup>9,10)</sup> 특히, 고용량(>0.5 µg/kg/min)의 norepinephrine 투여가 요구되는 VS의 경우에는 사망률이 24–27%에 이른다고 보고되고 있어서 적극적인 치료가 필수적이다.<sup>3,5,6)</sup> 이러한 고용량의 카테콜라민에 반응하지 않는 VS에서 저용량의 vasopressin투여가 평균동맥압을 증가시키고 사망률을 감소시킨다고 알려져 있으며 임상적으로 많이 사용되고 있다.<sup>3,11)</sup> 그러나 이러한 강력한 혈관수축제들의 사용에도 반응이 없는 중증의 VS는 여전히 심장 수술 후 마취관리에 있어서 커다란 도전이 되고 있다.

심장 수술 및 체외순환 후에는 여러 가지 기전을 통해 혈관확장이 일어날 수 있다. 특히, 수술이나 체외순환에 따른 interleukin이나 cytokine, oxygen radical과 같은 염증물질의 분비 및 활성화는 직접적으로 또는 inducible NO synthase를 활성화시켜서 NO를 증가시킴으로써, guanylate cyclase를 활성화시켜 cGMP (cyclic guanosine 3-5-monophosphate)를 증가시킨다. 그러므로, cGMP는 심장수술에 따르는 염증반응에 의한 혈관확장과 이로 인한 VS를 일으키는 가장 마지막 단계라고 할 수 있다.<sup>12)</sup> 따라서 cGMP의 생성이나 작용을 차단하면 VS의 발생을 막을 수 있을 것이다. Methylene blue는 NO와 경쟁적으로 guanylate cyclase에 결합하여 세포 내 cGMP 생성을 감소시키고 혈관 평활근의 이완을 막는 작용을 한다고 알려져 있다.<sup>5,12)</sup>

이러한 중증의 VS에서 methylene blue의 효과는 여러 차례의 증례보고와 관찰연구로 이미 잘 알려져 있다.<sup>13-15)</sup> 보통 methylene blue는 2 mg/kg를 20분에 걸쳐서 정주하며,<sup>14)</sup> 이에 따라 혈압과 전신혈관저항은 증가하고, 사용되던 혈관수축제의 용량을 줄일 수 있으며, 중심정맥압이나 폐동맥압에는 거의 영향이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup> 이러한 methylene blue는 주로 수술 후 VS의 치료에 주로 사용되었다. Levin 등은<sup>5)</sup> VS 환자들을 대상으로 methylene blue를 투여 시 대조군이 21.4%의 사망률을 보인 것에 비해 methylene blue 투여군에서는 사망환자가 없었으며, VS에서의 회복시간 또한 48시간에서 2시간으로 감소함을 보고하였다. Leyh 등도<sup>14)</sup> 48시간 이상 지속된, norepinephrine에 반응하지 않는 VS환자를 대상으로 비슷한 결과를 보고하였다. 수술 후뿐만 아니라 수술 중이나 수술 전에 methylene blue의 사용으

로 VS를 예방하거나 치료한 보고들도 있다. Protamine 투여 후 norepinephrine에도 반응이 없는 심한 저혈압으로 다시 체외순환을 시작한 경우에 methylene blue 정주를 통해서 적정 혈압을 유지할 수 있었으며,<sup>16)</sup> 심내막염 환자<sup>15)</sup> 리튬 복용으로 혈압 유지가 어려운 환자에서 수술 중 methylene blue를 사용하여 적정 혈압을 유지하였다는 보고도 있다.<sup>17)</sup> Ozal 등은<sup>18)</sup> VS의 위험이 큰 환자를 대상으로 methylene blue를 수술 전에 정주하여 VS의 발생을 예방했을 뿐만 아니라 전신혈관저항을 증가시키고, 혈관수축제의 사용을 줄이고 수액이나 혈액 요구량도 줄일 수 있었다고 보고하였다. 따라서 methylene blue는 VS, 특히 norepinephrine과 같은 카테콜라민 혈관수축제에 반응이 없는 VS의 경우에 사용할 수 있으며, VS의 발생 위험이 높은 환자의 경우에는 예방적인 사용 또한 고려할 수 있을 것으로 보인다.

Methylene blue 투여로 인한 부작용으로는 부정맥, 관상동맥 수축, 협심증을 비롯해 심박출량 감소와 신동맥 혈류 또는 장간막 혈류의 저하, 폐동맥압 상승 등이 알려져 있으나, 부정맥과 협심증은 대부분 자발적으로 소실되며 용량의존적이어서 2 mg/kg 미만의 용량에서는 나타나지 않는다고 알려져 있다.<sup>12)</sup> 다른 부작용으로는 두통, 혼란, 발열, 오심, 구토, 복통, 발한 등이 있을 수 있다. 특징적인 소견으로 소변이 녹색으로 변하므로 환자에게 미리 이를 설명해야 한다. 또한 methylene blue는 맥박산소측정기에서의 산소포화도 감시를 방해하여 산소포화도가 상대적으로 낮게 표시될 수 있으므로 주의를 필요로 한다.<sup>19)</sup> 심한 심부전이 있거나 methylene blue에 과민성을 지닌 사람에게는 투여를 피하며, glucose-6-phosphate dehydrogenase 부족 환자에서는 Heinz body의 생성을 동반하는 용혈성 빈혈이 발생할 수 있으므로 주의해야 한다.<sup>12)</sup>

본 환자의 경우 methylene blue 사용 직전에, 심박출량이 감소하면서 전신혈관저항이 증가된 소견을 보였는데, 이는 심한 저혈압으로 인한 관상동맥혈류 감소로 인해 심실수축력이 저하됨에 따라 심박출량이 급격하게 떨어지면서 전신혈관저항의 값이 상대적으로 크게 산출된 것으로 생각할 수 있다. 이와 함께 methylene blue 사용 전에 중심정맥압 등 심실충만압이 다소 높았던 것은 중환자실 입실 직후 혈압하강이 나타났을 때 교질액을 급속 주입한 것에서 일부 원인을 찾을 수 있을 것으로 보인다. 또한, 수술실과 중환자실에서 시행한 경식도 심초음파 소견에서 관찰된 바와 같이 수술전에는 발견되지 않았던 우심실 기능부전이, 심폐우회술 이탈 이후 나타난 심한 저혈압으로 인해 악화되면서 심실충만압의 증가와 함께 methylene blue 투여 직전에 나타난 심박출량 감소를 초래하였을 가능성도 있다.

본 증례에서 볼 수 있는 혈액학적 소견들은 저혈량증이나 수축력 감소로 인한 심박출량 감소로 오인될 가능성이

있다. 그러나 본 증례에서는 이미 체외순환 이탈시기부터 심박출량은 정상이나 전신혈관저항이 감소되어 있어 VS로 판단하고 충분한 수액 공급과 함께 norepinephrine과 vasopressin을 정주하고 있는 상태였으며, 중환자실에서 저혈압이 발생하였을 때에도 급격한 심박출량 감소를 초래할 정도의 실혈을 시사하는 소견이 전혀 없었고, 경식도 초음파 소견 상에서도 심장운동이상 소견이 새롭게 관찰되지 않았기 때문에 강력한 혈관수축제들의 사용에도 반응이 없는 중증의 VS로 판단하고 methylene blue 사용을 결정하였다. 그리고, 수술 전에 응급실에서 대동맥박리의 진행을 막기 위해 작용 시간이 상대적으로 긴 알파 및 베타차단제인 labetalol을<sup>20)</sup> 지속 정주한 것도 혈관수축제에 반응하지 않는 저혈압이 나타난 원인 중의 하나로 생각해 볼 수 있다.

본 증례에서는 대동맥궁 치환술 후 발생한 norepinephrine이나 vasopressin에도 반응이 없는 VS 환자에서 methylene blue를 투여함으로써 성공적으로 저혈압을 치료할 수 있었다. 이처럼 VS환자에서의 methylene blue 투여는 VS의 빠른 회복과 더불어 혈관수축제의 용량을 줄이고 회복 기간을 단축시킬 수 있으며, 나아가 사망률이나 예후에도 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌

- Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Gonçalves I Jr, Buffolo EJ: Vasoplegic syndrome: a new dilemma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 942-3.
- Mekontso-Dessap A, Houël R, Soustelle C, Kirsch M, Thébert D, Loisançe DY: Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1428-32.
- Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al: Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 973-80.
- Gomes WJ, Erlichman MR, Batista-Filho ML, Knobel M, Almeida DR, Carvalho AC, et al: Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 165-9.
- Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Del Mazo CD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al: Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 496-9.
- Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al: Vasoplegic syndrome after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 619-23.
- Evora PR, Ribeiro PJ, de Andrade JC: Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1212-3.
- Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T,

- et al: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-20.
9. Chernow B, Roth BL: Pharmacologic manipulation of the peripheral vasculature in shock: clinical and experimental approaches. *Circ Shock* 1986; 18: 141-55.
  10. Powers FM, Pifarre R, Thomas JX Jr: Ventricular dysfunction in norepinephrine-induced cardiomyopathy. *Circ Shock* 1994; 43: 122-9.
  11. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al: The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 7-13.
  12. Shanmugam G: Vasoplegic syndrome-the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 705-10.
  13. Grayling M, Deakin CD: Methylene blue during cardiopulmonary bypass to treat refractory hypotension in septic endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 426-7.
  14. Leyh RG, Kofidis T, Strüber M, Fischer S, Knobloch K, Wachsmann B, et al: Methylene blue: the drug of choice for catecholamine-refractory vasoplegia after cardiopulmonary bypass? *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1426-31.
  15. Maslow AD, Stearns G, Butala P, Schwartz CS, Gough J, Singh AK: The hemodynamic effects of methylene blue when administered at the onset of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006; 103: 2-8.
  16. Evora PR: Should methylene blue be the drug of choice to treat vasoplegias caused by cardiopulmonary bypass and anaphylactic shock? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 632-4.
  17. Sparicio D, Landoni G, Pappalardo F, Crivellari M, Cerchierini E, Marino G, et al: Methylene blue for lithium-induced refractory hypotension in off-pump coronary artery bypass graft: report of two cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 592-3.
  18. Ozal E, Kuralay E, Yildirim V, Kilic S, Bolcal C, Küçükarslan N, et al: Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1615-9.
  19. Kessler MR, Eide T, Humayun B, Poppers PJ: Spurious pulse oximeter desaturation with methylene blue injection. *Anesthesiology* 1986; 65: 435-6.
  20. Martin LE, Hopkins R, Bland R: Metabolism of labetalol by animals and man. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 695-710.