

폐동맥고혈압이 있는 판막 심장병 환자에서 Milrinone은 혈역학적 변수에 어떤 영향을 미치는가?

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

심연희 · 오영준 · 남상범 · 김에스터 · 홍용우 · 곽영란

= Abstract =

Does Milrinone Improve Hemodynamic Variables in Patients with Pulmonary Hypertension Due to Valvular Heart Disease?

Yon Hee Shim, M.D., Young Jun Oh, M.D., Sang Beom Nam, M.D., Esther Kim, M.D.
Yong Woo Hong, M.D., and Young Lan Kwak, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Milrinone is a bipyridine phosphodiesterase III inhibitor that exerts both positive inotropic and direct vasodilatory effects. The efficacy and safety of intravenous milrinone in heart failure has been evaluated in a number of clinical studies. In addition, performance of the right ventricle is improved primarily in reduced right ventricular afterload, and pulmonary vascular resistance as milrinone produces minimal inotropic effects on the right ventricle. Most clinical studies have been performed in left ventricular failure patients. Therefore, we investigated whether intravenous milrinone improves the hemodynamics in patients with pulmonary hypertension due to valvular heart disease.

Methods: This study included 33 patients undergoing a valvular replacement with pulmonary hypertension (mean pulmonary artery pressure ≥ 30 mmHg after induction). Patients were randomly divided into two groups, normal saline group (N) and milrinone group (M). In group N, normal saline was infused. In group M, a single intravenous bolus of milrinone (50 μ g/kg body weight) was injected over 10 min. Hemodynamic data were measured at preinjection, 5, 10, and 20 min after injection.

Results: There was no significant difference in systemic mean arterial pressure and central venous pressure between both groups. In group M, systemic vascular resistance was reduced at 5 min after injection and cardiac index was improved at 10 min after injection. There was no significant difference in pulmonary mean arterial pressure and vascular resistance between both groups.

Conclusions: Milrinone had no effect on pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension due to valvular heart disease. However, it increased cardiac index and decreased systemic vascular resistance. (Korean J Anesthesiol 2003; 44: 187~192)

Key Words: Inotropes; milrinone; pulmonary hypertension; valvular heart disease; vasodilation.

논문접수일 : 2002년 9월 4일

책임저자 : 곽영란, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 120-752

Tel: 361-7224,7220, Fax: 325-2095, E-mail: ylkwak@yumc.yonsei.ac.kr

2002년 대한마취과학회 춘계학술대회에서 발표한 내용임.

서 론

Milrinone은 bipyridine phosphodiesterase III 억제제로서 cyclic adenosine monophosphate (cAMP)를 증가시킴으로써 심근의 수축력을 강화하며 혈관을 확장시킨다.¹⁾ Amrinone과는 유사한 혈역학적, 약리학적 작용을 가지는데^{2,3)} amrinone 보다 약효가 약 20배 정도 더 강하고 반감기는 더 짧으며²⁾ amrinone에서 동반될 수 있는 간기능 장애나^{4,5)} 혈소판 저하⁶⁾ 같은 부작용이 없는 것으로 알려져 있다.

심부전 환자의 치료에서 milrinone의 점적 주입이 안전하고 효과적이라는 것은 여러 임상 연구에서 입증되었다. 대개 만성 심부전 환자들에게 milrinone의 부하용량을 정주한 후 지속적으로 점적 투입하면 심근 수축력이 증가되고 전신 혈관 저항이 감소되어 혈역학이 개선된다.⁷⁻¹²⁾ 뿐만 아니라 폐동맥에 직접 작용, 이완을 유발하여 우심실의 후부하를 효과적으로 감소시킴으로써 우심실 부전의 치료에 효과적이다.^{12,13)} 이 점은 특히나 심장 이식을 기다리고 있는 심부전 환자나 심장 이식술을 받은 후의 치료에 유익하다.¹⁴⁾

Milrinone에 대한 임상 연구는 많이 진행되어 있지만 대부분의 연구들은 좌심실 부전으로 인해 폐동맥고혈압 및 우심실 부전이 발생한 환자들을 대상으로 한 것이며, 폐동맥고혈압의 원인이 좌심실 부전이 아닌 판막 심장병인 경우에 있어서 milrinone은 다른 폐혈역학 개선 효과를 나타낼 수 있다고 사료된다.

이에 저자들은 폐동맥고혈압이 동반된 판막 심장병 환자에서 체외 순환 전에 단회 투여한 milrinone이 변수에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

판막 심장병 환자 중 폐동맥고혈압(마취 유도 후 평균 폐동맥압이 30 mmHg 이상)이 있는 성인 33명을 대상으로 하였으며 최근 3개월 이내에 심근 경색을 앓았거나 불안정성 협심증을 앓는 환자, 좌심실 박출 계수(ejection fraction)가 50% 미만인 환자들은 제외하였다. 연구는 환자의 동의 하에 전향적으로 진행하였으며 환자의 분포는 Table 1과 같다.

수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.1 mg/kg를 근주하였다. 수술실 도착 후 요골 동맥을 천자하여 지속적으로 혈압을 감시하였으며 Swan-Ganz 카테테르를 우측 내경정맥을 통해 삽입하여 폐동맥압 및 중심 정맥압을 측정 관찰할 수 있도록 하였다. 모든 환자에서 fentanyl (15-30 μ g/kg)과 midazolam (2.5 mg)으로 마취를 유도하였으며 근이완제는 pancuronium 혹은 vecuronium (0.1 mg/kg)을 사용하였다. 각군에서 pancuronium을 사용한 군을 P군이라 하고 vecuronium을 사용한 군을 V군이라 하여서 혈역학적 작용이 다른 두 약제가 M군과 N군에 어떠한 영향을 주는지도 비교해 보았다. 마취 유지는 fentanyl 및 isoflurane (0.5-1.0 vol%)으로 하였다. 동맥혈 내 이산화탄소 분압은 30-35 mmHg내에서 유지되도록 환기 관리를 하였다.

마취 유도 후 활력 징후가 10분 이상 안정화되었을 때 즉, 측정치의 변화량이 10% 범주를 벗어나지 않을 때 평균 폐동맥압이 30 mmHg를 넘는 환자들을 무작위로 두 군으로 구분하였다. M군의 환자에게는 milrinone 50 μ g/kg을 생리 식염수와 혼합하여 30 ml로 만들어 10분간 점적주입하였다. N군의 환자에게는 동량의 생리 식염수를 10분에 걸쳐 정주하였다. 실험 중 수축기 전신 동맥압이 90 mmHg 이하로 감소되거나 마취 상태가 부적절하다고 판단되어 fentanyl이나 isoflurane을 증량한 경우는 실험을 중단하고 결과에서 제외하였다. 실험 동안에 다른 수축 촉진제나 혈관작용약제는 사용하지 않았으며, 외과적

Table 1. Patient Demographic Data

	Group N (n = 16)	Group M (n = 17)
Sex (M/F)	8/8	8/9
Age (yr)	46.0 \pm 9.3	45.8 \pm 9.4
Body surface area (m ²)	1.49 \pm 0.13	1.51 \pm 0.17
Surgery		
MVR	12	11
AVR	1	2
MVR/AVR	3	4

All values are expressed as mean \pm SD. Group N: normal saline was infused, Group M: milrinone was infused, MVR: mitral valve replacement, AVR: aortic valve replacement.

자극과 이에 따른 자율신경계의 흥분 효과를 최소화시키기 위하여 모든 실험이 완료된 후 피부 절개를 시행하였다.

약제들을 투여하기 전과 정주 후 각 5, 10, 20분에 심박수, 전신 혈압, 폐동맥압, 중심 정맥압, 폐모세혈관 췌기압 및 심박출량을 측정하였다. 심박출량은 온도 희석법(thermodilution technique)을 이용하여 3회씩 반복 측정 후 평균하였으며 각각의 측정치가 평균치의 10% 범주를 벗어나는 경우는 제외하였다. 또한 측정된 혈액학적 수치들을 이용하여 전신 혈관 저항, 폐혈관 저항, 심박출 계수를 계산하였다.

각각의 측정치는 평균 ± 표준 편차로 표시하였으며 군내의 시기별 변수간의 비교 및 군간의 각 시기별 측정치의 비교는 모두 반복 측정 분산 분석(repeated measured ANOVA test)을 사용하였다. 군간의 비교 시는 각 군의 기준치(약제 투여 전의 값)에 대한 변화 치로 비교하였다. 통계 프로그램은 SAS 시

스템을 이용하였으며 P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

성별, 연령, 체표면적 등은 군간에 차이가 없었다 (Table 1). 저혈압이나 부적절한 마취 상태로 인해 실험이 중단된 예는 없었으며 약제 투여 전후의 혈액학적 변수는 Table 2와 같다. 약제를 투여하기 전에 두 군간의 혈액학적 변수에는 유의한 차이가 없었다.

약제 투여 후 5, 10, 20분에 걸쳐 군간에 심박수의 차이를 보였는데 M군에서는 심박수가 milrinone 투여 전으로 유지된 반면 N군에서는 생리 식염수 투여 전보다 심박수가 유의하게 감소하였다. 전신 혈압은 군간, 군내에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았고 정주 후 20분에 폐동맥 췌기압이 M군에서 N

Table 2. Effect of Milrinone on Hemodynamic Variables

		Baseline	5 min	10 min	20 min
HR	Group N	87 ± 22	78 ± 22 [†]	76 ± 19 [†]	75 ± 18 [†]
	Group M	75 ± 15	79 ± 26*	76 ± 24*	81 ± 16*
mABP	Group N	85 ± 16	84 ± 18	81 ± 16	81 ± 14
	Group M	76 ± 11	68 ± 9	73 ± 11	79 ± 16
CVP	Group N	11 ± 4	10 ± 5	10 ± 4	11 ± 4
	Group M	9 ± 3	8 ± 3	9 ± 4	10 ± 3 [†]
PCWP	Group N	26 ± 10	23 ± 6	23 ± 6	23 ± 6
	Group M	26 ± 6	25 ± 8	27 ± 8	29 ± 8*
mPAP	Group N	36 ± 9	35 ± 10	34 ± 11	40 ± 28
	Group M	36 ± 5	35 ± 8	37 ± 8	40 ± 11
CO	Group N	4.0 ± 1.2	3.8 ± 1.4	3.7 ± 1.1	3.8 ± 1.2
	Group M	4.4 ± 1.4	4.7 ± 1.5	4.8 ± 1.3	4.8 ± 1.6
CI	Group N	2.6 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.7
	Group M	2.7 ± 1.0	2.9 ± 1.1	3.0 ± 1.0*	2.9 ± 1.1
SVR	Group N	1599 ± 528	1744 ± 651	1665 ± 537	1583 ± 476
	Group M	1339 ± 475	1145 ± 380*	1231 ± 488	1271 ± 575
PVR	Group N	222 ± 142	263 ± 191	253 ± 134	291 ± 167
	Group M	186 ± 58	188 ± 82	175 ± 74	206 ± 122

All values are expressed as mean ± SD. Group N: normal saline was infused, Group M: milrinone was infused. 5, 10, 20 min: at 5, 10, 20 after administration of normal saline or milrinone. HR: heart rate (beats/min), mABP: mean systemic arterial pressure (mmHg), CVP: central venous pressure (mmHg), PCWP: pulmonary capillary wedge pressure (mmHg), mPAP: mean pulmonary arterial pressure (mmHg), CO: cardiac output (L/min), CI: cardiac index (L/min/m²), SVR: systemic vascular resistance (dyne · s/cm⁵), PVR: pulmonary vascular resistance (dyne · s/cm⁵). *: P < 0.05 compared with group N, †: P < 0.05 compared with baseline in the same group.

군에 비해서 유의하게 컸다. 약제 투여 후에도 두 군간의 평균 폐동맥압 및 폐혈관 저항에는 유의한 차이가 없었다. 정주 후 10분에 심박출 계수가 M군에서 N군에 비하여 유의하게 컸으며, 정주 후 5분에 M군의 전신 혈관 저항이 N군에 비하여 유의하게 감소하였다.

SPSS 10.0을 이용하여 반복측정 분산 분석(repeated measured ANOVA test)을 하였는데 M군과 N군 각각에서 군이완제 종류에 따른 혈역학적 수치의 변화는 찾을 수 없었다.

고 찰

만성적으로 판막 심장 질환을 가진 환자에서 종종 폐동맥고혈압이 동반되는데 이는 판막 대치술을 시행한 후에도 정상으로 환원되지 않기도 하며 술 후 환자의 예후에 나쁜 영향을 미친다. 초기에는 좌심방이나 좌심실의 높은 압력 때문에 폐동맥의 배출이 저항을 받아서 수동적으로 폐동맥의 압력이 증가하게 된다. 그러나 병이 진행되면 폐동맥의 비대와 같은 조직학적 변화가 일어나 폐동맥의 저항이 항시적으로 증가하게 된다.¹⁵⁾ 이렇게 우심실의 후부하가 증가되는 것은 우심실 부전의 가장 흔한 원인이 된다. 이것은 심실간의 상호 작용에 의해 좌심실의 부전을 초래하게 되고 이로 인한 심박출량의 저하는 우심실 기능 부전과 폐동맥압의 상승이라는 악순환의 회로를 돌게 한다.¹⁶⁾ 최근 심장 이식이 활발하게 진행되면서 우심실 부전의 치료는 이식의 성공 여부에 중요한 관건으로 대두되고 있고 따라서 우심실 부전의 흔한 원인인 폐동맥 고혈압의 치료에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

심근 수축의 촉진 효과와 혈관 이완 작용을 동시에 가진 phosphodiesterase III 억제제는 우심실 기능 부전의 치료에 매우 적합한 약으로 논의되고 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 먼저 소개된 amrinone에 비해 milrinone은 amrinone의 장기 투여 시 발생하는 부작용도 없을 뿐만 아니라, 특히 폐동맥고혈압을 가진 폐동맥에 선택적으로 작용하여 폐혈관의 이완을 유발하는 장점을 가지고 있다.²⁰⁾ 그러나 본 연구에서는 예상과 달리 milrinone 정주 후에 의미 있는 폐동맥압 및 폐혈관 저항 감소 효과는 관찰할 수 없었다. Milrinone을 투여한 군에서 생리 식염수를 투여한 군에 비해

약제 투여 후 폐혈관 저항이 낮은 양상을 보이지만 이것이 통계적으로 유의할 만큼의 군간 차이를 보이지는 않았다. 이러한 결과의 원인으로 가장 먼저 생각할 수 있는 것은 본 연구의 대상이 된 환자군의 특징을 들 수 있겠다. 판막 대치술이나 관상 동맥 우회술 등의 개심술을 시행 받은 99명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에 따르면 milrinone의 혈역학 개선 효과는 심박출 계수가 낮은 군, 폐혈관 저항이 높은 군에서 현저하였다.²¹⁾ 즉, milrinone의 치료 효과는 치료 전의 혈역학적 상태에 영향을 받는데 혈역학적 부전이 심각할수록 milrinone 투여 후 개선 폭이 크다는 것이다. 본 연구의 대상 환자들의 약제 투여 전 평균 전신 동맥압이나 폐혈관 저항, 심박출 계수 등이 심각하게 나빠지는 않았다는 것이 milrinone의 치료 효과가 명백히 드러나지 않은 한 원인일 수 있겠다. Milrinone이 폐혈관 저항을 감소시키는 기전은 몇 가지로 설명되는데, 폐동맥 평활근에 직접 작용하여 혈관 확장을 유발하는 기전 외에도^{19,22)} 심박출량 증가로 인한 폐혈류의 증가가 또한 기전으로 생각된다. 심박출량이 증가하면 부혈관의 점증(recruitment of accessory vessels)이나 혈류 증가에 따른 혈관 이완(flow-mediated vasodilation)이 일어나 이차적으로 폐혈관 저항이 감소된다.²³⁾ 그러므로 본 연구에서 심박출량이 현저하게 개선되지 않았던 것 역시 폐혈관 저항의 감소를 일으키지 못한 원인의 하나로 여겨진다.

게다가 양군 모두에서 폐혈관 저항의 정도가 다양해서 표준 편차가 매우 컸던 것도 통계학적 의미가 없다는 결과를 얻은 데 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Milrinone에 대한 대부분의 임상연구가 부하용량을 정주한 후 지속적으로 주입하면서 혈역학적 변화를 관찰한 반면 본 연구에서는 단회 정주 후 변화를 관찰하였다. Givertz 등은²³⁾ 심각한 좌심실 부전이 있는 환자들을 대상으로 milrinone을 단회 정주한 후 연구를 진행하였는데 milrinone의 혈장 농도를 측정하지는 않았지만 5-10분에 최고 효과를 나타내었고 그 효과가 적어도 20분간 지속되었다고 보고하고 있다. 그러므로 본 연구 방법에서 지속적 투입을 시행하지 않은 것이 결과에 큰 영향을 미쳤으리라고 보기는 어렵다.

약제 투여 후 심박수 변화에 있어 군간의 유의한

차이를 보였는데 생리 식염수를 투여한 군에서는 심박수가 투여 전보다 유의하게 감소한 반면, milrinone을 투여한 군에서는 투여 전 수준으로 유지되었다. 생리 식염수 군에서 심박수가 감소한 것은 마취 깊이가 일정하게 유지된 상태에서 자극이 없었던 탓으로 생각된다. 그러므로 milrinone이 심박수를 다소 증가시킨다고 여겨지는데 이는 Feneck 등의²⁴⁾ 연구 결과와 일치한다. 그러나 많은 연구에서는 milrinone이 심박수에 영향을 미치지 않는다는 상반된 결과를 보이기도 한다.^{7,9,12)} 그 외에도 milrinone이 전신 혈역학에 미치는 효과들은 다른 연구들과 유사하게 전신 혈관 저항의 감소와 심박출 계수의 증가를 보였다.^{25,26)}

본 연구의 한계점으로 혈역학적 효과가 다른 두 근이완제를 혼용한 것을 들 수 있겠다. M군과 N군을 각각 pancuronium과 vecuronium을 사용한 군으로 나누어서 혈역학적 효과를 비교해 보았는데 근이완제 종류에 따른 유의한 차이는 없었다. 그러므로 근이완제의 종류는 결과에 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

결론적으로 좌심실 부전이 없이 폐동맥고혈압이 동반된 판막대치술을 시행 받는 환자에서 마취 유도 후 milrinone을 단회 정주 하였을 때 전신 순환의 혈역학을 개선시키는 효과는 있었지만 폐순환의 혈역학을 개선시키는 효과는 뚜렷하지 않았으나, 이러한 판막 질환자에서 milrinone의 즉각적이고 직접적인 폐동맥 이완으로 인한 우심실 후부하 감소 효과는 없다고 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Hayes JS, Bowling N, Boder GB, Kauffman R: Molecular basis for the cardiovascular activities of amrinone and AR-L57. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 124-32.
2. Bailey JM, Levy JH, Kikura M, Szlam F, Hug CC Jr: Pharmacokinetics of intravenous milrinone in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 616-22.
3. Rathmell JP, Prielipp RC, Butterworth JF, Williams E, Villamaria F, Testa L, et al: A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86:

- 683-90.
4. Silverman BD, Merrill AJ Jr, Gerber L: Clinical effects and side effects of amrinone. A study of 24 patients with chronic congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1985; 145: 825-9.
5. Gilman ME, Margolis SC: Amrinone-induced hepatotoxicity. *Clin Pharm* 1984; 3: 422-4.
6. Kikura M, Lee MK, Safon RA, Bailey JM, Levy JH: The effects of milrinone on platelets in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 44-8.
7. Anderson JL, Baim DS, Fein SA, Goldstein RA, LeJemtel TH, Likoff MJ: Efficacy and safety of sustained (48 hour) intravenous infusions of milrinone in patients with severe congestive heart failure: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 711-22.
8. Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, Faxon DP, Firth BG, Fitzpatrick PG, et al: Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1345-50.
9. Benotti JR, Lesko LJ, McCue JE, Alpert JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 685-9.
10. Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS: Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose-response relationships and comparison to nitroprusside. *J Clin Invest* 1985; 75: 643-9.
11. Grose R, Strain J, Greenberg M, LeJemtel TH: Systemic and coronary effects of intravenous milrinone and dobutamine in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1107-13.
12. Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, Roberts DJ, Martin TT, Stransky NB, et al: Differential effects of milrinone and dobutamine on right ventricular preload, afterload and systolic performance in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1329-33.
13. Chen EP, Bittner HB, Davis RD Jr, Van Trigt P 3rd: Milrinone improves pulmonary hemodynamics and right ventricular function in chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 814-21.
14. Pamboukian SV, Carere RG, Webb JG, Cook RC, D'yachkova Y, Abel JG, et al: The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *J*

- Heart Lung Transplant 1999; 18: 367-71.
15. Kaplan JA, Reigh DL, Konstadt SN: Cardiac anesthesia. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders company. 1999, pp 766.
 16. Kaplan JA, Reigh DL, Konstadt SN: Cardiac anesthesia. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders company. 1999, pp 1246-7.
 17. 광영란, 유은숙, 임현교, 이춘수, 홍용우, 방서욱 등: 폐동맥고혈압 환자에서 amrinone이 전신 및 폐순환에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1996; 30: 160-5.
 18. 홍용우, 광영란, 민상기, 남상범, 방서욱, 유은숙 등: 폐성 고혈압환자에서 amrinone과 dobutamine이 전신 및 폐순환에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1997; 33: 928-36.
 19. Rossing TH, Drazen JM: Effects of milrinone on contractile responses of guinea pig trachea, lung parenchyma and pulmonary artery. J Pharmacol Exp Ther 1986; 238: 874-9.
 20. Tanaka H, Tajimi K, Moritsune O, Kobayashi K, Okada K: Effects of milrinone on pulmonary vasculature in normal dogs and in dogs with pulmonary hypertension. Crit Care Med 1991; 19: 68-74.
 21. Feneck RO: Intravenous milrinone following cardiac surgery: II. Influence of baseline hemodynamics and patient factors on therapeutic response. The European Milrinone Multicentre Trial Group. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992; 6: 563-7.
 22. Mathew R, Wang J, Gewitz MH, Hintze TH, Wolin MS: Congestive heart failure alters receptor-dependent cAMP-mediated relaxation of canine pulmonary arteries. Circulation 1993; 87: 1722-8.
 23. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS: Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1775-80.
 24. Feneck RO: Intravenous milrinone following cardiac surgery: I. Effects of bolus infusion followed by variable dose maintenance infusion. The European Milrinone Multicentre Trial Group. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992; 6: 554-62.
 25. Rettig GF, Schieffer HJ: Acute effects of intravenous milrinone in heart failure. Eur Heart J 1989; 10 Suppl C: 39-43.
 26. Shipley JB, Tolman D, Hastillo A, Hess ML: Milrinone: basic and clinical pharmacology and acute and chronic management. Am J Med Sci 1996; 311: 286-91.
-