

## HALOPERİDOL VE DEHİDROBENZPERİDOL'ÜN ANTIARİTMİK ETKİLERİNE AİT BİR ARAŞTIRMA

Dr. Gürayten ÖZYURT

### ÖZET

Bir rastlantı sonucu bulduğumuz Haloperidol ve Dehidrobenzperidol ün antiaritmik etkisini ; belirli bir metodla 60 hastada inceledik.

Kullandığımız dozlarda, uyarım aritmisi gurubundan ; sinüs taşikardisi, atrial ekstrasistol, kardioversion yapılacak atrial fibrilasyon vakalarında endikasyon olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, atrial flutterden normal sinüs ritmine kontrşoksuz dönme olayının çok düşük olmasına rağmen, böyle bir sonuçla karşılaşılırsa ; hasta için bir kazanç olduğu düşünülebilir.

Metodumuzda uyguladığımız dozlar, uyarım aritmisi gurubundan; birinci derecede atrioventriküler blok ve dal bloklarında değişiklik yapmamıştır. Fakat daha yüksek dozlarda kontrendikasyon olabilir.

Bu çalışma ile ilgili literatür yayınlarıyla yaptığımız tartışma sonucu; her iki ilacın antiaritmik etkilerinin beta blokaj özelliği ile ilgili olduğu, alfa blokaj özelliğinin de bu etkiye yardımcı olabileceği sonucuna vardık.

### SUMMARY

We have made research on the antiarrhythmic effects of Dehidrobenzperidol and Haloperidol on 60 patients using a certain method. We think that these drugs can also be used at the cases of sinus tachycardias, ventricular tachycardias and ekstrasistol, atrial ekstrasistol, atrial fibrillation, and cardioversion.

In our studies, if we are able to maintain the change from atrial flutter to normal sinus rhythm without a counters hock even though the chances are rather less ; that will be beneficial for the patients. The dosages that we used in our method have made no changes in first degree atrioventricular block and bundle branch block ; but the higher dosages could be counter-indicated.

According to the results of our studies we have reached the conclusion that the antiarrhythmic effects of the both drugs are closely related to beta adrenergic blockade would help these effects as well.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1969 yılı Anestezi ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi

\*\* İ. Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Uzmanı.

Araştırma yaptığımız ilaçlar, 1960 yılından beri Nöroleptanajeksi 1 ve 2 tekniklerinde kullanılan Haloperidol ve Dehidrobenz - peridol'dür. Bir rastlantı sonucu, ameliyat öncesi incelemeleri tam olarak yapılmamış acil olarak ameliyat edilmesi gereken hastalarda :preanestetik medikasyon amacı ile bu ilaçları intravenöz yolla verdiğimizde, bir süre sonra aritmilerinin kaybolduğunu gördük. Gerek ameliyat sırasında kardioskopla izlendiğinde, gerekse ameliyat sırası çekilen elektrokardiografilerde düzelmenin devam ettiğini gördük.

Yaptığımız literatür taramasında, bu ilaçların antiaritmik etkilerinin incelendiği herhangi bir yayına rastlamadık.

Bunun üzerine Hacettepe Üniversitesi Dahiliye Kliniği Kardiyoloji Bölümü tarafından aritmisi tesbit edilen ve ameliyatı gereken hastalar üzerinde çalışmamıza başladık. Araştırmamıza kardioversion yapılmak üzere gelen hasta grubunu da ekledik.

1969 yılı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık tezi olan bu çalışmanın konusu ; ancak 1971 yayınlarında hayvan çalışmalarında araştırılmış (1), (2), 1972 yılında ise bir ilacın yan etkisini kaldırmak amacı ile insanlarda denendiği yazılmıştır. (3)

#### GENEL BİLGİLER

#### HALOPERİDOL VE DEHİDROBENZPERİDOL

Jansen ve arkadaşları (4), 1956 yılında nörolepsi meydana getiren ve ağrı iletimini bloke eden butirofenon grubunu sentez ettiler. 1958 de (5), gerekli testler yapıldıktan sonra 1960 yılından itibaren Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün genel anesteziye kul-

lanılabileceğini bildirdiler (6). Böylece tıpta geniş kullanım alanı bulan bu ilaçlardan Haloperidol'ün günlük tüketimi 260 milyon doza ulaşmıştır.

Kıymasal olarak butirofenon grubundadırlar. Diğer potent nöroleptikler gibi tersiyer amindirler. Bu yüzden  $10^{-7}$  gibi düşük konsantrasyonlarda: Su/hava, su/lipid interfazlarında tek bir tabaka meydana getirmek eğilimindedirler. Gerçekten nöroleptikler: yüzeysel gerilimi azaltan maddelerden, örneğin sabun veya deterjan gibi

etki ederler. Haloperidol ve Dehidrobenzperidol un tek tabaka meydana getirmesi şu şekildedir. Her bir molekül, yüzeyde 80 angström karelik bir yer kaplayarak her molekülün lipofilik aromatik kısmı hava veya lipid fazına dönük olarak, hidrofilik bazık parçası ise suya yapışarak interfazı sıkıca doldururlar. Biyolojik yapılarda tek tabaka meydana getirme özelliği bu mekanizmaya dayanır.

Nöroleptiklerin, su bulunduran çeşitli organik ve inorganik zararların geçirgenliklerini azaltıcı eğilimde olduğu da gösterilmiştir. Buna sebep olarakta nöroleptik ilacın: hücre zarının dış kısmını tek moleküllü bir yüzey halinde örtüp diffüzyonu sınırlaması, böylece zara giriş çıkışı durdurması gösterilmiştir. Denilebilirki: potent bir nöroleptik, kuvvetli bir zar bloke edicisidir.

Diğer taraftan bütün nöroleptikler, sempatik sinir sisteminin iletim maddesi olan epinefrin ve dopaminin kompetitif antagonistidir. Bu özelliğinden dolayı, alfa reseptör bölgesi nöroleptik moleküllerinin yaptığı tabaka ile örtülü olduğundan endojen ve eksojen katekolaminler bu bölgeye ulaşamamaktadırlar. Yüzeyel tabaka nedeniyle zar geçirgenliği azalmakta, alfa reseptöre giriş hızı düşmekte ve kompetitif alfa blokajı meydana gelmektedir. (7)

## MATERYEL VE METOD

### Materyel

Hastahanemiz kardioloji bölümü tarafından aritmisi elektrokardiografik olarak tesbit edilmiş 60 hastada, Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ü aritmi tedavisinde kullandık. 50 hasta ameliyat edilmek, 10'u ise kardioversion yapılmak üzere ameliyathaneye getirilmişlerdi.

Hastaların 45'inde Haloperidol'ü araştırmamızın sonuna doğru elimize geçen Dehidrobenzperidol'ü ise 15 hastada uygulama olduğunu bulduk.

Üzerinde araştırma yaptığımız hastaların 23'ü kadın, 37'i ise erkekti. 60 hastanın yaş ortalaması : 44, 8 dir.

Hastalarımızdaki aritmi dağılımı aşağıdaki şekillerdir: Uyarılma aritmisi gurubundan: Sinüs taşikardisi: 10

Sinüs bradikardisi:5  
Atrial ekstra-  
sistol:10

İletim aritmisini gurbundan:Atrioventriküler  
1'inci derecede blok:10  
Sağ dal bloku :5  
Sol dal bloku :5

#### Metod:

Hastalara ameliyathaneye gelmeden 45 dakika önce preoperatif medikasyon amacıyla 5 mg. Haloperidol intramüsküler yapıldı. Bu süre sonunda ameliyathaneye alındıklarında, elektrokardiografileri çekildi. 10 mg. Haloperidol intravenöz veya 20-25 mg. intravenöz Dehidrobenzperidol'ün verilmesinden 10 dakika sonra elektrokardiografileri çekildi.

Bu durumda,

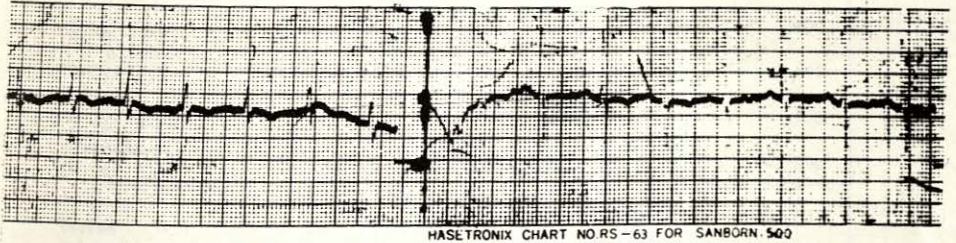
45 hastada 5 mg. Haloperidol im.+10 mg. Haloperidol iv. 15 hastada 5 mg. Haloperidol im.+20-25 mg. Dehidrobenzperidol iv. dozlarda uygulanmış oldu.

Hastahanemizde mitral kapağındaki çeşitli bozukluklar nedeniyle ameliyat edilmiş hastalarda, devam eden atrial fibrilasyonu düzeltmek amacıyla kardioversion uygulanmaktadır. Biz çalışmamızda, 5 saat önce 0,8 mg. kinidin almış 10 hastada yukarıdaki metodla Haloperidol ve Dehidrobenzperidol uygulandıktan sonra, kardioverter cihazı ile düz akımla kontrşok uygulandı. Kontrol vakası olarak yine 5 saat önce 0,8 mg. kinidin almış 10 hastada nöroleptik verilmeden yalnızca tiopental anestezisi yardımıyla kardioversion yapıldı. Tiyopental sodyum, her iki grupta da 275-500 mg. lık dozlarda kullanıldı.

#### BULGULAR

Uyarma aritmisini gurbundan:

1-Sinüs taşikardisinin yavaşladığı görüldü.



10mg Haloperidol i.v den sonra...



E.Ş 125839 37 Y ♀

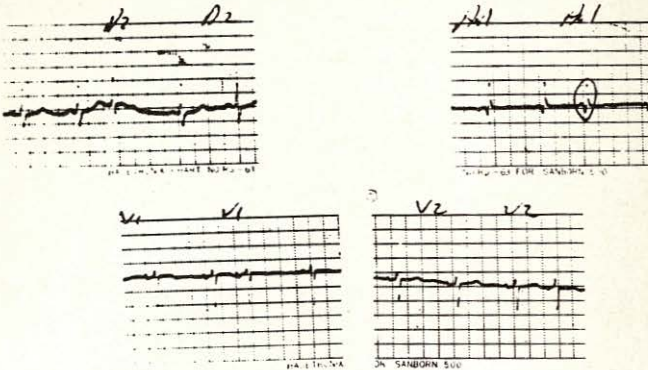
Sinüs taşikardisi

Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün antiaritmik etkilerine ait bir araştırma

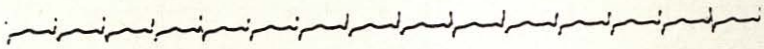
Resim deki üsteki trase 5 mg.i.m. Haloperidol alındığından alttaki trase ise 10 mg. haloperidol verilmesinden sonra çekilmiştir.

5 sinüs bradikardisinde önemli bir değişiklik görülmemiştir.

5 atrial ekstrasistol vakasında düzelme açıkça görülmüştür.



5mg Haloperidol i.v den sonra



S.P 118347 514 Ş Atrial Ekstrasistol

### Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün antiaritmik etkilerine ait bir araştırma

Resim deki üst traselerde görülen atrial ekstrasistoller, 5 mg. Haloperidol'ün iv. verilmesinden sonra kaybolmağa başlamış, düzgün ritm ikinci 5 mg. lık dozun verilmesinden sonra devam etmiştir.

Kardioversion uygulanan her iki guruptaki hastaların yaş ortalamaları tablo: 1 de gösterilmiştir. Buna göre yaş ortalaması Haloperidol gurubunda 33.3 kontrol gurubunda ise 33.4'dür. Diğer taraftan Haloperidol gurubunda sinüs ritmine çeviren kontrşok miktarı ortalaması 160 W/sn. iken kontrol gurubunda aynı ortalama 300 W/sn. dir. Yaş ortalamaları hemen hemen eşit iki grup iken, kontrşok miktarı ortalamaları arasındaki fark, % 50 ye yakındır.

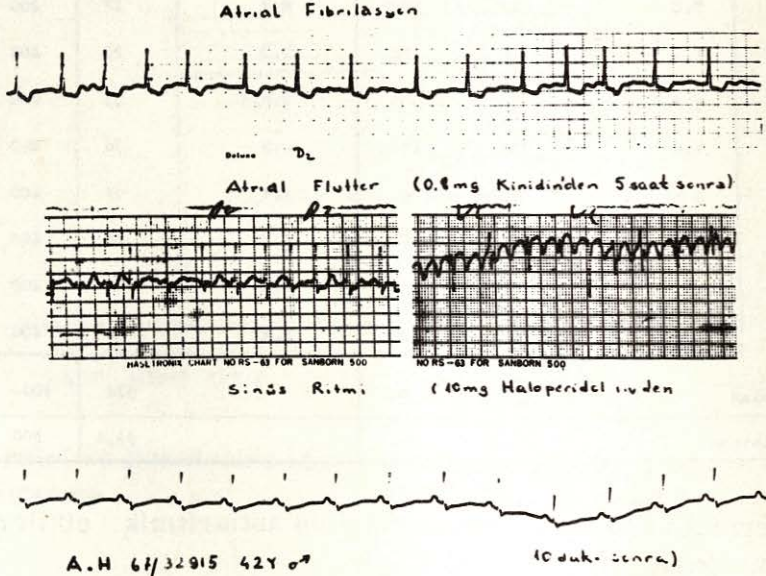
HALOPERİDOL GRUBU			KONTROL GRUBU			
Soyadı ve adı	Yaş	W /sn	Soyadı ve Adı	Yaş	W /sn	
1	P.Ş	16	200	Ö.J	18	400
2	K.M	21	100	T.S	20	200
3	T.Ü	24	200	M.Y	22	200
4	Y.Ö	26	100	K.D	28	400
5	Ş.M.A	33	150	D.H.İ	35	200
6	Y.R	35	150	Ü.N	36	200
7	G.S	40	200	B.A	37	400
8	T.Z	41	300	A.E	40	400
9	A.H	42	0	I.M	42	200
10	P.H	55	200	E.M	56	400
Toplam		333	1600	334		3000
Ortalama		33,3	160	33,4		300

Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'un antiaritmik etkilerine ait bir araştırma

Tablo : 1

Ayrıca Haloperidol gurubundaki hastalar birer defalık şoklarla kontrol gurubundaki 5 hastayı ise birden fazla şoklarla, ancak 400 W/ sn.lik şoklarla, sinüs ritmine döndürmek mümkün olmuştur.

Resim de görüldüğü gibi yine Haloperidol gurubundan bir hasta, 0.8 mg. iv. kinidin alımından 5 saat sonra atrial fluttere dönmüş, 10 mg. iv. Haloperidol'ün verilmesinden sonra kardioversion uygulanmadan sinüs ritmine çevrilmiştir.



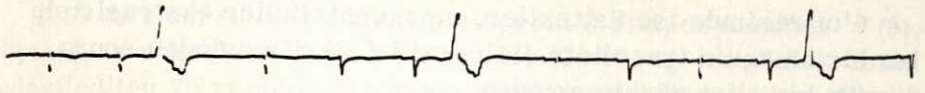
Resim #3

Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün antiaritmik etkilerine ait bir araştırma

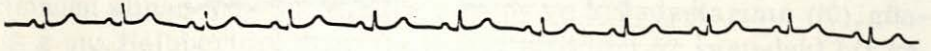
10 değişik ventriküler ekstrasistol vakasının tamamen düzeldiği elektrokardiografik olarak görüldü. Resim 4'de normal atımdan sonra gelen ekstrasistolün Haloperidol'ün verilmesinden sonra alt trasede kaybolduğu görülmektedir.

Alttaiki resimde ise çift ventriküler ekstrasistollü hastanın elektrokardiografisi görülmektedir. Alttaiki ise, 20 mg. Dehidrobenzperidol verildikten sonra çekilmiştir, hastanın düzelmiş ritmini göstermektedir.





10mg Haloperidol i.v den sonra

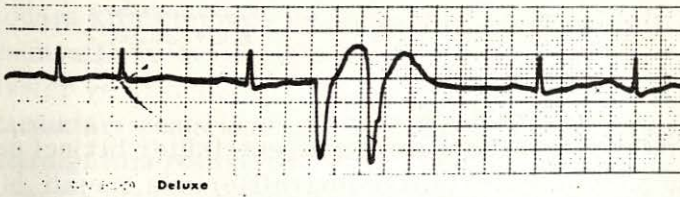


S.E 749243 74 ♀

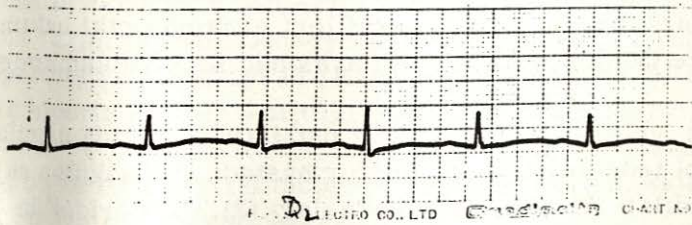
Ventriküler Ekstrasistol

Resim : 4

Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün antiaritmik etkilerine ait bir araştırma



20mg Dehydrobenzperidol'den sonra

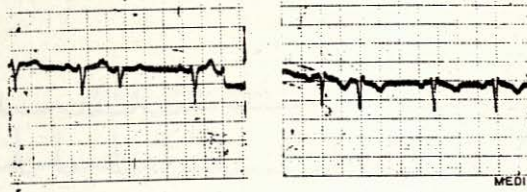


G.S 66/23407 40Y ♂

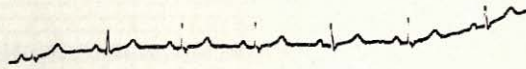
Gift  
Ventriküler  
Ekstrasistol

Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün antiaritmik etkilerine ait bir araştırma

6'cı resimde ise üsttekiler, supraventriküler ekstrasistolu olan bir hastanın traselidir. Haloperidol verilmesinden sonra yine düzgün bir ritm görülmektedir.



10mg Haloperidol i.v den sonra



T. A 110664 65Y ♂ Supraventriküler Ekstrasistol

Resim : 6

İletim aritmisi grubundan: Atrioventriküler birinci derecede bloku olan 10 hastanın elektrokardiografilerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Aynı hastaların traselerinde nöroleptik verildikten sonra da bir değişiklik bulunmamıştır.

Sağ dal bloku hastanın intravenöz Haloperidol verilmesinden önce ve sonraki elektrokardiografileri arasında etki bakımından Haloperidol ve Dehidrobenzperidol arasında fark bulunmamıştır.

#### Tartışma

Evrard ve arkadaşları (8), 52 psikiatrik hastada uyguladıkları Haloperidol tedavisinin sonunda bir hastada ventriküler ekstrasistole rastladılar. Bertolo ve arkadaşları (2), Droperidol'ün küçük dozlarının kedilerde, epinefrin ve Halothane'la yapılan ventriküler aritmileri önlediğini bildirdiler.

Biz de, 10 kişilik ventriküler ekstrasistollü vaka grubunda kullandığımız dozlarda her hastanın ekstrasistolünün kaybolduğunu gördük. Bu durumda, Haloperidol'ün yüksek doza ve uzun süreli kullanıldığında ventriküler ekstrasistol meydana getirmesi mümkündür.

1959 da Beerse'de toplanan Haloperidol Simpozyumunda (9), yayınlanan sonuçlara göre, 25 gün süre ile 12 mg. lık günlük dozla tedavi edilen 70 yaşında bir hasta akciğer ödeminden ölmüştür.

Vaka grubumuzda 70 yaşında 1 hasta, 73 yaşında 2 hasta, 74 yaşında 2 hasta, 96 yaşında 1 hasta bulunmaktadır.

Bo Gerle (9), nin topladığı 6500 kişilik Haloperidol tedavisi serisinden alınan sonuçlara göre ; Divry ve arkadaşlarının (10), günlük g mg. Haloperidol dozu ile tedavi ettikleri 52 yaşındaki bir kadın hasta, 25 inci günün sonunda kalp yetmezliği ile ölmüştür. Aynı seriden, Alema ve arkadaşları (11), 1 hastada hipotansiyon, kardiyovasküler değişiklikler ve bronkopnömoniye rastlamışlardır.

Bo Gerle (9), ye göre ise, çok ağır kalp şikâyeti olan hastalarda bile Haloperidol rahatlıkla kullanılabilir.

Biz de Bo Gerle'nin düşüncesine katılıyoruz. Gayet geniş bir seride detaylar tam açıklanmadığından, tek tek alınan bu sonuçlardan Haloperidol'ün sorumlu olması şüphelidir. Aynı zamanda bu ilaçlar, dünya kliniklerinde ve hastanemizde açık kalp ameliyatlarında emniyetle kullanılmaktadır.

Boissier ve arkadaşları (12), hayvanlarda yaptıkları deneylerden çıkardıkları sonuçlara göre, noradrenalin ve adrenalinin meydana getirdiği hipertansiyonu veya asetilkolin veya vagusların stimülasyonu ile ortaya çıkan hipotansiyonu Haloperidol'ün değışti rici etkisi yoktur.

Yazar ve arkadaşları, deneylerini eksojen yolla adrenalın ve noradrenalin vererek, Haloperidol'ün hipertansiyonu etkilemediği sonucuna varmışlardır. Becsey ve arkadaşları (3), Droperidol veya Droperidol ve Fentanyl'in ; Ketamin'in meydana getirdiği taşikardi ve hipertansiyonu azalttığı sonucuna varmışlardır. Biz de, Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'un endojen adrenalın ve noradrenalinin bloke edici etkisi olduğunu savunmaktayız. Bulduğumuz sonuçları bu özelliğe bağlamaktayız.

De Castro ve arkadaşları (13), erişkinde günde ortalama 5 mg. lık tedavi dozu ile kan basıncı, nabız ve periferik dolaşımının stabil hale gelmesinin mümkün olduğunu ileri sürmektedirler. Biz ancak, total 5 mg. Haloperidol veya 5 mg. Haloperidol ve 25 mg. Dehidrobenzperidol kullanıldığında kan basıncının ve nabızda stabil

kalma, kalp hız ve ritminde ise normal hız ve ritme dönüş sağlayabildik.

De Castro (14), Dehidrobenzperidol ve Haloperidol alan hastalarda, anestezi sırasında oksijen saturasyonundaki yükselişe dikkati çekmiştir. Fakat bu yükselişi:ilacın verilmesinden sonra  $PCO_2$ 'nin düşmesine, yükselen pH'ya bağlı dakika volümünün artışına bağlanmıştır.

Oysa S. Kenny ve arkadaşları (14), premedikasyon olarak Haloperidol verilmiş 20 hasta ile 10 köpekte anestezi sırasında oksijen saturasyonunda yükselme bulmuşlardır. Bu yükselme oranı:Haloperidol grubundaki 20 hastada 2, 35:kontrol grubundaki 20 hastada ise 0, 69 değerlerindedir. Fakat asit baz değerlerinde değişme bulmuşlardır.

İstatistik olarak verememize rağmen 3 vakada yaptığımız kan gazları araştırmasında:Haloperidol'ün verilmesinden 20 dakika sonra anestezi sırasında  $PCO_2$  nin düştüğünü,  $PO_2$ 'nin yükseldiğini gördük. Bu durumu, şu görüş açısından değerlendirdik. Heyecanlı olan hastada normal solunum sayısı 16'dan 25'e çıkmakta, normal tidal volüm 500 cc. den 300 cc. ye düşmektedir. 150 cc. nin ölü boşluğa ait olduğu düşünülürse, oksijenasyon % 40 azalmaktadır. Oysa preoperatif medikasyonun etkisi başladıktan sonra ve anestezi sırasında solunum sayısının 16'ya düşmesi, buna bağlı olarak tidal volümdeki artış:oksijenasyonun düzelmesine ve  $PO_2$ 'nin yükselmesine yol açmaktadır.

Reuse (15), Haloperidol'un adrenolitik, antihistaminik, antiasetik kolinitik, ganglioplejik ve antiserotonin etkileri olduğunu bildirmiştir.

Janssen ve arkadaşları (16), 1963 yılında butirofenon grubu ilaçların trankilizan, antiemetik, antifibrilasyon ve alfa adrenerjik blokaj etkilerinin klorpromazinden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Corssen ve arkadaşları (17), butirofenonları:vital organlar üzerine toksik etkisi olmayan, yan farmakolojik etkileri klorpromazine benzeyen (trankilizan, antiemetik, antifibrilatuar:bu özelliklere adrenerjik bloke edici özellik denir.) ilaçlar olarak tanımlanmışlardır.

Janssen'in yaptığı son çalışmalarda (7), alfa blokaj etkisi ve kısmen de adrenolitik etkisi aydınlanmıştır. Fakat bütün bu yayınlarda antifibrilatuar ve antiaritmik etkisi açıklanmamıştır

Kalp kasında beta reseptörleri bulunmaktadır. Adrenalin beta reseptörleri üzerine olan etkisi ile stimülasyona ve aritmilerin doğmasına neden olmaktadır. Alfa reseptörler ise damar düz kasında bulunmaktadır.

Kanımıza göre:butirofenonların biyolojik zarları bir yüzey halinde örterek zar geçirgenliğini azaltmaları ve böylece katekolaminlerin reseptör bölgeye ulaşmasını önleme özelliği, beta reseptörler için de mümkündür. Yüzeyi Haloperidol ve Dehidrobenzperidol molekülleri ile kaplanan beta reseptöre adrenalin ulaşmadığını, böylece kompetitif bir blokaj meydana geldiğini, reseptöre ulaşmayan adrenalinin ise mono amino oksidaz tarafından metabolize edileceğini düşünmekteyiz. Böylece kalp fibrilasyonlardan korunmakta, aritmiler düzelmektedir. Ayrıca, Haloperidol ve Dehidrobenzperidol'ün alfa blokaj yaparak damar cidarında stabilite sağlaması, belirli hacimde kanın kalbe gönderilmesine yardım ederek antiaritmik ve antifibrilatuar etkiye yardımcı olmaları mümkündür. Kedilerde koroner oklüzyonu yapılarak meydana getirilen ventriküler fibrilasyonu Droperidolün önlediği yazarlar (2) tarafından bulunmuştur.

Resim:3'te sunulan hastada, atrial flutterin sinüs ritmine dönme olayında, kinidinin etkisi olduğu ileri sürülebilir. Fakat kinidin, antikolinerjik etkiye sahip olup kalp hızını arttırır (16), Oysa biz, gerek bu vakada, gerekse sinüs taşikardilerinde, Haloperidol 'ün kalp hızını azaltıcı etkisini gördük.

## Literatür

1. BAUER H., KREUSCHER H., MENZEL H. : Anti arrhythmic effect of Dehydrobenzperidol in dogs. *Acta Anaesth. Scandinav.*, 15 :277, 1971
2. BERTOLO L., NOVAKAVIĆ B S., PENNA M. : Antiarrhythmic effect of Droperidol. *Anesthesiology.*, 37 : 529, 1972
3. BECSEY L., MALAMED S., RADNAY P., FOLDES F F. : Reduction of the Psycho tomimetic and circulatory side-effects of Ketamine by Droperidol *Anesthesiology*, 37 : 536, 1972
4. JANSSEN P.A.J. : *J. Med. Pharm. Chem.*, 1 :281, 1959
5. DIVRY P., ET AL. : *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.*, 58: 878, 1958
6. JANSSEN P.A.J., ET AL : The pharmacology of Dehidrobenzperidol A new potent and short-acting neuroleptic agent chemically related to Haloperidol. *Arzneimittelforch.*, 13 : 205, 1963
7. JANSSEN P.A.J. :The pharmacology of Haloperidol. *Int Journ. Neuropsychiatr.*, 3:Suppl. 1, 11, 1967
8. EVRARD E., ET AL. : Contribution a L'etude du R-1625 ou Haloperidol dans les psychoses chroniques et dans les troubles du comportement de certains degeneres mentaux. *Acta Neurol. Belg.* 9:811, 1960
9. GERLE B. :Clinical observations of the side effects of Haloperidol *Acta Psychiatr. Scandinav.*, 40:65, 1964
10. DIVRY P., ET AL. : Rapport sur L'activite neuropsychopharmacologiques du Haloperidol (R-1625). *Acta Neurol. Belg.*, 60 :7, 1960
11. ALEME G., ET AL. :Chimioshock da Haloperidol., *Riv. Sper. Freinat.*, 85 : 2, 1961
12. BOÏSSIER J.R., ET AL. : Quelques actions pharmacologiques du Haloperidol (1625). *Acta Neurol. Belg.*, 60 :39, 1959
13. DE CASTRO J., MUNDELEER P. : Anesthesie sans barbituriques: la neuroleptanalgesie. *Amesth. et Analg.*, 16:1022, 1959
14. KENNY S., MACPHERSON M. : Changes in oxygen saturation associated with the use of Haloperidol. *Acta Anaesth. Scand.*, 9:3947, 1965
15. REUSE J.J. :Considerations pharmacodynamiques au Sujet des neuroleptiques. *Agresologie*, 111: 17, 1962
16. GOTH A. : Antiarrhythmic drugs-quinidine and procaine amide: Medical pharmacology principles *Concepts*, s :368, Mosby, Saint Louis, 1966
17. CORSEN G., ET AL. : NAnalgesia for open heart surgery. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 49 : 901, 1965