

مقایسه نرمال سالین و محلول قندی ۵٪ در درمان حاد میگرن

دکتر مهدی مقدسی^۱، دکتر منصوره ممرآبادی^۲، دکتر فرزاد سینا^۲، دکتر یونس جهانگیری نوده^۳، دکتر محمد روحانی^۱، دکتر بهرام حنفی آشتیانی^۲

فصلنامه علوم مغز و اعصاب ایران، سال هفتم، شماره ۲۴، زمستان ۱۳۸۷، ۳۱۴-۳۲۰

چکیده

زمینه و هدف: دهیدراتاسیون در میگرن حاد گزارش شده است و درمان جایگزینی با مایعات می‌تواند علائم را بهبود بخشد. باید در نظر داشت که ترکیب مایع تجویزی ممکن است در فرایند سردرد بیماران میگرنی در طی حمله حاد مؤثر باشد. هدف ما از انجام این مطالعه مقایسه کلرید سدیم و محلول دکستروز ۵٪ در بهبود علائم بیماران در طی حمله حاد میگرن است.

روش بررسی: ما ۴۰ بیمار مبتلا به سردرد میگرنی مزمن که به دلیل سردرد حاد به اورژانس مراجعه کرده‌اند را وارد مطالعه کرده و آنها را دو گروه قرار دادیم. به گروه اول (تعداد ۲۰ نفر، ۱۰ مرد و ۱۰ زن با متوسط سنی ۲۹ سال و انحراف معیار = ۳.۵ سال، متوسط طول مدت سردرد = ۴.۱۱ سال با انحراف معیار ۵ سال) ۵۰۰ سی سی محلول کلرید سدیم ۰.۹٪ طی ۱۵ دقیقه تزریق شد. گروه دوم (تعداد ۲۰ نفر، ۱۰ مرد و ۱۰ زن با متوسط سنی ۲۷.۲ سال و انحراف معیار ۷.۷ سال، متوسط طول مدت سردرد = ۷.۲ سال با انحراف معیار = ۶.۱ سال) ۵۰۰ سی سی محلول دکستروز ۵٪ طی ۱۵ دقیقه دریافت کردند. بیماران از نوع محلول تجویزی اطلاعی نداشتند و تا ۳۰ دقیقه پس از اتمام انفوزیون به منظور بهبود حملاتشان پایش شدند.

یافته‌ها: کاهش شدت درد در گروه سالین قابل ملاحظه بود و نیازی به تجویز مسکن ۳۰ دقیقه پس از اتمام انفوزیون وجود نداشت در حالیکه در گروه دکستروز ۵ دقیقه پس از اتمام انفوزیون بیماران مسکن و ضد تهوع دریافت کردند. ولی مقایسه این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/143$). از طرف دیگر، تهوع و استفراغ اولین علائمی بودند که در طی انفوزیون سالین بهبود یافتند در حالیکه در گروه دوم، هیچ بهبودی در این علائم دیده نشد.

نتیجه‌گیری: اگر چه نتایج به دست آمده در این مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود اما افق جدیدی در درمان حملات حاد میگرن باز می‌کند و شاید بتواند نقشی در توجیه پاتوفیزیولوژی این بیماری داشته باشد. انجام مطالعات بالینی با حجم نمونه بالاتر جهت رسیدن به این منظور توصیه می‌شود.

^۱ استادیار، بخش نورولوژی بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش

^۲ دستیار نورولوژی، بخش نورولوژی بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش

^۳ عضو کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، بزرگراه همت، دانشگاه علوم پزشکی ایران

واژگان کلیدی : میگرن، نورمال سالین، محلول دکستروز ۵ در صد

مقدمه

میگرن یک بیماری دوره ای است که سردرد آن معمولاً یک طرفه و ضربان دار است و اغلب با تهوع و استفراغ، حساسیت به نور و سروصدا همراه می‌باشد.^(۱) این بیماری یک یونوپاتی است یعنی اختلال در کانالهای یونی وجود دارد که عملکرد استراتژیک آنها و توزیع آناتومیک آن در مغز در تعیین فنوتیپ بالینی بیماری مؤثر است.^(۲) سردرد میگرنی شکایت شایعی در بیماران مراجعه کننده به اورژانس است (۱-۲ درصد کل مراجعه کنندگان به اورژانس).^(۳) هزینه سالانه ای که برای میگرن در آمریکا صرف می‌شود حدود ۱۳ میلیون دلار در سال است که عمدتاً ناشی از هزینه غیر مستقیم یعنی عدم حضور بیماران در سرکار یا عدم کار آمدی آنها می‌باشد. هزینه مستقیم شامل ویزیت اورژانس، پزشک، ارزیابی‌های تشخیصی و درمان است.^(۴) ارگوتامین و دی هیدروارگوتامین درمانهای مؤثری هستند که به میزان زیادی در بیماران میگرن حاد استفاده می‌شود اما در تعداد بالایی از آنها موجب تهوع و استفراغ می‌گردد.^(۵) نسل جدیدتر داروهای ضد میگرن یعنی تریپتانها داروهای گرانی هستند که در ۲۰-۳۰ درصد موارد به نظر می‌رسد مؤثر نمی‌باشند.^(۶،۷) درمان سریع و بدون برگشت حملات، بر گرداندن بیمار به سرکار، کاهش استفاده از دارو، بهینه کردن مراقبت از خود و کاهش هزینه‌های متعاقب آن، درمان با صرفه اقتصادی و کاهش عوارض جانبی داروها مواردی هستند که از طرف کنسرسیوم سر درد آمریکا به عنوان اهداف درمان حاد میگرن اعلام شده است.^(۸) با استفاده از خانواده تریپتانها افق جدیدی در درمان حاد میگرن ایجاد شده است.^(۹، ۱۰، ۱۱) سردرد ناشی از دارو مسأله

مهمی در درمان سر درد است و باید در کسانی که بیش از ۱۵ روز در ماه سردرد دارند و یا از درمان حاد برای حداقل ۱۰ روز در ماه استفاده می‌کنند، مد نظر باشد.^(۸) مکانیسم زمینه ای تبدیل سردرد دوره ای به روزانه نا مشخص است، اما در تریپتانها احتمالاً حساسیت نورونی ناشی از تحریک مزمن رسپتور 5HT_{1B/1D} نقش دارد.^(۱۲) هنوز درمان حملات میگرن با موفقیت کامل همراه نیست.^(۲) اخیراً از دهیدراتاسیون به عنوان فاکتور تشدید کننده در حمله حاد میگرنی نام برده شده است،^(۱۳، ۱۴، ۱۵) بنابراین به نظر می‌رسد اصلاح وضعیت دهیدراتاسیون بیمار با یک محلول ایزوتون رایج، حملات سردرد را بهبود می‌بخشد. احتمالاً این کاهش شدت سردرد از طریق کاهش غلظت عوامل التهابی و دردزا (نظیر ماده P، VIP و NO) که در اطراف ساختمانهای حساس به درد مغزی و منژ جریان دارند و در ایجاد درد میگرنی دخیل هستند، عمل می‌نماید. مدل حال حاضر پاتو فیزیولوژی میگرن ترکیبی از تئوری‌های نورونال و تری ژمینو واسکولار است.^(۱۶) ^(۱۷) که فعالیت داخل مغزی CSD¹ را به آورانه‌های منژریال تری ژمینال مرتبط می‌نماید.^(۱۸، ۱۹) در هر دو مدل درگیری ژنتیکی یک کانال یونی (که شایعترین کانالهای درگیر، کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ و کانال سدیم وابسته به ولتاژ نورونال است) و عملکرد فاکتوری که رابط بین این دو می‌باشد مفروض است.^(۲۰، ۲۱) مولکول NO هم پیغا میر نورونال و هم واسطه التهابی است که کاندید خوبی برای نقش اخیر می‌باشد.^(۲۲، ۲۳) اهمیت بالقوه کانالهای سدیمی حساس به ولتاژ² (VSSCs) در پاتو فیزیولوژی سردرد، از طریق تأثیر لیدوکائین (یک بلوکر غیر انتخابی VSSC) در درمان میگرن، و

سردرد خوشه‌ای^(۲۵،۲۴) و سندرم SUNCT^۳ به اثبات رسیده است.^(۲۶) داروهای ضد تشنج نظیر لاموتریژین نیز از طریق عمل روی VSScs در سردرد مؤثر است.^(۲۷) از طرف دیگر در حمله میگرن حاد سطح سدیم CSF بالا می‌باشد،^(۲۸) بنابراین به نظر می‌رسد ترکیب الکترو لیتی مایع تجویز شده (به ویژه سدیم) در کاهش علائم حاد میگرن مؤثر باشد. در مطالعات بالینی به منظور درمان حاد حملات میگرن یا قبل از تجویز دارو از محلول نرمال سالین (کلرید سدیم ۰/۹٪) استفاده می‌شود.^(۲۹-۳۲) با در نظر گرفتن شواهد فوق این چنین برداشت می‌شود که تجویز محلول سالین به خودی خود بدون درمان دارویی باعث کاهش علائم حاد میگرن می‌شود. اگر چنین باشد این درمان از سایرهای رایج در درمان حمله میگرن به صرفه تر و مطمئن تر می‌باشد. برای ارزیابی این فرضیه ما در این مطالعه تأثیر محلول نرمال سالین را با محلولهایی که غلظت سدیم کمتری دارد (دکستروز ۵٪) مقایسه کردیم.

روش بررسی

ما در این مطالعه ۴۰ بیمار مبتلا به سردرد مزمن تیپ میگرنی (بر اساس معیار HIS ۲۰۰۴) را که جهت درمان حاد میگرن اورژانس مراجعه کردند را وارد مطالعه نموده و درد و گروه قرار دادیم. گروه اول (تعداد ۲۰ نفر، ۱۰ مرد و ۱۰ زن با متوسط سنی ۲۹ سال و انحراف معیار ۵/۳ سال، متوسط طول مدت سردرد ۱۱/۴ سال با انحراف معیار ۵ سال) در طی ۱۵ دقیقه، ۵۰۰ سی سی نرمال سالین دریافت کردند. به گروه دوم (تعداد ۲۰ نفر، ۱۰ مرد و ۱۰ زن با متوسط سنی ۲۷/۲ سال و انحراف معیار ۷/۷ سال، متوسط طول مدت سردرد ۷/۲ سال با انحراف معیار ۶۱ سال) در طی ۱۵ دقیقه، ۵۰۰ سی

سی محلول دکستروز ۵ درصد تزریق شد. همه افراد گروه اول از سر درد میگرنی بدون اورا شکایت داشتند در حالیکه ۱۷ نفر از بیماران گروه دکستروز ۵ درصد از میگرن بدون اورا و سه نفر از میگرن با اورا رنج می‌بردند (بر اساس معیار HIS ۲۰۰۴). بیماران از نوع محلول دریافتی اطلاعی نداشتند. در طی مطالعه بیماران از نظر تسکین علائم همراه (تهوع، استفراغ، فتوفوبی و فنوفوبی) و عود حمله تا ۳۰ دقیقه پس از اتمام انفوزیون پایش شدند. براساس پرسشنامه تهیه شده از بیماران در مورد شدت سردرد و توانایی انجام فعالیت‌هایشان اطلاعاتی کسب شد و وضعیت بالینی بیمار در اورژانس ارزیابی گردید. در صورتیکه سردرد بیمار حداقل به درجه متوسط نمی‌رسید (بر اساس توصیف خود بیمار از درد یا سایر علائم همراه در طی ۵ دقیقه پس از اتمام مایع درمانی)، برای بیمار به سرعت مسکن و داروی ضد تهوع تجویز می‌شد. آنالیز داده‌ها جهت مقایسه میانگین‌ها با fisher's exact test و برای آنالیز عود سردرد ۳۰ دقیقه پس از اتمام مایع با تست chi انجام شد. کلیه داده‌ها در SPSS ۱۱.5 وارد و آنالیز گردید. p-value کمتر از ۵٪ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

کاهش شدت درد در همه بیماران گروه سالین قابل ملاحظه بود. شدت سردرد همه بیماران این گروه (بر اساس نمره‌ی که خودشان به سردرد شان داده بودند) بسیار شدید گزارش شد که به تدریج طی مایع درمانی بهبود یافتند. پس از اتمام انفوزیون سالین، به میزان کمی سردرد داشتند و نهایتاً پس از ۳۰ دقیقه شدت سردرد خود را به میزان کم - بسیار کم گزارش کردند. در تمام مقایسه، در گروه دوم شدت سردرد از خیلی شدید به شدید پس از اتمام مایع

بالا می‌رود که باعث ایجاد تغییرات نورالی می‌شود که زیر بنای تظاهرات بالینی میگرن هستند. بهبود اولیه علائم مرتبط با التهاب ساختمانهای عروقی و مننژیال مغزی (فتونوبی، فنونوبی و تهوع و استفراغ) به دلیل اثر رقیق کننده مایع تجویز شده روی مدیاتورهای التهابی به ویژه NO است. این نکته را باید در نظر داشت که ورود سدیم به داخل فضای عروقی باعث کاهش ساخت سدیم می‌شود. هیگاشی و همکاران ثابت کردند که نمک، تبدیل L- آرژنین به NO را در داخل آندوتلیوم عروق کلیوی بیماران مبتلا به هیپرتانسیون اولیه حساس به نمک، کاهش می‌دهد. افزایش تولید سوپراکسید رادیکال آزاد در عروق در نمونه‌های تجربی هیپرتانسیون^(۳۷،۳۸) به اثبات رسیده است. نشان داده شده است که این رادیکالهای سوپراکسید به عنوان برداشت کننده‌های NO عمل می‌کنند.^(۳۹) اثر مهارى تجویز سدیم روی غلظت NO پلاسما از طریق چند مکانیزم انجام می‌شود: (۱) تغییر انتقال L- آرژنین از طریق غشای اندوتلیال، (۲) کاهش فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز و (۳) افزایش شکست یا ترشح NO^(۴۰) محتوی کلر محلول نرمال سالین در نظر گرفته نمی‌شود، ما هیچ مطالعه‌ای که بیانگر نقش غلظت یون کلر و یا اختلال کانال کلر در بیماران میگرنی باشد را پیدا نکردیم هر چند که انجام این تحقیقات به منظور درک بهتر پاتوفیزیولوژی پایه میگرن، لازم و ضروری می‌باشد. در مطالعه ما در گروه دکستروز، پاسخ درمانی خوب در بیماران مبتلا به میگرن با او را دیده شد.

در هر حال با در نظر گرفتن مکانیسم زمینه‌ای به نظر می‌رسد که بتوان از روش‌های درمانی ارائه شده به عنوان درمان مقرون به صرفه و ایمن (بدون هیچ گونه عارضه جانبی) در حمله حاد میگرن استفاده

درمانی کاهش یافت که در نتیجه پس از ۵ دقیقه از اتمام انفوزیون مایع برای بیمار مسکن و داروی ضد تهوع تجویز گردید. در این گروه تنها ۳ بیماری که میگرن با او را داشتند شدت دردشان از خیلی شدید تا خفیف کاهش پیدا کرد و پس از ۳۰ دقیقه به هیچ درمان اضافی احتیاج نداشتند. تفاوت مشاهده شده بین این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین تفاوت معنی‌داری بین سرعت عود سردرد پس از ۳۰ دقیقه بین دو گروه مشاهده نشد ($P=0/071$). از طرف دیگر علائمی نظیر تهوع و استفراغ، فنونوبی و فتونوبی اولین علائمی بودند که پس از انفوزیون سالین بهبود یافتند در حالیکه هیچ بهبودی در میزان تهوع و استفراغ بیماران گروه دکستروز ۵٪ وجود نداشت.

بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد که درمان جایگزینی با ۵۰۰ سی سی نرمال سالین می‌تواند در درمان حملات حاد و شدید میگرن موثر باشد. تفاوت مشاهده شده در پاسخ درمانی به محلول‌های نمکی و قندی ناشی از نقش موتاسیون ژنی کانال سدیم وابسته به ولتاژ در پاتوفیزیولوژی سردرد میگرنی است.^(۲۱) اما باید در نظر داشت که خود سدیم به تنهایی نمی‌تواند توجیه کننده این پاسخ نسبتاً سریع باشد به این دلیل محتوی سدیم CSF ۲ ساعت زمان نیاز دارد تا با آنچه در خون است به تعادل برسد.^(۳۴،۳۵) هارینگتون و همکاران گزارش کردند که در طی حمله حاد میگرن غلظت یون سدیم و یونهای کلسیم و منیزیم و پتاسیم در CSF بالا می‌رود و نشان دادند که در هومئوستاز سدیم تغییراتی ایجاد می‌شود به این صورت که در طی فاز سردرد به میزان متوسطی غلظت سدیم خارج سلولی

بالایی وجود دارد اما این مطالعه افق جدیدی را برای درمان حملات حاد میگرن و فهم پاتوفیزیولوژی پایه آن فراهم آورده است.

کرد تاکنون هیچ مطالعه ای که مابعد درمانی با نرمال سالیین را به عنوان درمان میگرن مطرح نماید وجود نداشته است. هرچند که برای تعمیم این اطلاعات نیاز به ارزیابی‌ها و تحقیقات بیشتر با حجم نمونه

References

1. Lipton R, Bigal M. Migraine: Epidemiology, impact and risk factors for progression, *Headache*. 2005; 45(Suppl 1):S1-13.
2. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ*. 2006; 332:25-29.
3. Cameron JD, Lane PL, Speechly M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med*. 1995; 2:597-602.
4. Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care*. 2005; 11:S62-7.
5. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European Consensus. *Brain*. 2000; 123 (Pt 1):9-18.
6. Wellington K, Plosker GL. Rizatriptan – an update of its use in the management of migraine. *Drugs*. 2002; 62:1539-1574.
7. Bardsley-Elliot A, Noble S. Eletriptan. *CNS Drugs*. 1999; 12:325-333.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1):9-160.
9. Buzzi MG. Reading data in migraine acute treatment studies: from clinical trials to reviews and meta-analyses. *J Headache Pain*. 2006; 7:160-4.
10. Dahlof CG, Pascual J, Dodick DW, Dowson AJ. Efficacy, speed of action and tolerability of almotriptan in the acute treatment of migraine: pooled individual patient data from four randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Cephalalgia*. 2006; 26:400-408.
11. Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N, Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30:521-532.
12. Linde M, Elam M, Lundblad L, Olausson H, Dahlof C. Sumatriptan (5-HT_{1B/1D}-agonist) causes a transient allodynia. *Cephalalgia*. 2004; 24:1057-1066.
13. Harpman JA. Migraine, giddiness and cerebral dehydration. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1970; 49:7-9.
14. Blau JN. Water deprivation: a new migraine precipitant. *Headache*. 2005; 45:757-759.
15. Bhatia MS, Gupta R, Srivastava S. Migraine associated with water deprivation and progressive myopia. *Cephalalgia*. 2006; 26:758-760.
16. Parsons AA, Strijbos PJ. The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2003; 3:73-77.
17. Hargreaves RJ, Shephard SL. Pathophysiology of migraine—new insights. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26 (suppl 3):S12-S19.
1. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996; 384:560-564.
2. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002; 8:136-142.
3. Hans M, Luvisetto S, Williams ME, Spagnolo M, Urrutia A, Tottene A, Brust PF, Johnson EC, Harpold MM, Stauderman KA, Pietrobon D. Functional consequences of mutations in the

- human alpha1A calcium channel subunit linked to familial hemiplegic migraine. *J Neurosci.* 1999; 19:1610-1619.
4. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet.* 2005; 366:371-377.
 5. Johnson MP, Lea RA, Colson NJ, Macmillan JC, Griffiths LR. A population genomics overview of the neuronal nitric oxide synthase (nNOS) gene and its relationship to migraine susceptibility. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2005; 51:285-292.
 6. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, Theoharides TC, Waeber C, Moskowitz MA. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain.* 2001; 124(Pt 12):2490-2502.
 7. Bogduk N. Role of anesthesiologic blockade in headache management. *Curr Pain Headache Rep.* 2004; 8:399-403.
 8. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. *CNS Drugs.* 2004; 18:671-685.
 9. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia.* 2004; 24:985-992.
 10. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit.* 2007; 13:RA1-7.
 11. Harrington MG, Fonteh AN, Cowan RP, Perrine K, Pogoda JM, Biringer RG, Huhmer AFR. Cerebrospinal Fluid Sodium Increases in Migraine. *Headache.* 2006; 46:1128-1135
 12. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia.* 2005; 25:199-204.
 13. Rich BA. A placebo for the pain: a medico-legal case analysis. *Pain Med.* 2003; 4:366-372.
 14. Bigal ME, Bordini CA, Sheftell FD, Speciali JG, Bigal JO. Migraine with aura versus migraine without aura: pain intensity and associated symptom intensities after placebo. *Headache.* 2002; 42:872-877.
 15. Bell R, Montoya D, Shuaib A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med.* 1990; 19:1079-1082.
 16. Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med.* 1989; 18:360-365.
 17. Davson H, Pollay M. The turnover of ²⁴Na in the cerebrospinal fluid and its bearing on the blood-brain barrier. *J Physiol.* 1963; 167:247-255.
 18. Simchon S, Manger W, Golanov E, Kamen J, Sommer G, Marshall CH. Handling ²²NaCl by the blood brain barrier and kidney: Its relevance to salt-induced hypertension in dahl rats. *Hypertension.* 1999; 33(1 Pt 2):517-523.
 19. Higashi Y, Oshima T, Watanabe M, Matsuura H, Kajiyama G. Renal response to L-arginine in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Hypertension.* 1996; 27:643-648.
 20. Tschudi MR, Mesaros S, Luscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries: increased decomposition by superoxide in hypertension. *Hypertension.* 1996; 27:32-35.
 21. Swee A, Lacy F, DeLano FA, Schmid Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension.* 1997; 30:1628-633.
 22. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation.* 1998; 97: 2222-2229.

23. Singh N, Dhalla AK, Seneviratne C, Singal PK. Oxidative stress and heart failure. *Mol Cell Biochem.* 1995; 147:77– 81.

Archive of SID