

## 围术期美托洛尔对老年非心脏手术病人 血流动力学及心肌缺血的影响

刘 瑶<sup>1,\*</sup>, 黄昌林<sup>2</sup>, 贺 民<sup>1</sup>, 张丽娜<sup>1</sup>, 蔡宏伟<sup>1</sup>, 郭曲练<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医院麻醉科, 长沙 410008; 2. 湖南省常德市第一人民医院麻醉科, 湖南 常德 415003)

[摘要] 目的:比较围术期美托洛尔(metoprolol)对老年非心脏手术病人血流动力学和心肌缺血的影响。方法:30例60~75岁拟行择期非心脏手术病人被随机分为metoprolol组和对照组,每组15例。Metoprolol组病人于麻醉诱导前和气管插管后分别静脉注射0.5 mg和1.5 mg metoprolol。围术期监测:①血流动力学指标为有创血压、HR和心率-收缩压乘积(rate-pressure product, RPP);②心肌缺血发作指标为ECG II, V<sub>5</sub>导联ST段偏移幅度及持续时间。心肌缺血被规定为ST段上抬 $\geq 0.2$  mv或下移 $\geq 0.1$  mv,至少持续1 min;③心肌损伤指标为心肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)的释放;④反映metoprolol心血管和呼吸副作用的指标为HR < 50次/分发生率、阿托品用量和气道峰压。结果:两组病人在麻醉诱导后气管插管前,HR和RPP明显低于麻醉前基础值,但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );气管插管期对照组HR和RPP明显高于基础值( $P < 0.05$ )和metoprolol组同时点值( $P < 0.05$ );心肌缺血发生率对照组为30%,metoprolol组为13%( $P < 0.05$ );麻醉前没有检测到1例病人的血清cTnI,手术开始2 h后,可检测到对照组5例(30%),metoprolol组2例(13%)病人的血清cTnI( $P < 0.01$ )。HR < 50次/分发生率和阿托品平均用量组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但腹腔手术病人被牵拉内脏时,心动过缓发生率在metoprolol组有增高倾向。Metoprolol没有引起明显的气道压升高。结论:麻醉诱导前和气管插管后小量分次静脉注射总量2 mg metoprolol可以使老年非心脏手术病人心肌耗氧降低,血流动力学稳定,心肌缺血和心肌损伤发生率降低。当metoprolol用于腹腔手术病人时,应注意牵拉内脏可能引起较高的心动过缓发生率和需要用较高剂量的阿托品治疗。

[关键词]  $\beta$ -受体阻滞剂; 麻醉; 血流动力学; 心肌缺血; 心肌钙蛋白I; 非心脏手术

[中图分类号] R614.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-7347(2006)02-0249-05

## Influences of perioperative metoprolol on hemodynamics and myocardial ischaemia in elderly patients undergoing noncardiac surgery

LIU Yao<sup>1,\*</sup>, HUANG Chang - lin<sup>2</sup>, HE Min<sup>1</sup>,  
ZHANG Li-na<sup>1</sup>, CAI Hong-wei<sup>1</sup>, GUO Qu-lian<sup>1</sup>

(1. Department of Anaesthesia, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;  
2. First People's Hospital of Changde City, Changde Hunan 415003, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the influences of metoprolol on hemodynamics and myocardial ischaemia in elderly patients undergoing noncardiac surgery. **Methods** Thrity patients (60 ~ 75 years) undergoing elective noncardiac surgery were randomly divided into a metoprolol group ( $n = 15$ ) and a control group ( $n = 15$ ). In the metoprolol group, metoprolol (0.5 mg and 1.5 mg) was slowly injected into the vein of patients before the induction of intravenous anesthesia and after the tracheal intubation. The hemodynamic indice (invasive BP, HR and rate pressure product-RPP), the myocardial ischaemia indice (reversible ST segment depression of ECG II, V<sub>5</sub> leads more than 0.1 mv or reversible ST segment elevation more than 0.2 mv from the baseline, ST segment depres-

\*收稿日期 2005-05-08 作者简介:刘瑶(1963-),女,湖南茶陵人,副教授,主要从事心血管手术麻醉。

\* 通讯作者, E-mail liuyao9988@126.com

sion or elevation over 1 min), the myocardial damage indice( serum cardiac troponin I, cTn I), and the indice of metoprolol cardiac and the respiratory adverse effects( incidence of HR below 50 beats/min, average doses of atropine, airway peak pressure) were observed intraoperatively. **Results** The HR and RPP were lower before the tracheal induction than the baseline( before anesthesia) in all patients, but there is no significant difference between the two groups(  $P > 0.05$ ). During the tracheal intubation, the HR and RPP of the control group significantly increased, compared with the baseline(  $P < 0.05$ ) and those of metoprolol group(  $P < 0.05$ ). The incidence of perioperative hypertension was higher in the control group than that in the metoprolol group. The incidence of myocardial ischaemia episode was 30% in the control group, and 13% in the metoprolol group(  $P < 0.01$ ). The release of cTn I was detected in 5 patients in the control group, and 2 patients in the metoprolol group(  $P < 0.05$ ). The incidence of HR  $< 50$  beats/min, and the average doses of atropine had no statistic difference between the two groups, but a tendency of high incidence of bradycardia in the metoprolol group occurred when abdominal viscera was tracted by surgical manipulation. There was no significant difference in airway peak pressure, SpO<sub>2</sub> and P<sub>ET</sub> CO<sub>2</sub> between the two groups(  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Intravenous administration of 0.5 mg and 1.5 mg metoprolol before the induction of anesthesia and after the tracheal intubation has several advantages, including the decrease of myocardial oxygen consumption, the improvement of hemodynamic stability, and the lowering perioperative incidence of myocardial ischaemia and damage, but the tendency of high bradycardia incidence caused by peritoneal traction should be noticed.

**Key words:**  $\beta$ -adrenergic blocker; anesthesia; hemodynamics; myocardial ischaemia; cardiac troponin I; noncardiac surgery

[ *J Cent South Univ ( Med Sci )*, 2006, 31(2):0249-05 ]

老年非心脏手术病人常并存有冠心病或冠心病的高危因素(吸烟、高胆固醇血症、高血压病和糖尿病等),在围术期对手术和麻醉的应激反应常表现为高血流动力学反应(心动过速和血压急剧升高),容易发生心肌缺血、心肌梗塞<sup>[1]</sup>。 $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂具有抗室上性心动过速、抗高血压和抗心绞痛作用,术前应用可以减少冠脉搭桥和老年非心脏手术病人术后心肌缺血、心肌梗塞和严重心律失常等心血管事件的发生率<sup>[2-4]</sup>。美托洛尔(metoprolol)是一种新型选择性 $\beta_1$ -受体阻滞剂,大剂量可缓解可疑和确诊急性心肌梗塞病人的胸痛<sup>[5]</sup>。本文旨在通过观察老年非心脏手术病人围术期血流动力学、心电图ST段和血清心肌钙蛋白I(cardiac troponin, cTn I)的变化,探讨围术期应用 metoprolol 是否具有心肌保护作用。

## 1 对象与方法

1.1 病例选择和实验分组 选择年龄60~75岁拟行择期非心脏手术病人,手术种类包括剖胸探查肺叶切除、食道癌根治术、胃癌根治术和单侧

髋关节置换术。术前存在HR $\leq 55$ 次/分、II~III度房室传导阻滞、充血性心衰、支气管痉挛和已使用 $\beta$ -受体阻滞剂的病人被排除在外。30例病人被随机分为 metoprolol 组( $n = 15$ )和对照组( $n = 15$ ),使用 metoprolol 的标准为HR $\geq 85$ 次/分,收缩压 $\geq 140$  mmHg。病人一般资料见表1,两组间的年龄、性别、体质量和ASA分级、术前心血管病史及治疗用药情况、手术种类、麻醉及手术时间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 麻醉和 metoprolol 的实施方法 所有病人都采用复合静脉麻醉。Metoprolol 组病人于麻醉诱导前静脉注射 metoprolol 0.5 mg,然后开始静脉麻醉诱导。诱导用药依次为:咪唑安定 0.05 mg/kg  $\rightarrow$  芬太尼 5  $\mu$ g/kg  $\rightarrow$  维库溴铵 0.1 mg/kg  $\rightarrow$  依托咪酯 0.3~0.5 mg/kg。气管插管后立即重复缓慢静脉注射 metoprolol 1.5 mg。麻醉维持用药为:咪唑安定 0.05 mg/(kg·h) + 芬太尼 3  $\mu$ g/(kg·h) + 维库溴铵 0.1 mg/(kg·h)持续静脉泵注。在强手术刺激前注射合适剂量的芬太尼和咪唑安定。对照组病人没有接受 metoprolol,麻醉诱导和维持

方法同 metoprolol 组,但咪唑安定和芬太尼的剂量大于 metoprolol 组(咪唑安定诱导和维持剂量为 0.07 mg/kg 和 0.06 ~ 0.1 mg/(kg · h),芬太尼诱导和维持剂量为 6 μg/kg 和 4 μg/(kg · h))。

表 1 病人一般资料( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

	对照组	Metoprolol 组
年龄(岁)	69 ± 8	70 ± 5
性别(男/女)	7/8	9/6
体质量(kg)	67.2 ± 9.3	65.5 ± 10.2
ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ)	3/7/5	2/8/5
术前心血管病史		
心绞痛史(例)	3	3
高血压病(例)	8	7
糖尿病(例)	2	2
术前心血管治疗情况		
ACE 抑制剂(例)	1	2
钙通道阻滞剂(例)	3	3
利尿剂(例)	3	2
硝酸酯类(例)	2	3
手术种类		
肺叶切除术	6	7
食道癌根治术	3	3
胃癌根治术	4	4
髋关节置换术	2	1
麻醉时间(min)	240 ± 30	220 ± 41
手术时间(min)	210 ± 20	200 ± 25

1.3 围术期监测参数 (1)血流动力学指标:所有病人在麻醉诱导前局麻下行桡动脉穿刺置管连续监测血压,包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。计算心率收缩压乘积(rate pressure product, RPP)。血流动力学紊乱被规定为 SBP ≥ 180 mmHg 或 < 90 mmHg, HR ≥ 90 次/分或 < 50 次/分。术中分别用尼卡地平治疗高血压,阿托品治疗心动过缓,麻黄素治疗低血压,记录每个病人上述用药的总量。(2)心电图监测:选用 5 导联的心电图监测仪(Solar 8000,美国产),可连续显示 I, II, III, avR, avL, avF 和 V<sub>5</sub> 导联 ECG 变化。据 Solar 操作指南,打开 ST 段分析菜单(ST analysis on),选择 ECG size 为 1X。ST 段偏移的测定从 J 点开始,持续 60 ms。本研究记录 II 和 V<sub>5</sub> 导联的 ST 段变化。ECG 显示的心肌缺血发作被规定为 ST 段下移 ≥ 0.1 mV 或上抬 ≥ 0.2 mV,至少持续 1 min 以上。(3)cTn I 测定:分别于麻醉诱导前和手术开始 2 h 后抽 2 mL 动脉血,低温离心,取上清液冰冻保存,直至测定。采用放免法(试剂盒由天津九鼎医学生物工程有限公司提供)测定。测定范围为 0.1 ~ 10 μg/L。

(4)呼吸参数的监测:主要监测气道峰压(airway peak pressure)、SPO<sub>2</sub> 和 P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 的变化。

1.4 统计学处理 计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用百分率(%)表示。组间比较采用 *t* 检验和  $\chi^2$  检验,计量资料组内前后比较采用配对 *t* 检验。

## 2 结 果

### 2.1 围术期血流动力学变化

2.1.1 心率的变化 从图 1 可以看出,麻醉诱导后气管插管前,两组病人的 HR 明显低于麻醉前基础值( $P < 0.05$ ),但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明 0.5 mg metoprolol 与诱导剂量的咪唑安定、芬太尼合用并不会引起过度的 HR 减慢。在气管插管期间,对照组 HR 明显高于基础值和 metoprolol 组同时点值( $P$  均  $< 0.05$ )。

2.1.2 RPP 的变化 从图 2 可见,在气管插管前两组病人的 RPP 明显低于基础值( $P < 0.05$ )。在气管插管期对照组 RPP 明显高于基础值和 metoprolol 组同时点值( $P$  均  $< 0.05$ )。

2.1.3 围术期血流动力学紊乱发生例数(%)和心血管治疗用药情况 结果见表 2。可以看出,对照组 SBP ≥ 180 mmHg 发生率和尼卡地平用量、HR ≥ 90 次/分发生率明显高于 metoprolol 组( $P < 0.01$ )。SBP < 90 mmHg, HR < 50 次/分发生率和麻黄素、阿托品用量两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 metoprolol 组 HR < 50 次/分发生率和阿托品用量有增加趋势。

表 2 围术期血流动力学紊乱发生率及心血管治疗用药情况( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

	对照组	Metoprolol 组
SBP ≥ 180 mmHg 发生例数(%)	5/30	2(13)**
HR ≥ 90 次/分发生例数(%)	6(40)	3(20)**
SBP < 90 mmHg 发生例数(%)	2(13)	2(13)
HR < 50 次/分发生例数(%)	2(13)	3(20)
尼卡地平平均用量(mg)	1.5 ± 0.5	0.6 ± 0.1**
阿托品平均用量(μg)	13.3 ± 2.0	17.0 ± 1.0
麻黄素平均用量(mg)	5.0 ± 1.0	6.0 ± 0.7

与对照组比较, \*\*  $P < 0.01$

2.2 围术期 ECG II, V<sub>5</sub> 导联 ST 段改变 对照组 5 例病人(30%)因急剧 HR 增快和血压升高出现 ST 段下移 0.13 mV,持续 2 min。Metoprolol 组仅 2 例(13%)出现类似 ECG ST 段改变,持续 1 min。两组间心肌缺血发生率(30% vs 13%)的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。所有病人的 ST 段改变是可逆的,未发现异常 Q 波。

2.3 cTn I 的释放 麻醉前无 1 例病人有可探测到的血清 cTn I 水平 ( $< 0.1 \mu\text{g/L}$ ), 手术开始 2 h 后, 对照组 5 例 (30%) 和 metoprolol 组 2 例 (13%) 病人的血清中可检测到 cTn I ( $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$ ), 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.4 呼吸参数的变化

2.4.1 气道峰压的变化 时间点 7~8 的气道峰压升高, 主要由胸内手术操作对肺脏的压迫所致, 但两组间的气道峰压变化是一致的, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图 3)。

2.4.2  $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$  和  $\text{P}_\text{ET}\text{CO}_2$  的变化 两组病人的  $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$  和  $\text{P}_\text{ET}\text{CO}_2$  一直维持在正常范围 (图 4)。

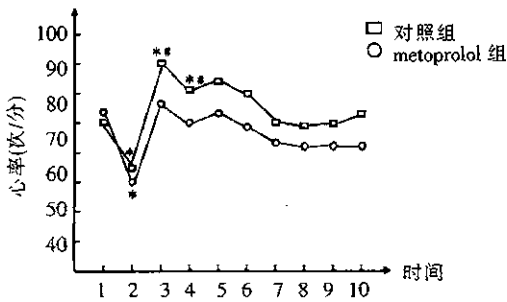


图 1 围术期心率的变化 与基础值比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 metoprolol 组比较 #  $P < 0.05$ ; 1: 基础值; 2: 气管插管前; 3: 气管插管后 1 min; 4: 气管插管后 4 min; 5: 切皮后 1 min; 6: 切皮后 4 min; 7: 切皮后 30 min; 8: 切皮后 60 min; 9: 手术结束; 10: 入 PACU 后 15 min

Fig. 1 Changes of perioperative HR Compared with baseline, \*  $P < 0.05$ ; compared with metoprolol group, #  $P < 0.05$ ; 1: baseline; 2: before tracheal intubation; 3: 1 min after tracheal intubation; 4: 4 min after tracheal intubation; 5: 1 min after incision; 6: 4 min after incision; 7: 30 min after incision; 8: 60 min after incision; 9: end of operation; 10: 15 min after patient entry into PACU

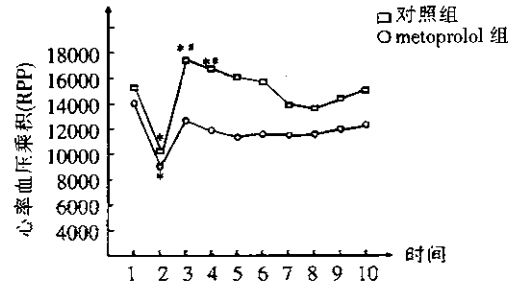


图 2 围术期心率血压乘积的变化 与基础值比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 metoprolol 组比较 #  $P < 0.05$ ; 1: 基础值; 2: 气管插管前; 3: 气管插管后 1 min; 4: 气管插管后 4 min; 5: 切皮后 1 min; 6: 切皮后 4 min; 7: 切皮后 30 min; 8: 切皮后 60 min; 9: 手术结束; 10: 入 PACU 后 15 min

Fig. 2 Changes of perioperative RPP Compared with baseline, \*  $P < 0.05$ ; compared with metoprolol group, #  $P < 0.05$ ; 1: baseline; 2: before tracheal intubation; 3: 1 min after tracheal intubation; 4: 4 min after tracheal intubation; 5: 1 min after incision; 6: 4 min after incision; 7: 30 min after incision; 8: 60 min after incision; 9: end of operation; 10: 15 min after patient entry into PACU

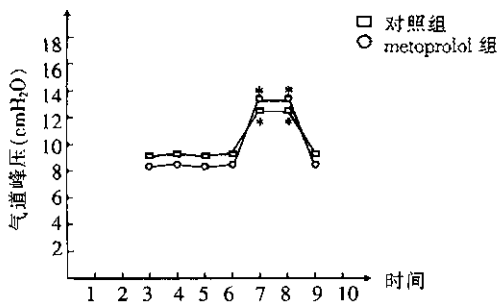


图 3 气道峰压的变化 与时间点 3 比较, \*  $P < 0.05$ ; 1: 基础值; 2: 气管插管前; 3: 气管插管后 1 min; 4: 气管插管后 4 min; 5: 切皮后 1 min; 6: 切皮后 4 min; 7: 切皮后 30 min; 8: 切皮后 60 min; 9: 手术结束; 10: 入 PACU 后 15 min

Fig. 3 Changes of airway peak pressure Compared with time point 3, \*  $P < 0.05$ . 1: Baseline; 2: Before tracheal intubation; 3: 1 min after tracheal intubation; 4: 4 min after tracheal intubation; 5: 1 min after incision; 6: 4 min after incision; 7: 30 min after incision; 8: 60 min after incision; 9: end of operation; 10: 15 min after patient entry into PACU

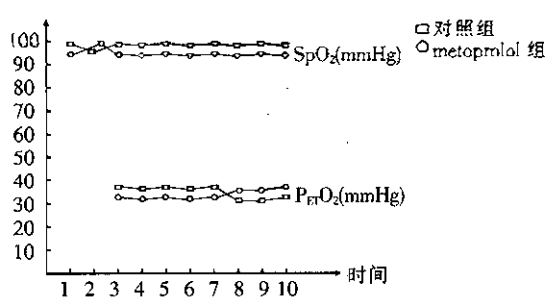


图 4  $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$  和  $\text{P}_\text{ET}\text{CO}_2$  的变化 1: 基础值; 2: 气管插管前; 3: 气管插管后 1 min; 4: 气管插管后 4 min; 5: 切皮后 1 min; 6: 切皮后 4 min; 7: 切皮后 30 min; 8: 切皮后 60 min; 9: 手术结束; 10: 入 PACU 后 15 min

Fig. 4 Change of  $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$  and  $\text{P}_\text{ET}\text{CO}_2$  1: Baseline; 2: Before tracheal intubation; 3: 1 min after tracheal intubation; 4: 4 min after tracheal intubation; 5: 1 min after incision; 6: 4 min after incision; 7: 30 min after incision; 8: 60 min after incision; 9: end of operation; 10: 15 min after patient entry into PACU

### 3 讨 论

近年,国外有文献报道 $\beta$ -受体阻滞剂通过中枢 $\beta$ -受体阻滞作用,可产生镇静、镇痛和抗焦虑作用<sup>[6]</sup>,并可减少吸入麻醉剂的最低肺泡有效浓度(MAC)。临床经验证实接受了 metoprolol 治疗的病人,术中麻醉药剂量可减少,但并无术中知晓发生。本研究设计 metoprolol 组的咪唑安定和芬太尼用量小于对照组,可避免发生深麻醉和严重低血压、心动过缓。

Metoprolol 的血浆半衰期在健康志愿者和心肌梗塞病人为 3~4 h<sup>[5]</sup>,英国国家处方集规定 metoprolol 的用量为 2~4 mg 缓慢静脉注射。固本研究选择手术时间 3~4 h 的老年非心脏手术患者,于麻醉诱导前和气管插管后分次缓慢注射 0.5 mg 和 1.5 mg metoprolol,主要目的是避免大剂量快速静脉注射引起急剧的 HR 降低。

在冠心病、高血压病等高危病人中,心动过速常伴随心肌缺血发生。老年非心脏手术病人围术期心肌缺血发生率为 20%~40%,心肌缺血又与不稳定性心绞痛、心肌梗塞和心脏猝死密切相关。术前单次口服小剂量 $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂可减少围术期心肌缺血发生率<sup>[4]</sup>。Metoprolol 是选择性 $\beta_1$ -受体阻滞剂,静脉应用可缓解可疑和确诊心肌梗塞病人的胸痛<sup>[5]</sup>。本研究采用围术期应用 metoprolol 的方法,发现 metoprolol 组在气管插管期间 HR 和 RPP 明显低于对照组,围术期血流动力学紊乱发生率也低于对照组,心肌缺血发生率对对照组为 30%,metoprolol 组仅 13%,说明 metoprolol 通过控制 HR,减轻心肌耗氧,从而避免血流动力学剧烈波动,使围术期心肌缺血发生率降低。

cTnI 是目前诊断心肌损伤敏感性较高、且最具特异性的心肌标志物之一<sup>[7]</sup>,在健康人血液中一般检测不出来,心肌损伤 1 h 后即释放入血。本研究观察到麻醉前未检测到 1 例病人的血清 cTnI,但在手术开始 2 h 后,共检测到 7 例(metoprolol 组 2 例占 13%,对照组 5 例占 30%)病人的血液 cTnI( $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$ ),而 ECG 上没有出现异常 Q 波,说明这组老年非心脏手术病人围术期发生了临床不能察觉的微小心肌梗塞,而 metoprolol 可减少这种心肌损伤的发生。

围术期应用 metoprolol 的主要担心包括:(1)心动过缓。本研究发现虽然两组病人 HR < 50 次/分发生率和阿托品平均用量的差异无统计学

意义,但 metoprolol 组 HR < 50/分发生率和阿托品用量有增高趋势,主要是因为胃癌根治术病人术中牵拉内脏时易出现心动过缓,且需用较高剂量的阿托品,静脉注射 0.1 mg 阿托品,可使 metoprolol 组病人 HR 增加 10~15 次/分。(2)呼吸道阻力增加。临床剂量的 metoprolol 选择性阻滞 $\beta_1$ -受体,但随剂量增加,也可以阻滞 $\beta_2$ -受体,使呼吸道阻力增加,甚至诱发支气管痉挛。本研究观察到静脉注射 2 mg metoprolol 并没有增加气道峰压,说明此剂量对术前不存在气道敏感性增高的老年病人是安全的。

综上所述,围术期分次静脉注射总量 2 mg metoprolol 可以控制 HR,降低心肌耗氧,使围术期血流动力学稳定,心肌缺血和心肌损伤发生率降低,且不增加呼吸道阻力。但需注意当 metoprolol 用于腹腔手术病人时,牵拉内脏可能引起较高的心动过缓发生率,需用较高剂量阿托品治疗。

#### 参考文献:

- [1] Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(7):504-510.
- [2] Ferguson TB, Laura JR, Coombs P, et al. Preoperative  $\beta$ -blocker use and mortality and morbidity followings CABG surgery in north America[J]. *JAMA*, 2002, 287(17):2221-2227.
- [3] Audrew D, Goldman AL.  $\beta$ -blockers and Reduction of cardiac events in noncardiac surgery[J]. *JAMA*, 2002, 287(11):1435-1443.
- [4] Stone JG, Foex P, John W, et al. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients: effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent[J]. *Anesthesiology*, 1988, 68(4):495-500.
- [5] Everts B, karlson BW, Herlitz J, et al. Effects and pharmacokinetic of high dose metoprolol on chest pain patients with suspected or definite acute myocardial infarction[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 53(1):23-31.
- [6] Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, et al. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats[J]. *Can J Anaesth*, 2001, 48(1):59-64.
- [7] Blackwell SC, Redman ME, whitty JE, et al. The effect of intrapartum magnesium sulphate therapy on fetal cardiac troponin I levels at delivery[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002, 12(5):327-331.