

Hypokalemi kan påskynde utviklingen av cerebro- og kardiovaskulær sykdom

Hypokalemi kan fremkalle hjertearytmier og kan også ha andre uheldige kardiovaskulære effekter som ikke er knyttet til arytmier.

Det gis en oversikt over dyreeksperimentelle undersøkelser og prospektive og epidemiologiske humane studier om hypokalemi og virkning av kaliumtilskudd på cerebrovaskulær og kardiovaskulær sykdom.

Diuretikainusert hypokalemi kan oppheve den gunstige effekten av blodtryksreduksjon på kardiovaskulære hendelser, koronar sykdom og slag. I flere epidemiologiske undersøkelser med et stort antall inkluderte individer var et kosthold med mye kalium forbundet med redusert risiko for slag. Forholdet mellom kaliumtilskudd og slag var uavhengig av andre risikofaktorer og av forandringer i blodtrykket. Frukt og grønnsaker inneholder mye kalium, og en invers sammenheng mellom inntak av disse næringsstoffene og slag er blitt beskrevet. Hos spontant hypertensive rotter som fikk ekstra tilskudd av kalium i føret, var det en betydelig redusert hyppighet av død, hjerneblødning og -infarkt.

Kalium reduserer oksidativt stress og proliferasjonen av glatte muskelceller, dvs. faktorer som er involvert i utviklingen av aterosklerose, og kan ha en antitrombotisk effekt.

Hypokalemi forårsaket av høye diuretikadoser kan utløse alvorlige, til dels fatale arytmier (1–8), og hos pasienter med et akutt hjerteinfarkt er hyppigheten av ventrikkeltakykardi og -flimmer økt hos dem med lave serum-kaliumverdier (9, 10).

I Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT) ble hypertensive menn henvist til enten såkalt spesiell intervensjon eller til vanlig kontroll hos sin egen lege (5). I den første gruppen var blodtrykkkontrollen bedre og sigarettforbruket samt kolesterolverdiene lavere etter sju års observasjonstid. Hos dem med et unormalt elektrokardiogram i hvile var likevel dødeligheten av koronar hjertesykdom (inklusive plutselig død) høyere i gruppen henvist til spesiell intervensjon. Blodtrykksbehandlingen

Knud Landmark

k.h.landmark@ioks.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Postboks 1065 Blindern
 0316 Oslo

Landmark K.

Hypokalaemia may accelerate the development of cerebrovascular and cardiovascular disease.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 499–501.

Background. Hypokalaemia is known to precipitate cardiac arrhythmias. Hypokalaemia can also give rise to adverse cardiovascular effects not related to arrhythmias.

Material and methods. This article presents an evaluation of the relevant literature describing adverse effects of hypokalaemia and beneficial effects of potassium supplementation on cerebrovascular and cardiovascular disease.

Results and interpretation. Diuretics-induced hypokalaemia may offset the beneficial effects of blood pressure reduction on cardiovascular events. In several epidemiological studies high intake of potassium in the food was associated with reduced risk of developing a stroke. Fruit and vegetables contain potassium, and an inverse correlation between intake of these nutrients and stroke has been described. In spontaneously hypertensive rats, potassium supplementation in the diet markedly reduced the risk of death, brain haemorrhage and infarct.

Potassium reduces oxidative stress and proliferation of smooth muscle cells, i.e. factors involved in the development of atherosclerosis, and may have an antithrombotic effect.

gen var hydroklortiazid eller klortalidon med tillegg av andre preparater hvis nødvendig. Opplysninger om kaliumverdiene finnes ikke i arbeidet. Men trolig var verdiene lavere og doseringen av diuretika høyere i gruppen som ble henvist til spesiell intervensjon. I The Oslo Study of Mild Hypertension ble pasientene fulgt i vel fem år (11, 12). 406 pasienter fikk som basisbehandling hydroklortiazid 50 mg daglig med eventuelt tillegg av metyldopa og propranolol. 379 pasienter fungerte som kontrollpersoner. 3,3 % i behandlingsgruppen utviklet hypokalemi (< 3,0 mmol/l). Hyppigheten av koronare hendelser inklusive plutselig død tenderte til å være høyere hos de aktivt behandlede pasientene (20 mot 13, p > 0,10). Også i denne

undersøkelsen var det flere tilfeller av koronare hendelser hos behandlede pasienter med et unormalt elektrokardiogram i hvile (12). Hyppigheten av cerebrovaskulære hendelser var derimot signifikant lavere i behandlingsgruppen, 0 mot 7 (p < 0,02).

I en populasjonsbasert undersøkelse var risikoen for primær hjertestans hos hypertenikere som brukte et tiazid-diuretikum (hydroklortiazid eller klortalidon) doseavhengig, og justert oddsratio fra laveste (25 mg daglig) til høyeste dose (100 mg daglig) var 3,6 (6). Hos hypertensive individer reduserte hydroklortiazid doseavhengig nivåene av kalium i serum og i kroppen generelt (2). Mens serum-kaliumnivået hos kontrollpersonene var 4,5 mmol/l, var den hos dem som fikk 50 mg og 100 mg hydroklortiazid daglig henholdsvis 3,9 mmol/l og 3,4 mmol/l.

Enkelte kontrollerte kliniske undersøkelser har vist at lave serum-kaliumverdier hos behandlede hypertenikere også kan ha uheldige kardiovaskulære effekter som ikke er knyttet til arytmier og plutselig død. På den annen side har observasjonelle studier indikert at et kosthold rikt på kalium kan virke beskyttende mot utvikling av slag.

Humane undersøkelser

Kontrollerte kliniske undersøkelser

I SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), som var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert undersøkelse, var diuretikadosen lav (13). I denne undersøkelsen, hvor individer ≥ 60 år med isolert systolisk hypertensjon ble fulgt i gjennomsnittlig 4,5 år, var basisbehandlingen klortalidon 12,5–25 mg daglig (n = 2 365), resten fikk placebo (n = 2 371). I den aktivt behandlede gruppen ble antall tilfeller av hjerne- og slag signifikant redusert med 36 %, i tillegg var det en signifikant 27 % reduksjon i hyppigheten av ikke-fatalt hjerteinfarkt pluss koronardød. Antall tilfeller av plutselig død (< 1 t) og hurtig død (1–24 t) var imidlertid den samme i de to gruppene. Dette indikerer at alvorlige ventrikulære arytmier ikke opptrådte hyppigere i behandlingsgruppen hvor diuretikadosen var lav. En subgruppeanalyse synes å bekrefte det. Hos 186 pasienter fra denne studien var det ikke flere tilfeller av ventrikulære ekstrasystoler hos de aktivt behandlede pasienter selv om serum-kaliumverdien falt fra 4,4 mmol/l til 4,1 mmol/l (14).

Tabell 1 Relativ risiko for kardiovaskulære hendelser, koronar hjertesykdom, slag og totaldødelighet hos eldre klortalidonbehandlede pasienter med systolisk hypertensjon relatert til kaliumverdier. Relativ risiko (RR) og 95 % konfidensintervall (KI). Omarbeidet etter Franse og medarbeidere (15). S-K er serum-kalium (mmol/l)

Behandlingsgrupper	Kardiovaskulære hendelser RR (95 % KI)	Koronar hjertesykdom RR (95 % KI)	Slag RR (95 % KI)	Totaldødelighet RR (95 % KI)
Placebo, s-K \geq 3,5 (n = 2 003)	1	1	1	1
Aktiv behandling, s-K < 3,5 (n = 151)	1,18 (0,73–1,76)	1,46 (0,79–2,67)	1,43 (0,74–2,74)	0,73 (0,34–1,58)
Aktiv behandling, s-K \geq 3,5 (n = 1 951)	0,61 (0,50–0,75)	0,75 (0,56–1,01)	0,51 (0,36–0,71)	1,06 (0,84–1,34)

I en annen subgruppeanalyse fra SHEP-studien var serum-kaliumnivået hos de aktivt behandlede pasientene etter ett års oppfølging 0,40 mmol/l lavere enn i placebogruppen (15). Reduksjonen i serum-kaliumnivå var doseavhengig, og 115 pasienter (7,2 %) utviklet hypokalemi definert som serum-kalium < 3,5 mmol/l. Hos disse pasientene var, etter justering for kjente risikofaktorer, hyppigheten av kardiovaskulære hendelser, koronar hjertesykdom eller hjerne- eller slag etter ytterligere fire års observasjonstid ikke signifikant forskjellig fra det man fant hos de placebobehandlede pasientene (tab 1). Dette tyder på at hypokalemi kan oppheve den gunstige effekten av blodtryksreduksjon på flere kardiovaskulære endepunkter. Hyppigheten av de samme hendelsene hos de aktivt behandlede pasientene med serum-kalium \geq 3,5 mmol/l var derimot signifikant redusert (tab 1). Blodtryksreduksjonen og hyppigheten av plutselig død (0,9 % mot 1,3 %) var den samme hos dem med serum-kaliumverdier over/under 3,5 mmol/l.

Observasjonelle studier

Den store reduksjonen i antall slagtilfeller i USA og andre land kan ikke helt forklares bare ved en mer aktiv blodtryksbehandling (16–18). Da denne reduksjonen startet, begynte også inntaket av kalium i kosten å øke (19). Men kaliuminntaket i den industrialiserte verden er fortsatt betydelig lavere (30–70 mmol/dag) enn i såkalte primitive kulturer (150–290 mmol/dag) (20).

I noen epidemiologiske undersøkelser er det gjort funn som indikerer at et kosthold rikt på kalium kan forebygge cerebrovaskulær sykdom. I en liten studie som omfattet 859 individer i alderen 50–79 år ved inklusjon, var det etter 12 års observasjonstid 24 tilfeller av død relatert til slag (21). Relativ risiko for død hos individer i laveste tertil for kaliuminntak (< 49 mmol/dag) sammenliknet med de to høyeste tertilene (> 49–66 mmol og \geq 67 mmol) var for menn og kvinner henholdsvis 2,6 ($p = 0,16$) og 4,8 ($p = 0,01$). I en multivariat analyse var en daglig økning av kaliuminntaket på 10 mmol (fra et måltid fersk frukt og friske grønnsaker) forbundet med en signifikant 40 % reduksjon i risikoen for død av slag. Denne reduksjonen

syntes å være uavhengig av en rekke diettiske variabler og kardiovaskulære risikofaktorer, den var også uavhengig av effekter på systolisk og diastolisk blodtrykk.

I en studie som omfattet 7 591 japanske menn i Honolulu var det etter 16 års observasjonstid en invers sammenheng mellom inntak av kalium og hyppigheten av fatal tromboembolisk slag ($p = 0,002$, multivariat analyse) (22). Det var derimot ingen sammenheng mellom inntak av kalium og ikke-fatal tromboembolisk slag samt fatal og ikke-fatal hjerneblødning. Forfatterne fant også en invers sammenheng mellom inntak av protein, kalsium og ikke-fatal tromboembolisk slag. Pga. stor grad av interkorrelasjon mellom protein, kalsium og kalium ble det konkludert med at det var vanskelig å evaluere de separate effektene. I INTERSALT-studien var 24-timersutskilling av kalium i urinen negativt korrelert til cerebrovaskulær dødelighet hos kvinner (23). I den samme undersøkelsen var det også negativ korrelasjon mellom cerebrovaskulær dødelighet og magnesiumutskillingen både hos kvinner og menn.

I en prospektiv epidemiologisk undersøkelse hvor snautt 44 000 friske mannlige amerikanske helsearbeidere ble fulgt i åtte år, var det i alt 328 tilfeller av slag (24). Multivariat relativ risiko for slag blant individer i høyeste kvintil for kaliuminntak (110 mmol/dag) mot laveste kvintil (61 mmol) var 0,62, p for trend = 0,007. Men denne sammenhengen ble bare funnet hos dem som hadde hypertensjon ved inklusjonen (p for trend = 0,03). Det ble ikke funnet noe forhold mellom kaliuminntak og hjerneblødning. Metaanalyser har dokumentert at høyt inntak av kalium kan redusere blodtrykket moderat, størst effekt er funnet hos individer med høyt blodtrykk (15, 25, 26). Men denne reduksjonen kunne ikke helt forklare den inverse relasjonen mellom inntak av kalium og slag (24).

Hos vel 85 000 amerikanske kvinner som ble fulgt i 14 år, syntes et høyt inntak av kalium å være forbundet med redusert risiko for iskemisk slag (27). Heller ikke i denne undersøkelsen var det noen sammenheng mellom inntak av kalium og hjerneblødning.

Man må imidlertid være forsiktig med å trekke for sikre konklusjoner fra observasjo-

nelle undersøkelser, idet konfunderende faktorer kan være med i bildet. Frukt og grønnsaker inneholder mye kalium, og inntak av disse næringsstoffene kan også være en markør på en generelt sunn livsstil. I en 20-års oppfølgingsundersøkelse fra Framingham-studien var det hos menn en invers sammenheng mellom inntak av frukt og grønnsaker og utvikling av iskemisk og hemoragisk slag (28). Etter justering for en rekke kardiovaskulære risikofaktorer (bl.a. systolisk blodtrykk og kolesterolnivå) var en økning av tre måltider frukt og grønnsaker per dag ledsaget av en signifikant 23 % reduksjon i risikoen for slag. Det ble antatt at et høyt inntak av kalium kunne være en mulig forklaring på disse funnene.

Liknende observasjoner er gjort i to store amerikanske epidemiologiske undersøkelser hvor vel 75 000 kvinner og 38 000 menn ble fulgt i henholdsvis 14 og åtte år (29). Hos individer med høyeste kvintil av inntak av frukt og grønnsaker (5,1 og 5,8 måltider/dag hos henholdsvis menn og kvinner) var relativ risiko for å få et iskemisk hjerneslag, etter kontroll for standard kardiovaskulære risikofaktorer, signifikant redusert med 31 % i forhold til dem som var i laveste kvintil. En økning på ett måltid frukt eller grønnsaker per dag var ledsaget av en 6 % lavere risiko for iskemisk slag.

Det er også mulig at andre ingredienser i frukt og grønnsaker kan være av betydning, f.eks. flavonoider og folsyre (28, 30, 31).

Dyreksperimentelle undersøkelser

Spontan hypertensive rotter som fikk ekstratilskudd av kalium i føret, hadde betydelig redusert hyppighet av død, hjerneblødning og -infarkt, også når blodtryksreduksjonen ble eliminert som en beskyttende faktor (32, 33).

Hva kan forklaringen på den beskyttende effekten av høyere serum-kaliumverdier på cerebro- og kardiovaskulære endepunkter være? Den synes som nevnt ikke å være knyttet til en antiarytmisk virkning. Det foreligger intet sikkert svar, men flere teorier er blitt lansert.

Effekter av kalium på aterosklerose og trombose

In vitro-dyreforsøk har dokumentert at en økning av den ekstracellulære kaliumkon-

sentrasjonen fra 3,0 til 7,0 mmol/l nedsatte danningen av frie oksygenradikaler, som skader endotelet (34, 35) og omdanner nativt LDL-kolesterol til det mer aterogene oksiderte LDL-kolesterol (36). Videre ble endotelfunksjonen bedret hos spontant hypertensive rotter hvor fôret inneholdt mye kalium (37). Kalium reduserer også proliferasjonen av glatte muskelceller i kulturer (38, 39), med andre ord har kalium gunstig effekt på faktorer som er involvert i utviklingen av aterosklerose. Hos hypertensive rotter reduserte fôr med mye kalium tykkelsen av aorta og av arteria mesenterica, til tross for at blodtrykket ikke ble senket. Forfatterne konkluderte med at kalium syntes å kunne forsinke utviklingen av cerebrale skader (33). I tillegg tyder eksperimentelle data på at høye kaliumverdier kan ha en antitrombotisk effekt (20, 40). I en hundemodell reduserte en akutt økning av plasma-K til 6,0 mmol/l danningen av koronare tromber (40).

Konklusjon

Tiaziddiuretika fremkaller et doseavhengig fall i serum-kaliumverdiene, og enkelte individer er mer utsatte enn andre. Det er derfor viktig at serum-kaliumnivået monitoreres, og kombinerte preparater med amilorid eller tilskudd av kalium er ofte indisert. Mens dose-respons-kurven for bivirkninger er bratt for tiazid-diuretika, er den temmelig flat når det gjelder antihypertensive effekter (41).

Hypokalemi utløst av moderate diuretika-doser kan oppheve den gunstige effekten av blodtryksreduksjon på kardiiovaskulære hendelser, koronar hjertesykdom og slag. Dette fenomenet er sannsynligvis ikke relatert til økt arytmihyppighet.

Dyreeksperimentelle studier og humane undersøkelser indikerer at kalium kan ha en gunstig virkning på faktorer som påvirker utviklingen av aterosklerose og trombose, særlig på utvikling av iskemisk hjerneslag, selv om noen få kliniske studier har indikert effekt på andre kardiiovaskulære hendelser og koronar hjertesykdom. En moderat kaliumindusert blodtryksreduksjon hos hypertensive individer synes ikke å være involvert i disse effektene. I dyreeksperimentelle undersøkelser beskytter kalium også mot hjerneblødning, men denne sammenhengen er mer usikker i kliniske epidemiologiske studier.

Litteratur

- Dyckner T, Wester PO. Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am Heart J* 1979; 97: 12–8.
- Hollifield JW, Slaton PE. Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 1981; (suppl 647): 67–73.
- Hollifield JW. Potassium and magnesium abnormalities: diuretics and arrhythmias in hypertension. *Am J Med* 1984; 77: 28–32.
- Weinberger MH. Diuretics and their side ef-

fects. Dilemma in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (suppl II): 16–20.

- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465–77.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852–7.
- Grobbbee DE, Hoes AW. Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death. *J Hypertens* 1995; 13: 1539–45.
- Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 1311–5.
- Nordrehaug JE. Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with an acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981; (suppl 647): 101–7.
- Hulting J. In-hospital ventricular fibrillation and its relation to serum potassium. *Acta Med Scand* 1981; (suppl 647): 109–16.
- Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 1980; 69: 725–32.
- Holme I, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Lund-Larsen PG. Treatment of mild hypertension with diuretics. The importance of ECG abnormalities in The Oslo Study and in MRFIT. *JAMA* 1984; 251: 1298–9.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
- Kostis JB, Lacy CR, Hall WD, Wilson AC, Borhani NO, Krieger SD et al. The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 74: 464–7.
- Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025–30.
- Ostfield AM. A review of stroke epidemiology. *Epidemiol Rev* 1980; 2: 136–52.
- Bonita R, Beaglehole R. Does treatment of hypertension explain the decline in mortality from stroke? *BMJ* 1986; 292: 191–2.
- Whisnant JP. The decline of stroke. *Stroke* 1984; 15: 160–8.
- Shank FR. Recent data on the amounts of sodium and potassium being consumed and future considerations for food labeling. I: White PL, Croco SC, red. Sodium and potassium in food and drugs. Chicago: American Medical Association, 1980: 23–32.
- Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995; 268: R825–37.
- Khaw K-T, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987; 316: 235–40.
- Lee CN, Reed DM, MacLean CJ, Yano K, Chiu D. Dietary potassium and stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 995–6.
- Xie JX, Sasaki S, Joossens JV, Kestelot H. The relationship between urinary cations obtained from the INTERSALT study and cerebrovascular mortality. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 17–21.
- Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198–204.
- Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 465–73.

- Sacks FM, Willett WC, Smith A, Brown LE, Rosner B, Moore TJ. Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension* 1998; 31 (part 1): 131–8.
- Iso H, Stampfer MJ, Manson JA, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30: 1772–9.
- Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273: 1113–7.
- Joshihara KJ, Ascherio A, Manson JAE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 1233–9.
- Landmark K. Flavonoider, kosthold og koronar hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3544–5.
- Keli SO, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 637–42.
- Tobian L, Lange J, Ulm K, Wold L, Iwai J. Potassium reduces cerebral hemorrhage and death rate in hypertensive rats, even when blood pressure is not reduced. *Hypertension* 1985; 7 (suppl 1): 1-110–4.
- Tobian L, Lange JM, Johnson MA, MacNeill DA, Wilke TJ, Ulm KM et al. High-K diets markedly reduce brain haemorrhage and infarcts, death rate and mesenteric arteriolar hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1986; 4 (suppl 5): S205–7.
- McCabe RD, Bakarich MA, Srivastava K, Young DB. Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension* 1994; 24: 77–82.
- Ishimitsu T, Tobian L, Sugimoto K, Everson T. High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxides in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 659–73.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915–24.
- Raj L, Lüscher TF, Vanhoutte PM. High potassium augments endothelium-dependent relaxations in the Dahl rat. *Hypertension* 1988; 12: 562–7.
- Sugimoto K, Tobian L, Ishimitsu T, Lange JM. High potassium diets greatly increase growth-inhibiting agents in aortas of hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19: 749–52.
- McCabe RD, Young DB. Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. *Am J Hypertens* 1994; 7: 346–50.
- Lin H, Young DB. Interaction between plasma potassium and epinephrine in coronary thrombosis in dogs. *Circulation* 1994; 89: 331–8.
- Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, Johansen P. Relation between dose of bendroflumazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300: 975–8.

○

