

Complications immédiates liées à la fibroscopie bronchique observées au service de Pneumologie du CHU Joseph Raseta Befelatanana Antananarivo

Immediate complications related to bronchoscopy at the Pneumology Department of CHU Joseph Raseta Befelatanana Antananarivo

N.L.E. Rafitoharson (1)*, L.F. Rafalimalala (1), F.P.P. Andriamahenina (2),
D.O. Andriarimanga (1), D.A. Randrianasolo (1), K. Ravahatra (2), J.R.
Rakotomizao (1), H.M. Tiaray (1), R.N. Raharimanana (2), J.L. Rakotoson (1)

(1) Service de Pneumologie Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana

(2) Service de Pneumologie Centre Hospitalier Universitaire Fenoarivo

* Auteur correspondant: N.L.E. Rafitoharson (Liantsoaerica@yahoo.fr)

Résumé

Introduction : Les complications survenant au cours de la fibroscopie bronchiques sont rares mais graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'objectif était de déterminer les complications immédiates lors de la fibroscopie bronchique.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective descriptive des patients réalisant une fibroscopie bronchique à visée diagnostique, sous anesthésie locale, dans le service de Pneumologie du CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, du 1^{er} Juillet 2023 au 30 Septembre 2023. Les complications au cours de l'examen et dans les 2 heures suivant l'examen sont recensées.

Résultats : Cinquante-neuf patients acceptaient de participer à l'étude. L'âge médian était de 58 ans (22 ans - 82 ans). Les principales comorbidités rapportées étaient l'HTA (30%), la BPCO (27%). Quarante-trois patients (73%) avaient présenté des complications dont 20 patients avaient eu plus d'une complication. Trois patients (5,1%) avaient présenté des complications majeures dont 1 cas de saignement important nécessitant une hospitalisation et 2 cas de bronchospasme sévère. Aucun décès n'est survenu. Les complications mineures survenaient dans 95% des cas et étaient dominées par : la tachycardie supérieure à 120/min (36%), la désaturation inférieure à 90% sous oxygénothérapie (24%), la poussée hypertensive (20%).

Conclusion : La fibroscopie bronchique est un examen à faible risque de complications. La réalisation de consultation pré-endoscopique s'avèrerait nécessaire pour une bonne préparation et l'adaptation des conditions de réalisation de l'examen.

Mots-clés : bronchoscopie, complications, Madagascar

Abstract

Introduction: Complications during bronchoscopy are rare but serious, and can be life-threatening. The aim was to determine the immediate complications of bronchoscopy.

Methods: This was a prospective descriptive study of patients undergoing diagnostic bronchoscopy under local anesthesia in the Pneumology Department of CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, from July 1, 2023 to September 30, 2023. Complications during and within 2 hours of the examination were recorded.

Results: Fifty-nine patients agreed to take part in the study. The median age was 58 years (22-82 years). The main comorbidities reported were: hypertension (30%), COPD (27%). Forty-three patients (73%) had experienced complications, including 20 patients with more than one complication. Three patients (5.1%) had major complications, including 1 case of major bleeding requiring hospitalization and 2 cases of severe bronchospasm. No deaths occurred. Minor complications occurred in 95% of cases, and were dominated by: tachycardia greater than 120/min (36%), desaturation less than 90% under oxygen therapy (24%), hypertensive crisis (20%).

Conclusion: Bronchoscopy is a procedure with a low risk of complications. A pre-endoscopic consultation is essential for best preparation and adaptation of the conditions under which the examination is performed.

Key words: bronchoscopy, complications, Madagascar

Pour citer cet article: N.L.E. Rafitoharson, L.F. Rafalimalala, F.P.P. Andriamahenina, et al. Complications immédiates liées à la fibroscopie bronchique observées au service de Pneumologie du CHU Joseph Raseta Befelatanana Antananarivo. Rev med Madag 2024; In press <https://doi.org/10.62606/RMMao00231>

Article publié sous la licence CC BY-NC 4.0

Online ISSN 2222-792X

Introduction

La fibroscopie bronchique est un examen incontournable pour le diagnostic des pathologies respiratoires. C'est un acte invasif mais sûr dont les complications surviennent rarement mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'incidence de la mortalité et des complications diffère d'une étude à l'autre. Concernant la mortalité, l'incidence varie de 0% à 0,1% [1–7]. Quant aux complications, d'après les études rétrospectives rapportées, l'incidence va de 0,08% à 1,5% [1–4,8]. Entre autres, en 1974, Credle *et al* rapportaient que parmi 24 521 sujets, la fréquence des complications était de 0,08% et le taux de mortalité était de 0,01% [2]. Par ailleurs, Kaparianos *et al* en 2008, parmi 4 273 patients, rapportaient une incidence des complications majeures et mineures respectives de 0,56% et 0,33% ainsi qu'un taux de mortalité de 0,04% [4]. Les études prospectives retrouvent une incidence des complications plus élevée allant de 1,08% à 11% tandis que les taux de mortalité varient de 0,02% à 0,5% [5–7,9]. Les complications majeures mettant en jeu le pronostic vital comprennent : dépression respiratoire, pneumonie, pneumothorax, obstruction des voies aériennes, arrêt cardiorespiratoire, troubles du rythme cardiaque et œdème pulmonaire [10]. Les complications mineures ne mettant pas en jeu le pronostic vital comprennent, par ordre de fréquence : réactions vasovagales, fièvre, troubles du rythme cardiaque, hémorragie, obstruction des voies aériennes, pneumothorax, nausées et vomissements [10]. La connaissance de l'incidence et des types de complications est nécessaire pour anticiper les procédures endoscopiques et améliorer les conditions de réalisation de l'examen. L'objectif était de déterminer les complications immédiates lors de la fibroscopie bronchique.

Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive des patients réalisant une fibroscopie bronchique à visée diagnostique dans le service de Pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, à Antananarivo Madagascar, du 1^{er} Juillet 2023 au 30 Septembre 2023. Une partie des détails des sujets inclus dans cette étude était déjà publiée [11]. Les critères d'inclusion étaient les patients réalisant une fibroscopie bronchique à visée diagnostique sous anesthésie locale. Les critères d'exclusion étaient les patients refusant de participer à l'étude. L'échantillonnage était exhaustif. Les variables étudiées étaient : les caractéristiques des patients (âge, genre, statut

d'admission), les comorbidités (respiratoires, cardiovasculaires, insuffisance rénale, néoplasie...), les motifs d'indications de la fibroscopie bronchique (infection, néoplasie, hémoptysie, pleurésie, pneumothorax), la prise de prémédication (hydroxyzine, prise des médicaments habituels essentiels), interventions lors de la bronchoscopie (aspirations bronchiques, lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsies bronchiques), complications majeures et mineures.

Les complications majeures étaient définies par le décès, un saignement important > 50 mL mettant en jeu le pronostic vital avec nécessité d'instillation de sérum glacé et/ou d'adrénaline, d'hémostatiques, et/ou d'hospitalisation, un pneumothorax mettant en jeu le pronostic vital [2].

Les complications mineures étaient définies par les événements survenant lors de la fibroscopie bronchique ne menaçant pas le pronostic vital et ne nécessitant pas d'intervention urgente : tachycardie, poussée hypertensive, saignement > 50 mL, malaise vagale [2].

L'intervention était similaire à celle rapportée dans une étude antérieurement publiée [11]. Une prémédication par Hydroxyzine à 25 mg la veille de l'examen était prescrite systématiquement à tous les patients. Le bronchoscope utilisé était un bronchoscope optique souple Olympus BF type 1T60 avec un calibre externe de 5,9 mm. L'anesthésie locale utilisée était la Lidocaïne 2% dont 2 mL était instillée à partir d'une seringue pour l'anesthésie nasale, un gargarisme de 5mL pour l'anesthésie oro-pharyngée, et 3 mL instillée à partir du canal opérateur du fibroscope successivement au niveau des cordes vocales, la trachée et les bronches lobaires supérieures droites et gauches. Le bronchoscope était introduit prioritairement par voie nasale avec une application de gel anesthésique de Xylocaïne 2% à l'extrémité du bronchoscope. Tous les patients étaient mis systématiquement sous oxygénothérapie. Une surveillance continue sous scope de la saturation en oxygène, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque était effectuée durant toute la durée de l'examen. Les données concernant les caractéristiques des patients, les indications de la fibroscopie bronchique, les procédures, les interventions et les complications au cours de la fibroscopie bronchique étaient remplies par un assistant présent durant l'examen. Les patients étaient surveillés jusqu'à 2 heures après la fibroscopie bronchique. Les données étaient analysées à partir du logiciel Epi-Info 7.2.2. Avant leur inclusion dans l'étude, tous les patients ont reçu une information claire sur les objectifs, le déroulement et les modalités de l'étude. Un consentement libre et

éclairé a été obtenu auprès de chaque participant avant la réalisation de la fibroscopie bronchique et leur inclusion dans l'étude. Aucune compensation financière ou matérielle n'a été accordée aux participants pour leur participation.

Résultats

Tous les 59 patients ayant bénéficié de la fibroscopie bronchique durant la période d'étude acceptaient de participer à l'étude. L'âge médian était de 58 ans avec des extrêmes de 22 ans et 82 ans avec une prédominance masculine pour un sex-ratio de 1,7. Plus de la moitié des patients (63%) était vue en consultation tandis que 37% des patients étaient hospitalisés. Trente-sept patients (62,7%) présentaient des comorbidités dont 16 patients présentaient au moins une comorbidité. Les principales comorbidités rapportées étaient l'HTA (30%), la BPCO (27%) et l'antécédent de tuberculose pulmonaire (10%) (Tableau I). La suspicion de néoplasie pulmonaire et la suspicion d'infections pulmonaires étaient les motifs d'indication les plus fréquents dans respectivement 44% et 41% des cas (Tableau I).

Tableau I. Répartition des patients selon les comorbidités et les indications de la fibroscopie bronchique (n = 59)

Caractéristiques des patients	Effectif	Proportion (%)
Comorbidités		
HTA	18	30,5
BPCO	16	27,1
Antécédent de tuberculose pulmonaire	6	10,2
Asthme	5	8,5
Cardiopathie	3	5,1
Néoplasie pulmonaire	1	1,7
Insuffisance rénale chronique	1	1,7
Diabète	1	1,7
Epilepsie	1	1,7
Indications de la fibroscopie bronchique		
Suspicion de néoplasie	26	44,1
Suspicion d'infection pulmonaire	24	40,7
Hémoptysie	3	5,1
Pleurésie	3	5,1
Pneumothorax	3	5,1

HTA : hypertension artérielle. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

Tableau 2. Répartition des patients selon la prise de médicaments avant la fibroscopie bronchique (n = 59)

Médicaments	Effectif	Proportion (%)
Hydroxyzine	43	72,9
Bronchodilatateurs	9	15,3
Anti-hypertenseurs	7	11,9
Antalgiques	3	5,1
Corticostéroïdes inhalés	1	1,7

Quarante-trois patients (73%) avaient pris une prémédication par Hydroxyzine.

Parmi les 18 patients hypertendus, sept patients seulement avaient pris des anti-hypertenseurs avant l'examen (Tableau II).

Tableau 3. Répartition des patients selon les interventions lors de la fibroscopie bronchique (n = 59)

Interventions	Effectif	Proportion (%)
Aspirations bronchiques	59	100
Lavage broncho-alvéolaire	54	91,5
Biopsies bronchiques	30	50,9

Tableau 4. Répartition des patients selon les complications lors de la fibroscopie bronchique (n=59)

Complications observées	Effectif	Proportion (%)
Nombre de complications		
0	16	27,1
1	23	39
2	15	25,4
3	3	5,1
4	2	3,4
Complications majeures		
Bronchospasme sévère	2	3,4
Saignement plus de 50 mL	1	1,7
Décès	0	0
Complications mineures		
Tachycardie (> 120 /min)	21	35,6
Désaturation (< 90%)	14	23,7
Poussée hypertensive	12	20,3
Saignement plus de 50 mL	3	5,1
Bronchospasme	3	5,1
Malaise vagale	1	1,7
Epistaxis	1	1,7
Crise d'anxiété	1	1,7

Les interventions réalisées durant la bronchoscopie étaient des aspirations bronchiques chez tous les patients, un LBA chez 54 patients et des biopsies bronchiques chez 30 patients (Tableau III). Parmi les 59 patients, 43 patients (73%) avaient présenté des complications dont 20 patients avaient eu plus d'une complication (Tableau IV). Trois patients (5%) avaient présenté des complications majeures dont 1 patient présentait un saignement important > 50 mL nécessitant une hospitalisation, un sérum glacé, l'instillation d'adrénaline et des hémostatiques et 2 cas de bronchospasme sévère chez des sujets tabagiques nécessitant une aérosolthérapie par des bronchodilatateurs. Aucun décès n'est survenu (Tableau IV). Les complications mineures survenaient dans 95% des cas et étaient dominées par : la tachycardie supérieure à 120 bpm (36%), la désaturation inférieure à 90% sous oxygénothérapie (24%), la poussée hypertensive (20%). Parmi les 12 patients hypertendus ayant eu une poussée hypertensive, 9 patients n'étaient pas connus hypertendus.

Discussion

Il s'agit d'une première étude prospective effectuée à Madagascar décrivant les complications pouvant survenir au cours d'une fibroscopie bronchique. Cette étude a mis en évidence la rareté des complications majeures qui n'était représentée que par un saignement important et un bronchospasme sévère. La forte incidence des complications mineures notamment d'origine cardiovasculaire était notée. Néanmoins, cette étude présente certaines limites. D'abord, la faible taille d'échantillon et la monocentricité de l'étude surestimerait la forte incidence des complications. Ensuite, elle est limitée par l'absence de données sur les complications survenant à distance de la fibroscopie bronchique. Le caractère prospectif de l'étude a permis un recueil systématique et standardisé des complications liées à la fibroscopie bronchique, réduisant ainsi le risque de biais de mémorisation et de données manquantes. De plus, la surveillance clinique des patients a été réalisée selon un protocole uniforme, limitant les biais de mesure.

Une forte incidence des complications était observée comparée à ceux des résultats de la littérature qui varient de 0,08 à 1,5% pour les études rétrospectives et de 1,08 à 11% pour les études prospectives [1-9]. Cette large différence serait liée principalement à la faible taille d'échantillon de la présente étude.

D'autre part, la variabilité de la définition des complications pour chaque étude pourrait également expliquer cette large différence ainsi que le type d'étude avec

une fréquence moins élevée pour les études rétrospectives.

Aucun décès n'est rapporté dans cette étude. Dans une revue systématique évaluant les complications au cours de la fibroscopie bronchique par Leiten *et al*, une absence de mortalité était retrouvée dans 3 études parmi les 45 études [12].

Le saignement important était la complication majeure majoritaire. Muthu *et al*, dans leur étude rétrospective portant sur 9 979 sujets, rapportaient 0,27% de complications hémorragiques tandis que Credle *et al*, dans une étude rétrospective portant sur 24 521 sujets, rapportaient 2 cas de saignement important [2,3]. Pour Pereira *et al*, dans une étude prospective chez 908 patients, les complications hémorragiques étaient plus élevées avec une fréquence de 0,7% [7]. La large différence de résultats entre ces études serait liée, premièrement à la variabilité de la définition de l'abondance du saignement dans chaque étude puisque cela permet de classer le saignement parmi les complications. Deuxièmement, la différence entre les procédures endoscopiques réalisées, comprenant soit des biopsies bronchiques, soit des biopsies transbronchiques, peut expliquer la variabilité de la fréquence des complications hémorragiques. Entre autres, Muthu *et al* ainsi que Facciolo *et al* qui précisaient la réalisation de biopsies transbronchiques parmi leurs interventions [3,5]. En effet, les complications hémorragiques surviennent plus souvent lors des biopsies transbronchiques que lors des biopsies endobronchiques [13]. L'identification des patients à risque de développer les complications hémorragiques tels les sujets ayant des notions de saignements de nez ou des gencives, une insuffisance cardiaque gauche, une insuffisance rénale chronique, une insuffisance hépatique, des troubles de la coagulation permettrait d'adapter les conditions de réalisation de l'examen [10]. Ainsi, la mise à disposition de sérum glacé, d'adrénaline et d'hémostatique est nécessaire en présence de ces facteurs de risque, mais aussi dès la suspicion à la clinique et à la radiologie d'une lésion endobronchique susceptible de saigner [10].

Deux cas sur 5 de bronchospasme sévère survenaient tous chez des patients fumeurs. Credle *et al* rapportent 6/24 521 cas de bronchospasme dont 4 cas étaient non sévères et 2 cas étaient sévères. Pue *et al* rapportent 0,02% de cas de bronchospasme dans leur série [1]. Un taux de 12,3% de cas de bronchospasme était observé par Tapanainen *et al* dans une étude réalisée exclusivement chez des patients asthmatiques [14].

Le bronchospasme est lié à la stimulation des muqueuses bronchiques par le bronchoscope et survient généralement chez les sujets ayant des pathologies

respiratoires obstructives [2]. Cela suggérerait de recommander aux patients asthmatiques et aux patients BPCO de prendre leur traitement de fond et une aérosolthérapie par des bronchodilatateurs avant la réalisation de l'examen [10].

Une désaturation inférieure à 90% survenait dans moins du quart des cas. Credle *et al* rapportaient 0,04% de cas d'hypoxémie conduisant à un décès [2]. L'hypoxémie au cours de la fibroscopie bronchique est due à l'inégalité du rapport ventilation-perfusion, conséquence de l'obstruction partielle des voies aériennes par le bronchoscope, l'aspiration et le lavage bronchoalvéolaire [10,15–17]. La supplémentation systématique en oxygène durant la fibroscopie bronchique à un seuil de saturation en oxygène à 90% ainsi que la surveillance continue de la saturation en oxygène permettrait de prévenir la survenue de l'hypoxémie [10].

Une fréquence cardiaque supérieure à 120 bpm survenait fréquemment dans la présente étude. Les complications cardiaques rapportées dans la littérature sont dominées par les troubles du rythme cardiaque [10]. Or, dans la présente étude, la cause de la tachycardie à plus de 120 bpm n'était pas établie devant l'absence de moniteur de surveillance cardiaque durant l'examen. Le trouble du rythme cardiaque survient le plus souvent à la suite d'une hypoxémie au cours de la fibroscopie bronchique [18]. Ainsi, la supplémentation systématique en oxygène avec un objectif de saturation supérieure à 90% permettrait de réduire la survenue d'un éventuel trouble du rythme cardiaque [10]. Par ailleurs, l'anxiété des patients pourrait aussi expliquer cette augmentation de la fréquence cardiaque [19]. La tachycardie observée au cours de la fibroscopie bronchique serait probablement multifactorielle. Outre la possibilité d'un trouble du rythme cardiaque, elle peut être favorisée par la douleur, l'anxiété, la stimulation des voies aériennes ou une hypoxémie transitoire. Des études complémentaires, associant un monitoring électrocardiographique continu et une évaluation standardisée de la douleur, seraient utiles pour distinguer les tachycardies réactionnelles des véritables troubles du rythme cardiaque.

La poussée hypertensive faisait partie des complications mineures majoritaires rapportées dans cette étude. La non-prise d'antihypertenseurs avant l'examen expliquerait d'une part, la poussée hypertensive pour ceux qui étaient déjà traités, du fait qu'il est recommandé aux patients d'être à jeun six heures avant l'examen. Or, la prise de liquide dans les deux heures avant l'examen est préconisée dans les recommandations, autorisant durant ce temps la prise du traitement habituel des patients [10]. D'autre part, le sous-diagnostic de l'HTA pour la plupart des patients justifie

la nécessité d'une consultation pré-endoscopique afin de mieux préparer les patients avant l'acte et de dépister des pathologies chroniques ayant des impacts lors de la fibroscopie bronchique.

Il est nécessaire d'évaluer minutieusement tous les patients réalisant une fibroscopie bronchique afin de prévenir la survenue des complications selon les comorbidités, l'indication et les potentielles interventions au cours de l'examen afin que le patient soit en conditions optimales lors de l'examen [2]. Dans le contexte malgache, la sécurité de cet acte pourrait être davantage renforcée par la mise en place de protocoles standardisés de prise en charge, une surveillance systématique des paramètres hémodynamiques et de la saturation en oxygène pendant l'examen, la disponibilité du matériel et des médicaments de réanimation, ainsi que la formation continue des équipes à la prévention et à la prise en charge des complications.

Conclusion

Les complications liées à la fibroscopie bronchique sont dominées par la tachycardie, la poussée hypertensive et la désaturation inférieure à 90%. Les complications majeures restent faibles et aucun décès n'est survenu. La réalisation d'une consultation pré-endoscopique s'avérerait nécessaire pour améliorer les conditions de réalisation de l'examen afin de prévenir les complications.

Références

1. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995;107(2):430-2.
2. Credle WF, Smiddy JF, Elliott RC. Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1974;109(1):67-72.
3. Muthu V, Ram B, Sehgal IS, *et al*. Major complications encountered during 9 979 flexible bronchoscopies performed under local anesthesia over 8 years. *Lung India* 2022;39(4):384-7.
4. Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonas F, *et al*. Indications, results and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy: a 5-year experience in a referral population in Greece. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12(6):355-63.
5. Facciolo N, Patelli M, Gasparini S, *et al*. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71(1):8-14.
6. Dreisin RB, Albert RK, Talley PA, *et al*. Flexible fiberoptic bronchoscopy in the teaching hospital. Yield and complications. *Chest* 1978;74(2):144-9.
7. Pereira W Jr, Kovnat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978;73(6):813-6.
8. Qanash S, Hakami OA, Al-Husayni F, *et al*. Flexible fiberoptic bronchoscopy: indications, diagnostic yield and complications. *Cureus* 2020;12(10):e11122.
9. Fazlalizadeh H, Adimi P, Kiani A, *et al*. Evaluation of bronchoscopy complications in a tertiary health care center. *Tanaffos* 2014;13(4):48-50.
10. Febvre M, Trosini-Desert V, Atassi K, *et al*. Les bonnes pratiques de la bronchoscopie souple diagnostique, en 2007. *Rev Mal Respir* 2007;24(10):1363-92.

11. Rafitoharson NLE, Andriarimanga DO, Randrianasolo DA, *et al.* Vécu des patients à la fibroscopie bronchique dans un service de Pneumologie d'Antananarivo. *Rev Pneumol Trop* 2024;45:55-61.
12. Leiten EO, Martinsen EMH, Bakke PS, *et al.* Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. *Eur Clin Respir J* 2016;3:33324.
13. Cordasco EM Jr, Mehta AC, Ahmad M. Bronchoscopically induced bleeding. A summary of nine years' Cleveland clinic experience and review of the literature. *Chest* 1991;100(4):1141-7.
14. Tapanainen L, Lindqvist A, Halme M, *et al.* Investigative bronchoscopy and endobronchial biopsy is well tolerated in hyperreactive asthma patients. *Respir Med* 2002;96(6):466-8.
15. Lee P, Mehta AC, Mathur PN. Management of complications from diagnostic and interventional bronchoscopy. *Respirology* 2009;14(7):940-53.
16. Cole P, Turton C, Lanyon H, *et al.* Bronchoalveolar lavage for the preparation of free lung cells: technique and complications. *Br J Dis Chest* 1980;74(3):273-8.
17. Pirożyński M, Sliwiński P, Zieliński J. Effect of different volumes of BAL fluid on arterial oxygen saturation. *Eur Respir J* 1988;1(10):943-7.
18. Shrader DL, Lakshminarayan S. The effect of fiberoptic bronchoscopy on cardiac rhythm. *Chest* 1978;73(6):821-4.
19. Grillot M, Fauvel JP, Cottet-Emard JM, *et al.* Spectral analysis of stress-induced change in blood pressure and heart rate in normotensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(3):448-52.