

## Akut Miyokard İnfarktüsünde Simetidin'in Hemodinamik ve Antiaritmik Etkileri

Tuğrul, A.<sup>a</sup>, Özbay, G.<sup>b</sup>, Yücel, Y.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Uzman Dr.) EDİRNE

<sup>b</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğrt. üyesi (Prof. Dr.) EDİRNE

<sup>c</sup> Trakya Üniversitesi Fen Fak. Öğretim Üyesi — EDİRNE

### ÖZET :

Akut miyokard infarktüsü geçiren 7 erkek hastaya, sağ kalb kateteri yapıldı ve 400 mgr. İ. V. simetidin verilerek, Simetidin'den 1 ve 20 dakika sonra kan basınçları ölçüлerek, aritmi olup olmadığı izlendi, dp/dt değerleri hesaplandı.

Histaminin H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu sinüs düğümünün (+) kronotrop, ventrikül kasının (+) inotrop etkisini ve midenin asit-pepsin salgısını inhibe eden Simetidin, İV. uygulamanın sadece ilk dakikasında kalp hızını arttırdı ve QT mesafesinde uzama yaptı ( $0,01 > p > 0,001$ ) Diğer hemodinamik parametrelerde istatistiksel anlamlı değişimler saptanmadı, aritmi gözlenmedi.

### SUMMARY :

### HEMODYNAMIC AND ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF CIMETIDINE IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

In seven male patients, whom suffered from a myocardial infarction, right cardiac catheterisation was carried out, during which 400 mgr. cimetidine given I. V. Cardiac and arteriel pressures were measured and the values of dp/dt of RV was calculated at one and twenty minutes following infarciton.

Cimetidine which inhibits the effect of histamine producing ascitpepsin secretion of the stomach and positive (+) inotropism of myocardium and positive (+) chronotropism of sinus node by way of H<sub>2</sub> receptors increased heart rate and prolonged OT intervals only in the first minute of I. V. injection.

In the other parameters statistically significant changes were not found and also arrhythmia were not seen.

H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinden Simetidin son zamanlarda hiperasidite tedavisinde kullanılan başarılı bir ilaçtır. Simetidinin, Histaminin H<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu sinüs düğümünün + kronotropik etkisini, ventrikül kasının + inotropik etkisini ve midenin asid-pepsin salgısını antagonize etmesi nedeniyle ve ayrıca H<sub>1</sub> reseptör blokerlerinden olan antazolinin, ventriküler

## **AKUT MIYOKARD INFARKTUSUNDE SIMETIDIN'İN HEMODINAMİK ve ANTIARİTMİK ETKİLERİ**

erken atımlarda antiaritmik olarak kullanılmasını göz önüne alarak, H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin de benzer kardiyolojik etkilerinin olup olmadığını ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı yaptık<sup>5, 19, 26</sup>.

### **GEREÇ VE YÖNTEM:**

Çalışmada Petaş KMA 320 tipi basınç kanallı monitör, Petaş RM 400 marka 4 kanallı rekorder, Gould-Statham P 23 D basınç Transducer'i ve 7 F tipi çift lümenli Swan-Ganz kateteri kullanılmıştır.

Akut miyokard infarktüsü geçiren ve yaşıları en küçük 40, en büyük 82, yaş ortalaması  $57 \pm 17$  olan 7 erkek hasta (rastlantısal olarak erkek hastalar seçilmiştir) çalışma kapsamına alındı. (Tablo I).

Hastanın Adı	Protokol No	Yaş	Tanı
R. Ç.	222/1986	40	A. Inferior MI.
A. K.	802/1986	75	A. Anteroseptal MI.
S. G.	677/1986	51	A. Inferior MI.
M. G.	295/1986	65	A. Yüksek Lateral MI.
J. M.	772/1986	45	A. Anteroseptal MI.
M. B.	480/1986	40	A. Anteroseptal MI.
E. G.	182/1985	82	A. Inferior MI.
Ort.		57	
SD ±		17	

**Tablo. I :** Çalışma kapsamına giren hastaların yaşıları ve tanıları.

Hasta seçiminde, simetidinin karaciğerdeki mikrozomal enzimleri inhibe ederek oral antikoagulan, aspirin, diazepam, morfin, propranolol, kardiotonik, lidokain'in etkinliklerini artturması nedeniyle bu tür ilaçların kullanılmasına<sup>2, 3, 10, 11, 16, 17, 19, 20, 21, 25, 29, 32</sup>, isosorbid dinitrate preparatlarının da çalışmadan 2 saat önce kesilerek, hastaların Atrial ve Ventriküler erken atımlarının, sağ veya sol kalp yetmezliğinin ve atrioventriküler ileti bozukluğunun olmamasına dikkat edildi.

Steril şartlarda, subclavia ponksiyonu ile Swan-Ganz kateteri sağ atrium, sağ ventrikül, pulmoner arter ve pulmoner kapiller wedge'e iletilerek, basınç eğrileri 25-50 mm/sn. ile kaydedildi. Hastalara 400 mgr. İ.V simetidin enjekte edilerek, Simetidin'den 1 ve 20 dakika sonra kan basınçları ve ritmleri kaydedildi.

#### A. TUĞRUL ve ARKADAŞLARI

Her sürecin başında nabız, kan basıncı, QT mesafesi, PR ve QRS süreleri ölçüldü, aritmi olup olmadığı izlendi. 20 dakika sonunda kateter sonlandırıldı. Alınan basınç eğrilerinden basınçlar ölçüldü. Sağ ventrikül basınç eğrisinden yararlanılarak, sağ ventrikül içi basıncın değişim hızı  $dp/dt = \text{mm Hg/sn}$ . olarak hesaplandı<sup>22</sup>. İstatistiksel yöntem olarak alternatif hipotez ve paired observation test kullanıldı.

#### TARTIŞMA :

Günümüzde sıkılıkla peptik ulcus ve Zollinger - Ellison sendromundaki hiperasiditenin tedavisinde kullanılan simetidin ile ilgili kardiovasküler sistemi ve hemodinamisini kapsayan çalışmalar az sayıda olup, bazı konularda birbirle-riyle çelişkilidirler.

Histaminin düz kas, salgı bezi, myokard ve sinir hücreleri üzerindeki direkt etkileri, bu hücrelerde bulunan histamin reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Histamin reseptör antagonistleri ise histaminin etkilerini kompetitif olarak bloke eder ve kendi etkilerini oluştururlar. Histamin reseptörlerinin Kardiovasküler sistemdeki dağılımı ve etkileri şunlardır. (Tablo II<sup>3</sup>).

	Etki	Reseptör
Periferik kan damarları	Vazodilatasyon	$H_1$ ve $H_2$
Kalpte :		
Sinüs hızı	Artar (+ kronotrop etki)	$H_2$
Kontraktilité	Artar (+ İnotrop etki)	$H_2$

Tablo II : Histamin Reseptörlerinin Kardiovasküler Sistemdeki Dağılımı ve Etkileri

Damarlar histamin etkisine en duyarlı olan yapılardır. Histamin arteriol ve prekapiller sfinkterlere direkt vazodilatator etkisiyle sistolik ve diastolik kan basıncında düşme, hem direkt kalbe etkisi hem de kan basıncındaki düşmenin uyandırdığı baroreseptör reflex yol ile kalp hızında artış yapar.

Ufak dozlardaki histamin esas olarak  $H_1$  reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyon oluşturur. Yüksek dozlarda ise damarların  $H_1$  reseptörleri yanında,  $H_2$  reseptörlerini de aktive eder.

İnsan koroner arterlerinde hem  $H_1$ , hem de  $H_2$  reseptörleri vardır. Histaminin insan koroner arterlerine etkisi açık olmamakla birlikte,  $H_1$  reseptörlerinin uyarılması vazokonstrüksiyon,  $H_2$  reseptörlerinin uyarılması vazodila-

## **AKUT MIYOKARD INFARKTÜSÜNDE SIMETIDİN'İN HEMODİNAMİK ve ANTIARİTMİK ETKİLERİ**

tasyon etkilidir.  $H_2$  reseptörlerinin  $H_1$  reseptörlerinden daha duyarlı olduğu, bu nedenle histamin perfüzyonunun koroner kan akımında artmaya neden olduğu invitro çalışmalar sonucunda gösterilmiştir<sup>14, 15</sup>. Miyokard infarktüsü oluşturulan hayvanlarda, histaminin aritmi yapıcı etkisi ve Simetidinin bu etkiyi kaldırdığı gösterilmiştir. İnsanda miyokard infarktüslülerde histaminin aritmi yapıcı etkisi olduğu sanılmaktadır<sup>6, 12, 24</sup>.

Izole kalpte histamin + inotrop (kontraktilitede artma), + kronotrop (kalp hızında artma) ve (—) dromotrop etki (AV iletiminde yavaşlama) yapar, ayrıca aritmi oluşturur.

Sinüs düğümündeki + kronotropi'den ve ventrikül kasındaki + inotropi'den  $H_2$  reseptörleri; Atrium kasındaki + inotropi, —dromotropi ve buna bağlı EKG deki PR uzamasından  $H_1$  reseptörleri sorumludur<sup>5, 10</sup>.

Aritmi yapıcı etki, myokardda gerek iletimin uzamasından ( $H_1$  reseptörleri aracılığı ile ve gerekse otomatisitenin artmasından ( $H_2$  reseptörleri ile) ileri gelir.

Histamin ile pulmoner damar yatağının rezistansı ve pulmoner arter basıncı düşer. Trakeo bronşial sistemdeki  $H_1$  reseptörlerinin aktivasyonu ile bronkokonstrüksiyon,  $H_2$  reseptörlerinin aktivasyonu ile de bronkodilatasyon gelişir.

Engel ve ark. simetidin kullanımında ciddi bradikardi tesbit ederek, sağ atrial pacing ve 300 mgr infüzyon şeklinde simetidin uyguladıkları hastalarda sinüs nodu fonksyonlarını incelemişler, sonuçta simetidinin kalp hızı, SNRT (sinüs düğümü toparlanma zamanı) ile SACT (sinoatrial ileti zamanı) etkilemediğini bulmuşlardır<sup>9</sup>. Biz çalışmamızda sadece P ve PR mesafesine bakarak sinüs düğümü ve atriumdaki ileti zamanına ilişkin fikir sahibi olmamıza karşın, PR mesafesinin değişmediğini, istatistiksel olarak da anlamsız bulduk. (Tablo III)

Hayvan deneylerinde  $H_1$  reseptör stimülasyonunun AV iletimini uzattığı saptanmasına karşın,  $H_2$  reseptörlerine ilişkin tam bilgi yoktur. Ancak  $H_2$  reseptör antagonistlerinin AV iletimini uzatabileceği kanısı uyannmıştır<sup>31</sup>.

Biz simetidinin 1. dakikada QT yi uzattığını, istatistiksel bir yöntem olan alternatif hipoteze göre de, anlamlı olarak bulduk. ( $0,05 > p > 0,02$ ). Oysa 20. dakikada istatistiksel olarak da anlamlı bir uzama saptamadık. ( $0,20 > p > 0,10$ ) (Tablo III).

Sonuç olarak hem ventriküler depolarizasyonu gösteren QRS süresinde, hem de repolarizasyonun da göstergesi olan QT mesafelerinde (1. dakika hariç) istatistiksel anlamlı değişimler saptamadık.

Literatürde, uzun süreli oral simetidin kullanımında ciddi bradikardi, hipotansiyon, AV dissosiasyon; İV tedavi sırasında ise AF, multifokal VEA'lar, VT, VF, LV fonksiyon bozulmaları bildirilmiştir<sup>22, 27, 18, 17, 23</sup>. Simetidinin akut etkilerini incelediğimiz çalışmamızda, 1 hastada 1. dakikadan sonra VF gelişti, ancak diğer hastalarımızda yeni bir aritmi problemi ile karşılaşmadık ve bu VF olayının kateterin ventrikülü uyarmasına bağlı olduğu sonucuna vardık. Hasta kateterin sağ ventrikülden geriye çekilmesi ve kısa süreli kardiyak masaj ile normal sinüs ritmine döndü. (Tablo III).

Bir grup araştıracı 200 mgr. simetidin ile kardiak hemodinaminin değişmediğini, Boyce ve ark. ise 800 mgr. simetidin'e karşı akut olarak kalp hızında artış, LV ejeksiyon zamanında kısalma, kan basıncında değişimmemə saptmışlar ve bu etkinin 15' - 20' sürdüğünü gözlemişlerdir. Aynı grup Kan basıncının 400 mgr'a kadar etkilenmediğini, kalp hızının doza bağımlı olarak, 200 mgr. simetidin başına dakikada 4 vuruşluk artış olduğunu saptayarak, bu sonucu H<sub>2</sub> reseptör antagonizmasına göre açıklayamamışlar ve adrenal medülla stimülasyonu ile olabileceği şeklinde yorumlamışlardır<sup>1, 3, 4, 7, 13, 28</sup>.

Biz de bu çalışmaların ışığı altında 400 mgr. Simetidini kullanarak, ilk 20 dakikalık sonuçları izlemekle yetindik.

Çalışmamızda hem Arteriyel sistolik, hem de diastolik kan basıncında artılar saptamamıza karşın bu sonuçlar istatistiksel anlamlı degillerdi. ( $0,10 > p > 0,05$ ) (Tablo IV).

Ancak çalışmamızın 1. dakikasında saptanan kalp hızı artışı, istatistiksel olarak da  $0,01 > p > 0,001$  düzeyinde, ileri derecede anlamlı bulunmuş, 20. dakikada ise simetidin öncesi değerlere inmiştir. Bu sonuçlar literatürler doğrultusundadır. (Tablo IV).

Myokard fonksiyonunu araştırmak amacıyla çeşitli parametreler kullanılmıştır. İntakt kalpte, kasılma fonksiyonunun en iyi göstergesi dp/dt'dır. Bu parametre myokarda özgürdür. Kapak fonksiyonlarının bir göstergesi olmadığı gibi, ejeksiyonu engellemeyecek bir lezyonun da olmaması gerekmektedir. Bu nedenle tüm olgularımızda pulmoner kapakta obstrüksiyon olmamasına, myokard kontraktilitesini etkileyebilecek digitalis, izoproteronol, egzersiz, Ca, beta bloker ve benzerleri gibi kontraktiliteyi etkileyen ilaçların kullanılmamasına özen gösterilmiştir. Sol ventrikül peak dp/dt'si sol ventrikül myokard fonksiyonunu ölçen test olarak sıkılıkla kullanılmmasına karşın, sağ ventrikül için sık kullanılmamıştır. Gleason ve Braunwald, normal sağ ventrikül peak dp/dt'sini 233-296 mm Hg/sn düzeyinde bulmuşlardır<sup>32</sup>.

Hastanın Adı	PR mesafesi (msn)			QRS mesafesi (msn)			QTc Değerleri (msn)			Aritmi		
	S.Ö.	1. dk	20. dk	S.Ö.	1. dk	20. dk	S.Ö.	1. dk	20. dk	S.Ö.	1. dk	20. dk
R. Ç.	200	200	V. F.	60	60	V. F.	440	480	V. F.	—	V. F.	V. F.
A. F.	160	160	160	80	80	80	420	430	425	—	—	—
S. G.	140	140	160	80	80	60	410	390	400	—	—	—
M. G.	120	120	Pir. reak.	100	100	Pir. reak.	440	520	Pir. reak.	—	—	Pir. reak.
I. M.	140	160	140	60	60	60	410	480	420	VEA	VEA	VEA
M. B.	120	120	120	100	100	100	510	520	520	—	—	—
E. G.	200	180	180	100	100	100	540	540	460	—	—	—
Ort.	150	154	152	80	83	80	453	480	445			
S. D. ±	34	30	23	18	18	20	51,3	53,8	38,5			
	Anlamsız			Anlamsız			Anlam- sız	0,05 p 0,02	Anlam- sız			

Tablo : III : Simetidin Uygulanan Hastaların Simetidin öncesi (İnjisial), 1. ve 20. dakikadaki PR, QRS, QT Değerleri ve Aritmi (S.Ö. = Simetidin öncesi, V. F. = Ventriküler Fibrilasyon, Pir. reak. = Pirojen reaksiyon)

Hasta Adı	Nabız (/dk)			T. A. (mmHg)			Sağ Ventrikül (mmHg)			Pulmoner Arter (mmHg)			Pulmoner kapiller Wedge (mmHg)			dp/dt (mmHg/sn)		
	S.Ö.	1. dk	20.dk	S.Ö.	1. dk	20. dk	S.Ö.	1.dk	20.dk	S.Ö.	1.dk	20.dk	S.Ö.	1.dk	20.dk	S.Ö.	1.dk	20.dk
R. Ç.	70	78	V. F.	90/70	100/70	V.F.	22 5,5	21 3	V.F.	19 5		V.F.	2		V.F.	286	256	V.F.
A. K.	98	102	96	90/60	95/60	100/80	22 0,5	25 2,5	22,5 1,5	16 9,5	17 6	20 10,5	6	6	12	232	334	250
S. G.	100	100	92	110/70	105/70	130/ 100	41 5	40 11	32 1,5	36 10	38 10	32 6,5	6,5	12	3	540	315	380
M. G.	90	96	Pir. reak.	130/70	120/60	Pir. reak.	22,5 1	22,5 1	Pir. reak.	22 5	20 3	Pir. reak.	10	1	Pir. reak.	304	280	Pir. reak.
I. M.	112	120	115	120/70	110/60	115/105	22,5 1	23 6,5	35 8	21 8		22 11	8	4	12	280	386	380
M. B.	90	96	82	105/70	110/70	105/75	22,5 1	22 1	24 4	22 12		24 8	7	7	9	335	320	320
E. G.	80	80	78	110/70	110/60	120/70	28 2	26 4	32 6	26 10	24 9	30 11	6	7	10	270	240	260
Ort.	91	96	93	108/69	106/64	114/86	25,8 2,88	25,6 4,42	29,1 4,2	23,1 8,5	24,8 7	25,6 9,4	6,5	6,1	9,2	321	304	318
S.D. ±	17	14	14,5	15/4,5	8,5/5,3	12/16	7,04 2,08	6,56 3,34	5,50 2,82	6,44 2,66	9,29 3,16	5,17 2,04	2,43	3,66	3,70	101	50	63
	An- lam- siz	0,01 ~ p ~ 0,001	An- lam- siz	Anlamsız			Anlamsız			Anlamsız			Anlamsız			Anlamsız		

Table. IV : Simetidin Uygulanan Hastaların Sihetidin Öncesi (İnisiyal), 1. ve 20. dakikadaki Nabız, TA, Sağ Ventrikül (sistol ve diastol), ve diastol), Pulmoner Arter (sistol ve diastol) ve Pulmoner Kapiller Wedge (diastol sonu) basınç değerleri ile dp/dt'leri. (S.Ö. = Simetidin öncesi, V. F. = Ventriküler Fibrilasyon, Pir. reak. = Pirojen reaksiyon)

## **AKUT MIYOKARD INFARKTUSUNDE SIMETIDIN'İN HEMODINAMİK ve ANTIARİTMİK ETKİLERİ**

Biz de normal sağ ventrikül dp/dt'sini yaşları en küçük 45, en büyük 78, ortalama  $62,8 \pm 20$ , 15 olan 5 sağlıklı erkekte, en küçük 228 mm Hg/sn, en büyük 320 mm Hg/sn, ortalama  $273 \pm 38,67$  mm Hg/sn, olarak bulduk. Simetidin öncesi sağ ventrikül dp/dt'si en küçük 232 mm Hg/sn, en büyük 540 mm Hg/sn, ort.  $321 \pm 101$  mm Hg/sn idi. 1. dakikada 5 hastanın dp/dt'sinin düşüğünü, 1 hastada değişmediğini, 1 hastada ise yükseldiğini gördük. Ancak bu değerlerin ortalaması, ortalama inisyal değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değildi. (Paired observations test)  $0,10 > p > 0,05$ . 20. dakikada 2 hastanın ventriküler fibrilasyon ve pirojen reaksiyon nedeniyle basınç ölçümleri yapılamadı, diğerleri yaklaşık simetidin öncesi değerlere ullaştılar ki, bu sonuçlar da aynı istatistiksel yöntem ile anlamlı bulunmadı.  $0,20 > p > 0,10$  (Tablo IV).

Az sayıda yapılan çalışmalarda sistemik ve pulmoner vasküler rezistansların ikiside, 400 mgr IV simetidinden sonra düşmüş ve özellikle Corpulmonalelerde belirgin olarak bulunmuştur<sup>30</sup>. Biz çalışmamızda pulmoner arter rezistasını ölçmediksek de, pulmoner arter basınçlarında da anlamlı değişimler saptamadık. (Tablo IV).

Sol ventrikül diyastol sonu basıncının yansımaları şeklinde kabul edilen PCW basıncı<sup>30</sup>, simetidin sonrası istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, hafif yükselme göstermiştir.  $0,10 > p > 0,05$  (Tablo IV).

Sol ventrikül diyastol sonu basıncının bir göstergesi olan ve sol ventrikülün diyastolik fonksiyonu kabul edilen PCWP ile sağ ventrikülün sistolik izometrik kasılma fonksiyonunu gösteren dp/dt arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak Simetidin'in IV uygulamasında ilk dakikadaki kalp hızını arttırması ve OT mesafesinde uzama yapması dışında, kalbin hemodinamisini bozacak bir etkisi olmadığını bulduk. Gastrointestinal yakınmaları için gerekmedikçe bu ilacın miyokard infarktüsü geçiren hastalarda gerek (+) intropik ve gerekse antiaritmik etkisinin olmadığı, diğer ilaçlardan yanıt alınmadığı durumlarda ancak verilişinin ilk dakikalarda görülen kronotropik etkisi nedeniyle denenmesinin yararlı olabileceği kanısına vardık.

## A. TUGRUL ve ARKADASLARI

AKdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Tıbbi Kimya Uzmanlığına Ait Bir Çalışma

### KAYNAKLAR :

1. Barbat, J., Warrington, S. J. : Effects of cimetidine and ranitidine on some non-invasive indices of cardiac function. *Br. Clin. Pharmacol.* 72 (1); 131; 1981.
2. Bauer, L. A., Edwards, W. A. D., Randolph, F. P., Blount, R. A. : Cimetidine induces decrease in lidocain metabolism. *Am. Heart. J.* 108; 413 — 415; 1984.
3. Boyce, M. J. : Cimetidine and the Cardiovascular System, Cimetidine in the 80's, Edited by J. H. Barton, Churchill Livingstone, London and New York, 1981, p. 227 — 237.
4. Boyce, M. J., Wareham, K. : Histamine  $H_1$  and  $H_2$  receptor in the cardiovascular system of man.  $H_2$  antagonists. Edited by Torsoli, A., Lucchelli, P. E., Brimblecombe, R. W. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980, p. 280 — 293.
5. Burkhalter, A., Frick, O. L. e Histamin, Serotonin, the Ergot Alkaloids. Basic and Clinical Pharmacology, Edited by Katzung, B.G., Middle East Edition, Lange Medical Publications, California, 1982, p. 169 — 180.
6. Cameron, J. S., Gaide, M. S., Goap, P. L., Altman, C. B., Cueva, J., Meyrburg R. J., Bassett, A. L. : Enhanced adverse electrophysiologic effects of histamine after myocardial infarction in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232 (2); 480 — 484; 1985.
7. Dadkar, N. K., Aroskar, V. A., Gupte, R. D., Dodahwalla, A. N. : Central pressor activity of cimetidine in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 36 (7); 488 — 490; 1984.
8. Duchin, K. I., Stern, M. A., Willard, D. A., McKinstry, D. N. : Comparison of kinetic interactions of nadolol and propranolol with cimetidine. *Am. Heart. J.* 108; 1084 — 1086; 1984.
9. Engel, T. R., Luck, J. C. : Histamine  $H_2$  receptor antagonism by cimetidine and sinus-node function. *N. Eng. J. Med.* 301; 591 — 592; 1979.
10. Feely, J., Wilkinson, G. R., Mcallister, C. B., Wood, A. J. J. : Increased toxicity and reduced clearance of lidocain by cimetidine. *Ann. Inter. Med.* 96; 592 — 594; 1982.
11. Feely, J., Wilkinson, G. R., Wood, A. J. J. : Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N. Eng. J. Med.* 304; 692 — 695; 1981.
12. Gaide, M. S., Altman, C. B., Cameron, J. S., Kaiser, C. J. Myrburg, R. J., Bassett, A. L. : Histamine modification of spontaneous rate and rhythm in infarcted canine ventricle. *Agents Actions* 15; (5 — 6); 488 — 493; 1984.
13. Gianrossi, R., Azzolini, A., Livi, S., Nizzo, M. C. : Effects of cimetidine on systolic time intervals. *Clin. Pharmacol. Therap.* 7; 55; 1979.

## **AKUT MIYOKARD INFARKTU SÜNDE SIMETİDİN'İN HEMODİNAMİK ve ANTIARİTMİK ETKİLERİ**

14. **Ginsburg, R., Bristow, M., Harrison, D. C., Stinson, E. B.:** Studies with isolated human coronary arteries. *Chest*, 78; 180 — 186; 1980.
15. **Godfraind, T., Miller, R. G.:** Effects of histamine and the histamine antagonists mepyramine and cimetidine on human coronary arteries in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 79; 979 — 984; 1983.
16. **Heagerty, A. M., Donovan, M. A., Castleden, C. M., Pohl, J. F., Patel L., Hedges, A.:** Influence of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol. *Br. Med. J.* 282; 1917 — 1919; 1981.
17. **Hiss, J., Hepler, B. R., Falkowski, A. J., Sunshine, L.:** Fatal bradycardia after intentional overdose of cimetidine and diazepam. *The Lancet*, 30; 982; 1982.
18. **Jefferly, D. B., Vale, J. A.:** Cimetidine and bradycardia. *The Lancet*, 15; 828; 1978.
19. **Kayaalp, S. O.:** Histamin ve Antihistaminikler, Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, Cilt 3, İkinci baskı, Nüve matbaası, Ankara, 1983, Sayfa 2260 — 2292.
20. **Kirch, W., Kohler, H., Spahn, H., Mutschler, E.:** Interaction of cimetidine with metoprolol, propranolol or atenolol. *The Lancet*, 5; 531 — 532; 1981.
21. **Knapp, A. B., Maguire, W., Kertn. G., Karmen, A., Levitt, B., Miura, D. S.; Sonberg, J.C.:** The cimetidine lidocaine interaction. *Ann. Inter. Med.* 98; 174 — 177; 1983.
22. **Mac Mahon, B., Baskin, M., Walsh, M. J.:** Cardiac arrhythmias after intravenous cimetidine. *N. Eng. J. Med.* 305; 832 — 833; 1981.
23. **Mahon, W. A., Kolton, M.:** Hypotension after intravenous cimetidine. *The Lancet*, 15; 828; 1978.
24. **Masini, E., Phanchenault, J., Pezzardi, F., Gautier, P., Gagnol, J. P.:** Histamine release during an experimental coronary thrombosis in awake dog. *Agent Action*, 16 (3 — 4); 227 — 230; 1985.
25. **Ochs, H. R., Gugler, R., Guthoff, T., Greenblatt, D. J.:** Effect of cimetidine on digoxin kinetics and creatinine clearance. *Am. Heart. J.* 107; 170 — 172; 1984.
26. **Ogan, H., Oran, E., Özbay, G.:** Antazoline'in (Antistine) antiaritmik tesiri. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, 31; 525 — 536; 1965.
27. **Reding, P., Devroede, C., Barbier, P.:** Bradycardia after cimetidine. *The Lancet*, 10; 1227; 1977.
28. **Saltissi, S., Crowther, A., Byrnes, C., Coltart, D. J.:** The effects of chronic oral cimetidine therapy on the cardiovascular system in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 11; 497 — 503; 1981.
29. **Sedman, A. J.:** Cimetidine - Drug Interactions. *Am. J. Med.* 76; 109 — 114; 1984.

## A. TUĞRUL ve ARKADAŞLARI

30. Sokolow, M., McIlroy, B.: Special Investigations: Invasive, Clinical cardiology, Middle East Edition, 3<sup>rd</sup> edition, Lange Medical Publications, California, 1981, p. 107 — 120.
31. Tardjman, T., Korzets, A., Kotz, R., Manor, J., Krajmar, A., Kfar-Saba. : Complete atrioventricular block and long-term cimetidine therapy. Arch. Intern. Med. 144; 861; 1984
32. Yang, S. S. T., Bentivoglio, L. G., Maranhao, V., Goldberg, H. : Assessment of ventricular function From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic parameters. Second edition. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1978, p. 281 — 291.