

Akut Miyokard İnfarktüsünde Simetidin'in Hemodinamik ve Antiaritmik Etkileri

Tuğrul, A.^a, Özbay, G.^b, Yücel, Y.^c

^a Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Uzman Dr.) EDİRNE

^b Trakya Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğrt. üyesi (Prof. Dr.) EDİRNE

^c 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 ölçülerek, aritmi olup olmadığı izlendi, dp/dt değerleri hesaplandı.

Histaminin H₂ reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu sinüs düğümünün (+) kronotrop, ventrikül kasının (+) inotrop etkisini ve midenin asit-pepsin salgısını inhibe eden Sime-tidin, İV. uygulamanın sadece ilk dakikasında kalp hızını arttırdı ve QT mesafesinde uza-ma yaptı (0,01 > p > 0,001) Diğer hemodinamik parametrelerde istatistiksel anlamlı de-ğişmeler 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 H₂ 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 arry-thmia were not seen.

H₂ reseptör antagonistlerinden Simetidin son zamanlarda hiperasidite teda-visinde kullanılan başarılı bir ilaçtır. Simetidin, Histaminin H₂ reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu sinüs düğümünün + kronotropik etkisini, ventrikül ka-sının + inotropik etkisini ve midenin asid-pepsin salgısını antagonize etmesi nedeniyle ve ayrıca H₁ reseptör blokerlerinden olan antazolinin, ventriküler

**AKUT MIYOKARD INFARKTUSUNDE SIMETİDİNİN
HEMODYNAMİK ve ANTIARİTMİK ETKİLERİ**

erken atımlarda antiaritmik olarak kullanılmasını göz önüne alarak, H₁ reseptör antagonistlerinin de benzer kardiyolojik etkilerinin olup olmadığını ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı yaptık^{5, 19, 26}.

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 yaşları en küçük 40, en büyük 82, yaş ortalaması 57 ± 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 Mİ.
A. K.	802/1986	75	A. Anteroseptal Mİ.
S. G.	677/1986	51	A. Inferior Mİ.
M. G.	295/1986	65	A. Yüksek Lateral Mİ.
İ. M.	772/1986	45	A. Anteroseptal Mİ.
M. B.	480/1986	40	A. Anteroseptal Mİ.
E. G.	182/1985	82	A. Inferior Mİ.
Ort.		57	
SD \pm		17	

Tablo. I : Çalışma kapsamına giren hastaların yaşları ve tanıları.

Hasta seçiminde, simetidin karaciğerdeki mikrozomal enzimleri inhibe ederek oral antikoagülan, aspirin, diazepam, morfin, propranolol, kardiotonik, lidokain'in etkinliklerini arttırması nedeniyle bu tür ilaçların kullanılmasına^{2, 8, 10, 11, 16, 17, 19, 20, 21, 25, 29, 32}, isosorbid dinirata 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 ritimleri kaydedildi.

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 hesaplandı³². İstatistiksel yöntem olarak alternatif hipotez ve paired observation test kullanıldı.

TARTIŞMA :

Günümüzde sıklıkla peptik ulcus ve Zollinger - Ellison sendromundaki hiperasiditenin tedavisinde kullanılan simetidin ile ilgili kardiovasküler sistemi ve hemodinamisini kapsayan çalışmalar az sayıda olup, bazı konularda birbirleriyle 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 II³).

	Etki	Reseptör
Periferik kan damarları	Vazodilatasyon	H ₁ ve H ₂
Kalpte :		
Sinüs hızı	Artar (+ kronotrop etki)	H ₂
Kontraktilite	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 vazodilatatör 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 H₁ reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyon oluşturur. Yüksek dozlarda ise damarların H₁ reseptörleri yanında, H₂ reseptörlerini de aktive eder.

İnsan koroner arterlerinde hem H₁, hem de H₂ reseptörleri vardır. Histaminin insan koroner arterlerine etkisi açık olmamakla birlikte, H₁ reseptörlerinin uyarılması vazokonstrüksiyon, H₂ reseptörlerinin uyarılması vazodila-

**AKUT MIYOKARD INFARKTUSUNDE SIMETİDİN'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^{14, 15}. Miyokard infarktüsü oluşturulan hayvanlarda, histaminin aritmi yapıcı etkisi ve Simetidin'in bu etkiyi kaldırdığı gösterilmiştir. İnsanda miyokard infarktüsülülerde histaminin aritmi yapıcı etkisi olduğu sanılmaktadır^{6, 12, 24}.

İzole 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^{5, 10}.

Aritmi yapıcı etki, myokarda 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 fonksiyonlarını incelemişler, sonuçta simetidin'in kalp hızı, SNRT (sinüs düğümü toparlanma zamanı) ile SACT (sinoatrial ileti zamanı) etkilemediğini bulmuşlardır⁹. 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 uyanmıştır³¹.

Biz simetidin'in 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^{22, 27, 18, 17, 23}. Simetidin 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 araştırmacı 200 mgr. simetidin ile kardiyak hemodinaminin değişmediğini, Boyce ve ark. ise 800 mgr. simetidin'e karşı akut olarak kalp hızında artış, LV ejeksiyon zamanında kısalma, kan basıncında değişmeme saptamışlar 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 H₂ reseptör antagonizmasına göre açıklayamamışlar ve adrenal medulla stimülasyonu ile olabileceği şeklinde yorumlamışlardır^{1, 3, 4, 7, 13, 28}.

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 artışlar saptamamıza karşın bu sonuçlar istatistiksel anlamlı değillerdi. ($0,10 > p > 0,05$) (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'dir. Bu parametre myokarda özgüdür. Kapak fonksiyonlarının bir göstergesi olmadığı gibi, ejeksiyonu engelleyecek bir lezyonun da olmaması gerekmektedir. Bu nedenle tüm olgularımızda pulmoner kapakta obstrüksiyon olmamasına, myokard kontraktilitesini etkileyecek 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 sıklıkla kullanılmasına karşın, sağ ventrikül için sık kullanılmamıştır. Gleason ve Braunwald, normal sağ ventrikül peak dp/dt'sini 233-296 mm Hg/sn düzeyinde bulmuşlardır³².

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.
İ. 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 (İnşial), 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	Pir. reak.	22 5	20 3	Pir. reak.	10	1	Pir. reak.	304	280	Pir. reak.
İ. 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- sız	0,01 p 0,001	An- lam- sız	Anlamsız			Anlamsız			Anlamsız			Anlamsız			Anlamsız		

Table. IV : Simetidin Uygulanan Hastaların Sihetidin Öncesi (İnisial), 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 SIMETİDİN'İN
HEMODİNAMİK 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 ± 101 mm Hg/sn idi. 1. dakikada 5 hastanın dp/dt'sinin düştüğünü, 1 hastada değişmediğini, 1 hastada ise yükseldiğini gördük. Ancak bu değerlerin ortalaması, ortalama inisyel 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 ulaştılar 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 ikisinde, 400 mgr IV simetidinden sonra düşmüş ve özellikle Corpulmonalelilerde belirgin olarak bulunmuştur³⁰. Biz çalışmamızda pulmoner arter rezistansını ölçmediksek de, pulmoner arter basınçlarımızda da anlamlı değişmeler saptamadık. (Tablo IV).

Sol ventrikül diyastol sonu basıncının yansıması şeklinde kabul edilen PCW basıncı³⁰, 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 verilisinin ilk dakikalarında görülen kronotropik etkisi nedeniyle denenmesinin yararlı olabileceği kanısına vardık.

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., Bloun, 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 80s, Edited by J. H. Barbn, Churchill Livingstone, London and New York, 1981, p. 227 — 237.
4. Boyce, M. J., Wareham, K. : Histamine H₁ and H₂ receptor in the cardiovascular system of man. H₂ antagonists. Edited by Torsoli, A., Lucchelli, P. E., Brimblecombe, R. W. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980, p. 280 — 293.
5. Burkhalter, A., Frick, O. L. : 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., Meytrburg 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. L., Stern, M. A., Willard, D. A., Mickinstry, 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. : Histamine₂ 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. Mytrburg, 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 İNFARKTUSUNDE SİMETİDİN'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., Castleton, 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, I.: 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 Tıbbi 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.; Somberg, 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., Phanchault, J., Pezziardi, 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., Byrne, 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 rd edition, Lange Medical Publications, California, 1981, p. 107 — 120.**
- 31. Tordjman, T., Korzets, A., Kotas, R., Manor, J., Klajman, 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.**