

LİDOFLAZİNİN ANGINA PEKTORİS TEDAVİSİNDE DEĞERİ

Dr. Abdülkadir DÖKMECİ (*)

Angina pektorisin temelindeki yapısal düzensizlikler iyi bilinmesine rağmen ağrı ataklarını meydana getiren fizyolojik olaylar daha az anlaşılmuştur. Ağrı epizodlarının, myokardın geçici iskemisi ile meydana geldiği genel olarak kabul edilmektedir. Bu, ya kalbin işinin ve metabolik ihtiyaçlarının artmasından ya da koroner akıştaki geçici bir düşüşten doğmaktadır. Kalbin çalışması ölçüleceği zaman, myokardın 02 tüketiminin önemli etkenlerinden olan kan basıncı ve kalp hızının en önde düşünülmesi gerekir (23).

Angina pektoriste tedavinin esası, koroner aterosklerozunu önlemek, teşekkül etmiş aterosklerotik değişiklikleri düzeltmektir. Son yıllarda özellikle aterosklerozisin patogenezi üzerinde çok sayıda ve geniş araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, teşekkül etmiş aterosklerotik değişiklikleri tedavi edecek kesin metodlar bulunamamıştır. Halen angina pektoriste tedavi prensipleri semptomların giderilmesi esasına dayanır. Bunun yanısıra koroner angiografi yardımıyla cerrahi tedavî yöntemleri uygulamaya başlanmıştır (17). Angina pektoris tedavisinde halen kullanılmakta olan ilâçlar, kalbin yükünü azaltmak, myokard 02 sarfiyatını düşürmek, vazodilatatör etki veya doğrudan doğruya ağrıyı kaldırmak suretiyle etkili olurlar (4, 9, 10, 16, 18, 22, 24).

Lidoflazın, son yıllarda angina pektoris tedavisinde yaygın şekilde kullanıldığı halde etki mekanizması hakkında görüşler tatmin edici olmaktan uzaktır. Ayrıca üzerinde oldukça fazla

*: A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği asistanı

deneysel çalışmalar yapılmış olmasına ve bu çalışmalara dayanılarak geniş klinik uygulama bulmasına rağmen elde edilen sonuçlar hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Lidoflazin'in «4 (4,4 bis-(p-fluorophenyl) - L - piperazineaceto 2;6 - xylidid antianginal etkisini araştırmak gayesi ile 15 yıldır çok sayıda hayvan deneyleri, klinik ve laboratuvar çalışmaları yapılmıştır. Lidoflazin'in adenozin ve ATP nin koroner rasodilatatör etkisini arttırdığı ileri sürülmüştür (1). ATP, actomyosine ATP - ase'ı inhibe eder ve damarlarda gevşeme, koroner kan akımında artma husule gelir (15). Deneysel çalışmalarla koroner damarlarda genişleme, uzun süre kullanılması ile de koroner kollateral dolaşımında artma husule getirdiği ve uzun tesirli vazodilatatör etkiye sahip olduğu iddia edilmişse (31), Bernste'in hastalarında bu etkileri saptayamamıştır (5). Lidoflazin'in periferik arterlerde vazodilatasyona sebep olduğu gösterilmiştir (29). Angina pektoriste ağrıya etkisi heme ntüm çalışmalarda müsbet bulunmuştur (1,2,3,5,20,26,30). Normal kimselerde (6) ve angina pektorisli hastalarda (20,22) eksersiz kapasitesini arttırdığı müşahade edilmiştir. Lidoflazin'in istirahat ve efor EKG si üzerine etkileri birçok yayınlarda farklıdır (1,2,5,21,28,33). Ciddi yan etkisi görülmemiştir. Bazen baş ağrısı, baş dönmesi, sıcak basması ve gastrointestinal bozukluk husule gelmiş, ilaç kesilince bunlar kaybolmuştur (2,5,20,30). Libido kaybı yaptığı da kaydedilmiştir (5).

Angina perforis semptomu, doğrudan doğruya myokardı 0 2 sarfiyatı ve myokard iskemisi ile ilgilidir. Myokard 0 2 sarfiyatını direkt olarak etkileyen 2 ana faktör kalb hızı ve kan basıncıdır. Hatta aterosklerotik kalb hastalığı olan kimselerde kan basıncı ve kalb hızı çarpımının belirli bir seviyeye ulaşması ile anginal ağrının husule gelmesi arasında mutlak bir ilginin olduğu saptanmıştır (23). Angina pektorise etkili olduğu sürülen ilaçların kan basıncı, kalb hızı ve kan basıncı x kalb hızına etkilerinin araştırılması ilacinetkinliğinde objektif bir metod olarak kullanılabilir. Bu düşünceden hareketle aterosklerotik kalb hastalığı olan hastalarda anginal ağrı üzerine etkisi yanında kalb hızı, kan basıncı ve kan basıncı X kalb hızı üzerine etki-

lerini, ayrıca eforla bu değişkenlerde husule gelen değişiklikleri incelemeyi uygun bulduk. Lidoflazin'in istirahat ve ekser-siz EKG si üzerine etkileri de araştırıldı.

Aterosklerotik kalb hastalarında lidoflazin'in uzunsürelilik etkisi, bu hastalarda myokard infarktüsü nüksü oranına etkisi, hayat sürelerine olan tesiri araştırma dışında tutulmuştur.

MATERYAL VE METOD

Materyal : Kardiyoloji kliniğinde yatan veya polikliniğe müracaat eden A. S. K. H. tanısı alan 29 hasta çalışmamıza dahil edilmiş, bunlardan 1 tanesi tedavi altında iken 17. gün sonra akut myokard infarktüsü sonucu vefat etmiştir. Efor testi esnasında işbirliği yapamayan herhangi bir nedenle eforu tamamlayamayan hastalar çalışma dışında tutuldular. 28 hastadan 21 i erkek, 7 si kadındı. Yaşları 35 - 65 (ortalama 52.9) arasında idi (Tablo I).

Metod : Hastaların tümüne, 1. hafta 60 mg/gün 2. hafta 120 mg/gün 3. hafta 180 mg/gün dozda ve 32 - 58 gün arasında değişen sürelerde lidoflazin tatbik edildi. İstirahatte ve efor sonunda kan basıncı ölçüldü. Çekilen EKG lerde kalb hızı tayin edildi. (Şekil : 1). Lidoflazin'in kan basıncı, kalb hızı ve kan basıncı x kalb hızına olan etkileri özellikle tedaviden önce ve sonra husule gelen artışların başlangıç değerine oranı tesbit edilerek değerlendirildi (Tablo II). Bu şekilde toplam ortalamaların değerlendirilmesinden husule gelecek farklılıklar ortadan kaldırılmış oldu. Tedaviye başlamadan istirahat ve efor testi bitiminde keza tedavi sonunda aynı şekilde EKG alındı. ST ve T değişiklikleri ile herhangi bir ritm bozukluğu olup olmadığı incelendi.

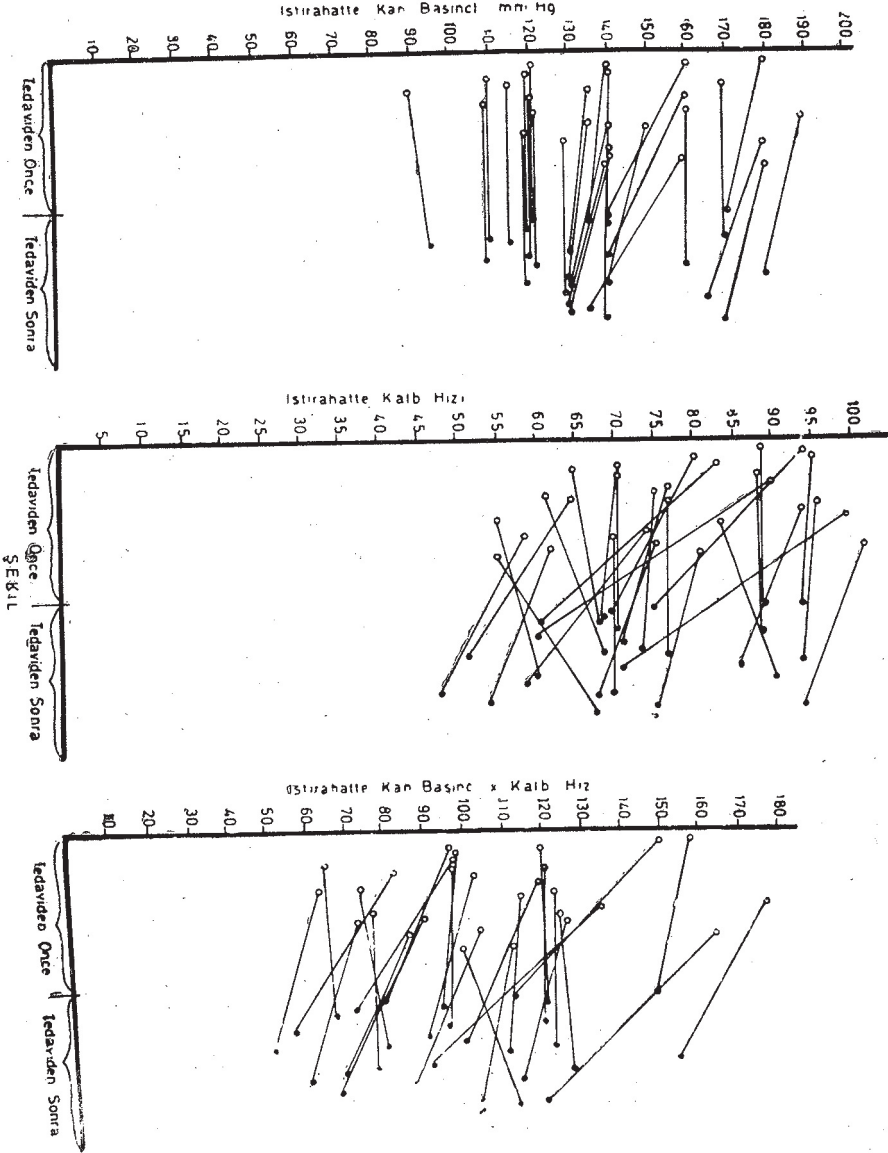
Çalışmamızda efor testi, bisiklet ergometresi (Elema - Schö-nander AU.368) ile yapıldı (11). Hastalar efor testine kahvaltıdan 3 - 4 saat sonra alındı. Ağrısı gelen vakalar hariç tüm vaka grubuna ayrı ayrı 500 kpm/dak olmak üzere 5 dak. iş yüklen-di.

Vaka No.	Prot. No.	Adı, Soyadı Yaş, Cins	Ağrının Başlangıcı	Tedaviden Sonra Ağrı	Efor Sıra- sında Ağrı		İlaça Bağlı Yan Tesir	Efor Sırasında Gelen Ağrıya İsordilin Etkisi	Geçirilmiş İnfarktüs
					Sonra Ted.	Önce Ted.			
1	2538	T.A. 56 E	1 Yıl	+	+	-	-	+	-
2	1944	B.K. 49 E	15 Yıl	-	-	-	+	-	-
3	1959	M.K. 40 E	10 Yıl	-	-	-	-	-	-
4	2110	Y.K. 53 E	3 Yıl	-	-	-	-	-	-
5	2170	M.S. 51 E	3 Yıl	-	+	-	-	+	-
6	2339	İ.T. 47 E	10 Ay	-	+	+	-	+	-
7	2480	O.K. 62 E	8 Ay	-	+	+	-	+	-
8	2500	S.S. 62 E	6 Ay	-	-	-	-	-	-
9	2540	K.U. 51 E	2 Yıl	+	+	+	-	+	-
10	2550	Y.A. 46 E	2 Yıl	+	+	+	-	+	-
11	1200	E.E. 35 E	11 Ay	+	+	+	-	+	-
12	2670	S.A. 43 K	10 Ay	-	-	-	-	-	-
13	2710	O.Ö. 49 E	10 Yıl	+	-	-	-	-	-
14	1820	K.Ö. 36 K	8 Ay	-	-	-	-	-	-
15	1727	N.G. 45 K	8 Ay	+	-	-	-	-	-
16	1778	O.I. 42 E	9 Ay	+	-	-	-	-	-
17	1734	N.O. 59 K	5 Yıl	-	-	-	-	-	-
18	1883	Ş.S. 40 K	10 Ay	+	-	-	-	-	-
19	963	M.Ç. 65 E	4 Yıl	+	-	-	-	-	-
20	1468	Z.B. 45 K	4 Yıl	+	+	+	-	+	-
21	1624	Y.B. 60 E	2 Yıl	+	+	-	+	+	-
22	1908	N.A. 47 E	7 Ay	+	+	+	-	+	-
23	556	M.K. 57 E	10 Yıl	+	+	+	-	+	-
24	751	A.D. 48 E	2 Yıl	+	+	+	-	+	-
25	1215	Ş.K. 47 E	6 Ay	-	+	-	-	-	-
26	2716	A.E. 48 E	1.5 Yıl	+	+	-	-	+	-
27	1572	I.E. 48 K	10 Ay	+	+	-	-	+	-
28	339	A.K. 60 E	8 Ay	+	-	-	-	-	-

TABLO : I

LİDOFLAZİNİN ANGINA PEKTORİS TEDAVİSİNDE DEĞERİ

603



Değişkenlerin Ortalama Değerleri

	Tedaviden önce		Tedaviden sonra	
	Efordan Önce	Efordan Sonra	Efordan Önce	Efordan Sonra
K. B.	140.3 ± 4.9	183.7 ± 6.8	134.2 ± 4.1	171.2 ± 6.0
Nabız	78.2 ± 2.6	108.5 ± 3.9	72.1 ± 2.4	110.3 ± 3.6
K. B. x Nabız	109.4 ± 5.5	199.2 ± 10.1	97.7 ± 5.0	190.1 ± 9.7

Fark Ortalamaları ve Artış Oranları

	Tedaviden Önce		Tedaviden sonra	
	Fark Ortalamaları	Artış Oranı	Fark Ortalamaları	Artış Oranı
K. B.	43.3 ± 5.5	30.8 %	36.9 ± 3.7	27.4 %
Nabız	29.4 ± 2.5	37.5 %	37.8 ± 2.5	52.4 %
K. B. x Nabız	89.8 ± 7.0	82.0 %	92.5 ± 8.2	94.0 %

Fark = Efordan sonraki değer — Efordan önceki değer.

Artık Oranı = $\frac{\text{Efordan sonraki değer} - \text{Efordan önceki değer}}{\text{Efordan önceki değer}} \times 100$

TABLO II

Sonuçlar

1 — Tedavinin ağrı üzerine etkisi : 28 hastanın 11 inde tedavi sonunda ağrıda azalma veya kaybolma görüldü. Efor testi sırasında tedaviden önce 15 hastada ağrı husule geldi ve hepsinde ağrı isordil ile geçti. Tedaviden sonra 15 vakadan 9 unda ağrının tekrar görüldüğü saptandı.

2 — Tedavinin kan basıncı, kalb hızı ve kan basıncı X kalb hızı üzerine etkisi : Efor testi uygulanan her vakada her üç değişkende de istirahatteki değere göre artış muhakkaktır. Lidoflazin etkisinin değerlendirilmesine esas olarak, husule gelen artış oranlarını gözönüne aldık. Kan basıncında efor sonucu tedaviden önce % 30.8, tedaviden sonra % 27.4 bir artış görülmüştür. Kalb hızında eforla tedaviden önce % 37.5, tedaviden sonra % 52.4 bir artış saptanmıştır. Kan basıncı X kalb hızında ise eforla husule gelen artış oranları tedaviden önce % 82.0, tedaviden sonra % 94.0 olarak bulunmuştur. Netice olarak

a) Lidoflazin hem istirahatte ve hem de efor sonunda kan basıncında önemli derecede azalma husule getirmektedir ($P < 0.001$). Fakat eforla, kan basıncında husule getirdiği artış oranını etkilemediği görülmüştür.

b) Lidoflazin kalb hızını azaltmakta ($P < 0.001$). fakat efor sonunda arttırmaktadır. Tedaviden önce eforla husule gelen artış oranı (% 37.5), tedaviden sonra husule gelen artış oranından (% 52.4) daha az olmaktadır.

c) Lidoflazin istirahatte kan basıncı X kalb hızını önemli ölçüde azaltmış ($P < 0.01$), efor sonunda ise etkisiz olduğu görülmüştür. ($P > 0.05$). Tedaviden önce husule gelen artışlar (% 82.0) tedaviden sonraki artış oranından (% 94.0) az olması ile lidoflazin angina pektoriste bu oranı müsbet yönde etkilemediğini saptadık.

3 — EKG üzerine etkisi : Lidoflazin EKG de T dalgası üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir. Tedavi ile efor so-

nunda alınan EKG lerde 13 hastada ST depresyonunda azalma tesbit edilirken 1 hastada artma görülmüştür. Diğer hastalarda tedavi sonunda bir değişme olmamıştır (Şekil: 2). Lidoflazin'in istirahat EKG si üzerine etkisi görülmemiş ($P > 0.05$), efor sonu EKG sinde görülen ST düşüklüğünü azalttığı saptanmıştır ($P < 0.001$). Lidoflazin'in hastalarda mevcut ritm bozukluklarını önemli oranda etkilemediği ve kendine has bir ritm bozukluğu husule getirmedeği saptanmıştır.

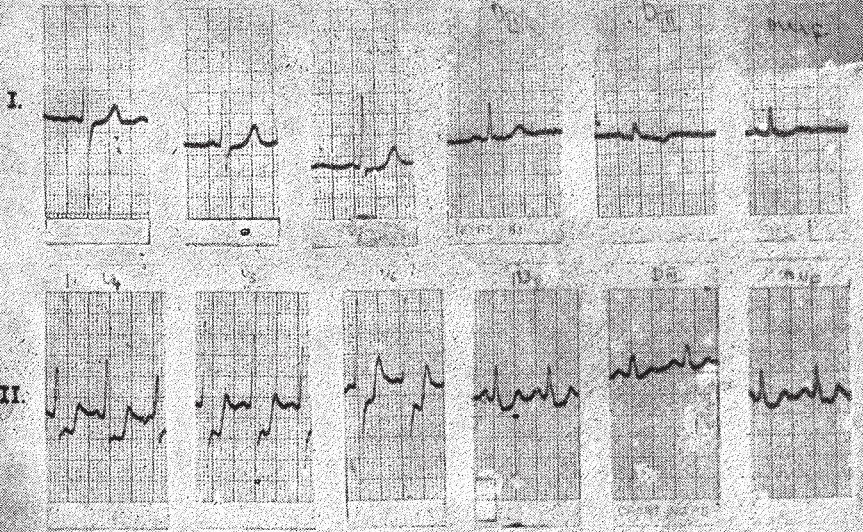
4 — İlacın yan tesirleri : 2 vakada ilacın yan etkisi görülmüş. B. K. da 1 hafta süren, ishal, bulantı halsizlik ve baş dönmesi yapmış. Y. B. da ise adalelerde kasılma ve halsizlik meydana getirmiş ve bu nedenle bir müddet ilacın dozu azaltılmıştır.

TARTIŞMA

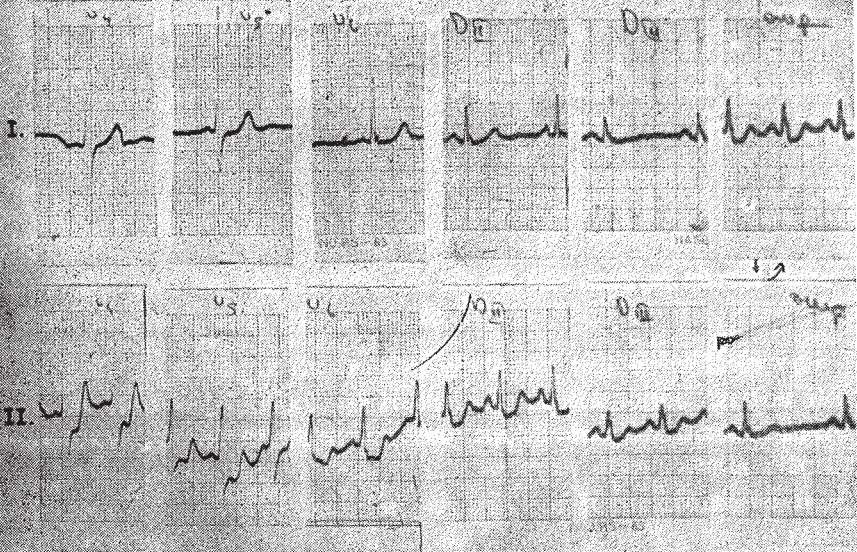
Anginal krizi arttıran sebep myokard O2 ihtiyacını kritik seviyelere yükselmesidir ki bu da her fertte sabittir. Bir hastada ağrı başlarken kalb hızı X kan basıncı sabitesi, her atakta myokard O2 sarfiyatının benzer sabitesini gösterir diyebiliriz. Kan basıncındaki büyük değişikliklerin koroner akımda değişikliğe yol açabileceği ve bunun da ağrıyı provoke etmek için myokardın çalışma seviyesinde gerekli değişikliklere sebep olabileceği beklenir. Ventrikül genişliğinde veya ventrikül içi basınçtaki değişikliklerde myokard O2 talebini aynı oranda değiştirecektir. Fallen, hipertansiyon ve aort stenozunda total koroner kan akımı ve myokard O2 kullanımının normale oranla 2-3 misli fazla olduğunu göstermiştir (12). Kalb hızının aşikâr artışlarında kalbin yaptığı iş miktarına tâbi olmaksızın myokard O2 kullanımı ile koroner kan akımının bariz olarak arttığı tesbit edilmiştir (6). Kalb hızındaki artış dakikalık siotolik ventrikül gerilimini arttırarak myokard O2 ihtiyacını fazlalaştırmaktadır.

Wayne ve Laplace kalb hızı ve kan basıncını eksersizle oluşturulan anginal ataklar sırasında ölçtüler. Kalb hızının ağrının başlamasını etkilemekte önemli, kan basıncının ise nisbeten önemsiz olduğu sonucuna vardılar (23). Riseman, ise bu-

TEDAVIDEN ÖNCE



TEDAVIDEN SONRA



Vaka No: 23
M.K., 57, ♂, Prot. No: 556

na benzer bir çalışmasında ne kan basıncının ne de kalb hızının ağrının başlamasını etkilemekte pek öneme sahip olmadığını ileri sürmektedir (21). Robinson, ejeksion zamanı ile birlikte kalb hızı ve kan basıncının ağrının başlangıcı tayininde çok önemli olduğunu göstermiş ve buna uygun olarak her hastada ağrının gelişmesinin kan basıncı X kalb hızı ile ilişkili olduğunu saptamıştır (23).

Angina pectoris tedavisinde kullanılacak ilaçların değerlendirilmesinde, kan basıncı, kalb hızı ve kan basıncı X kalb hızı ölçümlerinin saptanmasının önemi aşıkardır. Bernstein, 15 hastada lidoflazin etkisini incelemiş olduğu sonuçların yanısıra kan basıncı X kalb hızı değerinin saptanmasının bu ilacın kesin rolü hakkında objektif bir delil olacağını belirtmiştir (5). Lidoflazin tedavisi ile angina pectorisli hastalarda istirahat ve efor sonunda, kalb hızının yavaşladığı tesbit edilmiştir (30). Normal gönüllülerde 8 hafta lidoflazin uygulayarak kalb hızı, kan basıncı ve eksersiz toleransındaki değişimler incelenmiştir. Bu çalışmada, plasebo gurubu ile karşılaştırarak eksersiz sonu kalb hızında ve istirahatte kan basıncında önemli azalma olduğu sonucuna varılmıştır (15). Başka bir çalışmada ise lidoflazin kan basıncına önemli bir etkisi olmadığı kaydedilmiştir (2).

Lidoflazin angina pectoriste çeşitli değişkenler üzerine etkisi, bugüne kadar yapılan çalışmalarda tam bir korrelasyon göstermemektedir. Keza bu çalışmamızın sonuçları da daha önceki çalışmaların neticeleri ile uygunluk göstermemektedir.

Lidoflazin istirahatte kan basıncı, kalb hızı, kan basıncı X kalb hızını düşürmesine rağmen, eforla bu değişkenlerin artış oranını etkilemediğini saptadık. Bu şekilde bazı araştırmacıların bildirdiğinin aksine myokard O2 sarfiyatını azaltmadığı sonucuna vardık.

Lidoflazin anginal ağrı üzerine etkisinin de daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyummadığı görülmüştür. Verhaeghe, 30 hastanın 28 inde (30), Aravanis 30 hastanın 23 ünde (2),

Piessens ve Geests 32 hastanın 24 ünde Bernstein ise 15 hastanın 12 sinde (5) lidoflazinın anginal ağrıda efektif olduğunu kaydetmiştir. Biz 28 vakadan 11 inde ağrıya etkili olduğunu saptadık. Çalışmamızda lidoflazinın angınayı azaltması gerçek antianginal etki ile mi yoksa plasebo tesiri ile mi husule geldiği hakkında karar verme olanağımız olmamıştır.

Lidoflazinın angina pektorise etkisini inceleyen çalışmaların hemen hemen tümünde oluşturduğu EKG değişiklikleri de saptanmıştır. Bir çalışmada, 35 hastanın 5 inde ST depresyonunda artma, 10 unda ise orta derecede düzelme görülmüştür. 19 hastada ise T dalgası değişmiştir (30). Diğer bir çalışmada vakaların yarısından azında elektrokardiografik düzelme olduğu kaydedilmiştir. Normal gönüllülerde lidoflazinın husule getirdiği EKG değişiklikleri önemli bulunmuştur (15). Lidoflazin tedavisinden sonra saptanan en önemli değişikliğin T dalgasının normale dönmesi olduğu ileri sürülmektedir (20). Bazı çalışmalarda QT intervalinde uzama lidoflazinın diğer bir etkisi olduğu belirtilmektedir (5 - 21)

Çalışmamızda 14 hastada tedavi sonunda ST segmentinde herhangi bir değişiklik görülmemiş. 1 vakada ST segmenti depresyonunda artma saptanmıştır. ST segmenti depresyonunda azalma tesbit edilen 13 hastanın çoğunda bunun minimal derecede olduğu müşahade edilmiştir. Hiçbir hastada T dalgasında önemli bir değişiklik olmamıştır. Çalışmamızda lidoflazinın angina pektoriste yaptığı EKG değişikliği tek objektif delil olarak ortaya çıkmıştır. Biz bunu, daha önceki çalışmaların bazılarında gösterilmiş ve hemen hemen hepsinde kabul edilmiş reaktif hiperemi veya lokal metabolik etki ile izah etmeye çalıştık.

Lidoflazinın ciddi bir ritm bozukluğu husule getirmediğini ve mevcut ritm bozukluğuna da önemli bir etkisi olmadığını saptadık. Lidoflazinın kronik atrial fibrilazyonda etkili olduğu iddia edilmektedir (19). Diğer çalışmalarda lidoflazine ait ciddi herhangi bir ritm bozukluğu kaydedilmemiştir (2, 5, 20, 26, 30).

ÖZET :

Aterosklerotik kalb hastalığı tanısı alan 28 angina pertorisli hastaya angina pectoris tedavisinde etkili olduğu ileri sürülen lidoflazin uygulanmış ve anginal ağrı, kan basıncı, kalb hızı, kan basıncı X kalb hızı ve EKG üzerine etkileri incelenmiştir.

Lidoflazin'in anginal ağrının sayı ve süresini azalttığı tesbit edilmiş fakat bu tesiri gerçekten mi yoksa plasebo etkisinden mi ileri geldiği bu araştırma ile karar verme olanağımız olmamıştır.

Lidoflazin istirahatte kan basıncı, kalb hızı ve kan basıncı X kan hızını düşürdüğü ($P < 0.001$) fakat eforla bu değişkenlerin artış oranını etkilemediği saptanmıştır.

EKG de eforla meydana gelen ST düşüklüğünün tedavi sonunda daha az oranda görülmesi ($P < 0.01$), lidoflazin için en müsbet bulgumuz olmuştur. Bu etki daha önceki çalışmalarda bahsedilen reaktif hiperemi veya lokal metabolik etki ile açıklanabilir.

SUMMARY**THE DIAGNOSTIC VALUE OF LIDOFLAZIN IN ANGINA PECTORIS**

Lidoflazin which has been used as an active drug in the treatment of angina pectoris was employed in 28 patient with atherosclerotic heart disease. The effect of the drug on anginal pain, systemic blood pressure, heart rate, systemic blood pressure X heart rate and on electrocardiographic changes were investigated.

It was revealed that lidoflazin diminishes the frequency of the anginal pain and its duration, however it was not well established whether its effect is real or whether placebo could effect the patients in the same way.

Moreover, lidoflazin reduces the resting systemic blood pressure, heart rate and systemic blood pressure X heart rate

(P 0.001). But the dose not effect these variables during effort.

Our most positive findings during the treatment with lidoflazin was the ST depression which we detected by EKG with the effort (P 00,1). This effect can be pastulated on the basis of reactive hyperemia or local metabolic changes.

KAYNAKLAR

- 1 — Afonso et all. Enhancement of coronaryvasodilatator action of ATP and adenosine by lidoflazine. *Circulation Res.* 22. 43 - 48. 1968.
- 2 — Aravanis C, Counelis E., and Ieremias. Lidoflazine and angina pectoris. *Current Ther. Resr.* 15.6 285 - 290 1973
- 3 — Batlouni H. Electrocardiografic shances occuring during treatment with the antiangial compound lidoflazine. Unpublished Report given on the symposium on lidoflazine. Beerse, May 1970
- 4 — Bernstein L., Friesinger G.C., Lichten P.R., and Rose R.S. The effect dogs myocardial blood flow measured with xenon 133. *Circulation.* 33.107 1966.
- 5 — Bernstein V., and Peretz D.I. Lidoflazine a new drug in the treatment of angina pectoris, *Current therapeutic research.* 14: 8 483 - 469 1972.
- 6 — Binek K. Koroner dolaşım hastahkları. 1969.
- 7 — Brest N. Albert. Coronary heart disease. Davis Company. Philadelphia 1969.
- 8 — Cohn L.S. Hemodinamic studies of angina pectoris. *Circulation.* 31. 409 1965.
- 9 — Ebstein S.E., Braunwald E. Inhibition of the adrererjic nervous sistem in the treatment of angina pectoris. *Med. Clin. N. Amer.* 52. 1031 1968
- 10 — Ebstein S.E., Braunwald E. Beta adrenerjic blocking drugs. *New Engl. J. Med.* 275. 1106 1966.
- 11 — Elema Schånander. Industrivaegen 23. Stockholm Solnas. Sweden A.M. 368 Data Mai. 1961. Ergometre A.M. 368
- 12 — Fallen E.L., Elliot W.C., Gorlin R. Mechanism of angina pectoris. *Circulation.* 34. 480 1967
- 13 — Friedberg C.K. Disease of the heart. W. Saunders. Philadephia 3. Ed. 1966
- 14 — Goldman M.J. Principles of clinical electrocardiography. 8. Ed. Langi Medical Puplications. California. June 1973.
- 15 — Jagenneau A., Brugmans J. The effect of lidoflazine on the exercises capacity of normal volunTERS. *Arzneim-Forch.* 22. 457 - 495 1972

- 16 — Kural T. Iproveratril'in angina pectoris tedavisindeki yeri. Asistanlık tezi. Ankara 1967.
- 17 — Likoff W., Kasparian H., Lehmen J.S., and Segal B. Evaluation of coronary arteriography. *Am. J. Cardiol.* 13. 7. 1964.
- 18 — Palm D. Principles of antianginal drug therapy. *Coronary Heart Disease. International Symposium. Frankfurt.* 170 - 1 80 Jun. 1970
- 19 — Piessens J., Kesteloof H., De Geest H. Lidoflazine in the treatment of chronic atrial fibrillation. *Arzn. forsch.* 20 - 3335 1970
- 20 — Piessens J. and De Geest H. Longterm evaluation of lidoflazine in angina pectoris based on exercise tolerans. *Cardiology* 57. 135 - 149 1972.
- 21 — Risman J.E.F. The relation of the systolic blood pressure and heart rate to attacks of angina pectoris precipitated by effort. *Am. Heart J.* 12.53 1936
- 22 — Robin E., et al. A comparative study of nitroglycerine and propranolol. *Circulation.* 36. 75 1967
- 23 — Robinson F. Brain. Relation of heart rate and systolic blood pressure on the onset of pain in angina pectoris. *Circulation.* 36 75 1967
- 24 — Russek I.H. Propranolol and isosorbidedinitrate synergism in angina pectoris. *Am. J. Cardiology.* 21. 44 1968.
- 25 — Schaper W.K.A., et al. Stimulation of the coronary collateral circulation by lidoflazine. *Arch. Exp. Bath. U. Pharma.* 252. 1.2 1965
- 26 — Schwalb H. Clinical electrocardiographic studies on the efficacy of lidoflazine in angina pectoris. *Arzneim. Forsch* 21. 465 - 472 1971.
- 27 — Texon M. The role of vascular dynamics in the development of atherosclerosis. *Coronary heart disease. Philadelphia. J.B. Cippincott. Co.* pp 121 - 136 1965
- 28 — Thomsen T.H., et al. Systemic and coronary dynamic effects of lidoflazine. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 175. 15-23 1968.
- 30 — Verhaeghe L.K. Treatment of angina pectoris with lidoflazine. *Arzneim. Forsch.* 19. 1842 - 1844 1969
- 31 — Wolfgang K.A., et al. The cardiovascular pharmacology of lidoflazine. *The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 152. 2. 265 - 274 1966.