

774781

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ E. TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KALSIYUM ANTAGÖNİSTİ VE BETA RESEPTÖR  
BLOKERİ İLAÇLARIN DİASTOL  
ZAMANINA ETKİLERİ**

( Uzmanlık Tezi )

**DR. CAHİDE SOYDAŞ**

1982 - İZMİR

## Ö N S Ö Z

Bu araştırma olanaklarını bana veren ve araştırmam boyunca yakın ilgi ve yardımlarını esirgemiyen Sayın Hocam Prof. Dr İstemi Nalbantgil'e ,  
Ayrıca ; uzmanlık süremce emeği geçen tüm Sayın Hocalarıma en derin teşekkürlerimi sunarım .

Cahide Soydaş

1982

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ . . . . .	I-2
GEREÇ VE YÖNTEM . . . . .	3
SONUÇLAR . . . . .	4-13
TARTIŞMA . . . . .	14-18
ÖZET . . . . .	19
KAYNAKLAR . . . . .	20-21

## G İ R İ Ş

Koroner Arter Hastalığı; sanayileşmiş ülkelerde en önemli fatal hastalıktır. A.B.D. lerinde yapılan istatistiklere göre; tüm ölümlerin %33 -50 ni ve kardiyak ölümlerin % 50- %75 ni oluşturur. Yaklaşık olarak bir yılda 500 000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. Erkeklerde ilk myokard infarktüsünün görüldüğü yaş 50 ortaları, kadınlarda ise 10 yıl daha geç görülmektedir. Genç insanlardaki ölüm sebebinin otopsi ile tanısı konulabildiğinden verileri değerlendirmek güçtür, daha yaşlılardaki ölüm sebebinin, özellikle bilinen koroner hastalıklılarda, otopsi ile kanıtlanması kolay değildir, ölüm kayıtlarında ki verilerde tanı yönünden güvenilir değildir.

Koroner Kalb Hastalığının önemi, yüksek mortalite ve morbiditenin dışında kalır, klinik belirtilerin önceden olmaması, bilinmemesi veya tesadüfen meydana gelmesi de nadirdir. Hastalığın gidişi değişkenlik gösterir, 1/3 den 1/2 e kadarında ani ve beklenmeyen ölümler görülür, minimal semptomlar daha ciddi hastalığı haber verebilir.

Olguların % 99 da koroner arter hastalığı arteriosklerotik değişikliklere bağlıdır, diğer vasküler hastalıklar ; sifiliz, kollagen doku hastalıkları (örneğin S.L.E. ) nadirdir ( I ).

Koroner kan akımının yetersizliği nedeniyle myokardın oksijen isteğinin yeterli karşılanamaması sonucu Angina Pektoris meydana gelmektedir. Kateşölinler ve sempatik sinirlerin stimülasyonu , ekzersizin yapacağından çok daha fazla kalbin içini ve dolayısı ile myokardın oksijen isteğini artırırılar ( 2 ). Angina Pektorisli hastalarda normallere nazarı serum kateşölin düzeyinde bir yükseklik tesbit edilmiştir. Özellikle bu fark, ekzersiz yaptırılınca daha da belirli olmaktadır ( 3 ).

Angina Pektoris tedavisinin amacı ise bu geçici oksijen dengesizliğini gidermektir. Bu ise ;

a ) Koroner arter by-pass cerrahisinde olduğu gibi iskemik myokardiumun oksijen alımının arttırılması,

b) Koroner vazospazminin düzeltilmesi,

c) Myokardın oksijen gereksiniminin aaltılması ile gerçekleştirilebilir  
( 4,5,6,7 ).

İnsanlarda koroner kan akımının büyük kısmı diastolde meydana gelir. Subendokardial bölgenin perfüzyonunun hemen tamamı diastolde olur, bu olay sol ventrikül hipertrofisinin varlığında dahada belirli bir hal kazanır( 8,9,10,11 ).

İleri koroner darlığı olan hastalarda obstrüksiyonun distalinde kalan yerlerde perfüzyon basıncı sistolik ventriküler duvar basıncından daha az olacağından diastolde kan akımı tamamen durabilir. Diastol süresince de basınç, darlık nedeniyle aortadaki basınçtan çok fazla etkilenmeyecektir, dolayısı ile bu şartlarda koroner perfüzyonunu koroner içi basınç kadar hatta belki daha fazla olarak diastol süresi etkileyecektir( 12, 13 ).

Sistol zamanında sol ventrikül intramyokardial stres kalbin subendokardial kas tabakalarında daha büyük olduğu gösterilmiştir. Subepikardial kas sistol süresine ilaveten diastol sonunda da perfüze olur. Subendokardial bölgede damarlar dilatasyon özelliklerini kaybederlerken( örnek; hypoxi ) endokardial tabakalara akış, diastolik kan basıncına intramyokardial basınç ve diastol süresine bağlıdır. Bu nedenle diastol süresini uzatan ilaçlar bu yönleri ile anti anginal ilaç olarak kullanılabilir.

## 11-GEREÇ VE YÖNTEM

Fizyolojik ve /veya patalojik durumlar ve farmakolojik ajanlar yüzde diastolü (% D) iki yolla etkileyebilirler. Birisi kalp atım hızında direkt etkileri ile, diğeri kalp atım hızı (HR)-yüzde diastol (% D) ilişkisindeki değişikliği içerir. HR deki değişiklikler curve boyunca hareket meydana getirir, QS2 de kısalma eğrinin yukarı kaymasına sebep olur, QS2 de uzama olmasında Curve aşağıya kayar, bu faktörlerin hepsi curve boyunca hareket ve kayma meydana getirir.

Diastol zamanının ölçülmesi : Sistolik zaman intervallerinde olduğu gibi simultane olarak E K G, Fonokardiyogram ve Karotis displasman eğrisinin yazdırılmasıyla elde edilir.

Total diastolik period : Siklus uzunluğundan (R-R İntervali), elektromekanikal sistol (QS2) çıkarılarak hesaplanır. (QS2 ; Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından 2.inci kalp sesinin aortik komponentinin 1.inci yüksek frekansına kadar ölçülür).

Elde edilen rakkamın total kalp siklusuna bölünmesi ile % D zamanı elde edilir ( 1 ) .

$$\% D = \frac{(R - R) - (Q - S_2)}{(R - R)}$$

Araştırmaya yaşları otuzbeş altmış arasında değişen, koroner kalp hastalığı tanısı kanıtlanan yetmiş hasta alındı, onar kişilik yedi guruba ayrıldı. Bu hastalar on gündür hiç ilaç kullanmıyorlardı. Önce istirahatte yüzde diastöllerini ölçüldü. Tüm vakalara Tread mill de 2' süreyle %10 eğinde, 6 Km/hrs suretle efor yaptırıldı. Efordan hemen sonra ve birer dakika ara ile olmak üzere beş kez daha hastaların % D leri ölçüldü. Dolayısıyla her hasta da değişik kalp atım sayısında 6 kez % D ni ölçmüş olduk. 7 Gün süre ile herbir guruba ayrı ilaç (Pindolol, Proprunolol, Acebutalol, Metoprolol, Nifedipin, Fen-dilin, Verapamil) verildi. (Günde 3X1 dozunda) Yedinci günün sonunda son dozu alımından iki saat sonra aynı prosedür yinelendi. İlaç öncesi ve sonrası testler günün aynı saatlerinde aynı labaratuvar oda ısısında yapıldı ilaç öncesi ve sonrası veriler istatistikî yönden karşılaştırıldı.

### III-SONUÇLAR

Araştırmamızda ilaç öncesi ve sonrasındaki HR(kalb hızı) ve %D(yüzdede diastol) değerleri t testine göre karşılaştırılmışlardır. İlaç öncesi ve sonrası ortalama farkları, bu farklara ilişkin t testi değerleri ve önemlilik düzeylerini gösteren p değerleri Tablo I de verilmiştir.

Pindolol verilmesinden önceki ve sonraki HR bakımından gözlenen fark (ortalama) 6.59 dur, yani; HR'nın deney öncesi değeri deney sonrası değerinden ortalama 6.59 kadar fazladır, bu fark istatistik bakımından önemlidir (t:10.669  $p < 0.01$ ). %D deney öncesi ve sonrası arasındaki fark; -4.77 dir, bunun anlamı; deney sonrası değer 4.77 kadar deney öncesi değerden fazladır, bu fark istatistik bakımından önemlidir (t: 17.431,  $p < 0.01$ ).

Sonuçta; Pindolol HR'nı azaltırken, %D i artırmıştır.

Propranolol verilmesinden önceki ve sonraki HR bakımından saptanan fark; 12.347 dir, ilaç sonrası HR 12.347 kadar azalmıştır. Anlamlıdır bu fark (t; 18.245,  $p < 0.01$ ). %D bakımından ilaç sonrası; 4.5102 kadar fazladır ve bu fark anlamlıdır istatistik bakımından (t: 13.11  $p < 0.01$ ).

Propranolol; kalb hızını azaltmış, %d artırmıştır.

Acebutalol ; ilaç öncesi ve sonrası ortalama farkı, HR bakımından; 4.2245 dir, ilaç sonrası HR değeri 4.2245 kadar azalmıştır, bu fark önemlidir (t:5.803,  $p < 0.01$ ) ilaç sonrası %D ise; 4.6122 kadar artmıştır (t:13.572  $p < 0.01$ ).

Metoprolol verilmesinden sonra HR, ilaç öncesine göre ; 17.857 kadar azalmıştır, bu fark anlamlıdır ( t:29.029  $p < 0.01$  ), %D ilaç sonrası, 17.857 kadar artmıştır, bu fark istatistik bakımdan anlamlıdır (t:10.460  $p < 0.01$ ).

Diğer beta reseptör blokerlerinde olduğu gibi Metoprolol da kalb atım hızını azaltmış, % D ise artırmıştır (ilaç verildikten sonra).

Ca antagonistleri ile yapılan çalışmamızda;

Nifedipin verilmesinden sonra, HR; 5.3878 kadar ilaç öncesine göre , azalmıştır, bu fark istatistik bakımından anlamlıdır (t: 7.633  $p < 0.01$ ).

Nifedipin verilmesinden sonra % D ise; 6.1837 kadar artış göstermiştir (t:19.466  $p < 0.01$ ), istatistik bakımdan anlamlıdır.

Fendilin verilmesinden sonra; ilaç öncesine göre HR bakımından anlamlı bir far

gözlenmemiştir. % D yönünden ilaç sonrası 5.5714 kadar ilaç öncesine göre artış saptanmıştır, bu istatistik bakımından anlamlıdır ( $t: 13.184$   $p < 0.01$  ) Verapamil verildikten sonra HR ; ilaç öncesine göre ; 2.2449 kadar azalma göstermiştir ( $t: 4.548$   $p < 0.01$  ) bu fark anlamlıdır, % D ; Verapamil verildikten sonra 6.5714 kadar artış göstermiştir, ilaç öncesine göre bu fark anlamlıdır (  $t : 17.183$   $p < 0.01$  ).

Ca antagonisti ve beta reseptör blokeri ilaçlar verilen hastalarımızda ilaç sonrası % D değerleri, Tablo I de gösterildiği gibi, hepsinde artış göstermiştir.

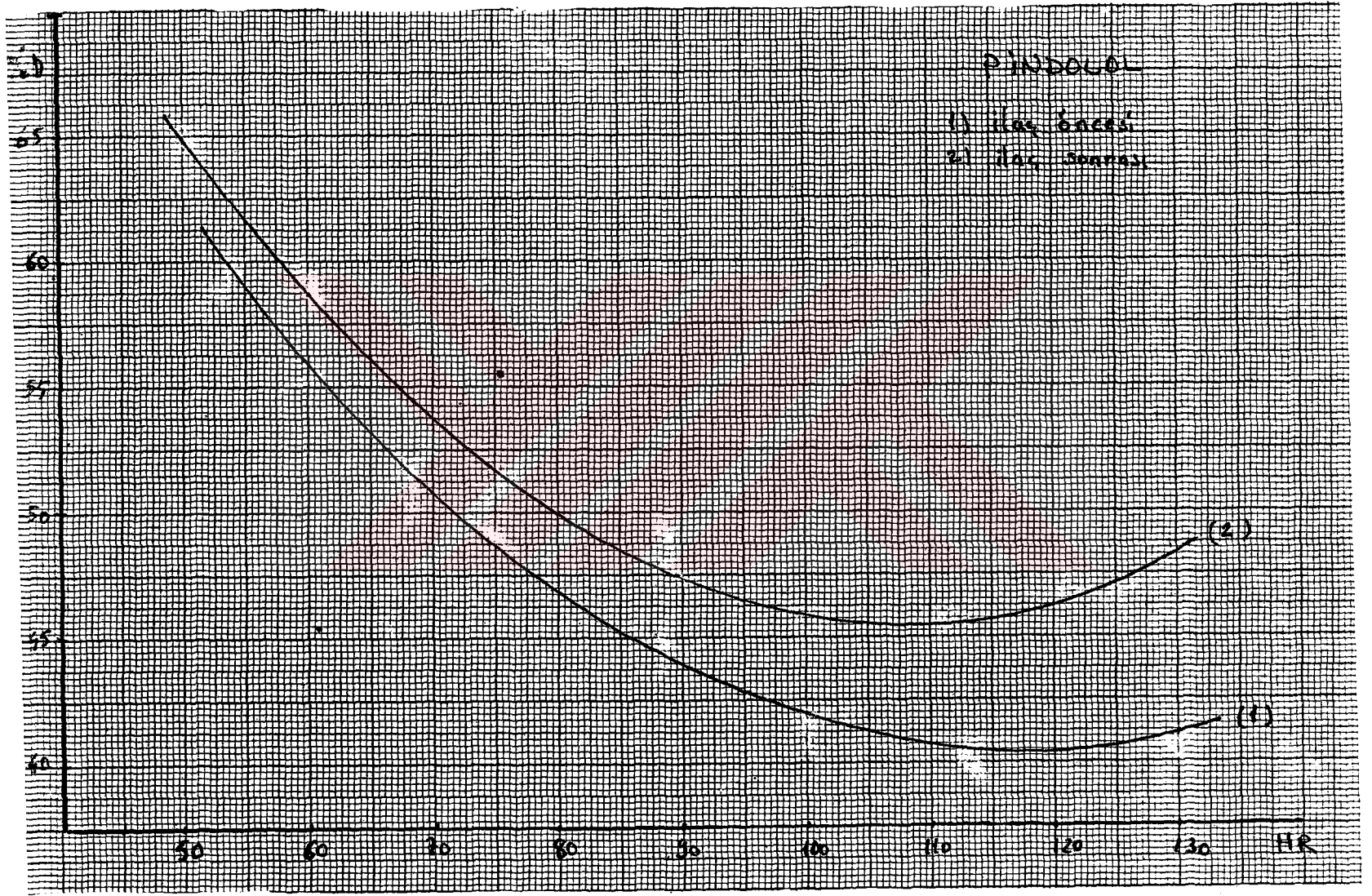
Kalb atım sayısı ile %DZ arasında linearcurve tarzında bir ilişki bulunmuştur özellikle düşük kalb atım sayısındaki ufak değişiklikler % DZ da büyük değişiklikler yaptığı, ilgili şekillerde gösterilmiştir( şekil 1,2,3,4,5,6,7 ).

Veriler; Ege Üniversitesi Elektronik Hesap Bilimleri Enstitüsünde değerlendirilmiştir.

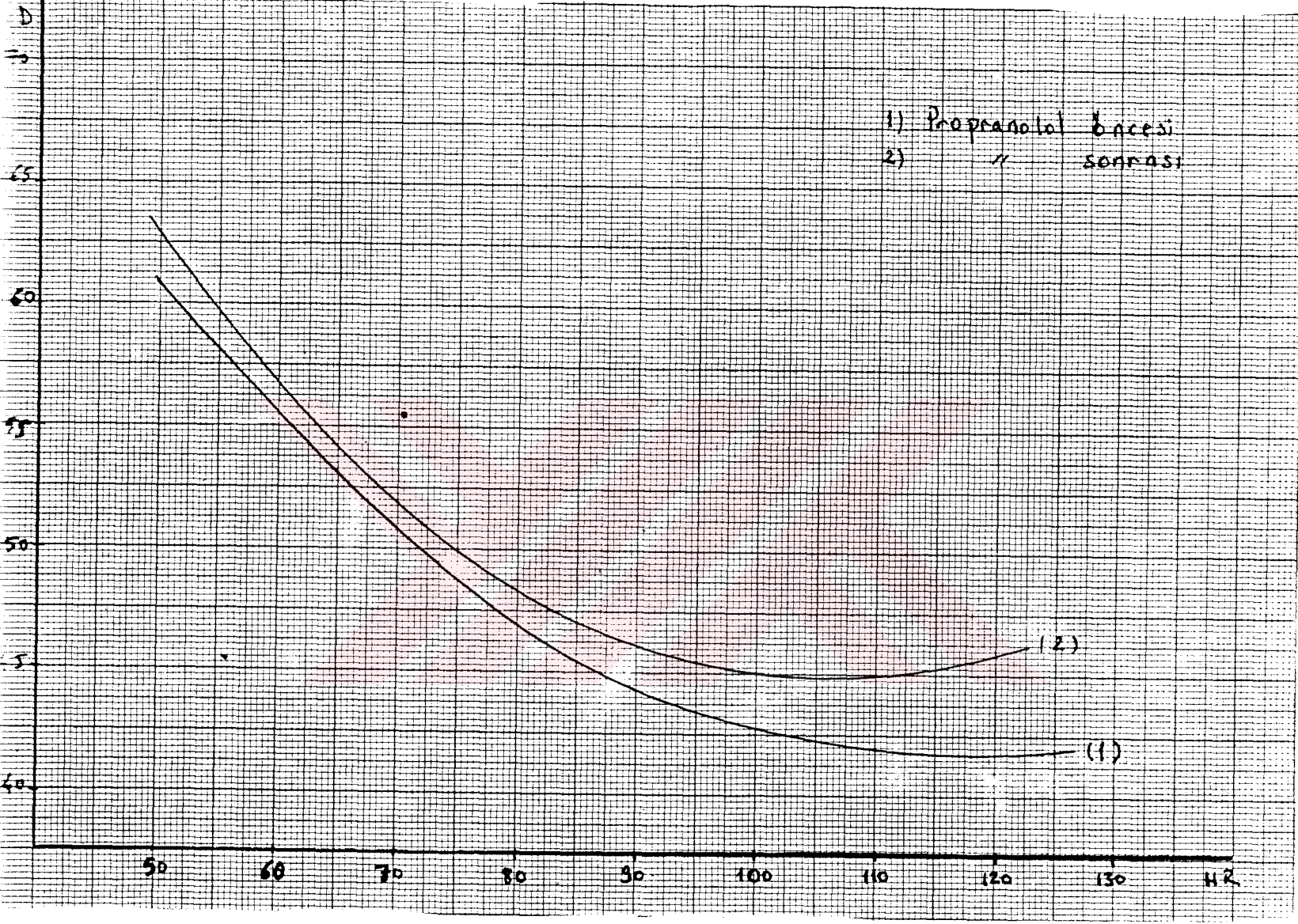


VERİLEN İLAÇ	İLAÇ ÖNCESİ-SONRASI Ortalama Farkları.		t		P	
	%DZ	HR	%DZ	HR	%DZ	HR
PİNDOLOL	-4.77	6.59	17.431	10.669	< 0.01	< 0.01
PROPRANOLOL	-4.5102	12.347	13.11	18.245	< 0.01	< 0.01
ACEBUTALOL	-4.6122	4.2245	13.572	5.803	< 0.01	< 0.01
METOPROLOL	-6.1020	17.857	10.460	29.029	< 0.01	< 0.01
NİFEDİPİN	-6.1837	5.3878	19.466	7.653	< 0.01	< 0.01
FENDİLİN	-5.5714	0.0	13.184	0.0	< 0.01	> 0.05
VERAPAMİL	-6.5714	2.2449	17.183	4.548	< 0.01	< 0.01

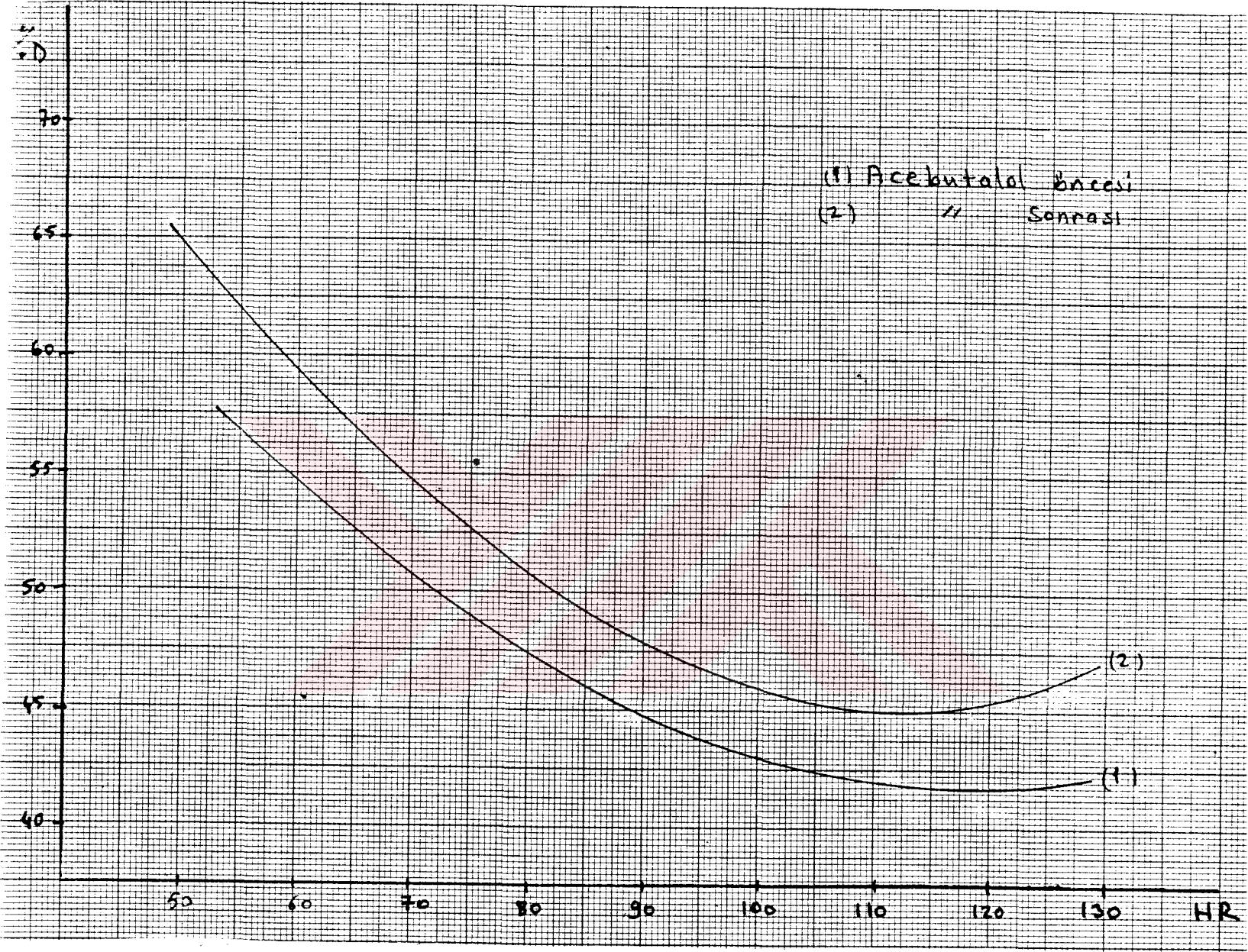
TABLO : I



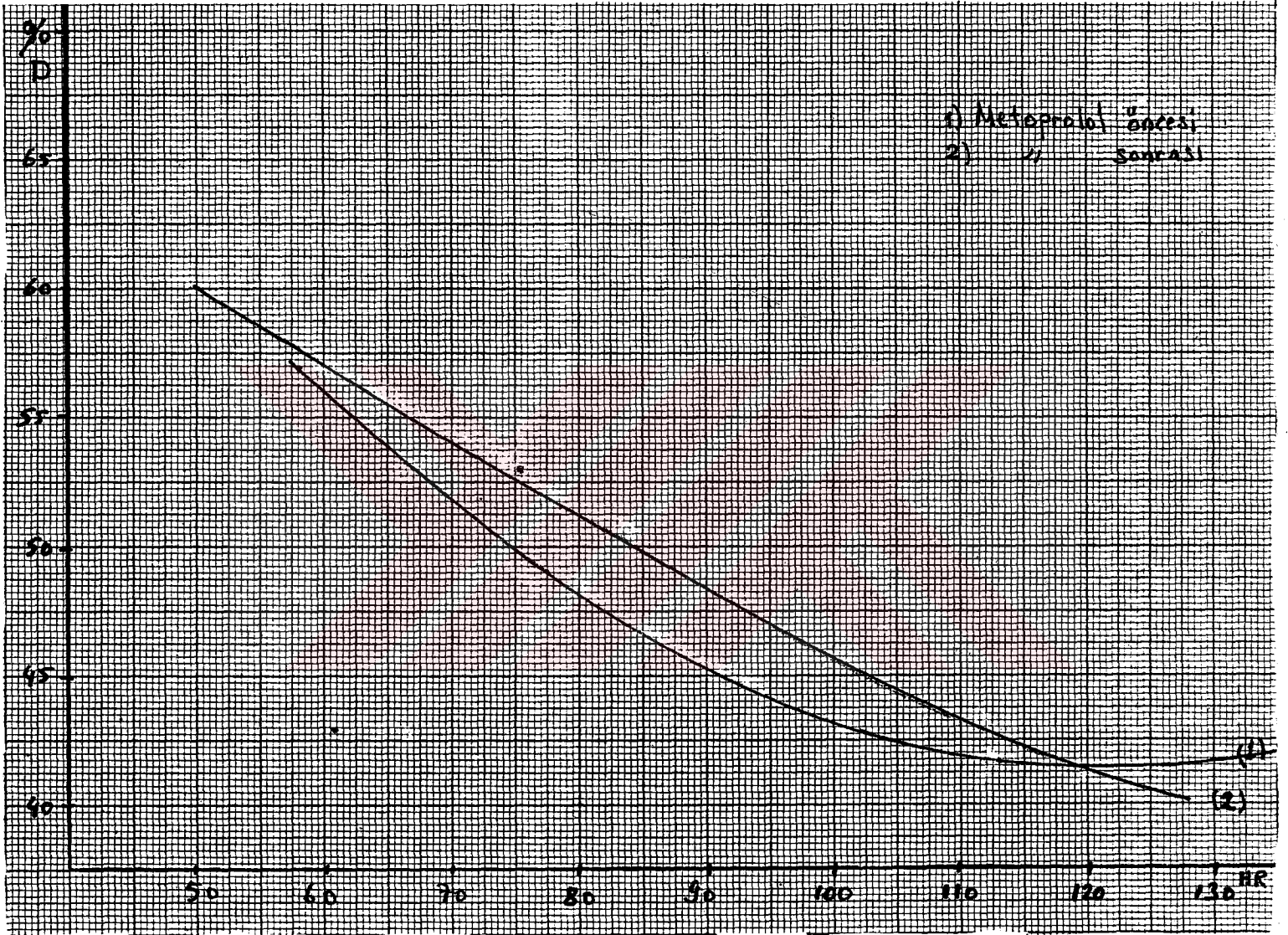
ŞEKİL 1



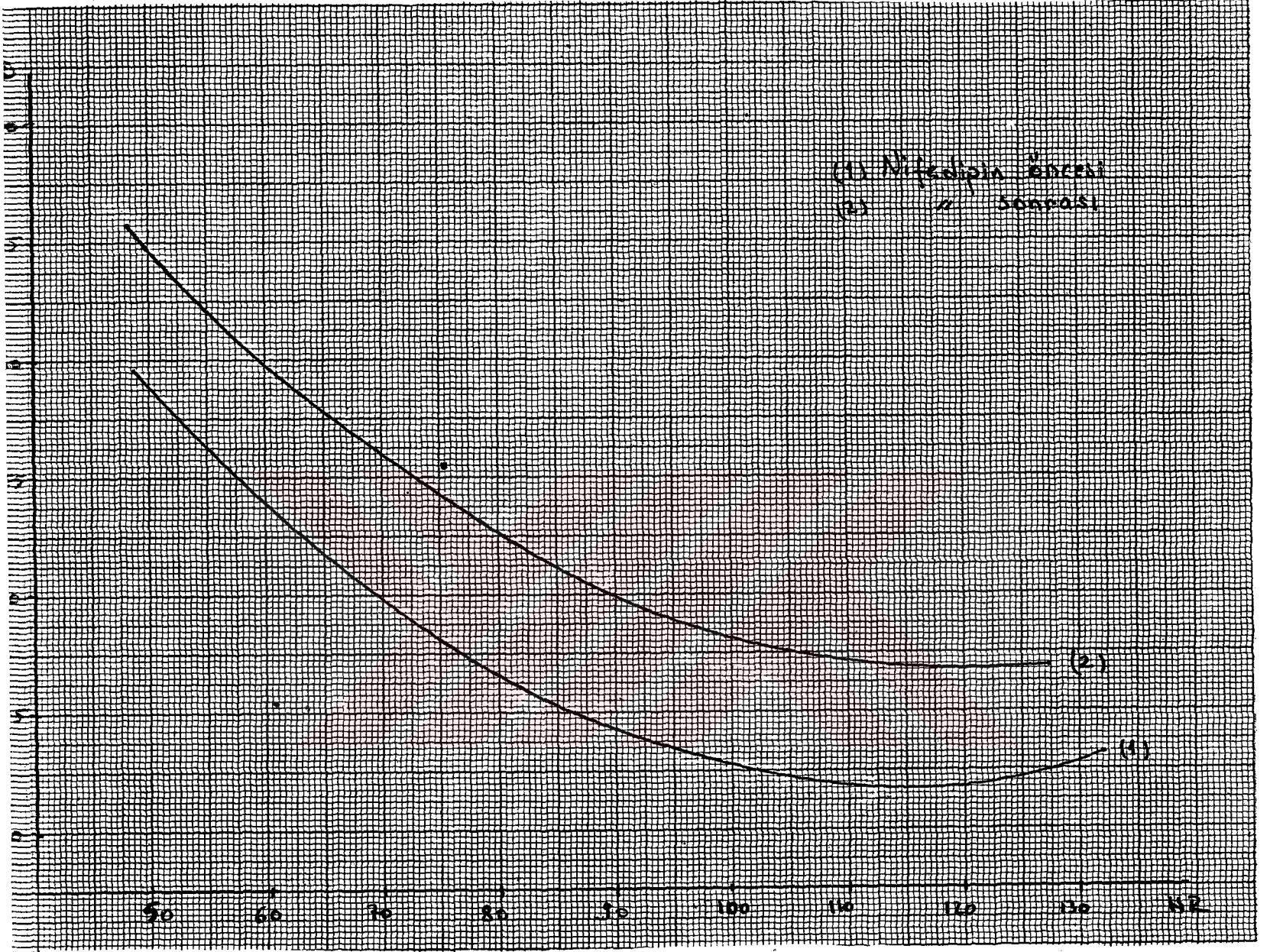
ŞEKİL: 2



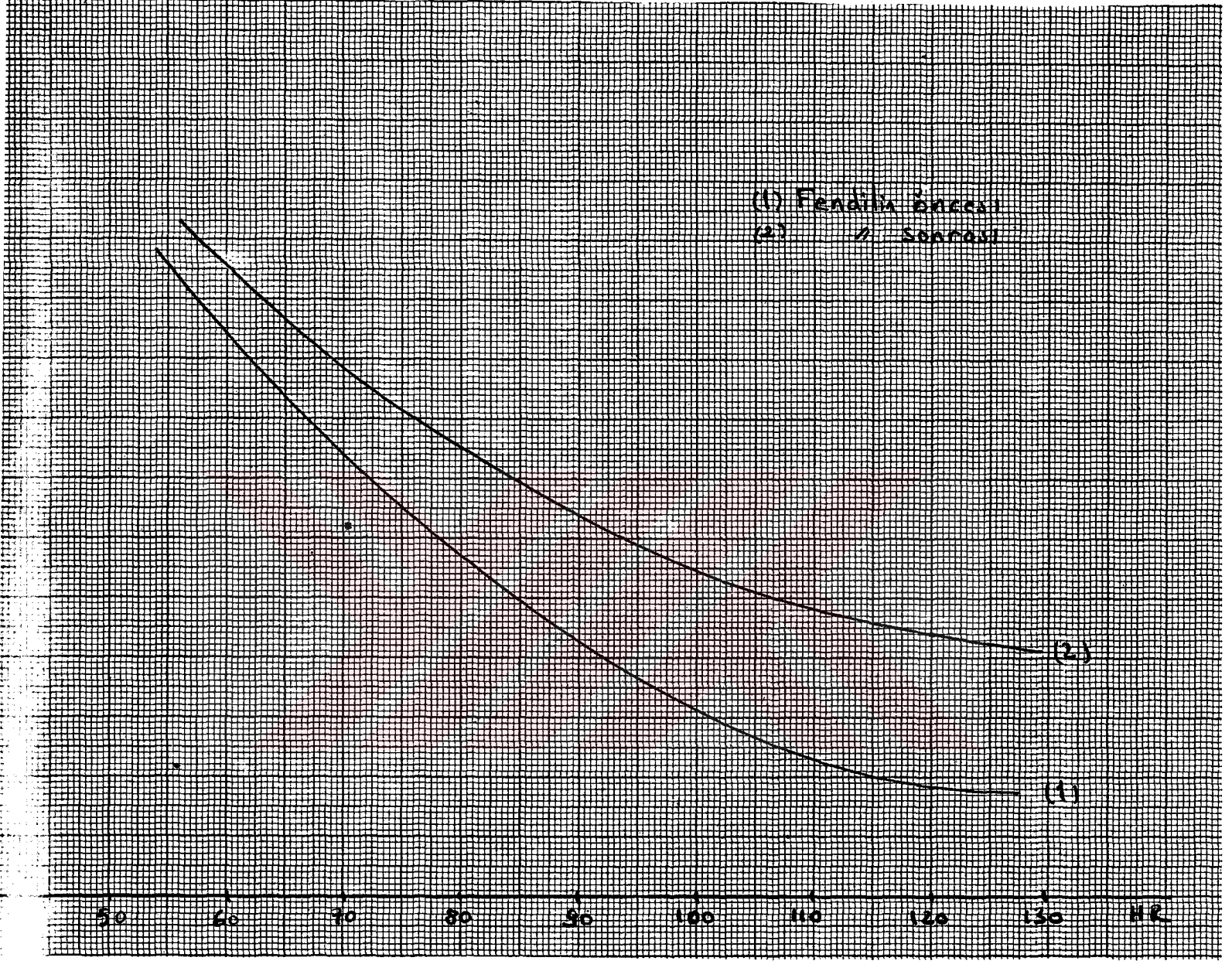
ŞEKİL : 3



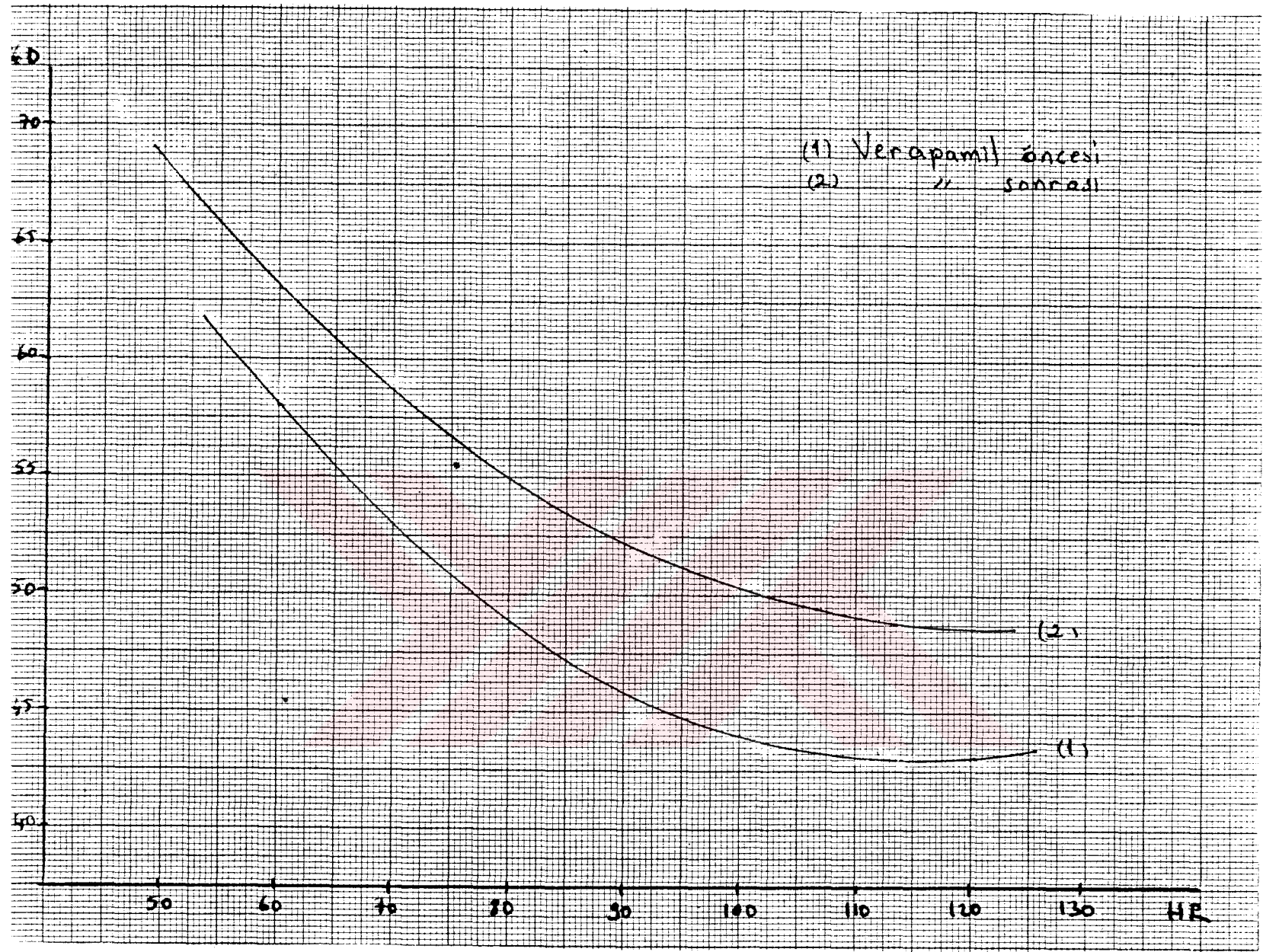
ŞEKİL: 4



ŞEKİL : 5



ŞEKİL : 6



ŞEKİL : 7



#### IV-TARTIŞMA

Harisios Boudoulas ve arkadaşları ilk kez %D (yüzde diastol)ölçümünü tarif etmişler ve bazı ilaçlara denemişlerdi.Bu ilaçlar arasında Propranolol da vardı.Fakat çalışmasına aldığı Beta Reseptör Blokerlerin ( İSA sı olan olamayan,selektivitesi olan olmayan) hakkında bilgi verilmediği gibi son yıllarda kardiolojide çok kullanılan kalsium antagonistleri hakkında da bilgi verilmemiştir.

Çalışmamızın orjinal yönü;selektivitesi olan ve İSA sı olan Acebutalol selektivitesi olan fakat İSA sı olmayan Metoprolol,selektivitesi olmayan fakat İSA sı olan Pindolol ile de çalışma yapılmış olması.

Ayrıca birbirinden farklı etkileri olan fakat tümü Ca antagonisti olan ilaçlarında (Dendilin,Nifedipin,Verapamil )%D 'e etkilerinin araştırılmış olması.

Kalsium antagonisti olan ilaçlar,Ca'un hücre içine girmesine engel olarak damarlardaki düz kasların kontraxionunu inhibe ederler,bu etkileri nedeniyle de variant tip angina koronerlerdeki spazmı ortadan kaldırmak için kullanılmışlar ve çok olumlu sonuçlar vermişlerdir.Bu etkilerinin yanısıra

Ca antagonistleri periferik rezistansı ve myokardın oksijen konsepsiyonunu azalttıkları için,stabl angina pektoris tedavisinde kullanılmaktadırlar. Aritmi gösteren ve bu nedenle de koroner yetersizliğini ağırlaştıran olgularda da antiaritmik özellikleri nedeniyle bu ilaçlar kullanılmışlardır.

Adrenerjik sistemde; alfa ve beta diye isimlendirilen iki reseptör olabileceği ilk kez 1948 yılında Ahlquist tarafından hipotez olarak ortaya atılmıştır(14) .Sonraki yıllarda bu hypotezin doğruluğu ve değeri,bu iki gruba ait ilaçların ortaya atılması ile kanıtlandı,önce alfa reseptör sonra da beta reseptör blokerleri bulundu,kısa zaman sonra beta reseptör blokerlerinin en az iki tane olması gerektiği,Lands ve arkadaşları tarafından ortaya atıldı (15) .Bu görüne göre beta 1 ve beta 2 reseptörlerinin buldukları organlarda predominant beta 1 reseptörlerinin yanısıra beta 2 nin de olabileceği gösterilmiştir (16) .

Dokularda beta adrenoreseptörlerin sınıflandırılması :

Beta I ; Kalb

Beta II : Akciğerler, periferik damarlar, metabolik reseptörler,

Beta I ve Beta II ; santral sinir sistemi.

Beta reseptör blokerleri yapısal olarak bir beta reseptör stimülanı olan İsoiprenalin modifikasyonudurlar ( 17 ). İlk bulunan beta reseptör blokeri ilaç dichloroisoproterenol ( DIC ) idi, bu ilaç intrinsik sempatikomimetik aktivite göstermesi nedeniyle klinik uygulamada değerli olmamıştır, bunu Pronethalol (farelerde sarkomatöz değişiklikler yapması nedeniyle kullanılmamaktadır ) ve Propranolol izlemiştir. Propranololdan sonra bugüne dek yirminin üzerinde beta reseptör blokeri ortaya atılmıştır. Keşfedilen her ilacın birbirinden az çok farklılıklar göstermesi sonucu ; beta I ve beta II reseptörlerin blokerleri diye ikiye ayrımı çok yetersiz kalmış ve yeni bir gruplandırma yapılmıştır ( 17 ), bu Tablo 2 de gösterilmiştir.

Bu ilaçların gruplandırılmalarında yararlanılan özellikler ( 18,19 ):

A) Kardiyak selektivite : Teorik olarak ilaçları, kardiyoselektif olanlar (beta I ) veya olmayanlar (beta II ) diye ayırmak olasıdır. Kardiyoselektif olanların bronşlara ve metabolizmaya etkileri yoktur, fakat yüksek dozlarının beta II özelliği de gösterdiği saptanmıştır. Bu halde kardiyoselektivitele-ri ancak tedavi dozları için geçerlidir.

B) İntrinsik Sempatikomimetik Aktivite: Kardiyostimülan Aktivite. Parsiyel Agonizma. Bloke ettikleri reseptörleri uyarma özellikleri de vardır, bu etkiye sempatikomimetik aktivite gösteren Pindolol'de rastlanılmaz, buna karşın ekserize bağlı hipertansiyon ve taşikardi oluşmasında Pindolol, Propranolol kadar önleyicidir ( 20 ) . Bu nedenle beta blokerlerin istenmeyen yan etkileri intrinsik sempatikomimetik aktivitesi olanlarda daha az rastlanır veya rastlanmaz.

C) Membran stabilizan aktivite: Hemen her beta reseptör blokeri miyokard üzerinde negatif inotropik etki gösterirler. Örneğin; Propranolol'un meydana ge-

tirdiği negatif inotropik etki ekivalan dozdaki Pindolol'un meydana getirdiği etkiden çok daha fazladır, bu etkiye membran stabilizan aktivite denilmektedir. Membran stabilizan aktivitenin genellikle, klinik pratikte kullanılan dozdan daha fazla dozlarda olduğu bilinmektedir(2I).

D) Bioyararlılık: Ağızdan alınan bir ilacın sistemik sirkülasyona ulaşan yüzde birimi bioyararlılık indexini verir, bir ilacın bioyararlılığının yüksek olması için:

a) Tabletın süratle parçalanması b) Bağırsaklarda absorpsiyonunun yüksek olması, c) Karaciğerden ilk geçişinde aşırı metabolik parçalanmalara uğramaması gerekir.

Propranolol ve Alprenolol de doza bağlı bioyararlılık saptanmıştır, diğerlerinde böyle bir etki yoktur.

E) İlaçların plasma proteinlerine bağlılıkları: İlaçların klinik etkilerine etki eden diğer bir faktör de, bunların plasma proteinlerine bağlanma oranıdır. Beta Reseptör Blokerlerinin çoğu farklı bağlanma oranı gösterirler, ilaç plasma proteinine bağlanma oranında daha az etki gösterir, en az bağlanan; Practolol(%1) ve Metoprolol (%10) dur. Bunları sırası ile; Pindolol(%40), Oxyprenolol (%80), Alprenolol (%85) ve Propranolol (%93) izler.

Bir Beta Reseptör Blokerinin klinik etkisi bioyararlılığı ile doğru, buna karşın plasma proteinine bağlılığı ile ters orantılı olduğu için bunu:

%Bioyararlılık

% plasma proteinine bağlılık

formülü ile gösterebiliriz. Bu oran ne kadar yüksek olursa klinik etkenlik de o oranda yüksek olur.

F) Alfa Reseptör Blokeri Özelliği: Bazı ilaçlar beta reseptör blokeri etkisi ile beraber alfa reseptör blokeri özelliği de gösterebilirler (Örnek; Labetalol), bazı vakalarda özellikle hipertansiyonlu hastalarda bu özellikten yararlanılabilmektedir.

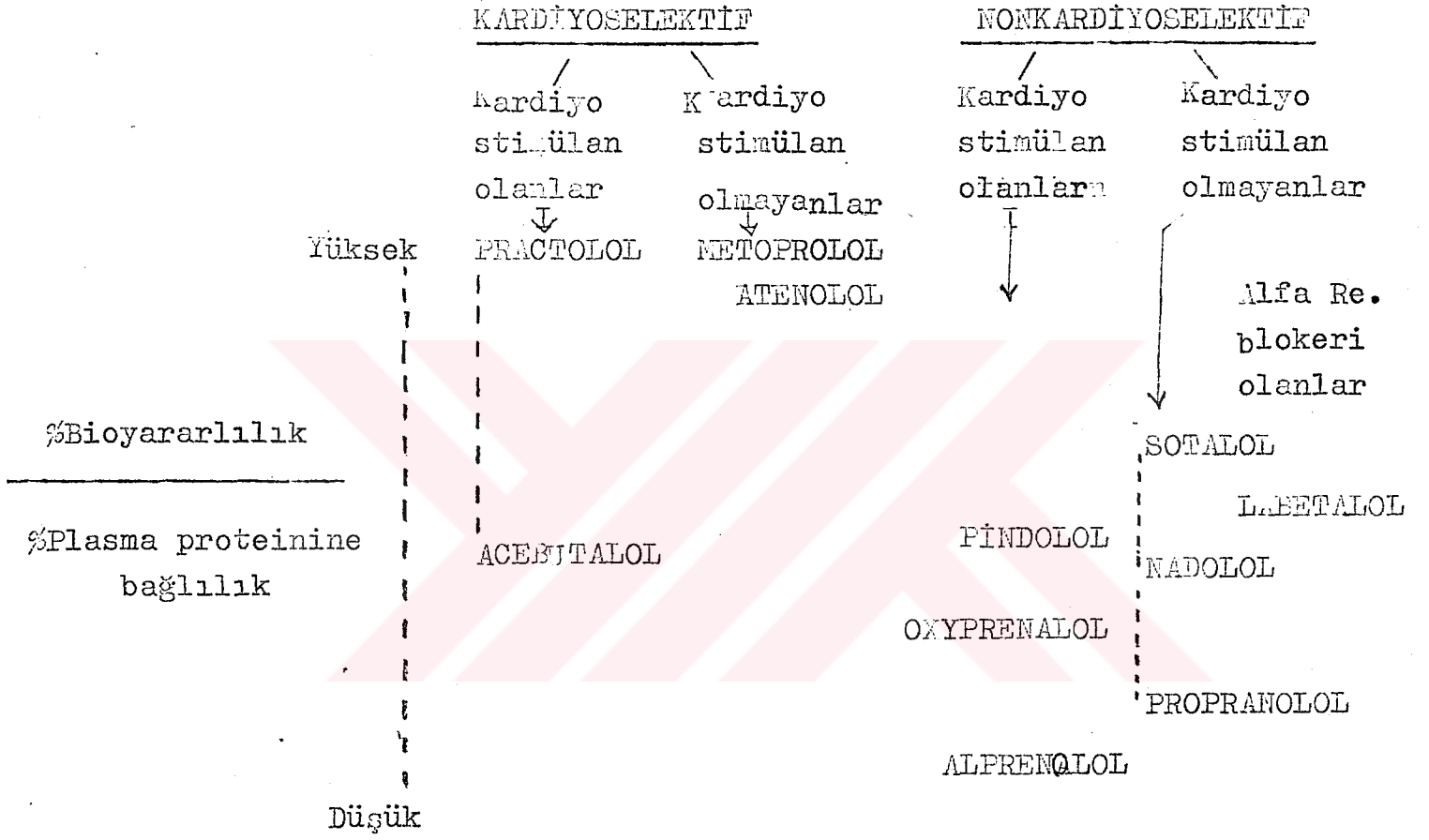
Araştırmamız sonucunda:

I) Kalsiyum antagonisti ilaçların Beta Reseptör Blokerlerine göre ED<sub>50</sub> nını

dana fazla etkilediğini,

II)Beta Reseptör Blokerleri içinde ise; İSA'sı olanların olmayanlara göre %DZ nını daha fazla etkilediğini, muhtemelen İSA etkisinin sistolü kısalttığını saptadık.

Böylece; bu ilaçlar diastol zamanını ve buna bağlı olarak koroner perfüzyon süresini uzatark myokard kanlanmasını artırmakta ve bu yönüyle de angina pectorisli hastaların tedavisinde yararlı olmaktadır.



TABLO: 2

## V - Ö Z E T

Çalışmamıza ; koroner sklerozlu olduğu klinik,elektrokardiografik fonokardiografik olarak saptanan 70 hasta aldık.Bunların efordan önce efordan hemen sonra ve birer dakika ara ile olmak üzere 5 kez % DZ ları ölçüldü.10 ar kişilik yedi gruba ayrılıp,birer hafta süreyle kal - siyum antagonisti (Nifedipin,Fendilin,Verapamil ) ve beta reseptör blokeri (Pindolol,Propranolol,Acebutalol,Metaprolol )ilaçlar verildi. İlaçtan sonra aynı işlemler yinelendi.

Yüzde Diastol zamanına etkileri yönünden ilaç öncesi ve sonrası ortalamafarklar, istatistik bakımından hepsinde önemli bulunmuştur. Veriler ayrıca ,kendi grupları içinde ve diğer ilaç grubu ile karşılaştırıldı,Ca antagonisti ve İSA lı beta reseptör blokerlerinin %D i daha fazla etkiledikleri gösterilmiştir.

VI. K A Y N A K L A R

1. Sokolow M., Mellroy B. Coronary Disease. *Clinical Cardiology* 1981.
2. Krasnow, N., Rolett, E.L., Yurchak, P.M., Hood, W.B., Corli, R.: Isoproterenol and Cardiovascular Performance, *Am. J. Med.*, 37:514 1964
3. Gazer, P.C., Richardson J. A., Woods, E.F.: Plasma catecholamine concentration in M. Infarction and A. Pectoris, *circulation* 19:657, 1959
4. Alderman. El. Harrison, D.C: Beta-adrenergic blockade in the management of angina pectoris. (Circulatory affecis and clinical uses of beta-adrenergic blocking drugs, Ed. D.E., Harrison), Amsterdam, Exepta Medica, s:67, 1971
5. Klocke, F.J., Mates, R.E., Copley, D.P., Orlick, A.E.; Physiology of the coronary circulation in heart and coronary artery diseases, *Prof. Cardiol.* 5:I 1976
6. Parmlye, W.W., Tyberg, J.V.: Determination of myokardial oxygen demand. *Prog. Cardiol*, 5: I9 1976
7. Wolfson, S., Chon, L.S. :Beta Adrenergic blocking agents:a clinical appraisal (Drugs and cardiology, Ed. E. Donoso )New York, Stratton Med. Book 1975 s:I65
8. Gregg D.R. Fisher I.C. Blood supply to the heart, In the hand book of physiology. *Circulation*, vo II. Edited by Hemilton WF. Washington DC. American Physiological Soc. 1963 p I5I7.
9. Rubio R. Berne RM :Regulation of coronary blood flow. *Progr. Cardiovascular, Diseas.* 18 : I06 -1975
10. Ketz LW. Feinberg H :The relation of cardiac effort to myokardial oxygen consumption and coronary flow. *Circ. Res.* 6:656, 1958.
11. Hoffman SIE: Determinants and prediction of transmural myc. perfusion. *Circ.* 58 :38I. 1978
12. Knobel SB. Elliot WC. Ross E. Mc Henry PL: The effect of cardioacceleration by right atrial pacing on myokardial blood in normal human subjects. *Cardiovas. Res.* 4:306, 1970.
13. Gouyd KL: Pressure flow characteristic of coronary stenosis in unsedated dogs et rest and during. *Coronary vasodil. Circ.* 43:242 1978.
14. Ahlqist RP: A study of the adrenotropic reseptors *Am. J. Physiol.* 153:586, 1948
15. Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.D., Ludvene, F.P., Brown, T.G.: Differentiation of reseptor system activated by symptomimetic amines, *Nature*, 214:597, 1967
16. Carlsson, E., Ablad, Bradström, A., Carlsson. B: Differentiated blockade on the chronotropic effects of various adrenergic stimuli in cat heart, *Life Sci* II, Part I, 953, 1972.
17. Nalbantgil, İ. :Beta Reseptörlerinin graflandırılmaları. Ege Üniversitesi Tıp Fak. Dergi. 19 :523, 1980

18. Comerford, M.B. : Therapeutic implications of the use of selective beta adrenoceptor antagonist in clinical cardiology, Clin. Cardiol.

I: 130, 1978

19. Louis W. J., McNeil, J. J., Drummer, O., Jarrot, B. : Clinical Pharmacology of alfa adrenergic blocking drugs, Modulation of sympathetic tone in treatment of cardiovascular diseases (ed. F. Gross ), Hans Huber Pub., Bern 1976 s: 25

20. Frishman, W., Kostis, J., Strom J et al : A comparison of pindilol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. Am. Heart Journal 98: 526, 1979

21. Mylecharane, Raper, C. : Beta receptor blocking and cardiodepressant action of 2 nitrilephenoxypropranolamines, Europ. J. Pharmacol, 16: 14 1971