

Oral Teofilinin İnsan Kalbi Üzerindeki Kronotropik ve Dromotropik Etkileri

CHRONOTROPIC AND DROMOTROPIC EFFECTS OF ORAL THEOPHYLLINE ON THE HUMAN HEART

H. Asuman KAFTAN*, Osman KAFTAN**, Sakine ERBAŞI***, İrfan SABAH****

* Yrd.Doç.Dr.,Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji AD, DENİZLİ

** Dr.,Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye AD,

*** Dr.,S.B.Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Kardiyoloji AD.

**** Prof.Dr.,S.B.Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Kardiyoloji AD, ANKARA

Özet

Teofilin sinüs hızını artıran bir ajandır, ilaçlarla ilgisiz sinüs bradikardisi ya da düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonu olan 40 hastanın (51,40 ± 7,79 yaş, 22 erkek, 18 kadın, 26 sinüs bradikardisi, 14 düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyon) istirahat EKG'leri alındı, 24 saatlik holler EKG izlenilene ve egzersiz testleri yapıldı. Olgulara 700 mg/gün uzun etkili oral teofilin preparatı verildi, aynı işlemler bir hafta sonra tekrarlandı. Teofilin ortalama istirahat kalp hızını (52,00 ± 7,00 'dan 70,60 ± 5,40 atım/dk'a, p=0,0000), ortalama 24 saatlik kalp hızını (52,50 ± 6,00'dan 71,50 ± 4,46 atım/dk'a, p=0,0000), ve 24 saatlik minimal kalp hızını (40,85 ± 4,82'den 52,30 ± 6,20 atım/dk'a, p=0,0000) artırdı, R-R süresini kısalttı (1300,00 ± 343,00'den 840,00 ± 234,00 milisaniye'ye, p=0,0000). Egzersiz testinde ilk stage sonundaki kalp hızı (54,60 ± 6,54'den 71,10 ± 4,92 atım/dk'a, p=0,0000) ve 2. Stage sonundaki kalp hızı (114,20 ± 8,00'den 131,00 ± 9,54 atım/dk'a, p=0,0000) belirgin olarak arttı. Teofilin istirahat ve egzersizdeki sistolik/diastolik kan basınçlarını anlamlı olarak etkilemedi. Hastaların 31 'inde günlük sayılan geniş QRS kompleksi (ventriküler erken atım) sayısı arttı (p=0,0000), fakat patolojik sınırlara ulaşmadı. Bu verilerle oral teofilinin sinüs bradikardisi ve düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonda kalp hızını yükseltmek için kullanılabilir bir kimyasal ajan olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Teofilin (aminofilin), Sinüs bradikardisi, Atrial fibrillasyon

T Kim Kardiyoloji 1999, 12:68-72

Teofilin kronik bronkospastik hastalıklarda sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Teofilin dolaşım sistemi üzerinde de belirgin etkilere sahiptir. Bazı

Geliş Tarihi: 04.12.1998

Yazışma Adresi: Dr.H.Asuman KAFTAN

Delikliçmar Malı. 890 Sok. No: 5/3

20100 DENİZLİ

Summary

Theophylline increases sinus rate. Resting electrocardiogram, 24 hour holler recording and treadmill test were performed in 40 patients with sinus bradycardia or chronic atrial fibrillation and a slow ventricular response not related to drugs (mean age ± SD, 51,40 ± 7,79 years, 22 male, 18 female, 26 with sinus bradycardia, 14 with slow ventricular response atrial fibrillation). Then slow release oral theophylline was administered (700mg! daily) and after one week these investigations were repeated with the same methods. Theophylline increased mean resting heart rate (52,00 ± 7,00 versus 70,60 A 5,40 beats/min, p=0,0000), mean 24 hour heart rate (52,50 ± 6,00 versus 71,50 ± 4,46 beats/min, p=0,0000), and minimal 24 hour heart rate (40,85 ± 4,82 versus 52,30 ± 6,20 beats/min, p=0,0000). The longest R-R interval decreased in all patients (1300,00 ± 343,00 versus 840,00 ± 234,00 msec, p=0,0000). Exercise heart rates evaluated at the end of first stage (54,60 ± 6,54 versus 71,10 ± 4,92 beats/min, p=0,0000), and second stage (114,20 ± 8,00 versus 131,00 ± 9,54 beats/min, p=0,0000) were higher after theophylline than control test. Theophylline did not affect the systolic/diastolic blood pressures both at rest and exercise. The daily number of wide QRS complexes were increased in 31 cases after theophylline treatment (p=0,0000), but they were not in pathological number. These data suggest that oral theophylline can represent a valid therapy in patients with sinus bradycardia or atrial fibrillation and slow ventricular response not related to drugs.

Key Words: Theophylline (aminophylline), Sinus bradycardia, Atrial fibrillation

T Klin J Cardiol 1999, 12:68-72

yaşınlar teofilin kullanımını sonrası artan sinüs hızına özellikle dikkat çekmişlerdir (1-6). Teofilin kalp üzerinde pozitif inotrop ve kronotrop etkilere sahiptir; bu etki ilacın hücre içindeki c-AMP düzeyini artırarak hücre içine kalsiyum transportunu artırmaya bağlıdır (7). İlaç aynı zamanda adenozinin kompetitif ve nonspesifik bir antagoistidir, bu etki ile hem kardiyak elektrikli aktiviteyi

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Değerler
Cinsiyet (kadın/erkek)	18/22
Yaş	51,4±7,79
Sinüs bradikardisi	26
Düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyon	14
Kronik stable iskemik kalp hastalığı	18
Hipertansif kalp hastalığı	5
Romatizmal kapak hastalığı	7
Organik kalp hastalığı yok	10

tekrar canlandırır, hem de stres sırasında adenozeine bağlı vazodilatasyonu önleyerek transmural miyokardiyal maldistribusyonu önler (5,8-11). İlaç yenidoğanlarda apne-bradikardi nöbetlerini önlemede de etkindir (12,13). Dahası teofilin, sinüs nodu fonksiyonunu düzelterek, uzun süreli tedavide çocuklarda ve genç erişkinlerde semptomatik sinüs bradikardisini düzelterek semptomları baskılayabilir (6,14). Değişik verilerde, teofilinin AV blok da dahil akut miyokard infarktüsüne bağlı bradiaritmileri düzelterek bildirilmiştir (8,15,16).

Bu verilere dayanarak biz de ilaca bağımlı olmayan semptomatik sinüs bradikardili ya da düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonlu olgularda oral teofilinin etkisini incelemek istedik.

Materyel ve Metod

Çalışmaya, ilaca bağımlı olmayan semptomatik sinüs bradikardisi ya da düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonu olan 40 olgu alındı (22 erkek, 18 kadın, yaş ortalaması 51,4±7,79 yıl, 26 sinüs bradikardili, 14 düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyon).

Olguların kalp hızları uzun süredir < 60 atım/dk idi. Bu istirahat 12 kanallı elektrokardiyo-grafi (EKG) ile de saptandı. Olguların 30'unda organik kalp hastalığı vardı; 18'inde kronik iskemik kalp hastalığı, 5'inde hipertansif kalp hastalığı, 7'sinde romatizmal mitral kapak hastalığı tesbit edildi, kalan 10 olguda organik kalp hastalığı tesbit edilemedi (Tablo 1).

Çalışmaya alınmama kriterleri; akut miyokard infarktüsü, herhangi akut bir hastalık, kontrol edilemeyen hipertansiyon, belirgin renal ya da hepatik hastalık, konjestif kalp yetmezliği (NYHA-4),

otonom sinir sistemini ya da adenozeine metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımı, sinüs ya da AV nod üzerinde etkili bir ilaç kullanımı, digoxin kullanımı, düzenli olarak spor ile ya da aşırı beden işi ile uğraşma.

Çalışma hospitalizasyon sırasında yapıldı. Hastaların hiçbirisi de sigara kullanmıyordu. Tüm hastaların telekardiogramları, P-A akciğer grafileri çekildi, hematolojik, tiroid, renal ve hepatik fonksiyonları için Standard laboratuvar testleri yapıldı ve kalp hızını etkileyecek bir patoloji tesbit edilmedi. Hastalar 15 dk dinlendirildikten sonra, Standard EKG'leri çekilerek (12 kanallı EKG ile 10 sn boyunca manuel olarak) istirahat kalp hızları gözlemlendi. Hastalar birbirini takip eden 2 gün boyunca 24 saatlik holter izlemi ile 2 kanaldan monitörize edildiler (Del-mar model 459). Veriler ortalama 24 saatlik, minimal 24 saatlik, maksimal 24 saatlik kalp hızları, > 2,5 sn'lik kardiyak duraklamaların oranı, geniş QRS'lerin sayısı, ardarda gelen 2, 3 ya da > 3 geniş QRS kompleksi açısından analiz edildi. Olgulara daha sonra Quinton 5000 treadmill egzersiz testi cihazı ile modifiye bruce protokolü uygulanarak egzersiz testi yapıldı. Kalp hızları 1. ve 2. stage sonlarında EKG örneklerinden ve monitörden belirlendi. Bu hazırlık dönemi sonrası olgulara yavaş salımlı teofilin tabletleri günde 2 kez olmak üzere başlandı (700mg/gün). İlaç başlangıcından 1 hafta sonra holter ve egzersiz testi kayıtları yukarıda belirtildiği şekilde tekrar değerlendirildi. Spontan değişimleri minimuma indirmek için hem teofilin öncesi hem de sonrası ölçümler, birbirini takibeden 2 günde alınan 24 saatlik holter kayıtlarının ortalaması alınarak rapor edildi. Serum teofilin seviyeleri holter kaydının 2. gününde ilacın sabah dozundan 3 saat sonra alınan örneklerde değerlendirildi.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirme paired student's-t testi ve ki-kare testleri ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 değerleri için kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.

Sonuçlar

Teofilinin etkileri Tablo 2'de verilmiştir. Teofilin sonrası tüm olgularda standard istirahat EKG'sinden ölçülen ortalama kalp hızı belirgin

Tablo 2. Olguların teofilin öncesi ve sonrası kardiyak parametreleri

Değişken	Teofilin Öncesi	Teofilin sonrası	P
İstirahat kalp hızı (atım/dk)	52,00±7,00	70,60±5,40	0,0000
24 saatlik kalp hızı(atım/dk)	52,50±6,00	71,50±4,46	0,0000
Minimal 24 saatlik kalp hızı (atım/dk)	40,85±4,82	52,30±6,20	0,0000
Egzersiz kalp hızı (atım/dk, 1. stage sonu)	54,60±6,54	71,10±4,92	0,0000
Egzersiz kalp hızı (atım/dk, 2. stage sonu)	114,20±8,00	131,00±9,54	0,0000
R-R süresi (milisn)	1300,00±343,00	840,00±234,00	0,0000

olarak artmıştır (52,00 ± 7,00'dan 70,60 ± 5,40 atım/dk'a, p=0,0000). Teofilin tedavisi sırasında ortalama 24 saatlik kalp hızı da 52,50 ± 6,00'dan 71,50 ± 4,46 atım/dk'a (p=0,0000) çıkmıştır. Kalp hızlarının gündüz ve gece uyku halinde (saat 23:00-07:00) iken alman oranları benzerdir (+%30,3 ve +%30,6, p<0,05). Tedavi sırasında minimum 24 saatlik kalp hızı 40,85 ± 4,82'den 52,30 ± 6,20 atım/dk'a, (p=0,0000) çıkmış, maksimum 24 saatlik kalp hızı da H %24,3'lük bir artış göstermiştir (p=0,0000). Tedavi öncesi ve sonrası olguların hiçbirinde de >2,5 sn'lik kardiyak duraklama tesbit edilmedi. Tedavi sonrası R-R süresi kısaldı (1300,00 ± 343,00'den 840,00 ± 234,00 milisn'e, p=0,0000). Teofilin tedavisi sırasında günlük sayılan geniş QRS'lerin (ventriküler erken atım) sayısı 18 hastada arttı fakat patolojik sınırlara ulaşmadı, ardarda 2 ve daha fazla geniş QRS atımı görülmedi. Teofilin sonrası, treadmill testinin stage-1'i sonundaki kalp hızı belirgin olarak yükseldi (54,60 ± 6,54'den 71,10 ± 4,92 atım/dk'a, p=0,0000), bu stage-2 sonunda da görüldü (114,20 + 8,00 atım/dk'dan 131,00 ± 9,54 atım/dk'a, p=0,0000). Teofilin, istirahat ve egzersiz sistolik/diastolik kan basınçlarını etkilememiştir (istirahat 122,33 ± 7,52/76,00 ± 6,56 mmHg'ye 120,76 + 8,70/75,00 + 6,71 mmHg, p<0,05; egzersiz 174,20 ± 10,20/80,00 ± 8,90 mmHg'ye 172,12 ± 9,30 / 78,80 ± 9,20 mmHg, p<0,05). Serum Teofilin seviyeleri 8-15 ng/ml arasında (ortalama 11,80 ± 4,10 ng/ml) bulunmuş ve teofilin tedavisi sırasında herhangi ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Tartışma

Kafein ve teofilin, özellikle teofilin dolaşım sistemi üzerinde önemli etkilere sahiptir (2). Teofilin kalp üzerinde pozitif kronotropik etki gösterir (3,4). Plazma teofilin konsantrasyonunu 10-20

ng/ml seviyesinde tutacak şekilde yapılan teofilin infüzyonları kalp hızında orta derecede bir artışa ve kardiyak parametrelerde kontraktıl gücün artışı ve azalmış preload'm etkisiyle belirgin değişikliklere yol açar (5,6,17). İlaç şimdiye kadar hasta sinüs sendromunda detaylı olarak incelenmemiştir. Bununla birlikte Benditt ve arkadaşları bir grubunda geçici, bir grubunda kalıcı sinüs bradikardisi bulunan 10 hastada teofilin kullanımı sonrası, sinüs nodu fonksiyonunda iyileşme görmüşlerdir. Teofilin burada sinüs siklus süresini, sinüs nodu toparlanma zamanını ve sinoatrial iletim zamanını belirgin olarak kısaltmıştır (14). Ayrıca Alboni ve arkadaşları da (18) semptomatik hasta sinüs sendromu bulunan kişilerde, çift odacıklı pacemaker ve teofilin tedavisi ile kalp yetmezliği ve senkop insidansında azalma tesbit etmişlerdir. Ellenbogen ve arkadaşları da ortotopik kalp transplant! sonrası belirgin sinüs bradikardisi olan 2 hastada teofilin kullanımı sonrası donör kalp hızında %50 oranında bir artış sağlayıp, pacemaker implantasyonundan vazgeçmişlerdir (19). Yine Bertolet ve arkadaşları da posttransplant bradiaritmilerde oral teofilin ile kalp hızında artış tesbit etmişler ve pacemaker gereksinimini azaltmışlardır (5). Bizim sinüs bradikardili ya da yavaş ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonlu olgularımızda, yavaş salımlı teofilin istirahat kalp hızını, ortalama 24 saatlik kalp hızını, minimal 24 saatlik kalp hızını ve egzersiz kalp hızını (2. stage sonundaki) belirgin olarak artırmıştır. Olguların bazılarında bu parametrelerdeki artış daha belirgindir ve bu da uzun dönemli tedavilerde dozların olguya göre ayarlanması gerektiğini düşündürmektedir. Bizim olgularımızda 700mg/gün dozun üzerine çıkılmamıştır. Uzun dönemli tedavide belki bu doz biraz daha aşağı çekişilebilecektir. Tüm hastalarımızda R-R süresi kısalmıştır.

Teofilinin pozitif dromotropik etkisini sağlayan birkaç mekanizma vardır; fakat ilacın tedavi edici dozlarında görülen pozitif dromotropik etkinin nedeni adenozin reseptörlerinin bloke edilmesidir (5,8,9,20,21). Adenozinin laboratuvar hayvanlarında ve insanlarda sinüs hızını yavaşlatıp, AV iletiyi baskıladığı gösterilmiştir (22-26). İlaç AV iletiyi AH süresini uzatarak baskılar, fakat HV süresi üzerine hiçbir etkisi yoktur (26). Teofilin adenozinin negatif dromotropik etkisini ekstraselülüler adenozin reseptörlerini bloke ederek tamamen antagonize eder (5,20). Teofilinin akut miyokard iskemisi sonrası görülen atropine dirençli Wenckebach AV bloğu düzeltebileceği gösterilmiştir. Bu etkisi de teofilinin iskemi sırasında lokal olarak salınan adenozinin etkilerini antagonize etme kapasitesine bağlı olabilir (15,16,27). Teofilinin adenozin reseptörlerini antagonize etmesi yanında başka mekanizmalar üzerinden de etkileri bildirilmiştir; teofilin özellikle fosfodiesteraz inhibisyonu ile c-AMP düzeyini artırarak adrenerjik sinir uçları ve adrenal medulladan katkolaminin salınımını sağlayarak adrenerjik etkiler gösterebilir (28,29). Fakat bazı araştırmalar bu etkinin ilacın serumdaki tedavi edici dozlarının üzerinde oluştuğunu göstermiştir (2,30-33). Bununla birlikte Alboni ve arkadaşlarının daha önce antiaritmik ilaçların insanlar üzerindeki değişik etki yollarını araştıran bir çalışmada, sinüs bradikardili 15 hastada oral teofilin ile sağlanan, sinüs siklus uzunluğu, düzeltilmiş sinüs nod toparlanma zamanı ve sinoatrial ileti zamanındaki kısalmanın otonomik blokaj yapılarak ve yapılmayarak elde edilen sonuçları aynıdır. Bu da teofilinin pozitif kronotropik ve dromotropik etkilerinin otonom reseptörler yolu ile olmadığını göstermektedir (34). Yine Alboni ve arkadaşlarının bir çalışmada 17 düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonlu hastada kalp hızı belirgin olarak artmış, günlük holter ile kaydedilen > 2,5 sn'lik kardiyak duraklamaların sayısı azalmıştır (1).

Bizim ilaca bağımlı olmayan sinüs bradikardisi ya da düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonu olan 40 hastamızda, oral teofilin kalp hızını belirgin olarak artırmıştır. Bu ve bundan önceki çalışmaların sonuçlarıyla ilaca bağımlı olmayan sinüs bradikardisi ya da düşük ventrikül hız yanıtı atrial fibrillasyonu olan hastalarda uzun süreli kul-

lanımda da oral teofilinin değerli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Alboni P, Ratto B, Scarfo S, Rossi P, Cappato R, Paperella N. Dromotropic effects of oral theophylline in patients with atrial fibrillation and a slow ventricular response. *Eur Heart J* 1991; 12: 63.
2. Theodore WR. Drugs Used in the Treatment of Asthma, The Methylxanthines, Cromolynsodium, and Other Agents. Oilman AG (ed). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: 8th ed. Pergamon Press 1990: 618.
3. Blinks JR, Olson CB, Jewell BR, Braveny P. Influence of caffeine and other methylxanthines on mechanical properties of isolated mammalian heart muscle. *CircRes* 1972; 30: 367-92.
4. Marcus ML, Skelton LC, Graver LE, Epstein SE. Effects of theophylline on myocardial mechanism. *Am J Physiol* 1972; 222: 1361-5.
5. Bertolet BD, Eagle DA, Conti IB, Millis RM, Bellardinelli L. Bradycardia after heart transplantation: reversal with theophylline. *J Am Coll Cardiol* 1996 Aug, 28 (2): 396-9.
6. Ling CA, Crouch MA. Theophylline for chronic symptomatic bradycardia in the elderly. *Ann Pharmacother* 1998 Jul-Aug; 32 (7-8): 837-9.
7. Kayaalp O. Bronkodilatatör ilaçlar. Kayaalp O (ed) Tıbbi Farmakoloji 4. Baskı 1988; Vol 2: 1400-521.
8. Ornato JP, Gonzales ER, Jaffe AS. Use of Cardiovascular Drugs During Cardiopulmonary Resuscitation, In: Messerli FH (ed). Cardiovascular Drug Therapy, 2nd ed. Philadelphia, WB. Saunders Company 1996: 206-17.
9. Radice M, Giudici V, Dosineri E, Breggi L, Nicoli T, Peci P, et al. Different effects of acute administration of Aminophylline and nitroglycerine on exercise capacity in patients with Syndrome X. *Am J Cardiol* 1996; 78: 88-90.
10. Epstein SE, Cannon RO III. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 459-61.
11. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake J. Mechanisms of angina in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
12. Shannon DC, Gotay F, Stein IM, Roger ML, Todras id, Moylan FMB. Prevention of apnea and bradycardia in low birth weight infants. *Pediatrics* 1975; 55: 589-94.
13. Meyers TF, Milsap RL, Krauss AN, Adult PAM, Reindenberg MM. Low dose theophylline therapy in idiopathic apnea of prematurity. *J Pediat* 1980; 96: 93-103
14. Benditt DG, Benson W JR, Kreitt J. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1223-9.
15. Gupta A, Jain A, Kala SC. Role of aminophylline in atropine resistant atrioventricular block. *JAPI* 1991; 39,2: 214.

16. Altun A, Kirdar C, Ozbay G. Effect of aminophylline in patients with atropine resistant late advanced atrioventricular block during acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998 Oct; 21 (10): 759-62.
17. Ogilure R1, Fernandez PG, Winsberg F. Cardiovascular response to increasing theophylline concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12:409-14.
18. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Colli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral Theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study. *Circulation* 1997; 96 (1): 260-6.
19. Ellenbogen KA, Szenpetery S, Katz MR. Reversibility of prolonged chronotropic dysfunction with theophylline following orthotopic cardiac transplantation. *Am Heart J* 1988; 116:602-6.
20. Belardinelli L, Fenton R, West A, Linden J, Althaus J, Bernr RM. Extracellular action of adenosine and antagonism by aminophylline on the atrioventricular conduction in isolated perfused guinea pig and rat hearts. *Circ Res* 1982; 51: 569-79.
21. Rail TW. Evaluation of mechanism of action of methylxanthines: from calcium mobilizers to antagonists of adenosine receptors. *Pharmacologist* 1982; 24: 277-87.
22. Drury AN, SzenGyorgyi A. The physiological activity of adenine compounds with special reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol (Lond)* 1929; 68:213-7.
23. Stafford A. Potentiation of adenosine and adenine nucleotides by dipyridamole. *Br J Pharmacol Chemother* 1986; 28: 218-27.
24. James TN, Bear ES, Frink RT, Urthaler F. Pharmacologic production of atrioventricular block with and without initial bundle branch block. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 179: 338-46.
25. Urthaler F, James TN. Effects of adenosine and ATP on AV conduction and on AV junctional rhythm. *J Lab Clin Med* 1972; 79: 96-105.
26. Favale S, Di Biase M, Rizzo U, Bellardinelli L, Rizzon P. Effect of adenosine and adenosine-5- triphosphate on atrioventricular conduction inpatients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1212-9.
27. Wesley RC, Lerman BB, Di Marco JP, Berne RM, Belardinelli L. Mechanism of atropine Resistant atrioventricular block during inferior myocardial infarction: possible role of adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1232-4.
28. Westfall DP, Fleming WW. Sensitivity changes in the dog heart to norepinephrine calcium and aminophylline resulting from pretreatment with reserpine. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159: 98-106.
29. Westfall TC, Brasted M. Specificity of blockade of nicotine induced release of H3- norepinephrine from adrenergic neurons of guinea pig heart by various pharmacological agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 189: 659-65.
30. Butcher RW, Sutherland EW. Adenosine 5i- phosphate in biological materials, purification and properties of cyclic 3i-5i-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterise adenosine 3i-5i- phosphate in human urine. *J Biol Chem* 1962; 237: 1244-50.
31. Kukowitz WR, Poch G, Warm A. Quantitative relations between c-AMP and contraction as affected by stimulation of adenylate cyclase and inhibitors of phosphodiesterase. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 1975, 5: 395-414.
32. Fredholm BB. Are methylxanthine's effects due to antagonism of endogenous adenosine. *Trends Pharmacol Sci* 1980; 1: 129-32.
33. Sollevi A, Ostergren J, Fagrell B, Hiemadahl P. Theophylline antagonizes cardiovascular response to dipyridamole in man without affecting increases in plasma adenosine. *Acta Physiol Scand* 1984; 121: 165-71.
34. Alboni P, Rossi P, Ratto B, Pedroni P, Gotto E, Antonioli GE. Electrophysiologic effects of oral theophylline in patients with sinus bradycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1037-39.