

## AZ INOZIN KARDIOTONIKUS ÉS KARDIOPROTEKTÍV HATÁSÁNAK KÍSÉRLETES BIZONYÍTÉKAI\*

PAPP LAJOS, JUHÁSZ-NAGY SÁNDOR és SZABÓ ZOLTÁN

Közlésre érkezett: 1982. III. 22.

Célunk az, hogy mások és magunk eddigi munkássága alapján áttekintést adjunk az inozin kardiotonikus hatásáról. Ez a nukleozid az adenin nukleotidok lebomlásának és felépülésének közti termékeként igen régóta ismert, de sajátos kardiovaszkuláris hatásának kutatása viszonylag újkeletű: az inozin szívserkentő effektusát valószínűsítő első — többnyire még tájékozódó jellegű — kísérletek alig régiebbek két évtizedesnél (Cook és mtsai 1958, Buckley és mtsai 1959, 1961), míg a keringési hatás mechanizmusának felderítésére irányuló rendszeres vizsgálatok csupán 1977 óta vettek számottevő lendületet (Juhász-Nagy és Aviado 1977, Jones és mtsai 1977).

Az inozin iránti újabbkeletű érdeklődés egészen nyilvánvalóan kettős eredetű. Egyrészt a keringéskutatás azon napjaink mindjobban kiteljesedő irányzatához kapcsolódik, amely az ATP-anyagsere termékeit — függetlenül az *intracelluláris* energiaforgalomban betöltött alapvető fontosságú szerepkörűktől — mint élettani szabályozó ágenseket vizsgálja az ingerelhető sejtmembránokra kifejtett *extracelluláris* támadáspontú hatásaik figyelembevételével, ahogyan ezt az irányt Drury és Szent-Györgyi (1929) klasszikus felismerése már több mint 50 éve kijelölte. Másrészt, az inozin esetén ez az érdeklődés kétségtelenül kapcsolatban áll a keringésfarmakológia azon törekvéseivel, hogy új típusú, a sejtmembrán adrenoceptorait vagy  $(\text{Na}^+, \text{K}^+)\text{-ATP-áz}$  rendszerét közvetlenül nem befolyásoló kardiotonikus drogokat ismerjen meg, tehát olyan terápiásan is hasznosítható ágenseket, amelyeknek hatásmódja a catecholaminokétól vagy a szívglikozidákétól eltér (Farah és Alousi 1978).

Tanulmányunk (saját kutatási érdeklődésünknek megfelelően) főként a másodikként említett irányzathoz kapcsolódik, tehát bevallottan kardiológiai indíttatású; anélkül azonban, hogy figyelmen kívül hagyná, vagy éppen tagadná az elsőnek említett — tisztán teoretikus — szempont elsődlegességét minden ilyen irányú kutatásban. Az inozin kardiovaszkuláris hatásának elemzésekor elsősorban az effektusok jellegére és mértékére összpontosítottuk figyelmünket, függetlenül attól, hogy a szóban forgó hatás kiváltásához szükséges nukleozid-

E tanulmányt a 90 éves Szent-Györgyi Albertnek ajánljuk, aki munkásságával megnyitotta az utat az itt leírt vizsgálódások irányába is.

dózis hogyan aránylik a fiziológias regulációban esetleg szerephez jutó szöveti inozin koncentrációhoz. (Az utóbbi kérdés ugyanis, amely magától értetődő módon merül fel mindazon ágensekkel kapcsolatban, melyek egyszerre természetes konstituensei a szervezetnek s hatékony módosítói valamely életműködésnek, az inozin esetén méginkább vitatott, mint más nukleozidok — így az adenozin esetén — Belloni 1979, Jones és Meyer 1980). Más szóval az inozint mint farmakont és nem mint élettani modulátort tárgyaljuk. Következésképpen igyekszünk az adatokat más, az inozinnál alaposabban ismert kardioaktív farmakonok hatásával összevetve értékelni. Tanulmányunkhoz hasonló, összefoglaló áttekintést az inozinról eddig még nem jelentettek meg. Az összeállításnál bőven merítettünk saját, magyar nyelven még nem publikált vizsgálati eredményeink dokumentációs anyagából.

### I. *Az inozin hemodinamikai hatásai*

#### 1. *Kamrai kontraktilitás*

Intakt keringésű állaton az inozin specifikus kardiális hatásai úgy bontakoznak ki, hogy közben az általános hemodinamikai egyensúly, ezen belül az artériás vérnyomás és a szívfrekvencia csaknem változatlan marad. Olyannyira, hogy avatatlan vizsgáló az ágenst hatástalannak vélheti. Angelakos és Glassmann 1961-ben — több más nukleoziddal együtt — az inozin kardiovaszkuláris effektusát is tanulmányozta. Megállapításuk szerint narkotizált kutyákon az inozin  $2-100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  dózisban iniciálva „nem fejt ki megfigyelhető kardiovaszkuláris hatást”. Komarek és Parish (1975) hasonló elszett következtetésre jutott, miután narkotizált kutyán nem észlelt számottevő szívfrekvencia- és artériás vérnyomás változást  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  inozin adására. Minthogy pedig izolált szíven tett megfigyelések már a hatvanas évtized fordulójának idejére ismertté tették a nukleozid szívserkentő hatását (Cook és mtsai 1958, Buckley és mtsai 1959, 1961), Angelakos és Glassmann (1961) úgy vélték, hogy az inozin effektusnak „kapcsolódnia kell bizonyos feltételekhez, amelyek csak izolált preparátumon állnak fenn”. Ennek éppen az ellenkezője igaz. Izolált szívkészítményeken, így békaszíven (Cook és mtsai 1958), tengerimalac (Carminati 1963, Faucon és mtsai 1966), nyúl (Tsuboi és Buckley 1965, Kypson és Hait 1978), patkány (Belenkü és mtsai 1975), macska (Faucon és mtsai 1966) és kutya (Buckley és mtsai 1959, 1961) izolált szíven az inozin pozitív inotrop effektusa többnyire kimutatható ugyan, ez a hatás azonban nem ritkán következtelen módon jelentkezik (Rabloczky György, személyes közlés) szezonális variabilitást mutat (Szentmiklósi József, személyes közlés), adrenerg blokkolókkal szemben aspecifikusan érzékeny (Buckley 1970, Buckley és mtsai 1970), sőt — ritkán — negatív inotrop effektussal keveredik (Hollander és Webb 1957). A hatás variabilitásának legvalószínűbb oka az, hogy izolált szív-

készítményeken, különösen ha azok oxigenáltsága nem homogén (a jól ellátott „köpenyen” belül hipoxiás „mag” jön létre) lassú ioncsatorna-dependens (Ca-függő) aktivációs mód alakul ki a munkaizomrostokban, s ezek ily módon fokozottan érzékenyé válnak az adenzin  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonizáló effektusával szemben (Kecskeméti és mtsai, közlésre előkészítve). Fiziológias „gyors” membrán ioncsatornákon át aktiválódó kamraizomzaton az adenzinnak ilyen hatása nincs (Rubio és mtsai 1979), ezért az utóbbi nukleozid a pitvarizomzattal (Schrader és mtsai 1975), az ingerképzőrendszerrel (James 1965, Solti és mtsai 1981), és a koszorúersimaizomzattal (Herlihy és mtsai 1976, Harder és mtsai 1979) ellentétben a nomál *in situ* szív kamrakontraktilitására gyakorlatilag hatástalan (Lammerant és Becsei 1973). Az adenzin érzékeny „lassú válasz” kialakulásának feltételeit megteremtő  $\text{Na}^+$  membrán-konduktancia inaktíválódás (parciális membrán depolarizáció) viszont többnyire éppen hipoxiával jár együtt (Sebeszta és mtsai 1981), azaz olyan állapottal, mely egyrészt az adenzin-liberáció, másrészt a „lassú-válasz”-t elindító katecholamin felszabadulás legfőbb kiváltó ingere. Ugyanakkor az inozin gyakorlatilag minden eddig vizsgált biológiai rendszerben, függetlenül saját hatásától, erőteljes adenzin-potencirozó ágensnek mutatkozott (Kübler és Bretschneider 1964, Pflieger és mtsai 1968, Cobbin és mtsai 1974, Komarek és Parish 1975, Aviado és Juhász-Nagy 1977). Ez már csak azért sem meglepő, mert az inozin *in vivo* többnyire az adenzin dezaminálódása útján keletkezik, így reakciókinetikai okoknál fogva (Maguire és mtsai 1972, Cobbin és mtsai 1974), valamint egyéb mechanizmusok révén is (Olsson és mtsai 1973, 1979) annak extracelluláris támadáspontján stabilizálja (hatékonyabbá teszi) biológiailag különben igen rövid életű „anyavegyületét”. Az ily módon potensebbé váló adenzin pedig lassú csatorna blokkoló (Schrader és mtsai 1975) és anti-adrenerg (Schrader és mtsai 1977) effektusait küszöb-feletti szinten érvényre juttatva elnyomhatja magát a kontraktilis választ fenntartó propagatív membrán aktiválódást. Izolált (nem fiziológias) rendszerekben tehát az inozin-hatás variabilitását minden bizonnyal saját farmakodinamiás effektusának és adenzin-hatást potencirozó effektusának sajátos és bonyolult interakciója magyarázza.

A farmakológiai analízis klasszikus teszt-preparátumain tehát az inozin legalábbis problematikus ágensnek tűnik. Ezzel szemben intakt keringésű állaton vizsgálva az inozin kardiotonikus hatása rendkívül következetes.

Az 1. táblázat az eddigi legfontosabb közlések adatait foglalja össze. Minthogy inozin adásakor (ellentétben a katecholamin hatással) a pozitív inotrop válasz egyensúlyi állapotba kerülésének ideje viszonylag lassú ( $> 3$  min), csak azokat a vizsgálatokat vettük figyelembe, ahol a nukleozidot folyamatos infúzióban, nem pedig bolusban adagolva juttatták be a szervezetbe. Az 1. táblázat megtekintése igazolja, hogy az ily módon standardizált kísérleti feltételek mellett a különböző szerzők által nyert mérési adatok rendkívül közel állnak egymáshoz.

## I. táblázat

Inozin pozitív inotrop hatása *in situ* kutyaszíven\*

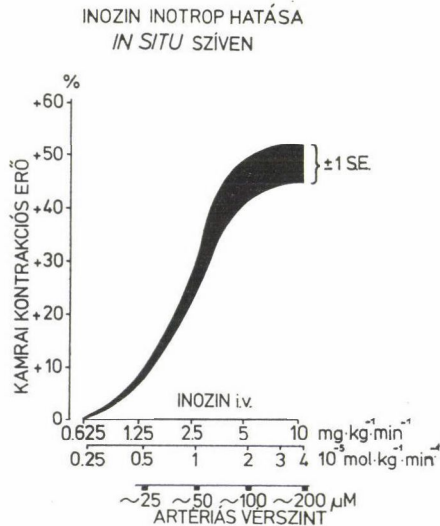
Inozin infúzió (mg · kg <sup>-1</sup> · mm <sup>-1</sup> i. v.)				Szerzők
1,0	2,5	5,0	10,0	
+5±1	+20±4	+35±8	+46±9	Aviado és Juhász-Nagy 1977
—	—	—	+48±8	Juhász-Nagy és Aviado 1977 <sup>a</sup>
+4±1	+17±4	+37±7	—	Jones és mtsai 1977 <sup>b</sup>
—	—	—	+44±5	Thomas és Jones 1979 <sup>b</sup>
—	—	+55±11	—	Papp és mtsai 1979, 1982
—	+33±3	+46±4	+53±8	Jones és mtsai 1980 <sup>b</sup>

\* Strain gauge ívvel mért százalékos kontraktilitás változások ± S. E.

<sup>a</sup> 5% O<sub>2</sub> + 95% N<sub>2</sub> belélegeztetés.

<sup>b</sup> mg · kg<sup>-1</sup> dózisra interpolált adatok.

Az I. táblázatban szereplő közlések alapján megszerkeszthető a kamra-kontraktilitásra kifejtett inozin hatás dózis-hatás görbéje valamennyi mérési sorozat átlagának, standard hibájának és a sorozatonkénti esetszámnak figyelembevételével. Ezt a görbét szemlélteti az I. ábra: a pozitív inotrop effektus 5 mg (~20 μmol) · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup> körüli értéknél éri el maximumát: 20—25 mg · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>-nél nagyobb dózis alkalmazásakor a kardiotonikus hatás — tekintettel az ilyenkor már számottevő szisztémás hipotenzióra (20—



I. ábra. Inozin kardiotonikus hatása narkotizált kutya bal kamráján az I. táblázatban feltüntetett vizsgálatok 103 kísérleti adata alapján. Az abszcisszán szerepel a megközelítő artériás inozin koncentráció értéke is Jones és mtsai (1977) mérései szerint

25%-os nyomásesés) — minimális mértékben ugyan, de csökken (Juhász-Nagy és Aviado 1977). (Ezt a dózistartományt nem tüntettük fel, mert csupán egyetlen közlésben szerepel.) Ugyanakkor az  $ED_{50}$  érték csaknem pontosan a 2,5 mg-os ( $\sim 10 \mu\text{mol}$ )  $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  dózissal esik egybe, rendkívül csekély fokú szóródás mellett.

Jones és mtsai (1977) megállapították, hogy inozin infúzió alatt a nukleozid artériás vérszintje már az első percben rohamosan emelkedik és viszonylag hamar stabil értéket vesz fel, majd a szer-adás befejezte után ismét gyorsan csökken. Az egyensúlyi állapotban mért artériás inozin koncentráció következetes és lineáris összefüggést mutat az infundált dózis-rátával (1. ábra).

Mint az eddigiekből is kitűnik, az inozin-okozta inotrop hatás jóval elmarad a katecholaminokkal provokálható effektustól: mint ismeretes, az utóbbi drogok nagy dózísának adásakor a kamrai kontraktilitás akár többszörösére is fokozódhat. Nem észlelhető viszont inozin alkalmazásakor az adrenerg izgalom minden formájára (főként pedig a beta-adrenoceptorok tartós izgalmi állapotára) jellemző tachifilaxis, amelynek következtében a kiváltott effektus — a katecholaminok folyamatos adagolása ellenére — fokozatosan csökken, s amelyet az eddig vizsgált valamennyi biológiai rendszerben az adrenerg agonistákra nézve kimutattak (Williams és Lefkowitz 1978, Papp és mtsai 1981a, b).

Másrészt, az inozin-hatás mértéke a kardiotonikus szerek egy másik fontos csoportjának: a szívglikozidok intakt, *in situ* szíven előidézhető effektusához képest korántsem mondható csekélynek. Nagy, de még terápiás adagban adott G-sztrófantin adásakor a strain-gauge ívvel mért kontrakciós erő fokozódása maximálisan mintegy 35%-osnak bizonyult (Newman és Webb 1980). Ez azonban kivételszámba menően nagy érték: a vizsgálok többsége jóval kisebb fokú hatást észlelt, így 5—10%-os (Vatner és mtsai 1971), 16%-os (Sótonyi és Juhász-Nagy 1982), alig néhány százalékos (Daggett és Weistfeldt 1965) inotropia növekedését, sőt intakt szívű, nem-altatott kutyán az inotrop hatás teljes hiányáról is beszámoltak (Vatner és mtsai 1971). Érdekes megemlíteni, hogy izolált szívkészítményeken — természetesen itt is a preparátum állapotától függően (Carrier és mtsai 1974, Papp Gy. 1981) — a kardiotonikus effektus mértéke ennél jóval nagyobb lehet, tehát a digitális hatás potenciájának viszonya intakt és izolált szív között éppen fordított előjelű, mint az inozin hatásáé. Hatástani szempontból az eddigi vizsgálatok a szívglikozidok és az inozin keringés-farmakológiai effektusai között legalább három jelentős különbséget tártak fel.

a) A hatás tartóssága tekintetében az inozin-kiváltotta inotrop serkentés nem versenghet a digitális típusú szerekkel: időbeliségét tekintve a nukleozid effektusa a katecholaminokéhoz áll közelebb (Papp és mtsai 1979, 1982), bár adásakor nem észlelhető az adrenerg eredetű szívserkentés után karakterisztikus módon fellépő szekunder szívdepresszió (Papp és mtsai 1982), sőt az effektus

az artériás vérszint feltételezett csökkenése után órákig (Devous és Jones 1979, Kipsidze és mtsai 1978) vagy egy-két napig részlegesen megtartott lehet (Stebbing és mtsai 1978). A digitolidoknál megszokott kumulatív hatásról azonban semmiképpen sem lehet szó.

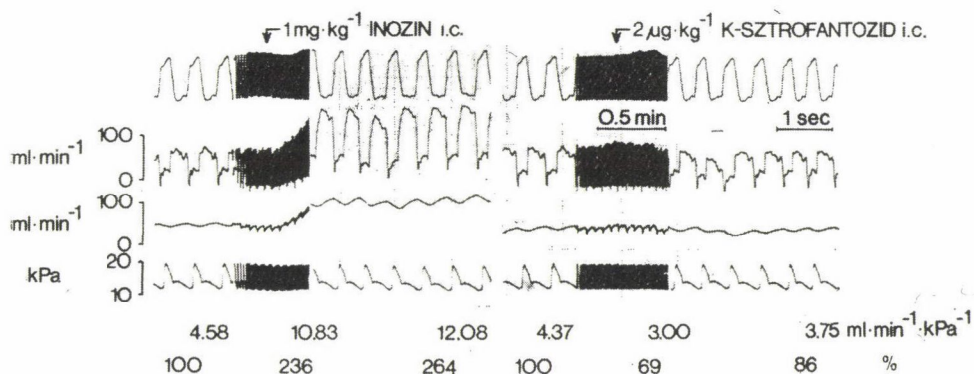
b) Számottevő különbség, hogy a szívglükozidok esetén az optimális kardiotonikus dózist fokozva *azonnal* megjelennek a toxikus mellékhatások is, sőt azok már az optimálisnál jóval kisebb adagokra is erőteljesen jelentkezhetnek experimentális körülmények között éppúgy, mint humán alkalmazása esetén (Szekeres 1980). Ez nem csupán aritmogén effektusok felléptét jelenti: a dózis emelésével maga az inotrop hatás hirtelen „törik le”, olyannyira, hogy a maximális kardiotonikus effektusú adagnak mindössze kétszerese már *negatív* inotrop hatású lehet (Papp Gy. és Resch 1979). Ezzel szemben az inozin toxicitása minimális: ritmuszavarokat nem vált ki, sőt antiaritmogén hatású. Kutyán közel  $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  i. v. dózisban (a maximális inotrop hatású adag 35—40-szerese!) sem vált ki kedvezőtlen keringési effektusokat (Juhász-Nagy és Aviado 1977). Intraperitonealisan adva az  $\text{LD}_{50}$  érték  $3 \text{ g/kg}$  ( $\sim 10^{-2}$  mol) körül van (Faucon és mtsai 1966), ami nemcsak a kardioaktív szerek, hanem általában a farmakonok között egyedülálló.

c) Számottevő különbség van az inozin és a szívglükozidok között a vaszkuláris simaizomzatra kifejtett hatásuk tekintetében; ellentétben a digitolidok jól ismert vazokonstriktor effektusával (Fleckenstein és Fleckenstein-Grün 1977), az inozin valamennyi eddig vizsgált érterületen vazodilatátornak bizonyult, kivéve a renális keringést (Papp és mtsai: nem közölt adatok), ahol az adenozinhoz hasonlóan (Tagawa és Vatner 1970) átmeneti érszűkületet vált ki.

## 2. Koszorúeres keringés

A miokardialis izomerőt fokozó drogok hatékonyságának megítélésében a szívizom vérellátására gyakorolt effektusnak kiemelkedő fontossága van. Az inozin és a szívglükozidok között, e vonatkozásban fennálló alapvető különbséget jeleníti meg a 2. ábra. Mindkét szert közvetlenül (i. e.) adtuk a koronária-keringésbe olyan dózisban, hogy a kontrakciós erő módosulása még ne legyen túlzottan nagy. Az áramlási görbék alapján nyilvánvaló, hogy a két ágens közvetlen vaszkuláris effektusa éppen ellentétes előjelű.

Az inozin koszorúértágító hatása intravénás alkalmazás esetén következetes módon ugyanolyan dózistartományban (Juhász-Nagy és Aviado 1977) és ugyanolyan artériás vérszint (Jones és mtsai 1977) elérésekor jelenik meg, mint az inotrop hatás, noha a vazodilatációs dózis-hatás görbe meredeksége és az értágulat maximális értéke a vizsgálat körülményeitől (Aviado és Juhász-Nagy 1977), ezen belül az altatás mélységétől és valószínűleg az aktualis szöveti miokardialis  $\text{O}_2$  tenziótól valamivel nagyobb mértékben függ, mint az inotrop



2. ábra. Intrakoronáriásan adott inozin és K-sztrifantozid ellentétes hatása a szívizom vér-ellátására. Narkotizált kutya. Felülről lefelé: bal kamrai izomerő (strain gauge), fázikus és integrált koronaria véráramlás (r. circumflexus, elektromagnetikus áramlásmérő), artériás vérnyomás. A görbék alatt a diasztole-végi vaszkuláris konduktancia (áramlás/nyomás) abszolút és százalékos értéke van feltüntetve a jellemző szakaszokon

effektus. (A maximális dilatátor hatás i. v. adagolás mellett 40—150%-os növekedésig terjedhet.) E variabilitás oka minden valószínűség szerint az, hogy — ellentétben az inotrop válasszal, mely az inozin és az adenozin esetén ellentétes előjelű — a koronáriákon mindkét nukleozid effektusának iránya azonos, s az egyik nukleozid adott hatása nem csupán a bevitt mennyiségtől, hanem egyszersmind mindig a másik nukleozid aktuális szöveti szintjétől is függ.

A metabolikus koronária autoreguláció jelenleg legáltalánosabban elfogadott elmélete szerint a miokardiális adenozin szint az a legfontosabb szabályozó tényező, mely a szívizom O<sub>2</sub> szükségletének és vérellátásának összehangoltságát biztosítja (Belloni 1979, Berne 1980). Figyelembe véve a két nukleozid egymáshoz rendkívül közel álló kémiai szerkezetét, ez a körülmény különleges jelentőséget ad a koszorúereken megfigyelhető inozin és adenozin hatás azonos karakterének. Kimutatható, hogy a hatásmódbeli hasonlóság az effektusok farmakológiai blokkolhatóságának azonosságával párosul: a purinerg receptorokat — ezeken belül a Burnstock (1976, 1978) osztályozása szerinti p<sub>1</sub> receptorokat — kompetitíve bénító metilxantinok az intrakoronáriásan adott inozin és adenozin értágító hatását gyakorlatilag azonos mértékben gátolják (Juhász-Nagy és Papp 1982). Az összefüggést dokumentáló 2. táblázat adataiból leolvasható az is, hogy a két nukleozid koronária dilatátor effektusának maximuma azonos, és feltehetően „teljes” (azaz az adott feltételek mellett egyáltalán lehetséges) értágulatot jelent. Az utóbbi következtetést erősítik meg Jones és mtsai (1980) legújabb eredményei is.

Az inozin okozta koronáriatágulat komplex hemodinamikai keretek közötti elemzése *in situ* szíven természetesen nem adhat biztos támpontot a vaszkuláris simaizom-relaxáció celluláris mechanizmusának magyarázatára. Az értágulat mindenestre jórészt nem „metabolikusan-kapcsolt”, vagyis nem egy-

## 2. táblázat

Adenozin és inozin koronáriatágító hatásának blokádjá aminofillinnel kutyaszíven\*

	Adenozin i. c.		
	2,5 µg	5,0 µg	10,0 µg
<i>Kontroll</i>	+68±12%	+150±32%	+151±26%
<i>Aminofillin</i> (8 mg · kg <sup>-1</sup> i. v.)	+3±1% <sup>a</sup>	+21±3% <sup>a</sup>	+47±10% <sup>a</sup>

	Inozin i. c.		
	1,5 mg	3,0 mg	6,0 mg
<i>Kontroll</i>	+59±16%	+104±23%	+153±39%
<i>Aminofillin</i> (8 mg · kg <sup>-1</sup> i. v.)	+7±3% <sup>a</sup>	+16±3% <sup>a</sup>	+28±5% <sup>a</sup>

\* Érvezetőképesség (áramlás/nyomás) változása a nyugalmi érték százalékában.

Átlagértékek ± S. E., n = 4.

a szignifikáns változás (p &lt; 0,05) a kontrollhoz képest.

szerűen a pozitív inotropia szekunder következménye (Faucon és mtsai 1966, Arrouseau és mtsai 1975, Jones és mtsai 1980). Az érhatás támadáspontjául — a jobban, de korántsem kielégítően ismert adenozin receptorok analógiájaként (Olsson és mtsai 1976, Schrader és mtsai 1977) — a simaizomsejtek külső felszínén fellelhető membránstruktúrák tétélezhetők fel. Az ún. adenozin receptorokról kitűnt, hogy alapvetően az aktiváció/deaktiváció során módosuló membránpotenciál — függő Ca<sup>2+</sup> influx mértékét szabályozzák (Schrader és mtsai 1975, Harder és mtsai 1979a). Az inozin és az adenozin koronária hatás közötti hasonlóság további bizonyítéka, hogy a Ca-antagonista („lassúcsatorna” bénító) farmakonokkal szemben e két nukleozid teljesen azonos módon viselkedik: mindkét nukleozid effektusa dóziszfüggően, nem-kompetitív antagonizmusra utaló módon tompítódik (Juhász-Nagy és Nemes 1980, Papp és mtsai, előkészületben).

Ezzel szemben a szívglükózidok éppen ellentétes módon hatnak az érsimaizom sejthártyáján keresztül történő Ca<sup>2+</sup>-influxra: erőteljesen fokozzák a sejt calcium felvételét (Harder és mtsai 1979a, 1979b). Következésképpen a digitáloidok mind az izolált koronária ereken (Voegtlin és Macht 1914, Fleckenstein és mtsai 1975), mind az *in situ* koszorúérkeringésben (Vatner és mtsai 1971, Bloor és mtsai 1972) kontraktilis, ill. priméren érszűkítő hatást fejtenek ki, mely adenozinnal nem, de a nála nagyobb Ca-antagonista potenciájú verapamillal *in vitro* (Fleckenstein és mtsai 1975) vagy *in vivo* (Sótonyi és Juhász-Nagy 1982) felfüggeszthető.

Az inozin és az adenozin koszorúsér-relaxáns hatására visszatérve valószínű, hogy effektusuk erőssége nem azonos az érelágazódás teljes hossza mentén: proximálisan az inozin (Jones és mtsai 1981), disztálisabban az adenozin



hatása dominál (Schnaar és Sparks 1972, Harder és mtsai 1979a): az utóbbi kérdést nagy klinikai jelentősége miatt a későbbiekben részletesebben tárgyaljuk.

A kis koronária ágak rezisztencia érterületén (a fiziológias szabályozás tulajdonképpeni helyén) és két nukleozid interakciójára kétfajta lehetőség tételezhető fel:

a) Az inozin viszonylagos stabilitást biztosít a különben rendkívül rövid élettartamú adenzinnak az arteriolákat környező extracelluláris térben: gátolja annak vörösvértestek által történő felvételét (Kübler és Bretschneider 1964), vagy az endothel sejtekbe való bejutását (Dieterle és mtsai 1978) továbbá a miocita-membránon levő adenzin-karrier molekulához való kötődését (Olsson és mtsai 1973). Az inozin kimutathatóan potenciozza az adenzin koronária dilatátor hatását (Cobbin és mtsai 1974, Komarek és Parish 1975, Aviado és Juhász-Nagy 1977).

b) Másik lehetőség az az eredetileg Olsson által felvetett hipotézis (Olsson és mtsai 1973, 1979), mely szerint az inozin direkt módon hat az adenzin receptorokra. E feltevést nem erősíti, de közvetlenül semmiképp nem cáfolja az a tény, hogy a vaszkuláris szférán kívül a két nukleozid effektusai sok tekintetben ellentétesek, hiszen az egyes részhatásokért a kémiai struktúrának akár más és más szerkezeti elemei lehetnek felelősek. Úgy tűnik, a pozitív inotrop hatás a purin gyűrű 6-os szénatomjához kötött OH-csoportozhoz kapcsolódik (Buckley és mtsai 1961, Chiba és mtsai 1978) — ugyanezen helyen az adenzin  $\text{NH}_2$ -csoportot tartalmaz, míg a koronária tágító hatás feltételeit elsősorban a purinváz és a ribózygyűrű közötti torziós szög szabja meg (Olsson és mtsai 1973, 1979): a 6-os helyzetű aminocsoport e tekintetben csupán kvantitatív, de nem kvalitatív fontosságú.

További kérdés, mennyiben jogos a koronáriák szóban forgó purinerg receptorait specifikus „adenzin-receptoroknak” tekinteni. Az a korábbi konszenzus, hogy az inozin csak elhanyagolható mértékben vazóaktív Wolf és Berne (1956) megfigyeléseire alapozódott, akik  $0,1\text{--}0,3 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$  inozint infundálva a koszorúerekbe, nem észleltek számottevő értágulatot. A véráramlás szintjét is figyelembe véve, Wolf és Berne kísérleteiben az artériás inozin koncentráció  $1\text{--}10 \mu\text{M}$  körüli érték lehetett, tehát sokkal kisebb, mint a már effektívnek tekinthető inozin koncentráció (1. ábra). Ugyanakkor középestől-súlyosig terjedő miokardiális hipoxiában a szöveti inozin koncentráció nyugalmi értékéről ( $\sim 1 \text{ nmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) egészen  $700 \text{ nmol} \cdot \text{g}^{-1}$  értékre (Jones és mtsai 1976), sőt  $2000 \text{ nmol} \cdot \text{g}^{-1}$  értékre emelkedhet (Parker és mtsai 1976), ami — ha feltesszük, hogy a nukleozid a szívizom mintegy 80%-át kitevő víztérben egyenletesen oszlik el —  $800\text{--}2500 \mu\text{M}$  inozin koncentrációt eredményezhet a kis artériák körül. (Hasonló következtetések vonhatók le a sinus coronariuson át történő inozin-leadás adataiból is de (Jong és Goldstein 1974). Ez pedig a *maximális* inozin hatás — egyszersmind a *maximális* koronária-tágulat (l. 2.

táblázat adatait) — eléréséhez bőségesen elegendő nukleozid-szint. Hasonló mérvű adenzin akkumuláció az utóbbi ágens hallatlan bomlékonysága miatt nehezen képzelhető el. Ily módon tehát az adenzin az inozinnál sokkalta potensebb molekula ugyan, igazán hatékony koncentráció elérésére mégis emennek van nagyobb esélye a perivaszkuláris térben. Vagyis nem tudhatjuk, a *tényleges* koszorúér-regulációs szerepkört voltaképpen melyikük tölti be, s a koronáriák úgynevezett „adenzin” receptorait nem volna e ugyanilyen jogunk „inozin” receptoroknak nevezni. Véleményünk szerint a két nukleozidot leg-helyesebb egy egységes szabályozó rendszer szorosan kapcsolt elemeinek tekinteni: ebben a rendszerben az adenzin inkább a vaszkuláris válasz gyors provokálásának, az inozin pedig inkább a válasz fenntartásának feladatkörét látja el.

### 3. Artériás vérnyomás

Közepesnél kisebb dózisban ( $< 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) az inozin hatás-talan a vérnyomásra narkotizált kutyán (Aviado és Juhász-Nagy 1977, Jones és mtsai 1977). Ennél nagyobb adagban adva dózis-függő hipotenziót vált ki, melynek mértéke fokozódik a maximális inotrop és koronária tágító hatást kiváltó dózis fokozása után is ( $> 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), nyilvánvaló össze-függésben azzal a ténnyel, hogy a nukleozid vazodilatátor hatásába egyre több érterület vonódik be (Granger és mtsai 1978).

Patkányon (Trachtenberg és Sullivan 1974) vagy kutyán hirtelen nagy dózisban injiciálva átmeneti ( $< 30 \text{ sec}$ ), mérsékelt vérnyomásemelkedést is előidézhet, melyet valószínűleg a szív percürítésének gyorsan beálló fokozódása okoz (Aviado és Juhász-Nagy 1977): e hatást  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -adrenoceptor blokádnem védi ki (Trachtenberg és Sullivan 1974).

Spontán hipertenzív patkányokon inozin i. v. adására tartósabb hipoten-zív hatást észleltek (Stebbing és mtsai 1978). Ugyanilyen állatokon az inozin néhány cukor-észtere, vagy 2-klorinozin (inozin analóg) nemcsak i. v., hanem orális kezelés mellett is hatásosnak bizonyult: az utóbbi adagolási mód mellett a maximális vérnyomás-csökkenés mintegy 6 órával a kezelés után jelentkezett és 24 óra múlva is szignifikánsnak mutatkozott (Stebbing és mtsai 1978). Mindezen adatok az inozint a kardiológiai terápiában egyre nagyobb szerephez jutó ún. „vazodilatátor-kezelés”, sőt a hipertónia kezelés egyik lehetséges jelöltjévé teszik.

### 4. Szívfrekvencia

Az adenzin (valamint az ATP) közismert szívlassító effektusával ellen-tétben (Drury és Szent-Györgyi 1929) az inozin a szívfrekvenciára nagy adag-ban is gyakorlatilag hatástalan. Ha narkotizált állaton valamilyen ritmus-változás egyáltalán észlelhető, az igen mérsékelt fokú, a katecholaminok több-

ségének erőteljes tachikardizáló effektusához mérten jelentéktelen szívgyorsulás (Aviado és Juhász-Nagy 1977). Minden vizsgáló megegyezik abban, hogy ez a hatás sem farmakológiai, sem terápiás szempontból nem számottevő. Ellenében az adenzinnal (Solti és mtsai 1981), az inozin sohasem idézi elő a pitvarkamrai átvezetés megnyúlását és nem okoz A-V blokkot (Kipsidze és mtsai 1978). Infarktuszos vagy károsított szíven — ugyancsak ellentétben a katecholaminokkal vagy a szívglükozidokkal — ektópiás szívütések megjelenése vagy kamrai aritmia a nukleozid adását követően nem észlelhető (Aviado és Juhász-Nagy 1977, Papp és mtsai 1982).

### 5. A szív $O_2$ fogyasztása

Az inozin koronáriatágító hatását a sinus coronarius vérben mérhető oxigéntartalom következetes fokozódása kíséri (Faucon és mtsai 1966, Jones és mtsai 1980). A nukleozid által kiváltott kamrai inotropia fokozódás és az ehhez ténylegesen felhasznált  $O_2$  fogyasztás-többlet kvantitatív viszonyait egy újabb vizsgálat tisztázta (Papp és mtsai 1982). Összehasonlításként az inotrop hatás szempontjából ekvipotens izoproterenol adagra fellépő szívanyagcsere változást is tanulmányozták. A 3. táblázat adataiból, melyek az áttekinthetőség kedvéért

3. táblázat

*A szívtevékenység változása inotrop ágensekre narkotizált kutyán\**

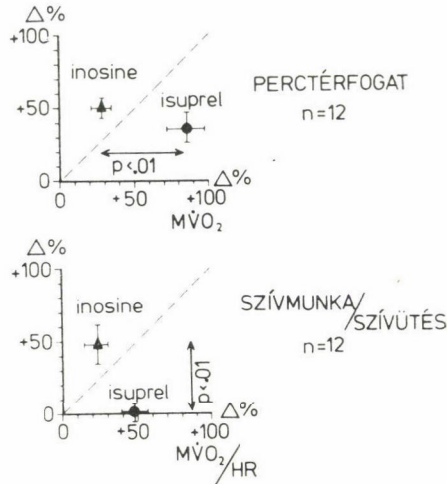
	A	B	$P_{A-B}$
	Inozin (5 mg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )	Izuprel (0,2 µg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )	
Kontrakciós erő (Δ%)	+55 ± 11 <sup>a</sup>	+47 ± 10 <sup>a</sup>	N. S. (> 0,6)
Koronáriák érvezetőképessége (Δ%)	+42 ± 8 <sup>a</sup>	+109 ± 17 <sup>a</sup>	< 0,01
Szívfrekvencia (Δ min <sup>-1</sup> )	+4 ± 2	+36 ± 5 <sup>a</sup>	< 0,001
Bal kamra $O_2$ -fogyasztása (Δ%)	+28 ± 7	+86 ± 13	< 0,001

\* Változások a kontrollértékhez képest.

Átlagértékek ± S. E., n = 12.

A Statisztikailag szignifikáns (p > 0,01) droghatás.

a komplex mérésorozatnak csupán legfontosabb elemeit foglalják magukban, kiténik, hogy a két szer szívstimuláló effektusa a megválasztott dózisban közel azonos, kardiotonikus hatásai ökonómiája azonban lényegesen különböző. Az izoproterenollal előidézett „szívtámogatás“ szignifikánsan nagyobb anyagcsereigényét a katecholamin tachikardizáló effektusa önmagában is magyarázhatja, de lehetséges, hogy a különbség hátterében ennél jóval összetettebb biokémiai mechanizmusok állnak.



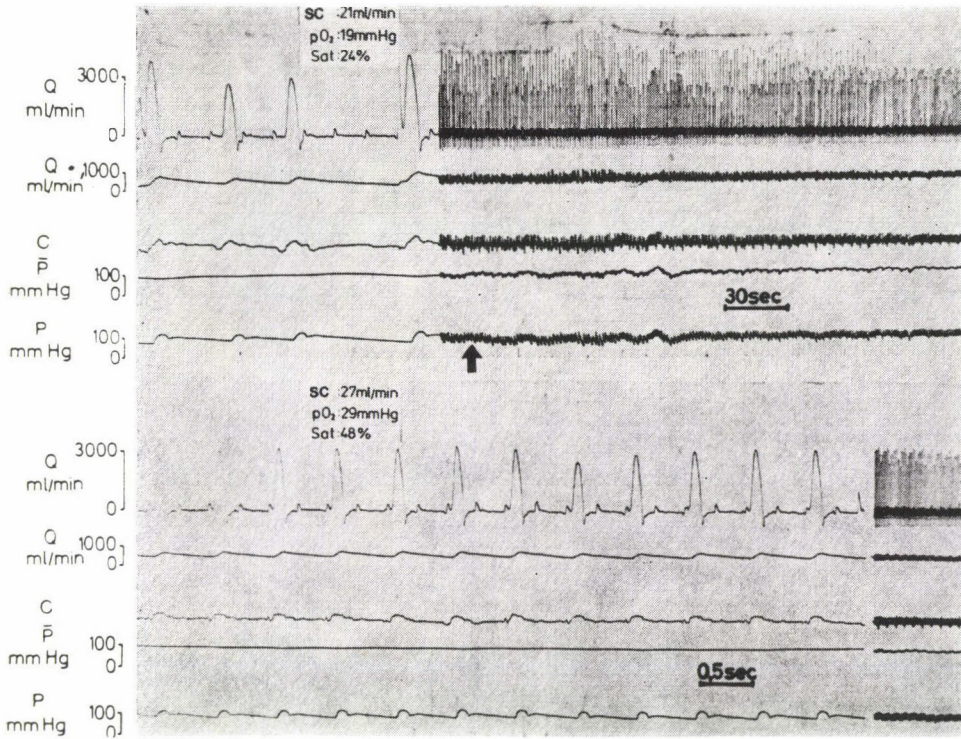
3. ábra. Inozin és izoproterenol szívmetabolizmusra gyakorolt hatásának összehasonlítása: a miokardialis  $O_2$  fogyasztás és a perctérfogat növekedés, valamint a szívütésenkénti  $O_2$  fogyasztás és a szívütésenkénti külső szív munka növekedése közötti viszony. Átlagértékek  $\pm$  S. E., 12 narkotizált kutyán végzett kísérletben. A szaggatott vonal az azonosság vonalának felel meg

Az inozin és az izoproterenol közötti különbség nem csupán a kamrai kontraktilitási válasz, hanem az ezt kísérő, hidrodinamikai értelemben vett szívteljesítményfokozódás (perctérfogat növekedés és kamrai mechanikai munka) vonatkozásában is kimutatható. A 3. ábra ezt a különbséget dokumentálja.

A vizsgálatok egyik további — terápiás szempontból perspektivikusnak tűnő — mellékletét tünteti fel a 4. ábra. Négy állaton, tartós izoproterenol infúzióval túlterhelt szíven pitvar-fibrillációs aritmia lépett fel: ezek közül háromnál inozin i. v. adására ismét ritmusossá vált a szív működés, s ezzel egy időben a koronáriás vérrellátás paraméterei is javultak.

### 6. Akut szívgyengesség

Moravcsik és mtsai (1982) megvizsgálták az inozin hatását kardioplégiás ( $K^+$  és  $Mg^{++}$  dús) oldattal megállított,  $28^\circ C$ -ra lehűtött, majd az aorta ascendens lezorításával 90 percnyi időtartamra vérrellátásától megfosztott kutyaszíven a keringés helyreállítása után. (A test vérrellátását a másfél órás ischemiás periódus alatt szív-tüdő készülék — egész test perfúzió — biztosította.) Közvetlenül a kísérletesen létrehozott terhelés után — mely egyébként a szívsebészetben alkalmazott protektív eljárások egyikének experimentális modellezését szolgálta — a szívizom működőképes, de teljesítőképességét tekintve erősen deprimált állapotban volt (4. táblázat). Inozin-infúzió hatására a kamra kontraktilis tevékenysége és a szív mechanikus teljesítőképessége (percütése) egyaránt javult, noha a károsíthatlan szív esetén észlelnél valamivel



4. ábra. Pítvarfibrillációs aritmia rendeződése narkotizált kutyán inozin ( $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , nyíltól folyamatosan) lassú, i. v. injekciója után). [A ritmuszavart izoproterenol ( $0.2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  15 percig) provokálta és megelőzően mintegy 45'-ig állt fenn.] Felülről lefelé: perctérfogat (aorta ascendens véráramlása, fázikus és integrált görbe), kontrakciós erő a bal kamrán (strain gauge), középvérnyomás és fázikus arteriás vérnyomás görbéje. A betéteken a sinus coronarius (SC) áramlása,  $\text{O}_2$  tenziója és  $\text{O}_2$  szaturációja van feltüntetve az aritmiás fázisban és annak megszűnte után

4. táblázat

Inozin hatása narkotizált kutyá keringésére 90 perces kardioplégias szívmegállítás után\*

	Kontroll	Inozin ( $5 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	P
Kamrai kontrakciós erő** (%)	$65,4 \pm 7,6$	$83,8 \pm 10,5$ (+29,4 $\pm$ 9,5%)	< 0,05
Perctérfogat ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	$48,0 \pm 6,6$	$59,3 \pm 6,5$ (+24,7 $\pm$ 7,6%)	< 0,05
Szívfrekvencia (szívütés $\cdot \text{min}^{-1}$ )	$109 \pm 14$	$111 \pm 14$ (+2 $\pm$ 2)	> 0,4
Artériás középvérnyomás (Hg mm)	$61,0 \pm 4,1$	$65,4 \pm 4,4$ (+7,7 $\pm$ 3,0%)	> 0,05

\* Szívotorról „leválasztott” keringés *in situ* hagyott v. cava és aorta kanülökkel n = 5.

\*\* A szívmegállítás előtti érték százalékában.

kisebb mértékben. A szívfrekvenciát az inozin a poszt-kardioplégiás állapotban sem fokozta.

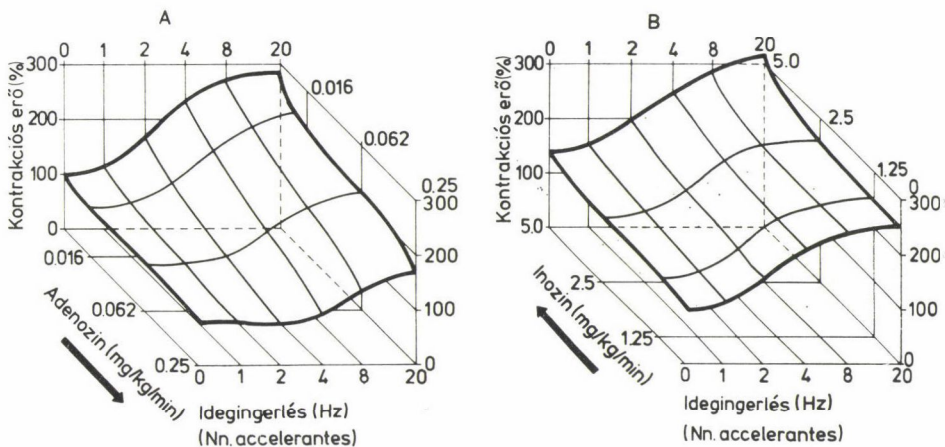
A kísérletes sebési modellen nyert adatokkal analógiába hozható eredmény, hogy az inozin restituálja azt a kardiodepressziót, mely metilénklorid belélegeztetésével (5% v/v) idézhető elő — egy olyan gáznemű teszt-ágenssel, mely aspecifikus és általános keringéstoxicitásánál fogva pontosan graduálható akut szívgyengeség experimentális kiváltására eredményesen használható (Aviado és Juhász-Nagy 1977).

## II. Az inozin és az adrenerg hatás kapcsolata

Az inozin és az adrenerg receptorok közötti kölcsönhatás kérdése igen korán, már a nukleozid szívserkentő hatásának megismerésekor felmerült. Ez már csak azért sem meglepő, mert az inozin effektusa — mint láttuk — több vonásában megegyezik a kardiális béta-adrenerg izgalom külső megjelenési formáival. Kezdetben a szer pozitív inotropizmusát katecholamin felszabadulással igyekeztek magyarázni (Buckley 1970, Buckley és mtsai 1971), bár erre csupán izolált szívpreparátumokon nyert közvetett bizonyítékok álltak rendelkezésre. E feltevés nem bizonyult helytállónak: a probléma tisztázásában döntő fordulatot jelentett, amikor 1977-ben egymástól függetlenül tevékenykedő két munkacsoportnak egyidejűleg sikerült kimutatni, hogy intakt keringésű állaton a béta-adrenoceptorok propranolollal előidézhető gátlása nem csökkenti, sőt a nyugalmi kontraktilitás béta-blokád okozta depressziója folytán arányaiban inkább növeli az inozin inotrop és koronária tágító hatását (Juhász-Nagy és Aviado 1977, Jones és mtsai 1977).

### 1. Normál adrenoceptorok

Ha intakt (nem blokkolt) adrenoceptorok mellett béta-adrenerg izgalom és nagyobb dózisú inozin egyidejűleg hat a szívre, a kontraktilis (vagy koronária) válaszok addicionálódnak, de számottevő potenciálódás, vagy hatástani értelemben vett átfedés (okklúzió) nem mutatható ki közöttük (5. ábra), ami arra vall, hogy a receptorok normál állapotában a katecholaminok és a nukleozid hatásmódja egymástól jelentős mértékben független. Az 5. ábrán demonstrált kísérletsorozatban (Papp és mtsai, nem közölt eredmények) a kardiális szimpatikus idegrostok izgatásával előidézhető inotrop effektusnak a folyamatos inozin infúzió általi modulációját tanulmányoztuk úgy, hogy ez a szupra-maximális (valamennyi rost ingerküszöbét elérő) ingersorozatok effektivitásának teljes fiziológiás tartományát (1—20 Hz) és az inozin válasz ugyancsak teljes tartományát (vö. 1. ábra) átfogja. Összehasonlításként az adenozin modulátor effektusát is vizsgáltuk. A hálózati pontokon felvett adatok alapján



5. ábra. A bal kamrai kontrakciós erő változása a szupramaximális szimpatikus ideg ingerlés-frekvenciájának (Hz) és az adenoszin (bal oldalt), ill. az inozin (jobb oldalt) infúziójának függvényében. Mindkét hatásfelület négy-négy kutyaszív válaszáinak átlagát reprezentálja. Magyarazatot l. a szövegben

szerkesztett „hatás-felület” palástjának megtekintése igazolja, hogy inozin adásakor a kardiális adrenerg válasz jellegében változatlan marad, a szívserkentő effektusok addicionálódnak. Ezzel szemben az adenoszin korábbi vizsgálatainkkal megegyezően (Juhász-Nagy 1981), az adrenerg effektus dózis-függő gátlását okozta, mégpedig saját, igen mérsékelt negatív intropizmusától függetlenül is, ami a hatás-felület palástjának „ellapulását” eredményezi az ideg ingerület alacsony frekvenciatartományában. Az ingerfrekvenciával fordítottan arányos mérvű blokádnak jellegzetes az adenoszin okozta preszinaptikus gátlásra (Szentmiklósi és mtsai 1981), és az idegvégződéseknél történő transzmitter-felszabadulás (noradrenalin kiáramlás) csökkentésére vezethető vissza (Lokhandwala 1979). Inozin esetén ilyen értelmű közvetlen hatásról aligha lehet szó, de ennek ellenkezőjéről: a noradrenalin felszabadulás fokozásáról sem.

Az inozin effektus fenti értelmezését megerősítette a bal kamrából történő noradrenalin kiürülés direkt mérése is önkontrollos kísérletekben (Kis és Juhász-Nagy, előkészületben). Inozin infúzió ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) alatt nem változik sem a nyugalmi noradrenalin leadás narkotizált kutyák sinus coronariusán keresztül (kontroll:  $10,1 \pm 1,8 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1}$ ; inozin:  $11,8 \pm 2,7 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p > 0,3$ ,  $n = 5$ ), sem a noradrenalin leadás szupramaximális szimpatikus stimulációval provokálható fokozódása (kontroll:  $86,9 \pm 20,6 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1}$ ; inozin:  $83,1 \pm 12,4 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p > 0,8$ ,  $n = 5$ ).

A fenti adatokkal egybevágó közlés, hogy szimpatéktómia nem oltja ki az inozin inotrop hatását kutyaszíven (Devous és mtsai 1977). Ellentétben a katecholaminokkal az inozin nem aktiválja a glikogénolízist a csontvázizomzatban (Kypson és Hait 1977), vagy a lipolízist a zsírszövetben (Kypson és Hait 1976), sőt az utóbbi szövetféleségben — valószínűleg az adenoszinnal szinergisz-

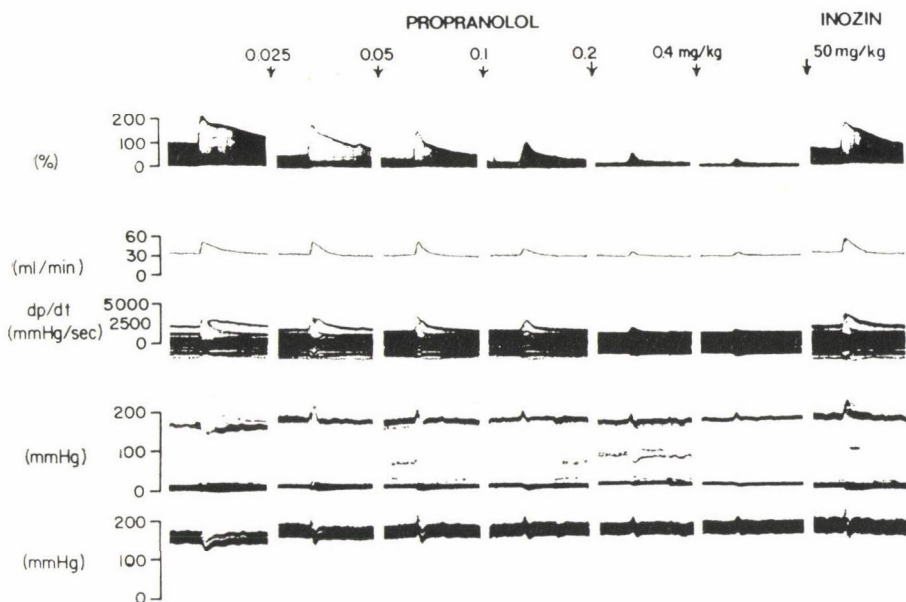
tikus akciója révén — egyenesen gátolja az adrenalinral aktivált zsírlé bomlást (Kypson és Hait 1976). A szimpatikus idegizgatással előidézhető béta-adrenerg koronária tágulat ép adrenoceptor működés esetén inozinra lényegesen nem fokozódik (Papp és mtsai 1981a). További adat az inozin és az adrenalin hatás egymástól *priméren* független voltára, hogy a szíven inozin *gátolja* az adrenalinral provokált laktát leadást (Hiramatsu és mtsai 1971): minthogy az utóbbi effektus az adrenalin által okozott ST-szegment depresszió normalizálódásával volt párhuzamos, lehetséges, hogy abban elsődlegesen az inozin kardioprotektív effektusa játszott szerepet (l. később).

## 2. Gátolt (inaktivált) adrenoceptorok

Noha az inozin *in vivo* kardinális hatásai — mint láttuk — priméren függetlenek az adrenoceptoroktól, tagadhatatlan, hogy bizonyos értelmű szekundér moduláció fennáll kettőjük között. Ennek legegyszerűbb példája, hogy az izolált szívkészítmények egy részén az adrenerg blokádi kiolthatja az inozin inotrop hatását (Buckley 1970) akár azért, mert az ilyen eleve afiziológiai körülmények között működő rendszerekben az intrinzikus adrenerg stimuláció mintegy „permisszív faktor”-ként funkcionál, akár azért, mert e preparátumokon a béta-adrenerg gátlók ismert aspecifikus membránstabilizáló hatása fokozottabban érvényesül. Izolált izomkészítmények belsejében — még az ellenállóbb ér simaizompreparátumokon is (Van Harn és mtsai 1977), a feltételezeten normoxiás viszonyok ellenére adenozin liberáló hipoxiás „mag” alakulhat ki: az utóbbi nukleozid *negatív* inotrop hatása és az adrenoceptorok izgalma között antagonizmus (Schrader és mtsai 1977, Dobson 1980, Szentmiklósi és mtsai 1981), míg az adenozin és az inozin egyébként ugyancsak ellentétes előjelű effektusai között sajátos szinergizmus (Pfleger és mtsai 1968) áll fenn: e bonyolult egyensúlyi állapot adrenerg blokkolókkal való felbillentését a regulációjával primitívebb formájú lehetőségeivel rendelkező izolált, *in vitro* rendszerek jóval nehezebben tűrik, mint az intakt szervezetben működő szív. Ez a körülmény önmagában is elegendő indoka lehet az inozin adrenerg blokkolókkal szembeni eltérő viselkedésének izolált kamradarabokon.

Az előbbi összefüggésnél sokkal jelentősebbnek tűnő, egyszersmind azonban jóval nehezebben magyarázható az a fordított előjelű kapcsolat, amely intakt keringésben működő szíven a parciálisan inaktivált adrenoceptorokat és az inozinhatást összeköti. A 6. ábrán látható kísérletben a béta-adrenerg blokkoló propranolol dózisének geometrikus arányban történő lépcsőzetes növelése az izoproterenol teszt-adagjaival kiváltott stimuláció fokozatos kioltódását eredményezte. Inozin standard dózisének ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) mindössze öt perces infúziója után a béta-adrenoceptor érzékenység csaknem kiindulási értékére reaktiválódott. A propranololhatás „visszafordulását” bőségesen dokumentálták (Juhász-Nagy és Aviado 1977), a kardiális béta-hatás vala-

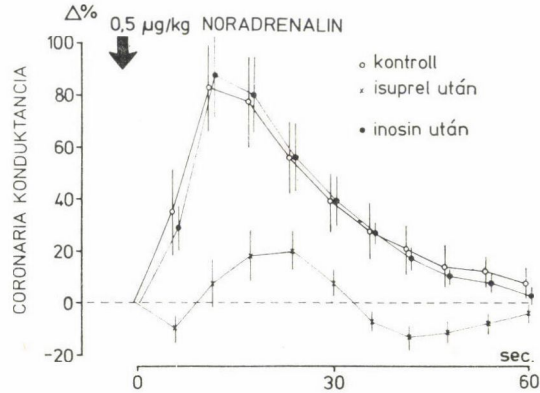




6. ábra. Béta-adrenerg blokáda „visszafordulása” inozin infúzió után ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  5 percig). Narkotizált kutya. A béta-adrenoceptor érzékenység tesztelése  $0.25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  izuprel bolus injekciójával történt. Felülről lefelé: propranolol és inozin dózisa (kumulatív dózisok), bal kamrai kontraktilitás (strain gauge), koronária áramlás (r. ant. desc., elektromagnetikus áramlásmérő), bal kamrai dp/dt, bal kamrai nyomás, artériás vérnyomás. Az egyes blokkok között 5–5 perc telt el

mennyi alapvető paraméterére vonatkoztatva (szívfrekvencia, kamrai kontrakciós erő,  $\text{dp/dt}_{\text{max}}$ , koronária vazodilatáció). Megállapították azt is, hogy  $\text{Ca}^{2+}$ -influx magyarázná (Juhász-Nagy és Aviado 1977).

Hasonló értelmű reaktiváció nemcsak béta-blokáddal, hanem tachifilaxisal inaktivált béta-adrenoceptorokon is kimutatható. Papp és mtsai (1981a, 1981b) úgy találták, hogy a szívben levő adrenoceptorok közül a koszorúerekben levők azok, amelyek béta-stimulánsokkal történő tartós izgatással legkorábban érzéketleníthetők, mégpedig anélkül, hogy a szisztémás keringés alapvető nyugalmi paraméterei vagy a béta-adrenerg stimulációra adott szisztémás válasz számottevően megváltozna. Ez a tény a koronáriás béta-receptorok különleges labilitására utal, s egyúttal azt is jelzi, hogy a tartósan vagy nagy adagban alkalmazott katecholaminok adására a miokardium különleges veszélyhelyzetbe kerülhet, hiszen az általános keringési stimulációt elégtelen mértékben, sőt egyáltalán nem követi a fokozott szív működéshez fiziológiásan



7. ábra. I. v. adott noradrenalin okozta koronária tágulat kontroll állapotban (O), a béta-adrenoceptorok izuprelrel való deszenzitiválása (X) és inozinnal történő reszenzitiválása (●) után. Átlag  $\pm$  S. E., n = 6. A véráramlás mérése narkotizált kutyák szívének elülső leszálló koronária ágán történt

elengedhetetlen vérellátásfokozódás. Hasonló következtetés vonható le Pogátsa (1981) kísérleteiből is, aki kimutatta, hogy az a femoralis érterületén a vaszkuláris béta-adrenoceptorok sokkalta ellenállóbbak tachifilaxissal szemben, mint a koszorúérkeringésben. A koronária béta-adrenoceptorok noradrenalinval szembeni tachifilaxiás érzéketlenségét inozinnal történő kezelés helyreállítja. A 7. ábra közepes hatáserősségű noradrenalinra adott koronária válasz alakulását szemlélteti; Papp és mtsai kimutatták az inozin restaurációs hatásának azonosságát a noradrenalin-válasz teljes fiziológiás hatásszélességében, valamint a nn. accelerantes ingerlésekre bekövetkező koszorúséreffektusban is (5. táblázat).

#### 5. táblázat

Szimpatikus ideg ingerléssel kiváltott koronária vazodilatátor válaszok\*

	Maximális dilatació	Egyensúlyi válasz
A Kontroll	$+68 \pm 9$	$+27 \pm 5$
B Izuprelrel deszenzitivált	$+25 \pm 11$	$+3 \pm 7$
C Inozinnal reszenzitivált	$+61 \pm 10$	$+33 \pm 8$

$\left. \begin{array}{l} p < 0,05 \\ p < 0,05 \end{array} \right\} p > 0,5$ 
 $\left. \begin{array}{l} p < 0,05 \\ p < 0,05 \end{array} \right\} p > 0,5$

\* Érzetőképesség (áramlás/nyomás) változása a nyugalmi kontrollérték százalékában. Átlagértékek  $\pm$  S. E., N = 6.

A fenti jelenségek hatásmechanizmusára kielégítő válasz egyelőre nem adható. A jövőbeli kutatás útját minden bizonnyal az utóbbi évek két, egymással szorosán összefüggő alapvető felismerése jelöli ki: ezek egyike az adrenoceptorok plaszticitására vonatkozik, a másik arra, hogy a receptorok plasztikus viselke-

désében a humorális miliőnek meghatározó szerepe van. Elsőként Kunos és Szentiványi igazolták, hogy az alfa- és béta-adrenoceptorok nem statikus elemei a sejtmembránnak (amit az Ahlquist-féle, egyébként sok gyakorlati haszonnal járó „két-receptor” hipotézis mereven hangsúlyozott), hanem sokkalta inkább egymásba átalakuló, dinamikusan szabályozott egységek (Kunos és Szentiványi 1968, Kunos 1978). A receptorok humorális determináltsága szintén Szentiványi és mtsai (1970) kísérleteivel kezdődően kapott újbóli hangsúlyt, noha ez a feltevés sokkal régebbre: Cannon és Rosenblueth (1933) sokáig méltatlanul mellőzött klasszikus teóriájára megy vissza. Könnyen elképzelhető, de még nem bizonyított, hogy az adrenoceptorok humorális modulálásában az inozinnak vagy az obligát módon inozinon keresztül történő adenin-nukleotid reszintézis (Maguire és mtsai 1972) valamely közti termékének számottevő szerepe van. Az inozin és hipoxantin celluláris inkorporációjával induló „mentőszintézis” (adenine-nucleotide salvage) egyik, adeniloszukcináthoz vezető kezdő lépése guanozintrifoszfát (GTP) bekapcsolásával történik (de Jong 1972, Kammermeier és mtsai 1972): az utóbbi nukleotidról kimutatták (Mukherjee és Lefkowitz 1976, Williams és Lefkowitz 1978), hogy *in vitro* rendszerekben reaktiválja a guanin-nukleotid reguláló protein elégtelen működése miatt az adenilátcikláztól „szétkapcsolt” adrenoceptorokat anélkül, hogy a nyugalmi állapotban levő (agonistával nem stimulált) receptorok működését módosítaná, azaz hatásának *in vitro* következményei nagymértékben emlékeztetnek az inozin *in vivo* hatásaira. Ezt a tényt Papp és mtsai (1981b) megkísérelték hipotétikusan kapcsolatba hozni az adrenoceptorok inozin-okozta restaurációjának jelenségével. E feltevés még bizonyításra vár.

Függetlenül azonban a jelenség biokémiai magyarázatának bizonytalan pontjaitól, az inozin adrenoceptor-reaktivációs hatása fenomenológiailag eléggé megalapozottnak tűnik ahhoz, hogy terápiásan kihasználható legyen minden olyan klinikai szituációban, amikor a béta-blokád gyors felfüggesztése, vagy a „kimerült” adrenerg érzékenység oly módon való visszaállítása válik szükségessé, hogy közben az adrenerg válasz fiziológiás karaktere ne változzék meg.

## II. Az inozin hatása szívizom ischémiában

### 1. Általános megfontolások

Az ischémiás katasztrófát elszenvedett szívizomsejtek végső sorsa nem azonnal, hanem a károsodást követő néhány óra alatt dől el, kivéve azokat a miocitákat, amelyeké — centrális elhelyezkedésüknél fogva — eleve reménytelen. A sejtek többsége azonban, túlélési esélyük és geometriai elhelyezkedésük szerint egyaránt, a határzónába sorolható — feltéve, hogy a miokardiális infarktus átlagos, vagy annál kisebb terjedelmű (Kloner és Braunwald 1980). Az infarktusus határzóna terminusának fenti, hallgatónlagosan kettős értelmű

használatát (tehát, hogy az bizonytalanul ugyan, de egyszerre definiál túlélési esélyt és anatómiai lokalizációt) lényegében egyetlen körülmény teszi jogosulttá: az infarktuszos zóna határterületeinek vérellátása a kollaterális keringésnek köszönhetően a centrum vérellátásánál lényegesen nagyobb, noha általában az érintetlen területek nyugalmi perfúziós szintjét nem éri el (Schaper 1971).

Könnyen belátható, hogy a kardioaktív ágensekkel történő gyógyszeres beavatkozások során e felismerések következményeivel számolni kell. Mégpedig legalább két szempontból:

a) A határzónába eső szívizomsejtek ischémiás károsodásának reverzibilis jellege lehetőséget kínál a regeneráció elősegítésére farmakológiai úton.

b) Valamennyi kardioaktív ágens, bármilyen célból és bármilyen szituációban alkalmazzák is, potenciálisan jótékony hatású, vagy potenciálisan károsító lehet, ha a miokardiumban ischémiásan veszélyeztetett területek vannak.

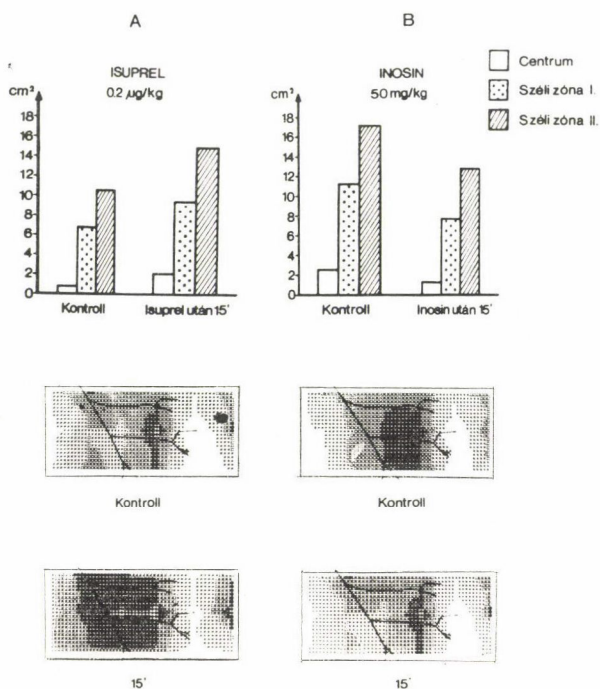
Különös elővigyázatot igényel a pozitív inotrop ágensek alkalmazása, mert ezek a határzóna regionális metabolizmusának amúgy sem kedvező irányba billent egyensúlyát az  $O_2$  igény fokozásával az ellátási deficit irányába tolják tovább, így az irreverzibilisen károsodott centrális régió szétterülését eredményezik. A határzóna labilis egyensúlyi állapotban levő sejteinek veszélyeztetettségét a katecholaminok erőteljesen fokozzák (Kloner és Braunwald 1980). Ugyanakkor más kardiotonikus ágensek adásának káros következményei korántsem ilyen egyértelműek. Ezt többnyire a hemodinamikai effektusok, valamint a lokális inotrop és vaszkuláris (koronária) effektusok mozaikjának komplex volta magyarázza. Így a referencia-anyagként már több ízben említett szívglikozidok inotrop és következményes  $O_2$  szükséglet fokozó hatásuknál fogva megnövelhetik az infarktus területét (Maroko és Braunwald 1973), de ezzel ellentétesen: kedvező irányban is hathatnak a cirkumferenciális kamrafeszülés és az ezzel egyenesen arányos  $O_2$  fogyasztás mérséklése révén (Watanabe és mtsai 1972). A koronária simaizomzat szívglikozidok kiváltotta tónusfokozódása (Fleckenstein és Fleckenstein-Grün 1977), valamint a glikozidok ezen effektushoz társuló antagonisztikus versengése a hipoxiás koronaria-keringés principális mediátorának: az adenzinnak értágító hatásával (Sótonyi és Juhász-Nagy 1982) egyaránt a véráramlás- és az oxigén ellátás rosszabbodásának irányába hat: másrészt ugyanez a koronária konstriktor potencia — adott esetben — javíthatja a kóros zónák vérellátását, ha revertált steal-fenomént idéz elő (Vatner és Baig 1978). A példaként idézett hatásmozaik mind-egyik eleme farmakodinámiásan megalapozott, mégsem lehet önmagában evidens, hogy adott helyzetben a komplex jelenség melyik eleme kerül előtérbe.

## 2. Az inozin „kardioprotektív” hatása

A farmakon-hatások ezen inherens ellentmondásosságából következik, hogy az egyes ágensek megítélésében a pragmatikus szempontokat kell előtérbe

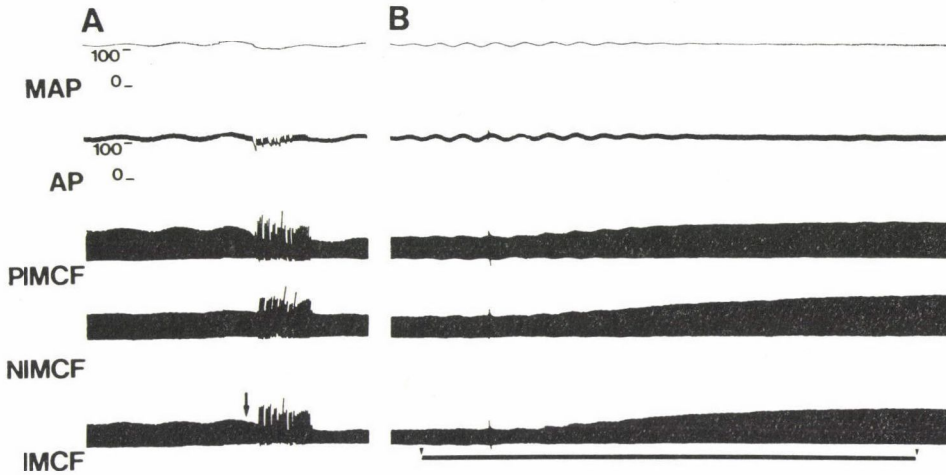
állítani, azaz a miokardialis ischémiára specifikus effektusok értékelését könnyen áttekinthető kísérleti modellen lehetőleg direkt módszerekkel nyert adatokra kell alapozni. Ilyen értelmű vizsgálatainkat kutyaszíven koronária lekötéssel létrehozott regionális ischémiában egy újonnan kidolgozott szemikvantitív módszer: infravörös thermográfia segítségével végeztük. A módszer lényege a következő: A regionális véráramlás képszerű ábrázolását lehetővé teszi, hogy a gyakorlatilag „fekete test”-nek tekinthető szív által kibocsátott infravörös sugárzás egyenesen arányos a szív adott részének felületi hőmérsékletével, ez pedig szintén egyenesen (de nem lineárisan!) arányos a véráramlással. A feltárt szív regionális, szubepikardiális véráramlásának elemzése AGA 750 típusú termovíziós kamerával készített sorozatfelvételek alapján történt. Korábban már igazoltuk (Papp és mtsai 1982), hogy a termográfiás technika tér- és időbeli felbontóképessége tekintetében felülmúl bármely jelenleg használt regionális áramlásmérési módszert. Az inozin-hatás elemzését célzó vizsgálatokban (Mezei és mtsai: előkészületben) korábbi kísérleteinkhez (Papp és mtsai 1979, 1982) hasonlóan inotrop szempontból ekvipotens inozin ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) és izuprel ( $0,2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) effektusát hasonlítottuk össze. A termográfiával párhuzamosan (Mezei és mtsai 1981) újonnan kidolgozott komputerezált kiértékelésű kamrafelszíni EKG-mapping módszerét alkalmaztuk. A szóban forgó komplex elemzés egyértelműen igazolta, hogy izuprel adása jelentős mértékben kiterjeszti a károsodást: ennek gyakorlatilag azonnal kialakuló és tartósan fennmaradó EKG-jegyeit a vérellátás ugyancsak tartós romlása rövid latencia-idő után követi. A drog beadása után 10–15 perccel az ischémiás zóna terjedelme és súlyossága számottevően fokozódott (8. ábra/A). Inozin adása után nem észlelhető hasonló értelmű kedvezőtlen effektus: az EKG-mapping és a termográfiás kép egybevágó tanúsága szerint az ischémiás régió kiterjedése közvetlenül a szer beadására lényegesen nem változik vagy csökken, a későbbi fázisban pedig az esetek többségében jelentős javulás mutatkozik (8. ábra/B).

Eredményeinkhez rendkívül közelálló következtetésre jutott Czarnecki és Herbaczynska-Cedro (1980), akik koronária lekötéssel létrehozott infarktusból malacokon tanulmányozták az inozin hatást. A nukleozid infúziója ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , i. v.) az epikardialis EKG-mapping adatai szerint csökkentette az infarktus kiterjedését. Eközben a szívizom szénhidrát és szabadzsírsav extrakciója nem változott, a miokardialis anyagcsere károsodása nem következett be. Devous és Jones (1979) jelzett mikroszférákkal ellenőrizte a szívizom vérellátását inozin infúziót ( $\sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) követően experimentális szívinfarktusból kutyákon: a határzóna, sőt az ischémiás centrum vérellátása növekedett, a károsodott terület kiterjedése mintegy 25%-kal csökkent. Kérdéses, hogy mindezen, az ischémiás zóna szempontjából kedvezőnek tűnő hatásokhoz milyen inotrop válasz társul? A globális kamrakontraktilitást ( $dp/dt_{\text{max}}$ ) az inozin növeli kamrainfarktust elszenvedett *in situ* kutyaszíven is



8. ábra. (A) Izuprel és Inozin (B) hatása a r. ant. desc. lekötésével létrehozott akut kamrai ischémiában narkotizált kutyán. Felül: a thermográfiás feltérképezéssel meghatározott kamrai zónák planimetrált kiterjedése cm<sup>2</sup>-ben. Alul: Az EKG—mapping alapján komputerrel szerkesztett térkép Mezei és mtsai (1981) eljárása szerint. A térképet szerkesztő program a betáplált adatokból maximumot és minimumot jelöl ki: az ST elevációs értékeket e szerint hét szintre osztja és a következő szimbólumokat használva rajzolja ki: >1/7 ●; >2/7 ×; >3/7 □; >4/7 ⊕; >5/7 \*; >6/7 ■. A negatív értékeket a nulla között két szintre osztja és az alábbi szimbólumokkal jelzi: = és -. Inozin után csökken, Izuprel után nő az infarktus kiterjedése

(Kipsidze és mtsai 1978). Az ischémiás szív egészére vonatkozott kimutatott szívserkentő hatás tényéből azonban nem feltétlenül következik, hogy az ischémia által közvetlenül érintett kamrarégiók hozzájárulnak kontraktilitás javulásához. Az utóbbi kérdést Thomas és Jones (1979) rendszeres vizsgálatai döntötték el; ők a kontraktilis választ a normál, a periischémiás és az ischémiás régióban párhuzamosan mérték. Mint a közleményükből átvett regisztrátum (9. ábra) igazolja, inozin hatására a kamrai izomerő mindhárom régióban csaknem egyenlő mértékben nő. Ugyanakkor méréseik szerint az inotrop hatás ellenére sem csökkent az ischémiás szívizom ATP és CP tartalma a kontrollhoz képest. Mindezen adatok az inozinnak olyan, meglehetősen egyedülállóan tekinthető hatásmódját valószínűsítik, melynek során az ischémiás régióra is kiterjedő pozitív inotrop válasz anyagcserekárosodás nélkül jön létre. E szokatlan módon proporcionált hatásmintázat magyarázata egyelőre ismeretlen. Hipotétikusan legalább három, egymástól részben független mechanizmussal



9. ábra. Thomas és Jones kísérlete (1979). Inozin infúzió (vastag alapvonal,  $0,05 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1}$ ) hatására növekszik a kontrakciós erő (strain gauge) az akután ischémiássá tett szív minden régiójában. Narkotizált kutya. Felülről lefelé: artériás középvérnyomás (MAP), artériás vérnyomás (AP), periischémiás (PIMCF), nem-ischémiás (NIMCF) és ischémiás (IMCF) kontraktilitás. A: r. ant. desc. lekötése ( $\downarrow$ ). B: a keringés stabilizálódása után adott inozin-infúzió. (Dr. J. X. Thomas és a Society for Experimental Biology and Medicine szíveségéből.)

számolhatunk, amelyeket leegyszerűsítve az adenin-nukleotid anyagcserére kifejtett direkt metabolikus hatásként (a), a konduktív koronária szakaszokra kifejtett sajátos vazodilatátor hatásként (b), és csak egészen általánosan körvonalazható aspecifikus védőhatásként (c) jelölhetünk.

a) *Adenin-nukleotid anyagcsere.* Koronária okkluziót vagy anoxiát követően a szívizom ATP tartalma gyorsan csökken, miközben vénás koronária vér útján ugyanilyen gyorsasággal ürülnek ki a szívből az adenin-nukleotid metabolizmusnak a sejtmembránon átdiffundálni képes végtermékei (adenozin, inozin és hipoxantin). A miocardiális ATP-depléción a szívizom károsodás irreverzibilissé válásának feltehetően döntő tényezője (Jennings és mtsai 1978). Az is valószínű, hogy az ATP reszintézisében prekürzornak tekinthető nukleozidok (elsősorban az inozin) kimosódása a vénás koronária vérrrel hozzájárul az ATP raktárak kiürüléséhez (Wiedermeyer és mtsai 1972, Jones és mtsai 1976, 1977). Anoxiával terhelt embrionális egérszíven vagy perfundált izolált patkányszíven inozin hozzáadása a médiumhoz parciálisan ismét feltölti az ATP raktárt (Fossil és mtsai 1977, Ingwall és mtsai 1978). In situ kutyaszív ischémiás zónájában az inozinnak nincs ilyen értelmű hatása (Thomas és Jones 1979): az a tény viszont, hogy e preparátumon inozin adása után a pozitív inotrop hatás ellenére sem csökken a nagy energiájú foszfát-tartalom, arra vall, hogy az ATP regeneráló hatás pontosan a fokozott kontraktilitáshoz szükséges energiaigény arányában jelentkezik, talán úgy, hogy a nukleozid ribóz komponense részben közvetlenül szubsztrátként hasznosítható. Inozin adása után

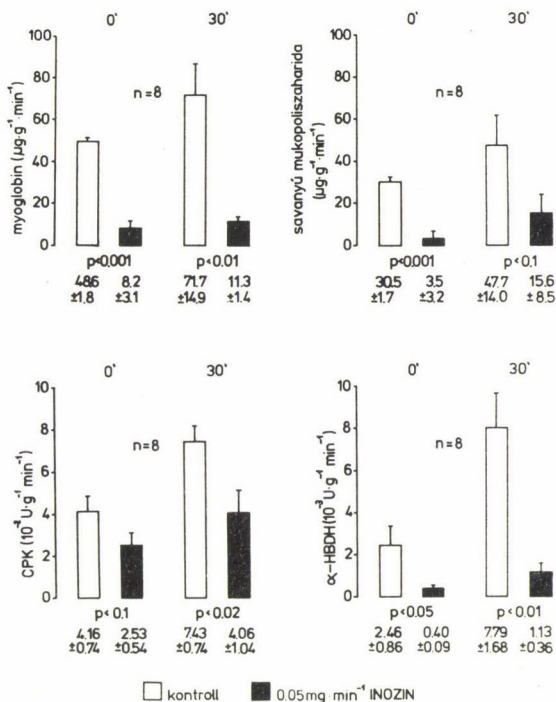
kutyaszíven a kontraktilitásukat veszített izomrostok jelentékeny hányada ismét működni kezd (Kingaby 1977).

b) *Kollaterális keringés.* Mint megállapítottuk, az ischémiás régió kollaterális ágak útján történő vérellátását az inozin kétséget kizárólag növeli (Devous és Jones 1979, Mezei és mtsai: előkészületben, Papp és mtsai 1981). Ha figyelembe vesszük, hogy az ischémiás terület arterioláit környező extracelluláris térben az áramlás autoregulatorikus feed back szabályozásáért felelős metabolitok már szupramaximális koncentrációkban vannak jelen, azaz a lokális mikrovaszkulátúra tágulata már elérte a lehetséges felső szintet, nehéz elképzelnünk, hogyan fokozódhat tovább a helyi véráramlás az inozin akár farmakológiai adagjának alkalmazásakor, ha csak fel nem tesszük, hogy a kívülről bejuttatott nukleozid az intrinzikus metabolitoknak közvetlenül nem exponált nagyobb ( $\geq 0,5$  mm) artériás szegmentekre is hat. Jones és mtsai (1981) legújabb vizsgálatai szerint pontosan ez a helyzet. E szerzők metilxantinokkal (a purinerg  $p_1$  receptorok kompetitív antagonistáival) szemben rezisztens inozin receptorokat mutattak ki nagyobb (1—2 mm átmérőjű) konduktív koronária ágak falában, vagyis olyan szegmentumokban, ahol az autoreguláció adenosin receptorai nem (Schnaar és Sparks 1972, Harder és mtsai 1979a) vagy alig (Jones és mtsai 1981) lelhetők fel. Nem valószínű, hogy ezeknek az újonnan felfedezett receptoroknak ép koronária keringésben számottevő szerep jutna az inozin okozta hatalmas vazodilatációs hatásban, hiszen ezt aminofillin éppúgy gátolja, mint az adenosin hatást (2. táblázat). Mindez azonban csupán azt jelenti, hogy ép keringés esetén a fiziológiásan szabályozott rezisztencia szakasz ellenállásváltozása olyan széles sávot fog át, hogy mellette a konduktív érszegmentum által képviselt ellenállásváltozás konvencionális áramlásmérési metódusokkal nem mutatható ki. Maximálisan tágult rezisztencia-érterület (ischémia) esetén viszont az áramlási reakciók éppen a konduktív artériás elemek állapotától válnak dependenssé, ahol az inozin — nyilvánvaló ellentétben az adenosinnal (Gorman és Sparks 1980), a béta-adrenerg ágensekkel (Juhász-Nagy és mtsai 1974), vagy a farmakológiai koronária dilatátorok többségével (Flameng és mtsai 1974, Guyton és Daggett 1976) — specifikus értágító hatást képes kifejteni. Könnyen belátható, hogy éppen az inozin-típusú értágító potenciával *nem* rendelkező dilatátor agensek adása vezethet az intrakoronáriális nyomáslejtő meredekebbé válása révén a miokardiumon belüli áramlási redistribúció („koronaria-steal”) kialakulásához, ellentétben a konduktív érszakaszt is ellazító ágensekkel. Az utóbbiak prototípusának az anginás rohamot mérséklő nitroglicerint tekintik (Fam és McGregor 1968, Winbury és mtsai 1968, Winbury 1971, Schnaar és Sparks 1972).

c) *Aspecifikus védőhatás.* Intézetünk kardiológiai kutató csoportjának újabb eredményei szerint inozin infúzióval tartósan (30'-ig) kezelt izolált tengerimalac szív súlyos, egy órás időtartamú teljes ischémia (perfúziós szünet) után jóval kisebb mértékben veszíti el intracelluláris komponenseit, mint a



60'-es ANOXIA UTÁNI VÁLTOZÁSOK  
IZOLÁLT TENGHERIMALAC SZÍVEN



10. ábra. Celluláris konstituensek kiürülése a szívből az 1 órás teljes perfúziós szünet (anoxia) utáni 0. és 30. percben Krebs oldattal perfundált Langendorff-szíven. Inozin előkezelés szignifikáns védőhatást fejt ki

kezeletlen ischémiás kontroll-szív. Az adatokat a 10. ábra szemlélteti. Ez a típusú protektív hatás — az effektus időbeliségét és a teljes áramlásmegszakítás tényét figyelembe véve — aligha magyarázható vazodilatátor hatással vagy az anyagszere szubsztrátok hozzáférhetőségnek megjavításával. Legkézenfekvőbb az ágens adásának — közvetlen vagy közvetett — membránstabilizációs következményeivel számolni. Már korábban kimutatták, hogy az inozin növeli az ischémiás, *in situ* hagyott (Fernando és mtsai 1976) vagy a szervezetből eltávolított vese „életképességét” (Lai és mtsai 1979) és fokozza a transzplantációra előkészített szerv működőképessé válásának esélyeit, holott a vesekeringésben direkt áramlásfokozódást nem idéz elő, sőt intraartériásan vagy i. v. adva a renális ereket egyértelműen szűkíti (Papp és mtsai: nem közölt eredmények). Mindenképpen számolni kell tehát a nukleozid egyelőre pontosan nem definiálható módon fellépő általános protektív hatásával is. Hasonló jellegű védőhatást az inozin nem csupán a szívizomban és a veseparenchimán, hanem más sejtfelésegeken is kifejti: az ágens felhasználható a vér alakos elemei élet-

képességének fenntartására (Gabrio és mtsai 1956, Lai és mtsai 1979). A jótékony hatás létrejöttében feltehetően az ATP-szintézis fokozódása játszik szerepet (Nakao és mtsai 1961). A dinitrofenollal mérgezett izolált artériák reakcióképességét inozin-kezelés helyreállítja (Bloom és mtsai 1977). Lehetséges továbbá, hogy az inozin mint „energiaforrás” a szervezeten belül élettani szerepkörrel is rendelkezik (Watts és mtsai 1979).

### 3. *Terápiás következtetések*

A fenti eredmények alapján az ischémiás miokardiumon megvalósuló inozin hatás egyedülálló újszerűsége aligha vonható kétségbe. Ugyanakkor a legnagyobb mérséklet indokolt e hatások terápiás hasznosíthatóságára vonatkozó következtetések levonásában. Az áttekintett hatásmintázat — komponensekre lebontva is — megfelelően megalapozott experimentális tényeken alapszik, azonban annak valós értékét csupán az emberre specifikus kórképekkel (pl. a „koronaria-betegséggel”) való empirikus szembesítés után tekinthetjük igazoltnak. Ilyen irányú elemzés viszont eddig csak igen csekély számban történt. A humán ischémiás szívbetegség terápiájának régebbi és közelmúltbeli története túlságosan is sok elszórt entuziazmussal terhelt, s könnyen megtörténhet, hogy az inozinnal kapcsolatos experimentális eredmények terápiásan kiaknázhatatlannak bizonyulnak, pl. az emberi koronaria-betegség és az experimentális modell között fennálló jelentős különbségek miatt. Másrészt az anoxiával provokált enzimvesztés inozin okozta gátlása (10. ábra) önmagában korántsem jelent feltétlen biztosítékot a sejtpusztulás megelőzésére (Kloner és Braunwald 1980). Példaként erre a számtalan kutatócsoport által vizsgált glukokortikoidok esete szolgálhat. Ezek az ágensek nagy dózisban adva stabilizálják a lizoszomális és egyéb sejtmembránokat, így ischémiában gátolják az enzimleadást és sejtszétesést, nem akadályozzák meg viszont a sejtpusztulást: a kezelés hatására az infarktusos régióban többnyire architektúrájukat megőrzött, de nekrotikus sejtek tömege alakul ki, amelyekre találónan alkalmazható a „mumifikálódás” terminusa (Kloner és mtsai 1978). A glukokortikoid kezelés emellett elnyújtott és tökéletlen hegképződéssel jár, ezáltal kamraaneurizma kialakulásához vezethet (Bulkley és Roberts 1974). Az eredmények kellő ellenőrzését lehetővé tevő (önkontrollos) kísérletekben a szer az infarktus kiterjedését nem csökkenti (Opdyke és mtsai 1953, Smith és mtsai 1980). Mindezzel kapcsolatban érdemes megjegyezni, hogy ellentétben a kortikoszteroidok jórészt „virtuális” védőhatásával, az inozin szívinfarktusban kifejtett tényleges protektív effektusa a sejtproliferáció és a fokozott kötőszövetképződés jeleivel párosul krónikus kísérleti feltételek között (Nikolaeva és mtsai 1974).

Csalódást okoztak egy új pozitív inotrop hatású szintetikus bipiridin származékkal; az amrinonnal végzett kísérletek szívinfarktusban (Rude és

mtsai 1980). Tekintve, hogy ez a farmakon nem gátolja a (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATP-áz, nem adrenerg receptor izgatás révén hat és nem módosítja a szív cAMP tartalmát (Alousi és mtsai 1979), megvolt a remény, hogy a katecholaminokkal ellentétben nem fokozza az ischémiás károsodást sem. Az amrinon azonban legalább annyira súlyosbítja az ischémiás góc állapotát, mint az izoproterenol (Rude és mtsai 1980), s az előzetes közlésekkel ellentétben még tachikardizáló hatása sem kisebb amazénál. Úgy tűnik, a szívizomischémiára kifejtett farmakon-hatás vizsgálata egyike a keringéskutatás legellentmondásosabb problémáinak, ahol letisztult eredmények elérése csak hosszú és kanyargós úton lehetséges. Az inozin esetében az experimentális eredmények még nem kapták meg a kellő klinikai perspektívát, nem utolsó sorban azért, mert az ágens kémiailag egyszerű szerkezete és ubikviter jellege folytán mint farmakon pátensekkel nem, vagy alig védhető, így sem a gyógyszeriparnak, sem az azt kiszolgáló kutatásnak nem fűződött kellő érdeke az eredmények kiterjesztéséhez.

IV. Végkövetkeztetések

Az ismertetett kísérleti anyag alapján megkísérelhető az inozin hatás karakterizálása néhány más, ismertebb kardioaktív ágenssel történő összehasonlításban. Ezt jelzi sémásan a 11. ábra. A táblázat jellegű összefoglalás —

KARDIOAKTÍV DROGOK	Keringésdinamika						Hatásmód		Kórtani hatások			
	Kamrai kontraktilitás	Szív frekvencia	Art. vérnyomás	Perc térfogat	Perif. érellenállás	Koszorúér-tónus	Kumulálódás	Deszenzitizálódás	Kamrai infarktus	Arritmia	Akut kamraelégtelenség	Kard. dekompenzáció
INOZIN	↑	∅	∅↓	↑	↓	↓	-	-	○	○	?	○
ADENOZIN	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	?	●	?	●
NORADRENALIN	↑	↑	↑	↑↓	↑	↑↓	-	+	●	●	●	●
IZOPROTERENOL	↑	↑	↓	↑	↓	↓	-	+	●	●	●	○
SZÍVGLIKOZIDOK	↑	↓	↑∅	↓↑	↑	↑	+	-	●	●	○	○

JELEK	↑ fokozódik	+ van	○ kedvező hatás
	↓ csökken	- nincs	● kedvezőtlen hatás
	∅ változatlan		? ismeretlen vagy jellegtelen hatás

11. ábra. Kardioaktív drogok hatás-mozaikjának összehasonlító diagramja

magától értetődően — a legvégső egyszerűsítés szintjére redukálva, kvalitatív módon jellemez egy-egy szert: az árnyaltabb vagy kvantitatív természetű megkülönböztetések csupán az áttekinthetőség feláldozásának árán lennének feltüntethetők. A kellő perspektívájú következtetések megtételében azonban természetesen az utóbbi szempontok is nagyon jelentősek. Így semmiképpen sem elhanyagolható tény, hogy pl. a katecholaminok pozitív inotropizmusa potenciálisan a kontraktilitási mutatók megtöbbszöröződését jelzi: ezek az effektusok tehát „erős” hatások, míg az inozinnak a kamrai kontraktilis erőre kifejtett effektusa jellegzetesen „gyenge” hatás, amelynek maximuma a kiindulási érték másfélszerese körül van (l. l. ábra). (Pusztán az inotropia-növekedés számszerűségét nézve viszont a digitális hatásának mértéke sem nagyobb, mint az inoziné.) Nem sugallhat továbbá a séma valamiféle terápiás értékrendbeli rangsort, hiszen ez a vizsgálódás két különböző síkjának, a kvalitatív farmakológiai hatásmintázat elemzésének és a pathomechanizmus szerint specifikus, sőt egyedi deviációs forma (a „betegség”) elemzésének hamis átfedésbe kényszerítését jelentené, s ezáltal torz értékítélet forrásává válna. Így pl. a szívglikozidok kellően túl nem becsülhető terápiás „hasznossága” nyilvánvalóan nem tükröződik a séma kvalitatív jelzéseiből kialakuló mozaikképben, mely néhány egyértelműen kedvezőnek címkézhető részeffektus mellett a kedvezőtlennek minősíthető farmakológiai, sőt toxikológiai hatások egész sorát tartalmazza. Mindazonáltal éppen az utóbbi jelzések figyelmeztethetnek arra, hogy a szívglikozid-hatás igen karakterisztikus vazokonstriktor komponense milyen potenciális veszély hordozója lehet eleve csökkent kompenzációs készségű koszorúeres vérellátás vagy a zsigeri szervek atheroszklerotikus károsodása esetén, nem is beszélve az ezeknél sokkal közismertebb ritmusképzési zavarokról. Az utóbbi tulajdonság tekintetében a digitális típusú szerek és a kardiotonikumok másik nagy csoportja: a katecholaminok között gyakorlati szempontból nézve sok közös vonás van, bár aritmogén effektusuk mechanizmusa különbözik. Ugyanakkor a katecholaminok legkedvezőtlenebb vonásának a szívanyagsere „túlhajtását” tekinthetjük, mely ezeket a látványos hatású ágenseket nagyon is kétélű terápiás eszközökké teszi (Papp és mtsai 1982).

Az inozin effektusának első megközelítésben legszembeütőbb karakterisztikuma a „toxikus” természetű farmakológiai hatáskomponens teljes hiánya. Ez két vonatkozásban is érvényes: (1) a beadható adag gyakorlatilag korlátlan növelhetőségét tekintve: (2) abban a leszűkített értelemben, hogy a részeffektusok között egyetlen olyan komponens sincs, amely a veszélyeztetett keringés számára — akár potenciálódva is — kockázatot jelentene. Az utóbbi összefüggések némiképp érthetőbbekké válnak, ha figyelembe vesszük, hogy az inozin a szervezet valamennyi szervéből kivonható anyag és (feltehetően) fontos sejtfunkciók *látens* szabályozója egyszerre — vagyis (ugyanesak feltehetően) nem a szokványos értelemben vett szöveti hormon vagy autakoid, hanem más, direktebb hatású ágensek fiziológiás modulátora. Aligha tévedünk,

ha feltesszük, hogy lényegében ebben áll az inozinnak mint „farmakonnak” ereje és gyengéje is. Úgy tűnik, ez a farmakológiai hatás főként két szempontból problematikus: (1) Az eddigi vizsgálatokból nem eléggé világos, hol van a szív működés akut elégtelenné válásának az az alsó határa, ahol az inozin kardiotonikus effektusa még érvényesül. Bár az ágensre — keringésfarmakológiai szempontból — elsőnek éppen mint az akutan meggyengült pumpafunkció helyreállítójára figyeltek fel (Buckley és mtsai 1959), s nem egy vizsgálat (így saját munkacsoportunk elemzése is — l. 4. táblázat) hasonló eredményekhez vezetett, a farmakológiai tesztelés hágyományos preparátumainak egy részén — s ezek eleve a kontraktilitási elégtelenség modelljei — az inozin hatás bizonytalan, tehát kellően még nem ismert *ad hoc* feltételektől függ. Erre tanulmányunkban részletesen kitértünk. A további vizsgálatoknak jelentős részben a szóban forgó ismeretlen tényezők tisztázására kell törekednie. (2) Másik kedvezőtlen vonás a hatás korlátozott időtartama és (esetenként) a kívánatosnál korlátozottabb mértéke. Feltehetően a jövő kutatásainak útja — részben — a kémiai szerkezet módosítása lesz. Az inozinnál sokkalta rövidebb távú hatással rendelkező adenozinak — egyelőre tisztán kutatási célból — már sikerült olyan kémiai analógjait előállítani, amelyek effektusa, a koronária dilatátor jelleg megváltozása nélkül, megsokszorozódik. Így az adozin-5'-karboxamin dilatátor potenciája mintegy 20 000-szerese az eredeti anyavegyületnek és értágító hatása órákig fennáll (Raberger 1979). Nincs semmi ok feltételezni, hogy hasonló eredményű manipuláció az inozinnal ne lenne elvégezhető, szerencsés esetben anélkül, hogy az ágens kedvező karakterű kardiotonikus tulajdonságait elvesztené.

### Összefoglalás

Az inozin, a szívizom-rostokban és a kis koronária-ágakat környező extracelluláris térben állandóan keletkező adenin nukleozidok egyike, farmakológiai adagban a szisztémás keringésbe juttatva pozitív inotrop, koronária tágító és mérsékelt hipotenzív hatást fejt ki. Az inozin effektushoz — a katecholaminok többségének hatásával ellentétben — nem társul tachikardia vagy fokozott aritmiás hajlam: az inozin kardiotonikus hatásának ökonómiája, ahogyan ez a szív oxidatív anyagcseréjén lemérhető, jóval kedvezőbb mint a beta-adrenerg stimuláción alapuló szív működés fokozódásé. Ugyanakkor a nukleozid egy eddig ismeretlen mechanizmus útján modulálja a kardiális béta-adrenoceptorokat. Az inozinnak toxicitása gyakorlatilag nincs, sőt a nukleozid a szívizom oxigén-hiányos állapotában sajátos kardioprotektív hatással bír.

A tanulmány a szerzők több éves experimentális vizsgálatait köré csoportosítva áttekinti az inozin keringési effektusára vonatkozó ismereteink jelenlegi állását.

## IRODALOM

- Alousi, A. A., Farah, A. E., Leshner, G. Y. és Opalka, C. J. Jr.*: *Circ. Res.* **45**, 666 (1979).  
*Angelakos, E. T. és Glassman, P. M.*: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **106**, 762 (1961).  
*Aviado, D. M. és Juhász-Nagy, A.*: *Rev. Médecine*, **28**, 209 (1977).  
*Aurousseau, M., Rouge, M., Huet, Y. és Alberti, O.*: *Ann. Pharm. Fr.* **33**, 99 (1975).  
*Belenkii, E. E., Sokolov, I. K., Kleimenova, N. N., Suzdalnitskii, R. S. és Tunitzkaya, T. A.*:  
*Cor et Vasa*, **17**, 57 (1975).  
*Belloni, F. L.*: *Cardiovasc. Res.* **13**, 63 (1979).  
*Berne, R. M.*: *Circ. Res.* **47**, 807, (1980).  
*Bloom, D. S., Cole, A. és Palmer, N.*: *J. Physiol. (London)* **270**, 53P (1977).  
*Bloor, C. M., Walker, D. E. és Pensinger, R. R.*: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **140**, 1409 (1972).  
*Buckley, N. M.*: *Am. J. Physiol.* **218**, 1399 (1970).  
*Buckley, N. M., Frazier, I. D. és Singleton, A. B.*: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **188**, 92 (1970).  
*Buckley, N. M., Tsuboi, K. K. és Zeig, N. J.*: *Circ. Res.* **7**, 847 (1959).  
*Buckley, N. M., Tsuboi, K. K. és Zeig, N. J.*: *Circ. Res.* **9**, 242 (1961).  
*Bulkley, B. H. és Roberts, W. C.*: *Am. J. Med.* **56**, 244 (1974).  
*Burnstock, G.*: *J. Theor. Biol.* **62**, 491 (1976).  
*Burnstock, G.*: In: *Bolis, L. és Straub, R. W. (eds): Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones.* Raven Press, New York, (1978) pp 107—118  
*Cannon, W. B. és Rosenblueth, A.*: *Am. J. Physiol.* **104**, 557 (1933).  
*Carminati, G. M.*: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* **39**, 468 (1963).  
*Carrier, G. O., Lüllmann, H., Naubauer, L. és Peters, T.*: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **6**, 333 (1974).  
*Chiba, S., Kobayashi, M. és Furukawa, Y.*: *Eur. J. Pharmacol.* **49**, 319 (1978).  
*Cobbin, L. B., Einstein, R. és Maguire, M. H.*: *Brit. J. Pharmacol.* **50**, 25 (1974).  
*Cook, M. R., Greene, E. A. és Lorber, V.*: *Circ. Res.* **6**, 735 (1958).  
*Czarnecki, W. és Herbaczyńska-Cedro, K.*: XXVIIIth Internat. Physiol. Congr. Budapest p 367 (1980).  
*Dagget, W. M. és Weisfeldt, M. L.*: *Am. J. Cardiol.* **16**, 394 (1965).  
*de Jong, J. W.*: *Biochim. Biophys. Acta* **286**, 252 (1972).  
*de Jong, J. W. és Goldstein, S.*: *Circ. Res.* **35**, 111 (1974).  
*Devous, M. D. Sr. és Jones, C. E.*: *Cardiology*, **64**, 149 (1979).  
*Devous, D. M., Jones, C. E. és Thomas, J. X. Jr.*: *Federation Proc.* **36**, 1847 (1977).  
*Dieterle, Y., Ody, C., Ehrensberger, A., Stadler, H. és Junod, A. F.*: *Circ. Res.* **42**, 869 (1978).  
*Dobson, J. G. Jr.*: *Federation Proc.* **39**, 1173 (1980).  
*Drury, A. N. és Szent-Györgyi, A.*: *J. Physiol. (London)* **68**, 212 (1929).  
*Fam, W. M. és McGregor, M.*: *Circ. Res.* **22**, 649 (1968).  
*Farah, A. E. és Alousi, A. A.*: *Life Sci.* **22**, 1139 (1978).  
*Faucou, G., Lavarenne, J., Collard, M. és Evreux, J. C.*: *Thérapie* **21**, 1239 (1966).  
*Fernando, A. R., Griffith, J. R., O'Donoghue, E. P. N., Ward, J. P., Armstrong, D. M. G., Hendry, W. F., Perrett, D. és Wickham, J. E. A.*: *Lancet*, **1**, 555 (1976).  
*Flameng, W., Wüsten, B. és Schaper, W.*: *Basic Res. Cardiol.* **69**, 435 (1974).  
*Fleckenstein, A. és Fleckenstein-Grün, G.*: *Arzneim. Forsch.* **27**, 736 (1977).  
*Fleckenstein, A., Nakayama, K., Fleckenstein-Grün, G. és Byon, Y. K.*: In: *Calcium transport in contraction and secretion.* (Ed: Carafoli E) North Holland, Amsterdam—Oxford, pp. 555—564, (1975).  
*Fossel, E. T., Kramer, M., Taegtmeier, H. és Ingwall, J. S.*: *Circulation*, **56**, 227 (1977).  
*Gabrio, B. W., Donohue, D. M., Huennkens, F. M. és Finch, C. A.*: *J. Clin. Invest.* **35**, 657 (1956).  
*Gorman, M. W., és Sparks, H. V. Jr.*: *Cardiovasc. Res.* **14**, 515 (1980).  
*Granger, D. N., Valteau, J. D., Parker, R. E., Lane, B. S. és Taylor, A. E.*: *Am. J. Physiol.* **235**, (Heart. Circ. Physiol 4): H707 (1978).  
*Guyton, R. A. és Daggett, W. M.*: In: *Internat. Rev. Physiol. (Cardiovascular Physiology II)*  
*Guyton, A. C., Cowley, A. W. (eds): Univ. Park Press, Baltimore, pp 305—339 (1976).*  
*Harder, D., Belardinelli, L., Sperelakis, N., Rubio, R. és Berne, R. M.*: *Circ. Res.* **44**, 176 (1979a)  
*Harder, D., Belardinelli, L., Sperelakis, N., Rubio, R. és Berne, R. M.*: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **209**, 62 (1979b).  
*Hiramatsu, Y., Takahashi, H. és Izumi, A.*: *Jap. J. Pharmacol.* **21**, 355 (1971).  
*Herlihy, J. T., Bockman, E. L., Berne, R. M. és Rubio, R.*: *Am. J. Physiol.* **230**, 1239 (1976).  
*Hollander, P. B. és Webb, J. L.*: *Circ. Res.* **5**, 349 (1957).  
*Ingwall, J. S., DeLuca, M., Sybers, H. D. és Wildenthal, K.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**, 2809 (1978).  
*James, T. N.*: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **149**, 233 (1965).

- Jennings, R. B., Hawkins, H., Lowe, J. E., Mill, M. L., Klotman, S. és Reimer, K. A.: *Am. J. Pathol.* **92**, 187 (1978).
- Jones, C. E. és Meyer, L. R.: *Am. J. Physiol.* **238**, (Heart Circ. Physiol. 7): H569 (1980).
- Jones, C. E., Mayer, R. L., Smith, E. E. és Hurst, T. W.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **3**, 612 (1981).
- Jones, C. E., Thomas, J. X. Jr., Devous, D. M., Norris, C. P. és Smith, E. E.: *Am. J. Physiol.* **233**, (Heart Circ. Physiol. 2): H438 (1977).
- Jones, C. E., Thomas, J. X., Parker, J. C. és Parker, R. E.: *Cardiovasc. Res.* **10**, 275 (1976).
- Juhász-Nagy, A.: In: *Factors Influencing Adrenergic Mechanisms in the Heart.* (Szentiványi, M., Juhász-Nagy, A. (eds)): Pergamon — Akadémiai Kiadó, Budapest, pp 85—100 (1981).
- Juhász-Nagy, A. és Aviado, D. M.: *J. Pharmacol. Exper. Therap.* **202**, 683 (1977).
- Juhász-Nagy, A. és Nemes, A.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **56**, 40 (1980).
- Juhász-Nagy, A. és Papp, L.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **4**, 330 (1982).
- Juhász-Nagy, A., Szentiványi, M. és Grosz, G.: *Jap. Heart J.* **15**, 290 (1974).
- Kammermeier, H., Kammermeier, B., Dresch, W. és Gerlach, E.: *Pflügers Arch. Suppl.* **332**, R46 (1972).
- Kingaby, R. O., Lab, M. J. és Woollard, K.: *J. Physiol. London* **272**, 102P (1977).
- Kipsidze, N. N., Korotkov, A. A., Csapidze, G. E., Marszagisvili, L. A., Todua, E. I. és Murnanishvili, N. V.: *Kardiologija* **18**, 18 (1978).
- Kloner, R. A. és Braunwald, E.: *Cardiovasc. Res.* **14**, 371 (1980).
- Kloner, R. A., Fishbein, M. C., Lew, H., Maroko, P. R. és Braunwald, E.: *Circulation*, **57**, 56 (1978).
- Komarek, J. és Parish, G. A.: *Arzneim. Forsch.* **25**, 737 (1975).
- Kunos, G.: *Ann. Rev. Pharmacol. Tox.* **18**, 291 (1978).
- Kunos, G. és Szentiványi, M.: *Nature*, **217**, 1077 (1968).
- Kübler, W. és Bretschneider, H. J.: *Pflügers Arch.* **280**, 141 (1964).
- Kypson, J. és Hait, G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **199**, 565 (1976).
- Kypson, J. és Hait, G.: *Biochem. Pharmacol.* **26**, 1584 (1977).
- Kypson, J. és Hait, G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **204**, 149 (1978).
- Lai, M. K., Mandour, W. A., Gregg, C. M., és Linke, C. A.: *Transplantation*, **28**, 261 (1979).
- Lammerant, J. és Becsei, I.: *J. Physiol. (London)* **229**, 41 (1973).
- Lokhandwala, M. F.: *Eur. J. Pharmacol.* **60**, 353 (1979).
- Maguire, M. H., Lukas, M. C. és Rettie, J. F.: *Biochim. Biophys. Acta.* **262**, 108 (1972).
- Maroko, P. R. és Braunwald, E.: *Ann. Intern. Med.* **79**, 720 (1973).
- Mezei, B., Papp, L., Simor, T., Szabados, S. és Szabó, Z.: *Kardiológiai Vizsgáló Módszerek*, Esztergom, 1981.
- Moravcsik, E., Papp, L., Sótónyi, P. és Szabó, Z.: *Cardiol. Hung.* **11**, 21 (1982).
- Mukherjee, C. és Lefkowitz, R. J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **73**, 1494 (1976).
- Nakao, M., Mogeti, T., Nakao, T. és Yamazoe, S.: *Nature*, **191**, 283 (1961).
- Newman, W. H. és Webb, J. G.: *Cardiovasc. Res.* **14**, 530 (1980).
- Nikolaeva, L. F., Cherpachenko, N. M., Vasselova, S. A. és Sokolova, R. I.: *Circ. Res.* **35**, Suppl. 3, 202 (1974).
- Olsson, R. A., Davis, C. J., Khouri, E. M. és Patterson, R. E.: *Circ. Res.* **39**, 93 (1976).
- Olsson, R. A., Gentry, M. K. és Snow, J. A.: *Biochim. Biophys. Acta.* **311**, 242 (1973).
- Olsson, R. A., Khouri, E. M., Bedynek, J. L. és McLean, J.: *Circ. Res.* **45**, 468 (1979).
- Opdyke, D. F., Lambert, A., Stoerk, H. C., Zanetti, M. E. és Kuna, S.: *Circulation*, **8**, 544 (1953).
- Papp, J. Gy. és Resch, B.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **54**, 190 (1979).
- Papp, L., Kékesi, V., Juhász-Nagy, S. és Szabó, Z.: *Magyar Élettani Társaság XLVI. vándorgyűlése*, Budapest, p. 159 (1981).
- Papp, L., Szabó, Z. és Juhász-Nagy, S.: VII. Kísér. Sebész. Kongr., Szeged, 1979.
- Papp, L., Mezei, B., Osváth, B. és Szabó, Z.: *Acta Chirurg. Acad. Sci. Hung.* **23**, (2), 75 (1982).
- Papp, L., Szabó, Z. és Juhász-Nagy, A.: In: *Factors Influencing Adrenergic Mechanisms in the Heart.* (Szentiványi, M., Juhász-Nagy, A. (eds)): Pergamon-Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 101—112. (1981a).
- Papp, L., Szabó, Z. és Juhász-Nagy, S.: *Kísér. Orvostud.* **33**, 407 (1981b).
- Papp, L., Szabó, Z. és Juhász-Nagy, A.: *Basic Res. Cardiol.* (Közlésre elfogadva), 1982.
- Parker, J. C., Smith, E. E. és Jones, C. E.: *Circulatory Shock*, **3**, 11 (1976).
- Pfleger, K., Seifen, E. és Schöndorf, H.: *Biochem. Pharmacol.* **18**, 43 (1968).
- Pogátsa, G.: In: *Factors Influencing Adrenergic Mechanisms in the Heart.* (Szentiványi, M., Juhász-Nagy, A. (eds)): Pergamon-Akadémiai Kiadó, Budapest, pp. 213—226 (1981).
- Raberger, G.: In: *Physiological and Regulatory Function of Adenosine and Adenine Nucleotides*, Baer, H. P., Drummond, G. I. (eds.): New York, Raven Press, pp. 155—166 (1979).

- Rubio, R., Belardinelli, L., Thompson, C. I. és Berne, R. M.: In: *Physiological and Regulatory Function of Adenosine and Adenine Nucleotides*, Baer, H. P., Drummond, G. I. (eds.): New York, Raven Press, (1979). pp. 167–182
- Rude, R. E., Kloner, R. A., Maroko, P. R., Khuri, S., Karaffa, S., DeBoer, L. W. V. és Braunwald, E.: *Cardiovasc. Res.* **14**, 419 (1980).
- Schaper, W.: *Collateral Circulation of the Heart*. North-Holland, Amsterdam, 1971.
- Schnaar, R. C. és Sparks, H. V.: *Am. J. Physiol.* **223**, 223 (1972).
- Schrader, J., Baumann, G. és Gerlach, E.: *Pflügers Arch.* **372**, 29 (1977).
- Schrader, J., Nees, S., és Gerlach, E.: *Pflügers Arch.* **369**, 251 (1977).
- Schrader, J., Rubio, R. és Berne, R. M.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **7**, 427 (1975).
- Sebeszta, M., Coraboeuf, E., Deboureaix, E. és LeFloch, M.: *Cardiovasc. Res.* **15**, 468 (1981).
- Smith, G. T., Geary, G., Ruf, W., Fore, F. N., Oyama, M. és McNamara, J. J.: *Cardiovasc. Res.* **14**, 408 (1980).
- Solti, F., Juhász-Nagy, S., Németh, V. és Zelmanovics, L.: *Cardiol. Hung.* **10**, 129 (1981).
- Sótonyi, P. és Juhász-Nagy, A.: *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. (Közlésre elfogadva)* 1982.
- Stebbing, N., Eaton, M. A. W. és Maling, S.: *Searle Research (High Wycombe) RPR-11* (1978).
- Szekeres, L.: *Orvosi Gyógyszertan, Medicina Kiadó, Budapest*, 1980.
- Szentiványi, M., Kunos, G. és Juhász-Nagy, A.: *Am. J. Physiol.* **218**, 869 (1970).
- Szentmiklósi, A. J., Cseppentő, A. és Szegi, J.: In: *Factors Influencing Adrenergic Mechanisms in the Heart*. Szentiványi, M., Juhász-Nagy, A. (eds.): Pergamon-Akadémiai Kiadó, Budapest pp. 63–84 (1981).
- Tagawa, H. és Vatner, A. J.: *Circ. Res.* **26**, 327 (1970).
- Thomas, J. X. és Jones, C. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **161**, 468 (1979).
- Trachtenberg, S. C. és Sullivan, J. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **145**, 85 (1974).
- Tsuboi, K. K. és Buckley, N. M.: *Circ. Res.* **16**, 343 (1965).
- Vatner, S. F., Higgins, C. B., Franklin, D. és Braunwald, E.: *Circ. Res.* **28**, 470 (1971).
- Vatner, S. F. és Baig, H.: *Circulation*, **58**, 654 (1978).
- Van Harn, G. L., Rubio, R. és Berne, R. M.: *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol 2)* **223**, H229 (1977).
- Voegtlin, C. és Macht, D. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **5**, 77 (1914).
- Watanabe, T., Cowell, J. W., Maroko, P. R., Braunwald, E. és Ross, J. Jr.: *Am. J. Cardiol.* **30**, 371 (1972).
- Watts, R. P., Brendel, K., Luthra, M. G. és Kim, H. D.: *Life Sci.* **25**, 1577 (1979).
- Wiedmeier, V. C., Rubio, R., és Berna, R. M.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **4**, 445 (1972)
- Williams, L. T. és Lefkowitz, R. J.: *Receptor Binding Studies in Adrenergic Pharmacology*, New York, Raven Press, 1978.
- Winbury, M. M.: *Circ. Res.* **28**, 140 (1971).
- Winbury, M. M., Howe, B. B. és Hefner, M. A.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **168**, 70 (1968).
- Wolf, M. M. és Berne, R. M.: *Circ. Res.* **4**, 343 (1956).