

K-SZTROFANTOZID KÖZVETLEN KORONÁRIA HATÁSÁNAK KIMUTATÁSA: MORFOLÓGIAI ÉS FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATOK *IN SITU* KUTYASZÍVEN

SÓTONYI PÉTER, az orvostudományok kandidátusa,
JUHÁSZ-NAGY SÁNDOR, az orvostudományok doktora
és SOMOGYI ENDRE, az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1982. V. 31.

A szívglükózidok gyógyászati jelentősége aligha becsülhető túl: ma is a kórházi betegek legalább egyötöde kap valamilyen formában digitalisz készítményt. Ugyanakkor jól tudott, hogy nincs élesen megvonható határ a szívglükózidok terápiás és toxikus adagjai között s az intoxikált betegek közül, akiknek aránya a kezeltéknek ugyancsak mintegy ötödére tehető (Ogilvie és Ruedy 1967; Naszladý 1979), minden negyedik nyilvánvaló vagy gyanítható digitalisz túladagolásban hal meg (Beller és mtsai 1971). Hazai bonctermi anyagokon tett megfigyelések is alátámasztották a fenti adatokat (Somogyi 1977, Sótonyi és Somogyi 1980).

A digitalidok közismert aritmogen „mellékhatásai” mellett viszonylag kevés figyelmet fordítottak e szereknek a koszorúér keringésre kifejtett hatásaira, holott a szívglükózidok erőteljes vazokonstriktor potenciája igen régóta ismeretes. Meglepő módon viszont a koronária hatásra alig, vagy egyáltalán nem található utalás a digitalisz terápiával foglalkozó monográfiák legtöbbszörében (Betz 1971, Lüllman és Mattila 1978, Dökert 1979, Schillingford 1980) vagy a standard farmakológiai kézikönyvekben (Goodman és Gilman 1975, Melmon és Morelli 1972).

A közelmúltban új eljárást sikerült bevezetni a Romhányi-féle aldehid-biszulfid-toluidin-kék (ABT) polarizációs topooptikai módszerre alapozva (Romhányi és mtsai 1975) a szívglükózidok kimutatására (Sótonyi és Somogyi 1980, Sótonyi és mtsai 1981). Az eljárás alkalmazása során meglepően gazdag szívglükózid-kötődést figyeltünk meg a koronáriákon human digitalisz intoxikált eseteinkben. A fenti megfigyelések indítottak arra, hogy a szívglükózidok hisztokémiai kötődését és az ezzel együtt járó funkcionális változásokat egymással korrelációban, kísérleti feltételek mellett vizsgáljuk.

Módszerek

1. Általános beavatkozások

A vizsgálatokat mindkét nemű 18—25 kg-os korc kutyákon végeztük pentobarbital (30—35 mg · kg⁻¹ i. v.) narkózisban. Trachea intubálás után az állatokat szobalevegővel mesterségesen lélegeztettük 15—18 min. légzési frekvenciával pozitív légzési nyomást szolgáltató respirátor (RO 3 ill. RO 5) segítségével. A mellkast a baloldali IV. bordaközben nyitottuk meg, majd a szívburkot a bal n. phrenicus mentén hosszában felvágva a szívet a pericardiumból képzett bölcsőben függesztettük fel. Az a. coronaria sinistra egyik fő ágát (a r. circumflexust vagy a r. anterior descendest) eredéséhez közel rövid szakaszon szabaddá preparáltuk és megfelelő méretű (2 vagy 3 mm átmérőjű) Statham elektromagnetikus áramlásmérő fejet illesztettünk az érre. A mérőfej SP 2202 típusú Statham áramlásmérőhöz csatlakozott; a fázikus, valamint az elektronikusan integrált koronária közép-átáramlást szimultán regisztráltuk. Az arteriás vérnyomást Statham manométerrel (P23Db) mértük az a. femoralison át a hasi aortába bevezetett polietilen kateteren keresztül. A kísérletek egy részében (I. kísérleti csoport) vékony (1 mm átmérőjű), merev-polietilén katétert vezetünk a bal kamra üregébe a szívizom csúcsához közeli szabad falán keresztül, s azt atraumatikus öltéssel rögzítettük az epikardiumhoz. A bal kamrai nyomásnak e katéteren át felvett jelét differenciáló áramkörön átbocsájtva mértük a kamranyomás növekedési rátájának maximumát (dp/dt_{max}) a kamrai kontraktilitás változásának indikátoraként. Egy további szériában (II. kísérleti csoport) a kamrai kontrakciós erőt a szív elülső felszínére varrt Walton—Brodie típusú strain-gauge ívvel mértük a r. ant. descendens ellátási területén. Ugyanezen állatokon az említett koronáriába közvetlen artériás injekciók lehetővé tétele céljából vékony (gauge 23) infúziós tűt vezetünk, melynek átjárhatóságát heparinos konyhasó-oldat folyamatos infúziója (0,15 ml · min⁻¹) biztosította. A drog-hatásnak kitett myokardiális area (poszt-mortem Evans-kék festés) 51 ± 9 gramnak adódott.

A szívfrekvenciát nagy papírsebességgel rögzített regisztrátumokból számítottuk. Valamennyi jel regisztrálása négycsatornás Hellige típusú rekorderen történt.

2. Polarizációs és elektronmikroszkopos vizsgálatok

Morfológiai vizsgálataink bázisát Romhányi és mtsai (1975) aldehid-biszulfid-toluidinkék (ABT) reakciója képezte, mely a szénhidrát komponensek vicinalis-OH csoportjainak polarizációs optikai elemzésére szelektíven specifikus, topo-optikai reakció. A szívizomból eltávolított szövetrészeket azonnal lefagyasztottuk, majd fagyasztott metszeteket készítettünk (American Opt. Co. Cryocat Microtome). A metszetekre perjodsavas oxidáció céljából 0,1%

vizes perjodsavat cseppentettünk szobahőmérsékleten, azokat 30 percig reagáltattuk, majd 30 percig biszulfít addíciót végeztünk telített vizes $K_2S_2O_5$ oldatban. Desztillált vizes mosás után pH 1,0, 0,05% toluidinkék oldattal (Mc Illvaine puffer) 5 perces festést végeztünk. A desztillált vizes mosást követően a metszeteket 2% vizes K-ferricianid oldattal öblítettük le. Lefedéshez 10% gumiarabikumot használtunk, majd ennek száradása után kanada balzsamot. A polarizációs optikai vizsgálatokat negyed-lambda kompenzátorral ellátott Opton polarizációs mikroszkóppal végeztük. A elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz ultravékony fagyasztott metszeteket (Bernhard 1967) prezervációs módszerével Reichert UmU2-FC-150 fagyasztófeltéttel ellátott ultramikrotommal készítettük (Sótonyi és Kékesi 1980). A citokémiai kimutatás alapját az ezüst redukció képezte (Csuka és Sugár 1971), melyet a sztrofanzoid cukorkomponensének reagáltatásához adaptáltunk (Sótonyi és Somogyi 1981). Az ultravékony metszetek kiértékelése JEM 100B készüléken történt, folyékony nitrogén-hűtést alkalmazva 80 kW gyorsító feszültséggel. A kontrollként használt emésztéses vizsgálatot alfa-amiláz (Sigma) 1%-os oldatával végeztük.

3. Kísérleti csoportok

I. Csoport: hat állaton a K-sztrofanzoidnak a koszorúérkeringés mért és származtatott paramétereire, valamint az általános hemodinamikai egyensúlyra kifejtett hatásait vizsgáltuk, ahogyan azok az emelkedő dózisban adott drog hatására kialakulnak. A sebészi beavatkozások után mintegy 30 percet várakozva ellenőriztük a keringési állandók teljes stabilizálódását. Ezt követően az állatok $3,5 \cdot 10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$ K-sztrofanzoidot kaptak igen lassú intravénás injekcióban. A drog hatásának egyensúlyi állapotba való kerülése után (12–15 min) a glikozid fenti dózisának adását megismételtük. Az első sztrofantin adag még biztosan nem tekinthető toxikusnak, kísérleti körülményeink között egyszer sem váltott ki ritmuszavarokat. E dózis megismétlése után (kumulatív adag: $7,0\text{--}10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$) néhány állaton átmeneti pitvari extraszisztolés tevékenység lépett fel. Két további állat kizárólag a kisebb ($3,5 \cdot 10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$) adagot kapta; ezeken csak topo-optikai vizsgálat történt.

II. Csoport: négy állaton a K-sztrofanzoid azonnali és szelektív koronária hatásának elemzése céljából közvetlenül r. ant. descendensba adtuk a drogot. Valamennyi preparátum első ízben kis adagot ($1,2 \cdot 10^{-8}$ mol) kapott i. c.; ezt a dózist egészen 10^{-7} mol-ig növeltük (kumulatív dózis) a preparátum érzékenységéből függő rátában. Két további állat csupán az első kis adagot kapta topo-optikai ellenőrzés céljából.

III. Csoport: ebben a kísérleti szériában további öt állaton a K-sztrofanzoid és az adenzin koronaria hatásának kölcsönhatását tanulmányoz-

tuk oly módon, hogy adenzin dózis hatásgörbéket vettünk fel kontroll állapotban, majd $3,5 \cdot 10^{-8}$ ml \cdot kg $^{-1}$ illetve $7 \cdot 10^{-8}$ ml \cdot kg $^{-1}$ (kumulatív dózis) K-sztrifantozid intravénás adása után. Az adenzint — tekintettel a nukleozid gyors enzimes lebomlására (deaminálódására) és sejtes elemek (így a eritrociták) által történő igen gyors felvételére — közvetlenül a bal szívfélbe adtuk a fülesén át bevezetett polietilén kanülön át $0,5\text{--}0,4 \cdot 10^{-7}$ mol \cdot kg $^{-1}$ dózistartományban, infúziós apparatus (Infumat) segítségével. Az infúziós ráta $0,075\text{--}0,6$ ml \cdot min $^{-1}$ között változott. Korábbi vizsgálatainkban (Juhász-Nagy és Nemes 1980) igazoltuk, hogy a fenti dózistartomány az adenzinnal kiváltható koszorúér-dilatáció gyakorlatilag teljes hatásszélességét átfogja a szóban forgó alkalmazási mód mellett a koronária válasz a legnagyobb adat többszörösére való további emelése után sem fokozódik, sőt az értágulat mértéke — főként a kísérő vérnyomásesés és bradikardia következtében — másodlagosan csökken. Egy-egy adenzin dózis infundálásának periódusa 60—60 másodperces volt, mely bőségesen elegendő az igen gyorsan kialakuló effektus egyensúlyba kerüléséhez. Az infúziós periódusok között a keringés teljes restitúciójának biztosítására néhány perces szünetet iktattunk be.

IV. Csoport: négy további kísérletben a calcium-antagonista Verapamil/ Isoptin^R Knoll A. G.) koszorúértágító hatását vizsgáltuk K-sztrifantoziddal előkezelt kutyákon; a verapamil effektusát azonos számú kontroll (kezeletlen) állaton nyert értágulattal hasonlítottuk össze. A kezelt állatok a sebészi beavatkozás befejezése után közvetlenül intravénásan $2,0 \cdot 10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$ K-sztrifantozidot kaptak bolusban; ezt az adagot további $1,5 \cdot 10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$ dózis lassú (30 perces) i. v. infúziójával egészítettük ki, majd rögzítettük $4 \cdot 10^{-7}$ mol \cdot kg $^{-1}$ intravénásan adott verapamil hatását. A kontroll állatok csupán verapamilt kaptak 30 perccel a sebészi preparálás és a kísérleti instrumentáció befejezése után.

4. Az eredmények kiértékelése

A topo-optikai vizsgálatok értékelése a korábban leírt polarizációs és elektronmikroszkópos technikával történt. A keringésdinamikai változások értékelését az egyensúlyi állapotokban rögzített adatok alapján végeztük. Az I. kísérleti csoportban a szívglikozid dózisok injicálásának kezdetétől számított 12—15. percben kialakult keringési egyensúlyt tekintettük karakterisztikusnak tájékozódó jellegű előkísérleteink alapján. A II. csoportban a maximális koronária hatást értékeltük. A III. csoportban a K-sztrifantozid beadása utáni egyensúlyi állapotban vettük fel az adenzin effektusát s ezt ugyancsak egyensúlyi állapotban (a 60 másodperces infúziós periódusok utolsó harmadában) értékeltük. A IV. kísérleti csoportban a verapamil effektust az agens beadása utáni 2—3 perces időtartamú instabil állapot (dilatátor overshoot) lezajlását követően értékeltük.

A koronária keringés módosulását részint az áramlás ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) szám-szerű értékével, részint az áramlás és a perfúziós nyomás arányába állításával jellemeztük. Az I. és II. kísérleti szériában a viszonylag mérsékelt ér-kaliber változások jellemzésére a vaszkuláris rezisztencia (nyomás átáramlás) szokványosabban használt paraméterét számítottuk. A III. kísérleti csoportban, ahol az adozin infúzió hatására a koronáriák kalibere ennél sokkalta szélesebb tartományban változott, a vaszkuláris konduktancia paraméterét számítottuk. Az érellenállás számításánál ugyanis — lévén e paraméter az áramlás recipro-kának és a perfúziós nyomásnak a szorzata — olyan tendencia érvényesül, mely fokozatosan egymásraépülő vazodilatátor válaszok esetén e lépcsők progresszív minimalizálásának irányában hat, azaz az emelkedő dózisok okozta dilatátor válaszok egyre kisebb hatásként jelentkeznek s ezáltal a dózis-hatás görbék meredek („lineáris”) szakasza virtuálisan eltolódik. Ezért e kísérleti szériában az értágulatot a vaszkuláris konduktancia változásával jellemeztük, mely a rezisztencia (R) reciproka ($1/R$).

A statisztikai értékelés a Student-féle egy és kétmintás t-teszt felhasználásával történt. Tekintettel az egyes kísérleti szériákban szereplő viszonylag kis állatszámra, a táblázatokban a szignifikancia mértékét a %-os változások alapján adjuk meg. Valamennyi számított adat átlagérték \pm S. E. Tekintettel arra, hogy az áramlási paraméterek abszolút számadatainak az állat és az áramlásmérésre használt ér nagyságától függően egymástól a kontroll állapotban is lényegesen különböztek, az egyes kísérleti csoportok összehasonlítása csak a droghatások relatív viszonyai szempontjából reális. Eredményeinket a Wilcoxon testtel is ellenőrizve, hasonló szignifikáns változásokat találtunk.

Eredmények

1. Morfológiai vizsgálatok

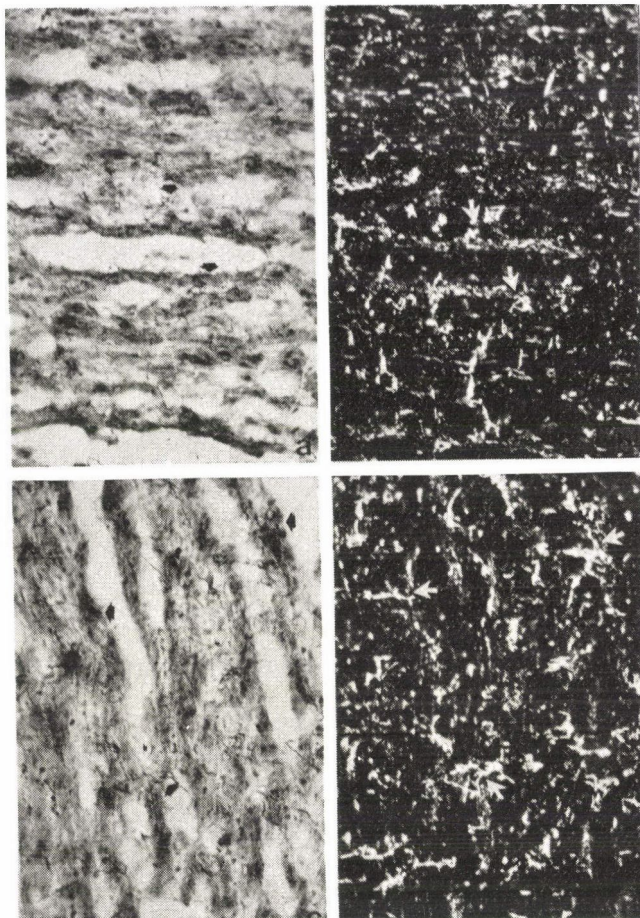
Az ABT reakcióval már a $3,5 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ koncentrációjú K-sztrófanzid adása mellett az arteriolákban és a kapillárisokban pozitív reakciót lehetett kimutatni. A dichroizmus hiánya és a polarizációs színnek a vörös felé való eltolódása a festékkötélekek még alacsonyabb orientációjára utalnak.

A $7,0 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ kumulatív adagnál szinte valamennyi ér-képletben megjelent az erős kettős törés. A festékkötélekek magas orientációjára utal a dichroizmus és a jellemző zöld polarizációs szín.

A fenti polarizációs optikai kép megjelent a sarcolemma membránok szelektív összefüggő kettőstörés formájában (1. ábra).

Intrakoronáriás adás mellett már egészen kis dózisu ($1,2 \cdot 10^{-8} \text{ mol}$) szív-glikozid jelenléte is kimutatható.

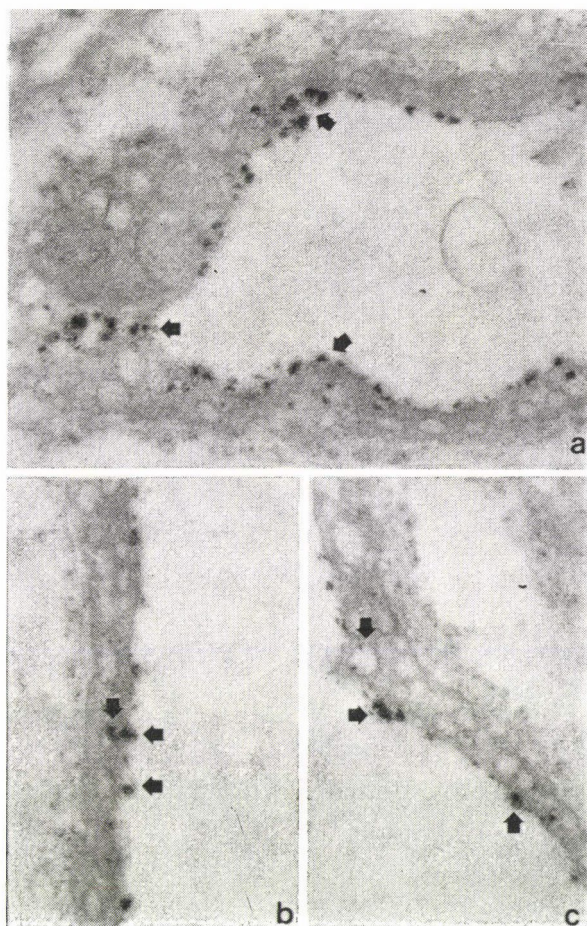
Az elektronmikroszkópos citokémiai vizsgálatokkal a reakció az endothel sejtek felszínén jelent meg először (2. ábra). A megfelelő denzitású precipitatum



1. ábra. K-Sztofantozid jelenlétének kimutatása az *in situ* Kutycsívben. A drog injiciálása intravénásan történt $3,5 \cdot 10^{-8}$ mol—kg⁻¹ (a, b) és $7,0 \cdot 10^{-8}$ mol—kg⁻¹ (c, d) dózisban. Fénymikroszkópos (bal oldalt) és polarizációs mikroszkópos (jobb oldalt) képek ugyanarról a preparátumról (240×). A nyilak a drognak a kis koronária ágakban való lokalizációját jelzik

jól értékelhető és lokalizálható. Megfigyeléseink szerint a drog aktív transzport útján a pinocitotikus vezikulák közvetítésével kerül az extracelluláris térbe és lokalizálódik a sarcolemma membrán külső felszínén (3. ábra). Néhány esetben pozitív reakciót figyeltünk meg a szubsarkolemmális ciszternák falán, más intracelluláris lokalizációt kimutatni nem tudtunk.

A kontrollként használt emésztéses kezelés után a reakció negatív volt. Az endothel sejtek kapcsoló struktúráinak szerepét a szívglikozid transzportban kizárni vagy megerősíteni nem tudtuk. A reakciót több esetben kimutattuk az érfali simaizom sejtek felszínén. A precipitatum denzitása és lokalizációja a kezeletlen anyagon a kezeletlen elvégzett reakciótól egyértelműen eltér. A szív-

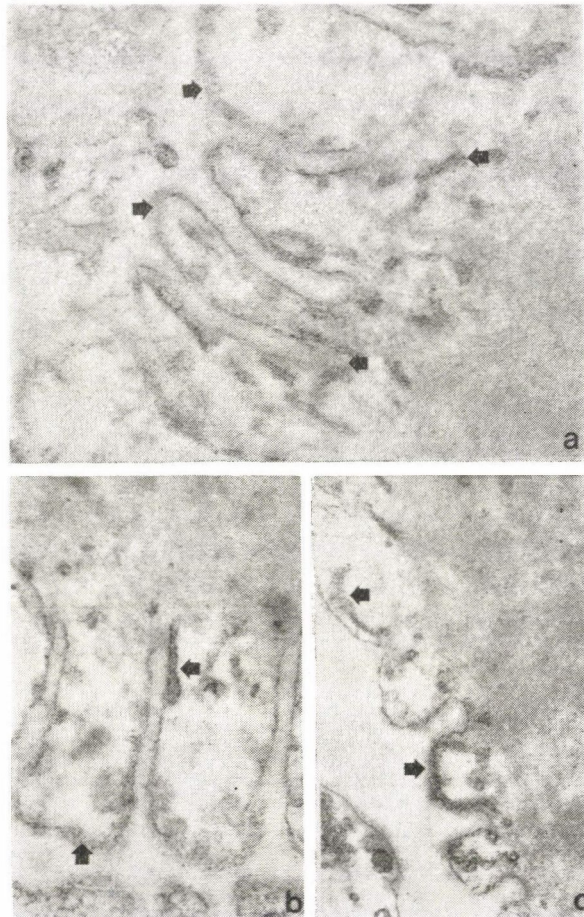


2. ábra. Elektronmikroszkópos citokémiai kutatás. A reakció az endothel sejt felszínén látható (a). A transzport a pinocitotikus vezikulák útján történik (b,c). (60.000 × 75 000 ×, ill. 80 000 ×)

izom glikogéntől mind polarizációs topo-optikai, mind pedig elektronmikroszkópos citokémia reakcióval, egyértelmű eldifferenciálást tesz lehetővé.

2. Keringési vizsgálatok

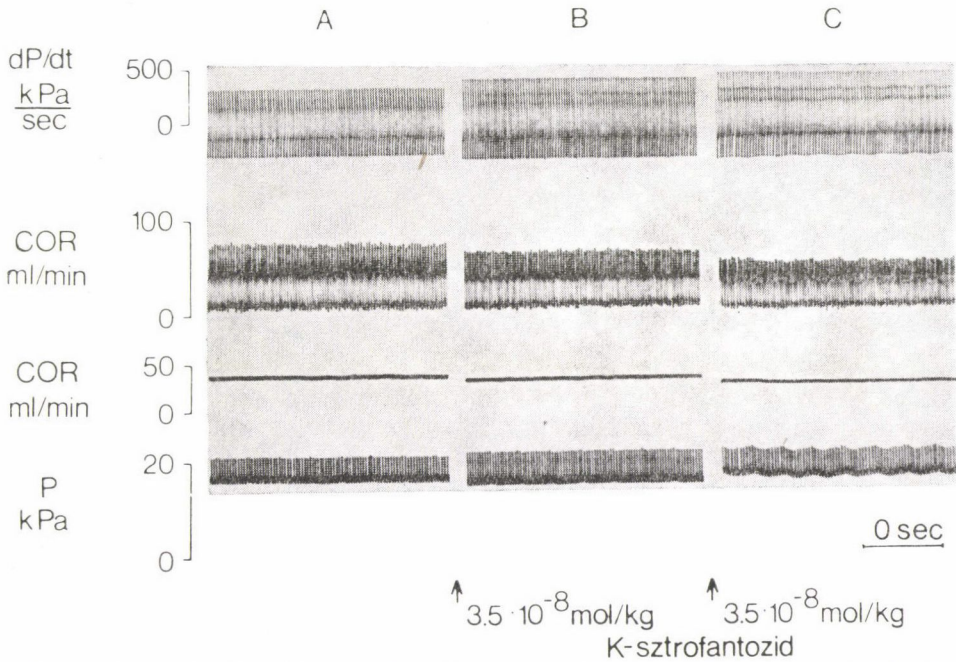
I. Intravénás K-sztofantozid hatása a koszorúerekre. A K-sztofantozid lassú i. v. injicálásának megkezdése után a keringési rendszer reagálása — így a koszorúérátáramlás módosulása is — néhány percen belül megkezdődik. Az emelkedő dózisban adott drog alapvető hemodinamikai hatását az 1. táblázat foglalja össze a beadás kezdetét követő 12—15. percben észlelhető egyensúlyi állapot alapján. Az általános keringésben az artériás középvérnyomás és a kamrai kontraktilitás állapotára utaló dP/dt_{max} igen mérsékelt fokozódá-



3. ábra. Az extracelluláris térbe került szívglükózid a szarkolemma membránon és szubsarkolemális ciszternákon lokalizálódik (a, b, c). (27 000 \times , 33 000 \times és 57 000 \times)

sán kívül legszembeütőbb változás a szívfrekvencia — ugyancsak mérsékelt — csökkenése. A koszorúéráramlás a megnövekedett perfúziós nyomás ellenére is csökkent, amiből egyértelműen következik, hogy a számított koronaria ellenállás megnövekedett, mégpedig mind a középátáramlás vonatkozásában, mind pedig a késő-diasztolés (a szívkontrakció komprimáló hatásától mentes) fázisban. Noha a sztrofantin pozitív inotrop hatása — ahogyan az az intakt, *in situ* szíven megszokott — átlagosan nem volt túl jelentős, a koszorúér-szűkítő hatás azokon a preparátumokon is következetesen fellépett, ahol az inotrop effektus az átlagnál kifejezettebbnek bizonyult (4. ábra).

II. Intrakoronáriális K-sztrofantozid. Az i. c. adott drog első kis adagjának hatására fellépő hemodinamikai változásokat a 2. táblázat foglalja össze. A koronaria szűkítő hatás jelenléte az adatok alapján nyilvánvaló. A kezdeti



4. ábra. Két egymásutáni dózisban adott K-sztrofantozid injekció koronária-szűkítő hatása. Felülről lefelé: bal kamrai dP/dt, fázikus és elektronikusan integrált koszorúéráramlás (r. circumflexus), artériás vérnyomás. A és B, valamint B és C közt 15–15 perc telt el

1. táblázat

K-Sztrofantozid hatása a koronaria keringésre*

| | Kontroll | K-Sztrofantozid | |
|---|-------------------|---|---|
| | | $3,5 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ | $7,0 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ |
| Arteriás középvernyomás (kPa)** | $18,5 \pm 0,9$ | $20,3 \pm 1,1$ (+9,5 ± 1,2%) ^{aa} | $19,4 \pm 1,3$ (+4,4 ± 2,4%) |
| Koronaria átáramlás*** (ml min ⁻¹) | $52,8 \pm 4,8$ | $44,0 \pm 4,1$ (-16,6 ± 1,0%) ^{aaa} | $33,5 \pm 2,6$ (-36,1 ± 2,1%) ^{aaa} |
| Vaszkuláris rezisztencia (közép) (kPa · ml ⁻¹ · min ⁻¹) | $0,363 \pm 0,037$ | $0,476 \pm 0,047$ (+31,4 ± 1,6%) ^{aaa} | $0,594 \pm 0,058$ (+64,2 ± 8,1%) ^{aaa} |
| Vaszkuláris rezisztencia (diasztolé-végi) (kPa · ml ⁻¹ · min ⁻¹) | $0,195 \pm 0,018$ | $0,263 \pm 0,025$ (+35,6 ± 4,1%) ^{aaa} | $0,359 \pm 0,037$ (+84,8 ± 8,2%) ^{aaa} |
| Balkamrai dP/dt max (kPa · sec ⁻¹) | 373 ± 67 | 431 ± 77 (+16,2 ± 2,4%) ^{aa} | 415 ± 65 (+13,9 ± 4,6%) ^a |
| Szívfrekvencia (min ⁻¹) | 158 ± 18 | 141 ± 17 (-17 ± 3 min ⁻¹) ^a | 126 ± 20 (-32 ± 7 min ⁻¹) ^a |

* Átlagértékek ± S. E. M n = 6

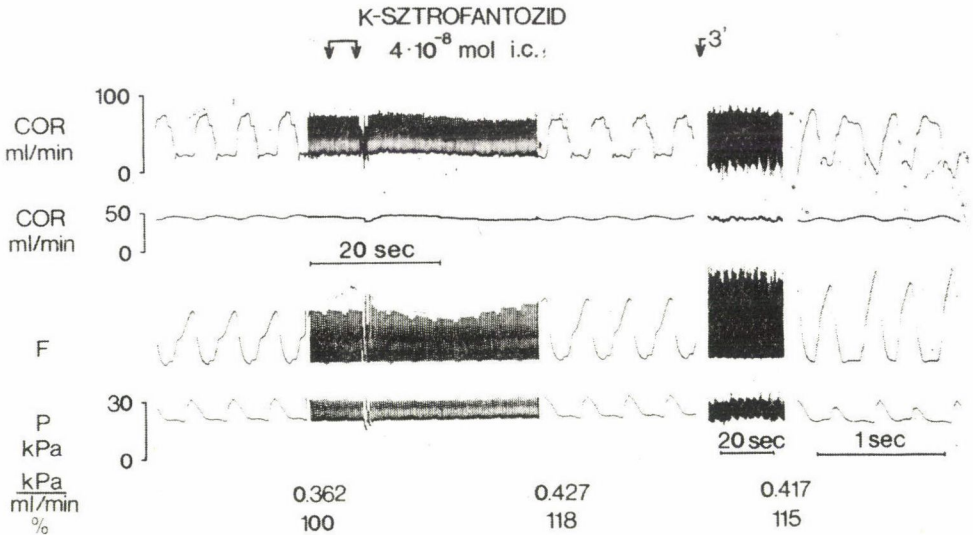
** 1 kPa 7,52 Hgmm

*** R. circumflexus

^a Szignifikáns változás (p < 0,05) a kontrollhoz képest.

^{aa} Szignifikáns változás (p < 0,01) a kontrollhoz képest.

^{aaa} Szignifikáns változás (p < 0,001) a kontrollhoz képest.



5. ábra. Nagydózisú K-sztofanzolid i. c. adásának következményei. Felülről lefelé: fázikus és elektronikusan integrált koszorúéráramlás (r. ant. desc.), kontrakciós erő (strain gauge) a drog közvetlen hatásának kitett kamrai régióban, arteriás vérnyomás. A görbék alatti számok a diasztolé-végi érellenállás abszolút és %-os értékei a jellemző szakaszon. Megfigyelhető, hogy a jelentős (60%-os) lokális inotrop hatás ellenére koronáriaszűkület áll fenn

2. táblázat

Intrakoronarialisan adott K-sztofanzolid hatása*

| | Kontroll | K-sztofanzolid ($1,2 \cdot 10^{-8}$ mol) |
|--|--------------------|---|
| Artériás középvérnyomás (kPa)** | $16,8 \pm 1,9$ | $16,3 \pm 2,1$ ($-3,6 \pm 2,4\%$) |
| Koronaria átáramlás*** (ml min ⁻¹) | $35,4 \pm 3,2$ | $26,8 \pm 2,4$ ($-23,9 \pm 3,9\%$) ^a |
| Vaszkuláris rezisztencia, közép (kPa ml ⁻¹ min ⁻¹) | $0,366 \pm 0,0044$ | $0,465 \pm 0,054$ ($+26,6 \pm 4,5\%$) ^a |
| Vaszkuláris rezisztencia, diasztolé-végi (kPa ml ⁻¹ min ⁻¹) | $0,219 \pm 0,037$ | $0,262 \pm 0,045$ ($+19,4 \pm 1,8\%$) ^a |
| Balkamrai kontraktilitás (%) | 100 ± 0 | 108 ± 4 ($+8,2 \pm 4,3\%$) |
| Szívfrekvencia (min ⁻¹) | 159 ± 14 | 162 ± 14 ($+3 \pm 3$) |

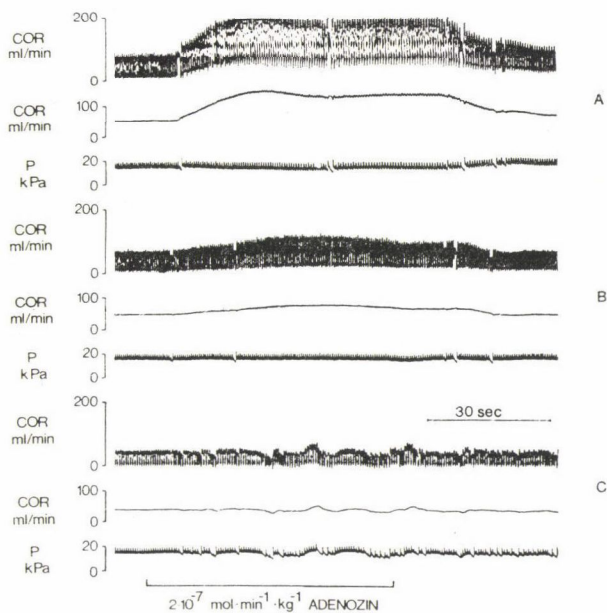
Átlagértékek \pm S. E., n = 4

** 1 kPa \approx 7,52 Hgmm

*** r. ant. descendens

^a szignifikáns változás ($p < 0.0.1$)
a kontrollhoz képest.

dózis vaszkuláris hatásának szelektivitására utal, hogy azt a kontrakciós erőnek csupán minimális (< 10%) fokozódása kíséri, mely statisztikailag nem szignifikáns. Nagyobb dózisok már számottevő pozitív inotrop hatást, sőt



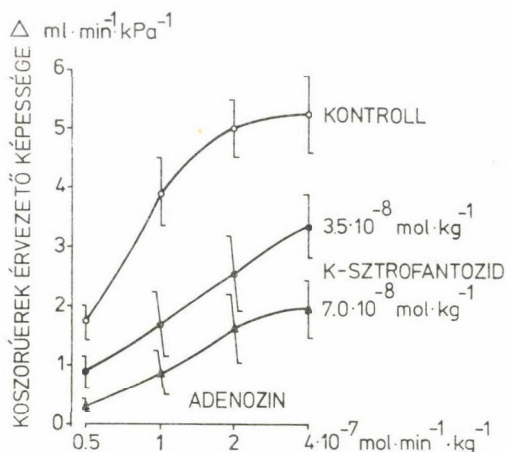
6. ábra. K-sztrifantozid gátolja adenosin koronária tágító hatását. A kontroll B $3,5 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, C $7,0 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ K-sztrifantozid után. A legalsó blokkban (C) a szív működés adenosin-kiváltotta irregularitása figyelhető meg. Felülről lefelé: (blokkonként) fázikus és elektronikusan integrált koszorúéráramlás (r. ant. desc.), arteriás vérnyomás

következményes irregularitást idézhetnek elő a kamraműködésben; a koronaria szűkítő effektus azonban ezeknél a dózisoknál is érvényesült. (5. ábra)

III. K-sztrifantozid és adenosin kölcsönhatása. K-sztrifantozid adása után a koszorúerek élettani szabályozásban szerepet játszó adenosin vazodilatátor effektusa egyértelműen csökken, függetlenül a glikozid saját koronária hatásától (6. ábra). Az adenosin dózis-hatásgörbe K-sztrifantozid emelkedő dózisa utáni módosulását szemlélteti a 7. ábra, ahol a görbék maximumának szignifikáns depressziója figyelhető meg.

A dózis-hatásgörbék depressziójával nem áll arányban az ED_{50} értékek változása (a görbék jobbra tolódása): az utóbbi mutató változása a kontroll és a maximális sztrifantozid dózis utáni állapot közt sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p > 0,1$), míg az egyes pontok közti különbség egyértelműen az (7. ábra). Ennek következtében a szívglikozid adását követően a koszorúereknek a nyugalmi és a legnagyobb adenosin dózis hatása alatt mérhető tágassága közötti különbség, azaz a koronáriák vazodilatátor tartaléka jelentősen megkisebbedik. A 3. táblázat adataiból kitűnik, hogy a legnagyobb adenosin dózis infúziója alatt mérhető érvezetőképesség abszolút szintje kiindulási értékének kevesebb mint felére csökken nagy adag K-sztrifantozid adása után.

IV. Verapamil hatása. A 4. táblázat foglalja össze a közepes dózisban adott calcium-antagonista verapamil koronária dilatátor effektusának össze-



7. ábra. Az adenoszin dózis-hatás görbe eltolódása (a koronária tágulat gátlása) K-sztrófantozid hatására. A mérési pontok 5–5 kísérlet átlagának (\pm S. E.) felelnek meg. A kontrollhoz képest történő változás valamennyi adenoszin dózissra vonatkoztatva szignifikáns ($p < 0,05$)

hasonlítását. K-sztrófantoziddal előkezelt és kezeletlen (kontroll) állatokon. Kitűnt, hogy a verapamil koszorúértágító hatása szignifikánsan nagyobb szívglükozid hatás alatt álló szíven. A kontrollokon az átáramlás Ca-blokkoló utáni fokozódása statisztikai értelemben nem szignifikáns, noha a számított érelenállás csökkenése egyértelműen a K-Sztrófantinnal előkezelt állatokon viszont az áramlás is szignifikáns módon fokozódik; ennek megfelelően a vaszkuláris rezisztencia számított értéke a két csoport között statisztikai értelemben különbözik egymástól.

3. táblázat

A koronaria tónus módosulása K-sztrófantozid hatására*

| | Kontroll | Kisztrófantozid | | | |
|---|--------------------|--|--------------------|--|----------------------------------|
| | | $3,5 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ | változás | $7,0 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ | Változás (%) |
| Nyugalmi vaszkuláris konduktancia** $1/R$ ($\text{ml min}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$) | 3,21 $\pm 0,33$ | 2,48 $\pm 0,29$ | -23,1 $\pm 3,2$ | 2,00 ^a $\pm 0,26$ | -37,8 ^{aa} $\pm 4,7$ |
| Adenoszin-vazodila- táció*** ($\text{ml min}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$) | 8,48 $\pm 0,74$ | 5,65 $\pm 0,55$ | -33,3 $\pm 3,4$ | 3,99 ^{aa} $\pm 0,41$ | -54,0 ^{aa} $\pm 5,5$ |

* Átlagértékek \pm S. E. M. $n = 5$

** R. circumflexus

*** $4 \cdot 10^{-7} \text{ mol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ adenoszin a balpitvarba.

^a Szignifikáns változás ($p < 0,05$) a kontrollhoz képest.

^{aa} Szignifikáns változás ($p < 0,01$) a kontrollhoz képest.

4. táblázat

Calcium-blokád (Verapamil $4 \cdot 10^{-7}$ mol/kg) hatása a koronaria keringésre*

| | | Kontroll | Ca-blokád | Változás (%) |
|---|---|---------------|----------------------------|----------------------------|
| Artériás közepvényomás (kPa)** | A | 16,7 ± 1,2 | 14,4 ± 1,0 ^a | -14,0 ± 2,9 ^a |
| | B | 16,2 ± 1,5 | 14,2 ± 1,0 ^a | -11,8 ± 2,8 ^a |
| Koronaria átáramlás*** (ml · min ⁻¹) | A | 26,2 ± 1,5 | 28,1 ± 1,1 | +7,9 ± 6,1 |
| | B | 24,4 ± 2,1 | 33,2 ± 2,5 ^a | +37,2 ± 7,6 ^{a,b} |
| Vaszkuláris rezisztencia (kPa · ml ⁻¹ · min ⁻¹) | A | 0,636 ± 0,017 | 0,509 ± 0,020 ^a | -19,9 ± 2,7 ^a |
| | B | 0,670 ± 0,057 | 0,433 ± 0,042 ^a | -35,5 ± 1,8 ^{a,b} |

* Átlagértékek ± S. E. M.

** 1 kPa = 7,52 Hgmm

*** R. anterior descendens

A kezeletlen (n = 4)

B K-Sztofanzozid ($3,5 \cdot 10^{-8}$ mol · kg⁻¹) n = 4^a Szignifikáns változás (p < 0,05) Verapamil hatására.^b Szignifikáns különbség (p < 0,05) a kezeletlen (A) és előkezelt (B) csoport között.

Megbeszélés

A szívglükozidok direkt vazikonstriktor hatására vonatkozó észlelés csaknem olyan régi, mint a myokardiális (kardiotonikus) hatás tudományos igényű experimentális vizsgálata. Kobert (1887), Gottlieb és Magnus (1902) és Fahrenkamp (1911) munkái már igen korán, a farmakológiai kutatás klasszikus időszakában demonstrálták a szívglükozidokra fellépő jelentős érszűkületet a legkülönbözőbb laboratóriumi állatfajok végtagi és zsigeri érterületein.

A vérátáramlásmérés akkori módszereinek nehézsége aligha tette volna lehetővé, hogy a vizsgálataikat *in situ* szív szívkoszorúér keringésre is kiterjesszék, Voegtlin és Macht azonban már 1914-ben igazolta egyszerű preparátumon; izolált koronaria csíkon szívglükozid hatásra a koronaria simaizomzat kontraktúrába jön. Két évtizeddel később Gilbert és Fenn (1932) elsőnek bizonyította működő szíven az utóbbi effektus áramlási korrelátumát: a digitális hatásra fellépő koronaria szűkületet.

Egészen a legutóbbi évtizedig azonban a koszorúérkeringésben kialakuló szívglükozid hatás sem az experimentális kutatásban, sem a klinikai vizsgálatokban nem részesült abban a figyelemben, amelyet márcsak a jelenség potenciális terápiás következményei is indokoltá tette volna. Ebben feltehetően szerepet játszott az, hogy az első, egyértelmű koronaria effektusról számot adó vizsgálatok után jónéhány olyan közlés jelent meg, melyek szerzői variábilis, jelentéktelen vagy bizonytalan koszorúérkeringési változásokról adtak számot szívglükozid-adást követően (Ginsberg és mtsai 1938, Essex és mtsai 1938, Lindner és Katz 1941, Dearing és mtsai 1943, Bing és mtsai 1950, Sherrod 1952). Az utóbbi eredmények a legkezdetibb, leegyszerűsített felfogás után értékes hozzájárulást jelentettek ugyan a koronaria reakciók komplex egy-

mással ellentétes irányú faktorok által megszabott jellegének felismeréséhez, másfelől azonban könnyen vezethettek olyan vulgarizált nézet kialakításához, mely szerint a koszorúérkeringésben a szívglikozid effektus elhanyagolhatóan jelentéktelen.

Az utóbbi nézettel azonban nehezen voltak összeegyeztethetők, azok a morfológiai megfigyelések (Sótonyi és mtsai 1981), hogy szívglikozidok nem várt módon erőteljesen kötődnek a koszorúerek falához. E szériában végzett észleléseket egy polarizációs topo-optikai eljárás bevezetése tette lehetővé (Romhányi és mtsai 1975).

A biológiai struktúrák túlnyomó része micelláris szerkezetű anizotrop. Közülük kevés rendelkezik olyan kifejezett kettős töréssel, amely felerősítés nélkül könnyen felismerhető vagy változásai tekintetében tanulmányozható lenne. A Romhányi és iskolája által kidolgozott topo-optikai reakció lényege abban rejlik, hogy a kettős törés felerősítésével a biológiai struktúrák mélyebb szerkezetű analizésére alkalmas, molekuláris szintű elemzést tesz lehetővé. Az ABT reakcióval a lineárisan rendezett OH csoportok és az oligoszacharida láncok térbeli helyzetéről kaphatunk molekuláris szintű információkat.

A szívglikozidok ismeretes módon olyan szteránvázis vegyületek, melyekhez C17 (béta) helyen egy telítetlen laktón gyűrű, illetve C3 helyen egy cukorlánc kapcsolódik és így alkalmas gyököket biztosít az ABT reakció számára. Az ABT reakció elektronmikroszkópos vizsgálatokra is adaptálható (Sótonyi és mtsai 1981). Digitalis intoxikációban az ABT reakció alkalmas módszernek bizonyult a cukorkomponens kimutatására, mely a tengelyre nem lineárisan mint a glikogen, hanem érintőlegesen helyezkedik el. Valószínűleg a szteránváz mintegy „beleül” a membránban és a cukorkomponens szabadon, az intercellularis tér felé kilóg (Sótonyi—Somogyi 1980, Sótonyi és mtsai 1981). A reakció pozitivitását a simaizom sejtek felszínén is kimutattuk.

A módosított, ezüst redukción alapuló citokémiai eljárás ultravékony fagyasztott metszeteken megfelelő denzitású és lokalizációjú reakciót biztosított. Az emésztés után gyakorlatilag negatív reakció alátámasztotta azon feltevezésünket, hogy a reakció pozitivitásáért a cukorkomponens tehető felelősé. A K-sztrifantoziddal nem kezelt metszetekben a reakció denzitása és lokalizációja kifejezett különbséget mutat. A szívglikozida az endothel sejt felszínéről aktív transzport útján kerül a pinocitotikus vezikulumok közvetítésével az extracelluláris térbe, majd jut a szarkolemma membrán kötőhelyeire. Az endothel sejt kapcsoló struktúráinak szerepét egyértelműen tisztázni nem tudtuk.

A fenti észleléseket jelen vizsgálataink két lényeges ponton egészítették ki:

1. Igazoltuk, hogy az alkalmazott topo-optikai reakció nem csupán toxikus, hanem „terápiás szintű” szívglikozid dózis kimutatására is alkalmas.

2. Bebizonyosodott, hogy a koronaria simaizomzathoz történő szívglikozid kötődés legalább is hasonló erősségű, mint a drog membrán iránti affinitása, mégpedig mind a „terápiás”, mind a „szubtoxikus” dózis tartományban.

A morfológiai elemzéssel párhuzamosan nyert keringésdinamikai eredményeink teljes mértékben összhangban vannak a fenti észlelésekkel, minthogy azok a sztrofantin erőteljes és közvetlen vaszkuláris effektusát bizonyítják a koronáriákon. E hatás kétséget kizáróan vazokonstriktor természetű, hasonlóan ahhoz az effektushoz, melyet a szívglükózidok a szervezet más érterületein is kifejtenek (Katz és mtsai 1938, Ross és mtsai 1960, Harrison és mtsai 1969). Ugyanakkor az eredményeinkből levonható következtetés amely a szívglükózidok direkt koronária szűkítő potenciájára utal a klasszikus szerzők (Viegtlin és Macht 1914, Gilbert és Fenn 1932) és az újabb vizsgálatok eredményeivel megegyezik (Bloor és mtsai 1972, Hamlin és mtsai 1971). Az említett régebbi vizsgálatok és modern kutatások közé eső fél múlt uralkodó felfogása ettől némileg különbözött, mert századunk 30—40 éveiben végzett vizsgálatok egy része kétségessé tette a digitaloidok koszorúsér hatásának számottevő voltát.

Márpedig a drogok farmakológiájára vonatkozó orvosi közfelfogást — közvetlenül vagy áttételesen — éppen az utóbbi időszak eredményeiből leszűrt következtetések határozzák meg.

A vizsgálatok tényanyagukat tekintve, többségükben megbízhatónak tekinthetők. Az így keletkezett ellentmondás feloldásának megkísérlése nélkül szívglükózidok hatásmechanizmusáról vallott felfogás csak egyoldalú lehet. Az ellentmondásra adható legkézenfekvőbb magyarázat abban áll, hogy a direkt koszorúsér szűkítő effektussal egyidőben — a vizsgálat konkrét körülményeitől függő mértékben — ezzel fordított arányú áramlás szabályozó hatások is érvényre jutnak. A glükózid hatásra fellépő nagyvérköri vazokonstriktori (a kamrai afterload fokozódása), mindinkább pedig a kamrai erő növelő inotrop hatás közvetett módon, de egyértelműen a koronáriák metabolikus értelemben vett tágulatának kedvez, mely elfedheti a direkt vazokonstriktor hatást. A szívglükózidok effektusa e tekintetben nem különbözhet elvileg más pozitív inotrop ágensekétől, így a katekolaminokétól, melyek komplex koronaria hatása a szóban forgó problémák szempontjából hasznos analógiát jelent.

A katekolaminok egyidőben kötődnek a koszorúserek falának alfa és béta adrenoceptoraihoz. A vazokonstriktor (alfa) hatást azonban szokványos kísérleti feltételek mellett a szimultán béta izgalom elfedi. (Szentiványi és Juhász-Nagy 1959, Juhász-Nagy és Szentiványi 1961, Mohrman és Feigl 1978). Megfelelő kísérleti körülmények között a béta adrenerg izgalom maszkírozó hatása kiküszöbölhető (Aviado és Juhász-Nagy 1981).

Ugyanakkor a katekolaminok és a szívglükózidok szívhatása közt fenomenológiai legalább két jelentős különbség áll fenn.

1. A katekolaminok inotrop hatása — melegvérűeken — következetesen fellép, a vizsgálatra használt preparátum természetétől és aktuális állapottól függetlenül. A szívglükózidok inotrop hatásának létrejötte, még inkább

az effektus nagyságrendje jelentősen függ a vizsgálati körülményektől. A narkotizált állat intakt, jól működő *in situ* szívében a szívserkentő effektus minimális az elégtelenül működő szíven kapott hatáshoz képest (Daggett és mtsai 1965); A narkotizálatlan állat szívében pedig az inotropia fokozódása gyakorlatilag kimutathatatlan (Vatner és mtsai 1971). A szíverő fokozódása izolált, *in vitro* szívpreparátumokon — közismert módon — többnyire nagyságrendileg nagyobb, mint *in situ* a szíven, de az előbbi-esetben is a jól működő friss preparátumok érzékenysége minimális (Loewi 1918, Carrier és mtsai 1974), majd a készítmény „előregedésével”, a sejtfelületi, könnyen kieserélődő Ca^{2+} -frakció csökkenésével párhuzamosan a szívglükozidok iránti inotrop érzékenység egyre nő (Carrier és mtsai 1974). Általában azt mondhatjuk, hogy minél „fiziológiásabb” körülmények között működik a szív, annál kisebb a myokardiális oxigén igényt növelő kardiotónikus hatás kifejlődésének esélye, tehát annál kevésbé számolhatunk a direkt koszorúér-szűkület másodlagos kompenzációjával. Jelen vizsgálatainkban a pozitív inotrop effektus statisztikailag szignifikánsnak, de meglehetősen kismértékűnek mutatkozott. Következésképpen a közvetlen vaszkuláris hatás maszkírozásának lehetőségei csak kevésbé voltak adottak.

2. Lényeges különbség áll fenn a katekolaminok és a szívglükozidok közt az *in situ* szív frekvenciájára gyakorolt hatásuk tekintetében: míg a beta adrenerg izgatók fokozzák a szívütések számát, az utóbbi ágensek a szív O_2 igényét jelentősen növelő tachikardia helyett bradikardiát váltanak ki. Kísérleteinkben az utóbbi körülmény kellően ellensúlyozhatta az amúgy sem nagyfokú inotrop effektus következményeit a szív anyageserére, s permisszív faktorként feltehetően hozzájárult ahhoz, hogy a sztrofantin direkt koronária hatása létrejöhetett. Kísérleteinkben nem csupán a koronáriák közép-érellenállása fokozódott, hanem — legalább ilyen mértékben — megnövekedett a késői diasztolában mérhető érellenállás is. Az utóbbi fázisban (a külső szívkompressziótól függetlenül kialakuló) ér-rezisztencia fokozódást a direkt koronária szűkület *prima facie* bizonyítékának tekintik (Gregg és Fischer 1963).

A koszorúérkeringésre kifejtett szívglükozid hatás mértékének tisztázása után további vizsgálatainkat e hatás természetének körvonalazására irányuló törekvéseink határozták meg. Eredményeink alapján valószínű, hogy a koszorúér-szűkület összefüggésben áll azzal a gátlással, melyet a szívglükozidok az adenzin okozta koszorúértágulatra kifejtenek. Az adenzint a metabolikus koronária autoreguláció legfontosabb szöveti mediátorának tekintik: úgy vélik, hogy e nukleozid nem csupán a hipoxiához való érálkalmazkodásban játszik kulcsszerepet, hanem a koronária tónus és a szívanyagesere állandó fiziológias összehangolódásáért is felelős (Berne 1980). Kísérleteink elsőnek igazolták a szívglükozidok és az adenzin között fennálló antagonizmust, mely már a K-sztrofantozid nem-toxikus dózisának alkalmazása után is jelentős, a dózis emelésével pedig igen kifejezetté válik. Ha feltételezzük — ami nagy-

számú adat alapján valószínű —, hogy a myokardium adenin-nukleotid anyagcseréje során folyamatosan szabaddá váló adenzin a nyugalmi koszorúértónusra is gátló hatást gyakorol, akkor e tónuscökkentő effektus részbeni függesztődése sztrofantinnal kezelt szíven önmagában is magyarázza a szív-glikozidokra fellépő koszorúérszűkületet. E feltevés ellenőrzését azonban jelenleg még bizonytalanná teszi az, hogy az adenzin „nyugalmi” koncentrációja a szív extracellularis terében (a hatás helyén), tekintettel a nukleozid kémiai instabilitására *in vivo*, nehezen becsülhető fel kellő pontossággal (Olsson és mtsai 1978). Ugyanakkor a szívizom oxigén egyensúlyának erőteljes negatív előjelű felbillenésekor az adenzin olyan nagy koncentrációt ér el az extracellularis térben, mely biztosan elegendő maximális koronaria tágulat létrehozásához (Schrader és Gerlach 1976). Vizsgálataink szerint a sztrofantin adenzin-dilatációt gátló hatása az infundált nukleozid dózisának emelésekor viszonylagos értelemben nő (7. ábra, 3. táblázat), vagyis a maximális koronaria tágulat relatíve nagyobb mértékben korlátozódik, mint az erek nyugalmi tágassága.

A szerzők egy része (Stark és mtsai 1972, Hamlin és mtsai 1974) a szív-glikozidok érszűkítő hatását az alfa-adrenoceptorok centrális eredetű izgalmanak tulajdonítja, minthogy az számottevően csökkenthető alfa-bénítók vagy ganglion blokkolók adásával. Eredményeink e feltevés kísérleti bizonyítékaival nem feleltétlenül összeegyeztethetetlenek. Egyrészt azért, mert könnyen lehetséges, hogy a koronaria konstrikió létrejöttében több alternatív mechanizmus is szerepet játszik, másrészt azért, mert e farmakológiai blokkolók támadáspontja nem csupán egyetlen mechanizmus lehet. Az alfa-adrenerg bénítók vagy a ganglionáris áttevődést gátló farmakonok a metabolikus koronaria autoregulációra is kifejtenek — közvetett — gátló hatást és csökkentik a hypoxiára fellépő koszorúértágulatot (Szentiványi és Juhász-Nagy 1963); Alfa-blokkolók az adenzin okozta koronaria dilatációt közvetlenül is gátolhatják (Naylor és mtsai 1967), Alfa-bénítók nem csupán a koszorúereken, hanem izolált pitvarizomzaton is képesek blokkolni az adenzin effektust (Szentmiklósi és mtsai 1976), talán mert bizonyos szerkezeti rokonság áll fenn az adrenerg és az adenzin receptor között. Az összefüggés természetéről azonban túlságosan kevés biztos ismeretünk van ahhoz, hogy az adrenerg, ill. a purinerg eredetű mechanizmusok interferenciája egy *harmadik* farmakonhatás: a szív-glikozidok okozta érszűkület vonatkozásában racionális magyarázat alapjául szolgálhatna.

Ugyanakkor nagyon valószínűtlen, hogy a szív-glikozidok okozta érszűkület létrejöttében a centrális eredetű alfa-adrenerg izgalomnak kitüntetett szerepe lenne, hiszen ilyen értelmű hatás izolált érpreparátumokon is fellép (Voegtlin és Macht 1914, Fleckenstein és mtsai 1976), mégpedig a szív-glikozidok viszonylag csekély koncentrációjának alkalmazására. Mi több, analóg természetű szív-glikozid effektus izolált zsigeri simaizomzaton is kiváltható, összefüggésben az intracellularis Ca-kinetika módosulásával: a kicserélhető Ca^{++}

frakció növekedésével (Casteels és Raeymaekers 1976). Valószínű, hogy a szívglikozidok azonos vagy nagyon hasonló cellularis mechanizmus szerint hatnak mind a szívizom, mind a vaszkuláris simaizom membránfolyamataira, sőt végső általánosításban hatásuk közös gyűjtőmechanizmusba torkollik egész sor farmakon vagy élettani ágens izomtónust serkentő effektusával: a folyamat közös terminális lépése az intracelluláris calcium anyagcsere olyan értelmű módosulása, hogy megnövekszik az említett aktivátor-ion hozzáférhetősége a kontraktilis proteinekhez. A szívglikozidok esetén csupán a hatásmechanizmus bonyolultságára s nem a hatás lényegére utal, hogy mindez komplex membránfolyamatok láncolatán át, közvetett módon történik (Noble 1980). Otto Loewi már 1918-ban rámutatva a sztrofantin és a Ca^{++} egymást kölcsönösen potenciáló effektusára, lényegretörően fogalmazta meg a legfontosabbat hatásuk összefüggéséről: „Dieser Zusammenhang könnte meines Erachtens nur derart sein, dass die Wirkung von Strophantin darin besteht, *in besonderer Weise* das Herz für Ca empfindlich zu machen”. Az idevágó — hatalmas volumenű — kutatás az azóta elmúlt évtizedek alatt aligha tett mást, minthogy Loewi zseniális felismerése nyomán e kijelentés megszorító értelmű, adverbialis szakaszának tisztázására törekedett. A szívglikozidok micelláris szintű hatásmechanizmusa azonban pontosan ma sem világos (Noble 1980).

Ezen a vonalon haladva mutatták ki ugyanakkor Fleckenstein és mtsai (1976), hogy az általuk felfedezett Ca-antagonista ágensek teljes mértékben ellensúlyozzák a szívglikozidokkal kiváltható kontraktúrát izolált koronária csikokon. Jelen eredményeink *in situ* szíven tett megfigyelésekkel egészítik ki ezen alapvető *in vitro* vizsgálatokat. Ha mindezt összevetjük azzal, hogy a legújabb vizsgálatok szerint a koszorúérszabályozás metabolikus mediátorának: az adenozinnak értágító mechanizmusában az érfal kontraktilis apparátusának aktiválódását szolgáló calcium-felvétel specifikus gátlódását kell látnunk (Harder és mtsai 1979) s figyelembe vesszük az adenozin és a sztrofantin általunk kimutatott antagonizmusát, a szívglikozidok koronária hatása kellő egyértelműséggel jeleníthető meg az intracelluláris Ca^{++} -szint modulációjáért versengő ellentétes akciók eredőjeként. Mindez természetesen még nem jelenti azt, hogy a szóban forgó mechanizmusok egymásnak tükörképszerű ellentétei lennének. Az adenozin érsimaizom-elernyesztő effektusa, hasonlóan a nukleozid pitvarizomzat kontrakciót gátló hatásához (Schrader és mtsai 1975), szorosan kapcsolódik, sőt feltehetően kauzálisan kötődik a sejtmembrán lassú csatornáin át történő membrán „potenciál-dependens Ca^{++} -áram gátlásához (Harder és mtsai 1979)”. Ezzel szemben a szívglikozidok pozitív inotrop effektusa — úgy látszik — független az említett csatornákon lebonyolódó Ca-influxtól (McDonald és mtsai 1975, Josephson és Sperelakis 1977) s e drogok a kardiotonikus hatáshoz vezető intracelluláris Ca^{++} -szint növekedést indirekt módon, nem az adenozin (vagy a verapamil) hatásmechanizmusában involvált membránfolyamatokhoz kapcsolódva hozzák létre. Így a sztrofantin és az adenozin (ill.

a sztrofantin és a verapamil) közti antagonizmus csupán e szereknek a végső közös mediátorra: az aktivátor calciumra kifejtett ellentétes előjelű hatásából s nem azonos (vagy szorosan kapcsolódó) membrán struktúrákon való kompetíciójából következik. E következtetést támasztja alá az adenozin dózis-hatás görbéknek kísérleteinkben észlelt viselkedése is, minthogy azok sztrofantin adása utáni eltolódása nem felel meg a kompetitív antagonizmus formai kritériumainak. Izolált pitvarizomzaton nyert legújabb eredményeink az adenozin negatív inotrop effektusának sztrofantin kezeléssel létrehozható gátlásáról ugyancsak nem-kompetitív természetű, bár erőteljes antagonista kölcsönhatást sejtetnek e két ágens között (Sótonyi és Juhász-Nagy, közlésre előkészítve).

Noha a jelenlegi vizsgálatokból meglehetősen egyértelmű kép rajzolódik ki a sztrofantinnak a koszorúerekre kifejtett direkt érszűkítő hatásáról, az eredmények orvosi jelentőségének kellő megítéléséhez még igen sok további adat szükséges. Már csak azért is, mivel ilyen értelmű konklúziók levonása megfelelő patológiai modellkísérletek nélkül rendkívül kockázatos. Így további feladatot jelent annak tisztázása, hogyan kötődnek és hogyan hatnak a szívglikozidok a humán koronária betegséget több-kevesebb hűséggel szimuláló regionális myokardium-ischemiás állapotokban, vagy a koronária betegség morfológiai és funkcionális aspektusainak tanulmányozására kidolgozott egyéb experimentális modelleken (Juhász-Nagy és Szodoray 1972, Nemes és mtsai 1977, Somogyi és mtsai 1977).

Összefoglalás

Kombinált hisztokémiai és haemodinamikai vizsgálatok során az ép koronária keringésben kialakuló szívglikozid-kötődést és farmakológiai hatást tanulmányozták pentobarbitállal elaltatott, nyitott mellkasú kutyákon. Az állatok közepes ($3,5 \cdot 10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$) és nagy ($7,0 \cdot 10^{-8}$ mol \cdot kg $^{-1}$) dóziséis K-sztrofantozidot kaptak i. v. vagy a drog kis adagját ($1,2 \cdot 10^{-8}$ mol) közvetlenül a koronária keringésbe (i. c.) Romhányi aldehid-biszulfid-toluidinkék (ABT) módszerének a szívglikozidok kimutatására történő adaptálásával polarizációs mikroszkópos technikával valamennyi alkalmazott dózis mellett igen intenzív sztrofantin kötődést sikerült kimutatni a koszorúerek falában. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok a szívglikozid cukorkomponensnek lokalizálását tették lehetővé az endotel sejt felszínén a sarcolemma membránon és az érfali simaizom sejteken. A morfológiai képpel összhangban igazolódott a drog erőteljes vazoaktivitása a koszorúereken; a K-sztrofantozid számottevő direkt érszűkítő hatást váltott ki, mely függetlennek bizonyult a szer ekstrakoronáriális (kardiotonikus) effektusától. K-sztrofantozid szignifikánsan, nem-kompetitív módon gátolta a bal szívbe infundált adenozinnal ($0,5-4,0 \cdot 10^{-7}$ mol \cdot kg $^{-1}$) előídezhető koszorúértágulatot; ugyanakkor a Ca-antagonista ve-

rapamil ($4 \cdot 10^{-7}$ mol \cdot kg $^{-1}$ i. v.) hatékonyan ellensúlyozta a vazokonstriktor természetű szívglikozid hatást. Vizsgálataik alapján arra következtetnek, hogy a K-sztrifantozidnak a koszorúerek simaizomzatához jelentős affintása van *in vivo* (1, 2); a Ca $^{++}$ intracelluláris hozzáférhetőségének gátlását, mely a fiziológias koronária alkalmazkodás (értágulat) előfeltétele, a szívglikozidok erőteljesen bénítják.

IRODALOM

- Aviado, D. M. és Juhász-Nagy, A.: In: Factors influencing Adrenergic Mechanism in the Heart (Ed.: Szentiványi, M. és Juhász-Nagy, A.) Budapest, Akadémiai Kiadó, pp. 245—262, (1981).
- Beller, G. A., Smith, T. W. és Abelmann, W. H.: New Engl. J. Med. **248**, 989 (1971).
- Betz, C. G.: Die Herzwirksamen Glykoside. J. F. Lehmanns Verl., München p. 140 (1971).
- Berne, R. M.: Circ. Res. **47**, 807 (1980).
- Berhard, W.: J. Cell. Biol. **34**, 757 (1967).
- Bing, R. J., Maraist, F. M., Damman, J. F. Jr., Draper, A. Jr., Heimbecker, R., Daley, R., Gerard, R. és Calazel, P.: Circulation **2**, 513 (1950).
- Bloor, C. M., Walker, D. E. és Pensinger, R. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **140**, 1409 (1972).
- Carrier, G. O., Lüllmann, H., Naubauer, L. és Peters, T.: J. Mol. Cell. Cardiol. **6**, 333 (1974).
- Casteels, R. és Raeymaekers, L.: J. Physiol (Paris) **72**, 34 (1976).
- Csuka, O. és Sugár, J.: Acta Morph. Acad. Sci. Hung. **19**, 233 (1971).
- Daggett, W. M. és Weisfeldt, M. L.: Am. J. Cardiol. **16**, 394 (1965).
- Dearing, W. H., Essex, H. E., Herrick, J. F. és Barnes, A. R.: Am. Heart J. **25**, 719 (1943).
- Döckert, D.: Herzglycosidtherapie. Jena, G. Fischer Verlag p. 85 (1979).
- Essex, H. E., Herrick, J. F. és Visscher, M. B.: Am. Heart J. **16**, 143 (1938).
- Fahrenkamp, C.: Arch. exper. Path. Pharmacol. **65**, 367 (1911).
- Fleckenstein, A., Nakayama, K., Fleckenstein-Grün, G. és Byon, Y. K.: In: Ionic Actions on Vascular Smooth Muscle (Ed.: Betz, E.) Berlin, Springer, pp. 117—123 (1976).
- Gilbert, N. C. és Fenn, G. K.: Arch. Intern. Med. (Chicago) **50**, 668 (1932).
- Ginsberg, A. M., Stoland, O. O. és Silver, K. A.: Am. Heart J. **16**, 663 (1938).
- Goodman, L. S. és Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. (5th ed.) New York, McMillan p. 1843 (1975).
- Gottlieb, R. és Magnus, R.: Arch. exper. Path. Pharmacol. **47**, 135 (1902).
- Gregg, D. E. és Fischer, L. C.: In: Handbook of Physiology. Vol. 2. Circulation (Ed.: Hamilton, W. F. és Dow, P.), Baltimore, William és Wilkins, pp. 1517—1584 (1963).
- Hallin, N. P., Willerson, J. T., Garan, H. és Powell, W. J. Jr.: J. Clin. Invest. **53**, 288 (1974).
- Harder, D. R., Belardinelli, L., Sperelakis, N., Rubio, R. és Berne, R. M.: Circ. Res. **44**, 176 (1979).
- Harrison, L. A., Blascke, J., Philips, R. S., Price, W. E., Cotten, M. de V. és Jacobson, E. D.: J. Pharmacol. Exp. Therap. **30**, 251 (1969).
- Josephson, I. és Sperelakis, N.: J. Mol. Cell. Cardiol. **9**, 409 (1977).
- Juhász-Nagy, A. és Nemes, A.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **56**, 40 (1980).
- Juhász-Nagy, A. és Szentiványi, M.: Am. J. Physiol. **200**, 125 (1961).
- Juhász-Nagy, A. és Szodoray, P.: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. **42**, 275 (1975).
- Katz, L. N., Rodbard, S., Friend, M. és Rottesman, W.: J. Pharmacol. Exp. Therap. **62**, 1 (1938).
- Kobert, R.: Arch. exper. Path. Pharmacol. **22**, 77 (1887).
- Linder, L. és Katz, L. N.: J. Pharmacol. Exp. Therap. **72**, 306 (1941).
- Loewi, O.: Naunyn Schmiedebergs Arch. exper. Path. Pharmacol. **82**, 131 (1918).
- Lüllmann, H. és Mattila, I.: Progr. Pharmacol. Vol. 212 p. 120 (1978).
- McDonald, R. F., Nawrath, H. és Krautwein, W.: Circ. Res. **37**, 674 (1975).
- Melmon, K. L. és Morelli, H. F.: Clinical Pharmacology. New York, McMillan p. 500 (1972).
- Mohrman, D. E. és Feigl, E. O.: Circ. Res. **42**, 79 (1978).
- Naszlady, A.: Cardiopulmonalis kölcsönhatások és következményeik. Kandidátusi értekezés, Budapest (1979).
- Nayler, W. G., Price, J. M. és Lowe, T. E.: Cardiovasc. Res. **1**, 63 (1967).
- Nemes, A., Juhász-Nagy, S., Sóttonyi, P. és Somogyi, E.: Orvostud. **28**, 921 (1977).
- Noble, D.: Cardiovasc. Res. **14**, 494 (1980).

- Ogilvie, R. I. és Ruedy, J.: *Canad. Med. Assoc. J.* **97**, 1450 (1967).
- Olsson, R. A., Snow, J. A. és Gentry, M. K.: *Circ. Res.* **42**, 358 (1978).
- Romhányi, Gy., Deák, Gú. és Fischer, J.: *Histochemistry*, **43**, 333 (1975).
- Ross, J. Jr., Waldhausen, J. A. és Braunwald, E.: *J. Clin. Invest.* **39**, 930 (1960).
- Schrader, J. és Gerlach, E.: *Pflügers Arch.* **367**, 429 (1976).
- Schrader, J., Rubio, E. és Berüe, R. M.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **7**, 427 (1975).
- Sherrod, T. R.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **104**, 445 (1952).
- Shillingford, J. P.: *Digitalis. Gebrauch und Missbrauch Hexagon Roche* **8**, 2 (1980).
- Somogyi, E.: *Proc. Int. Congr. Leg. Med. München* **1**, 36 (1977).
- Somogyi, E., Sótónyi, P., Juhász-Nagy, S. és Nemes, A.: *Orvostudomány* **28**, 327 (1977).
- Sótónyi, P. és Kékesi, V.: *Arch. Physiol. Sci. Vol.* **27**, 118 (1980).
- Sótónyi, P., Somogyi, E. és Romhányi, Gy.: *Veröffnet. 10. Tagung „Elektronmikroskopie“*. Leipzig. Bd. I. 25 pp. (1981).
- Stark, J. J., Sanders, C. A. és Powell, W. J. Jr.: *Circ. Res.* **28**, 470 (1972).
- Szentiványi, M. és Juhász-Nagy, A.: *Quart. J. Exp. Physiol.* **44**, 67 (1959).
- Szentiványi, M. és Juhász-Nagy, A.: *Quart. J. Exp. Physiol.* **48**, 105 (1963).
- Szentmiklósi, J., Takács, I. és Szeged, J.: *In.: Symposium on Pharmacology of the Heart* (Ed.: Szekeres, L. és Papp, J. Gy.) Budapest, Akadémiai Kiadó, pp. 81–86 (1976).
- Vatner, S.F., Higgins, C. B., Franklin, D. és Braunwald, E.: *Circ. Res.* **28**, 470 (1971).
- Vogtlin, C. és Macht, D. I.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **5**, 77 (1914).