

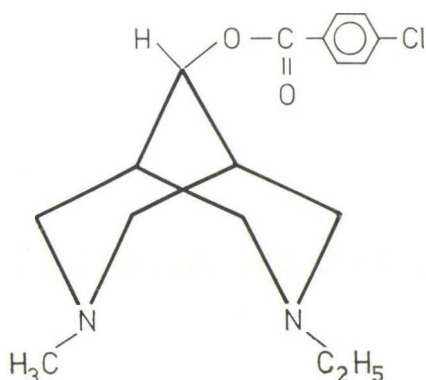
## RGH-2957 — EGY BISPIDINVÁZAS VEGYÜLET ANTIARITMIÁS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

PARÓCZAI MARGIT, KÁRPÁTI EGON  
és KELEMEN KÁROLY az orvostudományok doktora

Közlésre érkezett: 1982. VI. 15.

A kinidinnek mint antiaritmiás szernek az alkalmazása óta számos, szerkezetükben különböző vegyületet vezettek be a klinikumba szívritmuszavarok kezelésére. *Vaughan Williams* (1970) az antiaritmiás vegyületeket elektrofiziológiai és egyéb farmakológiai hatásuk összehasonlítása alapján 4 osztályba sorolta, majd nemrég ugyanez a munkacsoport javasolta egy 5. osztály bevezetését (*Millar és Vaughan Williams* 1980). Az 1. osztályba tartoznak a membrán-depresszív hatású vegyületek, melyek többsége lokál-anesztetikus tulajdonságot is mutat. A 2. osztályt alkotják a  $\beta$ -adrenerg blokkoló szerek, a 3. osztályba sorolt vegyületek jellegzetes hatása, hogy megnyújtják az akciós potenciál időtartamát. A  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista vegyületek tartoznak a 4. osztályba, míg a  $\text{Cl}^-$ -ionok sejtmembránon keresztüli mozgást gátló anilidine képezné az 5. osztályt.

A sparteinről — mely egy kinolizidin-vázás alkaloid — kimutatták, hogy az 1. osztályba sorolt vegyületek közé tartozik (*Senges és Eke* 1973a, b), néhány tulajdonságában azonban eltér a kinidintől. A spartein molekula két gyűrűje egy bispidinvázat alkot, melyhez hasonló szerkezetű 3,7-diazabiciklo



1. ábra. RGH-2957 szerkezete

(3.3.1.) nonán származékokat állítottak elő (*Nádor K., Kraiss G. és Sinkó K.*). A vegyületek közül az RGH-2957 jelzésű bizonyult a leghatékonyabbnak. Szerkezetét az 1. ábra mutatja. Ennek a vegyületnek a farmakológiai hatását ismertetjük.

### Módszerek és kísérleti eredmények

#### 1. Antiaritmiás hatás vizsgálata *in vivo* aritmia modelleken

##### a) Kloroform-aritmia

Kamrafibrillációt *Lawson* (1968) módszere szerint váltottunk ki 180–220 g súlyú, hímnemű fehér egereken. Minden dózist 10–10 egérből álló csoportnak adtunk, egy vegyületet legalább 3 dózisban vizsgáltunk. Dózis-hatás-

1. táblázat

A vegyületek hatása kloroform-indukált kamrafibrillációra egéren  
(Átlag  $ED_{50}$  a 95%-os konfidencia-intervallummal)

Vegyület	i. v. $ED_{50}$ (mg/kg)	Antiaritmiás hatékonyság
RGH-2957	0,04 (0,025–0,065)	9,3
Lidocain	0,37 (0,16–0,80)	1,0
Kinidin	5,75 (3,38–7,99)	0,1
Propanolol	0,95 (0,45–1,80)	0,4

görbe alapján meghatároztuk az  $ED_{50}$  értékeket a 95%-os konfidencia intervallumokkal együtt (*Litchfield és Wilcoxon* 1964). Az eredményeket az 1. táblázat mutatja.

##### b) Akonitin-aritmia

A kísérleteket 180–200 g-os, uretánnal (1,25 g/kg i. p.) altatott patkányokon végeztük. 50  $\mu$ g/kg akonitint a farokvénába fecskendeztünk, és 5 perc múlva EKG II. elvezetésben regisztráltuk a ritmuszavart. A vegyületeket az aritmia kialakulásának meggátlására 2 perccel az akonitin injekció előtt i. v. adtuk. *Fekete és Borsy* (1964) módszere alapján  $ED_{50}$  értékeket számoltunk. Az eredményeket a 2. táblázatban tüntettük fel.

Ezen modellen vizsgáltuk a vegyület orális aktivitását. Gyomorszondán keresztül 10, 20 mg/kg dózisban kapták az állatok a vegyület TWEEN-es

## 2. táblázat

A vegyületek hatása aconitin indukált aritmiára patkányon  
(i. v. ED<sub>50</sub> a 95%-os konfidencia limittel)

Vegyület	Kinidin	Lidocain	RGH-2957
ED <sub>50</sub> i. v. (mg/kg)	2,38 (1,43–3,94)	7,7 (5,81–10,19)	0,58 (0,55–0,61)

szuszpenzióját, s 1, 2, 4, 6 órás előkezelés után váltottuk ki akonitinnel a ritmuszavarokat.

10 mg/kg RGH-2957 maximálisan 50%-os, 20 mg/kg RGH-2957 maximálisan 70%-os védő hatást fejtett ki, s a vegyület aktivitása még 4 órás előkezelés után is kimutatható volt.

## c) Akut toxicitás és terápiás index

Az akut toxicitás értékét egéren és patkányon vizsgáltuk intravénás és orális alkalmazás mellett. Minden dózist 10–10 állatnak adtunk. Az LD<sub>50</sub> értékeket és a 95%-os konfidencia intervallumokat *Litchfield* és *Wilcoxon* szerint állapítottuk meg.

A kloroform és akonitin aritmia modellen kapott ED<sub>50</sub> értékek, illetve az LD<sub>50</sub> értékek alapján határoztuk meg a terápiás indexet (TI). A 3. táblázat mutatja az eredményeket.

## 3. táblázat

Vegyületek akut toxicitása és terápiás indexe (TI.)

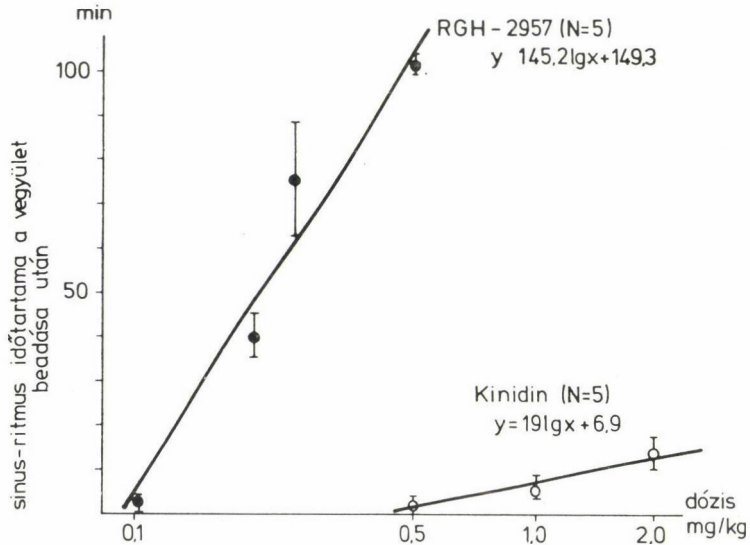
	Egér		Patkány	
	i. v. LD <sub>50</sub> (mg/kg)	TI. <sup>1</sup>	i. v. LD <sub>50</sub> (mg/kg)	TI. <sup>2</sup>
RGH-2957	25,9 (23,2 – 28,3)	647,5	17,6 (15,2 – 19,7)	30,3
Kinidin	67,0 ± 3,36	12,0	65,2 (58,4 – 72,1)	27,4
Lidocain	30,75 (29,03 – 32,56)	83,1	34,0 (30,6 – 37,4)	4,4

$$TI.^1 = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}, \text{ ahol } ED_{50} \text{ a kloroform aritmia modellen számított érték}$$

$$TI.^2 = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}, \text{ ahol } ED_{50} \text{ az akonitin aritmia modellen számított érték}$$

## d) Adrenalin-aritmia

Uretánnal (1,2 g/kg i. p.) altatott tengeri malacokon 2,5 µg/kg/perc sebességű adrenalin-infúzióval folyamatosan fennálló kamrai ritmuszavarokat vál-



2. ábra. Vegyületek hatása adrenalinnal kiváltott aritmia modellen (átlag  $\pm$  S.E.M.)

tottunk ki, s vizsgáltuk, hogy a vegyületek képesek-e felfüggeszteni az aritmiát. A 2. ábra mutatja, hogy mind a kinidin, mind az RGH-2957 helyre tudta állítani a sinus-ritmust. Míg a kinidin igen rövid hatást mutatott, addig az RGH-2957 már jóval alacsonyabb dózisban tartós hatásának bizonyult.

#### e) Ouabain-aritmia

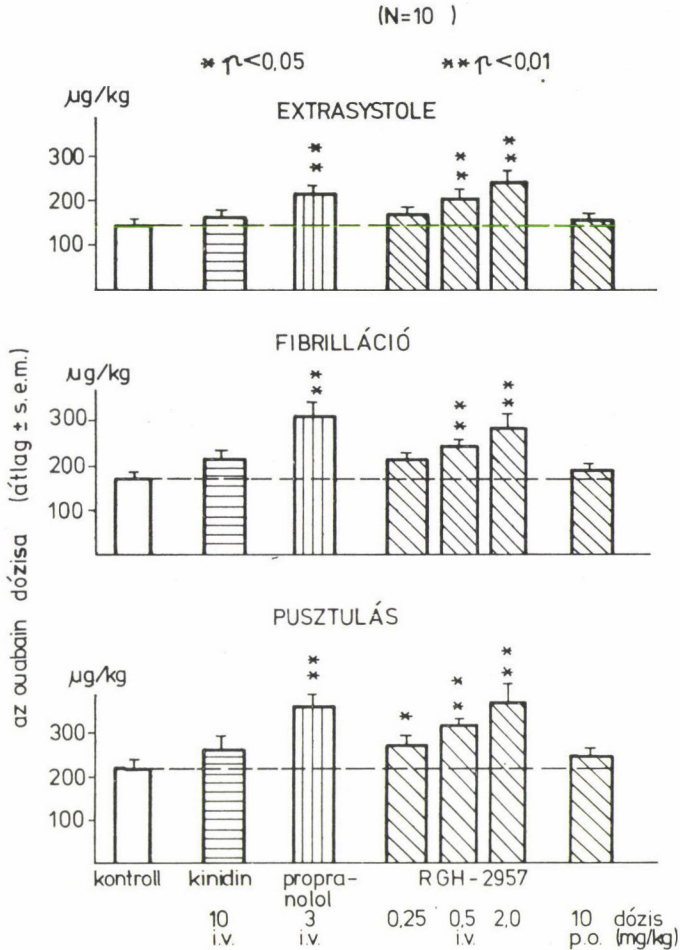
Uretánnal (1,2 g/kg i. p.) altatott tengeri malacoknak 3,375  $\mu$ g/perc ( $\sim$ 11  $\mu$ g/kg/perc) sebességgel ouabaint infundáltunk a v. jugularisba, s meghatároztuk a kamrai extrasystole, kamrafibrilláció és pusztulás bekövetkezéséig fogyott ouabain mennyiségét  $\mu$ g/kg-ban.

A vegyületeket 5 perccel az ouabain-infúzió megindítása előtt adtuk a v. femoralisba. Az antiaritmiás hatást az jelzi, ha a vegyülettel való előkezelés után megnő a különböző ritmuszavarok kiváltásához szükséges ouabain mennyisége. A 3. ábra mutatja a kinidinnel, propranolollal és RGH-2957 különböző dózisaival történt előkezelés hatásosságát. Vegyületünk 2 mg/kg i. v. dózisban fejtett ki olyan mértékű hatást, mint 3 mg/kg propranolol. 10 mg/kg RGH-2957 orális alkalmazás mellett 15–20%-kal növelte ugyan az infundált ouabain mennyiségét, de ez nem volt statisztikailag szignifikáns.

#### f) Fibrillációs küszöb

A kísérleteket altatott, nyitott mellkasú macskán végeztük Szekeres és mtsai (1971) módszerével. A 4. ábra mutatja az RGH-2957 dózis-függő aktivitását a pitvari és kamrai fibrillációs küszöb emelésében. Az egyes dózisok





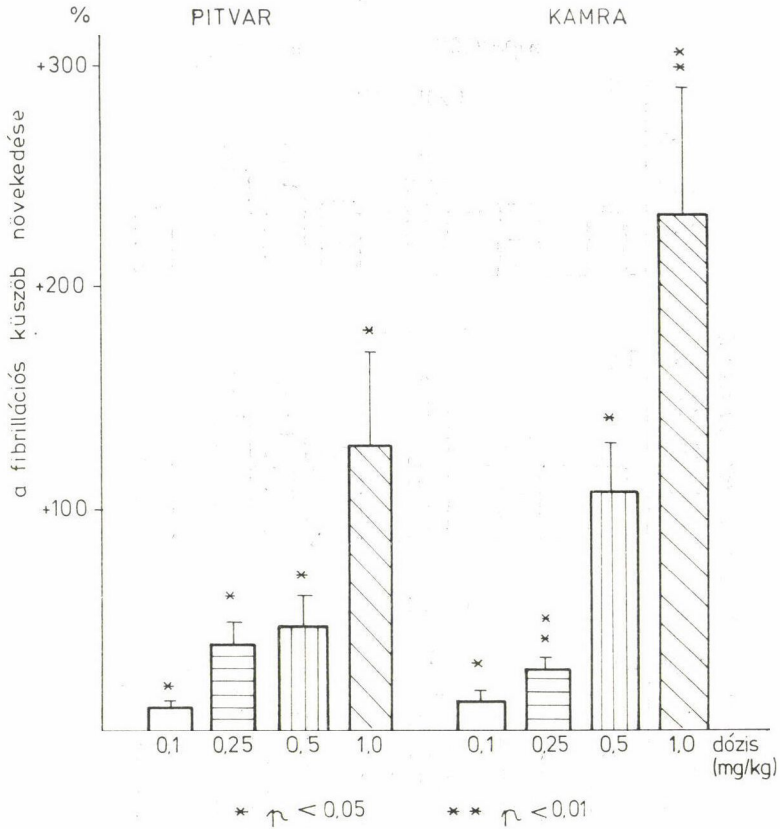
3. ábra. Vegyületek hatása ouabainnal kiváltott aritmia modellen (átlag ± S.E.M.)

maximális hatásai alapján regressziós egyeneseket szerkesztve meghatároztuk az  $ED_{50}$  és  $ED_{100}$  értékeket. Ezt mutatja a 4. táblázat, melyben feltüntettük a kinidin és propranolol talált értékeit is.

## 2. Elektrofiziológiai paraméterek vizsgálata

Tengeri malac szív bal pitvarát és a jobb kamrafal egy hosszanti szegmentjét 34 °C-os karbogénnel átáramoltatott Locke-oldattal perfundáltattunk. (A Locke-oldat összetétele: 125 mmól/l NaCl, 5,8 mmól/l KCl, 2,16 mmól/l  $CaCl_2$ , 25 mmól/l  $NaHCO_3$ , 11 mmól/l glukóz.)

100/perc frekvenciájú, 1 ms időtartamú négyszögimpulzusokkal ingereltük a preparátumot bipoláris platina-elektrodokon keresztül, illetve elektromos

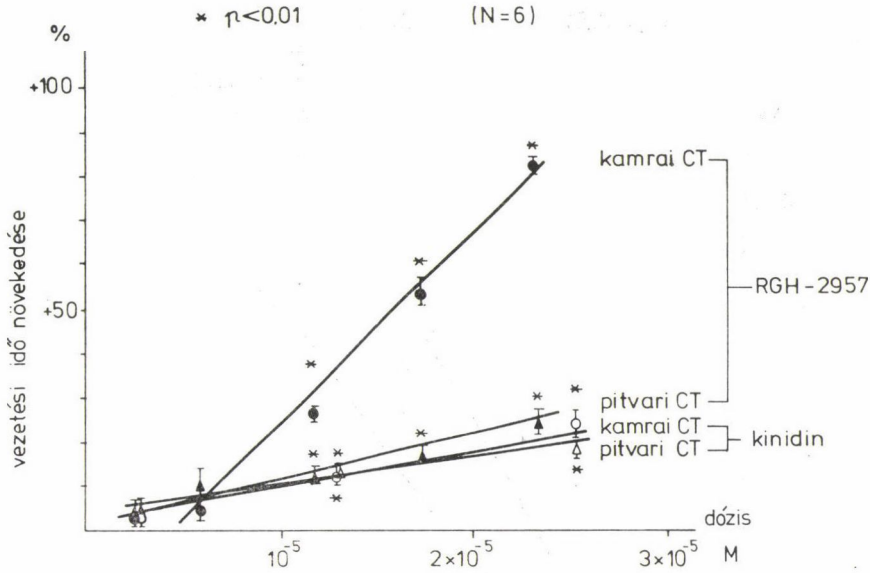


4. ábra. RGH-2957 hatása pitvari és kamrai fibrillációs küszöbre (átlag  $\pm$  S.E.M.) (n = 5)

#### 4. táblázat

RGH-2957 hatékonysága fibrillációs küszöb módszerrel vizsgálva  
(Az ED<sub>50</sub> és ED<sub>100</sub> értékek a konfidencia intervallumokkal együtt a regressziós egyenesből vannak meghatározva)

Vegyület	Pitvari fibrill, küszöb		Kamrai fibrill, küszöb	
	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	ED <sub>100</sub> (mg/kg)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	ED <sub>100</sub> (mg/kg)
RGH-2957	0,42 (0,26—0,82)	0,81 (0,37—1,26)	0,27 (0,18—0,56)	0,45 (0,17—0,73)
Kinidin	—	—	3,1 (2,1—4,7)	—
Propanolol	—	—	0,78 (0,42—1,13)	—



5. ábra. RGH-2957 és kinidin hatása a vezetési időre (CT) (átlag  $\pm$  S.E.M.)

aktivitásukat ugyanilyen elektródokkal regisztráltuk. Meghatároztuk az ingerküszöb (TP), vezetési idő (CT) és az effektív refrakter periódus (ERP) értéket kontroll körülmények között, majd a vizsgálandó vegyületet növekvő dózisban tartalmazó Locke-oldattal való kb. 20 perces perfúzió után. Minden kísérletben a kontroll értéket 100%-nak tekintettük, s a vegyület hatására kialakult értéket a kontroll érték %-ában fejeztük ki.

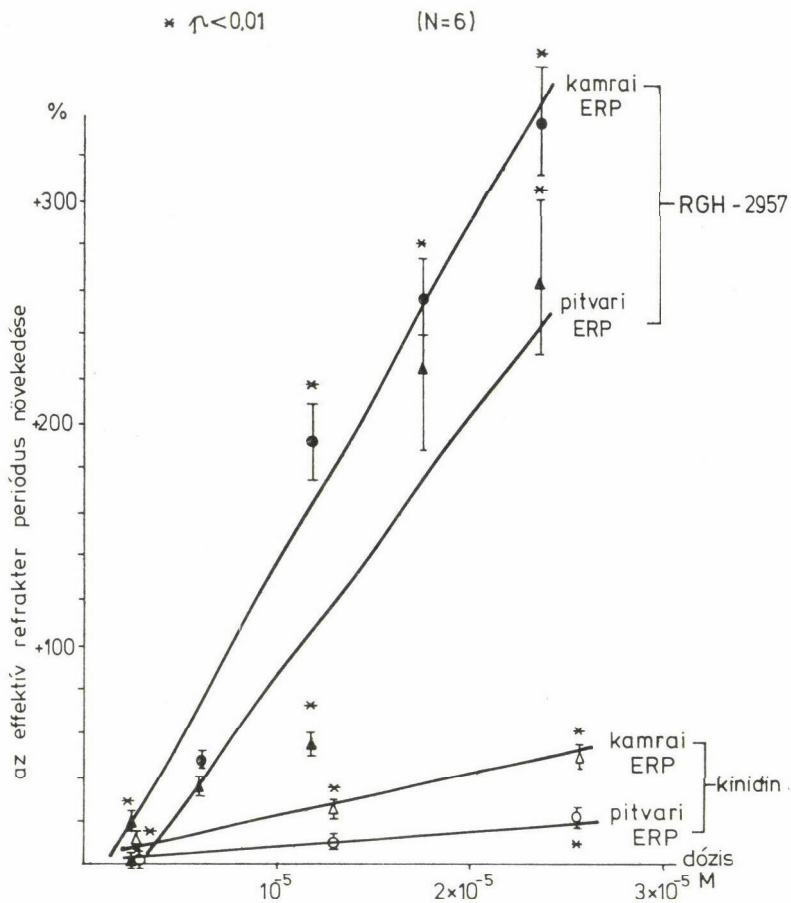
A vezetési idő és az effektív refrakter periódus értékében a kinidin, illetve az RGH-2957 hatására bekövetkezett változást mutatja az 5. és 6. ábra.

A kinidin dózis-függően növelte az ingerküszöböt is, míg az RGH-2957 hatására bekövetkezett változást mutatja az 5. és 6. ábra.

A kinidin dózis-függően növelte az ingerküszöböt is, míg az RGH-2957 csak 10  $\mu\text{mol/l}$  feletti koncentrációban hat e paraméterre.

### 3. Inotróp és kronotróp hatás vizsgálata

Karbogénnel átáramoltatott, 34 C<sup>o</sup>-os Locke-oldatban felfüggesztett spontán működő tengeri malac szív jobb pitvarának saját frekvenciáját és kontrakció erejét folyamatosan regisztráltuk. Az egyensúly beállása után a vegyület koncentrációját kumulatív módon növeltük, s a paraméterekben bekövetkezett változást a kontroll érték %-ában fejeztük ki. (Az elektrofiziológiai és mechanikai aktivitás vizsgálatának módszerét részletesen ismertettük egy korábbi közleményben — Paróczai és mtsai 1981.)



6. ábra. RGH-2957 és kinidin hatása az effektív refrakter periódusra (ERP) (átlag  $\pm$  S.E.M.)

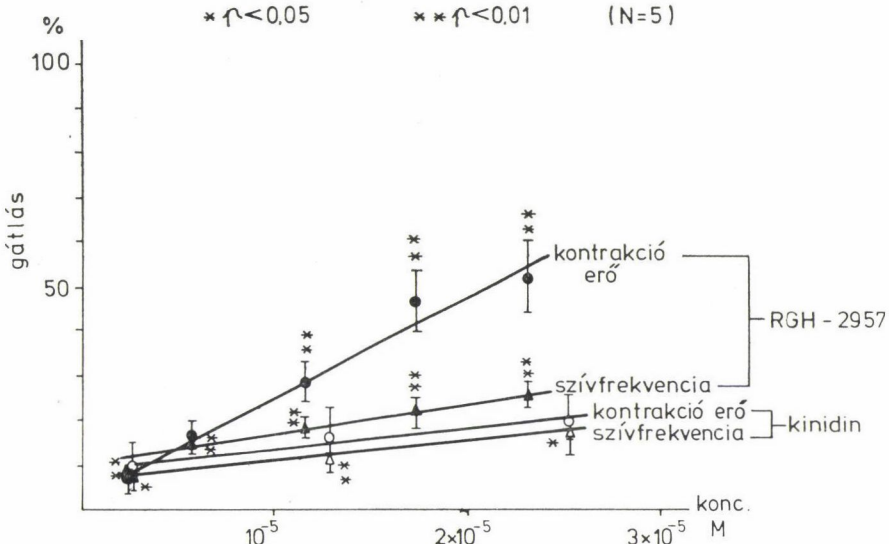
### 5. táblázat

Vegyületek hatása a szívfrekvenciára és kontrakcióerőre izolált szívpreparátumokon

( $IC_{25}$  és  $IC_{50}$  értékek a 95%-os konfidencia intervallumokkal a regressziós egyenesből számítottak)

	RGH-2957		Kinidin	
	$IC_{25}$ ( $\mu$ mól/l)	$IC_{50}$ ( $\mu$ mól/l)	$IC_{25}$ ( $\mu$ mól/l)	$IC_{50}$ ( $\mu$ mól/l)
Jobb pitvar spontán frekvencia	21 (12–30)	55 (35–75)	39 (26–54)	92 (72–113)
Jobb pitvar kontrakcióerő	10 (4–16)	21 (14–28)	38 (12–75)	97 (71–123)
Ingerelt bal pitvar kontrakcióerő	13 (6–21)	25 (17–33)	87 (42–134)	179 (145–228)





7. ábra. RGH-2957 és kinidin hatása a spontán szívfrekvenciára és kontrakcióerőre (átlag  $\pm$  S.E.M.)

A 7. ábra mutatja a kinidin és az RGH-2957 dózis-függő negatív inotróp és negatív kronotróp hatását.

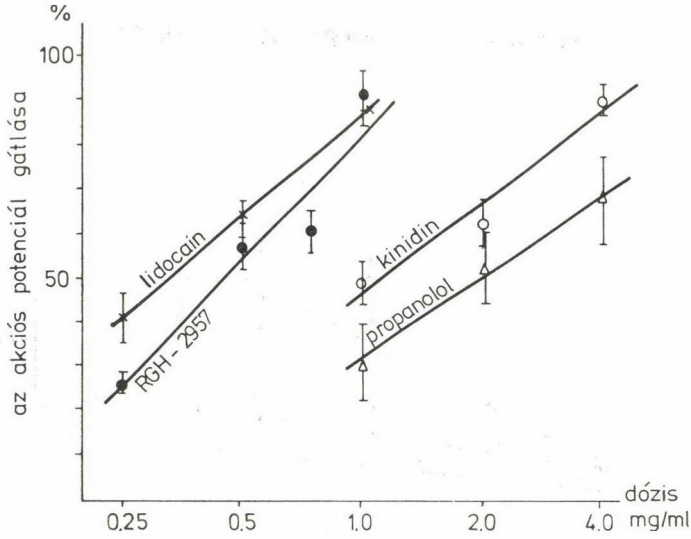
Mivel a szívfrekvencia és a kontrakcióerő egymástól nem függetlenül változnak, a vegyületek negatív inotróp hatását konstans 1 Hz frekvenciával ingerelt bal pitvaron is megvizsgáltuk. A kinidin ilyen körülmények között alig befolyásolja a kontrakcióerőt, míg az RGH-2957 negatív inotróp hatása az előzőekhez hasonló. Ez látható az 5. táblázatból, ahol a regressziós egyenesből számított  $IC_{25}$  és  $IC_{50}$  értékek vannak feltüntetve.

#### 4. Helyi érzéstelenítő hatás

A vizsgálatokat béka (*Rana esculenta*) ülőidegen (n. ischiadicus) végeztük, melyet 10 Hz frekvenciájú, 0,05 ms időtartamú, szupramaximális feszültségű impulzussal ingereltük, s az elektromos aktivitást oscilloszkópon figyeltük. A Ringer-oldatban kapott akciós potenciál amplitúdóját 100%-nak tekintettük, s a vegyületek helyi érzéstelenítő hatását az amplitúdó csökkenése alapján mértük. A 8. ábra mutatja az RGH-2957-re és a referencia vegyületekre kapott dózis-hatás görbéket.

#### 5. $\beta$ -blokkoló hatás

A kísérleteket pentobarbitállal (30 mg/kg i. p.) altatott macskákön végeztük. 2  $\mu$ g/kg izoprenalin hatására bekövetkező szívfrekvencia fokozódást vizsgáltuk kontroll körülmények között, majd 0,5–4,0 mg/kg RGH-2957 jelenlétében.



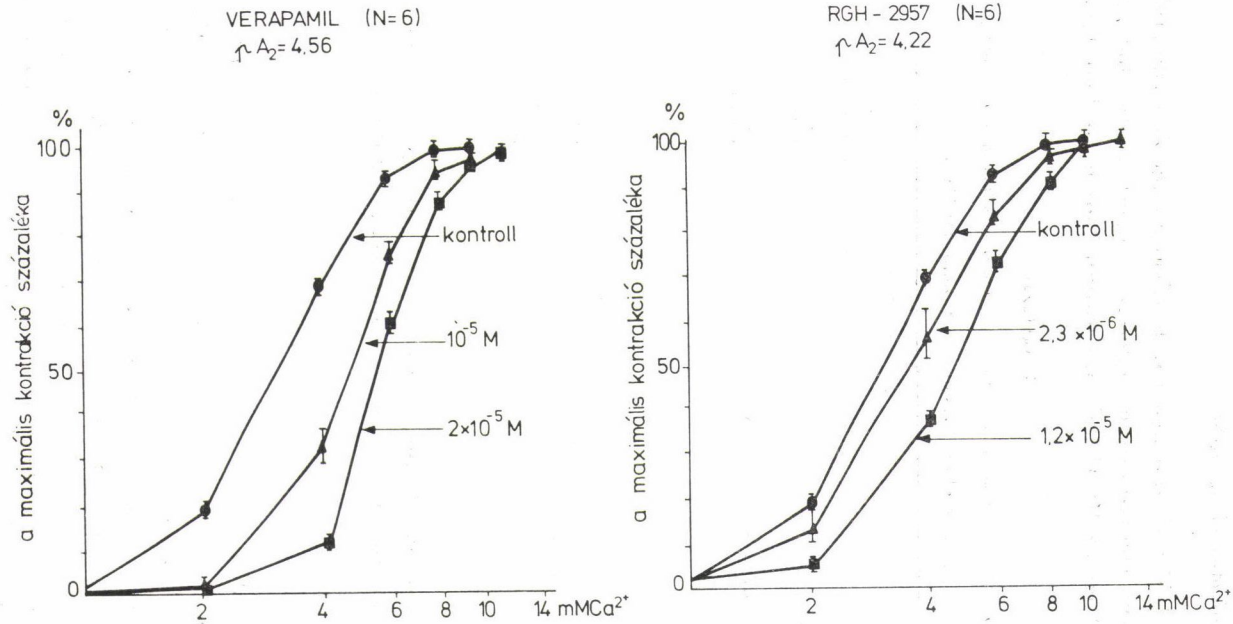
Vegyület	EC <sub>50</sub> (mg/ml)	Relatív hatékonyság	Regressziós egyenes
lidocain	0,32	1,0	y = 73,8lgx + 88,2
kinidin	1,12	0,3	y = 69,2lgx + 46,5
propanolol	1,95	0,2	y = 62,8lgx + 32,4
RGH - 2957	0,45	0,7	y = 97,9lgx + 83,6

8. ábra. A vegyületek helyi érzéstelenítő hatása (átlag ± S.E.M.)

## 6. táblázat

## RGH-2957 β-blokkoló hatásának vizsgálata altatott macskán

2 μg/kg izoprenalin hatására		Kontroll	RGH-2957			
			0,5 mg/kg	1,0 mg/kg	2,0 mg/kg	4,0 mg/kg
Változás a szívfrekvenciában	ütés/perc ± S.E.	+89 ±10,6	+88 ±12,0	+97 ± 7,4	+103 ± 8,2	+102 ±11,0
	a kontroll %-ában ± S.E.	—	- 1,2 ± 2,5	+12,6 ± 2,9	+22,4 ± 4,2	+20,6 ± 4,2
n		5	5	5	5	4
p			n. sz.	n. sz.	n. sz.	n. sz.



9. ábra. RGH-2957 és verapamil calcium-antagonista hatása (átlag ± S.E.M.)

A 6. táblázat adatai mutatják, hogy vegyületünk nem gátolta az izoprenalinnal kiváltott tachikardiát, azaz nem rendelkezik  $\beta$ -blokkoló hatással.

### 6. $Ca^{2+}$ -antagonizmus vizsgálata

Az RGH-2957  $Ca^{2+}$ -antagonista hatását *Salako* és *mtsai* (1976) módszere szerint vizsgáltuk elektromosan ingerelt tengeri malac bal pitvaron. A 9. ábra mutatja, hogy az RGH-2957 a verapamilhoz hasonlóan kiváltja a  $CaCl_2$

7. táblázat

RGH-2957 és verapamil  $Ca^{2+}$ -antagonista hatásának vizsgálata  
 $pA_2$ -értékek számítása *Nabata* (1977) szerint

Vegyület	Koncentráció $\mu\text{mol/l}$	$pA_2$ $\pm$ S.E.
RGH-2957	2,3	4,55 $\pm$ 0,16
	13	4,60 $\pm$ 0,013
	25	4,33 $\pm$ 0,032
Verapamil	10	4,70 $\pm$ 0,05
	20	4,58 $\pm$ 0,029

koncentráció növelésére kapott dózis-hatás görbe jobbra tolódását. *Nabata* (1977) szerint számított  $pA_2$  értékeket mutatja a 7. táblázat.

### Megbeszélés

Korábbi irodalmi adatok szerint a spartein (*Senges* és *Eke* 1973a, b) és a sparteinhez hasonló bispidin származékok (*Zetler* és *Strubelt* 1980, *Ruenitz* és *Mokler* 1979) antiaritmiás hatással rendelkeznek. Az általunk végzett kísérletek szerint a bispidinvázas RGH-2957 az experimentálisan indukált szívritmuszavarok számos formájában mutat antiaritmiás hatást. Kloroformmal, illetve akonitinnel kiváltott aritmiákban sokkal hatékonyabb az  $ED_{50}$  értékek alapján, mint néhány jól ismert antiaritmiás szer. Az akonitin aritmogén hatását annak tulajdonítják, hogy fokozza a  $Na^+$ -ionok belépését a szívizomsejtekbe (*Matsuda* és *mtsai* 1959; *Peper* és *Trautwein* 1967). A membrán depresszív hatású (1. osztályú) antiaritmiás vegyületek, melyek a gyors  $Na^+$ -beáram-



lást gátolják a sejtmembrán depolarizációja során, hatékonyan antagonizálják az akonitin aritmogén tulajdonságait (Haas és Busch 1968). Amint korábban kapott eredményeink mutatják (Paróczai és mtsai 1981), az RGH-2957 szintén gátolja a  $\text{Na}^+$ -ionok beáramlását, s ez magyarázhatja az akonitin-aritmiával szembeni hatékonyságát.

Az RGH-2957 a  $\beta$ -blokkolókkal azonos erősségűnek bizonyult az ouabainnal kiváltott kamrai ritmuszavarok gátlásában. A  $\beta$ -blokkolók antiaritmiás tulajdonságát specifikus és nonspecifikus hatásukkal magyarázzák (Papp és Vaughan Williams 1969; Papp 1973). Nemrég kimutatták, hogy a  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista verapamil (Haas és Busch 1968), illetve egy DPH-analóg, a TR-2985 (Vidrio és mtsai, 1980) is hatásos ezen a modellen, míg az 1. osztályú antiaritmikumok hatástalanok. Mivel az RGH-2957 nem rendelkezik  $\beta$ -blokkoló aktivitással, hatékonyságát nem specifikus (esetleg  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista) hatásával magyarázhatjuk.

Az adrenalin-infúzióval kiváltott aritmiamodellel nyert eredmények bizonyítják, hogy az RGH-2957 nemcsak meggátolni képes aritmia kialakulását, hanem a már fennálló ritmuszavarokat is fel tudja függeszteni. A kinidinhez viszonyított nagyobb hatékonyságában szerepet játszhat  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista tulajdonsága is.

A fibrillációs küszöb vizsgálata során kapott eredmények egyrészt azt mutatják, hogy az RGH-2957 hatékonyabb, mint a referens vegyületek, másrészt az is kitűnt, hogy a vegyület némi kamrai szelektivitással is rendelkezik az  $\text{ED}_{50}$  értékek összehasonlítása alapján.

Az antiaritmiás vegyületekkel szemben támasztott alapvető igény, hogy orális alkalmazás esetén is hatékonyak legyenek. Akonitin és ouabain-aritmia modelleken végzett kísérletekből az a következtetés vonható le, hogy a vegyület 10–20 mg/kg dózisban rendelkezik orális aktivitással, mely igen tartósnak látszik.

Állatkísérletekben a coronária-lekötéssel kiváltott ritmuszavarok nagyon hasonlóak az akut myocardialis infarktust követő, gyakran letális kimenetelű aritmiákhoz. Így szükségesnek találjuk, hogy vegyületünk antiaritmiás hatását e modellen is vizsgáljuk. Jelenleg folyamatban vannak ezek a kísérletek, és az eddigi eredmények a vegyület jó orális aktivitását mutatják. Ezért úgy gondoljuk, hogy hatásidő-görbe felvételére is alkalmas lesz a kísérletsorozat.

Az RGH-2957 akut toxicitásának és antiaritmiás aktivitásának ismeretében meghatároztuk a terápiás indexet. Intravénás alkalmazás mellett egéren és patkányon egyaránt nagyobb értéket kaptunk az RGH-2957-re, mint a kinidinre és a lidocainra. Ez arra utal, hogy vegyületünk nemcsak hatékonyabb, mint a jól ismert antiaritmiás vegyületek, hanem nagyobb biztonsággal is alkalmazható.

A spontán frekvencia és a kontrakcióerő csökkentése, valamint a vezetési idő és az effektív refrakter periódus prolongálása azt mutatja, hogy az RGH-

2957 közvetlen myocardiális támadásponttal hat. A kardiodepresszív hatás jellemzője az 1. osztályba sorolt vegyületeknek, melyek legtöbbje helyi érzéstelenítő tulajdonságot is mutat. Az RGH-2957 lokál-anesztetikus hatása összehasonlítható mértékű a lidocainéval, s mintegy kétszer erősebb mint a kinidiné. *Szekeres és Papp* (1971) szerint szívizmon a helyi érzéstelenítő hatás mértékeként tekinthető a vezetési idő növekedése. Így nem meglepő, hogy az RGH-2957 hatékonysága e tekintetben jóval felülmúlja a kinidinet, összehangban az intakt állatokon végzett kísérletek eredményeivel, melyek szerint az RGH-2957 antiaritmias aktivitása nagyobb mint a kinidiné.

Az RGH-2957 nem rendelkezik  $\beta$ -blokkoló tulajdonsággal, (2. osztály jellemzője) és korábbi kísérleteink szerint nem nyújtja meg számottevően az akciós potenciál időtartamát, jelezve, hogy hatásmechanizmusában különbözik a 3. osztály tagjaitól (*Singh és Vaughan Williams* 1970a, b). Ezt támasztja alá az is, hogy az amiodaron — a 3. osztály képviselője — a kinidinnel összehasonlítva jóval kisebb mértékben hat a kontrakcióerőre, spontán frekvenciára és az effektív refrakter periódusra (*Tamargo* 1980).

Az RGH-2957 amellet, hogy membrán-depresszív tulajdonsággal rendelkezik,  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista sajátságát is mutat. Ez az antagonizmus olyan alacsony koncentrációban is jelentkezik, amelyben a vegyület még nem fejt ki jelentős negatív inotróp hatást.  $\text{pA}_2$  értéke alapján a verapamillal összehasonlítható mértékű az RGH-2957  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista képessége. Mivel a  $\text{Ca}^{2+}$ -ionáramok fontos szerepet játszanak a sinus és atrioventriculáris csomó automatáciájában (*Vaughan Williams* 1980) lehetséges, hogy az RGH-2957 negatív kronotróp hatásához a kalcium-antagonista tulajdonsága is hozzájárul.

*Összefoglalva:* az eredmények szerint az RGH-2957 olyan antiritmias vegyület, mely membrán-depresszív (1. osztály) és  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista (4. osztály) tulajdonsággal egyaránt rendelkezik.

### Összefoglalás

Az RGH-2957 jelzésű heterobiciklusos vegyületet vizsgáltuk különböző aritmiamodelleken. Kimutattuk, hogy 0,1–2,0 mg/kg i. v. dózis határok között a vegyület gátolja a kloroform-indukált kamrafibrillációt egéren, az aconitin-indukált szívritmuszavarokat patkányon, megnöveli az aritmia kiváltásához szükséges ouabain mennyiségét és felfüggeszti az adrenalin-infúzióval kiváltott kamrai aritmiákat tengeri malacn.

Az RGH-2957 dózis-függő módon emeli a pitvari és kamrai fibrillációs küszöböt altatott macskán.

Az RGH-2957 2,3–23  $\mu\text{mol/l}$  intervallumban tengeri malac szívizmon koncentrációtól függően megnyújtja a vezetési időt és az effektív refrakter periódust, rendelkezik negatív inotróp és negatív kronotróp hatással.



A vegyület nem mutat  $\beta$ -blokkoló tulajdonságot, helyi érzéstelenítő hatása a lidocainéhoz hasonló mértékű,  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista aktivitása a verapamiléhoz hasonlítható. Az eredmények szerint az RGH-2957 antiaritmiás hatása membrán-depresszív (1. osztály) és  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonista (4. osztály) tulajdonságaival magyarázható.

## IRODALOM

- Calesnick, B., Smith, N. H. és Beutner, E.*: J. Pharmacol. exp. Ther. **102**, 138 (1951).  
*Fekete, M. és Borsy, J.*: Med. Exp. **10**, 93 (1964).  
*Haas, H. és Besch, E.*: Arzneimittel-Forsch. **18**, 401 (1968).  
*Lawson, J. W.*: J. Pharm. exp. Ther. **160**, 22 (1968).  
*Litchfield, J. T. és Wilcoxon, F.*: J. Pharmacol. exp. Ther. **96**, 99 (1949).  
*Matsuda, K., Hoshi, T. és Kameyama, S.*: Jap. J. Physiol. **9**, 419 (1959).  
*Millar, J. S. és Vaughan Williams, E. M.*: The Lancet, I. 1291 (1981).  
*Nabata, E.*: Jap. J. Pharmacol. **27**, 239 (1977).  
*Papp, Gy.*: Cardiol. Hung. (Suppl.), **2**, 1 (1973).  
*Papp, J. Gy. és Vaughan Williams, E. M.*: Br. J. Pharmacol. **37**, 391 (1969).  
*Paróczai, M., Kárpáti, E. és Kelemen, K.*: 8th International Congress on Electrocardiology, Budapest, Hungary. Abstracts, p. 151 (1981).  
*Paróczai, M., Forgács, Zs. és Kárpáti, E.*: Orv. Hetil. **122**, 3011 (1981).  
*Peper, K. és Trantwein, W.*: Pflügers Arch. ges. Physiol. **296**, 328 (1967).  
*Ruenitz, P. C. és Mokler, C. M.*: J. Med. Chem. **22**, 1142 (1979).  
*Salako, L. A., Vaughan Williams, E. M. és Wittig, J. H.*: Br. J. Pharmacol. **57**, 251 (1976).  
*Senges, J. és Eke, L.*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. **280**, 253 (1973a).  
*Senges, J. és Eke, L.*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. **280**, 265 (1973b).  
*Singh, B. N. és Vaughan Williams, E. M.*: Br. J. Pharmacol. **39**, 657 (1970a).  
*Singh, B. N. és Vaughan Williams, E. M.*: Br. J. Pharmacol. **39**, 675 (1970b).  
*Szekerés, L. és Papp, J. Gy.*: Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs. Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary (1971).  
*Tamargo, J.*: European J. Pharmacol. **62**, 81 (1980).  
*Vaughan Williams, E. M.*: In: Calcium Antagonismus (Ed.: A. Fleckenstein), Springer-Verlag, Berlin, 70 (1980).  
*Vidrio, H., Mena, M. A. és Hong, E.*: Arzneimittel-Forsch. (Drug Res. **30**, 12 (1980)).  
*Zetler, G. és Strubelt, O.*: Arzneimittel-Forsch., **30**, 1497 (1980).