

ADRENERG ÉS OPIÁT MECHANIZMUSOK ÉS INTERAKCIÓIK SZEREPE A VÉRNYOMÁSSZABÁLYOZÁSBAN ÉS A CENTRÁLIS ANTIHIPERTENZÍV SZEREK HATÁSMECHANIZMUSÁBAN

FARSANG CSABA, az orvostudományok kandidátusa

Közlésre érkezett: 1982. XI. 20.

Az *opiát receptorok* azonosítása az agy saját opioid peptidjeinek felfedezéséhez vezetett (*Pert és Snyder 1973, Hughes és mtsai 1975*). Az elmúlt években világossá vált, hogy ezek a peptidek fontos szerepet játszanak a fájdalomküszöb szabályozásában, az opiát dependencia és tolerancia létrejöttében, a tanulási és memória folyamatokban, bizonyos pszichózisok patomechanizmusában, stressz állapotokban a hormonális és keringési szabályozás mechanizmusában (*Holaday és Loh 1981, Szara 1982*). A kardiovaszkuláris reguláció szempontjából szerepük nem tekinthető egyértelműen tisztázottnak. Ismert, hogy a morfin és néhány endogén opioid vérnyomáscsökkentő hatású (*Feldberg és Wei 1977, Laubie és mtsai 1977*). A hatásban a perifériás mechanizmusok — a neurotranszmisszió gátlása, a vaszkuláris opiát receptorok stimulálása — mellett a központi idegrendszer által fenntartott szimpatikus tónus csökkentése és a vágusz tónus fokozódása játszik szerepet (*Eckenhoff és Oech 1960, Knoll 1976, 1978, Laubie és mtsai 1974, 1977, Rónai és mtsai 1982*). Az opiátok kardiovaszkuláris hatása nagymértékben függ az alkalmazás helyétől, az opioid anyagtól, az altatástól és a speciestől (*Bellett és mtsai 1980, Feldberg és Wei 1978, Laubie és mtsai 1977, Rockhold és mtsai 1980, Schaz és mtsai 1980*). Intravénásan adva a béta endorfin depresszor (*Lemaire és mtsai 1978*), az enkefalinok presszor hatást hoznak létre (*Simon és mtsai 1978*).

A központi idegrendszeri vazomotor központot ingerlő hatású neuronon végződő szinapszisban, *preszinaptikusan*, az alfa-2 *adrenerg receptoron* ható, a neurotranszmissziót gátló agonista szerek — clonidin, guanfacin, xilazin — vérnyomáscsökkentést hoznak létre, s azonos hatást eredményeznek akkor is, ha egy inhibitor neuront a *posztzinaptikusan* elhelyezkedő alfa-2 adrenoceptoron stimulálva fejtik ki hatásukat, melynek eredményeképpen csökken a centralis szimpatikus tónus és fokozódik a vágusz tónus. A perifériás idegrendszerben a szimpatikus neurotranszmissziót a *preszinaptikus alfa-2 adrenoceptorok* izgatása útján gátolják, s ez a hatás az erek vazokonstriktor tónusának csökkentése révén a vérnyomáscsökkentő effektus lényeges összetevője. Az antagonisták, melyek ugyanezekre a receptorokra hatnak — yohimbin,

piperoxan — vérnyomásemelő hatásúak (Snyder 1979, van Zwieten és Timmermans 1979, Vizi 1979, 1982).

Tehát, az opiát receptor agonisták és az alfa adrenerg receptor agonisták egyaránt — a centrális vérnyomásszabályozásban szereplő központokon — vérnyomás- és szívfrekvencia-csökkenést okoznak. A releváns agyi régiók — N. tractus solitarii, L. coeruleus — opiát és adrenerg receptorokban gazdagok (Aghajanian 1978, Smith és mtsai 1982, Zandberg és mtsai 1979). Az opiát-elvonás és a clonidin-elvonás tünetei között egyaránt megtalálhatók a fokozott szimpatikus tónus jelei (Aghajanian 1978, Geyskes és mtsai 1979, Gold és mtsai 1978). Clonidin hatásosan szüntette az opiát-elvonás (Gold és mtsai 1978), morfin pedig a clonidin-elvonás (Thoolen és mtsai 1981) tüneteit. Az adrenerg és az opiát mechanizmusok hatásai között, az előbbieken vázolt átfedések alapján feltételeztük, hogy a centrális alfa adrenerg stimuláció antihipertenzív hatásában az opiát mechanizmusok aktivációja is részt vesz.

Vizsgálatainkkal bebizonyítottuk, hogy a centrális alfa-2 adrenoceptor stimuláció vérnyomáscsökkentő hatásában az endogén opioid peptidok szerepet játszanak. Úgy tűnik, hogy egy, a hipertónia esetén általánosan érvényes hatásmechanizmust ismertünk fel, ugyanis kiderítettük, hogy az alfa-receptor izgatásra a magas vérnyomású állatokban és emberben egyaránt endogén opioid anyagok szabadulnak fel, melyek hozzájárulnak a vérnyomáscsökkentő hatáshoz.

Módszerek

Állatkísérletek

Kísérleteinket az Okamoto-Aoki törzsből származó spontán hipertenzív patkányokon (SHP) és az azonos törzsből származó, normotenzív Wistar-Kyoto patkányokon (WKY) végeztük. Éber állatokon a vérnyomást a farokarteria pulzációjának regisztrálása segítségével, farokmandzsetta-módszerrel mértük, mely lehetővé tette a szívfrekvencia meghatározását is (Kunos és mtsai 1978). Altatott állatokon (pentobarbital narkózis) a vérnyomást az arteria femoralisba vezetett polietilén kanül segítségével elektromanometerrel (Statham) mértük és poligráfon (Grass) regisztráltuk.

A különböző szereket orálisan (ivóvízben oldva vagy gyomorszondán át), intravénásan (farokvénába vagy a vena femoralisba vezetett polietilén kanülbe), intraperitonealisan vagy centralisan (a cisterna magna-ba vezetett vékony polietilén kanülbe) adtuk be.

A kísérleteinkben a következő szereket alkalmaztuk: clonidin-HCl, alfa-metildopa, naloxon-HCl, naltrexon-HCl, yohimbin-HCl, morfinszulfát, propranolol-HCl, Na-nitrit. Egy napon azonos állatnak csak egy dózis agonistát adtunk be önmagában vagy antagonistával együtt.

A *receptor-kötés* vizsgálatára a patkányok lefejezése után a gyorsan eltávolított agyból differenciál centrifugálással membrán preparátumot készítettünk (Greenberg és mtsai 1978), s a ^3H -dihidroergokriptin (DHEC) specifikus kötődését (fentolamin leszorítással), valamint a ^3H -naloxon specifikus kötődését (levorfanol leszorítással) vizsgáltuk. Tanulmányoztuk a clonidin hatását a ^3H -naloxon kötődésre és a naloxon hatását a DHEC kötődésre.

A *béta endorfin felszabadulás* vizsgálata céljából a lefejezett patkányok agyából gyorsan kimetszett hipotalamusz + agytörzsből 250 μm -es szeleteket készítettünk, melyeket oxigenizált Krebs—Henseleit oldattal szuperfundáltunk. A szuperfuzátumot liofileztük s benne radioimmunoassay módszerrel határoztuk meg a béta-endorfin koncentrációt (NEN, β -endorphin Radioimmunoassay Kit).

Humán vizsgálatok

Placebo-kontrollált, kettős-vak, randomizált vizsgálattal tanulmányoztuk, hogy a clonidin antihipertenzív hatása felfüggeszthető-e naloxonnal. Vizsgálatainkat esszenciális hipertóniás betegeken végeztük, akik a vizsgálatokhoz hozzájárulásukat adták. Három napig tartó clonidin (per os, naponta 300 μg) vagy placebo kezelés utolsó napján tanulmányoztuk az intravénásan adott naloxon (0,4 mg) után bekövetkező vérnyomás és pulzusszám változásokat, a perctérfogat (és az ennek ismeretében számítható hemodinamikai változók), a plazma renin aktivitás (PRA), a plazma noradrenalin (PNA) és adrenalin (PA) koncentrációjának alakulását.

A perctérfogatot radiocirkulográfiával (Pavlik és mtsai 1979), a PRA-t radioimmunoassay (NEN, Angiotensin-I Radioimmunoassay Kit), a PNA-t és a PA-t radioenzim assay (Cat-A-Kit, Upjohn) segítségével határoztuk meg.

A clonidin — naloxon interakcióval azonos módon tanulmányoztuk a naloxon hatását a dihidroklorotiazid-okozta vérnyomáseszkedésre is.

Esszenciális hipertóniás betegekből és normotenzív egyénekből a 24—06—12—18 órákor levett vérben meghatároztuk a plazma béta-endorfin (Plasma β -Endorphin Radioimmunoassay Kit, Immuno-Nuclear Co), a plazma kortizol és prolaktin (Hypolab) koncentrációt placebo vagy clonidin (300 μg naponta) kezelés alatt, radioimmunoassay módszerrel.

Statisztikai analízis

Adataink statisztikai értékelésére, a vizsgálati elrendezéstől függően, az egymintás és kétmintás „t” próbát, egy- és kétszemponos varianciaanalízist, a Mann—Whitney „U” tesztet, a Duncan-féle „multiple range” tesztet, a Scheffé-tesztet, a Kolmogorov—Szmirnov tesztet és lineáris regresszió analízist használtunk.

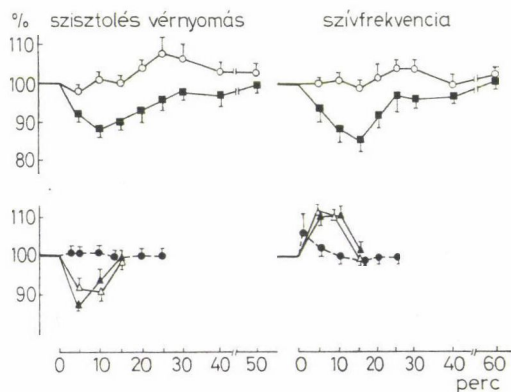
Eredmények

Állatkísérletek

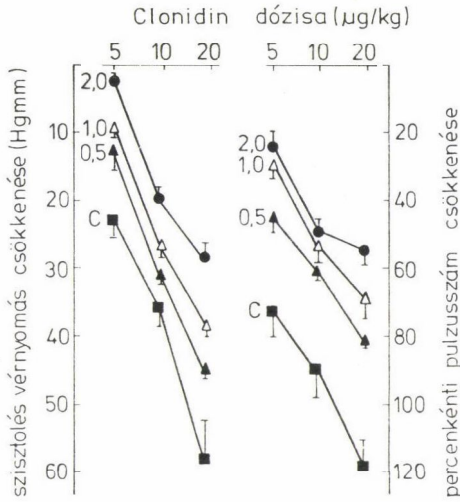
Éber spontán hipertenzív patkányokon (SHP) clonidin ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$, iv.) mintegy 30 percnyi időtartamra csökkentette a szisztolés vérnyomást és a szívfrekvenciát. Naloxon ($2 \text{ mg}/\text{kg}$, ip.) 5 perccel a clonidin előtt adva blokkolta annak vérnyomáscsökkentő és bradikardizáló hatását. Naloxon önmagában alkalmazva nem változtatta meg a vérnyomást és a pulzusszámot. Nátrium nitrit ($10 \text{ mg}/\text{kg}$, iv.) gyorsan kialakuló, mintegy 10 percig tartó vérnyomáscsökkenést és tachikardiát hozott létre, mely hatását az azonos dózisban adott ($2 \text{ mg}/\text{kg}$ ip.) naloxon nem változtatta meg (1. ábra) (Farsang és Kunos 1979).

A clonidin vérnyomáscsökkentő hatása az $5\text{--}20 \mu\text{g}/\text{kg}$ -os dózis-tartományban dózis-függő volt, s a dózis-hatás görbét a különböző adagban előkezelésként alkalmazott naloxon ($0,5\text{--}1,0\text{--}2,0 \text{ mg}/\text{kg}$ ip.) az adagtól függően gátolta, tehát jobbra tolta (2. ábra). A szívfrekvencia csökkentő hatást a naloxon szintén dózis-függő módon gátolta.

Altatott SHP-n a clonidin vérnyomáscsökkentő hatása kifejezettebb volt, mint éber állatokon (Farsang és mtsai 1980). A folyamatosan, az arteria femoralisban regisztrált vérnyomásgörbe mutatja, hogy $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ iv. adott clonidin hatására rövid ideg tartó kezdeti vérnyomásemelkedést követően hosszú ideig tartó vérnyomáscsökkenés következett be. Naloxon ($2 \text{ mg}/\text{kg}$ ip.)



1. ábra. Naloxon előkezelés gátolja az iv. adott clonidin ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$) vérnyomáscsökkentő és bradikardizáló hatását, míg a Na-nitrit hatásait nem, spontán hipertenzív patkányokon. Az ábra felső részén a clonidin hatása önmagában (■) és naloxon előkezelés után (○), az alsó részén a Na-nitrit hatása önmagában (▲) és naloxon előkezelés után (△) látható. Naloxon ($2 \text{ mg}/\text{kg}$) önmagában adva (●) nem változtatta meg a vérnyomást és a szívfrekvenciát. A változásokat — a jobb összehasonlíthatóság kedvéért — a kiindulási érték százalékában tüntettük fel. Hat állat adataiból számolt középértékek (\pm S.E.M.) láthatók. A 100%-nak megfelelő vérnyomás $192,0 \pm 1,3 \text{ Hgmm}$, pulzusszám $424,0 \pm 2,8$ szívütés/min volt. A clonidint a 0. percben adtuk be



2. ábra. Naloxon előkezelés a dózistól függően (0,5–1,0–2,0 mg/kg) gátolta a clonidin (5–10–20 µg/kg) hatását. C: a clonidin dózis-hatás görbéje naloxon előkezelés nélkül

előkezelés után a clonidin kezdeti vérnyomásemelő hatása nem változott, de az ezt követő vérnyomáscsökkenés mértéke lényegesen kisebb volt és időtartama is jelentősen lerövidült. 2 órával a naloxon beadása után megismételtük a clonidin injekciót s ekkor ismét jelentős vérnyomáscsökkenést okozott (3. ábra). Ismeretes, hogy a naloxon hatása mintegy 30–60 percig tart.

I. táblázat

Naloxon hatása az alfa metildopa-okozta vérnyomáscsökkenésre spontán hipertenzív és normotenzív patkányon

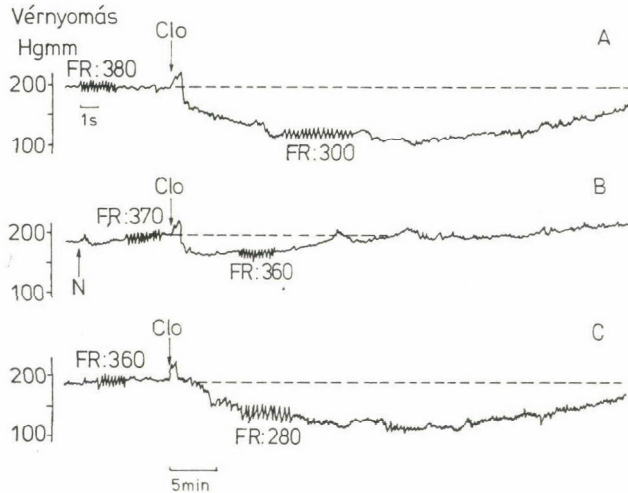
	Alfa metildopa dózisa (mg/kg)	Kísérletek száma	Vérnyomás (Hgmm)		
			alap	alfa metildopa után	naloxon után
Spontán hipertenzív patkány	50	5	200,6 ±4,9	156,9 ■ ±5,6	199,1 ▲ ±6,0
	100	6	201,0 ±3,8	138,7 ■ ±5,2	168,0 ▲ ±8,0
	300	6	193,6 ±4,6	114,8 ■ ±6,3	143,4 ▲ ±5,6
Normotenzív patkány	50	4	144,3 ±2,2	122,1 ■ ±7,2	127,3 ±5,8
	300	5	131,5 ±1,5	96,5 ■ ±3,0	101,8 ±6,6

■: szignifikáns alfa metildopa hatás

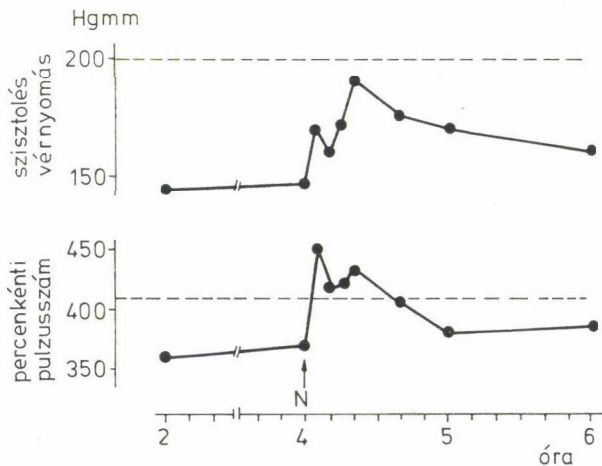
▲: szignifikáns naloxon hatás

A clonidin szívfrekvenciát csökkentő hatását naloxon az altatott SHP-n is gátolta.

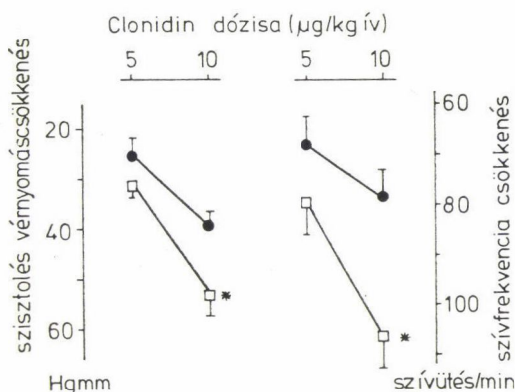
A következő kísérletsorozatban krónikusan, 12 napig kezeltünk SHP-kat clonidinnel ($3 \times 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ per os, gyomorszondán át), és az utolsó clonidin dózist követő 2–4 óra között gyakran mértük a vérnyomást és szívfrekvenciát,



3. ábra. Altatott spontán hipertenzív patkányon $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ clonidin jelentős vérnyomáscsökkenést és bradikardiát okozott (A). Naloxon előkezelés ($2 \text{ mg}/\text{kg}$) után megismételve a clonidin hatása erősen mérséklődött és rövidebb ideig tartott (B). Két órával később megismételve a clonidin injekcióját, a hatás nem tér el az A-tól (C). Clo: A clonidin beadásának ideje. FR: szívfrekvencia. Az ábra egyik reprezentatív kísérletünk eredeti regisztrátumát mutatja



4. ábra. Clonidinnel krónikusan kezelt spontán hipertenzív patkányon naloxon (N, $2 \text{ mg}/\text{kg}$) hatására vérnyomás- és pulzusszám-fokozódás következett be. Az ábra egyik reprezentatív kísérletünk eredményét mutatja



5. ábra. Krónikus opiát antagonistá kezeléssel fokozza a clonidin vérnyomáscsökkentő és bradikardizáló hatását SHP-n.

●: clonidin hatása önmagában (kontroll)

□: clonidin hatása a krónikus opiát antagonistá kezeléssel (naltrexon, 2 mg/kg 14 napig) befejezése után két nappal

*: szignifikáns eltérés a kontroll-tól

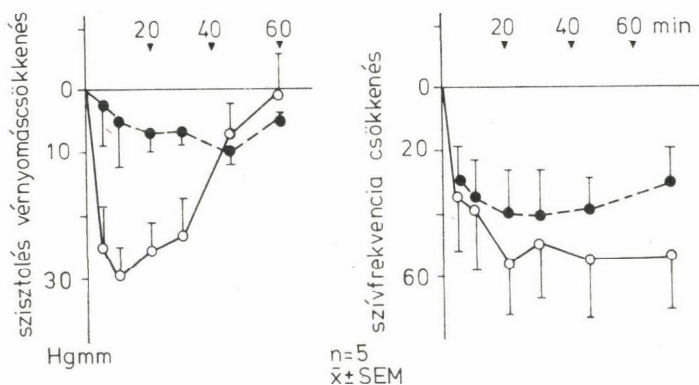
majd ip. naloxont (2 mg/kg) adtunk. Ennek hatására a vérnyomás és a szívfrekvencia jelentősen emelkedett. A hatás mintegy 40 percig tartott (4. ábra), jelezve a clonidin effektusának felfüggesztését.

Ismeretes, hogy tartós opiát antagonistá kezeléssel opiát-szuperszenzitivitás hozható létre (Schultz és mtsai 1979), ezért 14 napig kezeltünk SHP-kat naltrexonnal (2 mg/kg ip. naponta), és az utolsó naltrexon injekciót követő két nap múlva vizsgáltuk a clonidin (5 és 10 µg/kg iv.) vérnyomáscsökkentő, valamint bradikardizáló hatását. Azt tapasztaltuk, hogy a clonidin effektusa szignifikánsan fokozódott, elsősorban a nagyobb dózis esetén (5. ábra).

Bár az előbbi kísérletek alapján nem állapítható meg, hogy a naloxon—clonidin interakció hol következik be, a clonidin ismert centrális hatása alapján a központi idegrendszer, mint az interakció lokalizációja, feltételezhető. Ennek megközelítésére krónikus kanült implantáltunk a IV. agykamrába az aquaeductus Silvii-hez, s az ide beadott clonidin jelentős bradikardiát és vérnyomáscsökkenést okozott, megerősítve a clonidin centrális hatásáról alkotott nézeteket (van Zwieten és Timmermans 1979). Ezután icv. 100 µg naltrexont adtunk, s nyomon követtük az ezután alkalmazott clonidin (10 µg/kg iv, 30 perccel a naltrexon után) effektusát (Kunos és mtsai in press). A 6. ábra mutatja, hogy az icv. adott naltrexon jelentősen csökkentette az iv. alkalmazott clonidin vérnyomáscsökkentő hatását, a szívfrekvencia csökkenését azonban csak kevésbé gátolta.

Egy másik kísérletsorozatban tanulmányoztuk a naloxon hatását az alfa metildopa okozta vérnyomáscsökkenésre is SHP-n. Ismeretes, hogy az alfa metildopa jórészt az intracerebrálisan belőle kialakuló alfa metilnoradrenalin okozta alfa-adrenerg stimuláció útján csökkenti a vérnyomást, tehát

hatásának mechanizmusa a clonidinéhoz hasonló. Kísérleteinkben az alfa metildopa a dózistól függően csökkentette a vérnyomást (Farsang és mtsai 1980, 1981). Hatása felfüggeszthető volt naloxonnal az egész vizsgált alfa metildopa-dózistartományban (50–300 mg/kg ip.) (I. táblázat).

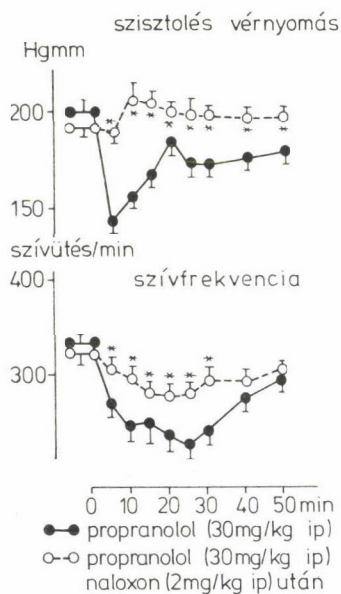


6. ábra. Centralisan adott naltrexon gátolja az iv. clonidin vérnyomáscsökkentő hatását SHP-n. A naltrexont (100 μg) krónikusan implantált kanülön át adtuk be a negyedik agykamrába.

○: clonidin hatása önmagában

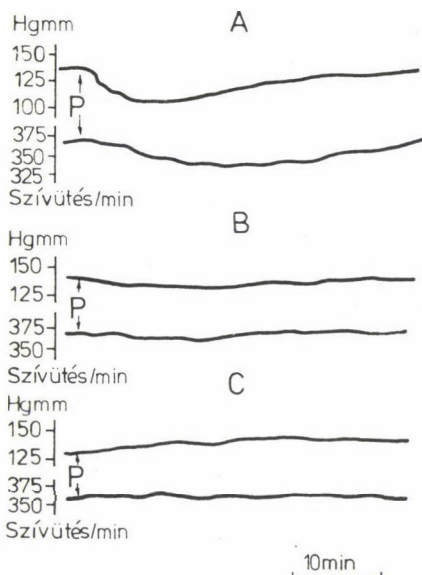
●: clonidin hatása naltrexon után

A naltrexon előkezelés a clonidin bradikardizáló hatását nem befolyásolta



7. ábra. Naloxon gátolja a propranolol hatását spontán hipertenzív patkányon. A vérnyomáscsökkentő effektust a naloxon teljesen, a bradikardizáló hatást csak részlegesen gátolta.

*: szignifikáns eltérés a naloxon előkezeléskor



8. ábra. Naltrexon gátolja az icv. adott propranolol hatását SHP-n.

50 µg propranolol icv. adva csökkentette a vérnyomást és a szívfrekvenciát (A). 10 perccel naltrexon (2 mg/kg ip.) után a propranolol hatástalan volt (B). 60 perccel naltrexon után nagyobb dózisu propranolol (100 µg) kismértékű vérnyomásemelkedést okozott (C). Az ábra egyik reprezentatív kísérletünk eredeti regisztrátumát mutatja. P: a propranolol beadásának időpontja

Munkacsoportunk tanulmányozta, hogy a fent ismertetett alfa adrenerg agonista vs. opiát antagonisták interakció a SHP-től eltérő patomechanizmusú hipertónia esetén is kimutatható-e. Az eredmények szerint a naloxon vagy a naltrexon gátolta az alfa metildopa vérnyomáscsökkentő hatását mineralokortikoid (DOCP-só) és renális (one kidney-one clip) magas vérnyomású patkányokban is (Ramirez-Gonzalez és mtsai in press).

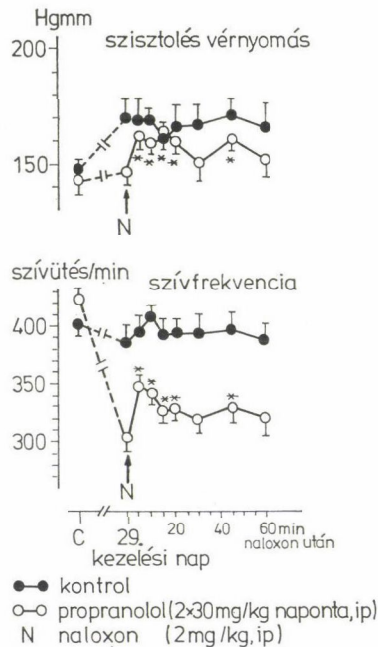
Vizsgálatainkat elvégeztük normotenzív patkányokon is (WKY), mivel feltételezhető, hogy a magas vérnyomás következtében az adrenerg és az opiát mechanizmusok is megváltoznak (Kunos és mtsai 1978, Zamir és mtsai 1980). Azt tapasztaltuk, hogy a clonidin és az alfa metildopa vérnyomáscsökkentő hatása kisebb mértékű volt, mint SHP-n, s az opiát antagonisták a hatást nem változtatták meg (Farsang és mtsai 1980). Munkacsoportunk egy másik patkánytörzsen, a Sprague-Dawley patkányokon is hasonló eredményeket tapasztalt (Ramirez-Gonzalez és mtsai in press).

A fenti eredményeket követően — újabb kísérletsorozatban — vizsgáltuk, hogy egy másik, szintén centrális hatásmechanizmussal is rendelkező antihipertenzív szer, a propranolol hatásában kimutatható-e opioiderg komponens.

A propranolol a dózistól függően (3 vagy 30 mg/kg ip.) csökkentette az SHP-k vérnyomását és szívfrekvenciáját. Naloxon előkezelés után a vérnyomás-

csökkentő hatás blokkolódott, míg a bradikardizáló effektust naloxon csak részben gátolta (7. ábra). Icv. alkalmazás esetén a propranolol (50 μg vagy 100 μg) jelentős vérnyomáscsökkenést és bradikardiát okozott, s hatását naltrexon előkezeléssel (2 mg/kg ip.) teljes mértékben gátolni lehetett (8. ábra).

A következő kísérleteinkben tanulmányoztuk, hogy a krónikus kezelés során propranolol hatására kialakuló vérnyomáscsökkenés és bradikardia gátolható-e opiát antagonistákkal. E célból még fiatal, normotenzív SHP-kat kezdtünk el kezelni propranolollal (egyik kísérletsorozatban per os, egy másikban ip., a napi dózis mindkét esetben 60 mg/kg volt). A kezelési periódus végére (70. nap, illetve 29. nap, a per os, illetve ip. kezeléskor) a kontroll állatok (amelyek 0,9%-os NaCl oldatot kaptak) vérnyomása már magas volt, míg a kezeltéké normális szinten maradt. Az ekkor (9. ábra), illetve — a per os kezeltéknél — az utolsó propranolol adag beadása után két nap múlva (10. ábra) adott naloxon vagy naltrexon hatására jelentős vérnyomás- és szívfrekvencia-szaporulat keletkezett a propranolollal kezelt állatokon, míg

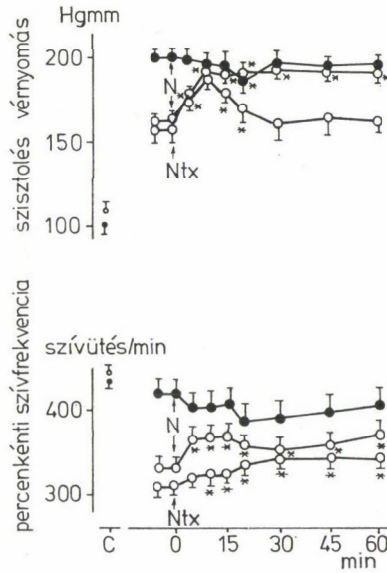


9. ábra. Naloxon gátolja a krónikus, intraperitonealisan alkalmazott propranolol vérnyomáscsökkentő hatását SHP-n.

A kontroll csoportban, melyek propranolol helyett 0,9%-os NaCl oldatot kaptak, a kezelés 29. napján alkalmazott naloxon nem változtatta meg a vérnyomást, ill. pulzusszámot (●). A propranolollal kezelt csoportban (○) naloxon hatására (N) átmeneti vérnyomás- és szívfrekvencia-fokozódás keletkezett

*: szignifikáns eltérés a naloxon beadása előtti értékhez viszonyítva

C: a propranolol kezelés megkezdése előtti értékek



10. ábra. Naloxon gátolja a krónikus, per os propranolol kezelés vérnyomáscsökkentő hatását SHP-n.

A kontroll csoportban (●) a kezelés 70. napján adott naloxon (N) vagy naltrexon (Ntx) kismértékű vérnyomáscsökkenést hozott létre. A propranolollal kezelt állatokon (○) naloxon vagy naltrexon hatására vérnyomásemelkedés és szívfrekvencia szaporulat keletkezett

*: szignifikáns eltérés a naloxon vagy naltrexon beadása előtti értékhez viszonyítva
C: a propranolol kezelés elkezdése előtti értékek

a kontroll patkányokon a naloxon inkább csökkentette a vérnyomást és a pulzusszámot. A naloxon hatása mintegy 30 percig, a naltrexoné több, mint 60 percig tartott (*Ramirez-Gonzalez és mtsai 1982*).

Az említett vizsgálatok alapján bizonyítottnak látszik, hogy a centrális alfa adrenerg agonisták (és feltehetően a béta adrenerg blokkolók) hatásában szerepel az opiát receptorok aktivációja. Elméletileg az interakciót az említett szereknek közvetlen, opiát agonista hatásával is magyarázhatnánk. Ennek bizonyítására (vagy kizárására) tanulmányoztuk, hogy a clonidin vagy a propranolol kötődik-e az agyi opiát receptorokhoz.

Agyi membrán preparátumon a ^3H -naloxon specifikus kötődését 10^{-6} mol/l-es koncentrációban alkalmazott levorfanol jelenlétében és hiányában tapasztalható kötődés különbséggel jellemeztük, s ez 209 ± 28 fmol/mg-protein volt. A clonidin a 10^{-5} – 10^{-7} mol/l-es koncentráció tartományban nem változtatta meg a ^3H -naloxon kötődését (*Farsang és mtsai 1981a*). Hasonlóképpen a propranolol is hatástalan volt.

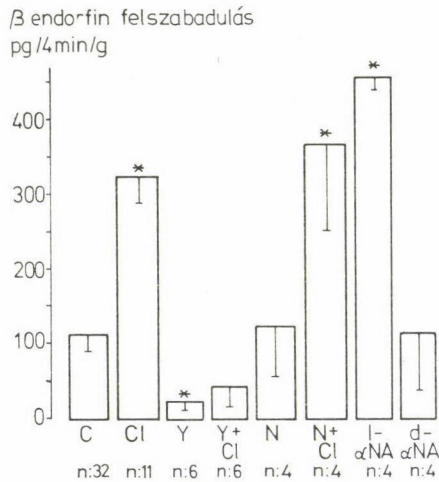
Elméleti alapon az előbbi interakciók háttérében feltételezhető lenne az opiát antagonisták szerepe (naloxon, naltrexon) esetleges alfa adrenerg blokkoló (és egyidejűleg fennálló béta adrenerg izgató?) tulajdonsága. Annak ellenére, hogy az irodalomban erre utaló adat nem található, s nem is valószínűsíthető

ez az effektus, tanulmányoztuk, hogy a naloxon kötődik-e az agyi alfa adrenerg receptorokhoz.

Agyi membrán preparatumon a DHEC specifikus kötődését a 10^{-5} mól/l-es koncentrációban alkalmazott clonidin jelenlétében és hiányában tapasztalható kötődés-különbséggel jellemeztük, s ez 205 ± 47 fmol/mg-protein volt. Naloxon nem változtatta meg a DHEC kötődését az agyi membrán preparatumon a 10^{-7} – 10^{-4} mól/l-es koncentráció tartományban (Farsang és mtsai 1981a).

Ezek az eredmények arra utaltak, hogy az azonos receptoron való hatás kizárható. Így valószínűvé vált, hogy a centrális alfa adrenerg stimulációra egy endogén opioid szabadul fel, s ennek opiát receptorokra gyakorolt hatását függesztik fel az opiát antagonisták. Következő kísérletsorozatunkban tehát azt tanulmányoztuk, hogy az alfa adrenerg receptor agonisták fokozzák-e a béta endorfin koncentrációt a hipotalamusz + agytörzs szeletek szuperfuzátumában.

Az SHP-agyából készített in vitro preparatumon clonidin (10^{-8} mol/l) jelentősen fokozta, yohimbin (10^{-6} mol/l) csökkentette, naloxon vagy *d*-alfa



11. ábra. Béta endorfin felszabadulás az SHP hipotalamusz + agytörzs szeletek szuperfuzátumában.

Az agyszeleteket 1 ml/min volumennel szuperfundáltuk, s 4 percig gyűjtöttük a szuperfuzátumot. Az egyes oszlopok a megfelelő periódusok átlagértékeit jelzik (–SEM).

C: kontroll periódus, Cl: clonidin (10^{-8} mól/l),

Y: yohimbin (10^{-6} mól/l), N: naloxon (10^{-7} mól/l),

l-αNA: l-alfa metilnoradrenalin (10^{-7} mól/l),

d-αNA: d-alfa metilnoradrenalin (10^{-7} mól/l),

n: kísérletek számát jelzi.

*: szignifikáns eltérés a C-től

Clonidin és l-alfa metilnoradrenalin jelentősen fokozta a szuperfuzátum béta endorfin koncentrációját, yohimbin csökkentette és megátolta a clonidin stimuláló hatását, naloxon nem változtatta meg és nem befolyásolta a clonidin hatását, d-alfa metilnoradrenalin sem változtatta meg a béta endorfin koncentrációt

metilnoradrenalin nem változtatta meg, azonban *l*-alfa metilnoradrenalin (10^{-7} mól/l) szintén jelentősen fokozta a béta endorfin koncentrációját (11. ábra). Yohimbin gátolta a clonidin stimuláló hatását, míg naloxon nem befolyásolta azt (*Farsang és mtsai 1981b, Kunos és mtsai 1981*).

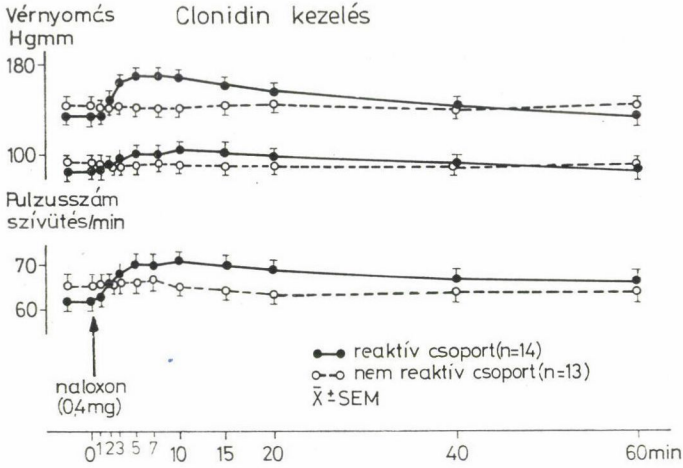
A WKY-agyból készített preparátumon a béta endorfin felszabadulás a kontroll periódusban nem tért el az SHP esetén tapasztalttól, azonban clonidin hatására nem változott meg (*Kunos és mtsai 1981*).

Munkacsoportunk a későbbiekben igazolta, hogy a clonidin hatásának opiát antagonistákkal történő blokkolhatósága és a clonidin okozta béta endorfin felszabadulás-stimulációja között kapcsolat van, tehát bizonyítani sikerült, hogy a béta endorfin felszabadulásnak szerepe van a clonidin antihipertenzív hatásában. Ezekben a kísérletekben az altatott és éber SHP-n egyaránt az iv. adott clonidin hatását az icv. alkalmazott béta endorfin antitest gátolta (*Ramirez-Gonzalez és mtsai in press*).

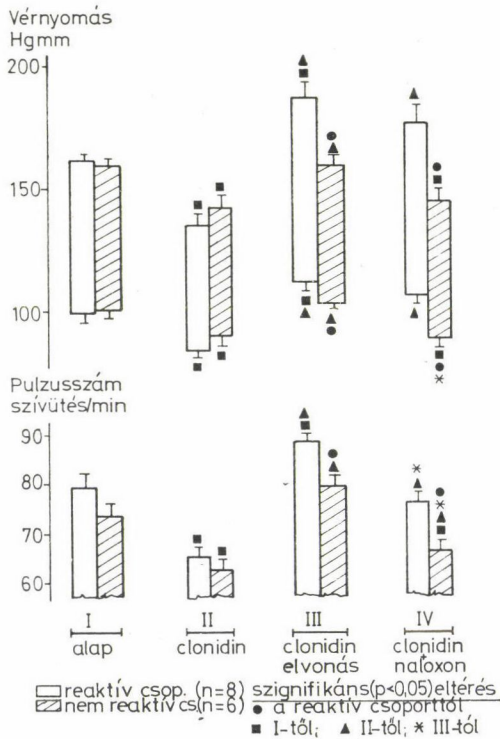
Mivel eltérő eredményeket kaptunk az SHP és WKY esetén (a clonidin hatásának naloxonnal való antagonistálhatósága és a béta endorfin felszabadulásának clonidinnel történő stimulálhatósága tekintetében egyaránt), a továbbiakban azt tanulmányoztuk, hogy a két patkánytörzs (SHP és WKY) agyi alfa adrenerg receptorai között kimutatható-e eltérés. E célból agyi preparátumon vizsgáltuk a DHEC szaturációs görbét (0,25–4,0 nmól/l DHEC koncentráció tartományban, 10^{-6} mól/l fentolamin jelenlétében és hiányában) SHP vagy WKY agyi membrán preparátumon. Kísérleteink arra utaltak, hogy a Scatchard-analízissel elkülöníthető két komponens közül feltehetően az alacsony-affinitású résszel kapcsolatba hozható kötődési helyek — melyek száma az SHP-n nagyobb volt, mint a WKY-n — lehetnek összefüggésben a béta endorfin felszabadulást stimuláló clonidin hatásának helyével (*Farsang és mtsai, 1983*).

Humán vizsgálatok

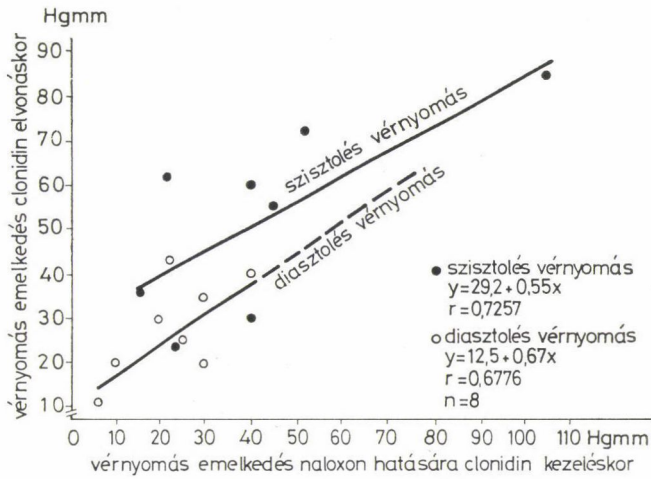
Esszenciális hipertóniás betegekben tanulmányoztuk, hogy a clonidin antihipertenzív hatása naloxonnal felfüggeszthető-e. Vizsgálataink alapján úgy tűnik, hogy a naloxon után bekövetkező vérnyomás és pulzusszám változás alapján betegeink két csoportra oszthatók. Ahol naloxon hatására a vérnyomás 15/10 (szisztolés/diasztolés érték) Hgmm-rel, vagy nagyobb mértékben emelkedett, azokat a betegeket „reaktív csoport”-nak, ahol ilyen változást nem tapasztaltunk, azokat „nem reaktív csoport”-nak neveztük el. A 12. ábrán a naloxon után a reaktív csoportban és a nem reaktív csoportban egyaránt mért vérnyomás és pulzusszám értékeket tüntettük fel. Naloxon okozta vérnyomásemelkedés és tachikardia mintegy 40 percig tartott a reaktív csoportban. Fiziológias sóoldat hatástalan volt, úgyszintén naloxon sem változ-



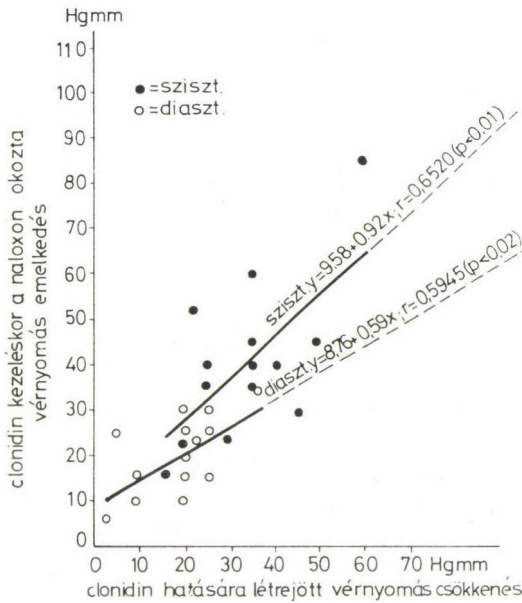
12. ábra. Naloxon felfüggeszti a clonidin vérnyomáscsökkentő hatását az esszenciális hipertóniás betegek egy részében (●), akiket reaktív csoportnak nevezünk el, míg a betegek másik részében (○) hatástalan volt



13. ábra. A vérnyomás és pulzusszám viselkedése a kezelés megkezdése előtt (alap), clonidin kezeléskor, clonidin-elvonáskor és a clonidin hatásának naloxonnal történt felfüggesztésekor. A reaktív csoportban a clonidin-elvonáskor a vérnyomás meghaladta az alap szintet, míg a nem reaktív csoportban nem



14. ábra. Szignifikáns lineáris korrelációt tapasztaltunk a clonidin-elvonáskor bekövetkező és a naloxon-okozta vérnyomásemelkedés között

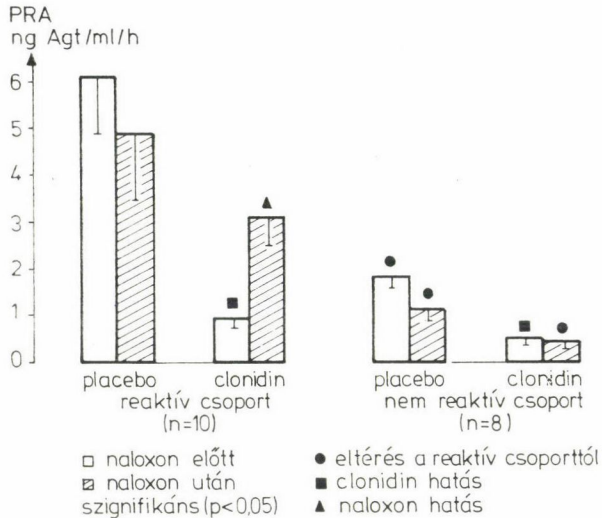


15. ábra. A clonidin-okozta vérnyomáscsökkenés és a naloxon-okozta vérnyomásemelkedés közötti szignifikáns lineáris korreláció

tatta meg a vérnyomást placebo kezeléskor egyik csoportban sem (*Farsang és mtsai* 1982).

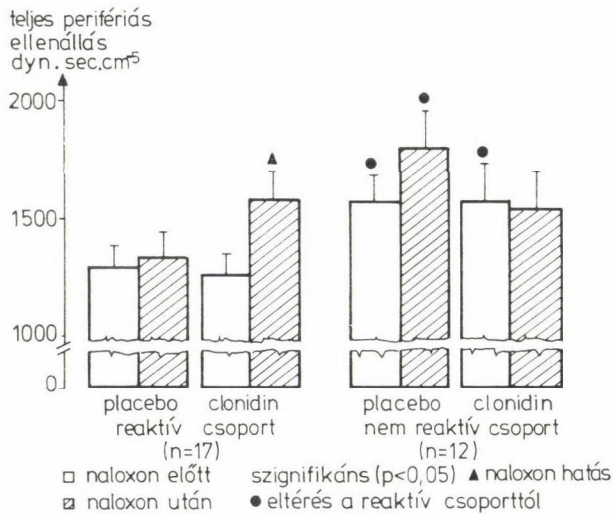
Retrospektíve analizáltuk a clonidin adását követő „rebound” hipertónia és tachikardia jelentkezését a két csoport betegeinél. Azt tapasztaltuk, hogy a reaktív csoportban a clonidin kezelés abbahagyásakor jelentős vérnyomás-

és szívfrekvencia-szorulat jött létre, a nem reaktív csoportban azonban nem (13. ábra). Ugyanezen betegeknél összefüggést kerestünk a „rebound” hipertónia nagysága és a naloxon-okozta vérnyomásemelkedés között, s szignifikáns lineáris korrelációt tapasztaltunk (14. ábra). Ugyancsak szignifikáns,



16. ábra. Naloxon hatása a teljes perifériás ellenállásra.

A clonidinnel kezelt betegek közül a reaktív csoportban naloxon hatására megnőtt a teljes perifériás rezisztencia, míg a nem reaktív csoportban nem változott



17. ábra. Naloxon hatása a plazma renin aktivitásra (PRA).

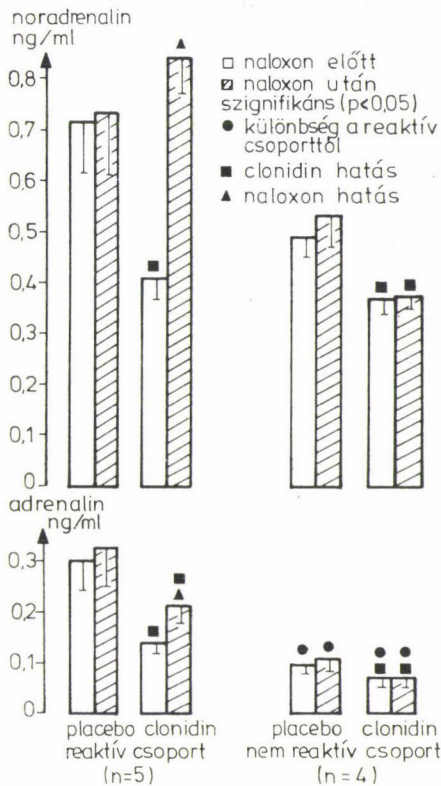
Placebo kezeléskor naloxon nem változtatta meg a PRA-t, azonban a reaktív csoportban clonidin kezeléskor jelentősen (kb. háromszorosára) fokozta. A reaktív csoport PRA-ja lényegesen magasabb volt, mint a nem reaktív csoporté, placebo kezeléskor, azonban clonidin kezeléskor ez a különbség már nem volt kimutatható

lineáris korreláció mutatkozott a clonidin-okozta vérnyomáscsökkenés és a naloxon okozta vérnyomásfokozódás között (15. ábra).

Hisztogrammon vizsgálva a betegeinknél naloxon után bekövetkező vérnyomásváltozásokat, a görbe kétpúpúnak tűnik, azonban az eloszlás vizsgálata (Kolmogorov—Szmirnov teszt) nem mutatott szignifikáns eltérést a normális eloszlástól. A clonidin-okozta vérnyomáscsökkenést a két csoportban összehasonlítva azt tapasztaltuk, hogy a hatás a reaktív csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint a nem reaktív csoportban (*Farsang és mtsai 1982*).

A reaktív csoportban tanulmányoztuk a naloxon hatását a dihidroklorotiazid-okozta vérnyomáscsökkenésre is. Adataink azt mutatták, hogy naloxon ekkor hatástalan volt.

Vizsgálataink jelentős hemodinamikai és humoralis eltéréseket fedtek fel a reaktív és a nem reaktív csoport betegei között, noha mindkét csoport tagjai



18. ábra. Naloxon hatása a plazma katekolamin szintekre.

Placebo kezeléskor naloxon nem változtatta meg a noradrenalin és adrenalin vérszintet, azonban clonidin kezeléskor a reaktív csoportban igen jelentősen fokozta a noradrenalin, kisebb mértékben az adrenalin koncentrációját, míg a nem reaktív csoportban ekkor is hatástalan volt. A reaktív csoport plazma adrenalin koncentrációja lényegesen magasabb volt, mint a nem reaktív csoporté

a klinikai kivizsgálás során esszenciálisnak minősülő hipertóniában szenvedtek. A reaktív csoportban a nyugalmi perctérfogat, szívindex, szisztole volumen és szisztole index magasabb, a teljes perifériás ellenállás (*TPR*) alacsonyabb volt; a plazma renin aktivitás (*PRA*) magasabb volt, a plazma adrenalin koncentráció jelentősen magasabb volt, mint a nem reaktív csoportban (*Varga és mtsai*, 1983).

Naloxon hatására a reaktív csoportban clonidin kezeléskor a *TPR* jelentősen fokozódott (16. ábra), a *PRA* megnőtt (17. ábra), úgyszintén jelentősen magasabb lett a plazma noradrenalin, kisebb mértékben a plazma adrenalin koncentrációja (18. ábra). Naloxon önmagában adva a placebo periódusban, valamint clonidin kezeléskor adva a nem reaktív csoportban nem változtatta meg az említett hemodinamikai és humoralis változók értékeit.

Szignifikáns lineáris korrelációt tapasztaltunk a reaktív csoport betegek esetén a clonidin-okozta katekolamin szint csökkenése és a naloxon-okozta fokozódása között (19. ábra).

Szignifikáns lineáris korreláció mutatkozott a plazma noradrenalin vagy adrenalin koncentráció és a vérnyomás (szisztolés diasztolés, középnyomás) között is (20. ábra).

Úgyszintén szignifikáns lineáris korrelációt találtunk az:

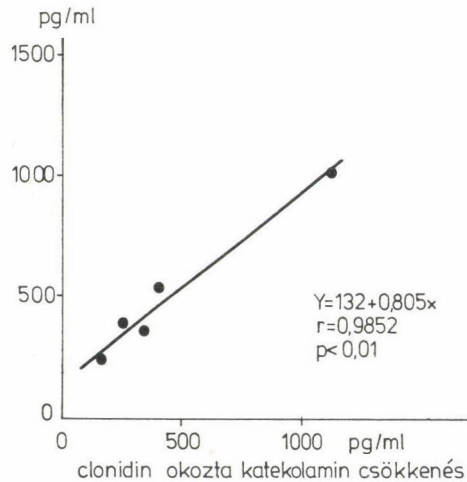
- adrenalin koncentráció logaritmusa és a *PRA* között:

$$Y = 9,76 (\pm 1,5) + 8,35 (\pm 1,7) X, n = 29, r = 0,6439;$$

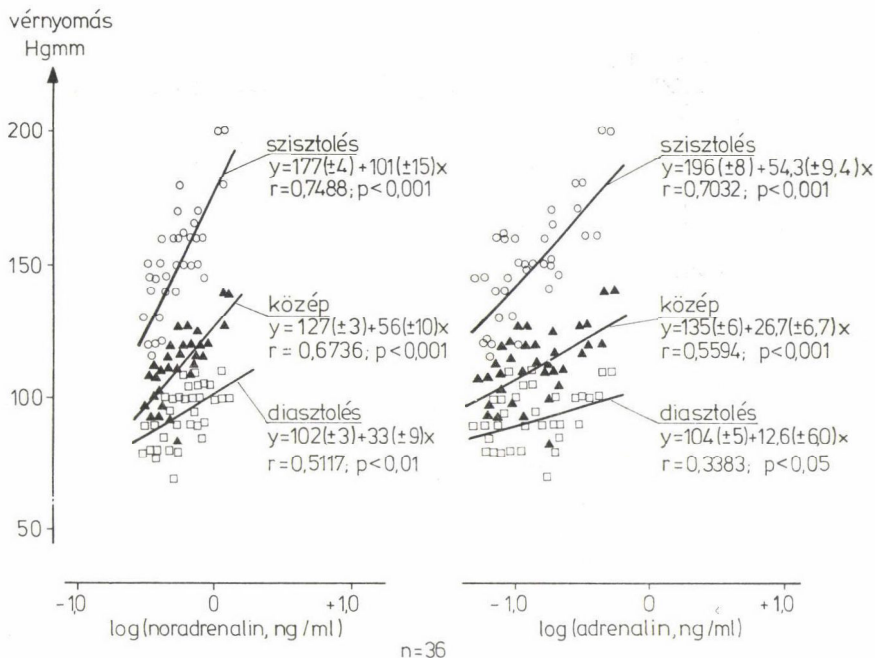
- a katekolamin-szint és a *TPR* között:

$$Y = 819 + 0,74 X, r = 0,5627;$$

- a clonidin-okozta katekolamin-szint csökkenés és vérnyomáscsökkenés között:



19. ábra. A clonidin-okozta katekolamin szintcsökkenés és a naloxon okozta szintnövekedés közötti lineáris korreláció a reaktív csoportban



20. ábra. A noradrenalin szint logaritmus, valamint az adrenalin szint logaritmus és a vérnyomás közötti lineáris korreláció

$$Y = 23,8 + 0,025 X, r = 0,6643;$$

– a naloxon-okozta katekolamin-szint változás és TPR változás között:

$$Y = -90,9 + 0,72 X, r = 0,6956;$$

– a szívfrekvencia változása és a perctérfogat változása között:

$$Y = -2,37 (\pm 1,87) + 0,111 (\pm 0,023) X, r = 0,6321;$$

– a TPR logaritmus és a szívfrekvencia:

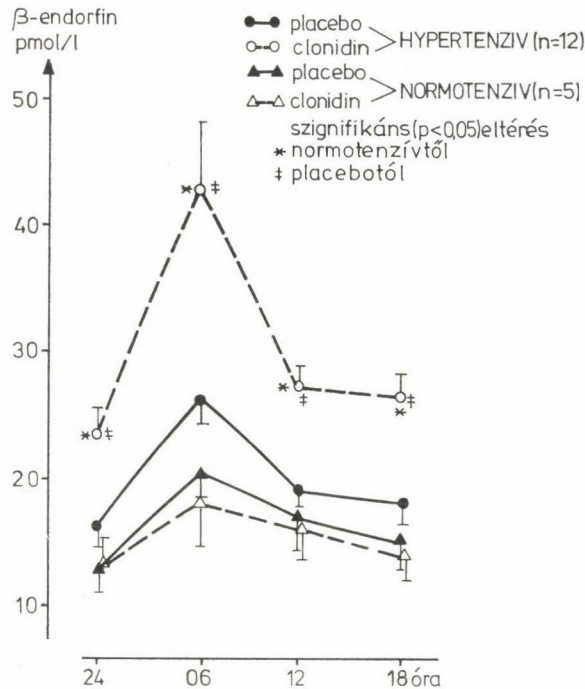
$$Y = 86,8 (\pm 2,7) - 47,1 (\pm 12,3) X, r = 0,5497;$$

– a TPR logaritmus és a szisztole térfogat:

$$Y = 100 (\pm 2) - 117 (\pm 12) X, r = 0,8464$$

között.

Esszenciális hipertóniás és normotenzív egyéneknél egyaránt — a várokozásnak megfelelően — kimutatható volt a béta endorfin koncentráció napszaki ingadozása: a legalacsonyabb értékeket éjfélkor, a legmagasabbakat reggel 6 órakor találtuk. A clonidin kezeléskor a hipertóniás betegekben — a napszaki ingadozás megtartása mellett — a béta endorfin koncentráció jelentősen megemelkedett, míg a normotenzív egyéneknél a clonidin kezelés nem változtatta meg a béta endorfin szekréció (vérszint) napi ritmusát és a plazma koncentrációt sem (21. ábra). Ugyanezekben a betegekben az egyidejűleg meghatározott plazma kortizol és prolaktin szint a normális diurnális ritmusnak megfelelő ingadozást mutatta, s clonidin hatására sem következett be változás.



21. ábra. Béta endorfin plazmaszint diurnális ritmusa és a clonidin hatása. Clonidin jelentősen fokozta a hipertóniások béta endorfin szintjét, minden napszakban, míg a normotenzív egyéneknél nem változtatta meg, a diurnális ritmust azonban nem befolyásolta

Az esszenciális hipertóniás betegek adataiból számolva szignifikáns lineáris korrelációt találtunk a clonidin-okozta vérnyomáscsökkenés és a béta endorfin szint fokozódás között. Az összefüggés a szisztolés vérnyomás esetén ($Y = 19,8 - 0,44 X$) és a diasztolés vérnyomás esetén ($Y = 11,5 - 0,59 X$) egyaránt kimutatható.

Megbeszélés

Az állatkísérletek azt bizonyították, hogy az SHP-n az opiát receptorok aktivációja szerepet játszik a clonidin és az alfa metildopa vérnyomáscsökkentő hatásában, míg a WKY-n valószínűleg nem. Bizonyították, hogy ez az aktiváció nem a clonidin közvetlen, az opiát receptorokat izgató hatásának a következménye. Azt is igazolták, hogy a naloxon nem csupán aspecifikusan a vérnyomáscsökkenés ellen hat, hiszen a natrium nitrit-okozta hipotenziót nem befolyásolta. Mások ezzel a tapasztalatunkkal összhangban kimutatták, hogy ugyanazon patkányokon, ahol naloxon gátolta a clonidin antihipertenzív hatását, a hidralazin-okozta vérnyomáscsökkenést nem változtatta meg

(*Bennett és mtsai 1982*). Ennek alapján feltételeztük, hogy a clonidin és az alfa metildopa (tehát valószínűleg a centrális alfa adrenerg receptor agonisták) hatására egy endogén opioid szabadul fel, és ez az anyag az opiát receptorokon hatva hozzájárul a vérnyomáscsökkentő effektushoz, s hogy naloxon ennek a hipotetikus anyagnak a hatását akadályozza meg.

Feltételezésünkkel összhangban áll az a tapasztalatunk, hogy a krónikus opiát antagonistá kezeléssel (naltrexon) előidézett opiát receptor szuperszenzitivitás (*Schultz és mtsai 1979*) esetén a clonidin vérnyomáscsökkentő hatása is fokozódott.

Az opioid anyagok centrálisan (*Laubie és mtsai 1974*) és perifériásan (*Knoll 1976, Rónai és mtsai 1982*) hatva egyaránt csökkenthetik a vérnyomást. Mivel az icv. adott naltrexon gátolta az iv. alkalmazott clonidin vérnyomáscsökkentő effektusát, úgy gondoljuk, hogy clonidinnak az endogén opioidot felszabadító hatása a központi idegrendszerben jön létre. A szívfrekvenciát csökkentő clonidin effektust az icv. naltrexon nem befolyásolta. Ez arra utal, hogy ebben a hatásban a perifériás szimpatikus neurotranszmisszió gátlása a döntő (*Vizi 1982*).

Előbb vázolt elméletünket alátámasztja az az eredményünk, mely szerint clonidin és *l*-alfa metilnoradrenalin fokozta az SHP agyszeletek szuperfuzátumában a béta endorfin koncentrációt. Mivel a béta endorfin kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett depresszor hatása ismert (*Lemaire és mtsai 1978, Petty és mtsai 1982*), feltételeztük, hogy ez az az anyag, mely a centrális alfa-2 adrenerg stimulációkor felszabadulva az opiát receptorok aktivációját okozza. Mások ezzel összhangban kimutatták, hogy clonidin hatására a patkányok plazmájában is megnő a béta endorfin szint (*Pettibone és Mueller 1981a*), s hogy ez a hatás a hipofízis elülső lebenyének pars distalis-ához kapcsolódik (*Pettibone és Mueller 1981b*).

Kísérleteink rávilágítottak arra is, hogy az SHP agyban az ún. alacsony affinitású alfa adrenerg receptornak megfelelő kötődési helyek száma nagyobb, mint WKY-ban, ezért arra gondolunk, hogy ezek a DHEC-kötődési helyek lehetnek összefüggésben a béta endorfin felszabadulásának lokalizációjával. Vizsgálataink összhangban vannak az irodalmi adatokkal, melyek szerint a hipotalamuszban az alfa-1 és alfa-2 adrenerg receptorok száma SHP esetén nagyobb, mint WKY-ban (*Cantor és mtsai 1981, Morris és mtsai 1981*). Így feltételezhető, hogy az adrenerg receptorok denzitásának változása a magas vérnyomás következtében jön létre, mint ezt patkány szívizmon már bizonyították (*Kunos és mtsai 1978*). Ezzel függhet össze az a tapasztalat is, hogy a magas vérnyomás a fájdalomküszöb növekedését (tehát a fájdalom érzékenység csökkenését) okozza, mely változás a magas vérnyomás megszüntetésével, de naloxonnal is megfordítható (*Saavedra 1981, Zamir és Segal 1979, Zamir és mtsai 1980*). Magas vérnyomás esetén a gerincvelőben magasabb össz-opioid aktivitást találtak (*Zamir és mtsai 1980*). Ez a fentiek alapján a fokozott alfa adrenerg receptor sűrűséggel lehet kapcsolatban.

Hipotézisünket azok a kísérletek is alátámasztották, melyekben az icv. adott naltrexon gátolta az iv. clonidin vérnyomáscsökkentő hatását, és azok bizonyították, melyekben az icv. adott béta endorfin antitest gátolta az iv. clonidin effektusát (*Ramirez-Gonzalez és mtsai, in press*). Ezzel összhangban mások kimutatták, hogy az icv. adott béta endorfin antitest nem-

csak a clonidin, hanem az alfa metildopa aktív metabolitjának, az alfa metilnoradrenalinak (icv.) a vérnyomáscsökkentő hatását is blokkolja, s hogy ez a hatás a N. tractus solitarii-n érvényesül (*Petty és de Jong, 1982*).

Elképzelhető, hogy az általunk alkalmazott clonidin dózisoknál nagyobb adagok normotenzív állatban is stimulálják a béta endorfin szekréciót. Irodalmi adatok ugyanis azt mutatják, hogy a nagyobb dózisú clonidin hatását naloxon a normotenzív patkányon is gátolja (*Bennett és mtsai 1982*), valamint a naloxon — ugyancsak normotenzív patkányon — kivédte az icv. adott alfa metilnoradrenalin vérnyomáscsökkentő effektusát is (*Petty és de Jong, 1982*). Utóbbi tapasztalat egyben azt is erősen valószínűsíti, hogy a clonidin — naloxon interakció helye a N. tractus solitarii-hoz kapcsolható.

A propranolol vérnyomáscsökkentő hatásában az opiát receptor aktiváció szintén valószínűnek látszik. Feltételezhető, hogy a propranolol által létrehozott centrális szimpatikus tónuscsökkenés (*Reid és mtsai 1974*) a clonidinhez és az alfa metildopához hasonlóan, alfa adrenerg stimulációhoz kapcsolódó opiát aktiváció eredménye. Kimutatták ugyanis, hogy az icv. propranolol hatására fokozódott a liquor cerebrospinalisban a noradrenalin koncentrációja (*Tackett és mtsai 1981*). Eredményeink, melyek szerint a propranolol akut és krónikus alkalmazásakor bekövetkező vérnyomáscsökkenést opiát antagonistákkal (naloxon, naltrexon) gátolni lehetett, összhangban vannak ezzel az elképzeléssel.

A *humán vizsgálataink* azt mutatják, hogy az opiát receptorok aktivációja az esszenciális hipertóniás betegekben (illetve ezek egy részében, a reaktív csoportban) szintén hozzájárul a clonidin vérnyomáscsökkentő hatásához. A clonidin hatásának naloxonnal történő antagonizálásakor a *TPR* fokozódása okozza a vérnyomás emelkedését, ezzel együttjár a *PRA* növekedése is. Úgy tűnik, hogy a folyamat háttérében a szimpatikus tónus naloxonra bekövetkező fokozódása áll, melyet jelez a *PNA* — és kisebb mértékben — a *PA* koncentrációjának fokozódása, s a köztük levő szignifikáns korreláció alapján az utóbbi lehet a *PRA* növekedés oka, míg az előbbi — a *PNA* — a *TPR* fokozódását okozza, melynek következtében megemelkedik a vérnyomás.

A naloxon hatása emberben sem specifikusan a vérnyomás csökkenése ellen irányul, mert a dihidroklorotiazid-okozta vérnyomáscsökkenést nem befolyásolta. Adataink arra is utalnak, hogy az esszenciális hipertónia nem egységes kórkép, és úgy tűnik, hogy a clonidin hatásának naloxonnal való antagonizálhatósága tekintetében a betegek két csoportra — reaktív és nem reaktív — oszthatók, noha ennek statisztikai bizonyítása (vagy kizárása) nagyobb létszámú beteganyagban még hiányzik. Mindenesetre, ezzel az elméletünkkel egybevág, hogy a hemodinamikai és humorális különbségek a két betegcsoport között. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a reaktív csoport megfelelhet az irodalomban magas reninű, illetve hiper-adrenerg formának, a nem reaktív csoport pedig a normális-alacsony reninű, normoadrenerg formának. Feltételez-

zük, hogy a reaktív csoportban — az állatkísérleti adatokkal összhangban — az alfa adrenerg stimulációra egy endogen opioid szabadul fel és hozzájárul a vérnyomáscsökkentő hatáshoz.

Mivel a plazma béta endorfin szintje a magas vérnyomásos betegekben clonidin hatására fokozódott, s ez a változás szignifikáns lineáris korrelációt mutatott a vérnyomáscsökkentő hatással, míg a normotenzív egyénekben nem változott, feltételezzük, hogy a béta endorfin (vagy egy vele az immunológiai reaktivitás szempontjából rokon anyag) lehet az alfa adrenerg aktivációkor felszabaduló endogen opioid. Vizsgálataink kvantitatívan bizonyították, hogy a béta endorfin szint napszaki ritmust követ, mely ritmus azonos jellegű a kortizol (mely jelzi az ACTH ritmust) és a béta LPH ritmussal. Ez az eredményünk egyben arra is utal, hogy emberben is a proopiomelanokortin — béta LPH — béta endorfin vonal jelzi a szintézis lépcsőit.

Humán vizsgálatainkból levonható *következtetések* és újabb *feltételezések*:

- A magas vérnyomás következtében emberen is olyan változások következnek be az adrenerg és/vagy opioiderg mechanizmusokban, melyek azt eredményezik, hogy az endogén, depresszor hatású opioidok szekrécója az alfa-2 adrenerg receptor agonista anyagokkal stimulálhatóvá válik, vagy a stimulálhatósága fokozódik. Ez jelzi egy endogén, opioiderg depresszor szisztéma létét és aktiválhatóságát. Feltételezhető, hogy ez egyike azoknak a fiziológiás vérnyomáscsökkentő mechanizmusoknak, melyek a szervezet homeosztázisának, a normális vérnyomásnak a fenntartásában szerepe van.
- A magas vérnyomás kialakulásakor a fent részletezett változás vagy csak a betegek egy részében, vagy csak átmenetileg következik be. Utóbbi esetben az is elképzelhető, hogy ennek az opioiderg rendszernek a működés-csökkenése hozzájárulhat a magas vérnyomás „fixálódásához” is.
- Az endorfin szekrécio az alfa-2 receptor stimuláció következtében fokozódik, s így a clonidin-elvonáskor feltehetően csökken. Ez a csökkenés is hozzájárulhat az ekkor tapasztalható „rebound” hipertónia és a clonidin-elvonási tünetek egy részének a létrejöttéhez a reaktív csoportban.

A fent felsorolt feltételezések bizonyítása további terveinkben szerepel.

Összefoglalás

A szerző összefoglalja azokat az állatkísérletes és humán vizsgálatokat, melyekkel igazolták, hogy a centrálisan ható alfa-2 adrenerg receptorokat izgató — és feltehetően a béta adrenerg receptorokat blokkoló — antihipertenzív szerek hatásában az opiát mechanizmusok aktivációja szerepet játszik. Ez az aktiváció, melyet az említett szerek hatására felszabaduló, depresszor

hatású endorfinok (valószínűleg a béta endorfin) hoznak létre, hipertóniás állatokon és esszenciális hipertóniás embereken kimutatható, míg a normotenzív állatokon és embereken — az alkalmazott gyógyszerdózisok esetén — nem. Ennek alapján feltételezhető, hogy a magas vérnyomás hatására olyan változások következnek be az adrenerg és/vagy opiát mechanizmusokban, melyek eredményeképpen az endogen depresszor hatású opioidok szekréciója az alfa-2 adrenerg agonista anyagokkal stimulálhatóvá válik, vagy stimulálhatósága fokozódik.

A dolgozatban használt rövidítések

SHP	: spontán hipertenzív patkány
WKY	: Wistar-Kyoto normotenzív patkány
DHEC	: ³ H-dihidroergokriptin
PRA	: plazma renin aktivitás
PNA	: plazma noradrenalin koncentráció
PA	: plazma adrenalin koncentráció
TPR	: teljes perifériás rezisztencia
ACTH	: adrenokortikotrop hormon
LPH	: lipotrop hormon
icv	: intracerebroventrikulárisan
iv	: intravénásan
vs	: versus

IRODALOM

- Aghajanian, G. K.: *Nature* **276**, 186 (1978).
- Bellet, M., Elghozi, J. L., Meyer, P., Pernollet, M. G. és Schmitt, H.: *Br. J. Pharmacol.* **71**, 365 (1980).
- Bennett, D. A., DeFeo, J. J., Elko, E. E. és Lal, H.: *Drug Dev. Res.* **2**, 175 (1982).
- Cantor, E. H., Abraham, S. és Spector, S.: *Life Sci.* **28**, 519 (1981).
- Eckenhoff, J. E. és Oech, S. R.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **1**, 483 (1960).
- Farsang, C. és Kunos, G.: *Br. J. Pharmacol.* **67**, 161 (1979).
- Farsang, C., Ramirez-Gonzalez, M. D., Mucci, L. és Kunos, G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **214**, 203 (1980).
- Farsang, Cs., Ramirez-Gonzalez, M. D. és Kunos, G.: *Kísérl. Orvostud.* **33**, 181 (1981a).
- Farsang, Cs., Ramirez-Gonzalez, M. D. és Kunos, G.: *Kísérl. Orvostud.* **33**, 305 (1981b).
- Farsang, C., Kapocsi, J., Juhász, I. és Kunos, G.: *Circulation* **66**, 1268 (1982).
- Farsang, Cs., Ramirez-Gonzalez, M. D. és Kunos, G.: *Orv. Hetil.* **124**, 255 (1983).
- Feldberg, W. és Wei, E. J.: *J. Physiol.* **272**, 990 P (1977).
- Feldberg, W. és Wei, E. J.: *J. Physiol.* **280**, 18 P (1978).
- Geyskes, G. G., Boer, P. és Dorhout Mees, E. J.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* **7**, 55 (1979).
- Gold, M. S., Redmond, D. E. Jr. és Kleber, H. D.: *Lancet* **ii**, 599 (1978).
- Greenberg, D. A., U'Prichard, D. C., Sheehan, P. és Snyder, S. H.: *Brain Res.* **140**, 378 (1978).
- Holaday, J. W. és Loh, H. H.: *Hormonal Prot. Pept.* **10**, 204 (1981).
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A. és Morris, H. R.: *Nature* **258**, 577 (1975).
- Knoll, J.: *Eur. J. Pharmacol.* **39**, 403 (1976).
- Knoll, J.: *Orvostudomány* **29**, 131 (1978).
- Kunos, G., Robertson, B., Kan, W. H., Preiksaitis, H. G. és Mucci, L.: *Life Sci.* **22**, 847 (1978).
- Kunos, G., Farsang, C. és Ramirez-Gonzalez, M. D.: *Science* **211**, 92 (1981).
- Kunos, G., Ramirez-Gonzalez, M. D. és Farsang, C.: *Frontiers in Clin. Neurosci.* VI. ed. by Lake, R. C. and Ziegler, M., Williams and Wilkins, Baltimore, USA (in press).
- Laubie, M., Schmitt, H., Canellas, J., Rocquebert, J. és Demichel, P.: *Eur. J. Pharmacol.* **28**, 66 (1974).
- Laubie, M., Schmitt, H., Vincent, M. és Remond, G.: *Eur. J. Pharmacol.* **46**, 67 (1977).
- Lemaire, I., Tseng, R. és Lemaire, S.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**, 6240 (1978).

- Morris, M. J., Devynck, M. A., Woodcock, E. A., Johnston, C. I. és Meyer, P.: *Hypertension* **3**, 516 (1981).
- Pert, C. B. és Snyder, S. H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **70**, 2243 (1973).
- Pettibone, D. J. és Mueller, G. P.: *Endocrinology* **109**, 798 (1981a).
- Pettibone, D. J. és Mueller, G. P.: *Brain Res.* **221**, 409 (1981b).
- Petty, M. A., DeJong, W. és DeWied, D.: *Life Sci.* **30**, 1835 (1982).
- Petty, M. A. és DeJong, W.: *Clin. Sci.* **63**, 293s, (1982).
- Ramirez-Gonzalez, M. D., Farsang, C., Tchakarov, L. és Kunos, G.: *Eur. J. Pharmacol.* **81**, 167 (1982).
- Ramirez-Gonzalez, M. D., Tchakarov, L. és Kunos, G.: *Circ. Res.* (in press).
- Reid, J. L., Lewis, P. J., Myers, M. G. és Dollery, C. T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **168**, 394 (1974).
- Rockhold, R. W., Crofton, J. T. és Share, L.: *Clin. Sci.* **59**, 235 S (1980).
- Rónai, A. Z., Hársing, L. G., Berzétei, I. P., Bajusz, S. és Vizi, E. S.: *Eur. J. Pharmacol.* **79**, 337 (1982).
- Saavedra, J. M.: *Experientia* **37**, 1002 (1981).
- Schaz, K., Stock, G., Simon, G., Schlor, K. H., Unger, T., Rockhold, R. és Ganten, D.: *Hypertension* **2**, 395 (1980).
- Schultz, R., Wuster, M. és Herz, A.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **306**, 93 (1979).
- Simon, W., Schaz, K., Ganten, V., Stock, G., Schlor, K. H. és Ganten, D.: *Clin. Sci. Mol. Med.* **55**, 237 S (1978).
- Smith, W. L., Egle, J. L. Jr. és Adams, M. D.: *Eur. J. Pharmacol.* **81**, 11 (1982).
- Snyder, S. H.: *Nature* **279**, 13 (1979).
- Szara, S.: *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* **6**, 3 (1982).
- Tackett, R. L., Webb, J. G. és Privitera, P. J.: *Science* **213**, 911 (1981).
- Thoolen, M., Timmermans, P. és Van Zwieten, P. A.: *Eur. J. Pharmacol.* **71**, 351 (1981).
- Varga, K., Kapocsi, J., Juhász, I., Kunos, G. és Farsang, Cs.: *Orv. Hetil.* **124**, 991 (1983).
- Van Zwieten, P. A. és Timmermans, P.: *Trends Pharmacol. Sci.* **1**, 39 (1979).
- Vizi, E. S.: *Progr. Neurobiol.* **12**, 181 (1979).
- Vizi, E. S.: In: *Adrenoceptors and Catecholamine Action*, ed. by Kunos, G. Wiley Intersci. N. Y. pp: 65–107 (1982).
- Zamir, N. és Segal, M.: *Brain Res.* **160**, 170 (1979).
- Zamir, N., Simantov, R. és Segal, M.: *Brain Res.* **184**, 299 (1980).
- Zandberg, P., DeJong, W. és DeWied, D.: *Eur. J. Pharmacol.* **55**, 43 (1979).