

Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete

Igazgató:

Dr. Szekeres László

tanszékvezető egyetemi tanár

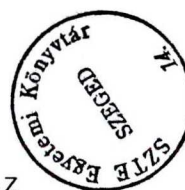
ANTIARRITMIÁS ÉS VAZODILATÁTOR HATÁSÚ
IZOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK ÉS KÁLCIUM ANTAGONISTÁK
SZÍV- ÉS ÉRHATÁSAINAK ELEMZÉSE

Egyetemi orvos-biológiai doktori értekezés

írta:

Horváth Ágnes

okleveles gyógyszerész



Szeged

1986



E 2.682

TARTALOMJEGYZÉK

	Ábrák és táblázatok jegyzéke.	2.
1.	BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS.	5.
2.	MÓDSZEREK ÉS KÍSÉRLETI ANYAG.	14.
2.1	Ércsíkpreparátumok.	14.
2.2	Pitvari trabekula.	18.
2.3	Vizsgált szerek.	22.
2.4	Az eredmények statisztikai elemzése.	22.
3.	EREDMÉNYEK.	24.
3.1	Izokinolinok (CH-101, CH-102, NoSpa, papaverin) és kalcium-antagonisták (KHL-8430, fendilin, diltiazem, verapamil) spazmolitikus hatása KCl-dal depolarizált nyúl aortán.	24.
3.2	Kalcium antagonisták (KHL-8430, fendilin, verapamil) spazmolitikus hatása kutya különböző, izolált és KCl-dal depolarizált érszakaszain.	25.
3.3	Izokinolinok (CH-101, CH-102, papaverin, NoSpa) hatása a kontraktilitásra és a "post-rest" potencírozásra nyúl bal pitvari trabekulán.	36.
4.	MEGBESZÉLÉS.	44.
5.	ÖSSZEFOGLALÁS.	51.
6.	IRODALOMJEGYZÉK.	53.

ÁBRÁK ÉS TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE:

1. ábra: A KÁLCIUM ION SZEREPE A SZÍVIZOM KONTRAKCIÓBAN 7.
2. ábra: SEMATIKUS ÁBRA A SÍMAIZOM KONTRAKCIÓ ÉS RELAXÁCIÓ LEHETSÉGES MECHANIZMUSÁRÓL 9.
3. ábra: A KÁLCIUM ANTAGONISTA VEGYÜLETEK HATÁSMECHANIZMUSÁNAK HIPOTÉZISE 10.
4. ábra: AZ ÉRSÍMAIZOM VIZSGÁLATOKHOZ HASZNÁLT BERENDEZÉS SEMATIKUS VÁZLATA 15.
5. ábra: A TRABEKULA KONTRAKTILITÁS VIZSGÁLATOKHOZ HASZNÁLT BERENDEZÉS SEMATIKUS VÁZLATA 19.
6. ábra: A "POST-REST" POTENCIÁROZÁS MENETE SEMATIKUSAN 20.
7. ábra: AZ ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK ÉS EGYÉB VEGYÜLETEK 23.
8. ábra: IZOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KCl-DAL DEPOLARIZÁZLT NYÚL AORTA SÍMAIZMÁN 27.

9. ábra: IZOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK RELATÍV SPAZ-
MOLÍTIKUS AKTIVITÁSA A KCl-DAL DEPO-
LARIZÁZLT NYÚL AORTÁN 28.
10. ábra: KÁLCIUM ANTAGONISTÁK SPAZMOLÍTIKUS
HATÁSA A KCl-DAL DEPOLARIZÁLT NYÚL
AORTA SÍMAIZMÁN 29.
11. ábra: KÁLCIUM ANTAGONISTÁK RELATÍV SPAZMO-
LÍTIKUS AKTIVITÁSA A KCl-DAL DEPOLA-
RIZÁLT NYÚL AORTÁN 30.
12. ábra: VERAPAMIL SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KUTYA
KORONÁRIÁN 31.
13. ábra: VERAPAMIL SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KCl-
DAL DEPOLARIZÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTU-
MOK SÍMAIZMÁN 32.
14. ábra: FENDILIN SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KCl-
DAL DEPOLARIZÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTU-
MOK SÍMAIZMÁN 33.
15. ábra: KHL-8430 SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KCl-
DAL DEPOLARIZÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTU-
MOK SÍMAIZMÁN 34.
16. ábra: PAPAVERIN POZITÍV INOTROP HATÁSA
NYÚL BAL PITVARI TRABEKULÁN 38.

17. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ SZÁZALÉKOS VÁLTOZÁSA A PAPAVERIN KONCENTRÁCIÓ FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN 39.
18. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ VÁLTOZÁSA A NOSPA KONCENTRÁCIÓI FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN 40.
19. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ SZÁZALÉKOS VÁLTOZÁSA A CH-102 KONCENTRÁCIÓI FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN 41.
20. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ SZÁZALÉKOS VÁLTOZÁSA A CH-101 KONCENTRÁCIÓI FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN 42.
21. ábra: A VIZSGÁLT IZOKINOLINOK FÉLMAXIMÁLIS INOTROP HATÁST KIVÁLTÓ KONCENTRÁCIÓJÁNAK BEFOLYÁSA A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ "POST-REST" POTENCIÁROZÁSÁRA NYÚL PITVARI TRABEKULÁN. 43.
- I. Táblázat: A KÍSÉRLETEKBEN HASZNÁLT TÁPOLDATOK ÖSSZETÉTELE. 17.
- II. Táblázat: KÁLCIUM ANTAGONISTÁK HATÁSA IZOLÁLT KUTYA ÉRSZAKASZOKON. 35.

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

A szív-érrendszerre ható gyógyszerek között napjainkban kiemelkedő helyet foglalnak el a vazodilatátor és antiarritmiás hatású Ca antagonisták. Emellett értágító hatásukkal továbbra is kitűnnek egyes izokinolin származékok, amelyek között antiarritmiás sajátosságú vegyületek szintén előfordulnak.

Hatásmechanizmusuk eltérő, bár mindkét csoport az intracelluláris szabad Ca^{2+} -szintet csökkenti. A Ca antagonisták elsősorban a sejtmembránon keresztül történő Ca^{2+} beáramlás többé-kevésbé közvetlen gátlásával, míg az izokinolin típusú spazmolitikumok főként a foszfodiészteráz gátlása ill. az ennek következtében létrejövő intracelluláris cAMP szint növelése révén, tehát döntően indirekt módon hatnak.

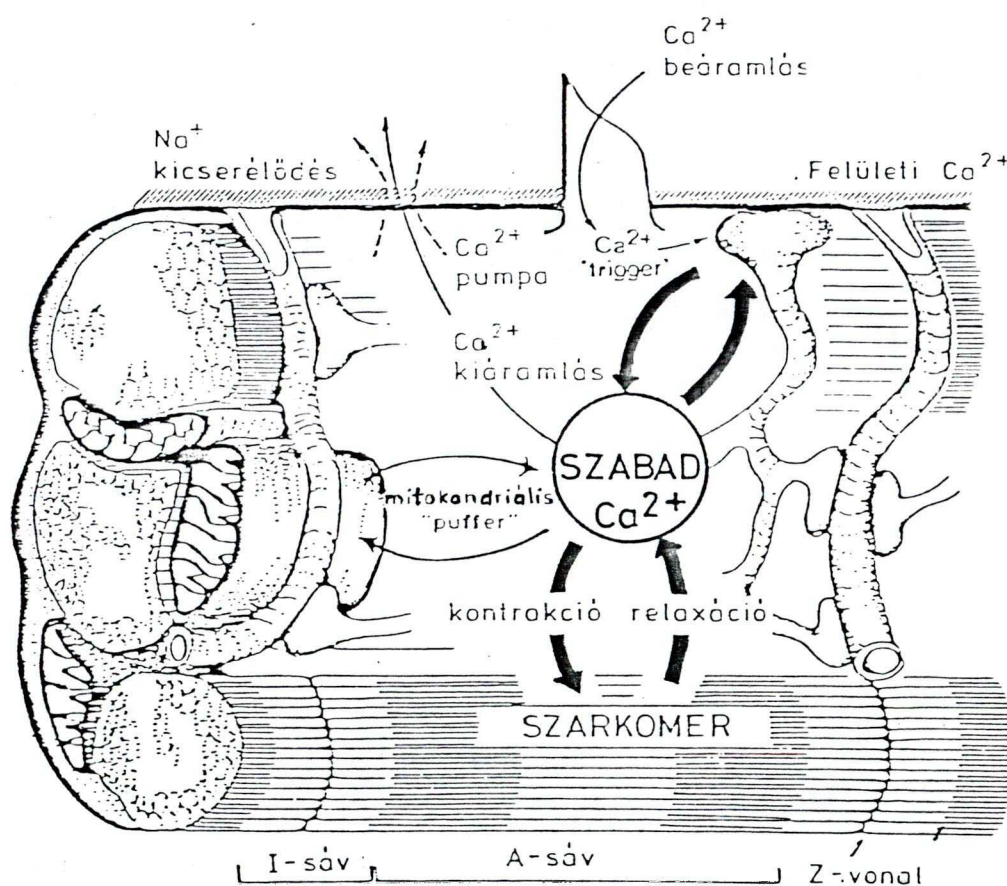
A Ca^{2+} -nak központi szerepe van a kontraktilitásban mind az érfal símaizom, mind a szívizom esetében. Az intracelluláris Ca^{2+} -szintet direkt vagy indirekt úton befolyásoló szerek ennek folytán jól tanulmányozhatók símaizom és szívizom preparátumokon.

Mindkét izomtípus esetében a mindenkor szükséges intracelluláris Ca^{2+} -szintet - az intracelluláris Ca^{2+} -kötőhelyek (subsarcolemma, mitochondriumok, a regulátor protein kalmodulin, troponin-C, stb.) megfelelő álla-

pota és funkciója mellett - különböző mechanizmusok biztosítják, amelyek egészen vázlatosan áttekintve a következők: 1/ az ún. "lassú" Ca-csatornákon keresztül, kizárólag az intracelluláris tér felé történő ionáramlás, 2/ a Ca^{2+} - Na^{+} kicserélődés, amely mechanizmus mindkét irányban biztosítja a két ion szükséges mennyiségének vándorlását, 3/ a Ca^{2+} -ATPáz mechanizmus, melynek révén a felesleges Ca^{2+} az extracelluláris térbe kerül (45., 48.) (1. ábra).

A kontrakció molekuláris mechanizmusa minden izomfajtán hasonló; az extracelluláris térből - ismét csak nagyon vázlatosan szólva - főként az akciós potenciál plató-fázisában a sejtbe kerülő Ca^{2+} ("trigger" Ca^{2+}) az intracelluláris raktárakból további Ca^{2+} -ot szabadít fel; a szabad Ca^{2+} az izom izotrop (vékony) filamentjének egy alkotórészéhez, a troponin-C-hez kötődik, annak konformáció változását idézve elő. Ugyanakkor ez a szabad Ca^{2+} aktiválja a miozin-ATPázt, amelynek hatására a miozinféjhez kötött ATP lehasad, és a keletkező ADP és szabad foszfát biztosítja a szükséges energiát a miozinon felszabaduló hely aktin kötéséhez. Kialakul az aktomiozin-komplex (hid-kötés), és a kétfajta filament "egymásba" csúszik (3., 26., 45.).





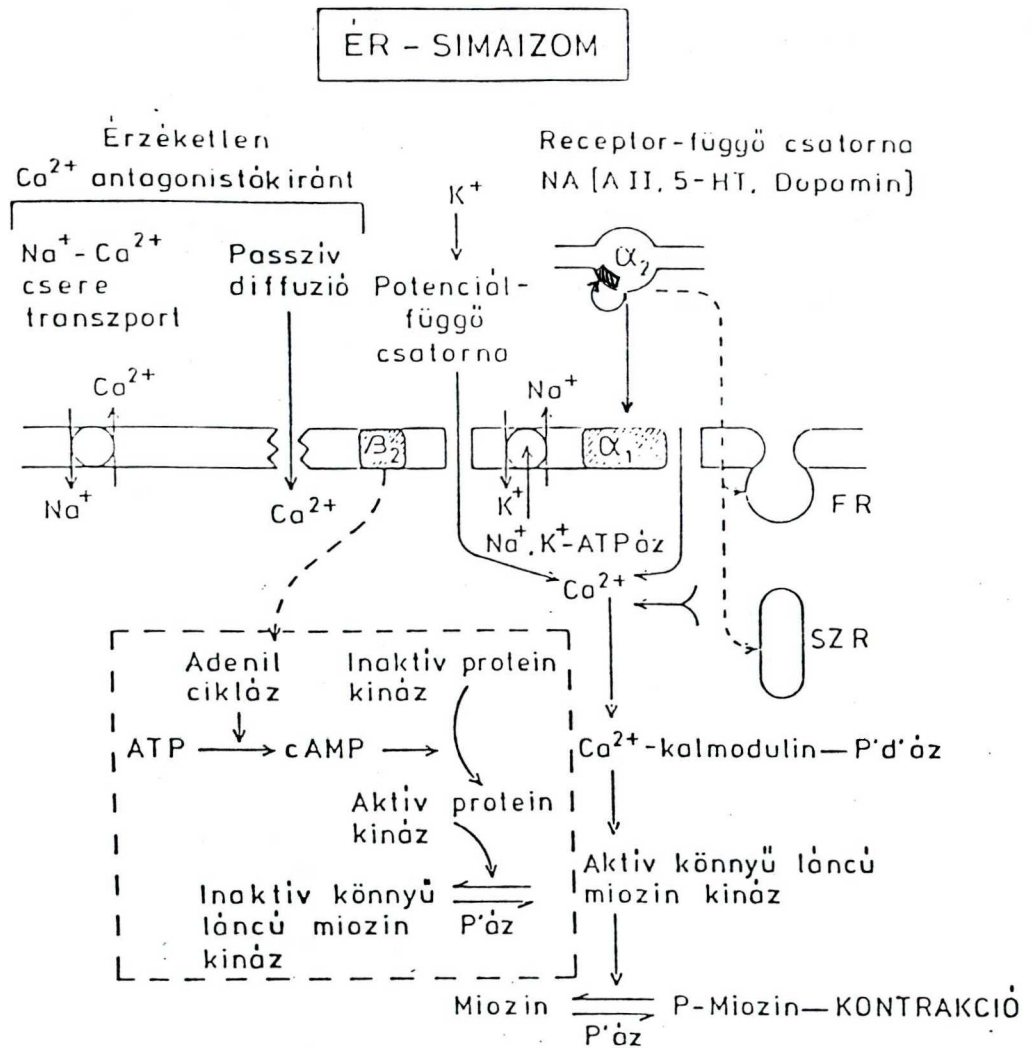
1. ábra: A KÁLCIUM ION SZEREPE A SZÍVIZOM KONTRAKCIÓBAN
(L.H.Opie: Calcium antagonists and cardiovascular disease; Raven Press, New York, belső címlap, 1983.)

A símaizomban az intracelluláris Ca-szint emelésében két mechanizmus játszik lényeges szerepet:

1/ a feszültség-függő, depolarizáció által kiváltott, és 2/ a bizonyos receptorok (α_1 - α_2 - adrenerg és szerotoninergerg receptorok) izgalma által indukált Ca^{2+} -beáramlás; azaz, az ún. receptor-dependens (depolarizációtól független működésű) Ca^{2+} -csatornák megnyílása (9., 45., 46.) (2. ábra).

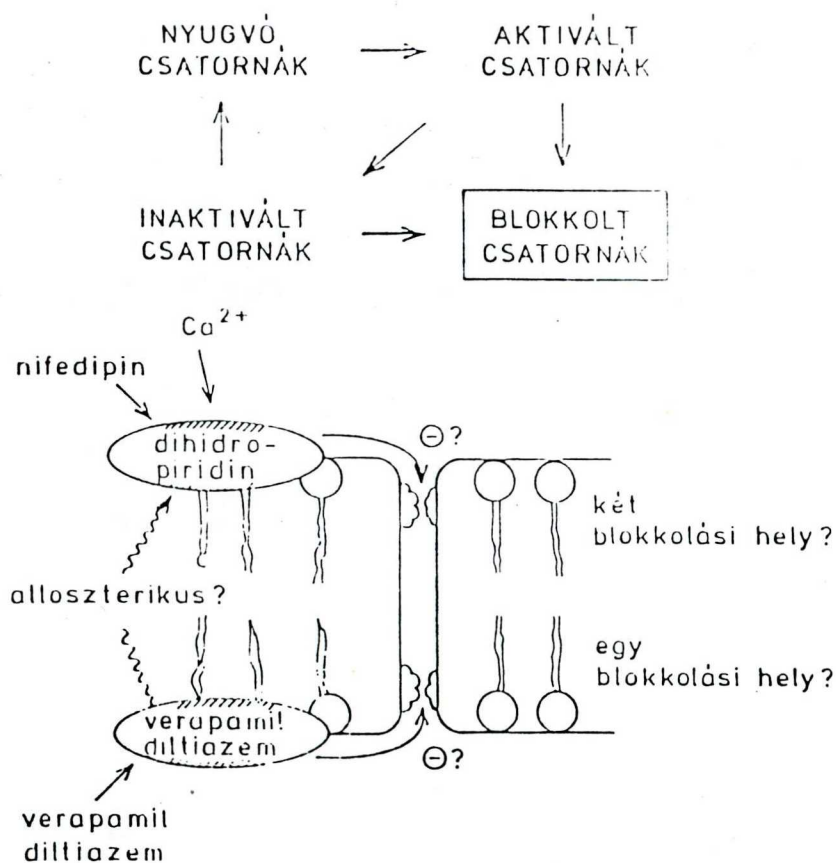
A símaizom-membránban a K^+ -al történő depolarizáció megnyitja a feszültség-függő Ca-csatornákat és ezáltal kontrakciót hoz létre (11., 19., 22.). A Ca antagónista vegyületek, főként az inaktivált Ca csatornákhöz kötődve, meggátolják a Ca^{2+} intracelluláris térbe történő bejutását és így a kontraktúra fenntartását (46.) (3. ábra). A símaizom és a szívizom között fennálló fontos eltérés, hogy a símaizom kontrakcióhoz szükséges összes Ca^{2+} -mennyiség az extracelluláris térből származik. Símaizmok esetében az is bizonyított, hogy a kalmodulin aktiválja a miozin-könnyűlánc-kinázt (28., 46., 75.).

Ismeretes, hogy a receptor-függő Ca^{2+} -csatornák gyógyszerérzékenysége az érrendszer különböző területein jelentősen eltér egymástól. Így pl. nyúl mezenterialis artérián az adrenalin-indukálta kontrakciónak a Ca antagónista cinnarizinnel történő gátlása során az



2. ábra: SEMATIKUS ÁBRA A SÍMAIZOM KONTRAKCIÓ ÉS RELAXÁCIÓ LEHETSÉGES MECHANIZMUSÁRÓL

(L.H.Opie: Calcium antagonists and cardiovascular disease; Raven Press, New York, p.324, 1983)



3. ábra: A KÁLCIUM ANTAGONISTA VEGYÜLETEK HATÁSMECHANIZMUSÁNAK HIPOTÉZISE

(L.H.Opie: Calcium ions, drug action and the heart-with special reference to calcium antagonist drugs. Pharm.Ther. 25:271-295, 1984.)

EC₅₀ kb. 10^{-5} mol/l-nek mutatkozott. Ugyanez a koncentráció azonban nem volt hatékony nyúl aortán (6.). Egyéb Ca antagonisták (pl. diltiazem, nifedipin, D-600 és nisoldi-pin) is sokkal hatékonyabbak - az adrenalin-kontrakció gátlása alapján vizsgálva - nyúl mezenterialis artérián, mint aortán (30., 56., 57., 59., 70.). Kevés adat szól azonban amellett, hogy ugyanilyen gyógyszerérzékenységbeli eltérés a membránpotenciál-függő Ca-csatornák esetében is fennállna. Néhány szerző azt találta továbbá, hogy a Ca antagonisták nem a receptor-dependens, hanem a K-depolarizációval kiváltott símaizom kontrakciót gátolják a leghatékonyabban (2., 17., 21., 27.).

A Ca antagonisták az angina pectoris terápiájában is széleskörűen alkalmazott vegyületek, ezért igen lényeges a koronáriákra gyakorolt esetleges specifikus hatásuknak ismerete. Emellett bizonyos species-specifitás is fennáll: a legtöbb Ca antagonista jóval hatékonyabb kutyán, mint más speciesek koronáriáin és egyéb erein (9., 53.).

A Ca antagonistáknak a szívizom kontrakciójára gyakorolt hatásait is számos szerző vizsgálta (8., 28., 38., 52., 60., 71.). A szív ill. a koronária-betegségek

terápiájában, különösen az angina pectoris és a paroxysmalis supraventricularis tachycardia kezelésében több, celluláris mechanizmusát tekintve eltérő hatásmódú Ca antagonisták készítmény használatos (verapamil, nifedipin, fendilin, prenylamin) (41., 47., 64.). Köztudott, hogy alkalmazásukat a szív-érrendszeri betegségeken korlátozza a negatív inotróp hatásuk. A heterogén kémiai szerkezetű Ca antagonisták szívizom kontraktilitásra kifejtett hatása különböző mértékű, amelynek tesztelése az új vegyületek terápiába történő bevezetése előtt különösen fontos. Az általam is vizsgált és később ismerttetendő Ca antagonisták ezirányú szűrése Intézetünkben korábban már megtörtént; így ezeket a vegyületeket elsősorban különféle érsímaizom preparátumokon vizsgáltam.

Az izokinolinok fő indikációs területe a símaizom görcs oldása. Így merült fel alkalmazásuk lehetősége az angina pectoris terápiájában. Hatásmechanizmusuk további tisztázásához az analóg kémiai szerkezetű vegyületek szív-hatásainak felderítése, elemzése értékes, új információkat szolgáltatott. (10., 33., 47., 50., 65.). Ca-transzportra gyakorolt hatásuk vizsgálata többek között az ún. "post-rest" potencírozás módszerével lehetséges (32.). A módszer lényege, hogy a szívizom-

készítmény folyamatos ingerlését meghatározott időközökönként exponenciálisan növekvő időtartamra kikapcsoljuk. Ezen idő alatt nagyrészt kiürülnek a Ca-raktárak. Az ingerlés ismételt alkalmazásakor, az ilyenkor észlelhető nagyobb kontrakciós hullám létrejöttéhez szükséges extra Ca-mennyiség az extracelluláris térből kerül a szívmusclejtbe, amit a Ca transzportot befolyásoló szerek növelhetnek vagy csökkenthetnek (4., 7., 37., 54., 73.).

Kísérleteimben célul tűztem ki:

1./ a Ca antagonisták (verapamil, diltiazem, fendilin, KHL-8430) és izokinolin származékok (papaverin, NoSpa, CH-101, CH-102) hatékonyságának összehasonlítását nyúl aorta K^+ -depolarizációval létrehozott simaizom kontrakcióján.

2./ Ugyanezen vizsgálataimat a Ca antagonisták esetében kiterjesztettem kutya különböző és a Ca antagonisták iránt nagy érzékenységgű érterületeiről származó preparátumokra is.

3./ Az említett négy izokinolin származék szívmuscle kontrakcióra gyakorolt hatását megvizsgáltam nyúl bal pitvari trabekulán.

4./ Ugyanezen izokinolinok Ca transzporton érvényesülő hatásmechanizmusának elemzését is elvégeztem az ún. "post-rest" potencírozás módszerével.

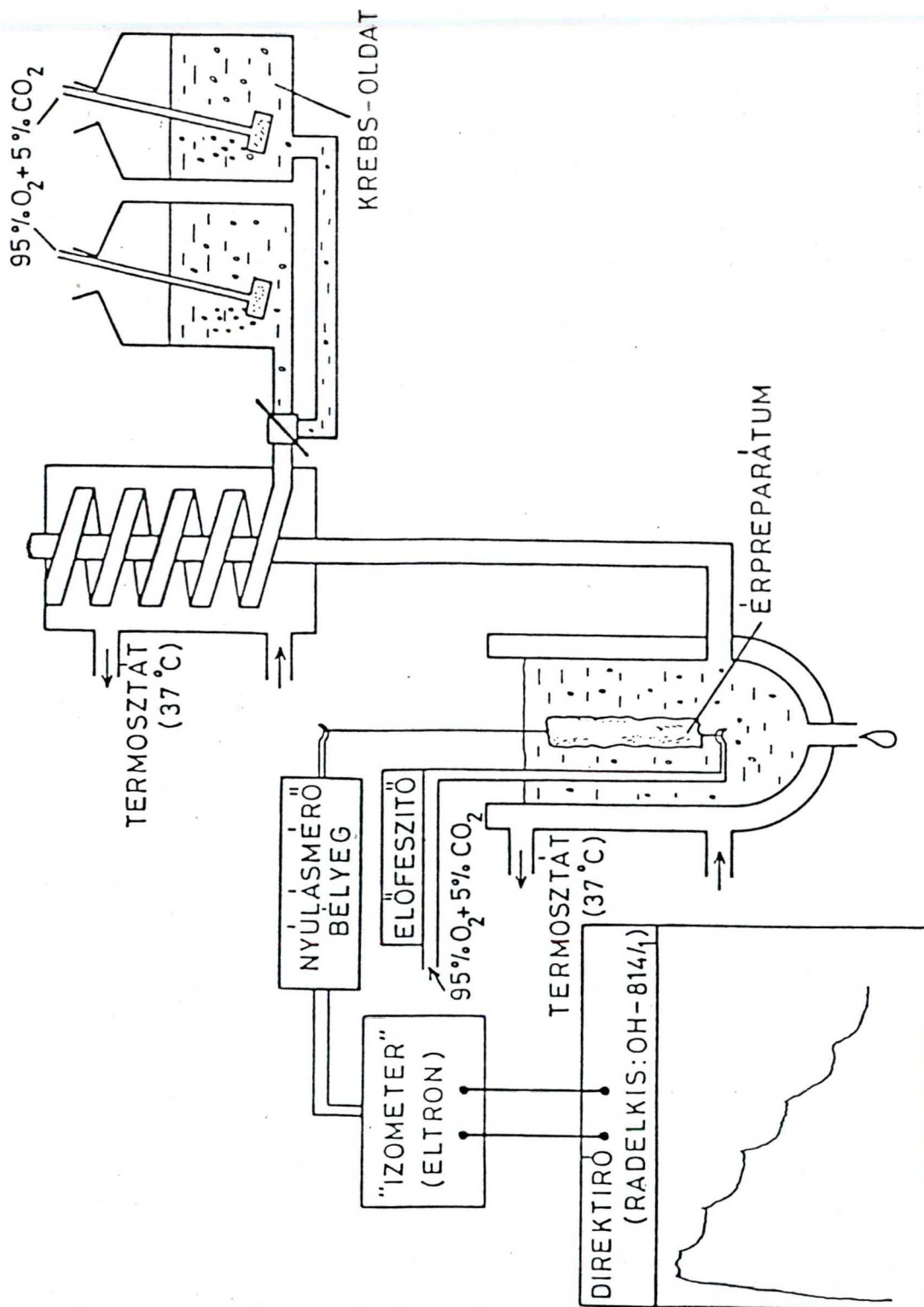
2. MÓDSZEREK ÉS KÍSÉRLETI ANYAG

2.1 Ércsík preparátumok.

Kísérleteimet nyúl aorta, ill. kutya arteria koronária ramus descendens anterior és ramus circumflexus, továbbá arteria carotis, és arteria femoralis készítményeken végeztem.

Az egyik végén rögzített preparátumot nyúlásmérő bélyeghez erősítettem és a mechanikai aktivitást izometriás mérőberendezés ("Izometer"-ELTRON) és egycsatornás potenciometrikus rekorder (RADELKIS-OH-814/1) segítségével regisztráltam. A kísérleti elrendezést a 4. ábra szemlélteti.

A nyúl ill. a kutya érszakaszok preparálását (a kötőszövetből való megtisztítást és spirális felvágását) oxigenizált, szobahőmérsékletű, normál Krebs oldatban végeztem. A kísérletek alatt a tápoldatok hőmérséklete 37°C volt. A tápoldat átáramoltatást csepegtetéssel és folyamatos túlfolyó-elszívással biztosítottam. (A símaizom kísérletekben használt tápoldatok összetételét



4. ábra: AZ ÉRSÍMAIZOM VIZSGÁLATOKHOZ HASZNÁNT BERENDEZÉS SEMATIKUS VÁZLATA

és az egyes komponensek mmol/l-es koncentrációját az I. Táblázat tartalmazza). A normál Krebs oldat pH-ja: 7.39 ± 0.18 ($n=100$), a módosított (depolarizációt ill. kontraktúrát előidéző) Krebs oldat pH-ja: 7.42 ± 0.16 ($n=100$) volt. A tápoldatokat 95% O_2 + 5% CO_2 keverékével (Carbogén) áramoltattam át. A szervfürdő térfogata 24cm^3 volt.

A preparátumot 30 perces inkubáció után 10 mN erővel előfeszítettem, ami a standard alaptónust adta. Az egyensúly beálltakor (25-30. perc), és a mérőműszer kiegyensúlyozása után a módosított Krebs oldattal végzett átáramoltatás ill. depolarizáció révén, további 10-20 mN-os tarós, egyenletes kontraktúrát biztosítottam. (Depolarizáló-oldat K^+ koncentrációja: 50 mmol/l.) Egy óra inkubációs idő elteltével kezdtem meg az egyes farmakonok hozzáadását a szervfürdőhöz, a koncentrációt 30 percenként kumulatív módon emelve. Az eljárás eredményeképpen a tápoldat térfogatnövekedése nem haladta meg a 0.24 cm^3 -t.

I. Táblázat

A KÍSÉRLETEKBEN HASZNÁLT TÁPOLDATOK ÖSSZETÉTELE

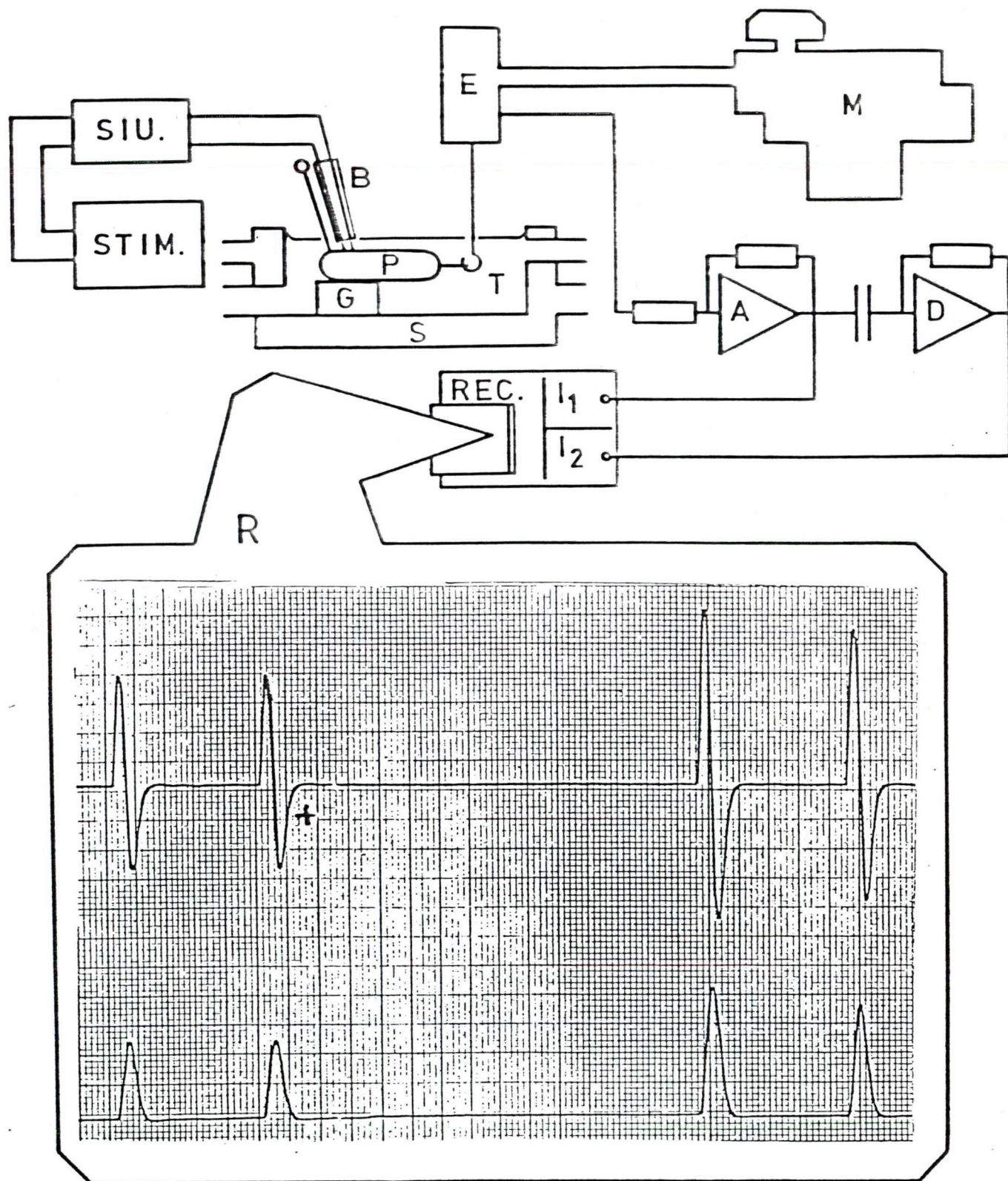
Összetevők Normál Krebs oldat Módosított Krebs oldat Normál Tyrode oldat
(a komponensek koncentrációja mol/l-ben)

NaCl	0.1130	0.0677	0.1273
KCl	0.0047	0.0500	0.0050
NaHCO ₃	0.0250	0.0250	0.0200
d-glükoz	0.0115	0.0115	0.0056
CaCl ₂	0.0025	0.0025	0.0020
MgCl ₂	-	-	0.0005
MgSO ₄	0.0012	0.0012	-
NaH ₂ PO ₄	-	-	0.0004
KH ₂ PO ₄	0.0012	0.0012	-

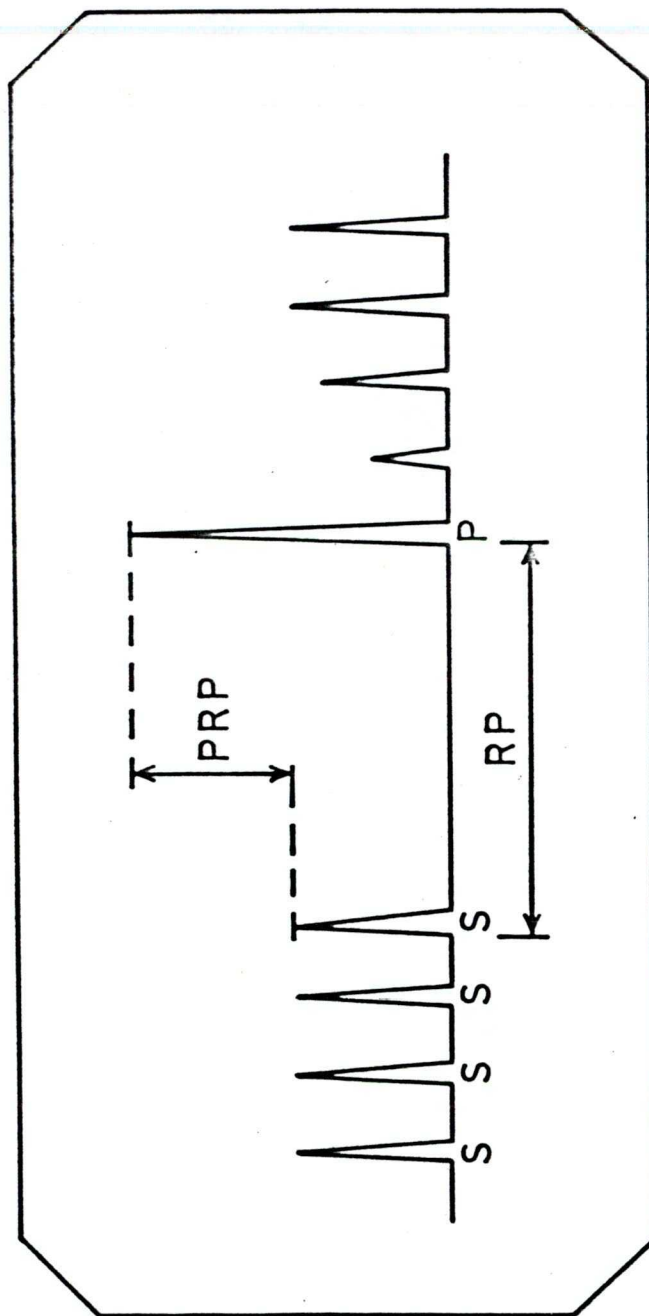


2.2 Pitvari trabekula

A trabekulákat 1300-1500g-os nyulak bal pitvarából nyertem. A preparálás szobahőmérsékletű, oxygenizált Tyrode-oldatban történt, amelynek összetételét az I. Táblázat tartalmazza. Az oldat pH-ja: 7.39 ± 0.19 ($n=25$). A kísérleteket 95% O_2 + 5% CO_2 gázeleggyel (Carbogénnel) átáramoltatott, 32 °C fokra termosztált, folyamatos tápoldat kicserélődést biztosító rendszerben végeztem. A kísérleti elrendezést az 5. ábra szemlélteti. A megközelítően kör keresztmetszetű trabekula egyik végét a szervfürdő aljához, másik végét az előzőleg súlysorozattal hitelesített erőmérő karjához rögzítettem. Az ingerlés bipoláris platina elektródon keresztül pontszerűen alkalmazott 100/perc frekvenciájú, a küszöbinger kétszeresének megfelelő intenzitású, 1 ms. jelszélességű négyszög impulzusokkal történt. 30 perc inkubáció után a preparátumok előfeszítését a maximális amplitúdójú kontrakciót biztosító érték 50%-ára állítottam, a következő módon: az előfeszítést 0.2-0.5 mN nagyságú lépésekben növeltem 3 percenként, amíg a kontrakció tovább már nem növekedett, majd a 10 percre megszüntetett feszítés után az izomdarabot a közben



5. ábra: A TRABEKULA KONTRAKTILITÁS VIZSGÁLATOKHOZ HASZNÁLT BERENDEZÉS SEMATIKUS VÁZLATA
(P-preparátum, G-gumilap, T-távpóldat, S-szerv-fürdő, B-bipoláris platina elektród, SIU-stimulus izolációs egység, STIM-stimulátor, E-erőmérő, M-mikromanipulátor, A- és D- az erőmérő erősítő és differenciáló fokozatai, REC-tranziens rekorder, I_1 - és I_2 - a rekorder megfelelő bemenetei, R-eredeti regisztrátum)



6. ábra: A "POST-REST" POTENCIÓZÁS MENETE SEMATIKUSAN
 (S- az adott ingerfrekvenciához tartozó steady-state kontrakciók, RP-nyugalmi periódus, P-"post-rest" kontrakció, PRP-"post-rest" potenciózás; számértéke: $100 \cdot (F_{\max P} - F_{\max S}) / F_{\max S}$.)

megrajzolt előfeszítéskontrakció görbe ábrájából megállapított maximális kontrakció 50%-át adó hosszúságra nyújtottam és 15 percig tovább inkubáltam. Ezután megállapítottam a vizsgált anyagok dózis-hatás összefüggéseit ebben a rendszerben, amit egy háromcsatornás EKG-hőíron (NEK-3) regisztráltam. A szervfürdő 55 cm^3 volt, és az egyes koncentrációkat maximálisan 0.55 cm^3 térfogatban adagoltam, 30 percenként növelve a szer koncentrációját a kádban kimosás nélkül, tehát u.n. kumulatív módon. Ezt követően 1 órás, eredeti tápoldattal való átmosás után, a vizsgált anyag egyetlen koncentrációjával, - amely koncentráció adott szer esetében a hatásmaximum közel 50%-át kifejtette -, elvégeztem a "post-rest"potencírozás vizsgálatát, amelynek elvét a 6. ábra foglalja össze. Amint arra már a bevezetésben is utaltam, e módszer lényege, hogy a folyamatos ingerlést 30 percenként, exponenciálisan növekvő időtartamra (1, 2, 4, 8, stb. másodpercre) kikapcsoltam. Ezen idő alatt kiürültek az intracelluláris Ca-raktárak, de az ingerlő újbóli bekapcsolásakor nagyobb kontrakciós hullám jött létre, amelyhez a szükséges többlet Ca-mennyiség az extracelluláris térből kerül a szívizomsejtbe.

A különböző farmakonok különböző irányban és mértékben befolyásolják ezen, a nyugalom után létrejövő első kontrakciós hullám amplitúdóját, amiből az egyes szerek Ca-influxra gyakorolt hatására következtethetünk.

2.3 Vizsgált szerek.

Az alkalmazott gyógyszerek és új vegyületek szerkezeti képletét a 7. ábra tartalmazza.

A CH-101, CH-102, NoSpa, papaverin, KHL-8430, fendilin (Sensit) és verapamil szubsztanciát a CHINOIN Gyógyszer-gyár bocsátotta rendelkezésünkre sósavas só formájában. A használt Diltiazem HCl a SIGMA-Gyár készítménye.

2.4 Az eredmények statisztikai elemzése.

Eredményeim kiértékelése és statisztikai elemzése Hewlett-Packard típusú asztali számítógép (HP 97) segítségével történt, az egy és kétmintás "t"próba (Student) alkalmazásával. A különböző ábrákon az átlagértékek mellett a standart hibát ($\pm$ S.E.) adtam meg.

3. EREDMÉNYEK

3.1 Izokinolinok (CH-101, CH-102, NoSpa, Papaverin) és kalcium antagonisták (KHL-8430, fendilin, diltiazem, verapamil) spazmolitikus hatása KCl-dal depolarizált nyúl-aortán.

A vizsgált izokinolin-vázis vegyületek nyúl aorta KCl-dal kiváltott kontraktúráját ill. spazmusát 8×10^{-7} - 10^{-4} mol/l koncentrációtartományban gátolták ill. oldották (8. ábra). A spazmolitikus aktivitás sorrendje a következő: NoSpa > CH-102 $\approx$ papaverin > CH-101 (9. ábra). Vizsgálataim körülményei között a CH-101 és a papaverin hatáserőssége kb. azonosnak bizonyult, a CH-101 aktivitása 0.46-szorosa, a NoSpaé közel 3-szorosa a papaverinének.

A kísérleteimben alkalmazott Ca antagonisták KCl-dal depolarizált nyúl aortán spazmolitikus hatást 10^{-7} - 10^{-4} mol/l koncentráció-tartományban fejtette ki (10. ábra). A hatékonyság sorrendje a következőképpen alakult verapamil > diltiazem > fendilin > KHL-8430 (11. ábra).

Megfigyeléseim szerint a verapamil közel 3-szor, a diltiazem 2-szer erősebb spazmolitikum, mint a fendilin, míg a KHL-8430 spazmolitikus aktivitása kb. 0.60-szorosa a fendilinének.

3.2 Kalcium antagonisták (KHL-8430, fendilin, verapamil) spazmolitikus hatása kutya különböző, izolált és KCl-dal depolarizált érszakaszain.

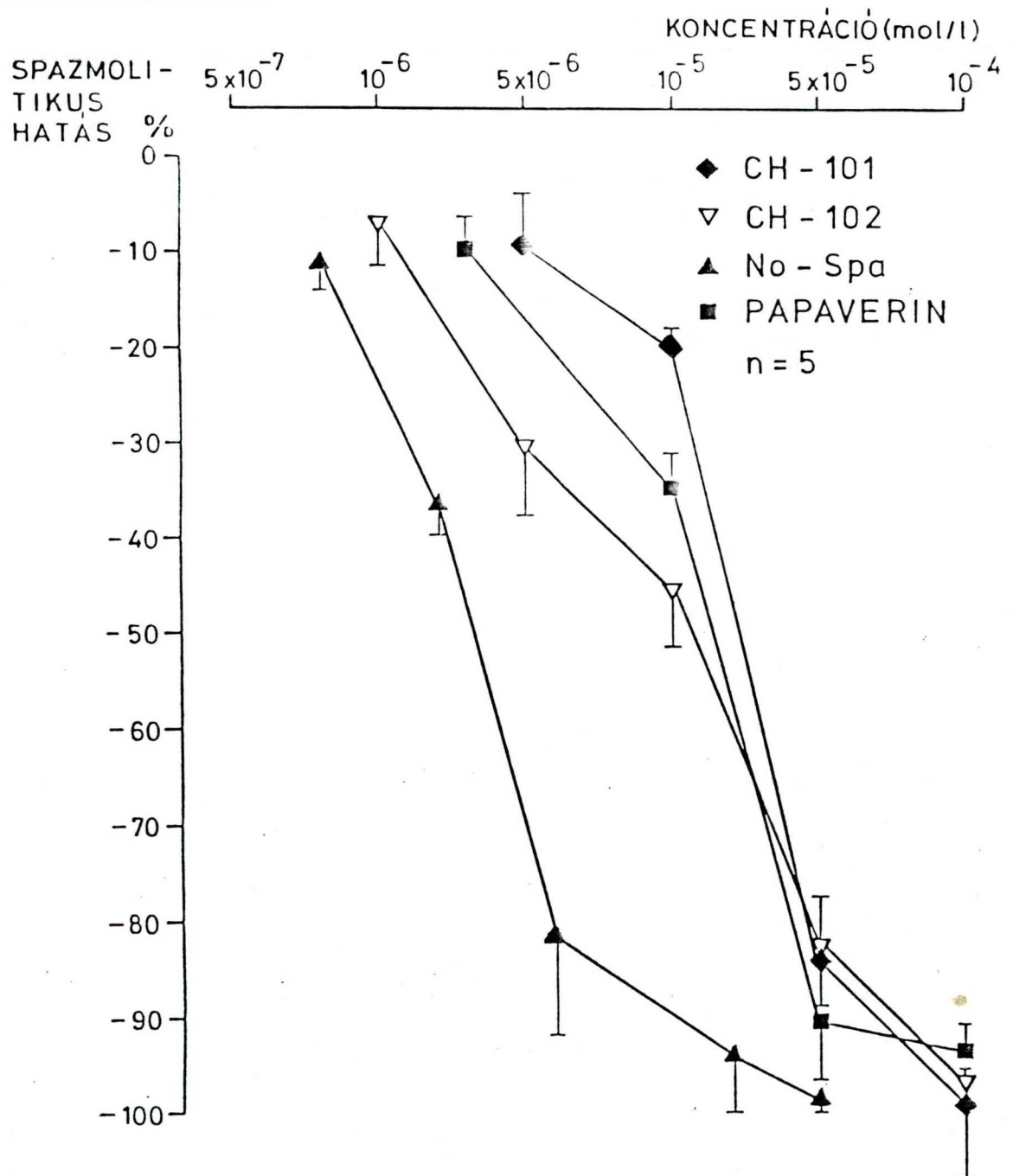
A nyúl aortán igen hatékonyak bizonyult verapamil, valamint a fendilint és a KHL-8430-at megvizsgáltam kutyából pereparált különféle izolált érszakaszokon.

A verapamil koronárián kifejtett spazmolitikus hatását eredeti görbe alapján szemlélteti a 12. ábra. A szer hatásában a bal arteria coronaria ramus descendens anteriora és ramus circumflexusa között, valamint a koronáriák és az arteria femoralis között szignifikáns különbséget nem találtam, viszont a verapamil szignifikánsan hatásosabb spazmolitikum az arteria carotison, mint a koronáriákon (13. ábra). Említésre méltó továbbá, hogy a két perifériás érszakasz verapamil-érzékenysége nem tért el számottevően egymástól.

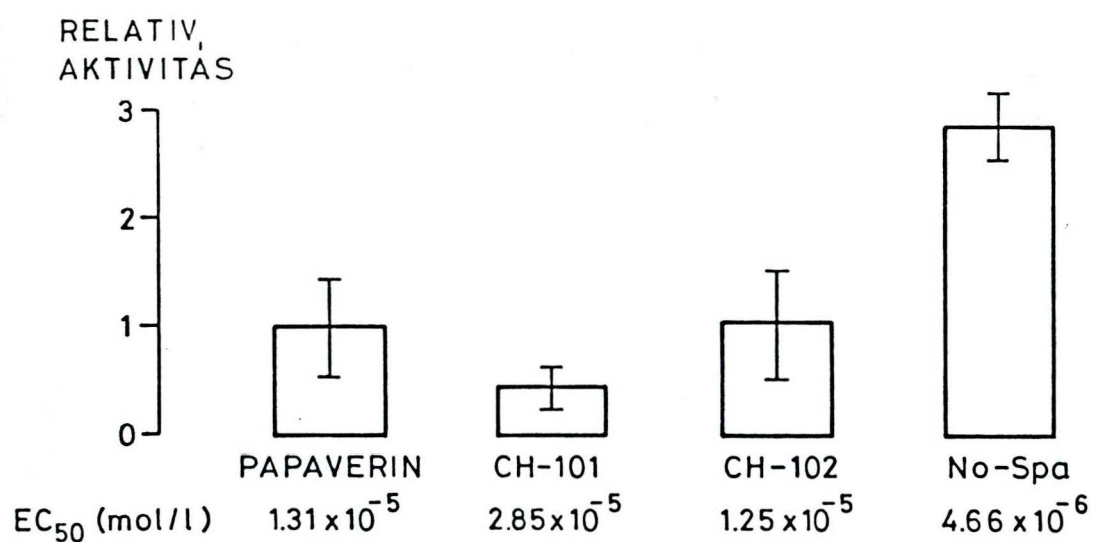
A fendilin az alkalmazott érpreparátumok közül a koronáriákon fejtette ki a legnagyobb hatást, a perifériás erek spazmusát kevésbé oldotta (14. ábra). A fendilin vaso-spazmolitikus sajátosságai tehát eltérnek a verapamilétól, amely utóbbi szer esetében éppen ellenkezőleg, az arteria carotis és femoralis görcse volt kisebb koncentrációkkal megszüntethető.

A KHL-8430 a koronáriákon (a ramus descendens anterioron, a ramus circumflexuson) és az arteria carotison közel azonos mértékben hat, míg az arteria femoralison az előző három érszakaszhoz képest szignifikánsan kisebb hatású spazmolitikumnak mutatkozott (15. ábra).

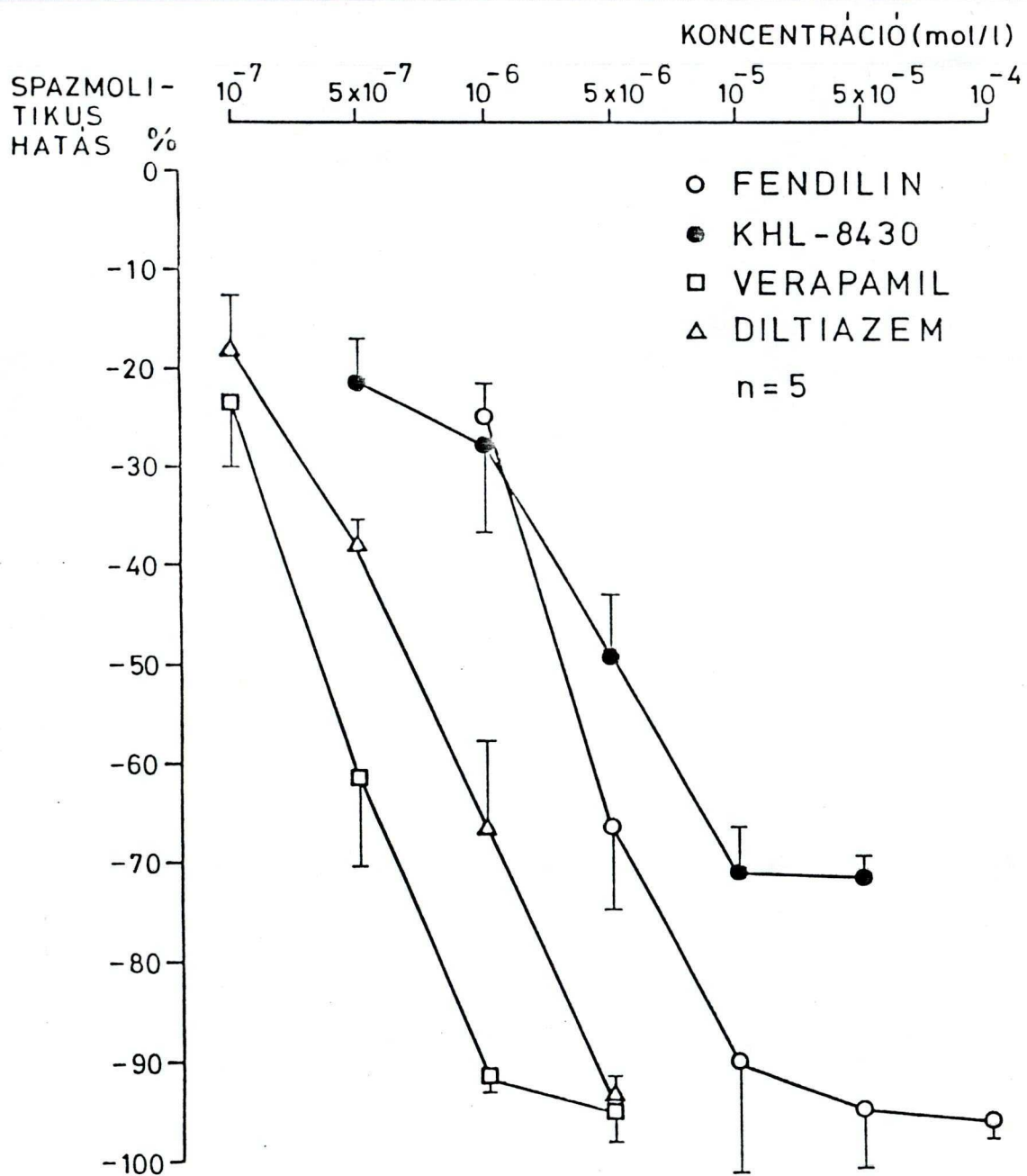
A kutyából izolált különböző érpreparátumokon, a vizsgált kalcium antagonisták közepesen hatásos koncentrációit (EC_{50}) és fendilinre vonatkoztatott spazmolitikus aktivitásukat a II. táblázatban tüntettem fel. Az adatokból kitűnik, hogy a referencia szerként használt verapamil az összes preparátumfajtan a legerősebb spazmolitikum. Sokkal kevésbé hatásos a KHL-8430, de ez a vegyület is minden esetben hatékonyabbnak bizonyult, mint a fendilin. Különösen kiemelkedik a KHL-8430 arteria carotis preparátumon mért spazmolitikus aktivitása, amely a fendilin 3.34-szeresének bizonyult.



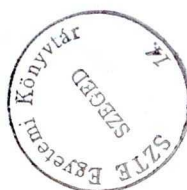
8. ábra: IZOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KCl-DAL DEPOLARIZÁZLT NYÚL AORTA SÍMAIZMÁN

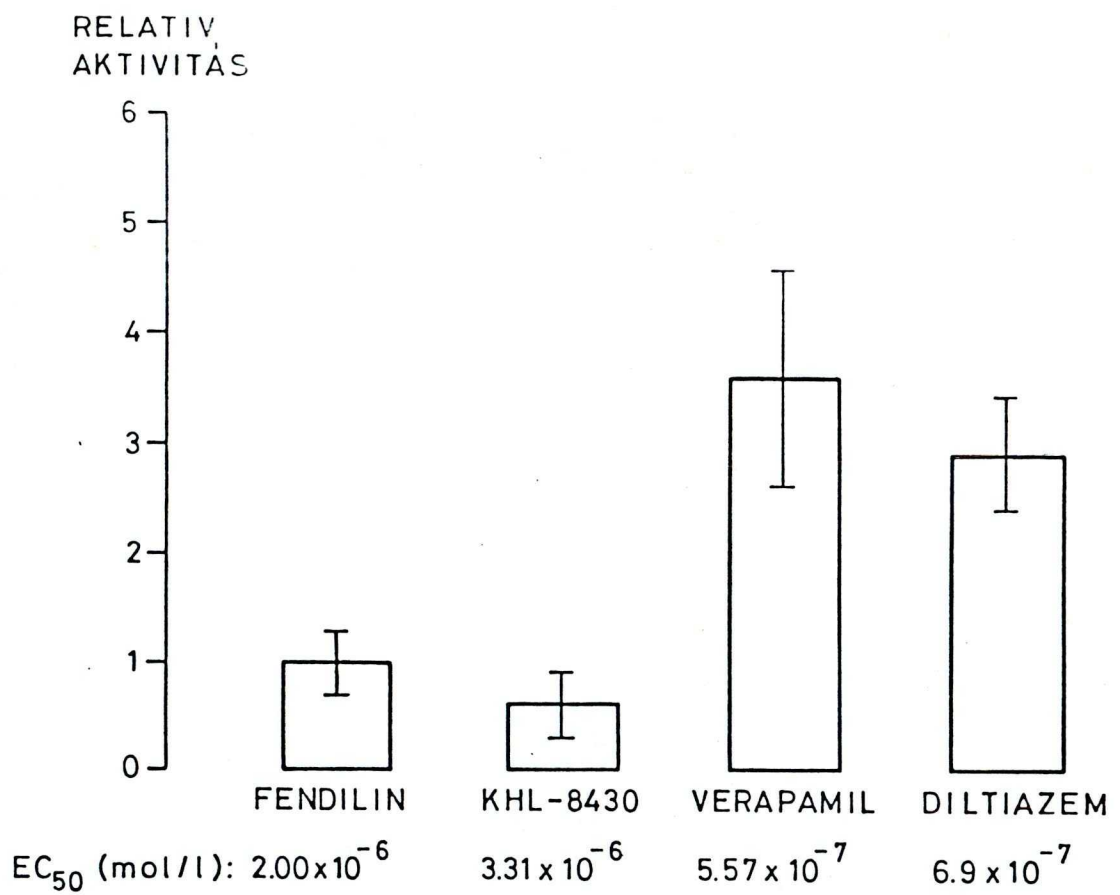


9. ábra: IZOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK RELATÍV SPAZMOLÍTIKUS AKTIVITÁSA A KCl-DAL DEPOLARIZÁZLT NYÚL AORTÁN

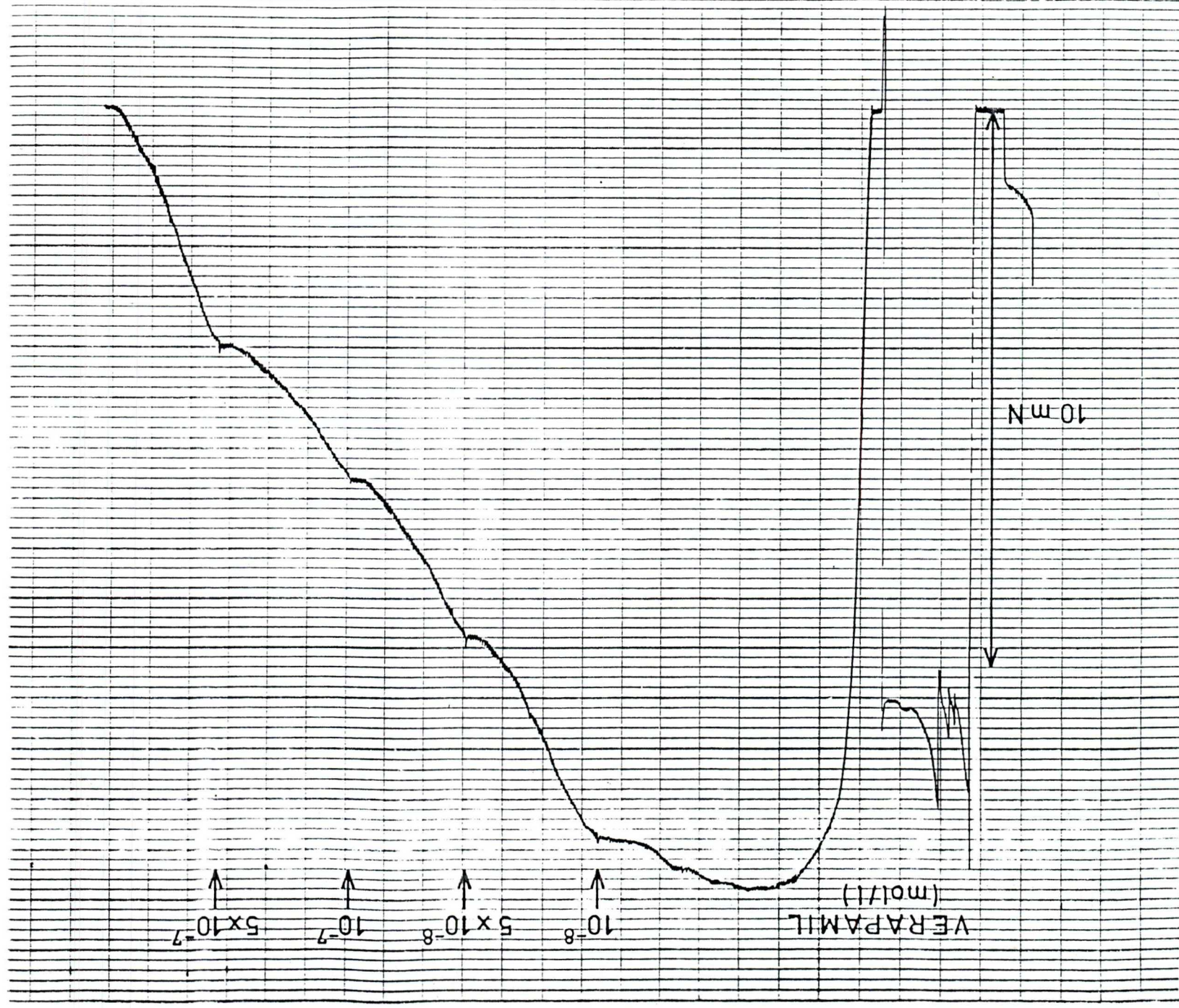


10. ábra: KÁLCIUM ANTAGONISTÁK SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA A KCl-DAL DEPOLARIZÁLT NYÚL AOTA SÍMAIZMÁN

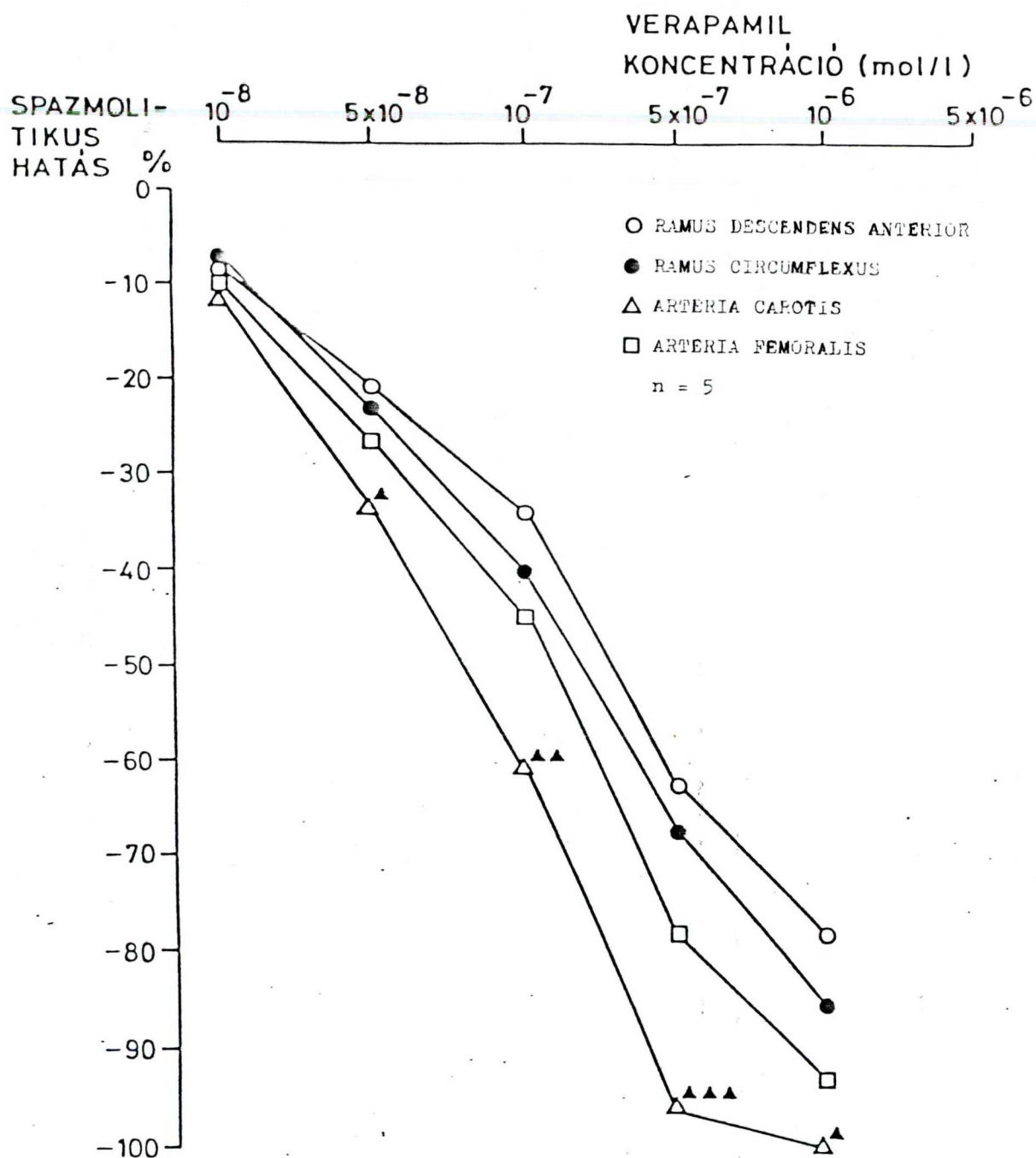




11. ábra: KÁLCIUM ANTAGONISTÁK RELATÍV SPAZMOLÍTIKUS AKTIVITÁSA A KCl-DAL DEPOLARIZÁLT NYÚL AORTÁN



12. ábra: VERAPAMIL SPAZMOLÍTIKUS HATÁSA KUTYA KORONÁRIÁN
(Eredeti regisztrátum a ramus descendens anterior reakciójáról. A kontraktúra előidézése KCl-dal /50 mmol/l/ történt.)



STATISZTIKAI SZIGNIFIKANCIA:

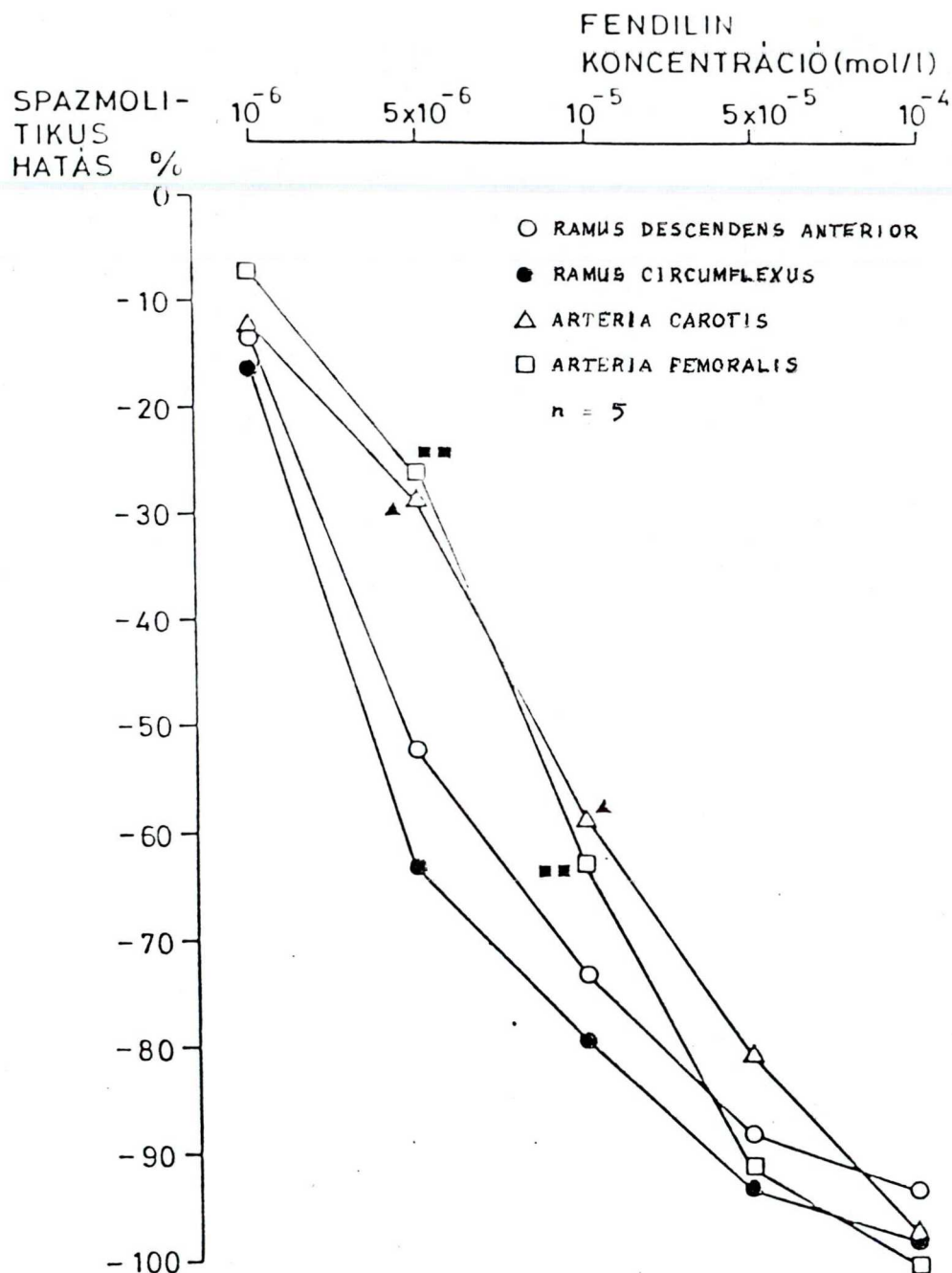
KORONÁRIÁK (ÖSSZEVONVA) vs. A.CAROTIS

▲ $p < 0.05$

▲▲ $p < 0.01$

▲▲▲ $p < 0.005$

13. ábra: VERAPAMIL SPAZMOLITIKUS HATÁSA KCl-DAL DEPOLARIZÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTUMOK SÍMAIZMÁN
(A görbék minden egyes pontja 5 kísérlet átlagát és szórását reprezentálja; a szórás sehol sem haladta meg a maximális érték 4.86%-át.)



STATISZTIKAI SZIGNIFIKANCIA:

KORONÁRIÁK (ÖSSZEVONVA) vs. A. CAROTIS ▲ $p < 0.05$

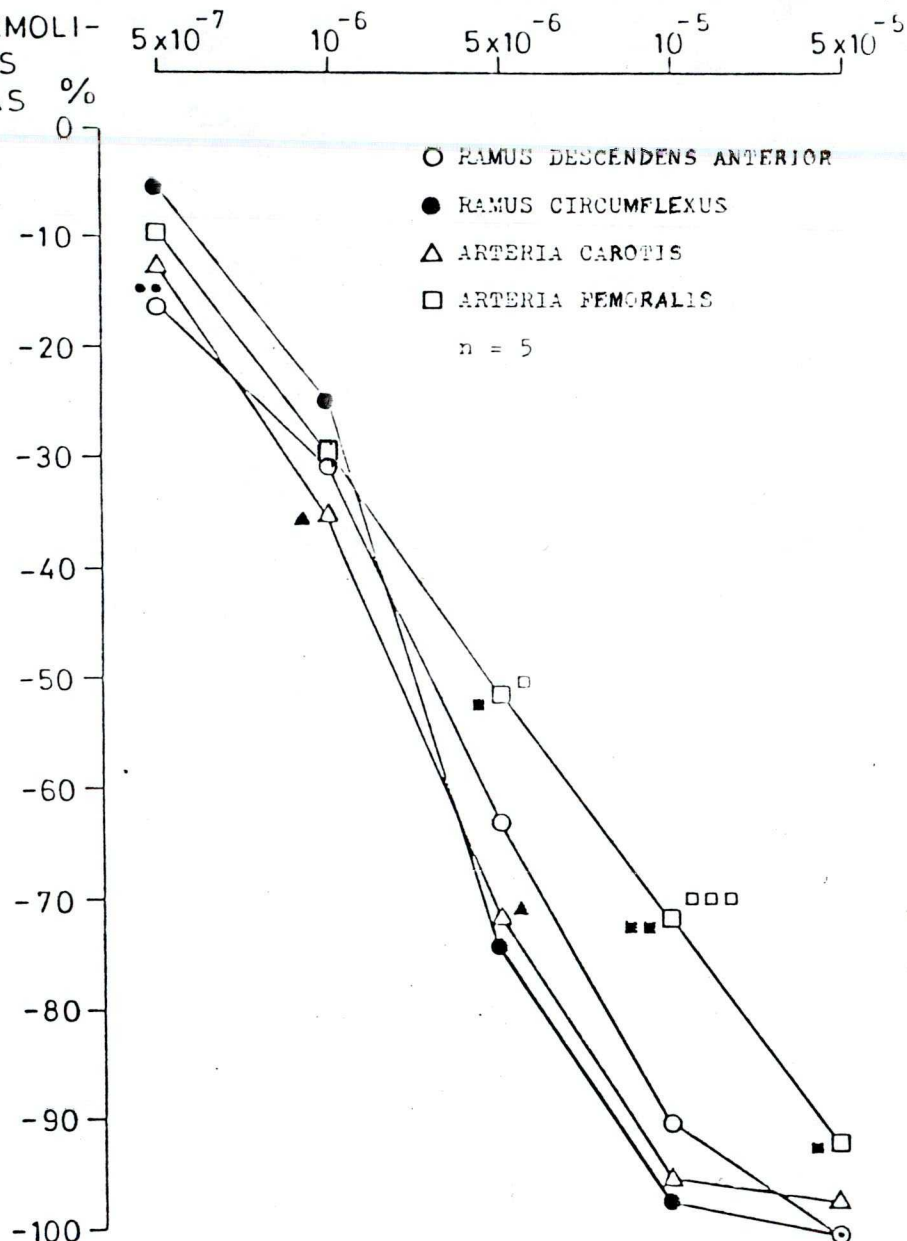
KORONÁRIÁK (ÖSSZEVONVA) vs. A. FEMORALIS ■ $p < 0.01$

14. ábra: FENDILIN SPAZMOLITIKUS HATÁSA KCl-DAL DEPOLARIZÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTUMOK SÍMAIZMÁN
(A görbék minden egyes pontja 5 kísérlet átlagát reprezentálja; a szórás sehol sem haladta meg a maximális érték 6.82%-át.)

KHL-8430

KONCENTRÁCIÓ (mol/l)

SPAZMOLITIKUS
HATÁS %



STATISZTIKAI SZIGNIFIKANCIA:

KORONÁRIÁK (ÖSSZEVONVA) vs. A. CAROTIS

▲ $p < 0.05$

KORONÁRIÁK (ÖSSZEVONVA) vs. A. FEMORALIS

■ $p < 0.05$

■ ■ $p < 0.01$

R. DESCENDENS ANTERIOR vs. R. CIRCUMFLEXUS

● ● $p < 0.01$

A. CAROTIS vs. A. FEMORALIS

□ $p < 0.05$

□ □ □ $p < 0.005$

15. ábra: KHL-8430 SPAZMOLITIKUS HATÁSA KCl-DAL DEPOLARIZÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTUMOK SÍMAIZMÁN
(A görbék minden egyes pontja 5 kísérlet átlagát reprezentálja; a szórás sehol sem haladta meg a maximális érték 5.91%-át.)

II. Táblázat
KÁLCIUM ANTAGONISTÁK HATÁSA IZOLÁLT KUTYA-ÉRPREPARÁTUMOKON
/KCl (50 mmol/l)-érkontraktura antagonizálása alapján./

	Arteria coronaria				Arteria carotis		Arteria femoralis	
	r. descendens anterior		r. circumflexus		EC ₅₀ (μmol/l) +	Relativ aktivitás	EC ₅₀ (μmol/l) +	Relativ aktivitás
	EC ₅₀ (μmol/l) +	Relativ aktivitás	EC ₅₀ (μmol/l) +	Relativ aktivitás				
FENDILIN (10 ⁻⁶ → 10 ⁻⁴ mol/l)	3.40 +1.24 (5)	1.00	3.70 +0.65 (5)	1.00	●●● 8.08 +0.33 (5)	1.00	*** 7.75 +0.99 (5)	1.00
KHL-8430 (5·10 ⁻⁷ → 5·10 ⁻⁵ mol/l)	2.61 +0.42 (5)	1.30	2.38 +0.20 (5)	1.55	2.42 +0.58 (5)	3.34	* 5.76 +1.69 (5)	1.34
VERAPAMIL (10 ⁻⁸ → 10 ⁻⁶ mol/l)	0.23 +0.04 (4)	14.78	0.20 +0.03 (4)	18.5	●● 0.10 +0.02 (5)	80.80	0.21 +0.09 (5)	36.90

Átlag + S.E.
(n): preparátumok száma

Statisztikai szignifikancia:

koronáriák (összevont adatok) vs.

a. carotis ●● p<0.01 ●●● p<0.005
a. femoralis * p<0.05 *** p<0.005

Nem volt szignifikáns különbség a két vizsgált koronária-szakasz kalcium antagonisták iránti érzékenységében.

3.3 Izokinolinok (CH-101, CH-102, papaverin, NoSpa) hatása a kontraktilitásra és a kontrakció "post-rest" potencírozására nyúl bal pitvari trabekulán.

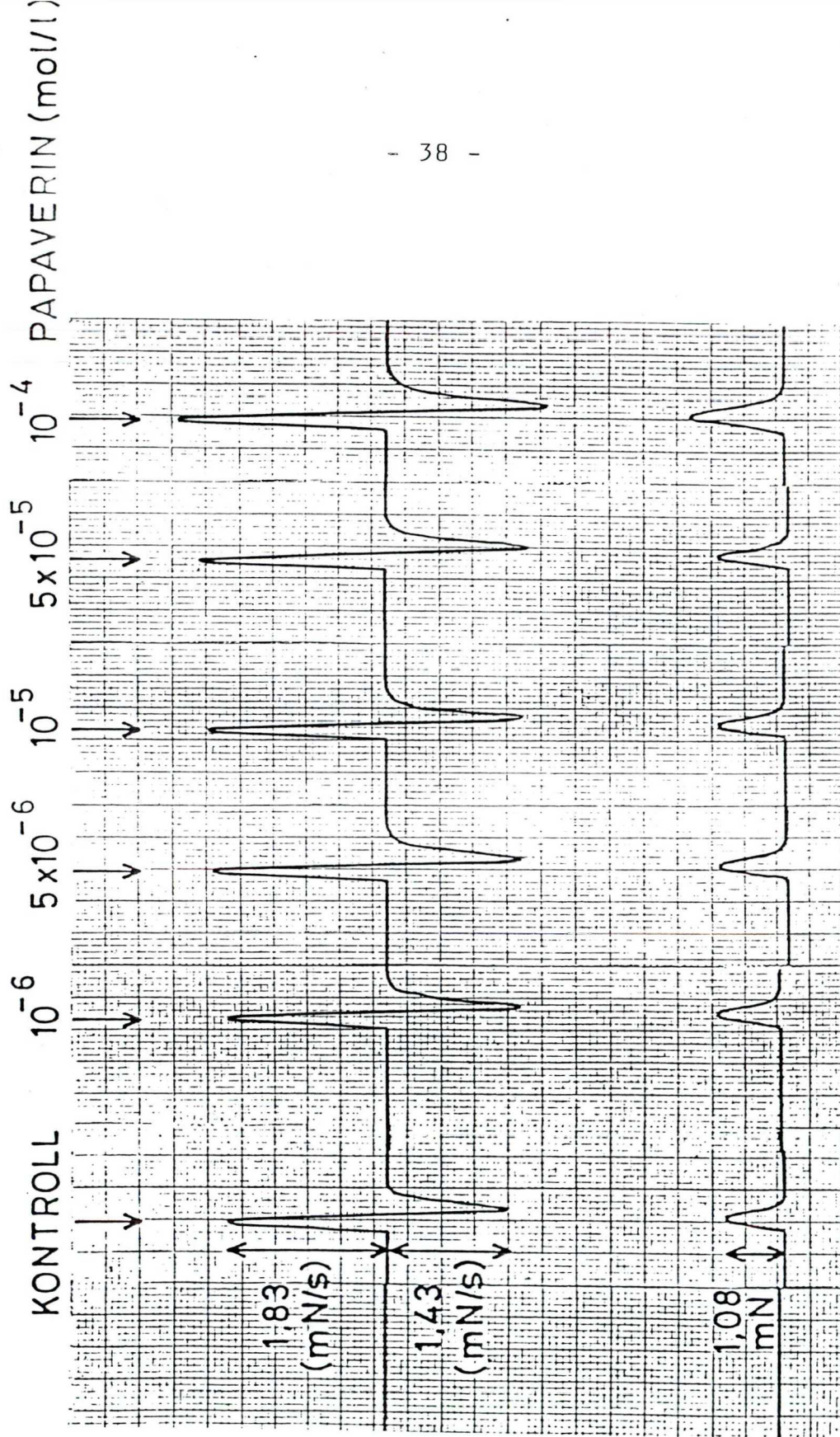
A papaverin pozitív inotróp hatását eredeti regisztrátumok alapján a 16. ábra szemlélteti. A szer jelenlétében a maximális kontrakciós erő, továbbá a kontrakció és a relaxáció maximális sebességének koncentráció-függő növekedése volt megfigyelhető. A maximális kontrakciós erőt a szer csak a 10^{-5} - 10^{-4} mol/l koncentráció-tartományban fokozta meggyőzően; 5×10^{-5} és 10^{-4} mol/l papaverin hatására a koncentráció-hatás görbe rendkívül meredeken emelkedett (17. ábra).

A NoSpa (5×10^{-7} - 5×10^{-5} mol/l) jelenlétében koncentráció-függő negatív inotróp hatás volt észlelhető (18. ábra).

A CH-102 (10^{-8} - 10^{-5} mol/l) - a NoSpától eltérően és a papaverinhez hasonlóan - pozitív inotróp hatást fejtett ki, amelynek mértéke azonban maximálisan az alapérték mintegy 20%-ának felelt meg (19. ábra).

A CH-101 viszont igen kifejezett pozitív inotróp hatást idézett elő, amely a maximális hatású 8×10^{-5} mol/l koncentráció jelenlétében kb.+ 150% -nak bizonyult (20. ábra).

A vizsgált négy izokinolin származék a maximális kontrakciós erő "post-rest" potencírozását meggyőzően befolyásolta; a potencírozást a pozitív inotróp szerek (papaverin, CH-101 és CH-102) növelték, míg a negatív inotróp NoSpa csökkentette (21. ábra).

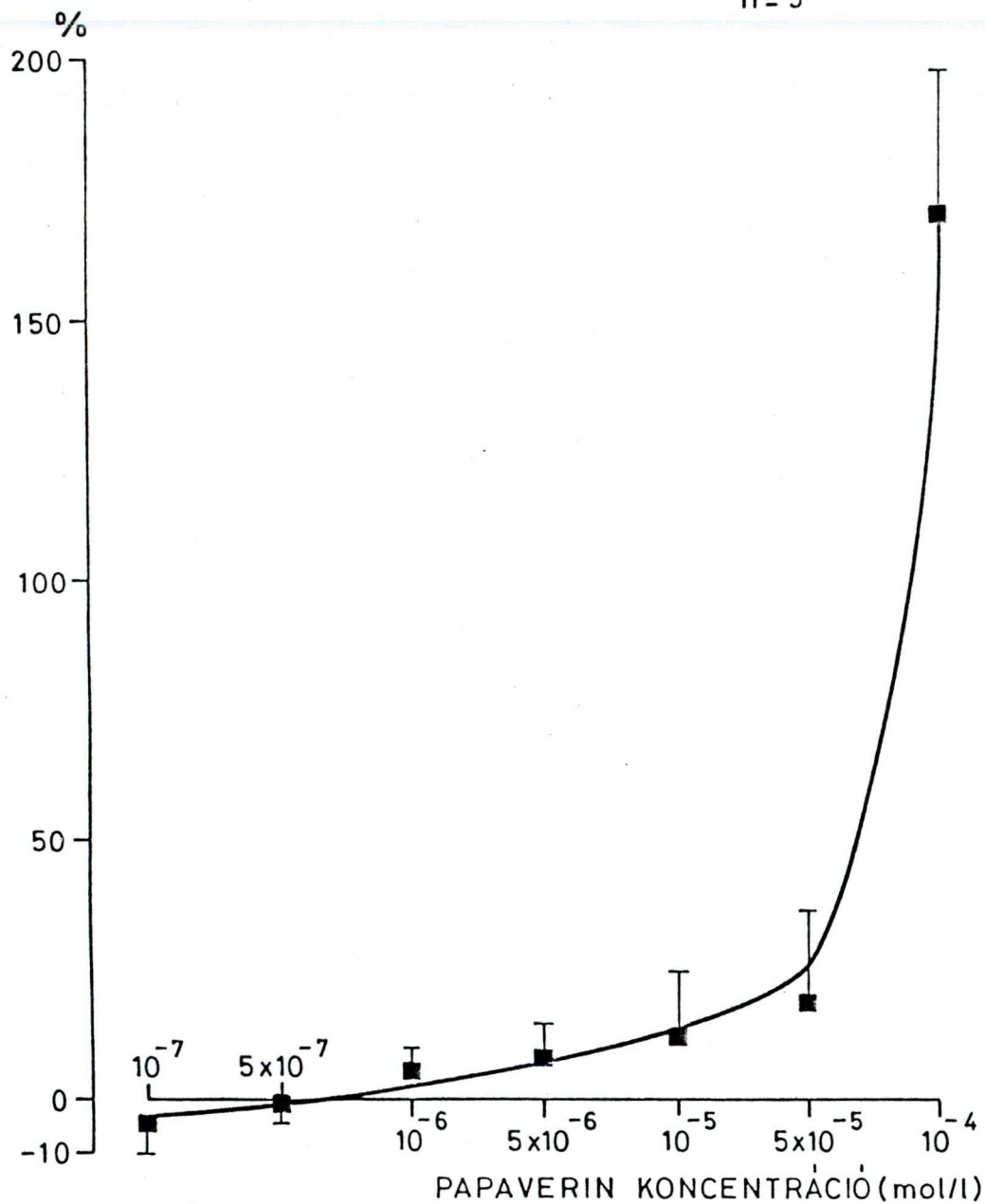


16. ábra: PAPAVERIN POZITÍV INOTROP HATÁSA NYÚL BAL PIT-VARI TRABEKULÁN
(Felső sor: kontrakció és relaxáció sebessége = $dF_{\max}/dt$; alsó sor: kontrakciós erő mN-ban. - Eredeti regisztrátum.)

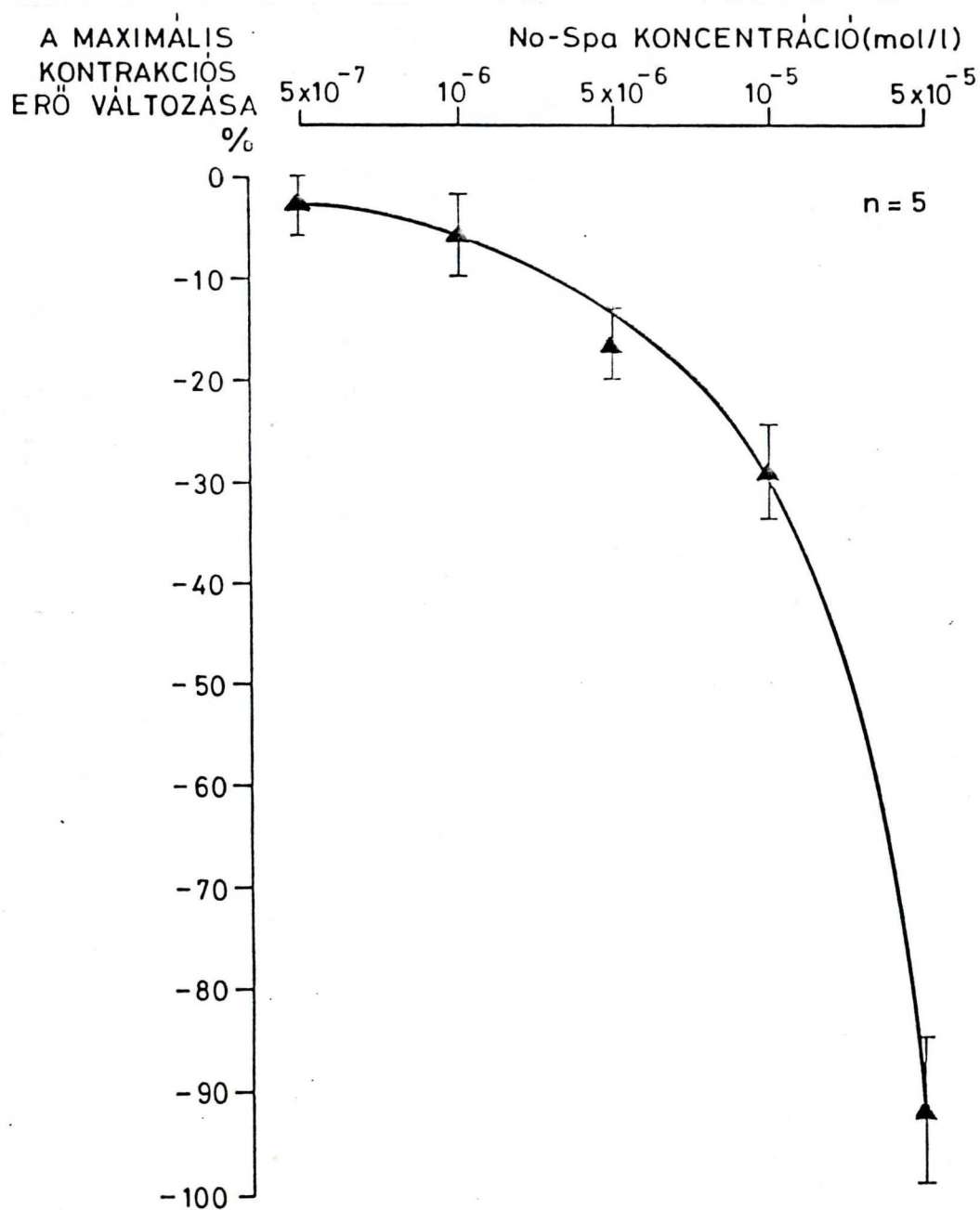


A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS
ERŐ VÁLTOZÁSA

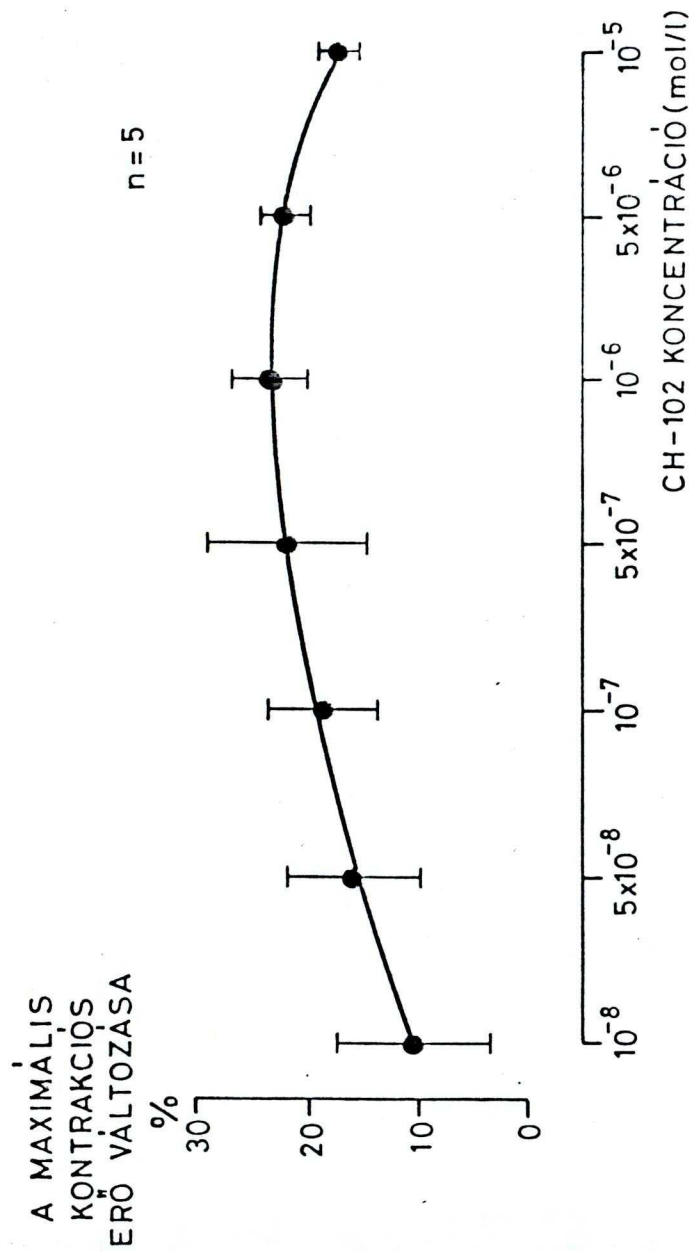
n = 5



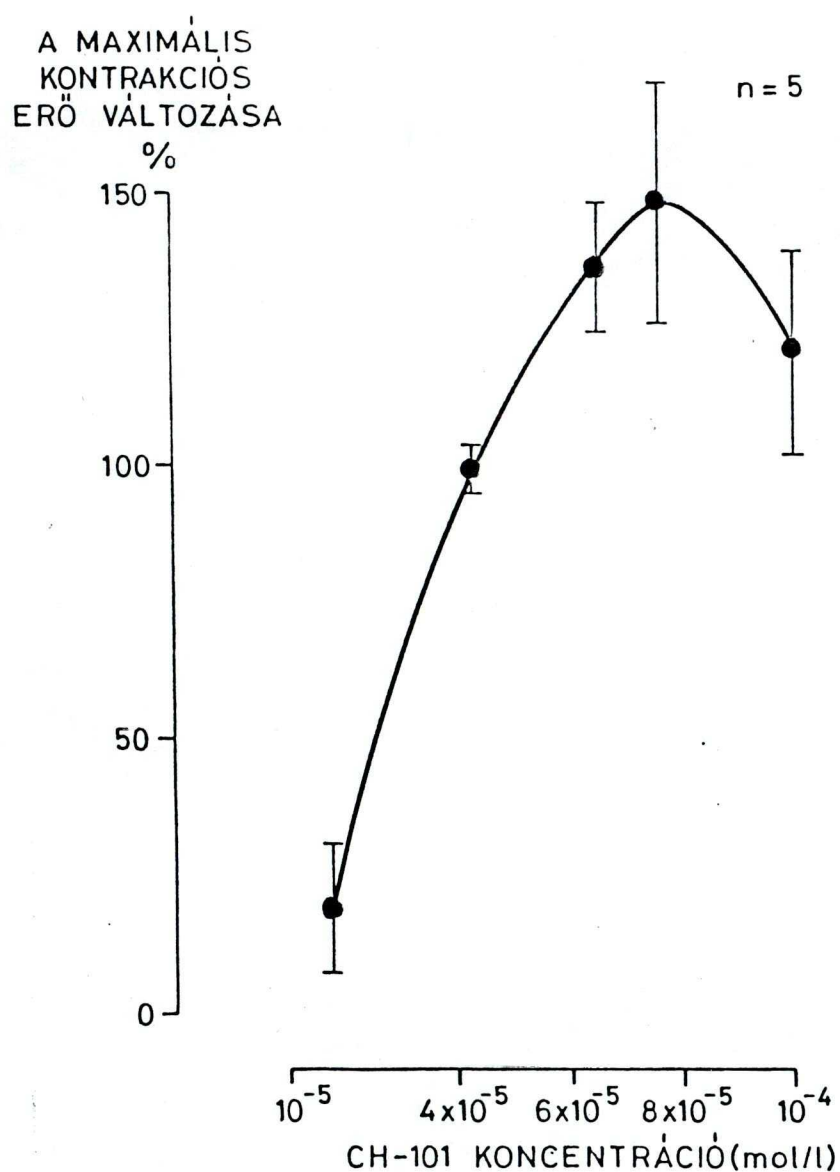
17. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ SZÁZALÉKOS VÁLTOZÁSA A PAPAVERIN KONCENTRÁCIÓ FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN



18. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ VÁLTOZÁZSA A NOSPA KONCENTRÁCIÓI FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN

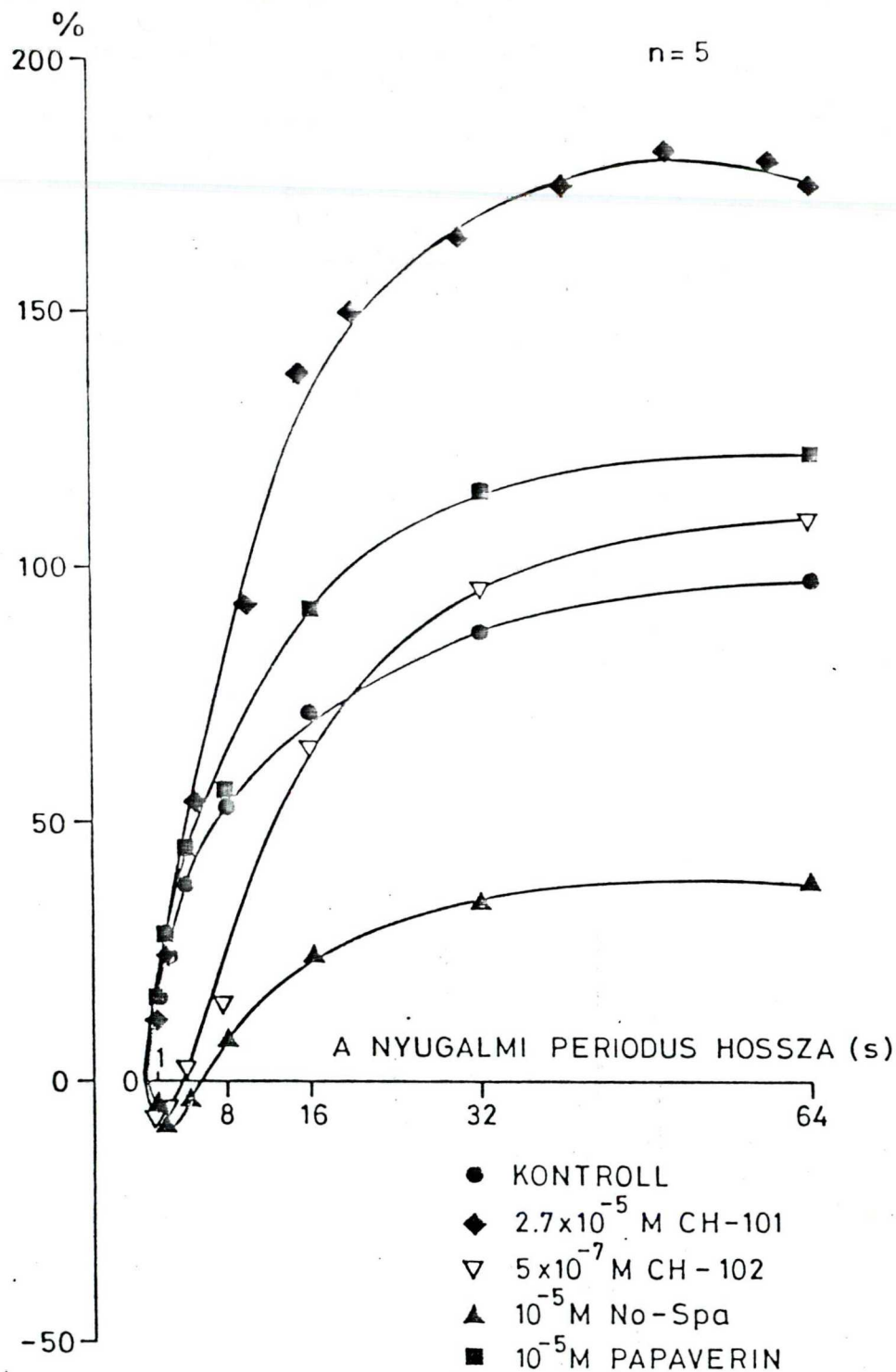


19. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ SZÁZALÉKOS VÁLTOZÁSA A CH-102 KONCENTRÁCIÓI FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PIT-VARI TRABEKULÁN



20. ábra: A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ SZÁZALÁKOS VÁLTOZÁSA A CH-101 KONCENTRÁCIÓI FÜGGVÉNYÉBEN NYÚL PITVARI TRABEKULÁN

- 43 -
"POST-REST" POTENCIROZÁS



21. ábra: A VIZSGÁLT IZOKINOLINOK FÉLMAXIMÁLIS INOTROP HATÁST KIVÁLTÓ KONCENTRÁCIÓJÁNAK BEFOLYÁSA A MAXIMÁLIS KONTRAKCIÓS ERŐ "POST-REST" POTENCIROZÁSÁRA NYÚL PITVARI TRABEKULÁN (A görbék egyes pontjai 5 kísérlet átlagát reprezentálják. A szórás sehol sem haladta meg a megfelelő maximális érték 8.27%-át. Inkubációs idő: 30 perc; ingerfrekvencia: 1 s^{-1} .)

4. MEGBESZÉLÉS

Antiarritmiás és vazodilatátor hatású vegyületek érgörcs-oldó aktivitásának értekezésemben ismertetett összehasonlító elemzése során kitűnt, hogy valamennyi általam vizsgált anyag hatásos nyúl aorta-csíkon, a vazo-spazmolitikus hatás tanulmányozására igen gyakran alkalmazott preparátutmon (21., 22., 67.). Munkám eredményei szerint a káliummal depolarizált aorta-csík kontraktúráját a Ca antagonisták csoportja kifejezettebben gátolta, mint az izokinolin származékoké. Az összes vizsgált vegyület hatásereőségi sorrendje a következő: verapamil > diltiazem > fendilin > KHL-8430 > NoSpa > CH-102 $\approx$ papaverin > CH-101. Ez összhangban áll azzal a megfigyeléssel, hogy az érsímaizom KCl-dal indukált kontraktúráját különösen a Ca antagonista csoporthoz tartozó vegyületek gátolják (39., 40., 59.). Towart kísérleyeiben is (67.) az izolált aorta símaizmának kálium depolarizációval előidézett összehúzódását a Ca antagonisták (nitrendipin, nifedipin, verapamil) erősebben antagonizálták, mint a papaverin. A Ca antagonisták kifejezett hatása azzal magyarázható, hogy a

vaszkuláris símaizomsejt membránjának káliummal történő depolarizációja a feszültség-függő Ca csatornák megnyitásával hozza létre a símaizom kontrakcióját (9.).

Az extracelluláris kálium koncentráció 20-150 mmol/l-re történő megnövelése megváltoztatja a Nerst egyensúlyi állapotot, és ezáltal depolarizálja a símaizomsejt membránját (69.). A jelen kísérletekben alkalmazott mintegy 50 mmol/l kálium koncentráció hatására létrejövő símaizom kontraktúra mechanizmusában a feszültség-függő Ca csatorna játsza a fő szerepet (67.). Magasabb kálium koncentráció esetén a Ca antagonisták kevésbé hatásosan gátolják a kialakult símaizom kontraktúrát. Ennek feltehetően az az oka, hogy nyúl aorta esetében, amely főleg adrenerg beidegzésű, az idegvégződések depolarizációját követően noradrenalin szabadul fel, amely a feszültség-függő Ca csatornáktól függetlenül, α_1 -receptoron mediált símaizom összehúzódást hoz létre (31.). A noradrenalinral nyúl aortán kiváltott símaizom kontrakció Ca antagonistákkal szemben rezisztens (30., 44., 69.).

Kísérleteimben a verapamil 50 %-os gátló koncentrációja nyúl aortán 2.3 mmol/l, tehát jó összhangban

áll Andersson és munkatársai macska cerebrális és mezen-
teriális arterián nyert eredményeivel, (2×10^{-7} ill.
 5.4×10^{-7} mol/l) valamint Towart (67.) nyúl aortán
kapott értékeivel (EC_{50} : 1.4×10^{-7} mol/l). Shimitzu és
munkatársai (61.) is hasonló adatokat nyertek verapamil-
ra vonatkozólag kutyából izolált, káliummal depolari-
zált cerebrális és koronária érpreparátumokon (EC_{50} : 2
 $\times 10^{-7}$ ill. 3×10^{-7} mol/l). A különböző speciestől
nyert ércsíkok tehát nagyon hasonló érzékenységet mutat-
nak az egyik leggyakrabban vizsgált Ca antagonistával,
a verapamillal szemben. Saját pl. verapamilra vonatkozó
megfigyeléseim is erre utalnak (EC_{50} nyúl aortán: $2.3 \times$
 10^{-7} mmol/l és kutya koronárián: 2.49×10^{-7} mmol/l).

A kálium-indukálta kontrakciók a Ca intracellulá-
ris térbe való belépésétől függenek, és ezek a megfigye-
lések arra engedhetnek következtetni, hogy a feszültség-
indukálta csatornák a Ca antagonistákkal szemben az
egész érrendszerben eléggé konstans érzékenységet mutat-
nának (9.). Egyes szerzők azonban ettől az általános
érvényűnek tűnő megállapítástól eltérő megfigyelést
tettek. Van Neuten és munkatársai (72.) azt találták,
hogy az izolált, depolarizált kutya erek Ca-indukálta
kontrakcióinak a Ca antagonista flunarizinnel történő

gátlásakor az 50%-os gátló koncentrációk a következők: baziláris arteria 0.05, belső nyaki arteria 0.2, vena saphena 0.3, lép arteria 0.5, koronária arteria 2 és sípcsont arteria 10 $\mu\text{g/ml}$. A cinnarizinnél, egy másik Ca antagonistánál, hasonló, feltűnő különbségeket tapasztaltak az egész vaszkuláris rendszerben Godfraind és munkatársai a kálium-indukálta ér-símaizom kontrakció gátlását illetően (6., 16.). Saját vizsgálataim eredményei az utóbbi megfigyeléseket látszanak igazolni. A különböző területekről származó ereken a verapamil befolyását összehasonlítva kitűnik, hogy kiemelkedően intenzív az arteria carotisra gyakorolt hatás. Ezenfelül a fendilint hatásosabbnak találtam a koronáriákon, mint egyéb érszakaszokon (az arteria carotis és femoralison). Nagyon valószínű tehát, hogy az érrendszeren belül a Ca ionnak a vaszkuláris símaizomsejtbe történő beáramlása különböző mechanizmusok ill. feszültség-függő Ca csatornák igénybevételével történik.

Az érsímaizmot nem csak a Ca antagonisták, hanem foszfodiészterázt gátló vegyületek, köztük az izokinolinok is közismerten relaxálják (42.). Utóbbiak hatásában a cAMP intracelluláris felhalmozódása játszik döntő szerepet, amely 1/ vagy közvetlenül a szabályozó



fehérjére (55.), 2/ vagy a plazmamembránra (58.) gyakorolt befolyással, vagy 3/ a szarkoplazmatikus retikulum Ca-felvételének gátlásával (43.) fejthet ki vazo-spazmolitikus hatást. Towart vizsgálatai során azt találta, a foszfodiészteráz gátló papaverin relaxáló hatása nyúl aortán közel azonos mindkét típusú, tehát a káliummal előidézett feszültség-függő, és a norepinefrinnel kiváltott receptor-függő símaizom kontraktúrára (EC_{50} : 3×10^{-5} mol/l (67.)). Ehhez közeli értékeket kaptam én is a nyúl aortán végzett kísérleteimben (EC_{50} : 2.06×10^{-5} mol/l).

Az izokinolinok prototípusának tekinthető papaverin símaizom hatásai egyébként komplexek és ellentmondásosak (5., 13.), de Towart vizsgálatai azt mutatták, hogy a papaverin spazmolitikus aktivitása foszfodiészteráz gátlásának és az ennek következtében felszaporodó cAMP által gyorsított, extracelluláris térbe történő Ca kiáramlásnak köszönhető. Ezt más szerzők is alátámasztják (35.). Az a tény azonban, hogy a papaverin mind a norepinefrin- mind a kálium-indukálta kontrakciókat azonos EC_{50} értékekkel gátolta, egy olyan hatásmechanizmust jelez, amely jelentősen eltér a Ca antagonisták hatásmódjától. Mivel a CH-101 és főként a CH-102 is rendelkezik foszfodiészteráz gátló tulajdonsággal (Ajtai

és Hegyi, személyes közlés), ezen általam vizsgált vegyületek hatásában is feltehetően a papaverinéhoz hasonló mechanizmusok szerepelhetnek.

A papaverin és az izokinolinok hatásmechanizmusának komplexitása igazolódott pitvari trabekulán végzett vizsgálataimban is. A közismerten foszfodiészteráz gátló papaverin a trabekula maximális kontrakciós erejét növelte, míg a szerkezetileg alig eltérő NöSpa negatív inotróp hatásának bizonyult. A papaverin és a NoSpa szívizomra gyakorolt ellentétes hatásának magyarázatát nem ismerjük. Ha az izokinolin származékok szívizomból izolált foszfodiészteráz enzimre kifejtett hatását összehasonlítjuk a nyúl pitvari trabekula kontrakciós erejére gyakorolt effektusukkal, szintén eltéréseket tapasztalunk. Ajtai és Hegyi (személye közlés) tapasztalatai szerint a vizsgált izokinolin származékok közül (CH-101, CH-102, papaverin) a CH-102-t találta a szívizomból izolált foszfodiészteráz enzim leghatásosabb gátló szerének. A nyúl trabekula maximális kontrakciós erejét viszont a CH-101 nagyobb mértékben növelte, mint a papaverin és a CH-102, holott a két előbbi szer kevésbé hatásos gátló szere a foszfodiészteráz enzimnek. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a vegyületek foszfodi-

észteráz gátló, és ezáltal az intracelluláris cAMP szintet növelő hatása nem játszik meghatározó szerepet a nyúl pitvari trabekula kontraktilis erejének befolyásolásában.

A papaverinrel, CH-101-el és CH-102-vel nyert eredményeim nem állnak összhangban Sperelakis és munkatársai ún. foszforilációs hipotézisével, amely a cAMP-nek tulajdonít központi szerepet a szívizom lassú, Ca csatornáinak aktivitásában (62.). Ezen elképzelés szerint azok a szerek, amelyek a cAMP szintet növelik, törvényszerűen fokoznák a szívizom kontraktilitását. A szívizomra gyakorolt pozitív inotrop hatásának magyarázatául szolgálhat viszont a "post-rest" potencírozással nyert vizsgálatsorozat. Megfigyeléseim szerint a nyugalmi periódus utáni maximális kontrakciót a különböző izokinolinok pozitív, vagy negatív inotróp sajátosságuktól függően befolyásolják.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Antiarritmiás és vazodilatátor hatású izokinolinok (CH-101, CH-102, papaverin, NoSpa) és Ca antagonisták (KHL-8430, fendilin, diltiazem, verapamil) ér- és szívhatásainak farmakológiai elemzése céljából végzett vizsgálataim az alábbi megállapításokhoz vezettek:

1./ Nyúl aortán, a K-depolarizációval előidézett kontraktúrát valamennyi vizsgált anyag koncentrációfüggő módon gátolja. A hatáserősség sorrendje Ca antagonisták esetében: verapamil > diltiazem > fendilin > KHL-8430, az izokinolin-származékoknál: NoSpa > CH-102 $\approx$ papaverin > CH-101. A Ca antagonisták vazo-spazmolitikus aktivitása felülmúlja az izokinolinokét; még a vizsgált legkevésbé hatásos Ca antagonista (KHL-8430) is aktívabb, mint a legintenzívebb hatású izokinolin (NoSpa).

2./ A nyúl aortán igen hatékonyak bizonyult Ca antagonisták kutya különböző, izolált érszakaszain (arteria coronaria r. descendens anterior és r. circumflexus, arteria carotis és femoralis) is intenzíven gátolják a K-depolarizációval kiváltott kontraktúrát. Vazo-spazmolitikus aktivitásuk sorrendje valamennyi ér-



preparátumon a következő: verapamil > KHL-8430 > fendidlin. A különböző érszakaszoknak az egyes Ca antagonisták iránti érzékenysége jelentős eltéréseket mutat; a KHL-8430 hatásosabb a koronária-ereken és az arteria carotison, mint az arteria femoralison, a fendidlin intenzívebben hat a coronáriákon, mint a vizsgált egyéb érszakaszokon, míg a verapamil relatív hatékonysága elsősorban az arteria carotison szembetűnő.

3./ Nyúlszív izolált, bal pitvari trabekuláris izmán az izokinolinok közül a CH-101 és a papaverin jelentős, a CH-102 csekély mértékű pozitív, míg a NoSpa kifejezett negatív inotrop hatást fejt ki.

4./ A vizsgált négy izokinolin származék nyúlszív izolált bal pitvari trabekuláris izmán a maximális kontrakciós erő un. "post-rest" potencírozását meggyőzően, de különböző irányokban befolyásolja; a pozitív inotrop szerek (CH-101, papaverin, CH-102) jelentősen növelik, míg a negatív inotrop NoSpa csökkenti.- Ennek alapján valószínű, hogy a szóbanforgó izokinolinok inotrop hatása a kontraktilitás "post-rest" potencírozásáért felelős - az extracelluláris térből a szívizomsejtbe jutó - többlet Ca beáramlásának fokozása (CH-101, papaverin, CH-102) ill. csökkentése (NoSpa) révén jön létre.

6. IRODALOMJEGYZÉK

1. Allen G.S., Banghart S.B.: Cerebral arterial spasm: Part 9. in vitro effects of nifedipine on serotonin-, phenylephrine-, and potassium-induced contractions of canine basilar and femoral arteries. Neurosurgery 4:37-42, 1979.
2. Andersson K.E., Edvinsson L., Mackenzie E.T., Skarby T., Young A.R.: Influence of extracellular calcium and calcium antagonists on contractions induced by potassium and prostaglandin $F_{2\alpha}$ in isolated cerebral and mesenteric arteries of the cat. Br.J.Pharmacol. 79:135-140, 1983.
3. Bálint M.: Az izomműködés molekuláris alapjai. Medicina, Budapest, 1978.
4. Beresewicz A., Reuter H.: The effects of adrenalin and theophylline on action potential and contraction of mammalian ventricular muscle under "rested-state" and "steady-state" stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 301:99-107, 1977.
5. Bolton T.B.: Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. Physiol. Rev. 59:606-718, 1979.

6. Brockaert A., Godfraind T.: A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline- and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries. Eur.J.Pharmacol. 53:281-288, 1979.
7. Buggisch D., Isenberg G., Ursula Ravens, Scholtysik G.: The role of sodium channels in the effects of the cardiotonic compound DPI 201-106 on contractility and membrane potentials in isolated mammalian heart preparations. Eur.J.Pharmacol. 118:303-311, 1985.
8. Caroni P., Carafoli E.: An ATP-dependent Ca^{2+} -pumping system in dog heart sarcolemma. Nature/Lond./ 283:765-767, 1980.
9. Cauvin C., Loutzenhiser R., van Breemen C.: Mechanisms of calcium antagonist-induced vasodilatation. Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol. 23:373-396, 1983.
10. Csík Vera, Udvary Éva, Szekeres L.: Effects of papaverine and a new vasodilator drug (PF-244) in an experimental model of angina pectoris. Abstracts of the 6th Yugoslav Pharmacological Meeting, Ljubljana, p.54., 1976.
11. Daniel E.E.: Attempted synthesis of data regarding divalent ions in muscle function. In: Paul W.M., Daniel E.E., Kay C.M., Monckton G./Eds./: Muscle. Pergamon Press, London, pp.229-244, 1965.

12. Endo M., Tanaka M., Ogawa Y.: Calcium-induced release of calcium from sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibers. *Nature /Lond./* 228:34-35, 1970.
13. Ferrari M.: Effects of papaverine on smooth muscle and their mechanism. *Pharmacol.Res.Comm.* 6:97-115 1974.
14. Fujiwara S., Kuriyama H.: Nicardipine actions on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in the guinea-pig basilar artery. *J.Pharm.Exp.Ther.* 225:447-415, 1983.
15. Furchgott R.F., Bhadracom S.: Reaction of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrate and other drugs. *J.Pharm.Exp.Ther.* 108:129-143, 1953.
16. Godfraind T., Kaba A., Polster P.: Differences in sensitivity of arterial smooth muscles to inhibition of their contractile response to depolarization by potassium. *Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.* 172:235-239, 1968.
17. Godfraind T., Miller R.C.: Specificity of action of Ca^{2+} entry blockers, a comparison of their actions in rat arteries and in human coronary arteries. *Circ.Res.* 52,(suppl.I):81-91, 1983

18. Harder D.R., Waters A.: Electromechanical coupling in feline basilar artery in response to serotonin Eur.J.Pharmacol. 93:95-100, 1983.
19. Hermsmeyer K., Trapani A., Abel P.W.: Membrane potential-dependent tension in vascular smooth muscle. In: Vanhoutte P., Leusen I. (Eds.): Vasodilatation. Raven Press, New York, pp.273-284, 1981.
20. Hof R.P., Hof A., Neumann P.: Effect of PY-108-068, a new calcium antagonist on general haemodynamics and regional blood flow in anesthetized cats. A comparison with nifedipine. J.Cardiovasc.Pharmacol. 4:352-362, 1982a.
21. Hof R.P., Vuorela H.J., Neumann P.: PY-108-068, a new, potent and selective inhibitor of depolarization-induced contraction of rabbit aortic rings. J.Cardiovasc.Pharmacol. 4:344-351, 1982b.
22. Hof R.P., Vuorela H.J.: Assessing calcium antagonism on vascular smooth muscle: A comparison of three methods. J.Pharmacol.Methods 9:41-52, 1983.
23. Horváth Ágnes, Hála O., Papp J.Gy., Szekeres L.: A CH-101 pozitív inotrop hatások elemzése. Magyar Kardiológiai Társaság Tudományos Ülésének Előadaskivonatai; Balatonfüred, 218, 1985.
24. Horváth Ágnes, Hála O., Papp J.Gy., Szekeres L.: Szimulált ischaemia hatása a myocardium mechanikai aktivitására. Magyar Élettani Társaság L. Vándorgyűlés Előadaskivonatai; Budapest, 26, 1985.

25. Horváth Ágnes, Papp J.Gy., Szekeres L.: Membránpotenciál-függő calcium-csatornák érzékenysége fendilin és KHL-8430 iránt kutya coronaria, carotis és femoralis arteriáiból készült preparátumokon. Magyar Élettani Társaság LI. Vándorgyűlésének Poszterkivonati; Keszthely, 47, 1986.
26. Huxley A.H., Niedergerke R.: Structural changes in muscle during contraction. *Nature/Lond.*, 173:971-973, 1954
27. Jim K.F., Matthews W.D.: Comparison of the calcium antagonistic activity of nifedipine and FR-34235 in the canine saphenous vein. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 7:458-462, 1985.
28. Johansson M., Wohlfart B.: Cellular calcium as a determinant of action potential duration in rabbit myocardium. *Acta Physiol.Scand.* 110:241-247, 1980.
29. Johnson D., Fugman D.A.: Calcium and calmodulin antagonists binding to calmodulin and relaxation of coronary segments. *J.Pharm.Exp.Ther.* 226:330-334, 1983.
30. Kazda S., Garthoff B., Meyer H., Schlossmann K., Stoepel K., Towart R., Vater W., Wehinger E.: Pharmacology of a new calcium antagonistic compound, isobutyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl 4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylate /Nisoldipine, BAY k 5552/. *Arzneim.Forsch* 30:2144-2162, 1981.

31. Kirkepar S.M., Wakade A.R.: Release of noradrenaline from the cat spleen by potassium. J.Physiol. /Lond./ 94:595-608, 1968.
32. Koch-Wesser J., Blinks J.R.: The influence of the interval between beats on myocardial contractility. Pharmacol.Rev. 15:601-652, 1963.
33. Krassói Irén, Udvary Éva, Szekeres L.: A Chinoin-102-es vegyület általános keringési és antianginás hatásai /General circulatory and antianginal effects of Chinoin-102/. Magyar Farmakológiai Társaság III. Vándorgyűlésének Előadáskivonatai; Debrecen, 75, 1977.
34. Kruta V.: Sur l'activité rythmique du muscle cardiaque.I.Variations de la réponse mécanique en fonction du rythme. Arch.Int.Physiol. 45:332-357, 1937.
35. Kukovetz W.R., Pösch G.:Inhibition of cyclic-3',5'-nucleotide-phosphodiesterase as a possible mode of action of papaverine and similarly acting drugs. Naunyn-Schmiedeberg's.Arch.Pharmacol. 267:189-194 1970.
36. Kusukawa R., Kinoshita M., Shimono Y., Tomonaga G., Hoshino T.: Haemodynamic effects of a new antianginal drug Diltiazem hydrochloride. Arzneim. Forsch 27.(I):878-883, 1977.

37. Lewartowski B., Pytkowski B., Janczewski A.: Calcium fraction correlating with contractile force of ventricular muscle of guinea-pig heart. *Pflügers Arch.* 401:198-200, 1984.
38. Lüllmann H., Peters T., Ursula Ravens: Pharmacological approaches to influence cardiac inotropism. *Pharmac. Ther.* 21:229-245, 1983.
39. Massingham R.: A study of compounds which inhibit vascular smooth muscle contraction. *Eur. J. Pharmacol.* 22:75-82, 1973.
40. Meisheri K.D., Hwang O., van Breemen C.: Evidence for two separate Ca^{2+} -channels in smooth muscle plasmalemma. *J. Membr. Biol.* 59:19-25, 1981.
41. Nagy Emőke, Szekeres L., Udvary Éva: Electrophysiological effects of verapamil on the dog heart in situ after coronary occlusion. Abstracts Book of the Sixth International Congress of Pharmacology, Helsinki, 376, 1975.
42. Nakayama K., Kurihara Y., Miyajima K., Ishii and H. Kato: Calcium antagonistic properties of nicardipine, a dihydropyridine derivative assessed in isolated cerebral arteries and cardiac muscle. *Arzneim. Forsch* 35 (I):687-693, 1985.
43. Namm D.R., Leader J.P.: Occurrence and function of cyclic nucleotides in blood vessels. *Blood Vessels* 13: 24-47, 1976.

44. Oguro K., Ono M.: Effects of perhexiline on contractile response of rabbit aorta to norepinephrine and potassium. *Eur.J.Pharmacol.* 68:61-64, 1980.
45. Opie L.H.: Calcium antagonists and cardiovascular disease. Raven Press, New York. 1983.
46. Opie L.H.: Calcium ions, drug action and the heart with special reference to calcium antagonist drugs. *Pharm.Ther.* 25:271-295, 1984.
47. Papp J.Gy.: Drugs used to treat tachyarrhythmias. In Fabre J., Bach J.F., Grünfeld J.P., Perrier C. /Eds./: *Handbook of Medical Therapeutics*, Flammarion, Paris, pp.302-326, 1977.
48. Papp J.Gy.: A szív elektromos aktivitása és anyagcseréje közötti összefüggések újabb szemlélete /Newer aspects of the relationship between electrical activity and metabolism in the heart/. In: Antalóczy Z., Kárpáti P./Eds./: *Myokardiális infarctus*. Medicina, Budapest, pp.43-59, 1978.
49. Papp J.Gy. /Ed./: Development of new cardiovascular drugs. In: *Research in cardiovascular pharmacology 1967-1977*, Chapter III. pp. 35-37, 1977.
50. Papp J.Gy., Szekeres L., Szmolenszky T.: The effects of quinidine, ajmaline, papaverine and adrenergic beta-receptor inhibitors in experimental BaCl_2 -arrhythmia developed for the quantitative assay of antiarrhythmic drugs. *Acta physiol. Acad.Sci.hung.* 32:365-375, 1967.

51. Papp J.Gy., Szekeres L.: Cellular electrophysiological disorders in acute myocardial ischemia and their modification by drugs. In: Knoll J. /Ed./: Advances in Pharmacological Research and Practice Vol.1: Pharmacological Protection of the Myocardium. Pergamon Press-Akadémiai Kiadó, Oxford-Budapest, pp.13-24, 1986.
52. Preunner J.: Calcium-homeostasis in cardiac muscle cell: An active Ca-pump and its functional dependence on plasmamembrane bound Ca. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 316:R30, 1981.
53. Quinn P., Briscoe M.G., Nuttal A., Smith H.J.: Species variation in arterial-myocardial sensitivity to verapamil. Cardiovasc.Res. 15:398-403, 1981.
54. , Reiter M., Vierling W., Seibel K.: Excitation-contraction coupling in rested-state contractions of guinea-pig ventricular myocardium. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 325, 159-169, 1984.
55. Rueegg J.C., Sparrow M.P., Mrwa V.: Cyclic-AMP mediated relaxation of chemically skinned fibers of smooth muscle. Pflügers Arch. 390:198-201, 1981.
56. Saida K., van Breemen C.: Mechanism of Ca^{2+} antagonist induced vasodilatation. Intracellular actions. Circ.Res. 52:137-142, 1983.
57. Saida K., van Breemen C.: Inhibiting effect of diltiazem on intracellular calcium release in vascular smooth muscle. Blood Vessels; 20:105-108, 1983.

58. Scheid C.R., Honeymann T.S., Fay F.S.: Mechanism of -adrenergic relaxation of smooth muscle. *Nature /Lond./*, 277:32-36, 1979.
59. Schümann H.J., Gorlitz B.D., Wagner J.: Influence of papaverine, D600, and nifedipine on the effects of noradrenaline and calcium on the isolated aorta and mesenteric artery of the rabbit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 289:409-418, 1975.
60. Sheu S.S., Fozzard H.A.: Transmembrane Na^+ and Ca^{2+} electrochemical gradients in cardiac muscle and their relationship to force development. *J. Gen. Physiol.* 80:325-351, 1982.
61. Shimitzu K., Otha T., Toda N.: Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca^{2+} antagonists than peripheral arteries. *Stroke* 11:261-266, 1980.
62. Sperelakis N., Schneider J.A.: A metabolic control mechanism for calcium ion influx that may protect the ventricular myocardial cell. *Am. J. Cardiol.* 37:1079-1089, 1976.
63. Szekeres L.: Pharmacotherapy of sudden cardiac death due to acute myocardial ischaemia. *Cor et Vasa* 28:123-137, 1986.
64. Szekeres L., Papp J.Gy.: The discovery of antiarrhythmics. In: Parnham M.J., Bruinvels J. /Eds/: *Discoveries in pharmac. 2: Haemodynamics, hormones and inflammation.* Elsevier/North-Holland Science Publishers B.V., Amsterdam, Chapter 3, Part 4:185-215, 1984.

65. Szekeres L., Papp J.Gy., Fischer E.: The possible role of an adrenergic mechanism in the antianginal action of papaverine and prenylamine. Eur.J.Pharmacol. 2:1-8, 1967.
66. Szekeres L., Papp J.Gy., Udvary Éva, Végh Ágnes: Antiarrhythmic action of calcium antagonists. J.Mol.Cell.Cardiol. 18 suppl.3:69, 1986.
67. Towart R.: Effects of nitrendipine /BAY e 5009/, nifedipine, verapamil, phentolamine, papaverine, and minoxidil on contractions of isolated rabbit aortic smooth muscle. J.Cardiovasc.Pharmacol. 4:895-902, 1982.
68. Towart R.: New pharmacological aspects of calcium antagonism. In: Rafflenbeul W., Lichtlen P.R., Balcon R./Eds./: New aspects of unstable angina. Symposium of the European Society of Cardiology. Thieme Verlag; Stuttgart, pp.72-91, 1981.
69. Van Breemen C.: Calcium requirement for activation of intact aortic smooth muscle. J.Physiol./Lond./ 272:317-329, 1977.
70. Van Breemen C., Hwang O., Meisheri K.D.: The mechanism of inhibitory action of diltiazem on vascular smooth muscle contractility. J.Pharm.Exp.Ther. 218:459-463, 1981.
71. Vaughan Williams E.M.: Antiarrhythmic action and the puzzle of perhexiline. Academic Press, London 1980.

72. Van Neuten J.M., Vanhoutte P.M.: Selectivity of calcium antagonism and serotonin antagonism with respect to venous and arterial tissues. *Angiology* 32:476-484, 1981.
73. Wendt-Galitelli M.: Calcium pools involved in "early" and "late" post-rest contraction of small guinea-pig ventricular preparations. *Pflügers Arch.* 403 suppl.: R24, 1985.
74. Woodworth R.S.: Maximal contraction, "staircase" contraction, refractory period and compensatory pause of the heart. *Am.J.Physiol.* 8:213-249, 1902.
75. Yamamoto M., Otha T., Toda N.: Mechanism of relaxant action of nicardipine, a new Ca^{2+} -antagonist, on isolated dog cerebral and mesenteric arteries. *Stroke* 14:270-275, 1983.



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani

Dr. Szekeres László egyetemi tanárnak, a SZOTE Gyógyszertani Intézete igazgatójának, aki lehetőséget biztosított számomra a kutatómunka elvégzéséhez, Dr. Papp Gyula egyetemi tanárnak, aki a kutatómunkám irányította és értékes tanácsaival segítette, valamint a SZOTE Gyógyszertani Intézete munkatársainak, közöttük főként Hála Ottó tudományos munkatársnak, a kísérletes munkában nyújtott segítségével, Feketéné, Hegedűs Lenke, Molnár Imréné, és Mórahalmi Antalné laboratóriumi asszisztenseknek, Horváth Gyula elektrotechnikusnak a kísérletes, ill. technikai munkában való közreműködésükért, és Authné, Fehér Máriának, ill. Szabadi Évának az értekezésben szereplő ábrák ill. képek elkészítésében nyújtott segítségükért.