

Dr. Dávid Gábor orvos-alezredes, az orvostudományok kandidátusa

A Shay-fekély mint szűrő- (screenelő) módszer az organofoszfát antidótum kutatásban

1945-ben *Shay és munkatársai* olyan eljárást közöltek, melynek segítségével a patkány gyomrában rövid idő alatt (6—7 óra) jelentős számú és kiterjedésű fekélyt lehet létrehozni. A módszer alkalmas kísérleti körülmények között különböző fekélyellenes gyógyszerek vizsgálatára. Igaz, hogy a szerzők véleménye rendkívül megoszlik arra vonatkozóan, hogy mennyiben alkalmas a módszer a lokális viszonyokon (keringés, enterohormonok) túlmenően a paraszimpatikus idegrendszerre ható farmakonok (paraszimptomimetikumok, paraszimpatolitikumok) hatásának, hatásmechanizmusának a tanulmányozására. *Knoll*, hivatkozva *Proosdij-Hartzema—Janssen—de Jongh-ra*, ajánlja, de maguk a hivatkozott szerzők kifejtik, hogy egyes esetekben eredményeik annyira szórtak, hogy végső következtetést nem tudtak levonni, mikor pl. az „R—55” vegyület antikolinerg hatását vizsgálták. Ezzel szemben a vélemények teljesen megegyeznek arra vonatkozóan, hogy a paraszimptomimetikus anyagok a Shay-fekélyt súlyosbítják. Külön problémát jelent a Shay-fekély objektív megítélése, fokozatokba történő osztása és adott esetben ezek matematikai, statisztikai, biometriai értékelése. Erre számos módszert dolgoztak ki, majdnem minden kutató a saját módszere szerint dolgozik — azaz a szubjektivitást nem lehet kiküszöbölni.

Az elmondottak alapján — és ellenére — célszerűnek láttuk megvizsgálni egyrészt, ha egy bizonyos farmakon, amely paraszimpatolitikus hatással rendelkezik, milyen hatást fejt ki a Shay-fekéllyel szemben, másrészt ha védőhatás mutatkozik, a védő (paraszimpatolitikus) hatás vonatkozatható-e a foszfátszter okozta, kolineszteráz bénításon alapuló paraszimpatikus izgalomra. Ebből kiindulva kísérleti tervünk a következő volt: patkányokon Shay-fekélyt hozunk létre, beadva a vizsgálandó farmakont — kellő számú kontroll mellett — meghatározzuk annak a Shay-fekély kifejlődését gátló hatását. A Shay-ulkusz kísérletek alapján hatásosnak látszó vegyületet antidotumként, illetve profilaktikumként kipróbáljuk organofoszfát-mérgezés esetében. Így várunk feleletet a feltett kérdésre: a Shay-ulkusszal történő elővizsgálat felvilágosítást ad-e egy bizonyos farmakon hatásosságát illetően organofoszfát-mérgezésben. Azaz: a Shay-fekélyt gátló hatás alapján megkíséréljük screenelni a vegyületeket, várható-e tőlük védőhatás organofoszfát-mérgezésben, vagy sem.

Módszerek

Kísérleteinket két lépcsőben végeztük:

I. Először is meghatároztuk, hogy *Nádor* professzor által előállított vegyületek közül melyik, milyen fokú védőhatást mutat a Shay-ulkusszal szemben.

II. A hatásosnak látszó vegyületek különböző mennyiségét mint profilaktikum alkalmaztuk metilfluor-foszfonosavas-izopropilészter különböző dózisaival szemben.

I. A Shay-fekéllyel mint screenelő módszerrel szerzett tapasztalataink

a) *Kísérleti állatok.* Kísérleteinkhez 140—160 g súlyú hím patkányokat használtunk.

b) *Shay-ulkus létrehozása és értékelése.*

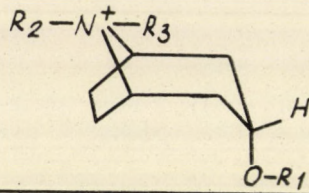
A kísérletet megelőző 48 órán át az állatok enni nem kaptak, vizet ad libitum ihattak. (Az előkészítési periódusnak több apró, de igen lényeges momentuma van, erre nézve utalunk *Ludány* leírására.) A műtét napjának reggelén éter narkózisban felső medián laparotomiával a hasüreget megnyitottuk és a gyomrot előemelve a pilorusznál selyem fonállal lekötöttük (pilorusz-ligatura), majd a gyomor reponálás után a hasfali izomzatot tova futó, a bőrt csomós varattal egyesítettük. Az állatokat szalmával kipárnázott ketrecekbe helyeztük és 6 órai túlélés után világítógázzal megöltük. A hasüreget megnyitva a nyelőcsövet a kardia felett érfogóval elszorítottuk és felette, illetve a ligatura alatt a duodenumot átvágva a gyomrot kiemeltük. Külsőjét megmostuk és a nagy görbület mentén felvágtuk. A gyomortartalmat felfogtuk, mennyiségét megmértük, a mért mennyiséget 100 g testsúlyra vonatkoztattuk, pH-ját meghatároztuk. (A felfogott gyomornedvet 0,1 vagy 0,01 n nátronlúggal, Töpfer-indikátort használva, titrálhatjuk is.) A gyomrot fa lapon rögzített nedves szűrőpapírra kiterítjük. Megfigyeljük a hiperémia fokát, a fekélyek számát, területét, eloszlását. Ami az elváltozások fokának statisztikai értékelési módszerét illeti, a kutatók a legkülönbözőbb eljárásokat használják, például egyesek 0 —++++-el jelzett elváltozásokról írnak, mások a fekélyek számát és területének nagyságát valamilyen matematikai formulával, mások pedig 2—20-ig terjedő „pontszámmal” jellemzik a súlyosság fokát. Mi 10, illetve 11 fokozatot különböztetünk meg, a következő séma szerint:

0. normális gyomornyálkahártya;
1. enyhe hiperémia;
2. erős hiperémia;
3. erős hiperémia + hámfelmaródások, petechiák;
4. egy-két kezdődő ulkus;
5. 3—6 kis ulkus;
6. 6-nál több kisebb ulkus;
7. több kisebb, egy vagy két nagyobb ulkus;
8. több, nagy kiterjedésű kp. mély ulkus;
9. több, vérző nagy kiterjedésű mély ulkus;
10. több vérző nagy kiterjedésű penetráló ulkus.

Tekintettel az esetleges nagyfokú szórásra, célszerű egyszerre minimum 5—5 állatból álló csoportokat feldolgozni.

A minden kezelés nélküli, csupán Shay-műtéten átesett csoport volt a „pozitív kontroll” csoport.

Kiegészítésül tanácsos néhány „fals” műtétet is végezni, azaz a hasmetzést elvégezzük, a ligaturához az aláöltést fonal nélkül elvégezzük, majd a hasüreget zárjuk. Az így kezelt állatokat is 6 óra múlva felboncoljuk és megfigyeljük, hogy a gyomornyálkahártyát befolyásolta-e a műtét. (Tulajdonképpen az itt látott kép felel meg a „0” jelzésű fokozatnak.)



	R_1	R_2	R_3
ATROPIN	$-\text{CO}-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	H
NA-145	$-\text{CO}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$	CH_3	H
NA-158	$-\text{CO}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	H
NA-176	$-\text{CO}-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	H
N-838	$-\text{CO}-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	C_3H_7-i	CH_3
NA-205	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_5$	C_2H_5	H
NA-181	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	H
NA-1074	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	CH_3	H
NA-168	$\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCL}$		

1. sz. ábra

A vizsgált vegyületek szerkezeti képletei

Ezenkívül még olyan műtétet is végeztünk, melyben a piloruszt lekötöttük, majd 6 óra múlva relaparotomizálva az állatot a ligaturát eltávolítottuk. Ezeket az állatokat 24, illetve 48 óra múlva boncoltuk fel, zömükben megfigyelhetők voltak a gyógyuló fekélyek.

c) A *vizsgálándó paraszimpatolitikumot* a műtét befejezése után *azonnal* szubkután injekció formájában adtuk 10 mg/kg dózisban (0,5 ml vizes oldat tartalmazta a 100 g testsúlyra andandó mennyiséget). Vizsgálatainkat az alábbi anyagokkal végeztük: NA—145, NA—158, NA—168, NA—176, NA—181, NA—205, N—838, NA—1074. A vegyületek szerkezeti képletét az 1. sz. ábra mutatja, a vonatkozó irodalom megtalálható az idézett irodalom függelékeként.

Mint klasszikus paraszimpatolitikumot az összehasonlítás érdekében az atropint is adtuk az állatok egy csoportjának (5 mg/kg). Mindegyik vegyülethez 12—12 állatot használtunk, az atropinnal kezelt csoport 15 tagból állott.

II. Az antidotum effektus vizsgálata

a) *Kísérleti állatok*: organofoszfát antidotum hatásossági vizsgálatainkhoz 180—200 g testsúlyú hím patkányokat használtunk.

b) Az *antidotum, illetve profilaktikumot* a mérgezés előtt $\frac{1}{2}$ órával alkalmaztuk szubkután injekció alakjában 5—10—15 mg/kg dózisban.

c) A *mérgező anyagot* (metilfluorfoszfonsavas-izopropilészter, a továbbiakban: S-ag) a profilaktikum beadása után $\frac{1}{2}$ órával adtuk be szubkután, általában 100—200—300—400 μ /kg adagban. Minden csoportban 20—20 állat volt — természetesen ugyanannyi egyedből álló kontroll csoportot (csak mérgezett állatok) is beállítottunk. Így módunkban volt megállapítani, hogy a mérgező anyag adott dóziséval szemben a védőanyag milyen dózisa nyújt védelmet.

Eredményeink és azok megbeszélése

I. A *Shay-ulkusz kivédésére irányuló kísérletek* eredményeit az 1—10. sz. táblázat mutatja. A táblázatok az állatok számát, a fekély fokát, a gyomornedv pH-ját és a 100 g testsúlyra vonatkoztatott gyomornedv mennyiségét ml-ben tüntetik fel. Ezenkívül az alsó rovat a kísérletek egyes adatcsoportjainak (oszlopainak) középértékét (\bar{x}) is megadja. Az 1. sz. táblázat a kontrollként szolgáló, csak Shay-műtétet (ligaturát) elszendvedett állatok adatait, a 2. sz. táblázat pedig az atropin Shay-ulkuszt védő hatását van hivatva demonstrálni. A 3—10. sz. táblázat pedig az általunk vizsgált vegyületek előbb említett mutatóit adja meg.

Természetesen ilyen sok anyagra vonatkozó, több mutatót alapulvevő, de az adathalmaz egy szempontból történő értékelése, értelmezése és áttekinthetősége nagy nehézséggel jár. Ezt egyszerűsítendő, bevezettük a „*hatásossági index*” (HI) fogalmát. Azaz megpróbáltuk matematikai formába önteni azokat az összefüggéseket, melyek alkalmasak arra, hogy számszerű értékkel fejezzék ki az általunk vizsgált farmakonok hatásos vagy hatástalan voltát. Egyszerű megfontolásból eredően: annál hatékonyabb egy vegyület, minél inkább a neutrális irányba tolja el a gyomorbennék pH-ját, minél kisebb az ulkusz fokának numerikus értéke, és mennél kevesebb 100 g testsúlyra vonatkoztatott gyomornedv termelődött a kísérleti periódus alatt. Azaz: a hatásosság egyenesen arányos a pH-val, fordítva arányos a fekély fokával (u) és a termelődött gyomornedv volumenével (ml/100 g):

$$HI = \frac{pH}{u \cdot ml/100 g}$$

1. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	8	1,1	10,0
2	5	1,1	7,5
3	10	1,7	3,0
4	5	1,2	7,4
5	5	1,4	6,2
6	10	1,0	4,5
7	8	1,0	8,4
8	5	1,4	12,2
9	7	1,0	11,0
10	9	1,0	7,1
11	5	1,0	9,5
12	5	2,3	4,6
13	6	2,0	6,6
14	8	1,0	4,3
15	9	1,1	7,6
\bar{x}	7	1,28	7,32

A Shay-ligatúrá (kontroll) állatok jellemzői

2. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	0	6,0	0,5
2	0	7,0	0,7
3	0	7,0	0,5
4	1	6,0	0,4
5	0	6,3	0,3
6	0	6,5	0,4
7	1	6,3	0,3
8	1	5,2	0,4
9	0	7,0	0,6
10	0	6,8	0,7
11	0	7,2	1,0
12	1	7,0	1,2
13	0	7,0	0,9
14	0	7,2	0,9
15	1	6,0	0,3
\bar{x}	0,3	6,56	0,60

A Shay-ligatúrá, atropinnal kezelt állatok jellemzői

3. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	1	7,0	0,5
2	0	7,0	2,0
3	0	7,0	1,5
4	3	5,3	0,5
5	1	4,0	0,5
6	1	5,5	4,0
7	2	5,8	0,5
8	1	1,7	0,5
9	0	2,1	1,5
10	0	1,8	4,7
11	2	3,0	0,5
12	1	4,0	3,2
\bar{x}	1	4,51	1,60

A Shay-ligatúrá, NA—145-tel kezelt állatok jellemzői

4. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	1	4,0	1,0
2	2	6,9	1,0
3	1	5,0	1,7
4	2	5,0	1,0
5	2	6,9	2,0
6	1	4,0	3,0
7	1	6,6	1,0
8	1	6,3	1,0
9	1	3,7	3,2
10	1	4,2	3,2
11	2	3,0	2,8
12	1	3,0	2,8
\bar{x}	1,3	4,85	1,97

A Shay-ligatúrá, NA—158-cal kezelt állatok jellemzői

5. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	3	3,0	2,0
2	1	5,5	1,0
3	1	5,3	1,0
4	1	6,4	1,5
5	5	3,0	1,5
6	1	4,0	1,5
7	4	3,5	2,0
8	1	4,0	3,0
9	2	3,0	3,0
10	2	4,0	2,0
11	2	3,0	3,0
12	3	3,0	3,0
\bar{x}	2,1	3,97	2,04

A Shay-ligatúrást, NA—176-tal kezelt állatok jellemzői

6. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	1	2,0	2,2
2	2	2,6	2,4
3	1	3,0	2,3
4	1	2,0	2,2
5	2	1,4	2,5
6	2	1,4	2,6
7	1	2,4	2,8
8	1	2,5	2,7
9	2	2,8	2,7
10	3	1,1	3,0
11	2	1,6	2,7
12	1	3,6	1,5
\bar{x}	1,6	2,20	2,46

A Shay-ligatúrást, N—838-cal kezelt állatok jellemzői

7. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	1	5,0	1,5
2	4	2,1	7,0
3	2	5,0	2,0
4	1	5,0	1,5
5	1	2,3	2,0
6	4	2,2	2,0
7	2	3,0	1,5
8	3	1,7	3,0
9	4	3,0	2,0
10	2	2,7	2,5
11	1	2,7	2,6
12	3	4,2	3,8
\bar{x}	2,3	3,24	2,61

A Shay-ligatúrást, NA—205-tel kezelt állatok jellemzői

8. sz. táblázat

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	1	1,7	2,5
2	2	2,0	1,0
3	1	1,7	6,5
4	2	1,2	4,2
5	2	1,1	5,5
6	1	1,7	2,0
7	3	1,0	8,0
8	0	1,1	4,2
9	2	1,1	5,0
10	1	1,1	8,2
11	1	1,0	3,0
12	2	1,2	4,2
\bar{x}	1,5	1,32	4,52

A Shay-ligatúrást, NA—181-gyel kezelt állatok jellemzői

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	4	1,4	1,8
2	5	1,7	2,0
3	5	3,0	2,0
4	4	3,0	2,2
5	5	3,0	2,5
6	4	3,0	2,3
7	3	1,4	4,0
8	5	1,0	5,0
9	8	1,0	5,2
10	7	1,0	5,4
11	7	1,1	5,5
12	7	1,0	5,3
\bar{x}	5,2	1,80	3,60

No.	Fekély foka	Gyomornedv	
		pH	ml/100 g
1	8	1,7	1,5
2	8	1,7	6,0
3	5	1,1	3,0
4	3	1,4	6,0
5	4	1,0	7,0
6	8	1,0	10,0
7	8	1,0	6,5
8	3	1,0	3,8
9	7	1,0	7,0
10	5	1,0	6,0
11	3	1,0	6,5
12	4	1,0	3,0
\bar{x}	5,1	1,16	5,52

A Shay-ligaturás, NA—168-cal kezelt állatok jellemzői

A Shay-ligaturás, NA—1074-gyel kezelt állatok jellemzői

Ezen az alapon módunkban volt rangsorolni a vegyületeket. Ezt a rangsorolást mutatja a 11. sz. táblázat feltüntetve a „HI” értékeket, melyeket az egyes vegyületekkel végzett kísérleteket átlagértékei (\bar{x}) alapján számítottunk ki. A táblázat nemcsak a vizsgált vegyületek hatásossági indexét tünteti fel, hanem megadja a kezelés nélküli Shay-ligaturás állatok indexét is. Azaz a teljes hatástalanságot, mikoris nem végzünk gyógykezelést, semmi farmakológiai védőhatás nem érvényesül.

Ez utóbbi összehasonlító táblázatból kiderül, hogy az általunk vizsgált új vegyületek közül az NA—145 bizonyult a leghatásosabbnak, és az NA—1074 jelzésű anyag volt a legkevésbé hatásos a Shay-fekélyt kivédő effektust illetően.

II. *Antidotum hatásossági vizsgálatok.* A bevezetőben említett adatok és megfigyelések alapján megvizsgáltuk, hogy a felsorolt vegyületek milyen hatással vannak az organofoszfát mérgezésre, azaz találunk-e közöttük profilaktikumként, antidotumként alkalmazható anyagot. A kísérleti metodika ismertetése során vázoltak szerint végezve vizsgálatainkat, figyelmünk elsősorban az AN—145 jelzésű vegyületre irányult. Ugyanis az atropin után sorrendben ez a vegyület bizonyult a leghatásosabbnak a Shay-ulkuszt védő hatást illetően. Ezzel a vegyülettel végzett vizsgálataink részletes eredményeit a 12. sz. táblázat tünteti fel. A táblázat adatait grafikusán is ábrázoltuk, a 2. sz. ábra a letalítás százalékat ábrázolja a mérgezőanyag illetve a profilaktikum dózis-függőségében, míg a 3. sz. ábra perspektivikus diagrammban tünteti fel ezeket az adatokat.

11. sz. táblázat

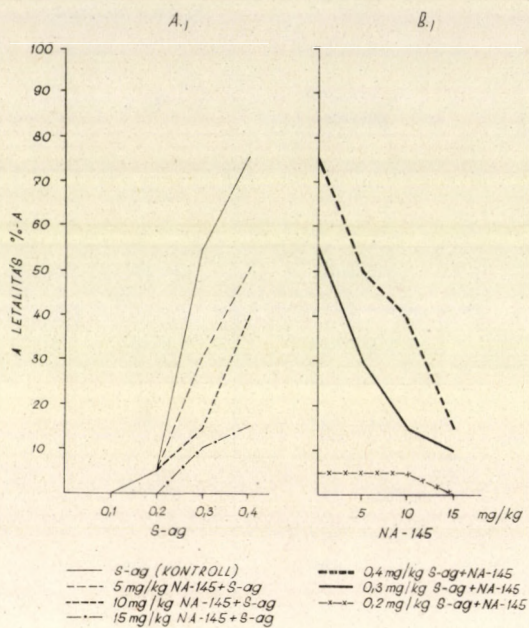
A vizsgált anyag	H I
—	0,025
Atropin	36,44
NA—145	2,82
NA—158	1,89
NA—176	0,926
N —838	0,559
NA—205	0,539
NA—181	0,194
NA—168	0,097
NA—1074	0,041

Összehasonlító táblázat a vizsgált anyagok „hatásossági index”-éről

12. sz. táblázat

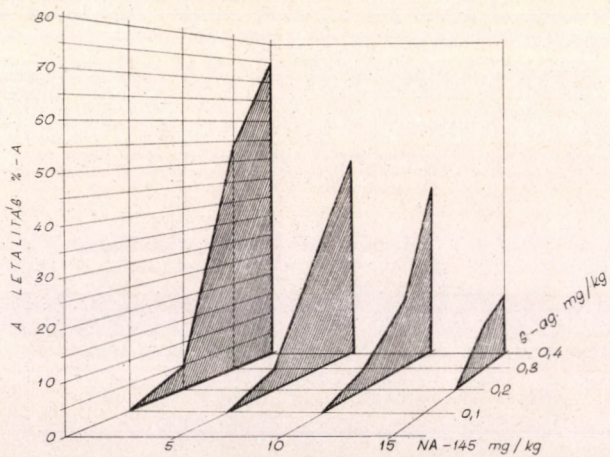
S-ag \ NA—145	S-ag				
	0	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,3 mg/kg	0,4 mg/kg
0		0%	5%	55%	75%
5 mg/kg	0%	0%	5%	30%	50%
10 mg/kg	0%	0%	5%	15%	40%
15 mg/kg	0%	0%	0%	10%	15%

A letalitás %-a NA—145-tel előkezelt állatokon S-ag hatására



2. sz. ábra

A letalitás %-a. A) a mérgező anyag, B) a profilaktikum dózis-függőségében



3. sz. ábra

A 2. sz. ábra, illetve a 12. sz. táblázat adatainak sztereodiagrammja

A hatásossági sorrendben következő vegyület az NA—158-as volt. Vizsgálataink eredményét a 13. sz. táblázatban adjuk meg.

13. sz. táblázat

S-ag \ NA—158	0	0,1 mg/kg	0,2 mg/kg	0,3 mg/kg	0,4 mg/kg
0		0%	5%	55%	85%
5 mg/kg	0%	0%	5%	50%	85%
10 mg/kg	0%	0%	10%	55%	75%
15 mg/kg	0%	0%	10%	40%	70%

A letalitás %-a NA—158-cal előkezelt állatokon S-ag hatására

Ennek a táblázatnak az adataiból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy ez utóbbi, a NA—158 jelzésű vegyület az S-ag. mérgező hatásával szemben igen gyenge védőhatást mutat.

Természetesen a többi vegyülettel is elvégeztük ezeket a kísérleteket, egyrészt a teljesség kedvéért, másrészt pedig azért, hogy alkalmunk legyen meggyőződni, hogy vajon a Shay-ulkusszal történő screenelésünk használható-e az általunk kitűzött célra. Azaz aránylag kis létszámú állaton eldönthessük, hogy érdemes lesz-e a vegyülettel további, immár nagy állat létszámot igénylő részletes vizsgálatokba bocsátkozni és a védőhatást úgy vizsgálni. Kísérleteinkből azt a következtetést szűrhattuk le, hogy a Shay-ulkusz teszten történő screenelés igen megfelelő vizsgáló módszer a paraszimpatolitikus hatás vizsgálatára, különösen abból a szempontból, hogy a foszfátészter mérgezés okozta paraszimpatikus izgalom kivédésére kellő hatást várhatunk-e az adott vegyülettől.

Ezen kívül még egy lényeges észlelésre szeretnénk felhívni a figyelmet, nevezetesen az általunk bevezetett „hatásossági index” egyértelműen bizonyította, hogy bár pillanatnyilag leghatásosabb paraszimpatolitikum az atropin, azonban az atropinon kívül más vegyületek is előállíthatók, melyek ha hatásossági szempontjából esetleg nem is érik el az atropint, de mentesek annak kellemetlen és főleg katonaoorvosi szempontból nem kívánatos mellékhatásaitól.

Vizsgálatainkkal bebizonyítottunk véljük azt is, hogy ha a vegyület hatásossági indexe 2 alatt van, részletesebb kísérletbe nem érdemes bocsátkozni. Ezzel a módszerrel a sok költséget és fáradságot igénylő szisztematikus vizsgálatot lényegesen leegyszerűsítettük, biztos screenelő módszer van birtokunkban, hiszen 200—300 állat helyett 10—15 feldolgozása már kellő tájékozódást nyújt és csak a hatásosnak ígérkező anyaggal érdemes elvégezni a nagy kísérletsorozatot.

ÖSSZEFOGLALÁS

A klasszikus Shay-ulkusz (duodenum-ligatura) módszerének módosítása útján kidolgoztak egy olyan eljárást, mely alapul véve a paraszimpatolitikumok szekretomotorikát csökkentő hatását, alkalmas a foszfátészter antidotum kutatásához szükséges vizsgálatok lényeges egyszerűsítésére. Bevezetve a „hatásossági index” fogalmát lényegében előre meghatározható, hogy melyik paraszimpatolitikus vegyület ígérkezik alkalmasnak az organofoszfát-mérgezés profilaxisára vagy terápiájára.

Ezen az alapon 8 vegyület vizsgálatát végezték el. Vizsgálataik szerint az NA—145 jelzésű vegyület bizonyult a leghatásosabb profilaktikumnak az metilfluorfoszfonsav mérgezésben.

IRODALOM

1. *Anichkov, S. V.*: Highlights of Soviet Pharmacology. Annual Review of Pharmacology, 1968, 8, 25—38. — 2. *Blum, H., Mutschler, E., van Zwieten, P. A.*: Über den Einfluss von cholinergen Pharmaka auf die Ulcusbildung und die Magensaftsekretion bei der Shay-Ratte. Archiv für Pharmakologie und Experimentelle Pathologie. 1967, 256, 99—111. — 3. *Csalay, L.*: Az ulcus-kérdés állatkísérletes vonatkozásai. A Magyar Farmakológiai Társaság experimentális szekciójában tartott előadás, 1966. Budapest. — 4. *Gáti, T., Gelencsér, F., Selmeci, L.*: The inhibitory effect of duodenal souring on Shay ulceration in rat. Experientia, 1961, 17, 218—221. — 5. *Knoll, J.*: „Az idegrendszer működésére kifejtett gyógyszerhatások vizsgálatának módszerei” c. fejezet. „A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei” VI. Szerk.: *Kovács A.*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962. — 6. *Koelle, G. B.*: Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Handbuch der exp. Pharmakologie, XV., Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1963. — 7. *Lendle, L.*: Zur Frage der zentral-nervösen Wirkungen von toxischen Atropin Dosen. Archiv für Toxikologie, 1966, 22, 92—97. — 8. *Ludány, Gy.*: „A gyomor-bélhólyag működésének vizsgálati módszerei” c. fejezet. „A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei” III., Szerk.: *Kovács A.*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957. — 9. *Proosdij, Hartzema, E. G., Janssen, P., de Jongh, D. K.*: Anticholinergie activity of quaternary ammonium bases derived from R—55. Arch. int. Pharmacodyn. 1955, 103, 120—128. — 10. *Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Meranze, D., Grünstein, M., Siple, H.*: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology, 1945, 5, 43—47. — 11. *Sós, J., Gáti, T., Csalay, L., Dési, I.*: A civilizációs betegségek kórtana. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1969.

Függelék az irodalomhoz

1. *György, L., Dóda, M., Nádor, K.*: Különböző térkitöltésű kvaternér-csoportok szerepe a tropeinek paraszimpatolitikus és ganglionblokkoló hatásának alakulásában. MTA Biol. és Orvosi Oszt. Közl., 1961, 12, 167—175. — 2. *Decsi, L., Nádor, K.*: Die Pharmakologie von N-Allyl-noratropin. Arzneimittelforschung, 1963, 13, 567—571. — 3. *Decsi, L., Nádor, K.*: Pharmakologische Untersuchungen über N-Alkylbenzylquaternäre Tropinester. Arch. internat. Pharmacodyn. 1963, 144, 404—415. — 4. *Dóda, M., György, L., Nádor, K.*: Über die Pharmakologie von N-Aethyl-nor-Tropeinen. Arch. internat. Pharmacodyn. 1963, 145, 264—275. — 5. *Decsi, L., Várszegi, M. K., Nádor, K.*: Die Wirkung einiger quaternär Tropinester auf das Magen-Darmsystem. Arzneimittelforschung. 1963, 13, 776—779. — 6. *György, L., Dóda, M., Nádor, K.*: Some Pharmacological Effects of N-alkyl- and N-aralkyl-nor-tropeine Esters. Acta Physiol. Hung. 1965, 24, 369—376.

PANANGIN

Injekció és draszté

ÖSSZETÉTEL: 1 ampulla (10 ml) 0,500 g di-kaliumasparaginic.-ot és 0,500 g di-magnesiumasparaginic.-ot, 1 draszté 0,175 g di-kaliumasparaginic.-ot és 0,175 g di-magnesiumasparaginic.-ot tartalmaz.

JAVALLATOK: Angina pectoris, szívinfartus, cardialis decompensatio digitalis resistens esetei, digitalis intolerantia, digitalis intoxicatio. Szívinfartus megelőzése, angina pectorisos rohamok megelőzése. Rhythmuszavarok: tachyarhythmia, ventricularis extrasystolek.

ELLENJEVALLATOK: Acut és chronikus veseelégtelenség.

ADAGOLÁS: Naponta 3×2 draszté vagy naponta 2 ampulla 50–100 ml 5%-os glukoze oldattal felhígítva, lassan i. v. a koszorúérkeringési zavarok gyógykezelésére. Prophylacticus célra: naponta 3×1 draszté. Szívinfartusban naponta 2×1 ampulla (reggel, este) 50–100 ml 5%-os glukoze oldattal felhígítva, tartós cseppinfúzióban.

MEGJEGYZÉS: Az infúzióban a Pananginnal együtt szükség esetén Strophantin, esetleg digitalis készítmény adagolható. Társadalombiztosítás terhére szabadon rendelhető.

CSOMAGOLÁS:

50 draszté, 200 draszté
5 ampulla, 25 ampulla

Forgalomba hozza:

**KŐBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST, X.**

