

Dr. Horváth Győző orvos százados
Dr. Rónai Éva tudományos munkatárs
Dr. Benkő György gyógyszerész alezredes

Az AET és mellékterméke (2-aminotiazolin) cardiotoxikus mellékhatásainak összehasonlító vizsgálata egereken

A szerzők egereken tanulmányozták az AET és 2-AT hatását a szív elektromos működésére, valamint noradrenalin-tartalmára.

Megállapították, hogy

1. 1,0 mM/kg AET negatív chronotrop és dromotrop hatás mellett csökkentette a szív noradrenalin-tartalmát.

2. A 2-AT dóziszfüggően csökkentette a nomotop ingerképzést, jelentős aritmogén és myocardialis károsító hatást mutatott, továbbá a myocardialis noradrenalin-tartalom erőteljes és gyors növekedését idézte elő.

3. Együttes alkalmazás esetén a sinus bradycardia nem súlyosbodott, az aritmiák nem, ill. csökkent mértékben jelentkeztek, míg a szív noradrenalin-tartalma a kontroll értéken maradt.

Fentiek alapján szerzők mindkét vegyület cardialis hatásmechanizmusában nagy jelentőséget tulajdonítanak — a már nagyrészt ismert cholinerg aktiváció mellett — a noradrenerg mechanizmusokra gyakorolt hatásuknak is.

A sugárvédő hatású AET (S,2-aminoetilzotiuonium-Br. HBr.) kardiovaszkuláris mellékhatásait számos kutató tanulmányozta a vegyület felfedezése óta, azonban hatásmechanizmusa még ma sem teljesen ismert. *DiStefano és mtsai* (7, 8) először macskákon, később más állatfajokon végzett kísérleteik alapján a bradycardia, hypotensio, apnoe tünettriádst az AET-re jellemzőnek és általánosnak tartották. Az azóta vizsgált állatfajokon konzekvensen csak a bradycardia lépett fel, a hypotensio és apnoe dózis- és species-függően, eltérően viselkedett (15, 17, 21, 31, 35).

A hatásmechanizmus-vizsgálatok tisztázták, hogy az AET kardiovaszkuláris hatásait részben a keringés-szabályozó idegtevékenység modulálásával — paraszimptomimetikus és ganglion-blokkoló mechanizmussal —, részben a szívre, az erekre és a mikrocirkulációra gyakorolt direkt hatással fejti ki (10, 12, 16, 19, 22, 24).

Mivel a szív anyagcsere-változásai nagyban befolyásolják elektromos aktivitását is, a cardiotoxikus hatások tanulmányozására régóta alkalmazott mód-

szer az elektrokardiográfia. Az AET adását követő EKG-eltérések kvalitatív analízise azt mutatja, hogy a bejuttatási módtól és dózistól függően különböző súlyosságú bradycardia, heterotop ingerképzési, ingerületvezetési és repolarizációs zavarok lépnek fel, a QT-távolság kiszélesedik, extrém adagok esetén pedig akut szívizomkárosodás jelei mellett az állatok rövid időn belül elpusztulnak.

A fenti hatásmechanizmusokkal nem magyarázhatók az antagonistá farmakonokkal nyert egyes eredmények, így pl. az, hogy az atropin nagyrészt kivédi az AET okozta bradycardiát, míg a pitvar-kamrai vezetési zavarokkal szemben hatástalan. Ez felveti annak lehetőségét, hogy más, pl. noradrenerg mechanizmusok is részt vesznek az AET cardialis hatásaiban. Ezért kísérleteinkben — az elektrofiziológiai változások kvantitatív analízise mellett — a szív noradrenalin (NA) tartalmában végbemenő változásokat is nyomon követtük. Az AET dózisait úgy választottuk meg, hogy azok megfeleljenek a sugárvédő és toxicitási követelmények alapján egereken optimálisnak talált adagoknak (önállóan: 1,0 mM/kg i.p., kombinációban: 0,5 mM/kg i.p.) (33).

Az AET előállítási folyamata során, valamint tároláskor — autokatalitikus átalakulással —, 2-aminotiazolin (2-AT) szennyeződés keletkezik, amely egy bizonyos szint fölé emelkedve már kedvezőtlenül hat az alapmolekula farmakológiai tulajdonságaira. A 2-AT sugárvédő effektusáról különböző szerzők ellentétes adatokat közölnek, azonban gyakorlati alkalmazásának mindenképpen gátat szab az AET-t jóval meghaladó toxicitása (3, 26, 27).

Az irodalom a 2-AT cardiotoxicitására vonatkozó kísérletes adatokat nem tartalmaz, ezért az AET mellett megvizsgáltuk a 2-AT hatását is a szív elektromos aktivitására és szöveti NA-szintjére.

Vizsgáltuk továbbá, hogy azonos összanyagmennyiségben belül a 2-AT arányának növekedése milyen módon hat a fenti paraméterekre, ill. a két vegyület farmakológiai tulajdonságai miként változnak együttes alkalmazás esetén.

Módszerek:

Kísérleteinkhez átlag 25 g-os CFLP.-törzszű (LATI., Gödöllő) hím, albino egereket használtunk az alábbi csoportokban:

- | | |
|--|--------|
| 1. Kontroll (0,5 ml 0,9% -os NaCl i. p.) | n = 35 |
| 2. a: 0,5 mM/kg AET i. p. (140 mg/kg) | n = 20 |
| b: 1,0 mM/kg AET i. p. (280 mg/kg)* | n = 10 |
| 3. a: 0,25 mM/kg 2-AT i. p. (46 mg/kg) | n = 34 |
| b: 0,50 mM/kg 2-AT i. p. (91,5 mg/kg) | n = 10 |
| c: 1,0 mM/kg 2-AT i. p. (183 mg/kg)* | n = 10 |
| 4. a: 0,25 mM/kg 2-AT + 0,85 mM/kg AET i. p. | n = 10 |
| b: 0,50 mM/kg 2-AT + 0,68 mM/kg AET i. p. | n = 10 |
| c: 1,0 mM/kg 2-AT + 0,36 mM/kg ET i. p.* | n = 10 |

A csoportok mindegyikében végeztünk EKG-vizsgálatokat, a *-gal jelzettekben ezen kívül meghatároztuk a szív NA-tartalmát is a kezelést követő különböző időpontokban.

1. Elektrokardiográfiás vizsgálatok:

Az állatokat éber állapotban fapadra rögzítettük, a felvételeket tüelektródák segítségével, az Einthoven-féle standard bipoláris II. elvezetésben regisztráltuk direktirő Hellige Simpliscriptor EKG-készülékkel, 50 mm/sec papírsebesség mellett. Az egyes farmakonok bejuttatása — a normál görbe felvételét követően — intraperitoneálisan történt, ezután az első félórán 10 percnként, majd 30, ill. 60 percnként végeztünk méréseket. Kísérleteinkből kizártuk azokat az állatokat, amelyeknél a kontroll mérésnél patológiás EKG-jeleket észleltünk (vagotonia, spontán heterotopia stb.). Nagyszámú mérési adataink alapján ez a csoport a normál populáció 3,4%-át tette ki (n = 670). Normál átlag értéként a szívfrekvenciát 742 ± 35 (SE)/percnak, a pozitív P-hullám idejét 15–20 msec.-nak, PQ-távolságot 30 msec.-nak ta-

láltuk. Mivel az 50 mm/sec. papírsebességnél a S-hullám, az ST-szakasz és a T-hullám nem különül el egymástól, így az esetünkben további időintervallumok kimérésére nem nyújtott lehetőséget. A repolarizációs zavarok megítélését nehezítette az a tény is, — amint arra hazai szerzők már felhívták a figyelmet (14, 25) — hogy az ST-szakasz laboratóriumi kisállatokon normál körülmények között sem izoelektromos. Emiatt szívizomkárosodás jeleként a következő EKG-eltéréseket értékeltük: mély Q-hullám, R-redukció, S-tendencia, dóm-fenomen, low-voltage.

2. A szív NA-tartalmának meghatározása:

A szív NA-tartalmának meghatározásához *Shellenberger és mtsai* módszeréből indultunk ki (28), azonban az eredeti módszert módosítottuk SPEKOL spektrofluoriméterre (Karl Zeiss, Jena. NDK) történő adaptálás céljából.

Az állatokat a vizsgált időpontokban dekapitáltuk, a szíveket gyorsan eltávolítottuk, szárazjégen lefagyasztottuk, majd súlyukat lemértük. Ezután 5 ml 0,4 N HClO_4 -val homogenizáltuk, amely 0,5% Na_2EDTA -t és 0,1% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -t tartalmazott. Centrifugálás után (4000 fordulat/perc, 10 percig) a felülúszót leöntöttük, a pH-t 0,1 M-os TRIS-pufferrel (mely 20 g NaOH-t és 25 g EDTA-t tartalmazott literenként) $8,0 \pm 0,1$ -re állítottuk be. A mintákhoz 100 mg előkészített Al_2O_3 -t adtunk, majd 10 percig rázattuk. Ezt ülepités követte, a felülúszókat leszívtuk, és az Al_2O_3 -t kétszer, egyenként 5,0 ml desztillált vízzel mostuk. A mosásokat követő centrifugálás és leszívás után, a noradrenalin 1,2 ml 0,05 N HClO_4 -val eluáltuk. Az eluátumokból 1,0 ml-t vettünk ki mintának, ehhez egyenként 1,0 ml 0,1 M-os Na-foszfát-puffert adtunk hozzá (a puffer 1,0% Na_2EDTA -t tartalmazott). A NA-t 0,2 ml 0,1 N I_2 -dal oxidáltuk, majd 2 perc múlva leállítottuk az oxidációt 0,5 ml 2,5%-os 5,0 N NaOH-ban oldott, Na_2SO_3 -tal. Újabb 2 perc múlva a mintákhoz 0,25 ml cc. ecetsavat adtunk, és 100 °C-os szárítószekrénybe helyeztük őket 5 percre. Jeges vízben történő hűtés után az oxidált NA fluoreszcenciáját 365 nm gerjesztési hullámhossznál mértük a fent említett spektrofluoriméteren. A visszanyerést internal standard módszerrel határoztuk meg, melynek értékei 55—65% között voltak.

Eredményeinket a Student-féle kétmintás t-próbával értékeltük.

Anyagok:

S,2-aminoetilizotironium-Br. HBr. (AET) (Calbiochem, San Diego), 2-aminotiazolin (2-AT) (Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest), L-arterenol (noradrenalin) (Sigma, St. Louis).

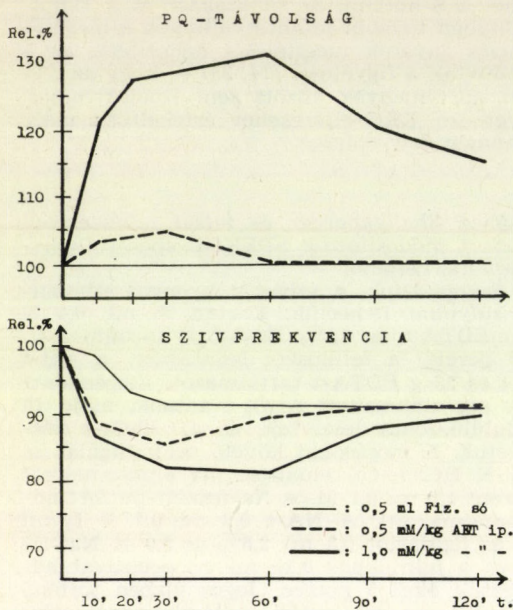
Eredmények:

1. EKG-vizsgálatok:

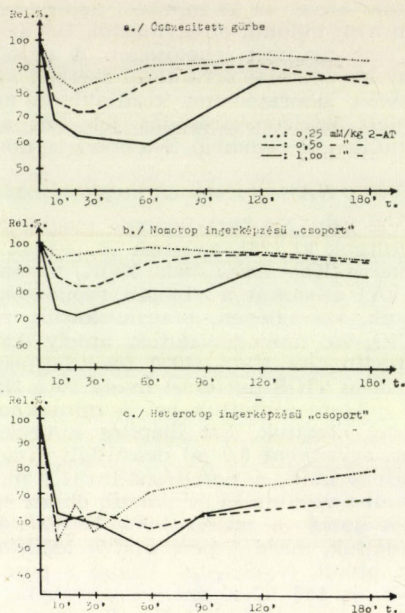
A kontroll csoportban a kísérleti körülmények okozta kezdeti stressz-állapotot követően a szívfrekvencia 10%⁰-kal csökkent anélkül, hogy a PQ-távolság változna, illetve az aritmiák száma emelkedne a normál populációhoz képest (3,1%⁰).

0,5 mM/kg AET az első félórán okozott bradycardián kívül egyéb értékelhető cardiotoxikus hatást nem mutatott. 1,0 mM/kg AET adásakor a bradycardia mind mértékében, mint időtartamában kifejezettebbé vált, a szívfrekvencia a kezelést követő első órában átlagosan a kiindulási érték 83%⁰-ra csökkent, a PQ-távolság viszont 27%⁰-kal megnyúlt. (1. táblázat, 1. ábra)

Nagyobb dózisu AET (1,5 mM/kg) kis számban II. és elvéve III. fokú AV-blokkot okozott. Mivel gyakorlati alkalmazásra ilyen adagban már nem kerül, ezért részletesebb elemzése meghaladja jelen tanulmányunk célkitűzéseit, azonban a hatásmechanizmus tisztázásához értékes adatokat szolgáltatathat. Néhány esetben szívizom károsodásra utaló jelek is mutatkoztak, azonban a többi elváltozással együtt, a harmadik órában teljesen megszűntek. A heterotop ingerkép-



1. ábra: Intraperitoneálisan adott AET hatása a szívfrekvenciára és a PQ-távolságra egéren
 Kiindulási szívfrekvenciák: kontroll: $743 \pm 17/\text{min.}$, $0,5 \text{ mM/kg AET: } 767 \pm 15/\text{min.}$, $1,0 \text{ mM/kg AET: } 764 \pm 11/\text{min.}$, PQ-távolság: átlag 30 msec. Megjegyzés: A szórás és szignifikancia értékeit az 1. táblázatban tüntettük fel



2. ábra: Intraperitoneálisan adott 2—AT hatása egerek szívfrekvenciájára
 Kiindulási értékek: $0,25 \text{ mM/kg 2—AT: } 751 \pm 20 \text{ min.}$, $0,50 \text{ mM/kg 2—AT: } 738 \pm 17/\text{min.}$, $1,00 \text{ mM/kg 2—AT: } 736 \pm 24/\text{min.}$ Megjegyzés: az ábra magyarázatát l. a szöveges részben

zés aktiválódása elmaradt, sőt az aritmiák előfordulása nem érte el a kontroll csoport megfelelő értékét sem ($1,26\%$).

Mint ahogy az 1. táblázat adataiból kiderül, equivalens mennyiségű 2—AT bradycardizáló hatása jóval erőteljesebb az AET-hez viszonyítva. A vegyület adását követően gyakran lépett fel heterotop ingerképzési zavar, leggyakrabban *bradyarrhythmia absoluta*, nodális ritmus, és néhány esetben kamrai extrasystole. Emiatt szükségessé vált annak megítélése, hogy a bradycardizáló hatás mennyiben tulajdonítható a heterotop ritmuszavarok felléptének, ill. a nomotop ingerképzés károsodásának. Ezért szétválasztottuk az egyes időpontokban a nomotop és heterotop ingerképzésű egyedek értékeit, és azokat saját kontroll értékeikhez hasonlítottuk. Az így nyert eredményeinket a 2. ábrán tüntettük fel.

Látható, hogy a 2—AT dózisfüggően csökkenti a normális ingerképzést, mégpedig az 1 mM/kg AET -hez viszonyítva mintegy kétszeres effektivitással. A heterotop csoportban jóval súlyosabb a bradycardia, azonban dózisfüggőség csak a heterotopiák előfordulási arányában mutatható ki.

Az AET-vel ellentétben (2. táblázat) a 2—AT nem okozott PQ-megnyúlást, viszont a myocardium károsodása sokkal kifejezettebb. Az elváltozások — súlyosságuk ellenére — gyors regenerációs hajlamot mutattak.

Az együttes alkalmazás esetén feltűnő volt az, hogy AET jelenlétében a 2—AT-re jellemző aritmogén hatás nem, ill. csak csökkent mértékben jelentke-

Intraperitoneálisan adott AET és 2-AT hatása egerek EKG-paramétereire.

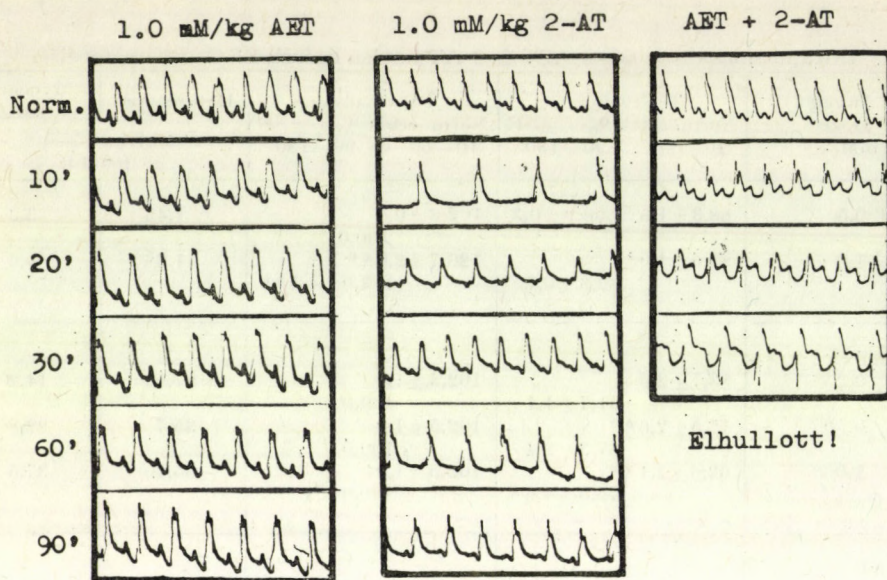
Anyag Dózis mM/kg	Frekvencia		PQ-távolság		Heterotopia Összelvezetések %-a 0—3 h	Myocard. kár.
	Norm. érték 10—60'	%-a ±SE 90—180'	Norm. érték 10—60'	%-a ±SE 90—180'		
AET 0,5	88,3 ± 1,6	90,9 ± 0,3	102,2 ± 0,8		1,43	3,2
1,0	83,6 ± 1,0**	89,3 ± 0,7	100,0 126,7 ± 2,0** 113,0 ± 4,5**		1,26	8,6
2-AT						
0,25	83,7 ± 2,5	91,7 ± 1,1	102,5 ± 1,0	100,0	27,10	14,2
0,50	75,5 ± 2,6**	87,2 ± 2,4	102,5 ± 1,0	100,0	35,7	22,8
1,0	62,6 ± 2,1**	79,5 ± 4,6*	102,5 ± 1,0	100,0	55,70	37,5
2-AT + AET						
0,25 0,85	82,5 ± 0,9**	84,5 ± 2,2	111,0 ± 1,4**	110,0 ± 2,5**	1,43	45,0
0,50 0,68	84,2 ± 1,0**	87,6 ± 1,3	112,0 ± 2,4**	107,0 ± 2,9*	2,85	42,5
1,0 0,36	81,2 ± 3,0**	90,7 ± 4,5	106,2 ± 0,8*	103,0 ± 1,5	8,57	43,7
Kontroll	94,1 ± 1,6	90,5 ± 0,2	100,7 ± 0,5	100,0	3,10	

Megjegyzés: ** p < 0,001

* p < 0,01

Aritmiák százalékos előfordulása AET és 2-AT intraperitoneális adása után.

		% -os előfordulás						Összelvezetések %-a	24 óra
		10'	20'	30'	60'	90'	120'		
A E T	0,50 mM/kg	—	5	—	5	—	—	1,43	—
	1,00 mM/kg	—	—	2,9	5,9	—	—	1,26	—
2-AT	0,25 mM/kg	20	60	40	30	20	10	27,1	—
	0,50 mM/kg	40	50	60	30	20	10	35,7	10
	1,00 mM/kg	50	100	80	70	60	30	55,7	—
2-AT + A E T	2-AT AET mM/kg								
	0,25 + 0,85	—	10	—	—	—	—	1,43	—
	0,50 + 0,68	—	—	—	10	—	—	2,85	10
A E T	1,00 + 0,36	20	—	—	10	10	10	8,57	—



3. ábra: EKG-eltérések ip. adott AET és 2-AT után.

1,0 mM/kg AET: bradycardia, PQ-megnyúlás

1,0 mM/kg 2-AT: bradycardia, bradyarrhythmia absoluta, nodális ritmus.

1,0 mM/kg 2-AT + 0,36 mM/kg AET: bradycardia, PQ-megnyúlás, akut myocardialis károsodás.

zett, még a két vegyület arányának megfordulásakor is. A ritmuszavarok kísérésével a bradycardia megfelelt a 2-AT, ill. az AET által okozott sinus bradycardia nagyságának.

Előtérbe kerültek az akut szívizomkárosodás jelei, ami egy esetben elhulláshoz vezetett a kísérlet 15. percében. (1 mM/kg 2-AT+0,36 mM/kg AET). (3. ábra.)

2. A szív NA-tartalmának változása AET és 2-AT kezelés után:

A szív normál NA-szintjeit több külön mérés átlagából számítottuk, amely érték 0,3555—0,4500 $\mu\text{g/g}$ nedves szövet között változott. Az egyes kezelések hatását a 4. táblázatban tüntettük fel. Az egyes kísérletekben kapott értékeket a saját kontroll 0%-ában fejeztük ki.

AET hatására a szív NA-szintje mintegy 20%-kal csökkent, s ez a csökkenés még 48 óra múlva is kimutatható volt. 2-AT hatására egy kezdeti, erőteljes NA-szint növekedést észleltünk, amely azonban a kezelést követő 2 órán belül normalizálódott. A kombinált alkalmazás esetén a szív NA-szintje nem változott szignifikánsan egyik irányba sem.

Megbeszélés:

Kísérleteinkben — az irodalmi adatokkal egyezően — azt találtuk, hogy a cardiotoxikus jelek már korán, 10 percen belül megjelentek mindkét vegyület esetén. A hatás maximuma a 2-AT esetén a 30., az AET esetében a 60. percre

A szív noradrenalin-tartalmának változása — kontrolli százaléklékában kifejezve —
AET és 2-AT ip. adása után egerben.

Kezelés	A szív noradrenalin-tartalom %-os változása									
	10'	20'	30'	60'	120'	180'	240'	6 h	24 h	
1,0 mM/kg AET i.p.			83,1 ± 5,1 (10) p < 0,05	82,4 ± 3,9 (20) p < 0,01		84,0 ± 4,7 (20) p < 0,01		81,0 ± 3,5 (10) p < 0,01	75,0 ± 5,0 (30) p < 0,01	
1,0 mM/kg 2-AT i.p.	109,7 ± 4,1 (10)	155,3 ± 9,6 (10) p < 0,01	118,5 ± 4,3 (10) p < 0,05	114,7 ± 2,9 (10) p < 0,05	97,6 ± 5,5 (10)		99,7 ± 4,7 (10)		101,3 ± 4,3 (10)	
1,0 mM/kg 2-AT i.p. + 0,36 mM/kg AET i.p.	91,3 ± 3,9 (10)	90,0 ± 6,8 (10)	97,6 ± 4,8 (10)	108,9 ± 4,1 (10)	96,8 ± 3,2 (10)		99,7 ± 5,0 (10)		102,1 ± 5,2 (10)	

Megjegyzés: Kontroll értékek: 0,3555—0,45/μg NA/g nedves szívizövet.

esett. Ezt követte a normálizálódás szaka, amelyben a vizsgált paraméterek a 2—3. óra végére elérték vagy megközelítették a kontroll csoport megfelelő értékeit. (Kivétel az AET adás utáni NA-szint csökkenés.)

Sztanyik és Mándi egereken tanulmányozva az i.p. adott AET szervelesz-lását, azt találták, hogy a szívizomban 10—15 perc alatt kialakul a maximális AET koncentráció, a feleződéshez pedig mintegy 90—100 perc szükséges (34). Előzetes tapasztalataink szerint a 2—AT gyorsabban jut be a szívbe, és felező-dése is korábbi időpontra esik. Tendenciájában hasonló eredményt kaptak *Mandrugin és mtsai* is, akik a 2—AT eloszlását más szervekben vizsgálták (18).

Az általunk követett elváltozások idődinamikája jó egyezést mutatott a fenti vizsgálatok eredményeivel. Így feltételezhető, hogy a központi idegrendsze-ri változások perifériás hatásai mellett (az AET felezési ideje az agyban: 110—120 perc) (34) a szívizomban kialakult farmakon koncentrációtól is függ a szívre gyakorolt hatás mérve és ideje.

Az AET adását követő sinus bradycardia döntően központi vagus-izgalom eredménye (15), és valószínűleg a 2—AT esetében is ez a mechanizmus felelős a nomotop ingerképzés átmeneti csökkenéséért. Tapasztalataink szerint az AET és a 2—AT eltérő módon hat a szív egyes funkcionális egységeire. Az AET jelentősen megnyújtotta a pitvar-kamrai átvezetés idejét (I. fokú AV-blokk), míg a 2—AT még nagy adagban sem mutatott ilyen hatást. Ha összehasonlítjuk a két vegyület szívizom károsító hatását (1. táblázat), azt mondhatjuk, hogy a pit-var-kamrai átvezetés myogén és a specifikus ingerületvezető rendszerre eső fázisai közül az AET feltehetően az utóbbit károsítja jobban.

Kísérleteinkben az AET tartósan csökkentette a szív NA-tartalmát. Más módon előidézett III. fokú AV-blokkban *Kaiser és mtsai* a myocardialis NA-tartalom erőteljes csökkenését észlelték kutyákon (13). A szív hypoxiás kórfolyamataiban, így experimentális szívelégtelenségben (29, 30), továbbá szívizom-infarktuszban (11, 23) ugyancsak csökken a myocardialis NA-tartalom, míg a NA-turnover rate fokozódik. *Antalóczy és mtsai* (1, 2) kutyákon figyelték meg, hogy a szív hypoxiával szemben legérzékenyebb része az AV-csomó, így már olyan kis fokú anyagcsere-zavarok is károsíthatják, amelyek más funkcionális egységek működésében még nem okoznak eltérést. *Kuna és Smid* (17) a corona-ria keringés csökkenését regisztrálták patkányokon AET adását követően, ami — ismerve a szív nagy oxigén szükségletét — relatív hypoxiához vezethet anél-kül, hogy az AET növelné a szív O₂-felhasználását (20, 32). Ez a hypoxia egy-részt közvetlenül, másrészt a myocardialis NA-tartalom depletálásával blokkol-hatja az ingerületvezetést. Szöveti NA-depletiót az AET más úton is képes elő-idézni. Ismert, hogy az AET a szervezetben merkapto-etil-guanidinné (MEG) alakul, amely dopamin-béta-hydroxylase bénító effektusa révén közvetlenül is a myocardialis NA-tartalom csökkenéséhez vezet (5, 6, 9).

Az AET-vel szemben a 2—AT erősen aritmogénnek bizonyult, ugyanakkor a kontrollhoz viszonyítva növekedett a myocardialis NA-tartalom is. Mivel a szöveti NA-szint normalizálódásával párhuzamban megszűntek a ritmuszavarok is, valószínű, hogy a magas szöveti NA-szint vezetett a heterotop ingerképzési helyek aktiválódásához. Ezt a hipotézisünket támasztja alá az is, hogy a két vegyület együttes adásakor elmaradtak mind az aritmiák, mind a szöveti NA-szint változások is.

A szerzők köszönetüket fejezik ki *dr. Berki Ervinnének* és *Fogaras Katalinnak* a lelkiismeretesen végzett asszisztensi munkáért.

IRODALOM:

1. Antalóczy Z.: A ritmuszavarok keletkezésének intracardialis pathomechanizmusa. *Magy. Belorv. Arch.* 1963, 5, 228—235.
2. Antalóczy Z.: *Elektrokardiológia az orvosi gyakorlatban.* Medicina, Budapest, 1976.
3. Bogatyrev, A. I., Malko, V. I., Gontsarenko, E. U., Kudrjasov, J. B., Fedoszeev, V. M.: Protivolucsevaja aktivnoszt' proizvodnüh 2-aminotiazolina. *Radiobiologija*, 1973, 13, 864—867.
4. Dienstbier, Z., Arient, M., Pospisil, J., Kourilek, K. Cit.: ld. 25.
5. Diliberto, E. J., DiStefano, V.: Effects of 2-mercaptoethylguanidine and other compounds on norepinephrine sythesis by adrenal medullary granules. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 2947—2960.
6. Diliberto, E. J., DiStefano, J. R. V., Smith, J. C.: Mechanism and kinetics of the inhalation of dopamine-beta-hydroxylase by 2-mercaptoethylguanidine. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 2961—2972.
7. DiStefano, J. V. R., Leary, D. E., Doherty, D. G.: The pharmacology of beta-aminoethylisothyonium bromid in the cat. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1956, 117, 425—433.
8. DiStefano, V., Klahn, J. J., Leary, D. E.: The pharmacological effects of some radioprotective agents in mice. *Rad. Res.* 1962, 17, 792—800.
9. DiStefano, V., Klahn, J. J.: Depletion of cardiac norepinephrine in the mouse and cat by mercaptoethylguanidine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 1966, 151, 236—241.
10. Ferenczy M., Sánta A., Mándi E.: Vörösvértetek ozmotikus rezisztenciájának változása röntgensugárzás és sugárvédő vegyületek hatására. *Honvédervos*, 1973, 25, 60—63.
11. Gudbjarnason, S., Ravens, G. K., Mathes, P.: Metabolic changes in infarcted and non-infarcted myocardium during the post-infarcted period. In: *Myocardiology.* (Ed.: Bajusz, E., Róna, G.) Urban, München, 1972. 439.
12. Gutschow, K., Schmid, A.: Wirkung von S-(2 Aminoäthyl)-isothyonium (AET) auf Herz und Kreislauf von Katzen und Meerschweinchen. *Arzneim. Forsch.* 1970, 20, 509—511.
13. Kaiser, G. C., Jellinek, M., Cooper, T., Hanlon, C. R.: Experimental heart block: Effect on myocardial catecholamine concentration. *Amer. J. Physiol.* 1965, 208, 477—479.
14. Kenedi, I.: The correct interpretation of the rat electrocardiogram. *Acta Physiol. Hung.* 1968, 34, 29—35.
15. Knott, D. H., Overmann, R. R.: Cardiovascular effects of radioprotective compound beta-aminoethylisothionium Br. HBr (AET). *Amer. J. Physiol.* 1961, 201, 677—681.
16. Kuna, P., Vokrouhlicky, L.: Zmeni sredečni excitability po intravenózním podání aminoethylisothionia Br. HBr (AET). *Voj. Zdrav. Listy*, 1969, 38, 112—118.
17. Kuna, P., Smid, A.: Cardiovascular changes after a radioprotective dose of AET in rats. *Radiobiol. Radiother.* 1973, 1, 311—318.
18. Mandrugín, A. A., Tarasenko, A. G., Fedoseev, V. M., Hinzburg, E. I., Nekraszova, I. V.: Iszledovanie povedanija 2-amino-delta-2-tiazolina i 2-amino-delta-digido-1,3-tiazina y organizme mlekopitajuscsh. *Radiobiologija*, 1974, 14, 26—29.
19. Mukhin, E. A.: Profilakticseszkoe primenenije nekatorih szeroszoderzascsh veszcsesztv pri lucsevüh porazsenijah v ekszperimente. *Med. Rad.* 1959, , 29—33.
20. Novak, L., Fedorov, B. A., Hosek, B., Semenov, L. F.: Über die Wirkung von Strahlenschutzpräparaten auf den Gasaustausch bei Ratten. *Radiobiol. Radiother.* 1971, 12, 751—756.
21. Pospíšil, J., Dienstbier, Z., Kotatko, J.: Ponziteľnost radioprotektivni látky aminoethylisothionia Br. HBr (AET). *Cas. lék. čes.* 1965, 105, 1165—1965.
22. Pospisil, J., Dienstbier, Z., Arient, M. Cit.: ld. 25.
23. Préda I., Endrőczy E., Kárpáti P.: Myocardial noradrenaline uptake after coronary occlusion in the rat. *Acta physiol. Hung.* 1975, 46, 99—106.
24. Sántha A., Sztanyik L., Várterész V., Mándi E.: Sugárvédő anyagok hatása

- a granulóma-tasakos egerek szöveti permeabilitására izotópjelzéses vizsgálata-
tok alapján. Honvéddorvos, 1969, 21, 350—356.
25. *Sántha A., Sztanyik L.*: Az AET kardiotoxikus mellékhatásainak vizsgálata állatkísérletekben az EKG eltérései alapján. Honvéddorvos, 1971, 23, 109—122.
 26. *Sántha A., Sztanyik L., Mándi E.*: Kombinált sugárvédő vegyületek hatásá-
nak vizsgálata állatkísérletekben. Honvéddorvos. 1972, 24, 279—289.
 27. *Shapira, R., Doherty, D. G., Burnett, W. T.*: Chemical protection against ra-
diation. III: Mercaptoethylguanidine and related isothyouronium compounds
with protective activity. Rad. Res. 1957, 7, 22—34.
 28. *Shellenberger, M. K., Gordon, J. H.*: A rapid, simplified procedure for simul-
taneous assay of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine from
discrete brain areas. Anal. Biochem. 1971, 39, 356—372.
 29. *Spann, J. F., Chidsey, C. A., Pool, P. E., Braunwald, E.*: Mechanism of nor-
epinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic
constriction in the guinea pig. Circ. Res. 1965, 17, 312—321.
 30. *Spann, J. F., Chidsey, C. A., Braunwald, E.*: Reduction of cardiac stores of nor-
epinephrine in experimental heart failure.
 31. *Sztanyik L., György L.*: Az AET farmakológiai hatásai. Honvéddorvos, 1959,
11, 285—293.
 32. *Sztanyik B. L., Várterész V.*: Studies on the comparison of the radioprotective
effect of AET and its cyclic analoges. Progr. Biochem. Pharm. 1965, 1, 515—
521.
 33. *Sztanyik B. L.*: Adatok az AET (S,2-aminoetilzotiuonium-bromid-hidrobrom-
id) és szerkezetileg rokon vegyületek sugárvédő hatásához. Kandidátusi ér-
tekezés. Budapest. 1965.
 34. *Sztanyik B. L., Mándi E.*: Az AET anyagcseréje. Honvéddorvos, 1970, 22, 119—
140.
 35. *Wang, R. I., Hoang, W. R., Hasegawa, A. T.*: Cardiovascular response to radio-
protective compounds in rats. Rad. Res. 1971, 45, 355—363.

Хорват Дь., капитан м/с, Ронаи Э., Бенкэ Дь., подполковник м/с:

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОТОКСИЧНЫХ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ АЭТ И ЕГО ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА (2-АМИНОТИАЗОЛИН) У МЫШЕЙ

В опытах на мышах авторы исследовали действие АЭТ и 2-АТ на электрическую
активность и содержание норадреналина сердца.

На основании полученных результатов было установлено, что

1. 1,0 мМ/кг АЭТ — при отрицательном хронотропном и дромотропном действии —
снижает содержание норадреналина сердца.
2. В зависимости от дозы, 2-АТ снижает номотопную выработку импульса, имеет
значительное аритмогенное действие, нарушает миокард и вызывает резкое повы-
шение содержания норадреналина миокарда.
3. При совместном применении синусовая брадикардия не усиливается, аритмии уме-
рены или вовсе не появляются, а содержание норадреналина сохраняется на уровне
контрольной величины.

Исходя из полученных результатов, авторы пришли к такому выводу, что в кар-
диальном механизме действия обоих соединений кроме холинергической активации больш-
ую роль играют норадренергические механизмы.

Dr. Győző Horváth Hauptm. d. Med. Dienstes, *Dr. Éva Rónai*, *Dr. György Benkő*
Obstl. d. Pharm. Dienstes:

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER KARDIOTOXISCHEN NEBENWIRKUNGEN DES AET UND SEINES NEBENPRODUKTES (2-AMINOTIAZOLIN) BEI MÄUSEN.

Bei Mäusen wurde die Wirkung des AET und 2-AT auf die elektrische Funk-
tion des Herzen, sowie den Noradrenalin-Gehalt untersucht. Es wurde festgestellt,
daß:

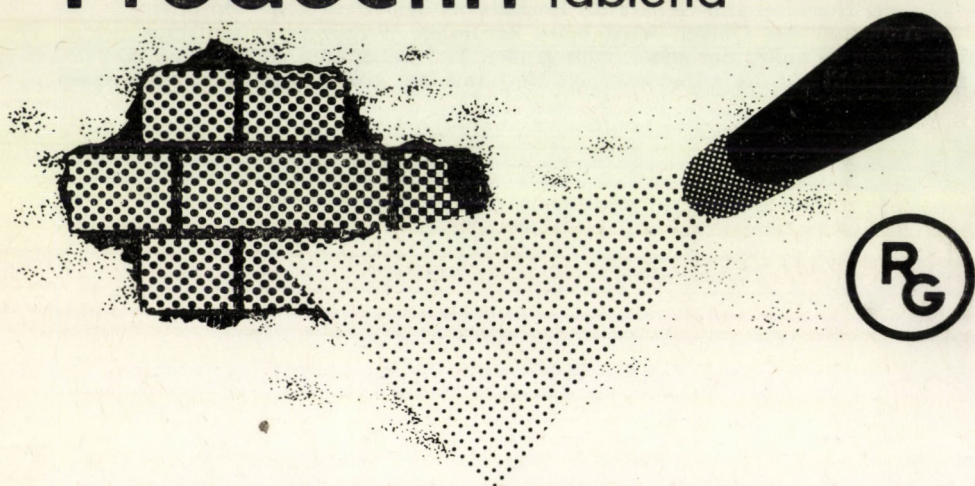
1. 1,0 nM/kg AET außer der negativen chronotropen und dromotropen Wirkung auch den Noradrenalin-Gehalt des Herzens senken.

2. 2-AT in Abhängigkeit von der Dosis die nomotrope Reizbildung verminderte, eine bedeutende arrhythmogene und myokardiale schädliche Wirkung zeigte, des weiteren ein starkes und schnelles Ansteigen des myokardialen Noradrenalin-Gehaltes hervorrief.

3. Bei gemeinsamer Anwendung sich die Sinus-Bradycardie nicht verschlechterte, Arrhythmien nicht, oder nur in vermindertem Masse auftraten, während der Noradrenalin-Gehalt des Herzens bei den Kontrollwerten blieb.

Aufgrund des Obigen wird beim kardialen Wirkungsmechanismus beider Verbindungen — außer der schon zum großen Teil bekannten cholinergen Aktivierung — ihrem Effekt auf die noradrenergen Mechanismen große Bedeutung zugemessen.

Prodectin[®] tablettá



ÖSSZETÉTEL

Tablettánként 250 mg pyridinolcarbamatot tartalmaz.

JAVALLATOK

Arteriosclerosis, illetve mindazon obliteratív verőérbetegségekben, amelyek az érlumen szűkülésével, elzáródásával vagy érfalkárosodással járhatnak együtt.

Cerebrovascularis keringészavarok.

Obliteratív szemészeti angiopathiák.

A Prodectin-kezelés eredményesen alkalmazható obliteratív coronaria-megbetegedésekben is, illetve infarctus utáni kezelésre.

ELLENJAVALLAT

Nem ismeretes.

ALKALMAZÁS ÉS ADAGOLÁS

Kúraszerű. A kezdő adag naponta 3×1 tablettá, majd a kezelés napi 3×2 tablettával folytatható

a tüneti kép javulásáig. A fenntartó adag napi 3×1 tablettá. A Prodectin-kezelés több hónapon át folytatható, kombinációs kezelésre is alkalmas.

MELLÉKHATÁS

Kivételesen gastrointestinalis panaszokat, palpitiót, tachycardiát okozhat. É tünetek az adag csökkentésével megszűnnek.

A Prodectin esetlegesen előforduló kóros metabolizmusa következtében — igen ritkán — hepatotoxicus metabolitok képződhetnek, amelyek heveny májkárosodást okoznak.

FIGYELMEZTETÉS

Kúraszerű alkalmazása esetén 4—6 hetenként javasolt a beteg hepatológiai vizsgálata, amely a fizikális ellenőrzés mellett kiterjed a s.-bilirubin, SGOT, SGPT értékek ellenőrzésére is.

**KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR
BUDAPEST**