

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLVIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1973.

HUKOVIĆ SEID, RUSTAMBEGOVIĆ FAHRUDIN i NUMIĆ NURUDIN*

UTICAJ LIJEKOVA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA NA MODELIMA SRCA I KRVNIH ŽILA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 18. II 1972. god.)

UVOD

Većina lijekova kardiovaskularnog sistema (KVS) mijenja tonus mišića srca i krvnih žila. Oni, međutim, djeluju također na ekstravaskularne mišićne strukture mijenjajući njihov tonus i funkcije (Huković et al., 1972). Povećavajući snagu mišićne kontrakcije, u posebnim uslovima djeluju srčanoaktivni glikozidi, a smanjujući kontrakcije djeluju kod nekih glatkih mišića koronarno- i vazodilatatori (Nickerson, 1970).

Mnogi glatki i poprečnoprugasti mišići se mogu direktno ili indirektno stimulirati i goniti na ritmičke kontrakcije. Tako imitiraju rad srca pa se mogu iskorišćavati kao modeli funkcija srca. Upotreba modela srčanog mišića i modela koronarnih žila za upoznavanje efekata i mehanizma djelovanja raznih lijekova zasnovana je na pretpostavci da će modeli imitirati rad srca i krvnih žila i da će nakon jednostavnije preparacije i uslova dati upotrebljive rezultate.

Cilj ovog rada je: ustanoviti djelovanje koronarodilatatora i srčano-aktivnih glikozida na modelima kardiovaskularnog sistema. Bit će upotrijebljeni model-sistemi poprečnoprugaste muskulature sa holinergičnim nervom i modeli glatkih mišića sa holinergičkim i adrenergičkim nervima. Izolirani organi su suspendirani u posudu za izolirane organe, indirektno stimulirani i gonjeni na ritmičke kontrakcije, slično spontanim kontrakcijama srca. Nakon ustanovljavanja kontrolnog efekta stimulacije, u posudu su dodavani modifikatori KVS, najčešće upotrebljavani lijekovi u kardiologiji.

* Rad je referisan na Sastanku kardiologa u Beogradu 3. X 71.

** Izrada ovog rada je finansirana sredstvima Republičkog fonda za nauku SRBiH, Sarajevo.

METODA

Za eksperimente su uzimani organi sa njima pripadajućim nervima od štakora teških 200 g. Životinje su ošamućene, dekapitirane i rasječene po medijalnoj liniji. Ekstirpacija mokraćnog mjehura je vrlo jednostavna. Jedan ureter, obično lijevi, poveže se i uvlači u elektrodu. Uz ureter se nalaze nervi koji se skupa sa ureterom uvlače u elektrodu (Burn and Rand, 1960). Fundus se veže za pisaljku ili transducer za registraciju pokreta (Huković et al., 1964). Ezofagus se preparira na taj način što se kardijalni dio ezofagusa veže za sistem registratora. Nervi se uzimaju od ezofagealnih grana vagusa i uvlače u elektrodu (Stern und Huković, 1966). Ductus deferens je prepariran na taj način što je epididimalni dio vezan za registrator, a adrenergični nerv, koji se nalazi uz prostatički dio, uvučen je u elektrodu (Huković, 1961).

Svi su organi suspendirani u posudu u kojoj se nalazi 20 ml Tyrode-ovog rastvora pri temperaturi od 32° C. Otopina se aerira sa karbogenom (95% kisika i 5% ugljendioksida). Posuda se ispire svakih 10 minuta, ukoliko se ne ispire prije zbog davanja ispitivanih supstanci. Organi su stimulirani indirektno preko nerva. Stimulus je bio davan svake minute i imao je slijedeće parametre: ezofagus 2 sec, 5 V, 1 msec, 30 Hz; mokraćni mjehur 10 sec, 10 V, 1 msec, 20 Hz; ductus deferens 5 sec, 10 V, 1 msec i 30 Hz. Nakon što se registruju kontrolne kontrakcije, injicira se supstanca i ostavi 5—10 minuta. Za to vrijeme se registruje uticaj supstance na izazvane kontrakcije. Farmakodinamijski efekt se prosuđuje na osnovu djelovanja na sva tri model-sistema u eksperimentu.

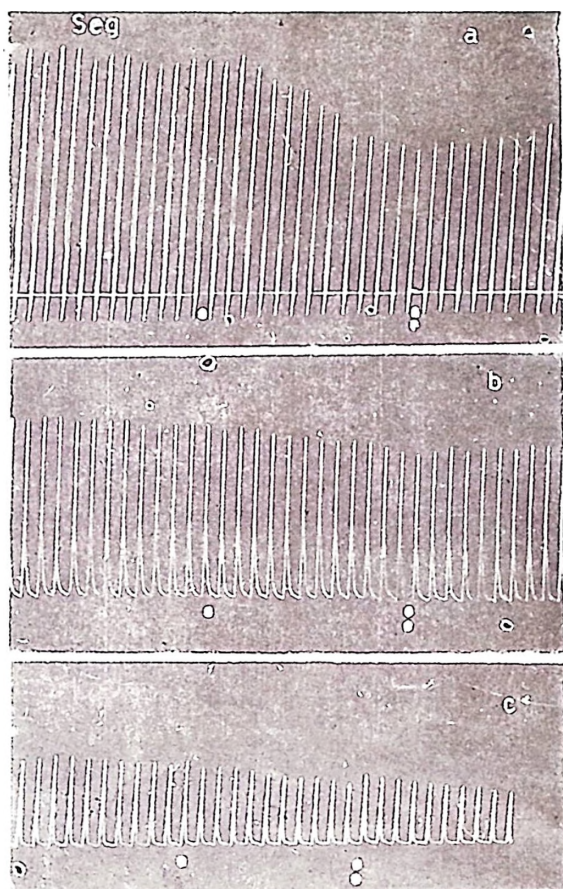
REZULTATI

Stimulacija pripadajućih nerava izaziva kontrakcije ezofagusa, mokraćnog mjehura i ductus deferens-a. Jednaki submaksimalni stimulusi izazivaju ravnomjerne kontrakcije, koje se mogu dobro registrovati. Visina kontrolnih kontrakcija polagano opada, ali opadanje dviju susjednih kontrakcija nije veće od 0,2% ukoliko učestalost stimulacija nije prevelika.

Uticaj vazodilatatora

Koronaro- i vazodilatatori djeluju na mišiće u dva pravca. Pod njihovim uticajem efekt stimulacije, tj. kontrakcija može biti povećana ili smanjena. Na jednom ili više organa razne supstance različito djeluju. Tako, npr., segontin samo smanjuje efekt stimulacije na sva tri model-sistema, dok druge supstance mogu na dva model-sistema izazvati povećanje, a na jednom smanjenje efekta stimulacije.

1. **Prenilamin** (Segontin^o) u koncentraciji od 4 ug/ml i višoj snažno inhibira efekt stimulacije ezofagealnog, pelvičkog i hipogastričkog nerva. U većim koncentracijama od 10 ug/ml dovodi do potpunog bloka efekta stimulacije kako adrenergičnih tako i holinergičkih nerava. Nakon ispiranja posude efekt stimulacije se vraća na kontrolne vrijednosti (slika 1).



Slika 1.

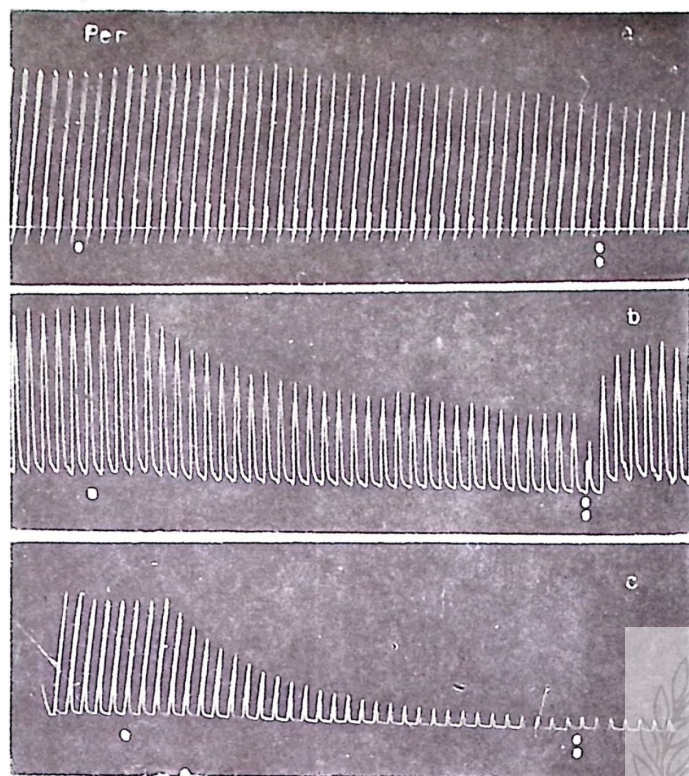
Kontraksije izazvane stimulacijom nerava:

a) ezofagus, b) mokraćni mjehur i c) ductus deferens.

Kod tačke dodan je segontin u koncentraciji 4 ug/ml. Kod dvotačke ispiranje posude. Primjećuje se smanjenje efekta stimulacije prilikom dodavanja supstance.

2. Natrijev nitrit i 3. Adenozintrifosfat su izazvali neke slične efekte na tri ispitivana modela. Natrijev nitrit do 50 ug/ml ne mijenja efekt stimulacije. U većim koncentracijama počev od 0,1 mg/ml djeluje dvofazno na ductus deferens i ezofagus, tj. u prvih nekoliko minuta izaziva povećanje, pa zatim smanjenje efekta stimulacije. Adenozintrifosfat (0,1 mg/ml) smanjuje kontrakcije glatkomišićnih organa izazvane stimulacijom holinergičnih nerava. Efekt stimulacije poprečoprugastih mišića ezofagusa i efekt stimulacije adrenergičnog nerva je povećanje.

4. Aminofilin, 5. Verampil (Isoptin^o) i 6. Dipirdamol (Persantin^o) djeluju slično, tj. smanjuju efekt stimulacije adrenergičkih i holinergičkih nerava na glatkim mišićima, a povećavaju efekt stimulacije ezofagealnih nerava, tj. povećavaju kontrakcije poprečoprugastih mišića ezofagusa (slika 2).



Slika 2.

Kontraksije izazvane stimulacijom nerava:

a) ezofagus, b) mokraćni mjehur i c) ductus deferens.

Kod tačke dodan je persantin 50 ug/ml, a kod dvotačke ispiranje posude. Primjećuje se smanjenje efekta stimulacije na glatkomišićnim organima (b i c), a povećanje efekta stimulacije na poprečnoprugastom mišiću (a).

Aminofilin u koncentraciji 50 ug/ml smanjuje efekt stimulacije nerava glatkomišićnih organa, a povećava efekt stimulacije holinergičnog nerva na poprečnoprugastom mišiću. Sličan je efekt dipirdamola počev od 50 ug/ml. Verampil je mnogo potentniji. Počev od 10 mg/ml izrazitije djeluje na glatke mišiće u odnosu na dva gore navedena lijeka.

7. Streptaza u koncentraciji od 1000 jedinica/ml nije bitno mijenjala efekt stimulacije nerava.

Uticaj srčanoaktivnih glikozida

Srčanoaktivni glikozidi (SAG) injicirani u posudu za izolirane organe mogu izazvati povećanje ili smanjenje izazvanih kontrakcija. U većini slučajeva nije registrovana promjena visine kontrakcija i tonusa za kratko vrijeme koliko se SAG nalazi u posudi. Efekt kardijaka počinje nekoliko minuta nakon injiciranja i traje nakon ispiranja posude. Ukoliko se SAG aplicira na odmorne organe — organi odmah nakon adaptacionog perioda, — onda je njihov efekt manje izrazit nego ako se apliciraju na umorne organe.

1. **Strofantin** injiciran u koncentraciji 1 ug/ml u skoro polovici slučajeva (10/24) povećava efekt stimulacije na sva tri preparata. Povećanje je znatnije na umornim preparatima nego na preparatima kada se injicira odmah poslije adaptacije. Strofantin približno jednako djeluje na sve tri vrste model-sistema.

2. **Deslanosid** (Cedilanid^o) injiciran u koncentraciji 1 ug/ml u četvrtini slučajeva (5/20) povećava efekt stimulacije nerava. Efekt je izrazitiji ako se aplicira na umornim preparatima. Ne samo da je učestalost pozitivnog efekta veća, nego je i intenzitet povećanja također veći.

DISKUSIJA

Lijekovi modifikatori kardiovaskularnog sistema u određenim uslovima djeluju na ekstravaskularne organe. Organi upotrijebljeni u ovom radu su ekstravaskularni organi i model-sistemi srca i krvnih žila, Mokraćni mjehur je služio kao model-sistem glatke muskulature koja se kontrahira kao rezultat holinergične nervne stimulacije. Ductus deferens je preparacija koja se kontrahira na stimulaciju adrenergičkih nerava i služi kao model-sistem glatke muskulature krvnih žila, koje se kontrahiraju pod uticajem adrenergičnih supstanci. Ezofagus je model-sistem poprečnoprugaste muskulature srca, budući da je bio tako stimuliran da je imitirao spontani ritmički rad srčanog mišića.

Farmakodinamijski efekti upotrijebljenih supstanci bili su u većini slučajeva u skladu sa prethodnim znanjima o djelovanju modifikatora KVS u čitavom sistemu (Nickerson, 1970; Moe and Farah, 1970). Osim sličnosti, nađene su i specifičnosti. Tako su koronarodilatatori mogli biti podijeljeni u tri tipa. Prvi tip čine oni koji smanjuju efekt stimulacije svih nerava na svim model-sistemima. Tako djeluje prenilamin. Drugi tip čine oni koji smanjuju efekt svih autonomnih nerava na glatkim mišićima, a povećavaju efekt stimulacije nerava na poprečnoprugastim mišićima. U ovaj tip spadaju aminofilin, verampil i dipirdamol. Treći tip čine supstance koje smanjuju samo efekt holinergičkih nerava na glatkomišićnim organima, a povećavaju efekt stimulacije nerava na poprečnoprugastim mišićima i efekt adrenergičnih nerava na glatkim mišićima. U treći tip spadaju natrijev nitrit i adenozintrifosfat.

Vrlo je vjerovatno da je sličnom djelovanju na raznim modelima, podloga u sličnom mehanizmu djelovanja. Prilikom povećanja efekta stimulacije vrlo je vjerovatno da igra ulogu inhibicija cAMP fosfodiesteraze, a u slučaju smanjenja efekta ima ulogu antagonizam prema kalciju. Oba činioca cAMP (Pösch and Kukovetz, 1971) i Ca^{++} (Fleckenstein and Janke, 1971) danas se smatraju najvažnijim modifikatorima KVS. Uloga cAMP sastoji se u njegovom djelovanju na kontrolu glikogenskog metabolizma skeletnih mišića (Mayer and Stull, 1971), dok njegova uloga u glatkim mišićima predstavlja glavni biokemijski mehanizam funkcije, djelujući kao intracelularni transmittor informacija i kao modifikator kontratilnog procesa (Triner et al., 1971).

Srčanoaktivni glikozidi mijenjaju reakcije model-sistema, a posebno onih model-sistema koji su prethodno bili umarani ili stavljeni u hipokalcemični rastvor (Huković et al., 1972). Ova promjena je u pravcu

povećanja efekta stimulacije kako holinergičnih tako i adrenergičnih nerava. Posebno je izrazito povećanje na poprečnoprugastoj muskulaturi ezofagusa.

ZAKLJUČAK

Ispitivanjem efekata modifikatora kardiovaskularnog sistema na tri model-sistema ustanovljeno je da dolazi do promjena efekata nervne stimulacije. Ezofagus sa poprečnoprugastim mišićima je bio model-sistem srčanih mišića, mokraćni mjehur i ductus deferens su bili model-sistemi glatkih mišića krvnih žila. Prvi je bio model-sistem sa holinergičkim nervima, a drugi model-sistem glatke muskulature sa adrenergičkim nervima.

Na tri pomenuta model-sistema nađeno je više tipova koronarodilatatora. Prvi tip, čiji je representant prenilamin, smanjuje efekt stimulacije nerava na sva tri model-sistema. Drugi tip, čiji je representant persantin, smanjuje efekt stimulacije autonomnih nerava na glatkim mišićima. Ovdje spadaju još aminofilin i verapamil. Treći tip čine natrijev nitrit i adenozintrifosfat budući da smanjuju samo efekt stimulacije holinergičkih nerava na glatkoj muskulaturi.

Srčanoaktivne supstance, strofantin i deslanosid povećavaju efekt stimulacije umornih mišića.

SEID HUKOVIĆ, FAHRUDIN RUSTAMBEGOVIĆ and NURUDIN NUMIĆ

THE EFFECT OF THE DRUGS ACTING ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM ON THE MODEL-SYSTEMS OF HEART AND BLOOD VESSELS

SUMMARY

The indirect stimulation of the isolated oesophagus, urinary bladder and ductus deferens induced contraction. They were used as a model-systems. The modification of rhythmic contractions of oesophageal striated muscle were used for considering the effect of drugs on the heart i. e. the preparation was used as a model-system of the heart. Urinary bladder with the cholinergic pelvic nerve and ductus deferens with adrenergic nerve were used as model-system for coronary vessels.

Three types of coronarodilators were found. First type blocked all three model-systems (Segontin). Second type decreased the effect of autonomic nerves on smooth muscle and increased the effect on striated muscle (Persantin, Isoptin and Aminophylline). Third type decreased only smooth muscle that contracted on cholinergic nerve stimulation (Sodium nitrite and ATP). Strophantin and deslanoside modified the effect of nerve stimulation on three preparations.

LITERATURA

- Burn J. H. and Rand M. J. (1960): The relation of circulating noradrenaline to the effect of sympathetic stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 150, 295—305.
- Fleckenstein A. and Janke J. (1971): Intracellular Ca-overload as the determinant factor in the production of noncoronogenic myocar-

- dial fibre necrosis. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Suppl. 270, R 33.
- Huković S. (1961): Responses of the isolated sympathetic nerve-ductus deferens preparation of the guinea-pig. Brit. J. Pharmacol. 16, 188—194.
- Huković S., Rand M. J. and Vanov S. (1965): Observations on an isolated, innervated preparation of rat urinary bladder. Brit. J. Pharmacol. 24, 178—188.
- Huković S. und Stern P. (1966): Prüfung der Botulinus-Toxin-Wirkung am in vivo vergifteten isolierten innervierten Oesophagus der Maus. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path. 254, 401—405.
- Huković S., Zvizdić E. i Radivojević M. (1972): Uticaj srčanoaktivnih glikozida na kontrakcije raznih tipova muskulature in vitro. Folia Medica Facultatis Medicinae Univ. Saraevinsis 7 (in press).
- Mayer E. S. and Stull J. T. (1971): Cyclic AMP in skeletal muscle. Ann. New York Acad. Sciences 185 433—448.
- Moe G. K. and Farah A. E. (1970): Digitalis and allied cardiac glycosides in Goodman, L. S. and Gilman, A. »The Pharmacological Basis of Therapeutics«, Macmillan Comp. London.
- Mickerson M. (1970): Vasodilator drugs in Goodman, L. S. and Gilman, A. »The Pharmacological Basis of Therapeutics«, Macmillan Comp., London.
- Pösch G. and Kukovetz, W. R. (1971): Blockade of phosphodiesterase-inhibiting properties of coronary dilator drugs by theophylline in vitro. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. Suppl. 270, R 107.
- Triner L., Nahas G. G., Vulliemoz Y., Overweg N. I. A., Verosky M., Habif D. V. and Ngai S. H. (1971): Cyclic AMP and smooth muscle function. Ann. New York Acad. Sciences 185, 458—476.

