

ZBIGNIEW SEMERAU-SIEMIANOWSKI, JAN RYŻEWSKI

ZMIANY PRĄDÓW CZYNNOŚCIOWYCH SERCA POWSTAŁE POD WPŁYWEM DZIAŁANIA NIEKTÓRYCH LEKÓW NASERCOWYCH NA INTEROCEPTORY NACZYŃ OBWODOWYCH

Z Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej A. M. w Warszawie
Kierownik: prof. dr J. Walawski

W poprzedniej pracy (16) wykazaliśmy, że pod wpływem drażnienia interoceptorów naczyń obwodowych ciałami chemicznymi (chlorek potasu, histamina, kwas mlekowy, acetylocholina) powstają odruchowe zmiany prądów czynnościowych serca. Doświadczenia wstępne, w których stosowano strofantynę, pozwoliły nam stwierdzić, że lek ten wstrzyknięty do naczyń izolowanej kończyny, utrzymującej połączenie z ustrojem tylko za pomocą nerwów, wywołuje odruchowe zmiany w krzywej elektrokardiograficznej bez jednoczesnych zmian w krzywej tętniczego ciśnienia krwi. W związku z tym postawiliśmy sobie pytanie, czy działanie leków nasercowych ma komponentę odruchową obok bezpośredniego wpływu na czynność serca. Odpowiedź na to pytanie miały nam dać doświadczenia, w których do naczyń kończyny izolowanej podawaliśmy strofantynę i digilanid, obok równocześnie prowadzonych prób z kardiamidem i chlorkiem potasu.

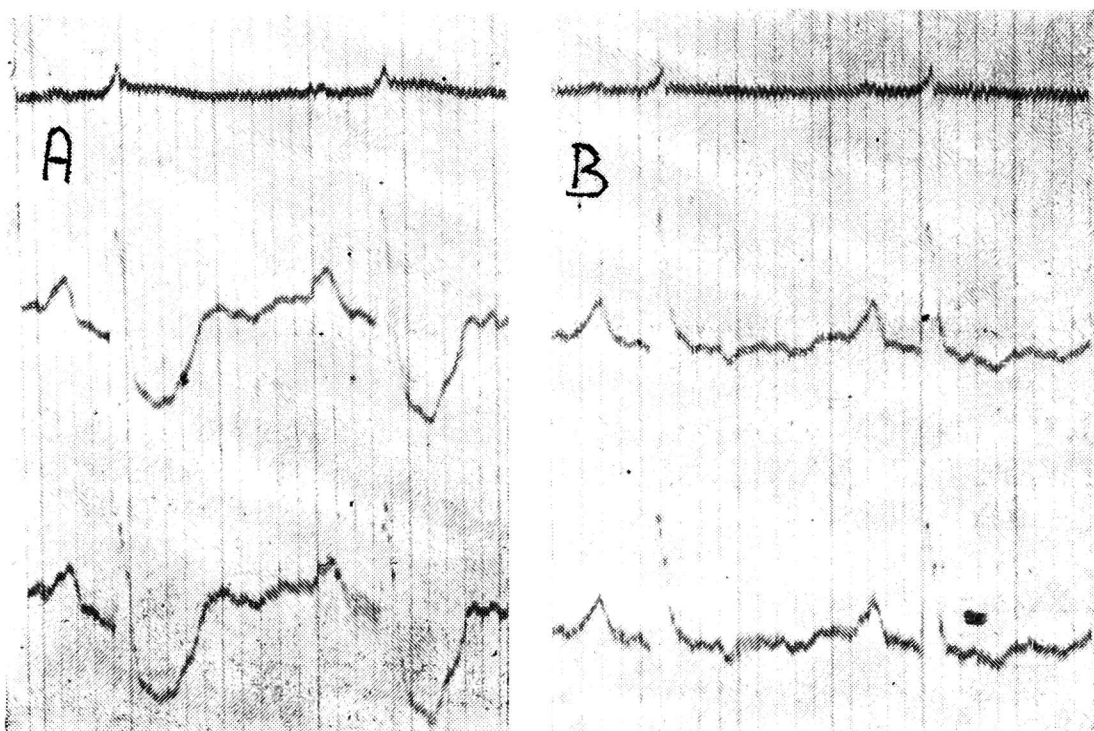
METODYKA

Doświadczenia w liczbie 12 przeprowadzono na kotach różnej płci, wagi 1,2—2,5 kg, w uśpieniu uretanowym. Po wstępnych zabiegach operacyjnych izolowano prawą kończynę tylną według metody opisanej przez J. Ryżewskiego (15). Następnie wstrzykiwano do płynu perfundującego kończynę izolowaną kolejno leki: strofantynę, digilanid, kardiamid oraz chlorek potasu. Jednocześnie rejestrowano prądy czynnościowe serca zwierzęcia za pomocą aparatu „Triplex“ posługując się elektrodami kłutymi. Zdjęcia wykonano w trzech odprowadzeniach klasycznych rejestrując jednocześnie wahania ciśnienia tętniczego krwi manometrem Ludwiga.

WYNIKI

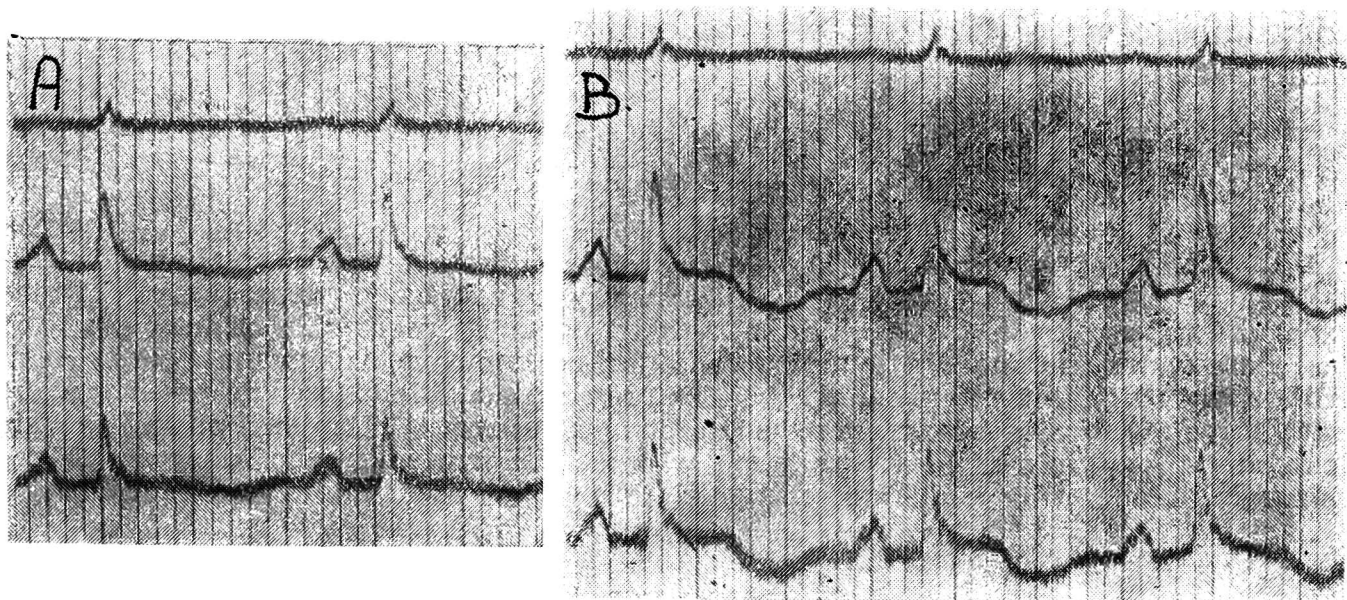
W dziesięciu z dwunastu przeprowadzonych doświadczeń wystąpiły wyraźnie zmiany krzywych elektrokardiograficznych po perfuzji izolowanej kończyny płynem zawierającym strofantynę lub digilanid. Zmiany otrzymane w czasie perfuzji płynem zawierającym kardiamid były mniej wyraźne i mniej stałe, niemniej jednak i one były na ogół uchwytne.

Zmiany w czasie perfuzji izolowanej kończyny płynem zawierającym 0,0005 strofantyny wyrażały się (ryc. 1) przejściowo występującymi odchyleniami od normy kształtu odcinka ST oraz załamka T. Odcinek ST



Ryc. 1. A — Strofantina. B. — Norma.

w większości doświadczeń ze strofantyną rozpoczynał się znacznie poniżej linii izoelektrycznej przechodząc w głębokie ujemne T. W niektórych doświadczeniach stwierdzaliśmy tylko znaczne pogłębienie ujemnego załamka T. Okres RR nie ulega skróceniu, natomiast wydłużeniu ulega odcinek ST (mierzony od załamka S do końca załamka T) przy nie zmienionym czasie trwania okresu QRS. Czas trwania QRS wynosił średnio 0,03 sek. zarówno w normie, jak i po podaniu strofantyny przy częstotliwości 120/min. Czas trwania ST wydłużył się natomiast średnio z 0,2 do 0,25 sek.



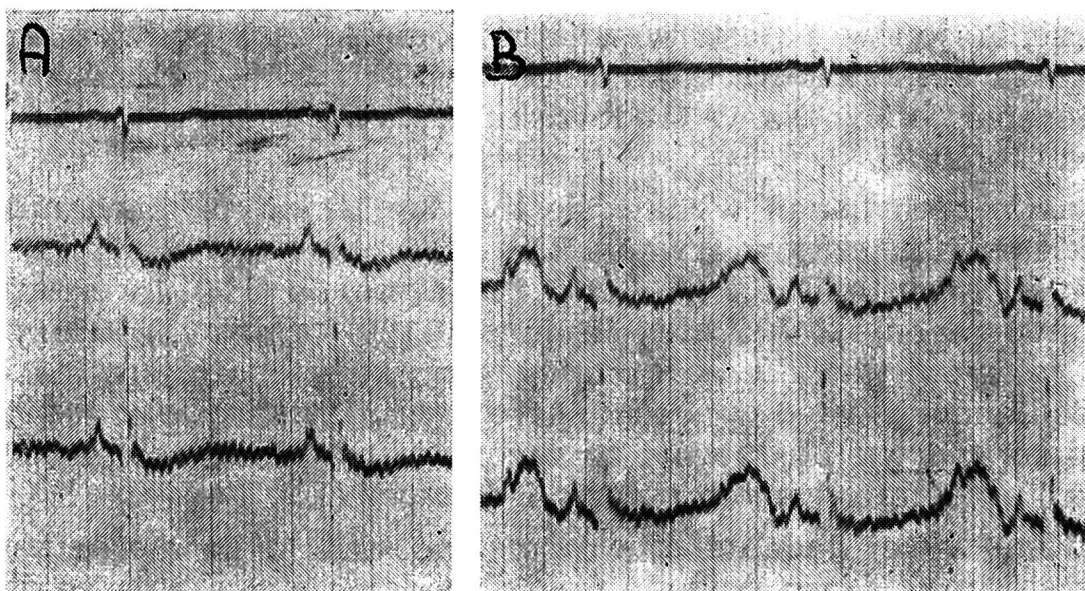
Ryc. 2. A — Norma. B — Digilanid.

Zdjęcia otrzymane po perfuzji płynem zawierającym 0,0004 digilanidu (ryc. 2) również wykazują w porównaniu z normą przejściowe zmiany w ukształtowaniu odcinka ST oraz załamka T. Zmiany te jednak różnią się znacznie od zmian w krzywych uzyskanych przy użyciu strofantyny. Odcinek ST ulega na ogół obniżeniu, natomiast załamek T podwyższa się. W niektórych doświadczeniach nie stwierdziliśmy obniżenia odcinka ST, natomiast załamek T ulegał pogłębieniu. Jedna cecha była jednak wspól-

na dla krzywych uzyskanych po perfuzji płynem zawierającym digilanid, mianowicie wydłużenie okresu ST (średnio z 0,18 sek. w normie do 0,24 sek.).

Zmiany po podaniu kardiamidu są mniej charakterystyczne i mniej stałe. W jednym jednak doświadczeniu stwierdziliśmy wyraźne obniżenie odcinka ST. Nie towarzyszyło temu jednak uchwytnie wydłużenie czasu ST.

Obok tych prób wykonywaliśmy kontrolne zdjęcia ekg po perfuzji naczyń izolowanej kończyny roztworem zawierającym KCl (1 ml 3% KCl). Jak podaliśmy w poprzedniej pracy zdjęcia te są charakterystyczne przez przejściowe występowanie wysokiego, dodatniego załamka T z jednoczesnym znacznym wydłużeniem czasu ST. Na załączonym zdjęciu (ryc. 3) wydłużenie to jest dwukrotne (z 0,2 sek. do 0,4 sek.).



Ryc. 3. A — Norma. B — po KCl.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Na wstępie należy zwrócić uwagę na dwa fakty. Jednym jest to, że tzw. leki nasercowe powodowały zmiany w krzywych ekg, mimo że w naszych doświadczeniach nie mogły one bezpośrednio wpływać na mięsień sercowy. Drugim faktem jest odmiennosc tych zmian zależnie od rodzaju leku wprowadzonego do naczyń kończyny izolowanej.

W poprzedniej pracy (16) zwróciliśmy uwagę na istnienie swoistych odczynów interoceptyjnych. Przedstawione obecnie krzywe są dalszym argumentem na rzecz tego spostrzeżenia.

Wspólną cechą zmian powstałych po podaniu różnych leków nasercowych do naczyń izolowanej kończyny jest to, że ograniczają się one do odcinka ST i załamka T. Zmiany te dotyczą kształtu odcinka ST i załamka T oraz czasu trwania okresu ST. Czas trwania okresu ST ulega wydłużeniu zarówno w doświadczeniach z degilanidem, jak i ze strofantyną. Wydłużenie czasu dotyczy tylko okresu ST, a nie okresu QS. Oznacza to, że stosunek czasu depolaryzacji do czasu repolaryzacji mięśnia sercowego uległ zmianie, podobnie jak to spostrzegaliśmy po użyciu KCl.

Zmiany stosunku czasu depolaryzacji do czasu repolaryzacji (QS/ST) obserwowane były w pewnych stanach przez wielu autorów. *F. Lenzi* i *A. Caniggia* (11) zwracają uwagę, że zmiany te towarzyszą przesunięciom

we krwi poziom potasu lub poziom sodu. W miarę wzrostu zawartości potasu we krwi wydłuża się okres depolaryzacji (QS), a skraca się okres repolaryzacji (ST). Podwyższenie poziomu sodu powoduje natomiast skrócenie okresu depolaryzacji, a wydłużenie okresu repolaryzacji. Z. *Semerau-Siemianowski* (17) stwierdził przesunięcia w stosunku czasu trwania QS do czasu trwania ST w stanach hipotermii uzyskiwanej przez oziębianie krwi w obwodzie pozaustrojowym. Wiązał on te przesunięcia ze zmianą stężeń jonów potasu i sodu charakterystyczną dla obniżenia temperatury ustroju zgodnie z badaniami *A. Reinberga* (14), *H. Etsa* i *Boyda* (3). Ich badania zostały potwierdzone przez prace *H. Laborita* (9, 10), *P. Huguenarda* (9, 8), *S. Weidmana* (19), *M. Holzmann* (7), *J. Fabre* (4), *F. Lenzi* (12) i innych. Według poglądów dzisiejszych zarówno tworzenie się potencjału błonowego komórki, jak i rozładowywanie go wiąże się z różnicą stężeń jonów K i Na po obu stronach błony komórkowej. Obniżenie stężenia jonów potasu wewnątrz komórki lub podwyższenie tego stężenia poza komórką utrudnia proces depolaryzacji, natomiast powiększenie stężenia jonów Na w środowisku wpływa opóźniająco na budowę potencjału komórki.

W świetle tych badań wydaje się być wyjaśnionym mechanizm przesunięć w stosunku czasów trwania QS i ST obserwowanych po podaniu dożylnym KCl czy też NaCl (*F. Lenzi* i *A. Caniggia* (11)). Interesujące jest również stwierdzenie *Zabelkovej-Lecianovej* (20) i *Buffa* (1), którzy stwierdzili, że toksyczne dawki naparstnicy wpływają obniżająco na stężenie potasu śródkomórkowego w mięśni sercowym. Podobny wynik daje zresztą drażnienie nerwu błędnego i to zarówno u zwierząt nieatropinizowanych, jak i atropinizowanych (*Lipow* i *Weaver* (13), *Tavares* (18)).

Cytowane wyżej badania rzucają pewne światło na mechanizm przesunięć w stosunku czasu trwania QS/ST podczas stosowania środków nasercowych bezpośrednio działających na serce poprzez krew. Trudno jednak nam wytłumaczyć te przesunięcia w naszych doświadczeniach, w których nie działaliśmy bezpośrednio na mięsień sercowy, lecz za pośrednictwem odruchu z interoceptorów naczyń kończyny izolowanej. Przedstawionych tu krzywych ekg — nie można — wydaje się nam — tłumaczyć inaczej, jak swoistym wpływem środków nasercowych na interoceptory naczyń obwodowych. Biorąc pod uwagę, że zmiany stosunku czasu trwania QS/ST zachodziły zarówno po strofantynie, digilanidzie, jak i po KCl, należałoby sądzić, że powstawanie zmian elektrokardiograficznych jest prawdopodobnie wynikiem przesunięć jonowych w sercu wywołanych przez mechanizm odruchowy z interoceptorów obwodowych. Na pytanie, jakie przesunięcia jonowe zachodzą w interoceptorach naczyń obwodowych, trudno bez specjalnych histochemicznych badań odpowiedzieć. Zachowanie się kationów w nerwach było przedmiotem badań *Cicardo* i *Torino* (2). Autorzy ci obserwowali wzrost stężenia potasu we krwi pod wpływem kardiazolu, co nasunęło im wniosek, że gwałtowna mobilizacja potasu pod wpływem brutalnego podania kardiazolu jest powodem depolaryzacji komórek nerwowych prowadzącej do napadów skurczowych. Badania *Hodgkina* i *Huxleya* (5), *Hodgkina* i *Katza* (6) wykazały, że pobudzenie nerwów wiąże się ze spadkiem stężenia potasu w komórce nerwowej i wtargnięciem na miejsce potasu jonów sodu. Takie zmiany mogłyby dotyczyć interoceptorów; byłyby one pierwszym ogniwem w łuku odruchowym, w którego efektorze, tj. w mięśni sercowym, występowałyby podobne przesunięcia jonowe.

WNIOSKI

Z naszych doświadczeń można wysnuć następujące wnioski:

1. Toksyczne dawki leków nasercowych utrudniają proces repolaryzacji niezależnie od tego, czy działają wprost na mięsień sercowy, czy też za pośrednictwem układu nerwowego.

2. Wydłużenie procesu repolaryzacji zarówno w jednym, jak i w drugim wypadku wiąże się ze zmianą czynności błony komórkowej mięśnia sercowego.

3. Digilanid i strofantyna wywierają działanie na serce nie tylko bezpośrednio, lecz również poprzez układ interoreceptorów naczyńiowych.

З. Семерау-Семьяновски, И. Рыжевски

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТОКОВ СЕРДЦА, ВОЗНИКШИЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНЫХ СРЕДСТВ НА ИНТЕРЕЦЕПТОРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Z. Semerau-Siemianowski, J. Ryżewski

THE CHANGES OF FUNCTIONAL CURRENTS OF HEART DEVELOPED UNDER THE INFLUENCE OF ACTION OF SOME CARDIAC DRUGS ON THE INTEROCEPTORS OF PERIPHERAL VESSELS

PIŚMIENNICTWO

1. Buff: South. Medic. Journ. 1949, 40, 1037. — 2. Cicardo, Torino: Science, 1942, 95, 623. — 3. Ets H., Boyd: Amer. Journ. Physiol., 1954, 107, 76. — 4. Fabre: Cardiologia, 1957, vol. 31, nr 3. — 5. Hodgkin, Huxley: Brit. Journ. Physiol., 1947, 106, 341. — 6. Hodgkin, Katz: Brit. Journ. Physiol., 1949, 108, 37. — 7. Holzmann: Cardiologia, 1957, vol. 31, nr 3. — 8. Huguenard P.: Acta de l'Institut d'Anaesthesiologie, vol. IV, 1956. — 9. Laborit H., Huguenard P.: Presse Médicale, 1956, 26. — 10. Laborit H.: Presse Médicale, 1957, 5, 81.

11. Lenzi F., Caniggia A.: Supplementa ad Cardiologia, 1953, fasc. 5. — 12. Lenzi F.: Rozdz. IV książki „Advances in Cardiology“ pod red. R. Hegglina, 1956. — 13. Lipow, Weaver: Amer. Journ. Physiol., 1930, 93, 667. — 14. Reinberg A.: Presse Médicale, 1955, 62. — 15. Ryżewski J.: Acta Physiol. Polon., 1953, 6, 1—2. — 16. Semerau-Siemianowski Z., Ryżewski J.: Acta Physiol. Polon., 1957, 4. — 17. Semerau-Siemianowski Z.: Acta Physiol. Polon., 1956, 3. — 18. Tavares: Archiv. Port. Sc. Biol., 1945—46, 8, 161, cyt. wg Lenzi i Caniggia. — 19. Weidman: Cardiologia, 1957, vol. 31, nr 3. — 20. Zabelkova-Lecianova: Lekarske Listy, 1949, 4, 65.

Otrzymano dnia 15.II.1958 r.