

615.7[:547.466.8]—092.22:616.12—073.97

VLIV CYSTAMINU NA EKG

Nadporučík MUDr. Pavel KUNA, doc. MUDr. Lubor VOKROUHLICKÝ, CSc.,
katedra radiobiologie VLVDÚ (náčelník plukovník doc. MUDr. Josef Mráz, CSc.),
katedra patologické fyziologie LF KU (přednosta prof. MUDr. Rudolf Vávra, DrSc.),
Hradec Králové

Radioprotektivní látky zmírňují stupeň a rozsah postradiačních změn. Mezi nejdůležitější z nich patří cystamin (1). Ochranná dávka cystaminu se blíží jeho dávce toxické a vyvolává řadu vedlejších účinků. Významné jsou změny kardiovaskulárního aparátu, kterým je věnována v poslední době značná pozornost (2—11). V bohaté literatuře jsme našli ojedinělou zmínku o změnách EKG po aplikaci cystaminu (12), která popisuje zvětšení frekvence a zvýšení všech vln EKG křivky.

Materiál a metoda

Pokusy jsme provedli na 78 králících, šedých činčilách a na 50 morčatech obojího pohlaví. EKG křivku jsme zapisovali přímo pišícími ELCA-GRAFEM Chirana jako končetinové svody, svody Goldbergerovy a unipolární svod z krajiny hrotu srdečního na zvířatech upevněných v poloze na hřbetě ve Faradayově kleci. Zápis nejčastěji II. svodu byl snímán v intervalech pětiminutových a kratších po dobu 60—90 minut po jednorázové aplikaci.

Použili jsme dihydrochlorid cystaminu sovětské provenience. Jednotlivé vodní roztoky byly vždy připraveny 3—5 minut před aplikací. Cystamin byl podán králíkům (2000—3000 g) v i. v. injekci ve stejných objemových množstvích 1 ml/kg váhy v odstupňovaných dávkách.

18 králíků první skupiny obdrželo 50 mg cystaminu na kg váhy v 5% roztoku. 5 králíkům z této skupiny byl aplikován cystamin opakovaně ve stejné dávce denně po dobu 10 dnů.

20 králíků druhé skupiny dostalo 100 mg cystaminu na kg v 10% roztoku o pH = 4,7;

a 20 králíků třetí skupiny dostalo 200 mg cystaminu na kg ve 20% roztoku o pH = 4,2.

Dvěma kontrolním skupinám po 10 zvířatech byl i. v. injikován citrátový ústojný roztok o pH = 4,2 a 4,7 vždy 1 ml/kg váhy.

Morčata průměrné váhy 480 g jsme rozdělili do dvou pokusných skupin a dvou kontrolních. Zvířatům první pokusné skupiny byl podán 4% roztok cystaminu v dávce 400 mg/kg, druhé 0,9% roztok cystaminu v dávce 90 mg na kg ve stejných objemových množstvích 1 ml/100 g váhy i. p. Pět morčatům z druhé skupiny byl podáván cystamin opakovaně denně v průběhu 10 dnů.

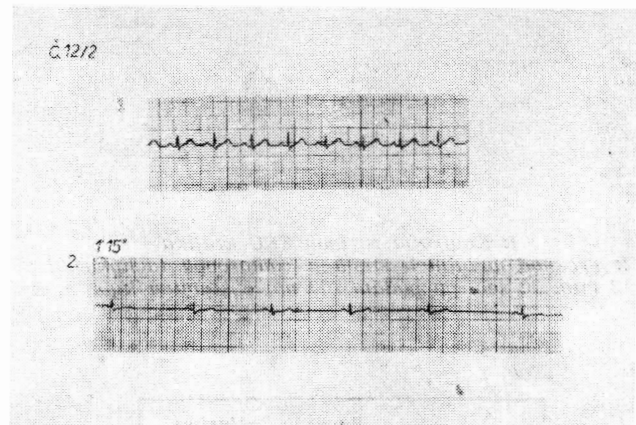
Jedné skupině kontrolních zvířat byl injikován citrátový ústojný roztok o pH = 4,5, druhé fyziologický roztok v množství 1 ml/100 g váhy i. p. Pět morčatům byl fyziologický roztok podáván opakovaně denně během 10 dnů. Počet zvířat v jednotlivých skupinách byl 10—15.

Výsledky

Pokusy na králících

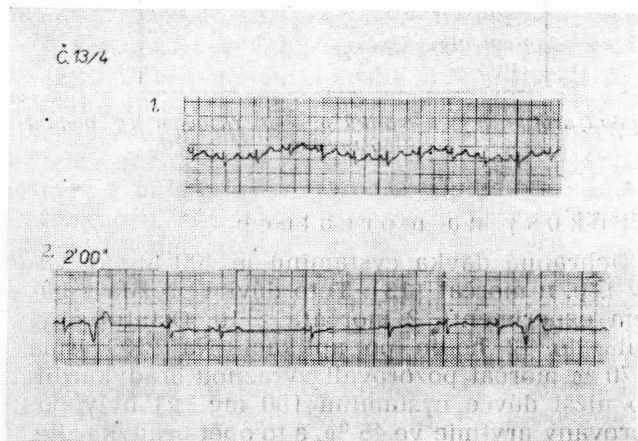
Bezprostředně po jednorázovém i. v. podání cystaminu 50 mg/kg vzniká sinusová bradykardie a četné rychle pomíjivé arytmie. Po 100 mg/kg byla sinusová bradykardie častější, častěji se vyskytovaly ektopické stahy (komorové a nodální) a v ojedinělém případě vznikla fibrilace komor. Arytmie trvaly v průměru 3 a půl minuty. Opakované podávání cystaminu neovlivnilo charakter změn popisovaných po jednorázové in-

Obr. 1



1: Kontrolní záznam EKG (II. svod) u králíka 5 minut před podáním cystaminu
2: Výrazná sinusová bradykardie 1 min. 15 sec. po i. v. podání 100 mg cystaminu na kg váhy

Obr. 2

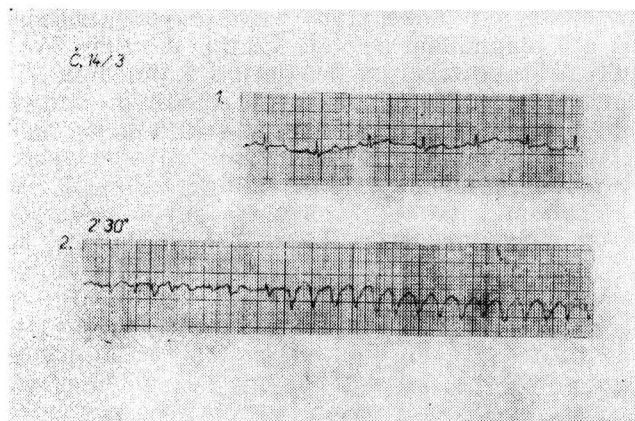


1: Kontrolní záznam EKG králíka
2: Výrazná sinusová bradykardie a komorové extrasystoly 2 minuty po podání cystaminu 100 mg/kg i. v.

jekci. Po dávce 200 mg cystaminu/kg váhy se vyskytovaly ektopické stahy zvláště často (nodální a komorové extrasystoly až komorová tachykardie). 35 % králíků uhynulo po fibrilaci komor, popřípadě po agonální bradykardii. Arytmie nastupovaly převážně v 1. minutě po aplikaci a trvaly průměrně 20 min. u těch králíků, kteří podanou dávku snesli.

V kontrolních pokusech s roztoky o stejném pH docházelo ihned po vpichu k téměř pravidelné, rychle ustupující sinusové tachykardii a pouze ojediněle ke komorovým nebo nodálním extrasystolám.

Obr. 3



1: Kontrolní záznam EKG králíka
2: Přechod nodálních stahů v komorovou tachykardii 2 min. 30 sec. po podání 200 mg cystaminu/kg i. v.

Tab. 1

| Cystamin | Počet zvířat | Výskyt arytmií |
|---------------|--------------|----------------|
| 50 mg/kg | 18 | 44 % |
| 100 mg/kg | 20 | 75 % |
| 200 mg/kg | 20 | 90 % |
| Kontroly (pH) | 20 | 15 % |

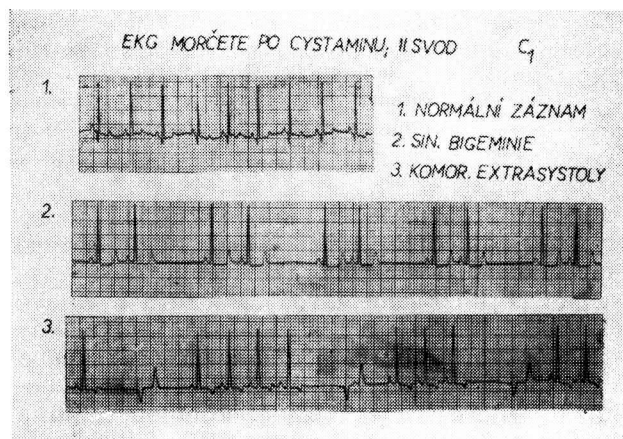
Výskyt arytmií v % u králíků po jednorázovém i. v. podání cystaminu

Pokusy na morčatech

Ochranná dávka cystaminu je 400 mg/kg váhy i. p. u morčat (13). Tuto dávku přežila v našem experimentě 2 morčata z 10. Ostatní uhynula do 12 hodin po aplikaci. Na EKG jsme u 70 % morčat pozorovali výraznou bradykardii. Po nižší dávce cystaminu (90 mg/kg) byly pozorovány arytmie ve 45 %, a to opět bradykardie, 2krát předsíňová bigeminie a 2krát komorové extrasystoly. Arytmie po obou dávkách se objevovaly v průměru 20 min. po i. p. aplikaci.

Během dalšího 10denního podávání 90 mg

Obr. 4



1: Kontrolní záznam EKG (II. svod) u morčete 5 minut před podáním cystaminu
2: Sinusová bigeminie
3: Komorové extrasystoly. Dávka cystaminu 90 mg/kg i. p.

cystaminu na kg. i. p. denně se u morčat nevykytly žádné arytmie.

Kontrolním morčatům jsme na 100 g váhy podali 1 ml citrátového ústožného roztoku o pH = 4,5. U dvou morčat jsme zaznamenali bradykardii ihned po injekci. Fyziologický roztok po jednorázovém ani opakovaném podání neovlivnil EKG křivku.

Diskuse

Podle literárních údajů cysteamin nebo cystamin v dávkách do 50 mg/kg neovlivňuje nebo zrychluje srdeční frekvenci (2, 12, 14, 15). Shodně s našimi výsledky Mundy a Heiffer (4) popisují u psů výraznou bradykardii po infúzi 100 mg cysteaminu/kg. Též podle Mozzuchina (16) i. v. injekce 50 mg cystaminu/kg u králíků výrazně zpomaluje srdeční frekvenci.

Tlumivý vliv cystaminu nebo cysteaminu na vzruchotvornou srdeční činnost můžeme vysvětlit přímým vlivem těchto látek na metabolismus myokardu nebo vodivého systému. Význam stimulační parasympatického vegetativního systému podrážděním sinus caroticus je nejasný. Oboustranná krční vagotomie ani denervace karotického sinu neovlivnily hypotenzi po cysteaminu nebo cystaminu (5, 17, 18). Pouze Smordinceva (19) pozorovala zmírnění hypotenze. Atropinizace neovlivnila hypotenzi po cysteaminu nebo cystaminu (4, 17, 19). Arbusov a spol. (18) popisují zmírnění této reakce. Podání atropin zmenšil hypotenzi po malých dávkách cysteaminu, ale nepůsobil po vyšších dávkách cysteaminu (20).

Závěr a souhrn

Jednorázová i. p. injekce cystaminu (90 a 400 mg/kg) u morčat a jednorázová i. v. injekce (50, 100, 200 mg/kg) těže látky u králíků výrazně mění srdeční excitabilitu. Tlumí zvláště si-

nusový uzel a vede ke vzniku ektopických stahů většinou přechodných. Vyšší dávky cystaminu mohou způsobit fibrilaci komor nebo zástavu srdce agonální bradykardií. Opakované 10denní i. v. podávání cystaminu u králíků nezměnilo charakter změn EKG křivky pozorovaných po jednorázové injekci; u morčat se při opakovaném podávání cystaminu změny EKG nevykytly.

Literatura

1. Bacq, Z. M., Herve, A., Lecomte, J., Fischer, P., Blavier, J., Dechamps, G., Le Bihan, H., Rayet, P.: Protection contre le rayonnement X par la beta-mercaptoéthylamine. Arch. internat. Physiol., 59, 1951, 4: 442—447.
2. Charlier, R.: Effects of cystamine and cysteine on cardiac output and oxygen content of venous blood. Proc. Soc. exptl. Biol. Med., 86, 1954: 290—293.
3. Di Stefano, V., Klahn, J. J., Leary, D. E.: The pharmacological effects of some radioprotective agents in mice. Radiat. Res., 17, 1962: 792—800.
4. Mundy, R. L., Heiffer, M. H.: The pharmacology of radioprotectant chemicals. General pharmacology of beta-mercaptoethylamine. Radiat. Res., 13, 1960: 381—394.
5. Heiffer, M. H., Mundy, R. L., Mehlman, B.: The pharmacology of radioprotectant chemicals. On some of the effects of MEA and cystamine in the rat. Radiat. Res., 16, 1962: 165—172.
6. Mundy, R. L., Heiffer, M. H., Mehlman, B.: Mechanism of beta mercaptoethylamine — induced hypotension in the dog. Amer. J. Physiol., 204, 1963: 997—1000.
7. Tank, L. I., Kuzněcov, V. I.: Izmenenije serdčno-sosudistoj sistemy pod vlijaniem aminotiolov. Med. Radiol. (Moskva), 9, 1964, 7: 56—66.
8. Mozzuchin, A. S., Račinskij, F. Ju.: Chimičeskaja profilaktika radiacionnyh poraženij. Moskva, Atomizdat 1964, 244 s.
9. Bacq, Z. M.: Chemical protection against ionizing radiation. Springfield, Charles C. Thomas Publisher 1965, 344 s.
10. Dostál, M.: Srovnění toxicity, farmakologických, radioprotektivních efektů cystaminu i tetrinu. Sborn. věd. prací VLVDÚ, 11, 1965: 142—156.
11. Beaumariage, M. L., Van Caneghem, P., Bacq, Z. M.: Etude de certains propriétés pharmacodynamiques de la cystamine et de la cystéamine chez diverses espèces animales. Strahlentherapie, 131, 1966, 3: 342—351.
12. Staškov, A. M.: Funkcionalnyje izmenenija v nervnoj sisteme pod vlijaniem sredstv farmakologičeskoj zaščity pri radiacionnyh poraženijach. Farmakol. i toksikol., 5, 1961: 568—572.
13. Baldini, G., Ferri, L.: Experimental and clinical research on the radioprotective action of cysteamine and cystamine. II. Experimental research upon mammals. Brit. J. Radiol., 30, 1957: 95—98.
14. Butumo, N. V., Kuzněcov, V. I.: Vlijanie vnutrivennogo vvedenija cystamina i posledjuščego oblučenija na nekotoryje gemodinamičeskije pokazateli. Trudy VMOLA im. S. M. Kirova, 130, 1961: 233—239.
15. Kuzněcov, V. I.: Vlijanie radiozaščitnyh sredstv na pokazateli krovoobraščenija i dychanija u sobak. Trudy VMOLA im. S. M. Kirova, 141, 1962: 201—208.
16. Mozzuchin, A. S.: Nervorefleksnaja komponent mehanizma gipotenzii, vyzyvajemoj cystaminom i ego proizvodnymi. Trudy VMOLA im. S. M. Kirova, 141, 1962: 220—230.
17. Lecomte, J.: Propriétés pharmacodynamiques de la cystamine. Arch. internat. Physiol., 60, 1952, 2: 179—180.
18. Arbuzov, S. Ja., Baryšnikov, I. I., Geněralov, V. I., Muchin, E. A.: K farmakologičeskoj charakteristike bekaptana (beta-merkaptotetilamina) i ego vlijanije na tečenije i ischod lučevykh poraženij. V kn. Trudy vsesoj. konf. med. radiol., Moskva, Medgiz 1957: 71—77.
19. Smordinceva, G. I.: Vlijanije cisteinamina na dychanije i krovjanoje davlenije. Med. Radiol. (Moskva), 4, 1959, 7: 40—46.
20. Belaj, V. E., Vasilev, P. V., Saksonov, P. P.: Materialy k sravnitelnoj farmakologičeskoj charakteristike različnyh solej merkapmina. Farmakol. i toksikol., 23, 1960, 5: 450—455.