

KÖZLÉS A KOLOZSVÁRI M. KIR. FERENCZ JÓZSEF TUDOMÁNY-
EGYETEM GYÓGYSZERTANI INTÉZETÉBŐL.

Igazgató: LÖTE JÓZSEF dr. ny. r. tanár.

A digitalin csoportba tartozó mérgek együttes hatásáról.*

Írta: ISSÉKUTZ BÉLA dr. intézeti tanársegéd.

A digitalis levél azon drógok közé tartozik, a melyeket az orvoslásban a tiszta hatóanyagokkal nem tudunk helyettesíteni. A digitoxint alig használják, s a digalen sem tudta a digitalis levelet kiszorítani, mert sokan az utóbbit jobbnak tartják. Sőt úgy látszik, hogy a digalent az utóbbi években forgalomba került digipuratum s más ehhez hasonló készítmények, a melyek a digitalis levél összes hatóanyagát többé-kevésbé tiszta állapotban tartalmazzák — kezdik visszaszorítani.

Ez a körülmény késztetett annak a megvizsgálására, hogy valjon a digitalis levél glycosidái között is olyan fokozódó synergismus van-e, mint a minőt az opium alkaloidák között találtam.

Kísérleteimet a MERCK-féle digitoxin és digitaleinen kívül még a g-strophanthinra (THOMS) és convallamarinra (MERCK) is kiterjesztettem, mert több olyan gyógyszer van forgalomban, mely digitalislevél és strophanthus (digistrophan) mag, illetőleg az utóbbi és convallaria herba kivonatának keveréke.

Augusztus és szeptember hónapban, frissen fogott kecske békák (r. esculenta) kimetszett szivein végeztem a kísérleteket.

* Előadatott az E. M. E. orvostudományi szakosztályának 1912. nov. 16.-án tartott szakülésén.

Az eddig szokásos WILLIAMS-féle készülék helyett, a sokkal egyszerűbb STRAUB-félét használtam. Ez áll egy 5—6 cm. átmérőjű üvegpohárból, melynek fenekén 1 cm. átmérőjű nyílás van. Ezt a nyílást egy kis perem veszi körül, mely a pohár fenekére öntött pár milliméter magas vízréteg lecsurgását megátolja. A nedves kamarául szolgáló pohár tetejét parafa dugóval zárjuk el; ennek közepén megfelelő nyílás van a szívcanule rögzítésére. Ez utóbbi egy 4—5 cm. hosszú, 1 cm. átmérőjű üvegeső, melynek alsó vége előbb oldalt, majd lefelé hajlik és annyira elkeskenyedik, hogy a béka aortán keresztül, a szívbe vezethető. Ezt a WILLIAMS-féle canule bevezetéséhez hasonlóan végezzük. Ezután a szívet kimetszük és a canulben levő vért isotoniás RINGER oldattal (6 grm. NaCl + 0.10 grm. NaHCO₃ + 0.10 grm. CaCl₂ + 0.075 grm. KCl 1000 cm.³ vízben) mossuk, a míg a benne levő 2 cm.³ RINGER oldat teljesen tiszta lesz. A canulet úgy erősítjük a nedves kamra dugójára, hogy a szív a kamara közepére az alsó nyílás fölé kerüljön.

A szív csúcsára egy kis ENGELMANN-féle szív kapcsolót teszünk, melyről selyemczeránán a kamra alsó nyílásán keresztül egy horog lóg le; ezt egy teljesen kiegyensúlyozott aluminium irónra akasztjuk. Így a szív összehúzódását az irón a kymographion kormozott papirosára felrajzolja. Többnyire negyvenszeres áttételt használtam és a kymographiont olyan lassú mozgásra állítottam be, hogy percenként csak 1 cm.-t fordult. Ilyen lassú forgásnál természetesen a szívgörbék összefolynak, az összehúzódás számát nem lehet leolvasni, (ezt kísérlet alatt kell megolvasni és följegyezni), de az így keletkező ún. n. silhouett görbéken nagyon jól lehet a systole és diastole nagyságának változását megfigyelni, és a szív megállásának pontos idejét kiszámítani. Ha a szív canuleben levő RINGER oldatba egy kis üvegesőn keresztül Oxygent vezetünk úgy, hogy percenként 40—60 kis buborék támadjon és ha a RINGER oldatot időnként frissel cseréljük ki, akkor a szív 12—24 órán keresztül is változatlan erővel dolgozik.

Ennek a készüléknek a WILLIAMS-féle felett a következő előnyei vannak:

Egyszerű, nagyon könnyen kezelhető; bár 100-nál több

kísérletet végeztem, még eddig minden béka szív nagyon jól működött, holott a WILLIAMS-féle készülék hatásával gyakran megtörténik, hogy egy-egy kísérlet nem sikerül; a szív sokkal jobban van oxigénnel ellátva, azért jobban és hosszasabban működik; a szívre nem 10–20 cm., hanem csak 1–2 cm. magas vízoszlop nehezedik; az alumínium irón megbízhatóbb és nagyobb görbét ír, mint a plethysmograph vagy a manometer. A mérgezett és tiszta RINGER oldat gyorsan és pontosan cserélhető ki.

Ezzel a kísérleti berendezéssel dolgozva, a digitalin csoportba tartozó glycosidák hatásának négyféle fokát lehet megkülönböztetni:

Első fokú hatásnál a diastolék mind kisebbek lesznek, a szív 9–15' alatt systolében megáll, a pitvar még sokáig ver.

Másodfokú hatásnál a szívgyomrocs kb. 10' alatt systolés göresbe jut, diastolékor alig tágul, de még így egy darabig ver, s véglegesen csak 20–30' múlva áll meg.

Harmadfokú hatásnál a gyomrocs 8–10' alatt systolés göresbe jut, de ez egy pár percz múlva oldódik, újból el kezd verni s a diastolék fokozatosan nagyobbak lesznek, de többnyire csak két pitvar összehuzódásra következik egy gyomrocs összehuzódás, sőt közbe a gyomrocs több perczig is állhat; véglegesen azonban csak 50'–80' múlva áll meg a pitvarral egyidejűleg.

Negyedfokú hatásnál 15–20' alatt a gyomrocs systolés göresbe esik, de ez csakhamar oldódik, vagy csak órák múltával áll meg véglegesen, vagy pedig lassanként helyre jön a működése.

HARTUNG, ki a strophanthint vizsgálta, azt állítja, hogy az adagok, melyek a különböző fokú hatást idéznek elő úgy arányolnak egymáshoz, mint $1 : \frac{1}{2} : \frac{1}{4} : \frac{1}{8}$. Vagyis az I. fokú hatásnak megfelelő higitás kétszerese II. fokút, ennek kétszerese III. fokút s ennek a kétszerese pedig IV. fokú hatást okoz.

Ezt én nem tapasztaltam (lásd I. táblázat), mert pl. a digitoxinból 1 : 40.000 higitás mindig elsőfokú hatású volt, tehát HARTUNG szerint még 1 : 80.000 higitásnak is másodfokú hatást kellene kifejtenie, pedig ez már csak harmadfokú hatást ért el, sőt még 1 : 50.000 higitás is sokszor csak harmadfokú hatást fejtett ki.

I. tábla.

Kísérlet száma	Béka súlya és neme	A mérég		A szívgyomros ? percz mulva megállása		A szív-pitvar megállása	Megjegyzés
		n e v e	higitása	első systolés	végleges		
XXXIII	40 n	digitoxin	1 : 40000	15'	15'	55'	Elsőfokú hatás
XXXIV	35 h	"	"	14'	14'	60'	" "
LVIII	60 h	"	"	11'	11'	46'	" "
LIX	60 n	"	"	8'	8'	38'	" "
XXXIX	45 h	"	1 : 50000	15'	60'	80'	Harmadfokú hatás
XL	40 n	"	"	12'	12'	70'	Elsőfokú hatás
LX	110 h	"	"	22'	22'	65'	Másodfokú hatás
XLI	45 n	"	"	10'	70'	70'	Harmadfokú hatás
XXXV	57 n	"	1 : 80000	11	85'	90'	" "
XLIV	60 n	digitalein	1 : 10000	7'	9'	35'	Elsőfokú hatás
XLV	55 n	"	1 : 16500	11'	45'	50'	Másod-harmadf. hatás
XLVI	38 h	"	"	16'	16'	33'	Másodfokú hatás
XIV	50 h	"	1 : 12500	6'	6'		Elsőfokú hatás
XVI	45 h	"	"	7'	7'	20' <	" "
XV	50 h	"	1 : 25000	5'	39'	39'	Másodfokú hatás
XLVII	35 h	"	"	24'	24'	50'	" "
XLVIII	80 n	"	"	16'	60'	70'	Harmadfokú hatás
LVI	100 h	"	"	13'	50'	75'	" "

LVII	70 n	digitalein	1 : 25000	22'	22'	60	Másodfokú hatás
XLIX	75 h	"	1 : 50000	16'	120' <	120' <	Negyedfokú hatás
LXI	80 n	"	"	70'	70'	70'	Harmadfokú hatás
XXVIII	52 n	strophanthin	1 : 20000	4'	4'	20'	Elsőfokú hatás
XXIX	58 n	"	"	9'	9'	38'	" "
XI	45 h	"	1 : 25000	7'	7'	"	" "
VII	50 h	"	1 : 33000	30'	30'	"	Másodfokú hatás
XXV	40 h	"	"	7'	22'	36'	" "
XXVII	80 h	"	"	51'	51'	60'	Harmadfokú hatás
XXX	72 n	"	1 : 40000	28	28'	30'	Másodfokú hatás
XXXI	42 n	"	"	10'	45	45'	Harmadfokú hatás
III	50 h	"	1 : 50000	50' >>	50' >>	50' >>	" "
IV	45 h	"	"	32' >>	32' >>	32' >>	" "
X	50 h	"	"	50'	50'	50' >>	" "
XXXII	45 h	"	1 : 80000	15'	80' >>	80' >>	Negyedfokú hatás
VI	50 h	"	1 : 100000	70' <	70' >>	70' >>	" "
XII	70 h	"	"	∞	∞	∞	" "
XXII	55 h	convallamarin	1 : 5000	20'	26'	26'	Másodfokú hatás
XXI	35 n	"	1 : 6250	10'	58'	60'	Harmadfokú hatás
XXVI	60 n	"	"	21'	46'	51'	" "
XX	70 h	"	1 : 25000	∞	∞	∞	Negyedfokú hatás

A strophanthinnál még fel lehet valamennyire a HARTUNG-féle törvényszerűséget ismerni, bár itt is attól függ ez, hogy milyen hígításból indul ki az ember pl. ha 1:20.000 veszem I. fokú hatásának, akkor ennek kétszerese 1:(40.000) tényleg II. fokú hatást fejt ki, de ha 1:25.000 veszem I. fokúnak, akkor már ennek kétszerese (1:50.000) mindig harmadfokú hatású.

Miután számos kísérlettel megállapítottam, hogy a digitoxin, digitalein, strophanthin, convallamarin különböző hígításokkal milyen fokú hatást fejt ki, — két-két mérget együtt adtam. A legtöbb kísérletben úgy jártam el, hogy mindkét méregből külön-külön elkészítettem azt a hígítást, a melyben körülbelül egyformán hatnak s a hatásuk közepes erős pl. a digitoxint 1:50.000-en hígítottam, a digitaleint pedig 1:25.000, ebben a hígításban ezek gyenge másodfokú, némelykor pedig erős harmadfokú hatást fejtenek ki — már most a két oldatot egyenlő mennyiségben összeöntöttem, akkor ebben az oldatban a digitoxin 1:100.000, a digitalein pedig 1:50.000 hígításban volt, vagyis ez az oldat a térfogat egységben a mérgek eredeti mennyiségéből 50–50%-ot, összesen 100%-ot tartalmazott. Ha tehát a két mérgek hatása pontosan összegeződött, akkor ennek az oldatnak ép olyan erős hatást kell kifejtenie, mind külön-külön az eredeti oldatoknak, ha azonban a két mérgek között fokozódó synergismus van, akkor az oldat ennél erősebb hatású lesz.

A mint a II. táblázatban látható, a digitoxin 1:100.000 + digitalein 1:50.000 hígítású keverék, háromszor harmadfokú egyszer negyedfokú hatású volt, az első táblázat szerint a digitoxin 1:50.000 hígításban, másod és harmadfokú hatású éppen így a digitalein 1:25.000 hígításban. Tehát a digitoxin hatását a digitalein nem fokozta. A két mérgek hatása körülbelül összegeződött, vagy valamivel még ez alatt maradt.

A strophanthin 1:40.000 hígításban olyan erős hatású mint a digitoxin 1:50.000, illetőleg a digitalein 1:25.000 hígításban. Ezeknek az oldatoknak összeöntéséből támadó keverékek (III. és IV. táblázat) sem fejtettek ki ennél erősebb hatást, sőt inkább gyengébbnek bizonyultak. Vagyis sem a strophanthin-digitoxin, sem a strophanthin-digitalein nem fokozzák egymás

II. tábla.
Digitoxin + Digitalein.

Kísérlet száma	Béka súlya és neme	Digitoxin hígítása	Digitalein hígítása	A szívgyomros ? percz mulva megállása		A szív-pitvar megállása ? percz mulva	Megjegyzés
				első systolés	végleges		
LII	60 n	1 : 100000	1 : 30000	11'	43'	65'	Másod-harmadf. hatás
LIII	70 h	"	"	18'	18'		Másodfokú hatás
L	70 n	"	1 : 50000	19'	85'	85'	Harmadfokú hatás
LI	80 n	"	"	90' <	90' <	90' <	Negyedfokú hatás
LIV	70 n	"	"	22'	55'	70' <	Harmadfokú hatás
LV	40 h	"	"	8'	35'	50'	"
LXIII	80 n	"	1 : 60000	35'	190'	190'	Negyedfokú hatás

III. tábla.
Digitoxin + Strophanthin.

		Digitoxin	Strophanthin				
XLII	38 n	1 : 80000	1 : 80000	8'	15'	80'	Első-másodfokú hatás
XXXVIII	50 h	1 : 100000	1 : 70000	9'	35'	50'	Harmadfokú hatás
XXXVI	75 h	"	1 : 80000	13'	40'	60' <	" "
XXXVII	45 h	"	"	12'	45'	55'	" "
XXXIX	85 h	"	"	18'	66'	72'	" "

IV. tábla.

Strophanthin + Digitalein.

Kísérlet száma	Béka súlya és neme	Digitoxin hígítása	Digitalein hígítása	A szívgyomroc ? percz mulva megállása		A szív- pitvar megállása ? percz mulva	Megjegyzés
				első systoles	végleges		
XVIII	45 h	Strophanthin 1 : 50000	Digitalein 1 : 25000	10 $\frac{1}{2}$ '	?	?	Első-másodfokú hatás
XIX	60 h	1 : 70000	1 : 35000	16 $\frac{1}{2}$ '	53'	53' <	Harmadfokú hatás
XVII	50 n	1 : 100000	1 : 50000	54' <	54' <	54' <	Negyedfokú hatás

V. tábla.

Strophanthin + Convallamarin.

XXIII	52 h	Strophanthin 1 : 66000	Convalla. 1 : 12500	8'	58' <	58' <	Harmadfokú hatás
XXIV	50 n	"	"	61'	61' <	61' <	Negyedfokú hatás
XXV	40 h	"	"	20'	30' <	?	Harmadfokú hatás

hatását. Éppen így nincs synergismus a strophanthin convallamarin között sem.

A digitalin csoportba tartozó mérgek, (digitoxin, digitalein, strophanthin, convallamarin) között nincsen fokozódó synergismus, hanem a hatásuk csak többé-kevésbé pontosan összegeződik.¹

¹ KRAWKOW tanítványától, RUDNEW-től, orosz nyelven jelent meg egy dolgozat, mely ugyanezzel a témával foglalkozik. Ő, (a Zentbl. f. Biochemie u. Biophysik. 1912. XII. 622. 1. referatuma szerint) több digitalis hatású glycosida (Strophanthin-digitalin, Convallamarin-digitalin stb.) között fokozódást talált. Fájdalom, a referátum nem említi, hogy milyen állaton, milyen kísérleti berendezéssel dolgozott.