

KİNİDİN VE BETA BLOKE EDİCİLERİN MİYOKARDA DEPRESSİF ETKİSİNİN KALSİYUM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Burhan K. Kıran^(x)

ÖZET

Miyokardın kontraksiyonu esnasında hücre membranından içeri kalsiyum girdiği bilinmektedir. Hücre içi kalsiyum ise kontraksiyon şiddetini tayin eden önemli faktörlerden biridir. Kinidin ve beta adrenerjik reseptör bloke ediciler miyokard üzerine depressif etkiye sahiptirler. Bu çalışmada depressif etki gösteren dozlarda kinidin, propranolol, praktolol, alprenolol ve LB-46'nın izole kobay papiller adalesinde dışardan verilen kalsiyumun meydana getirdiği (+) - inotropik etkiye karşı çizilen doz- cevap eğrilerini değiştirmedikleri gösterildi. Böylece kinidin ve beta adrenerjik reseptör bloke edicilerin depressif etkilerinin, miyokard hücre membranından kalsiyum girişini önlemek veya kontraktil proteinleri etkilemek suretiyle meydana gelmediği sonucuna varıldı.

SUMMARY

THE RELATION BETWEEN THE CALCIUM AND DEPRESSIVE EFFECTS OF QUINIDINE AND BETA BLOCKERS ON MYOCARDIUM.

As it was shown before, during the contraction of myocardium, calcium enters to the cell. Also it is known that the intracellular calcium content is related with contraction and contractile force. Quinidine and beta adrenergic receptor blocking drugs has a depressive effect on myocardium. In this study, we have shown that depressive doses of quinidine, propranolol, practolol LB-46 and

(x) Bursa Üniv. Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Doçenti ve Kürsü Başkanı

alprenolol when applied to guinea-pig isolated papillary muscle, the dose-response curves of calcium has not been changed.

We have concluded that the depressive effect of quinidine and beta-receptor blockers is not mediated by a blocking action on the influx of calcium or by an effect on contractile proteins.

GİRİŞ

Adrenerjik beta-reseptör bloke edici maddeler klinikte antiaritmik ve anti-anjinal olarak geniş şekilde kullanılmaktadır. Bununla beraber, anti-aritmik ve anti-anjinal etkinin temel mekanizması henüz yeterince aydınlanmış değildir. Bu maddeler her şeyden önce katekolaminlerin kalpteki etkilerini reseptör blokajı yoluyla komptetatif olarak önlerler. Nispeten daha yüksek dozlarda kendileri de negatif inotropik ve negatif kronotropik etki gösterirler^(1,2,3) Ayrıca, büyük bir kısmının kuvvetli lokal anestezik etkisi vardır^(1,4). Klasik bir anti-aritmik madde olan Kinidin de myokarda depressiv etkiye sahiptir ve yeterli dozda kullanıldığı zaman negatif kronotropik ve negatif inotropik etki gösterir⁽²⁾.

Öte yandan, eksitasyonda, eksitasyon-kontraksiyon kenetinde ve kontraksiyonda, Ca^{++} 'un çok önemli rolleri olduğu bilinmektedir⁽⁵⁾. Beta-reseptör bloke edicilerin ve kinidin'in depressiv etkilerinin Ca^{++} 'la etkileşmek suretiyle, ya ekstrasellüler ortamdan hücre içine Ca^{++} geçişini membranda engellemek^(6,7,8) ya da hücre içi depo yerlerine Ca^{++} 'un bağlanmasını önlemek şeklinde^(7,9,10,11,12,13), olduğu ileri sürülmüştür.

Ekstrasellüler ortamda Ca^{++} konsantrasyonunun arttırılması hücre içine giren Ca^{++} miktarını arttırır ve kasılma gücü artar. Hücre membranından Ca^{++} geçişini etkileyen maddelerin, buna bağlı olarak meydana gelen cevabı da etkilemeleri beklenir. Biz bu çalışmada bu öngörüyle, beta-reseptör bloke edici kuvvetleri, lokal anestezi aktivite ve depressiv etki güçleri farklı dört beta-reseptör bloke edicinin ve kinidin'in miyokard hücre membranında Ca^{++} geçişine etkilerini, elektrikle stimüle edilen izole kobay papiller adalesinde dışardan verilen Ca^{++} un meydana getirdiği pozitif inotropik etki üzerinden denedik.

MATERYAL VE METOD

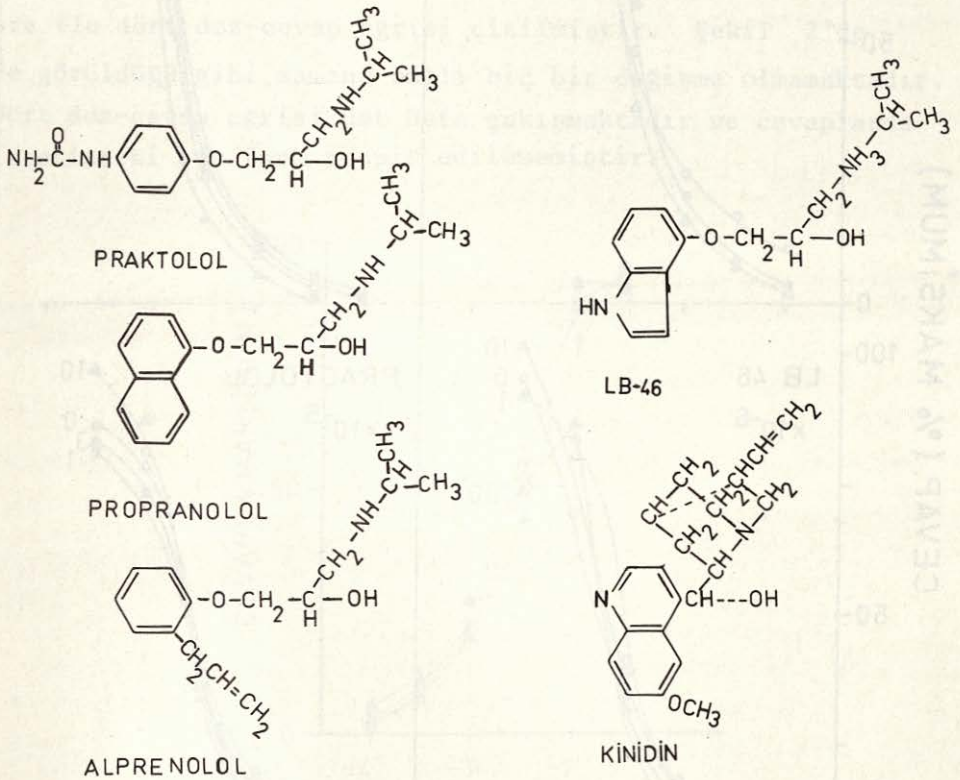
400-600 gram ağırlığındaki erkek ve dişi kobaylar başlarına vurularak ve boğazları kesilerek öldürüldü. Göğüs süratle açılarak kalpler çıkarıldı ve besleyici solüsyon (litresinde : 6.270 g NaCl, 0.430 KCl, 0.280 $CaCl_2$, 0.250 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 0.160 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 2.100 $NaHCO_3$ ve 1.000 gram glükoz ihtiva eder) içinde sağ ventriküller açılarak ince-uzun papiller adaleler dikkatli bir şekilde çıkarıldılar. Bu adaleler 25 mililitrelik organ banyosuna alındılar ve bir uçlarından tutucuya diğer taraftan da transdüsör'a (Grass FT. 03 force displacement transducer) bağlandılar. Organ banyosundaki besleyici solüsyon devamlı olarak oksijene edildi (% 95 O_2 ve % 5 CO_2 karışımı ile) ve $32.5^{\circ}C$ kadar termostatla ısıtıldı (B.Braun Melsungen immersiyon termostadı, hata $\pm 0.1^{\circ}C$). Bir banyoya iki adale beraber takılmıştır. Bu adaleler platin elektrotlar kullanılarak Grass S 8 stimülatörü ile stimüle edildiler (Volt = kasılma meydana getiren eşik voltun % 30 fazlası, genellikle 6-9 volt, Frekans = 4 , Süre = 5 milisaniye).

Stimülusa bağlı kasılmalar transdusır aracılığı ile Beckman poligrafına izometrik olarak kaydettirildi. Papiller adalelere en iyi kasılma gücü gösterdikleri pasif tansiyon tatbik edilmiştir (bu her adale için değişiktir ve her adale için başlangıçta bir iki deneme ile tespit edilmiştir. Genel olarak 1-1.5 gramlık bir tansiyon tatbik edilmiştir). Organ banyosunun solüsyonu 15'er dakikalık aralarla değiştirilmiştir. Denemeler papiller adalelerin sabit bir kasılma gösterdikleri süre sonunda yapılmıştır.

Doz-cevap eğrilerinde daha önce bildirdiğimiz kümülatif doz cevap eğrisi tekniği kullanılmıştır⁽¹⁴⁾. Her papiller adalede dört doz-cevap eğrisi çizilmiştir (bir kontrol Ca^{++} doz-cevap eğrisi, üç tane de ortamda çeşitli konsantrasyonda beta-reseptör bloke edici veya kinidin bulunurken çizilen Ca^{++} doz-cevap eğrileri). Doz-cevap eğrileri birer saat ara ile ve beta-reseptör bloke ediciler banyoya ilave edildikten 15 dakika sonra çizilmiştir.

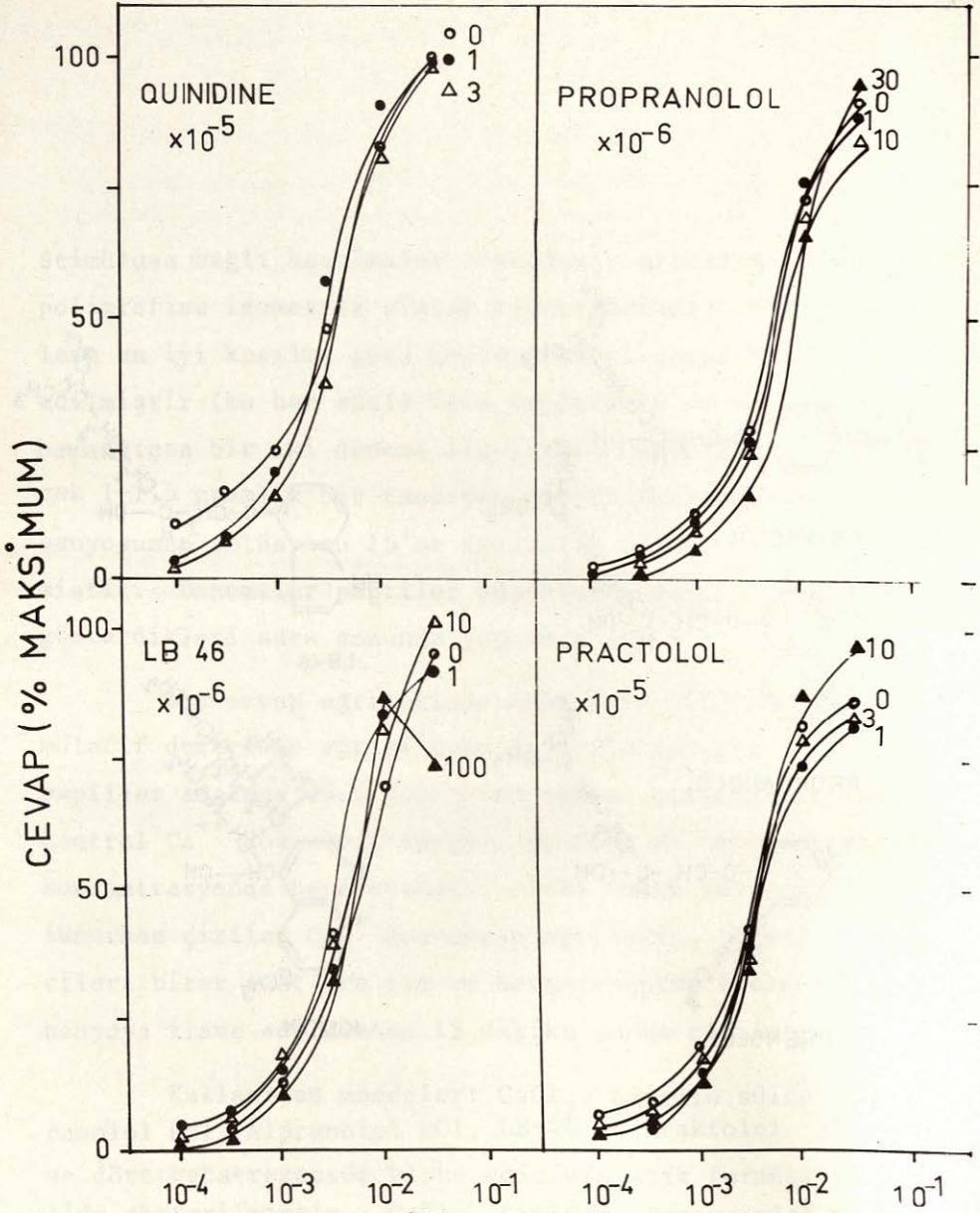
Kullanılan maddeler: $CaCl_2$, Kinidin sülfat, Propranolol HCl, Alprenolol HCl, LB-46 ve Praktolol. Kinidin ve dört beta-reseptör bloke edicinin açık formülleri Şekil 1'de gösterilmiştir. $CaCl_2$, Kinidin, Propranolol ve Alprenolol distile suda, LB- 46 ve proktolol ise 1/10 N HCl içinde eritilmiştir.

İstatistiki değerlendirmeler Student'in "t" testine göre yapılmıştır⁽¹⁵⁾



Şekil: 1 - Kinidin ve Dört Beta-Reseptör Bloke Edicinin Açık Kimyasal Förmülleri

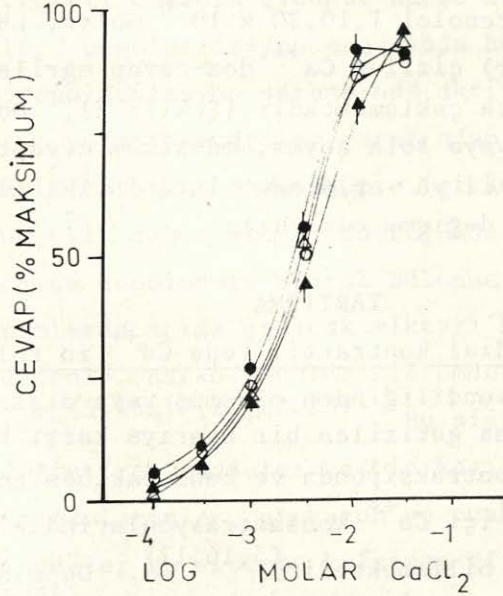
CaCl₂ (MOLAR)



Şekil: 3 - İzole Kobay Papiller Adalesinde Kalsiyum Klorür Doz-cevap Eğrisine Kinidin ve Dört Beta-Reseptör Bloke Edicinin Etkisi. Kullanılan Dozlar Eğrilerin Sağ Yanına Yazılmıştır. Kullanılan Dozlar Kalsiyum Doz-Cevap Eğrisini Etkilememektedir. Eğriler 9-12 Deneyin Ortalaması Alınarak Çizilmiştir. Şekilde Karışıklığa Yol Açmamak İçin Standart Hatalar Gösterilmemiştir.

SONUÇLAR

1. - Ca^{++} kontrol doz-cevap eğrileri: Papiller adalede zamana bağlı olarak $CaCl_2$ 'e karşı cevap değişikliği olup olmadığı, varsa derecesini tespit için birer saat ara ile dört doz-cevap eğrisi çizilmiştir. Şekil 2'de de görüldüğü gibi zamana bağlı hiç bir değişme olmamaktadır. Dört doz-cevap eğrisi üst üste çakışmaktadır ve cevaplarda istatistiksel bir fark tespit edilememiştir.



Şekil: 2- İzole kobay papiller adalesinde kalsiyum klorür'ün kontrol doz-cevap eğrileri. (o) 1. doz-cevap eğrisi, (●) 2. doz-cevap eğrisi, (▲) 3. doz cevap eğrisi, (▲) 4. doz -cevap eğrisi. Birer saat ara ile çizilmiş doz-cevap eğrilerinde zamana bağlı her hangi bir değişme olmamıştır. Değerler 10 deney sonucu ortalamaları ve standart hataları göstermektedir. Standart hataların hepsi şekil karışmaması için konmamıştır.

2.- Ca^{++} doz-cevap eğrisine kinidin'in etkisi: Ortamda 1×10^{-5} molar ve 3×10^{-5} molar kinidin varken çizilen Ca^{++} doz-cevap eğrileri kontrol eğrilerle çakışmaktadır. Doz-cevap eğrisinin şeklinde, maksimum cevapta veya papiller adalenin duyarlılığında istatistiki olarak anlamlı hiç bir değişme olmamıştır (Şekil: 3).

3.- Ca^{++} doz-cevap eğrisine beta-reseptör bloke edicilerin etkisi: Organ banyosunda çeşitli konsantrasyonda beta-adrenerjik reseptör bloke edici madde varken (Propranolol $1, 10, 30 \times 10^{-6}$ molar, praktolol $1, 10, 30 \times 10^{-5}$ molar, Alprenolol $1, 10, 30 \times 10^{-6}$ molar, LB-46 $1, 10, 100 \times 10^{-6}$ molar) çizilen Ca^{++} doz-cevap eğrileri kontrollerle üst üste çakışmaktadır (Şekil: 3). Doz-cevap eğrilerinde sağa veya sola kayma, maksimum cevapta azalma veya eğrinin şekil ve eğiminde istatistiki olarak anlamlı hiç bir değişme olmamıştır.

TARTIŞMA

Miyokardial kontraktilitede Ca^{++} ın rolü:

Kalp te kendiliğinden oluşmuş veya dışardan elektrik olarak meydana getirilen bir uyarıya karşı kalp kasında meydana gelen kontraksiyonda ve bunu takiben görülen gevşemede hücre içi Ca^{++} konsantrasyonlarındaki değişimlerin esas olduğu bilinmektedir^(5,16,17). Depolarizasyon durumunda membranın sodyuma karşı geçirgenliği artar ve dış ortamdaki hücre içine sodyum akışı olur. Bu esnada sınırlı miktarda kalsiyum da hücre içine girer. Bunun dışındaki ve çok daha önemli miktarda hücre içi depo yerlerinden (başlıca sarkoplazmik retikulum, mitokondriler ve membranın iç yüzü) kalsiyum salgılanır. Bunlar sonucu hücre içi Ca^{++} seviyesi yükselir ve belli bir seviyeye (yaklaşık 10^{-5}

molar) ulaştığında aktin-miyozin (kontraktıl proteinler) etkileşerek mekanik cevap, kasılma, meydana gelir. Kontraksiyonda aktin ve miyozin dışında iki proteinin daha, troponin ve tropomiyozin, rol oynadığı bilinmektedir^(18,19,20). Troponin ve tropomiyozin aktin lifleri üzerinde yerleşmişlerdir. Normal durumda tropomiyozin aktin-miyozin etkileşmesini önler. Troponin ise Ca^{++} 'u aktif olarak bağlayabilen bir proteindir. Hücre içinde Ca^{++} konsantrasyonu arttığı zaman, troponin kalsiyum bağlar ve bu durumdaki troponin, tropomiyozinde bazı değişikliklere yol açarak onun aktin-miyozin etkileşmesi üstündeki baskısını kaldırır ve sonuçta kontraksiyon oluşur. Kontraktıl cevabın şiddeti hücre iç Ca^{++} seviyesi ile ilgilidir. Depolarizasyon esnasında hücre içinde artmış kalsiyum, repolarizasyon safhasında aktif olarak sarkoplazmik retikulum ve mitokondriler tarafından depolanır^(5,16,17,21). Aktif tutulma sonucu hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonu eşik değer altına düştüğünde adale gevşer. Sarkotübüler sistemde depolanmış olarak bulunan kalsiyum miktarı sonraki uyarımlarda açığa çıkacak miktarı belirler. Kasılma gücü bu nedenle, sarko-tübüler sistemdeki kalsiyum ile direkt ilgilidir^(5,16,17,21,22,23). Bu sistemdeki kalsiyum miktarını değiştiren maddeler kalbin kasılma gücünü değiştirirler. Katekolaminler, glukagon ve ouabain gibi kuvvetli inotropik maddeler bu sisteme kalsiyum alınmasını artırırlarken^(24,25,26), negatif inotropik etki meydana getiren anestezipler⁽²⁷⁾ veya yetmezlik durumu⁽²⁸⁾ depo kalsiyumunu azaltır.

Beta-reseptör bloke ediciler ve kinidin'in Ca^{++} ile etkileşmesi:

Giriş bölümünde de belirttiğimiz gibi depressiv etki gösteren beta-reseptör bloke edicilerin membrandan Ca^{++} geçişini engelledikleri ileri sürülmüştür^(6, 7, 8)

Bununla beraber bu çalışma sonuçları bu yönde bir etkiyi desteklememektedir. Tersine membrandan kalsiyum geçişi-ne etkili olmadıkları hususunu telkin etmektedirler. Dışardan verilen Ca^{++} ile çizilen doz-cevap eğrilerine etkili olmamışlardır. Kinidin de aynı şekilde etki etmiştir. Kullandığımız dozlarda propranolol, alprenolol, LB-46 ve kinidin miyokarda depressiv etkiye sahiptirler ve negatif inotropik ve negatif kronotropik etki meydana getirirler^(2,20,29,31). Praktolol ise daha yüksek dozlarda bile depressiv etki göstermez⁽³⁰⁾. Depressiv etkiye sahip ve sahip olmayan bloke edicilerin aynı şekilde etki göstermeleri ve Ca^{++} doz-cevap eğrisini değiştirmemeleri, depressiv etkinin membrandan Ca^{++} geçişini etkilemek suretiyle olmadığını göstermektedir. Başka araştırmacılar da benzer sonuçlar bildirmişlerdir⁽³²⁾. Elektrikle uyarılan izole kobay sağ atriyumunda beta-reseptör bloke edicilerin membranda kalsiyum değişimini etkilemedikleri, kinidin'in ise değişim hızını yavaşlattığı fakat total kalsiyum miktarını etkilemediği gösterilmiştir⁽³²⁾.

Beta-reseptör bloke edici maddeler^(7,9,10,11) ve kinidin'in^(12,13) hücre içi depo yerlerine kalsiyum alınmasını önledikleri gösterilmiştir. Depressiv etkisi kuvvetli bloke edicilerin daha düşük dozlarda kalsiyum depolanmasını önledikleri, potens sıralamasının depressiv etki sıralamasına uyduğu bildirilmiştir^(11,33). Kinidin'in depressiv etki ve kalsiyum tutulmasını önleyici etkisine karşı çizilen doz-cevap eğrileri paralel gitmektedir⁽¹³⁾ Bu çalışmada sarkoplazmik retikuluma etkili olduklarına dair direkt bir delil yoktur. Bununla beraber depressiv dozlarda beta-reseptör bloke ediciler ve kinidin tarafından

kasılma gücündeki azalmanın dışardan verilen kalsiyumla normale dönüşü ve Ca^{++} doz-cevap eğrisinde maksimum cevabın değişmemesi, depressiv etkinin depo yerlerinde kalsiyum azalmasına bağlı olduğunu telkin edebilir.

Sonuçlarımız ayrıca kontraktıl proteinlerde de bir değişme olmadığını ve beta-reseptör bloke edicilerle kinidin'in depressiv etkilerinin bu yolla olmadığını göstermektedir. Depressiv etki kontraktıl proteinlerdeki bir etkiden oluşsaydı, Ca^{++} ile çizilen doz-cevap eğrilerinde maksimum cevabın değişmesi gerekirdi.

Sonuç olarak; beta-bloke edici, anti-aritmik ve anti-anjinal birer madde olan propranolol, alprenolol, LB-46 ve praktolol dışardan verilen Ca^{++} 'ın izole papiller adalede meydana getirdiği pozitif inotropik etkide nitelik ve nicelik yönünden bir değişme yapmamakta, doz-cevap eğrileri üst üste çakışmaktadır. Bir antiaritmik olan kinidin de benzer bir etki göstermektedir. Ayrıca, Ca^{++} doz-cevap eğrisinde maksimum cevap beta-reseptör bloke ediciler veya kinidin tarafından değiştirilmemektedir. Bu sonuçlara göre, beta-reseptör bloke edici dört madde ile kinidin'in depressiv etkilerinin miyokard hücre membranında Ca^{++} geçişini engellemek veya kontraktıl proteinlerde değişmelere yol açmak suretiyle olmadığı söylenebilir. Direk depressiv etkinin sarko-tübüler sisteme kalsiyum alınışının bu maddelerce engellenmesi sonucu oluştuğu görüşü indirekt olarak desteklenmektedir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından kısmen desteklenmiştir (TAG/161 nolu proje). Ankara Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsüne laboratuvar olanakları için gösterdikleri anlayış ve yardımlar için teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Dollery, C.T., Paterson, J.W., Conolly, M.E.: *Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs. Clin. Pharmacol. Ther.*, 10:765-799, 1969
2. Parmley, W.W., Braunwald, E.: *Comparative myocardial depressant and antiarrhythmic properties of D-propranolol and quinidine. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 158: 11-21-1967
3. Jork, K., Kuschisky, G., Reuter, H.: *Der einfluss der extracellularen calcium konzentration auf die wirkung von noradrenaline, beta-adrenolytica und chinidine an isolierten meerschweinchen vor höfen. Naunyn-Shimedebergs Arch. Pharmak.*, 258:59-68. 1967
4. Davis, W.G.: *A comparison of the local anesthetic-quinidine-like and adrenergic beta-blocking activities of five beta-receptor antagonists. J. Pharm. Pharmacol.*, 22: 248-290, 1970
5. Triggle, D.J.: *Neurotransmitter-receptor interactions. Academic Press, New York, 1971*
6. Nayler, W.G.: *Some factors involved in the maintenance and regulation of cardiac contractility, Cir. Res.* 20 ve 21 (suppl. 3) 3: 213, 1967
7. Nayler, W.G.: *Calcium exchange in cardiac muscle: A basic mechanism of drug action. Am. Heart J.*, 73: 379-394, 1967
8. Tritthard, H., Fleckenstein, B., Fleckenstein, A.: *Some fundamental actions of antiarrhythmic drugs on the excitability and the contractility of single myocardial fibers. Naunyn-Shimedebergs Arch. Pharmac.*, 269: 212-219, 1971

9. Hess, M.L., Briggs, F.N., Shinebourne, E., Hamer, J.: The effect of adrenergic blocking agents on the calcium pump of the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Nature*, 220: 79, 1968
10. Entman, M.L., Levey, G.S., Epstein, S.E.: Mechanism of action of epinephrine and glucagon on the canine heart. Evidence for increase in sarcotubular calcium stores mediated by cyclic 3', 5' - AMP. *Circ. Res.*, 25: 429-438, 1969
11. Noack, E., Greeff, K.: Inhibition calcium transport in mitochondria by beta-receptor blocking Substances and its activation by phospholipids. *Experientia*, 27: 810-811, 1971
12. Nayler, W.G.: An effect of quinidine sulfate on the lipid facilitated transport of calcium ions in cardiac muscle. *Am. Heart J.*, 71: 363-367, 1966
13. Fuchs, F., Gertz, E.W., Briggs, F.N.: The effect of quinidine on calcium accumulation by isolated sarcoplasmic reticulum of skeletal and cardiac muscle. *J. Gen. Physiol.*, 52:955-968, 1968
14. Kıran, B.K., Ulus, İ.H.: Reseptör stimüle ve bloke edici ilaçların agonistik ve antagonistik kuvvetlerinin kantitatif değerlendirilmesi, Bursa Tıp Fak. Der., (baskıda).
15. Snedecor, G.W.: *Statistical Methods*, Ed. 5, Iowa, The Iowa State University Press, Ames, 1956, P, 73, 88, 91
16. Langer, G.A.: Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. *Physiol Rev.* 48: 708-757, 1968

17. Nayler, W.G., Dunnet, J.: Regulation of myocardial contraction. *Adv. Cardiol.*, 12: 45-58, 1974
18. Katz, A.M.: Influence of tropomyosin upon the reactions of actomyosin at low ionic strength. *J. Biol. Chem.*, 239: 3304-3311, 1964
19. Katz, A.M.: Regulation of cardiac muscle contraction. *J. Gen. Physiol.*, 50: 185-196, 1967
20. Katz, A.M.: Contractile proteins of the heart. *Physiol. Rev.*, 50: 63-158, 1970
21. Bianchi, C.P.: Pharmacology of excitation-contraction coupling in muscle. Introduction: statement of problem. *Fed. Proceedings*, 28: 1624-1628, 1969
22. Langer, G.A.: Kinetic studies of calcium distribution in ventricular muscle of the dog. *Circ. Res.*, 15: 393-405, 1964
23. Bailey, L.E., Dresel, P.E.: Correlation of contractile force with a calcium pool in the isolated cat heart. *J. Gen. Physiol.*, 52: 969-982, 1968
24. Briggs, F.N., Gertz, E.W., Hess, M.L.: Calcium uptake by cardiac vesicles: inhibition by amytal and reversal by ouabain. *Biochem. J.*, 345: 122-131, 1966
25. Bailey, L.E., Sures, H.A.: The effect of ouabain on the washout and uptake of calcium in the isolated cat heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 178: 259-270, 1971
26. Epstein, S.E., Skelton, C.L.; Levey, G.S., Entman, M.: Adenyl Cyclase and myocardial contractility. *Ann. Int. Med.*, 72: 561-578, 1970

27. Gertz, E.W., Hess, M.L., Lain, R.F.: Activity of vesicular calcium pump in the spontaneously failing heart lung preparation. *Circ.Res.*, 20: 477-484, 1967
28. Lain, R.F., Hess, M.L., Gertz, E.W.: Calcium uptake activity of canine myocardial sarcoplasmic reticulum in the presence of anesthetic agents. *Circ.Res.*, 23: 597-604, 1968
29. Ulus, İ.H., Kıran, B.K.: İzole kobay sağ atrium'unda beta adrenerjik reseptör bloke edicilerin reseptör aracılığı ile ve direkt husule getirdikleri etkiler. *Tebliğ, III. Bilim Kongresi, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Ankara, 25-27 Kasım, 1971*
30. Kıran, B.K., Ulus, İ.H.: İzole kobay papiller adalesinde beta adrenerjik bloke edicilerin reseptör aracılığıyla ve direkt meydana getirdikleri etkiler. *Tebliğ, III. Bilim Kongresi, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Ankara, 25-27 Kasım, 1971*
31. Ulus, İ.H., Kıran, B.K.: İzole kedi kalbinde beta adrenerjik reseptör bloke edicilerin reseptör aracılığıyla ve direkt meydana getirdikleri etkiler. *Tebliğ, III. Bilim Kongresi, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Ankara, 25-27 Kasım, 1971*
32. Graca, A.S., Zwieten, P.A.V.: The influence of antiarrhythmic and local anaesthetic agents on calcium movements in isolated heart muscle. *Naunyn-Shimeberg Arch.Pharmacol.*, 270 (suppl.), 45, 1971

33. *Nayler, W.G., Stone, J., Carson, V., McInnes, I., Mack, V.,
Lowe, T.E.: The effect of beta adrenergic antagonists
on cardiac contractions, myofibrillar ATR-ase ac-
tivity, high-energy phosphate stores and lipid-
facilitated transport of calcium ions. J. Pharmacol.
Exh.Ther., 165: 225-233, 1969*