

Cilostazol, milrinon, izoproterenol és ajmalin korai repolarizációs szindróma elektrokardiográfiai és aritmiás manifesztációjára gyakorolt hatásainak celluláris mechanizmusai, valamint mexiletin optikai izomerjeinek összehasonlító analízise szívelektrofiziológiai hatásaik tekintetében

PhD értekezés magyar nyelvű összefoglalója

Dr. Patocskai Bence

Szeged

2017

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Témavezető:
Dr. Koncz István, PhD

I. BEVEZETÉS

I.1. Korai repolarizációs szindróma és korai repolarizációs mintázat

A *korai repolarizációs szindróma (KRS)* egy jellemzően a standard 12-elvezetésű elektrokardiogram (EKG) inferior, laterális ill. inferolaterális elvezetéseiben megjelenő ún. J-hullámmal és ventrikuláris aritmiákra való fokozott hajlammal járó primer szívelektrofiziológiai betegség, amely akár hirtelen szívhalálhoz is vezethet.

Korai repolarizációs EKG-mintázatnak (KRM) nevezzük, amikor a J-hullám megjelenése nem párosul tünetekkel, mint dokumentált kamra-fibrilláció (KF) és/vagy polimorf kamrai tachykardia (KT), szinkópe, esetleg rohamszerű éjszakai nehézlégzés. A KRM, szemben a KRS-val, gyakori lelet és megannyi esetben szekunder eredetű: számos szerzett kondíciót (pl. hypothermiát, hyperkalcémiát) és szív- ill. neurológia betegséget kísérhet J-hullám megjelenése.

A KRM bizonyos típusai több, mások kevesebb kockázatot rejtenek magukban kamrai szívritmuszavarok tekintetében. A legjóindulatúbb fajtáját (aszimptomatikus, laterális, rapidan aszcendáló ST-szakasszal) sokan normális EKG-variánsnak tekintik. Ez a típus nagyon alacsony aritmia-kockázatot jelent, ennél fogva semmilyen kezelést nem igényel a szoros utánkövetésen kívül. A másik véglet a szimptomatikus, malignus forma, amely viszonylag gyakran vezethet aritmiás hirtelen szívhalálhoz, ezért az ebben a fenotípusban szenvedőknek kardioverter-defibrillátor beültetése jelenti az elsődleges terápiát.

Sokak számára természetesen ez sem jelenti a legmegfelelőbb kezelést, ezért a mai napig komoly erőfeszítések zajlanak hatásos és biztonságos gyógyszeres terápia kifejlesztésére. Néhány, nemrégiben megjelent klinikai tanulmány szerint a foszfo-diészteráz-3(PDE3)-gátló **cilostazol** ígéretes szer lehet KRS-asszociált kamrai aritmiák megszüntetésére és megelőzésére.

A J-hullám szindrómák másik legjelentősebb képviselője a jobb szívkamrai kifolyótraktushoz (RVOT) köthető Brugada szindróma (BrS). Az I/A osztályú nátrium-csatorna-gátló **ajmalin** gyakran használatos a BrS diagnosztikus EKG-mintázatának (BrM) indukálásához. Ezzel ellentétben, a legfrissebb klinikai tanulmányok érdekes módon azt mutatják, hogy korai repolarizációban, ajmalinnak nemhogy indukáló hatása lenne, hanem csökkenti a J-hullám manifesztációját.

A disszertáció KRS-t taglaló első részének célja, hogy (1) feltárja a cilostazol jótékony hatásának celluláris mechanizmusait; (2) ebből indulva tesztelje egy másik, potensebb PDE3-gátlószer, milrinon hatását, összehasonlítva a tradicionális isoproterenol-terápia hatásosságával; (3) valamint direkt módon vizsgálja mindkét PDE3-gátlószer befolyását a tranziens kifelé irányuló kálium ion-áramra (I_{to}), amely központi szerepet játszik a KRS/KRM patofiziológiájában. (4) Tanulmányunknak szintén célja annak vizsgálata, hogy mi áll az ajmalin J-hullám szindrómákra gyakorolt disszonáns hatásának elektrofiziológiai hátterében.

I.2. Mexiletin optikai izomerjei és kombinált alkalmazásuk sotalollal

Az I/B osztályú nátrium-csatorna-gátló mexiletin racém formája tradicionálisan használatos kamrai extraszisztolék és tachyaritmiák kezelésére, egyedüli alkalmazásban vagy sotalollal kombinálva. A mexiletinnel kapcsolatos kutatások az utóbbi időben friss lendületet vettek, köszönhetően a szer nemrégiben leírt új, neurologiai, neuromuszkuláris és antitorzadogén alkalmazási területeinek.

Érdekes módon, mostanáig nem, vagy alig készültek részletes tanulmányok mexiletin R(-) és S(+) optikai izomerjeinek a kamrai szívizompreparátumok elektrofiziológiai paramétereire gyakorolt hatásának összehasonlítására. A disszertáció második része ennek a hiánynak a pótlását célozza meg.

II. MÓDSZEREK

II.1. J-hullám szindróma modelljei

A KRS és BrS fenotípus modellezésére artériasan perfundált kutya szívkamrai falmetszet preparátumot („wedge“) és olyan farmakológiai kombinátumokat használtunk, amelyek a korai fázisú repolarizáló ionáramok funkciónyerését ill. depolarizáló ionáramok funkcióvesztését utánozták. A preparátum endokardiumáról és epikardiumáról egyidejűleg rögzítettünk akciós potenciálokat (AP) egy transzmurális tengelyű EKG-mal együtt. Stabil KRM, BrM és KF/KT indukciója után cilostazolt, milrinont és izoproterenolt (külön-külön) adtunk a perfuzátumhoz. Egy második kísérletsorozatban ajmalint mind önmagában, mind a farmakológiai modellekhez adva alkalmaztunk. A következő kísérleti lépésben a PDE3-gátló cilostazol és milrinon direkt, I_{to} -ra gyakorolt hatását vizsgáltuk „voltage-clamp” technikával, izolált kamrai epikardiális sejteken.

II.2. Mexiletin sztereoizomerjei és kombinált alkalmazásuk sotalollal

II.2.1 Izolált Kutya papillaris izom preparátum

Konvencionális üvegkapilláris mikroelektród technikával AP-okat rögzítettünk izolált, szuperfundált, jobb szívkamrai kutya papilláris izom preparátumokról, R-mexiletin, S-mexiletin és racém sotalol (külön-külön alkalmazva) jelenlétében. Egy második kísérletsorozatban mexiletin enantiomerjeit (külön-külön) sotalollal kombinálva alkalmaztuk. Minden egyes kísérleti lépésnél az AP-ok paramétereit és változásait mértük, különös tekintettel az akciós potenciálok hosszára gyakorolt hatásokra.

III-IV. EREDMÉNYEK ÉS DISZKUSSZIÓ

III-IV.1. Korai repolarizáció

Vizsgálataink során az aritmogenezis alapjául szolgáló szubsztrátot és triggeret a kamrai epikardiumon alapítottuk meg: aritmia esetén helyenként az AP-„dóm” (plató) szerkezete elveszik, más részein késve, de prominensen jelenik meg, mintegy második felfutó ágat képezve az illető kardiomyocita AP-jának rajzolatán. Ez a heterogén kombináció, megfelelő térbeli és időbeli közelségben, predisponál az ún. 2.-fázis típusú reentry (P2R) aritmia kialakulására. Ebben a különleges reentry formában a késve, de prominens, második felfutó AP ágat kifejező sejt re-excitálja az elveszett AP platót mutató kardiomyocytát, így tulajdonképpen az AP dóm propagál azon helyekről ahol megtartott marad, azon helyekre, ahol korábban elveszett. Bizonyos körülmények szerencsétlen együttállásakor a P2R nem marad izolált, hanem továbbterjedve extraszisztolákat vagy legrosszabb esetben akár kamrafiibrillációt is kiválthat.

Izoptorenolhoz hasonlóan, mindkét PDE3-gátlószer hatásosan visszaállította az AP korai fázisai (0-2.-fázis) alatt aktív depolarizáló és repolarizáló ionáramok egyensúlyát és az egészséges AP-morfológiát, ennél fogva megszüntette a kamrai aritmiákat és jelentősen csökkentette a KRM-ot. Megállapítottuk, hogy a szerek korábban már ismert hatásain túl (I_{CaL}), a két PDE-3-inhibitor szignifikánsan csökkentette a I_{to} -t, és a blokkoló hatás mértéke arányos volt a szerek citoszoláris cAMP-növelő potenciájával (a milrinone potensebb gátlószer szívizomsejtekben mint a cilostazol).

Ajmalin potencírozó vagy szupresszálo hatása a J-hullám szindrómákban az AP-“notch” (1.fázisú gyors repolarizáció) nagyságától függ: fiziológias vagy mérsékelten növekedett méretű AP-notch esetében ajmaline enyhén csökkenti a J-hullámot, egyrészt a kiszélesedő QRS-komplexus elfedő, másfelől a szer enyhe I_{to} -gátló hatása miatt. Azonban, ha az AP-notch mérete elég nagy, akkor ajmaline alkalmazása tovább súlyosbítja a J-hullám szindróma fenotípusát, annak köszönhetőn, hogy tovább mélyíti az epikardialis AP-notchot egészen az AP dóm (plató) fázisának eltűnéséig. Adataink magyarázatul szolgálnak arra, hogy ajmaline alkalmazása miért csillapítja a KRM-ot, és a BrS-ban szenvedő betegekben miért csak a jobb prekordialis elvezetésekben fokozza a J-pont/ST-eleváció mértékét; ugyanis a RVOT régió mutatja a legkifejezettebb méretű AP-notchot a szívben.

III-IV.2. Mexiletin enantiomerjei egyedüli alkalmazásban és sotalollal kombinálva

Kutya papilláris izmokon (BCL 1000 ms ciklushossz), a vizsgált elektrofiziológiai paraméterek egyikében sem volt szignifikáns különbség megfigyelhető a két mexiletin-enantiomer hatása között. Mindkét (R és S) optikai izomer hasonló mértékben csökkentette a sotalol-okozta AP-megnyúlást, ezért a szerzett Torsades de Pointes típusú tachykardia farmakológiai konverziójára feltehetőleg egyik optikai izomer elkülönített alkalmazása sem jelentene előnyt a racém forma használatával szemben a mért adataink alapján. Érdeemes azonban megjegyeznünk, hogy a kutya papilláris izmon megállapított eredményeink nem zárják ki annak a lehetőségét, hogy a két optikai izomer hatásai között különbség lehet a szív egyéb régiójából, rétegéből vagy funkcionalitású szövetéből származó sejteken, vagy akár humán szíven vizsgálva.