

**AZ AKCIÓS POTENCIÁL IDŐTARTAMÁNAK BEFOLYÁSOLÁSÁVAL
HATÓ ANTIARITMIÁS SZEREK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA IN VIVO**

Farkas-Morvay Nikolett, MSc

Ph.D. értekezés tézisei



Szeged

2019

**AZ AKCIÓS POTENCIÁL IDŐTARTAMÁNAK BEFOLYÁSOLÁSÁVAL
HATÓ ANTIARITMIÁS SZEREK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA IN VIVO**

Farkas-Morvay Nikolett, MSc

Ph.D. értekezés tézisei

**Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
Szegedi Tudományegyetem
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola
Témavezető: Prof. Dr. Leprán István PhD, D.Sc.**

Szeged

2019

A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I.** Long-term pretreatment with desethylamiodarone (DEA) or amiodarone (AMIO) protects against coronary artery occlusion induced ventricular arrhythmias in conscious rats.

Morvay N, Baczkó I, Sztojkov-Ivanov A, Falkay G, Papp JG, Varró A, Leprán I.

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 93 (9):773-7 (2015)

- II.** The effect of a novel highly selective inhibitor of the sodium/calcium exchanger (NCX) on cardiac arrhythmias in *in vitro* and *in vivo* experiments.

Kohajda Z, **Farkas-Morvay N**, Jost N, Nagy N, Geramipour A, Horváth A, Varga RS, Hornyik T, Corici C, Acsai K, Horváth B, Prorok J, Ördög B, Déri S, Tóth D, Levijoki J, Pollesello P, Koskelainen T, Otsomaa L, Tóth A, Baczkó I, Leprán I, Nánási PP, Papp JG, Varró A, Virág L.

PLoS One. 2016 Nov 10;11(11):e0166041.

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- III.** Evaluation of the potential antiarrhythmic effect of fish meat during myocardial ischaemia – reperfusion in rats

Morvay N, Szűcsné Peter J, Kostadinović LM, Đuragić OM, Kokić BM, Csengeri I, Lepran I

Food and Feed Research 40:(2) pp. 71-76. (2013)

- IV.** High-dose radiation induced heart damage in a rat model

Kiscsatari L, Sarkozy M, Kovari B, Varga Z, Gomori K, **Morvay N**, Lepran I, Hegyesi H, Fabian G, Cserni B, Cserni G, Csont T, Kahan Z

IN VIVO 30:(5) pp. 623-631. (2016)

- V.** Investigation of cardiovascular effects of long-term endurance exercise training in rabbits and dogs (Hosszú időtartamú állóképességű tréning kardiovaszkuláris hatásainak vizsgálata nyúlban és kutyában)

Polyák A, Kui P, **Morvay N**, Leprán I, Ágoston G, Varga A, Baczkó I, Farkas A, Papp JGy, Varró A, Farkas A

CARDIOLOGIA HUNGARICA 47: Suppl.G pp. G40-46. , 7 p. (2017)

- VI.** Long-term endurance training-induced cardiac adaptation in new rabbit and dog animal models of the human athlete's heart

Polyák A, Kui P, **Morvay N**, Leprán I, Ágoston G, Varga A, Nagy N, Baczkó I, Farkas A, Papp JGy, Varró A, Farkas AS

Reviews in Cardiovascular Medicine 2018 Dec 30;19(4):135-142

1. BEVEZETÉS

1.1. A kardiovaszkuláris megbetegedések epidemiológiája

A kardiovaszkuláris megbetegedések a vezető halálokok közé tartoznak a fejlődő és fejlett országokban egyaránt. A haláloki statisztikák szerint a világ összes halálesetének mintegy 30%-a kardiovaszkuláris eredetű. Ez az arány Európában még ennél is magasabb, több, mint 4 millió emberéleltet jelent évente, ez közel fele az összes európai halálesetnek. Ez a magas előfordulási gyakoriság és halálozási ráta indokolja a nagyszámú antiaritmiás szer fejlesztését, megelőzve az életveszélyes és halált okozó aritmiák kialakulását.

1.2. Aritmiák

Aritmiák kialakulásának hátterében a szívizomszövet elektromos aktivitásának kóros elváltozása áll. A szívizomszövet elektromos aktivitását az akciós potenciál alatt a sejtmembránon átfolyó ionáramlás határozza meg, melyet különböző ionszűrők, áramok és transzport fehérjék szabályoznak. A viszonylag hosszú akciós potenciál és a hosszú refrakter periódus segít fenntartani a normális szívritmust. Ha a depolarizáló áram túl korán aktiválódik újra, korai szívösszehúzóadás (extraszisztolé) jön létre. A szívizomsejtek ezen kóros ingerképzését utódepolarizációnak nevezzük.

Attól függően, hogy az akciós potenciál mely fázisában jön létre a második depolarizációs hullám, megkülönböztetünk korai- (EAD) és késői (DAD) utódepolarizációt. Mindkettő hátterében az emelkedett intracelluláris Ca^{2+} koncentráció áll, és szerepet játszanak az aritmiák kialakulásában.

A szív koszorúér szűkülete, vagy elzáródása (iszkémia) miatti csökkent véráramlás szintén hozzájárulhat súlyos aritmiák kialakulásához.

A klinikai gyakorlatban az iszkémiás károsodás mértékének csökkentésére általánosan alkalmazott eljárás a véráramlás helyreállítása, azaz reperfüzió. A reperfüciónak azonban káros következményei is lehetnek; reaktív oxigénradikálok felszabadulása és felhalmozódása, intracelluláris pH és a mitokondriumok permeabilitásának hirtelen megváltozása. Ezek endothel diszfunkcióhoz, a szívizom kontraktilitásának átmeneti kieséséhez, aritmiához, nekrotizációhoz és apoptózishoz vezethetnek, melyeket együttesen reperfüziós sérülésnek nevezünk. Ezen elektrofiziológiai változások aritmiák kialakulásához vezetnek: reentryhez a lassú vezetés miatt, egyirányú blokkhoz, vagy inhomogenitáshoz a refrakter periódusban, és/vagy a triggerelt aktivitáshoz a Ca^{2+} túltelítődésnek köszönhetően.

1.3. Antiaritmiás szerek

Az elmúlt évtizedekben, az aritmiák okozta magas halálozási ráta sürgetővé tette mind az intervencionális (katéterabláció, beültethető kardioverter defibrillátor), mind pedig a gyógyszeres terápia fejlesztését.

A gyógyszeres kezelések célpontjai: 1) a kóros ingerképzés visszaszorítása (ektópiás aktivitás csökkentése) Na^+ és Ca^{2+} csatornák gátlásával, 2) a refrakter periódus növelése (reentry megszüntetése), 3) a triggerelt aktivitás csökkentése és 4) a szimpatikus autonóm idegrendszer aktivitásának csökkentése, ezen belül új hatásmechanizmusok keresése, illetve a hagyományos gyógyszeres kezelések optimalizálása.

1.3.1. Amiodaron-Dezetilamiodaron

Az amiodaron (AMIO, jódtartalmú benzofurán származék) a Vaughan Williams szerinti csoportosítás alapján III. osztályba tartozó, komplex hatású antiaritmiás szer. Az AMIO nyújtja az akciós potenciál időtartamát, gátolja a K^+ , valamint egyéb ioncsatornákat, így a szív feszültség függő Na^+ és Ca^{2+} csatornáit, valamint β -adrenerg gátló hatása is van. Alkalmazását korlátozza, hogy súlyos extrakardiális hatásai lehetnek, pl.: pulmonáris fibrózis, hepatotoxicitás, fotodermatózis, szaruhártya depozitumok. Egyedi farmakokinetikája (extrém hosszú eliminációs félidő és metabolikus kölcsönhatás más szerekkel) szintén számos problémát okoz alkalmazása során.

Krónikus AMIO kezelés során egy elektrofiziológiailag aktív metabolit, a dezetilamiodaron (DEA) keletkezik, mely a vérplazmában és szövetekben, így a szívizomszövetben is akkumulálódik. Az AMIO-hoz nagyon hasonló farmakológiai hatásokkal rendelkezik.

Akut AMIO és DEA adása egyaránt jelentősen nyújtotta a QRS, QT és QTc szakaszokat patkányban, azonban DEA jelentősen erősebb hatással bírt ebben a tekintetben. AMIO és DEA akut adása csökkentette a kamrai aritmiákat egy két szakaszos coronaria artéria lekötése során kutyában. Tartós AMIO vagy DEA kezelés nyújtotta az akciós potenciál időtartamát, valamint az effektív refrakter periódust nyulakban.

Mindezek ellenére nincs adat arra vonatkozólag, hogy milyen hatása van a **krónikus** AMIO és DEA kezelésnek az aritmiákra *in vivo* körülmények között.

1.4. Nátrium/kalcium csere mechanizmus

A szívben a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ csere mechanizmus (NCX) fontos szerepet tölt be a membránon kersztüli intracellulális Ca^{2+} eltávolításában. Szisztolé során, az emelkedett citoszolikus Ca^{2+} koncentráció hatására az NCX 1 Ca^{2+} iont juttat az extracelluláris térbe, amivel egyidejűleg 3 Na^+ iont szállít a citoszolba. Ez az ioncsere egy befelé irányuló áram kialakulásához vezet (I_{NCX}), megemelve a nátrium áramot (I_{Na}), ami a repolarizáció megnyúlásához vezet. Ezáltal az emelkedett I_{NCX} – a repolarizáció megnyújtásával – DAD, ezt követően pedig tachiaritmia kialakulásához vezethet.

Az NCX az iszkémia/reperfúziós sérülésekben is fontos szerepet játszik. Patológiás körülmények között, a Na^+/K^+ -ATPáz gátlása miatt az intracelluláris Na^+ szint megemelkedik. A magas Na^+ kocentráció miatt az NCX reverz-módban működik, mely az intracelluláris Ca^{2+} koncentráció emelkedéséhez vezet. Iszkémia során az intracelluláris acidózis hatására aktiválódik a Na^+/H^+ kicserélő rendszer (NHE), tovább emelve az intracelluláris Na^+ szintet. Ez az NCX reverz módjának további aktivációját, majd Ca^{2+} túltöltődést okoz, sejtpusztulást és „kábul” szívizomzatot (stunning) eredményezve.

A klinikai gyakorlatban I/B osztályba tartozó antiaritmiás szereket (lidokain, fenitoin), vagy intravénás magnéziumot alkalmaznak DAD-indukált aritmiák megszüntetésére. Az NCX specifikus gátlása hatásos terápiás lehetőség lehet a Ca^{2+} túltöltődés okozta aritmiák (EAD, DAD) kezelésében.

A két leggyakrabban vizsgált NCX blokkoló a KB-R7943 és a SEA 0400. A SEA 0400 mintegy százszor szelektívebb, mint a KB-R7943, gátolja a Ca^{2+} csatornákat a Na^+ és K^+ csatornák gátlása nélkül. Habár egyikük sem teljesen szelektív, antiaritmiás hatásukat számos *in vitro* és *in vivo* állatmodellben vizsgálták. KB-R7943 és SEA 0400 is csökkentette az infarktusos terület nagyságát, valamint az aritmiák előfordulását coronaria okklúzió/reperfúzió során. Az antiaritmiás hatás azonban ellentmondásos, negatív eredmények is találhatók.

Újabban a még nagyobb szelektivitású NCX gátló ORM 10962 került a kutatások középpontjába. Néhány *in vitro* kísérletes eredmény található a hatásosságára és szelektivitására vonatkozóan, de aritmiákkal kapcsolatos *in vivo* eredmények nem ismertek.

1.5. Szívglükozidok

A szívglükozidok, mint a digoxin és ouabain, pozitív inotróp hatásúak, így széles körben alkalmazzák őket a szív kontraktilis erejének növelésére szívelégtelenségben. Azonban ezek gyakran okozhatnak aritmiákat a Na^+/K^+ -ATPáz túlzott gátlása révén, mely intracelluláris Ca^{2+} felhalmozódáshoz vezet. Irodalmi adatok szerint az NCX blokkoló KB-R7943 és SEA 0400 hatékony ouabain-indukált aritmiákkal szemben, tengerimalac modellben. Ezen gátlószerek kérdéses szelektivitásának köszönhetően nem bizonyítható egyértelműen, hogy ezen hatás a szelektív NCX gátlásnak köszönhető. A kérdés megválaszolásában a nagy szelektivitású NCX gátló ORM 10962 segíthet.

1.6. Célkitűzés

Jelen vizsgálataink célja, tisztázni:

1. a krónikus AMIO és aktív metabolitjának, DEA kezelésnek a hatását akut szvizom infarktus során kialakuló kamrai aritmiákban éber patkány modellben.
2. a nagy szelektivitású NCX inhibitor ORM 10962 hatásait, összehasonlítva SEA 0400 hatásával ouabain-, illetve iszkémia/reperfúzió indukálta ritmuszavarokban *in vivo*.

2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

2.1. Állatok

Hím Sprague-Dawley CFY patkányokat és Hartley tengerimalacokat használtunk. Az állatok normál patkány, illetve tengerimalac tápot fogyasztottak, csapvizet ittak *ad libitum*. 12 órás sötét/világos ciklust tartottunk fenn.

2.2. Coronaria artéria lekötéssel kiváltott aritmiák éber patkányban

Éter altatásban végzett előkészítő műtét során a mellkast a negyedik bodaközben megnyitottuk. Laza ligatúrát helyeztünk a bal coronaria artéria köré, majd zártuk a mellkast. Szubkután tüelektrodákat helyeztünk el, későbbi EKG regisztrálás érdekében. A teljes felépülést és gyógyulást követően az éber, szabadon mozgó állatokban a ligatúra meghúzásával elszorítottuk a coronaria artériát. A szívizom infarktus első 15 percében folyamatos EKG felvétel készült.

Az akut fázis (első 15 perc), valamint az okklúziót követő 16 óra túlélési arányát követtük nyomon. Az akut fázis aritmiáinak előfordulását és időtartamát a Lambeth konvenció azerint értékeltük. Minden állatot egy aritmia pontszámmal láttunk el, az aritmia típusa és időtartama alapján.

A coronaria okklúziót követő 16 órát túlélő állatokban meghatároztuk az infarktusos terület nagyságát, valamint a plazma és szívizom AMIO és DEA koncentrációját.

2.3. Szívizom iszkémia/reperfúzió-indukált aritmiák altatott patkányban

Pentobarbitállal való altatás során a 2.2. pontban leírtak szerint laza ligatúrát helyeztünk a bal coronaria artéria köré. A műtétet követően az állatokat mesterségesen lélegeztettük és 10 perc normalizálódást követően a ligatúra meghúzásával akut szívizom iszkémiát hoztunk létre, melyet 6 perc után 5 perc reperfúzió követett. A jobb carotis communison keresztül mértük az artériás vérnyomást. A vizsgált anyagok adásához preparáltuk és kanüláltuk a bal vena femoralist.

Regisztráltuk az EKG-t, meghatároztuk a túlélési arányt és az aritmiák előfordulását. A vizsgálatok során nem alkalmaztunk mesterséges defibrillációt.

2.4. Ouabain-indukált aritmiák tengerimalacban

2.4.1. Ouabain-indukált aritmiák megelőzése

A hím tengerimalacokat pentobarbitállal altattuk. Preparáltuk és kanüláltuk a tracheát, majd az állatokat mesterségesen lélegeztettük. A jobb artéria carotis communison keresztül mértük az artériás vérnyomást. A bal véna jugularison keresztül történt a szerek adása, majd később a folyamatos ouabain infúzió.

2.4.2. Ouabain-indukált aritmiák felfüggesztése

A fent leírt (2.4.1.) kísérleti elrendezést alkalmaztuk annyi módosítással, hogy a vizsgált anyagot 16 percig tartó ouabain infúzió befejezését követően adtuk intravénásan.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Amiodaron és dezetilamiodaron antiaritmiás hatásának összehasonlítása in vivo

Krónikus AMIO és DEA kezelés nem okozott látható eltérést sem az állatok viselkedésében, sem a testtömegük gyarapodásában.

Éber patkányban a coronaria artéria lekötése után 4-6 perc elteltével aritmiák alakulnak ki (kamrai extraszisztolé, bigeminia, kamrai tachykardia), melyek gyakran vezetnek visszafordíthatatlan kamrafibrilláció kialakulásához. Az egy hónapig tartó 100 mg/kg/nap dózisú AMIO és 50 mg/kg/nap dózisú DEA kezelés jelentősen javította a túlélési arányt a szívizom infarktus akut fázisában (82% és 64% vs. 31%) és késleltette az első aritmiák megjelenését, azonban a túlélők között az aritmiás periódusok átlagos időtartama nem változott jelentősen (32 sec és 46 sec vs. 41 sec). A tipikus EKG változások (QRS-komplex torzulás, T-hullám emelkedés) - és a szívizom károsodás kialakulásának ellenére, a coronaria okklúzió első 15 percében néhány állat teljesen aritmiamentes volt.

Az okklúzió előtt a szívfrekvencia átlagértékei nem tértek el a kontroll és kezelt csoportok között (321 és 330 ütés/perc vs. 327 ütés/perc). A lekötés alatt kisfokú frekvencia növekedés volt megfigyelhető mindegyik vizsgálati csoportban.

AMIO előkezelés során az aktív metabolit (DEA) plazmakoncentrációja csupán 1/4-e volt az anyavegyületének (AMIO) (0,15 µg/ml vs. 0,68 µg/ml). Az AMIO koncentrációja a szívizomban tízszer magasabb volt, mint a plazmában, ami megegyezett a DEA szöveti koncentrációjával. Krónikus DEA kezelés hatására a szívizom DEA koncentrációja megegyezett az AMIO kezelés során mért DEA koncentrációval 7,35 µg/ml és 8,95 µg/ml).

3.2. Nátrium/kalcium kicserélő gátlásának antiaritmiás hatásának vizsgálata

3.2.1. SEA 0400 és ORM 10962 előkezelések hatásának vizsgálata coronaria artéria okklúzió/reperfúzió-indukált aritmiákban patkányban

Altatott ptkányban a coronaria artéria lekötését követően az iszkémia 5. percétől aritmiák jelennek meg. A 6 percig tartó okklúzió ritkán okoz életveszélyes aritmiákat, azonban az ezt követő reperfúzió súlyos, gyakran végzetes aritmiák kialakulásához vezet. A kontroll állatok 1/3-a hullott el irreverzibilis kamrai fibrilláció miatt. Egyéb súlyos aritmia, pl. tachycardia is gyakran kialakult. 14 állatból 3-ban a kamrafibrilláció 1 percen belül spontán módon reverzibilisnek mutatkozott. Egy állat teljesen aritmiamentes volt a reperfúzió során.

SEA 0400 vagy ORM 10962 előkezelés nem befolyásolta jelentősen az aritmiák kialakulását, súlyosságát, a túlélési arányt, valamint a szívfrekvenciát és a vérnyomást a kontrollhoz képest.

3.2.2. SEA 0400 és ORM 10962 előkezelések hatásának vizsgálata ouabain-indukált aritmiákban tengerimalacban

Intravénás ouabain infúzió aritmiák kialakulásához vezet tengerimalacban. Az első aritmiák (extraszisztolé, bigeminia) a 24. perc körül jelentek meg a kontroll csoportban. Ezeket kamrai tachycardia és kamrafibrilláció, vagy AV-blokk követte a ouabain infúzió 37. percétől.

SEA 0400 és ORM 10962 előkezelés egyaránt jelentősen késleltette az aritmiák kialakulásának idejét a kontroll csoporthoz képest (VEB: $36,4 \pm 2,12$ min és $36,6 \pm 2,64$ min vs. $24 \pm 1,73$ min). A két NCX gátló nem befolyásolta szignifikáns mértékben a szívfrekvenciát és a vérnyomást.

Ouabain infúzió hatására emelkedett a szívfrekvencia és a vérnyomás. Az NCX gátló szerek késleltették a ouabain vérnyomás emelő hatását, ezzel párhuzamosan késleltetve az aritmiák megjelenését.

3.2.3. ORM 10962 hatásának vizsgálata ouabain-indukált aritmiák felfüggesztésében

A 16 percig tartó intravénás ouabain infúzió nem eredményezett súlyos aritmiákat. Az infúzió befejeztével egyre inkább súlyosbodó aritmiák alakultak ki. A kontroll csoport összes állatában kialakult valamilyen aritmia; 3 állatban kamrai tachycardia, 1 állatban reverzibilis fibrilláció. A szívfrekvencia és vérnyomás nem volt mérhető ebben a periódusban, a gyakori aritmiák miatt. A ouabain infúzió felfüggesztése után alkalmazott ORM 10962 kezelés hatására az aritmiák súlyosbodása kisebb mértékű volt. Az aritmiás periódusok időtartama jelentősen rövidebb volt a kontroll csoporthoz képest, valamint az aritmiák megjelenése sem volt folyamatos.

4. DISZKUSSZIÓ

4.1. Az amiodaron és dezetilamiodaron antiaritmiás hatása

Kísérleteink során az altatószerek, a mesterséges lélegeztetés, valamint a műtét aritmiák kialakulását befolyásoló hatása miatt éber állatmodellt alkalmaztunk. Így a szívizominfarktus akut fázisa ép, szabadon mozgó állatokban alakulhat ki.

Jelen kísérleteink alapján krónikus DEA kezelés (az AMIO mennyiségének a fele) ugyanakkora DEA szintet eredményezett a plazmában és szívizomban, mint kétszeres mennyiségű AMIO-t adva. Eredményeink szerint a DEA, az AMIO fő metabolitja, az anyavegyülethez hasonló antiaritmiás hatást fejt ki krónikus *per os* adást követően akut coronaria artéria okklúzió/reperfúzió-indukált aritmia modellben patkányban.

Napjainkban a klinikai gyakorlatban az AMIO kezelés még mindig a leggyakrabban alkalmazott és leghatékonyabb kezelés az aritmiák kivédésére. Előnye az elhanyagolható negatív inotróp hatása, és kismértékű proaritmiás hatása. A hosszútávú, rutinszerű alkalmazása azonban számos problémát vet fel, egyedi farmakokinetikájának és extrakardiális mellékhatásainak köszönhetően.

A first pass metabolizmus során AMIO-ból DEA keletkezik. Dealkilációval, hidroxilációval és deaminációval AMIO és DEA is tovább metabolizálódik. Az enzim polimorfizmus, enzim gátlók, vagy induktorok együttes adása nagymértékben befolyásolják az AMIO átalakulását, és felelősek az eltérő egyéni válaszokért, valamint az egyéb gyógyszerekkel és diétával való kölcsönhatásért.

Korábbi vizsgálatok szerint, az egyszeri, 50 mg/kg dózisban, 30 perccel a coronaria lekötését megelőzően, intraperitoneálisan adott DEA, jelentősen javította a túlélést hasonló aritmia modellben éber patkányban. Jelen vizsgálataink is, DEA-t krónikusan, szájon át alkalmazva, alátámasztják a korábbi kísérleteket. DEA jelentős védelmet nyújtott a korai fázisban megjelenő aritmiákkal szemben, valamint hasonló plazmakoncentrációt eredményezett, mint a kétszeres dózisban alkalmazott AMIO. Ennek következtében DEA-nak talán kevesebb káros hatása lehet és kevesebb problémát okozhat az egyéb gyógyszerekkel való interakció a hosszútávú alkalmazás során.

4.2. Nátrium/kalcium kicserélő gátlásának antiaritmiás hatása

Vizsgálataink szerint, a szelektív NCX gátlás (SEA 0400 és ORM 10962 kezelés) hatékony a DAD indukált aritmogenezisben *in vivo* ouabain-indukált tengerimalac aritmia modellben, ugyanakkor nem eredményezett védő hatást iszkémia/reperfúzió-indukált aritmia modellben, patkányban.

A ouabain-indukált aritmia modell széleskörben alkalmazott antiaritmiás hatások vizsgálatára különböző állatfajokban, például tengerimalacban és kutyában. A ouabain emeli az artériás szisztolés- és diasztolés vérnyomást, pozitív inotróp hatást fejt ki a Na^+/K^+ -ATPáz gátlása révén, mely az intracelluláris Na^+ felhalmozódásához vezet. Az emelkedett intracelluláris Na^+ aktiválja az NCX reverz módját, mely a Ca^{2+} túltöltődésnek köszönhetően aritmiák kialakulásához vezet. Az antiaritmiás hatás mechanizmusának alapja az NCX reverz módjának gátlásán keresztül az intracelluláris Ca^{2+} szint emelkedésének a gátlása.

A manapság gyakran vizsgált NCX gátló szerek szelektivitása sorrendben a következő: KB-R7943 <SEA 0400 <ORM 10103. Habár a SEA 0400 szelektívebb, mint KB-R7943, hatékonysága az aritmiák megelőzésében ellentmondásos.

Az ORM 10962 még szelektívebb az NCX áram gátlását tekintve és *in vivo* körülmények között is adható. Eredményeink szerint, ORM 10962 késlelteti a ouabain-indukált kamrai aritmiák kialakulását altatott tengerimalacban, feltehetőleg az NCX reverz módjának gátlása miatt. Jelentős különbség nem mutatkozott SEA 0400 és ORM 10962 között, habár utóbbit kisebb dózisban alkalmaztuk. Emellett az ORM 10962 hatékonyan bizonyult intracelluláris Ca^{2+} túltöltődés kialakulását követően is, mikor az aritmiák már kialakulóban voltak. Ez esetben az antiaritmiás hatás az NCX forward módjának gátlásával magyarázható, ami kisebb depolarizációt eredményez, ezáltal megszüntetve a DAD-okat a Purkinje-rostokon, és ezzel csökkentve az aritmiák kialakulását.

Szívizom iszkémia során a hipoxia intracelluláris acidózist és az ATP raktárak kimerülését eredményezi, ezáltal gátlódik a Na^+/K^+ -ATPáz és aktiválódik a Na^+/H^+ kicserélő (NHE). Emelkedik az intracelluláris Na^+ koncentráció, ami aktiválja az NCX reverz módját, ami viszont Ca^{2+} túltöltődést, a sejtek sérülését és myocardialis kábulatot (stunning) eredményez.

Az NCX reverz módjának gátlása elméletileg lehetséges terápiás lehetőséget nyújt az iszkémia/reperfúziós károsodás kivédésére. Eredményeink szerint azonban sem a SEA 0400, sem az ORM 10962 kezelés nem eredményezett jelentős védelmet az iszkémia/reperfúzió-indukált kamrai aritmiák kialakulásában és azok súlyosságában *in vivo* patkány modellben. Ennek magyarázata az aritmiák kifejlődésének komplexitása lehet, melyben más egyéb mehanizmusok is szerepet játszanak, mint például a reentry, spontán automácia, DAD-ok, és valószínűleg az NCX nem játszik fontos szerepet mindegyik mehanizmusban. Emellett felmerül az is, hogy az iszkémiás károsodás kialakulásának kiinduló lépése a NHE aktiválódása. A NHE gátlása védő hatású az iszkémia/reperfúziós sérülésekkel szemben. Irodalmi adatok szerint az NHE gátló cariporid erősebb antiaritmiás hatást eredményez NCX gátlóval történő egyidejű adáskor. Valószínűleg, az NCX gátlás a Ca^{2+} túltöltődés mérséklésével önmagában nem játszik jelentős szerepet az iszkémia/reperfúzió-indukált aritmiák védelmében altatott patkány modellben. Ezen eredmények alapján a Na^+ túltöltődés fontosabb lehet a védelem szempontjából, mint a Ca^{2+} túltöltődés megelőzése.

Eredményeink alapján feltételezhetjük, hogy a korábbi vizsgálatokban a SEA 0400 vagy KB-R7943 protektív hatása a mérsékelt szelektivitásnak, így a Ca^{2+} áram gátlásainak köszönhető, nem pedig tisztán az NCX gátló hatásnak.

5. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani **Prof. Dr. Varró Andrásnak**, és **Dr. Baczkó Istvánnak**, a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet előző és jelenlegi vezetőjének, hogy lehetővé tették munkámat az intézetben.

Szeretném kifejezni őszinte hálámat témavezetőmnek, **Prof. Dr. Leprán Istvánnak**, kísérleteimben és PhD munkámban nyújtott folyamatos támogatásáért, türelméért, motivációjáért, és a rengeteg hasznos tanácsáért.

Nagyon hálás vagyok **Deákné Tóth Anikónak** a technikai segítségért.

Szeretnék köszönetet mondani a néhai **Prof. Dr. Falkay Györgynek** és **Dr. Sztojkov-Ivanov Anitának** az amidaron és dezetilamidaron plszma és szöveti szintjeinek méréséért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak. Őszinte hálával tartozom férjemnek türelméért, szeretetéért és támogatásáért ezen tézis elkészítése során és az életben egyaránt.

A projekt megvalósulását támogatta a GINOP 2.3.2-15-2016-00040, „Szív- és vázizomkutatások az alkalmazkodás, regeneráció és teljesítőképesség javítása érdekében (MYOTeam)”.