

**Az aritmiák kezelésére alkalmazott néhány gyógyszer
szívelektrofiziológiai hatásai**

**PhD értekezés magyar nyelvű összefoglalója
Dr. Gurabi Zsolt**

Témavezető: Dr. Koncz István, PhD

**Szeged
2017**

Az aritmiák kezelésére alkalmazott néhány gyógyszer
szívelektrofiziológiai hatásai

PhD értekezés magyar nyelvű összefoglalója
Dr. Gurabi Zsolt

Témavezető: Dr. Koncz István, PhD

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Szeged
2017

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények:

1. **Gurabi Z**, Koncz I, Patocskai B, Nesterenko VV, Antzelevitch C.
Cellular mechanism underlying hypothermia-induced ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in the setting of early repolarization and the protective effect of quinidine, cilostazol, and milrinone.
Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 2014 Feb;7(1):134-42.
2. Koncz I, **Gurabi Z**, Patocskai B, Panama BK, Szél T, Hu D, Barajas-Martínez H, Antzelevitch C.
Mechanisms underlying the development of the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome.
Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2014 Mar;68:20-8.
3. **Gurabi Z**, Patocskai B, Györe B, Virág L, Mátyus P, Papp JG, Varró A, Koncz I. Different electrophysiological effects of the levo- and dextrorotatory isomers of mexiletine in isolated rabbit cardiac muscle.
Can J Physiol Pharmacol. 2017 Jul;95(7):830-836.
4. Patocskai B, Barajas-Martinez H, Hu D, **Gurabi Z**, Koncz I, Antzelevitch C.
Cellular and ionic mechanisms underlying the effects of cilostazol, milrinone, and isoproterenol to suppress arrhythmogenesis in an experimental model of early repolarization syndrome.
Heart Rhythm. 2016 Jun;13(6):1326-34.

1. Bevezetés

1.1. Korai repolarizációs mintázat (KRM) és a korai repolarizációs szindróma (KRSZ)

A korai repolarizációs (KR) mintázat az EKG-n legalább 0.1 mV-os J-pont eleváció jelenléte 2 összetartozó inferior és/vagy laterális elvezetésekben ST szegmens elevációval, vagy anélkül. Számos tanulmány kimutatta a KR és az aritmia okozta hirtelen halál megnövekedett kockázatának kapcsolatát.

Korai repolarizációs mintázatról beszélünk, amennyiben a fent említett EKG eltérés tünetmentesen jelentkezik. Ha a korai repolarizációs mintázat ventrikuláris tachykardiával (VT)/ventrikuláris fibrillációval (VF) társul akkor korai repolarizációs szindrómáról beszélünk.

A korai repolarizációs mintázat megjelenésének számos ismert oka lehetséges: hypothermia, hipercalcémia vagy szerzett szív- és neurológiai betegségek. A KRM több típusát különböztetjük meg: I-es típusról („type I.”) akkor beszélünk, amennyiben az EKG eltérés a laterális elvezetésekben jelenik meg, ilyenkor a legcsekélyebb a valószínűsége a ventrikuláris tachykardia (VT)/ventrikuláris fibrilláció (VF) kialakulásának, tüneteket rendkívül ritkán okoz. Ha a KRM az inferior elvezetésekben jelenik meg („type II.”), akkor a VT/VF kialakulásának kockázata fokozottabb, míg a malignusabb formában („type III.”) az EKG mintázat globálisan, az inferior és laterális elvezetésekben is megjelenik. Amennyiben a J pont/J hullám emelkedéssel járó EKG mintázat a jobb oldali prekordiális elvezetésekben látható, akkor Brugada-szindrómáról beszélünk; ebben a kórképben is fokozott az aritmiák kialakulásának kockázata.

Néhány klinikai tanulmány vizsgálta a paraszimpatikus idegrendszer és a korai repolarizációs mintázat/korai repolarizációs szindróma kapcsolatát. A paraszimpatikus idegrendszer aktivációjának/szimpatikus idegrendszer deaktivációjának hatására, pl. alvás vagy bradykardia esetén a J pont/J hullám további emelkedése volt látható. Kísérleteinkben – többek között- vizsgálni kívántuk a farmakológiai módszerekkel indukált (KR modelleinkben I_{to} áram agonistát, majd I_{Ca} áram blokkolót perfundáltunk szív kamrarészlet készítményeken, hogy tanulmányozzuk a celluláris mechanizmusokat) korai repolarizációs mintázat reakcióját acetilkolin adás hatására, az acetilkolin –ebben a kontextusban- aritmogén hatását.

Továbbá vizsgálni kívántuk a hipotermia és a KRM/KRSZ kapcsolatát. Napjainkban egyre gyakoribb eljárás a terápiás hipotermia (32–34°C) alkalmazása pl. szívmegállás után a komatózus túlélő pácienseken. Bízható vizsgálatok folynak a terápiás hipotermia

alkalmazására ischaemiás stroke, ST elevációval járó myokardiális infarktus esetén is. Azonban több esettanulmány is beszámolt arról, hogy terápiás hipotermia alkalmazásakor a korábban az EKG elvezetésen korai repolarizációs mintázatot mutató betegeknél a hipotermia hatására VT/VF alakult ki. Jelen munkánkban nem csupán a hipotermia aritmogén hatását vizsgáltuk (az aritmia celluláris mechanizmusát, típusát kívántuk megállapítani) korai repolarizációs mintázat fennállása esetén, hanem a ritmuszavarok kivédésére, megelőzésére, megszüntetésére alkalmas gyógyszereket is teszteltünk: a (többek között a) tranziens kifelé irányuló kálium ion-áramot (I_{to}) gátló kinidint, illetve a foszfodiészteráz-3 gátló cilostazol és milrinone-t.

1.2. Mexiletine izomerek szívelektrofiziológiai vizsgálata

Jelenleg a racém mexiletin nem csupán kardiológiai kórképekben, hanem neurológiai és neuromuszkuláris betegségekben is a terápiás eszköztár részét képezheti. A sztereoizomerek részletes szívelektrofiziológiai hatásait fontos lenne megismerni. Nyúl kamrai papilláris izom preparátumokon vizsgáltuk az izomerek hatását különböző szívelektrofiziológiai protokollok alkalmazásával. A Na^+ csatornáról történő leválási kinetika az úgynevezett „offset kinetika” vonatkozásában szignifikáns különbség mutatkozott az izomerek között. Az R-sztereoizomer lassabb leválási kinetikával vált le a gyors feszültségfüggő nátriumcsatornákról, amely erősebb antiaritmiás hatásra utal.

2. Módszerek

2.1. J-hullám szindróma és a hypotermia vizsgálata

A korai repolarizációs mintázat (KRM) és a korai repolarizációs szindróma (KRS) vizsgálatára artériásan perfundált kutya bal szívkamrai falmetszet preparátumot („wedge“ preparátum = szív kamrarészlet készítmény) és olyan farmakológiai kombinátumokat használtunk, amelyek a korai fázisú repolarizáló ionáramok funkciónyeréses ill. depolarizáló ionáramok funkcióvesztéses mutációját utánozták. Szimultán rögzítettünk transzmurális tengelyű EKG felvételt és akciós potenciálokat a preparátum endokardiumáról és epikardiumáról. Az első kísérletsorozatban először a korai repolarizációs mintázatot, majd kamrai tachykardiát/fibrillációt hoztunk létre az I_{to} agonista NS5806, a kalcium csatorna blokkoló verapamil és acetilkolin hozzáadásával. A következő kísérlet sorozatunkban először a hipotermia hatását vizsgáltuk szerek hozzáadása nélkül, majd korai repolarizációs mintázatot hoztunk létre a fent említett provokatív szerek alacsonyabb koncentrációban

történő alkalmazásával; így létrejött az EKG-n a KRM, de aritmia nem alakult ki. Ezt követően hűtöttük le a perfundátum hőmérsékletét a terápiás hipotermia során alkalmazott 32 °C-ra. A hipotermia esetén kialakuló aritmiák megelőzhetőségét/kivédhetőségét és megszüntethetőségét vizsgáltuk kinidinnel és cilostazollal és milrinonnal.

2.2. A mexiletin sztereoizomerjeinek / R-(–) és S-(+) mexiletin / vizsgálata

Konvencionális mikroelektrod technika alkalmazásával nyúl papilláris izom preparátumokon vizsgáltuk a mexiletin izomerek (20 µM) akciós potenciál paraméterekre kifejtett hatásait. A preparátumokat különböző frekvenciákon (300-5000 ms) stimulálva elemeztük az akciós potenciál időtartamát a repolarizáció 50 és 90 %-ánál (APD50 ; APD90) és a depolarizáció maximális sebességét (Vmax), valamint a vezetési sebességet (CT), továbbá egyre növekvő kapcsolási intervallummal, programozott módon kiváltott extraszisztolék (S2) Vmax (a depolarizáció maximális sebessége) értékeit vizsgáltuk az izomerek jelenlétében.

3. Eredmények

3.1. Korai repolarizációs szindróma és hipotermia

Az Ito áram aktivátor NS 5806 (3–10 µM), a Ca²⁺ csatorna gátló verapamil (1 µM), és az acetilkolin (3 µM) kombinátuma az artériásan perfundált szív kamrarészlet készítményeken regisztrált epikardiális akciós potenciálok „notch” (1.fázisú gyors repolarizáció) karakterisztikáját felerősítette. Ez a változás az endokardiumon nem volt kifejezett. A pseudo EKG-n a J hullám megnövekedett, de ekkor még nem következtek be aritmiák. A hipotermia az akciós potenciál notch méretét, továbbá a notch indexet megnövelte, az epikardiumon helyenként az akciós potenciál „dóm” (plató) szerkezete elveszett, más részein késve, de prominensen jelent meg, ún. 2.-fázis típusú reentry (P2R) aritmia alakult ki (az akciós potenciál dóm propagált /azon helyekről ahol megtartott maradt, azon helyekre, ahol korábban elveszett/, továbbterjedt és fibrillációt váltott ki. Kinidin (5 µM), cilostazol (10 µM), milrinon (5 µM) képes volt kivédeni, megelőzni a hipotermia indukálta ritmuszavarokat.

3.2 Mexiletin izomerek vizsgálata

Mind az R-(–), mind pedig az S-(+) mexiletin izomer szignifikánsan növelte az effektív refrakter periódus és az akciós potenciál időtartamának hányadosát (ERP/APD90). Az enantiomerek a ciklushosszfüggő protokolloknál (BCL 300-5000 ms) a Vmax értékeket use-

dependens módon gátolták, az R mexiletin kifejezettebben, de a különbség a 2 sztereoizomer között nem volt szignifikáns.

A recovery protokollt alkalmazva (az offset, azaz a Na^+ csatornáról történő leválási kinetika megállapítására) egyre növekvő kapcsolási intervallummal, programozott módon kiváltott extraszisztolék V_{\max} (a depolarizáció maximális sebessége) értékeit vizsgáltuk az izomerek jelenlétében. A kapott időállandó érték R(-) mexiletin esetén $\tau = 376.0 \pm 77.8$ ms volt, míg S(+) mexiletin esetén $\tau = 227.1 \pm 23.4$ ms volt. A recovery (V_{\max} értékek) gátlásának a mértékében ez a különbség szignifikánsnak bizonyult, a korai extrák esetében: az R(-) mexiletin szignifikánsan lassabban vált le a Na^+ -csatornákról, mint az S-mexiletin ($p < 0,05$).

4. Diskusszió

4.1. Korai repolarizációs szindróma és hipotermia

Tanulmányunkban a korai repolarizációs szindróma súlyosbodását vizsgáltuk paraszimpatikus tónusfokozódás illetve hipotermia hatására. A korai repolarizációs szindróma a szívműködés létrejövő abnormális repolarizáció következtében jött létre, amely az ioncsatornák elváltozásának a következménye. Eredményeink kimutatták, hogy a (pl.) genetikailag gyengült bal kamrai Ca^{2+} áram, a felerősödött I_{to} (tranziens kifelé irányuló kálium ion-áram) és a megnövekedett paraszimpatikus tónus együtt létrehozhatja a korai repolarizációs mintázatot, illetve kamrai tachycardiát/fibrillációt is okozhat. Amennyiben tünetmentesen van jelen a KRM, akkor a hipotermia triggerként szolgálhat a már meglévő repolarizációs abnormalitások felerősítésében. Az NS5806 (I_{to} agonista), verapamil (I_{Ca} antagonist), illetve acetilkolin hatására gyengültek a befelé irányuló depolarizáló és erősödtek a kifelé irányuló repolarizáló áramok, aminek következtében az akciós potenciál notch megnövekedett, amely az epikardium bizonyos régióiban az akciós potenciál dóm morfológiájának az elvesztéséhez vezetett, így az akciós potenciál dómja azokról a területekről ahol megőrizte morfológiáját tovább tudott terjedni azokra a régiókra ahol az akciós potenciál elvesztette a dóm szerkezetét. Ennek alapján lokális reexcitáció és phase-2-reentry aritmia tudott kialakulni. Kísérleteink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a korai repolarizációs mintázat esetén a terápiás hipotermia hatására kialakuló ritmuszavarok nagy százalékban kivédhetőek vagy megszüntethetőek kinidinnel (I_{to} blokkoló hatás), cilostazollal vagy milrinonnal (foszfodieszteráz-3 blokkoló hatás).

4.2. Mexiletin izomerek vizsgálata

Jelen munkánkban összehasonlítottuk a széles körben alkalmazott I.B osztályú antiaritmiás szer, a mexiletin két sztereoizomerjének, az R- és S-entantiomernek a szívelektrofiziológiai hatásait. A recovery (V_{max} értékek) gátlásának a mértékében szignifikáns különbség igazolódott, a korai extrák esetében: az R(-) mexiletin szignifikánsan lassabban vált le a Na^+ -csatornákról, mint az S-mexiletin ($p < 0,05$). Ez az eredmény arra utal, hogy az R(-) mexiletin valószínűleg erősebb antiaritmiás hatást tud kiváltani, aminek a terápiás jelentősége fontos lehet.