

A CHROMANOL 293B ÉS A D-SOTALOL CELLULÁRIS ELECTROFIZIOLÓGIAI HATÁSAI KUTYA KAMRAI SZÍVIZOMZATON

Közelmúltbeli elektrofiziológiai kutatások a késői egyenirányító K^+ áramnak (I_K) két komponensét azonosították kamrai szívizomzatban: gyorsan (I_{Kr}) és lassan aktiválódó (I_{Ks}) komponenst. A chromanol 293B (tengerimalacon végzett kísérletek alapján) az I_{Ks} specifikus gátlószere, míg a d-sotalol szelektív I_{Kr} blokkoló, mely utóbbi a klinikumban használatos III. osztályba sorolt antiaritmiás szer. Mindkét szer megnyújtja a szívizomsejtek repolarizációját. A SWORD tanulmányban a várttal ellentétben d-sotalol kezelést követő megnövekedett mortalitásról számoltak be, amely valószínűleg a szernek a repolarizáció időtartamára kifejtett fordított frekvencia függőségének a következménye. Mivel a chromanol 293B szív akciós potenciálra kifejtett hatásai még nem kellőképpen tisztázottak, jelen tanulmány célja az volt, hogy megvizsgáljuk ezen szer (10 μM) frekvenciafüggő celluláris szintű elektrofiziológiai hatását, és összevessük azt a d-sotalol (30 μM) hasonló hatásával.

A kísérleteket kutya jobb kamrai papillaris izom preparátumokon 37°C-on végeztük standard mikroelektrode technika alkalmazásával. 1000 ms-os alap ciklushossznál (BCL) a chromanol 293B a 90%-os repolarizációt (APD_{90}) 243.3 $\pm$ 9.7 ms-ról 276.1 $\pm$ 13.1 ms-ra (13.5 $\pm$ 2.9%; n=8; p<0.001), a sotalol 235.4 $\pm$ 4.9 ms-ról 284.4 $\pm$ 12.5 ms-ra (20.8 $\pm$ 4.3%; n=5; p<0.01) növelte, de nem befolyásolta szignifikánsan a nyugalmi membránpotenciált, az akciós potenciál amplitúdót és a depolarizáció maximális sebességét (V_{max}). A szerek APD_{90} -re kifejtett frekvenciafüggő hatását tanulmányozva azt találtuk, hogy a chromanol 293B kismértékű (BCL=5000 ms: 12.5 $\pm$ 1.7%; n=7 és BCL=300 ms: 8.9 $\pm$ 0.9%; n=7; p<0.05), míg a d-sotalol jelentős (BCL=5000 ms: 30.9 $\pm$ 8.3%; n=5 és BCL=300 ms: 17.1 $\pm$ 4.0%; n=5) fordított frekvencia függő hatást mutatott, azaz jóval nagyobb repolarizáció megnyújtást okozott lassú, mint gyors frekvenciájú ingerlésnél.

A fenti eredmények arra utalnak, hogy kutya kamrai szívizomzatban az I_{Ks} gátlása a repolarizáció kisebb fokú frekvenciafüggő megnyúlását eredményezi, mint az I_{Kr} gátlása. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy ilyen hatásmechanizmussal rendelkező szerek kifejlesztésével az eddigieknél biztonságosabb antiaritmiás hatást lehetne elérni.

Témavezetők:

Dr. Varró András tudományos tanácsadó

Dr. Baláti Beáta PhD hallgató