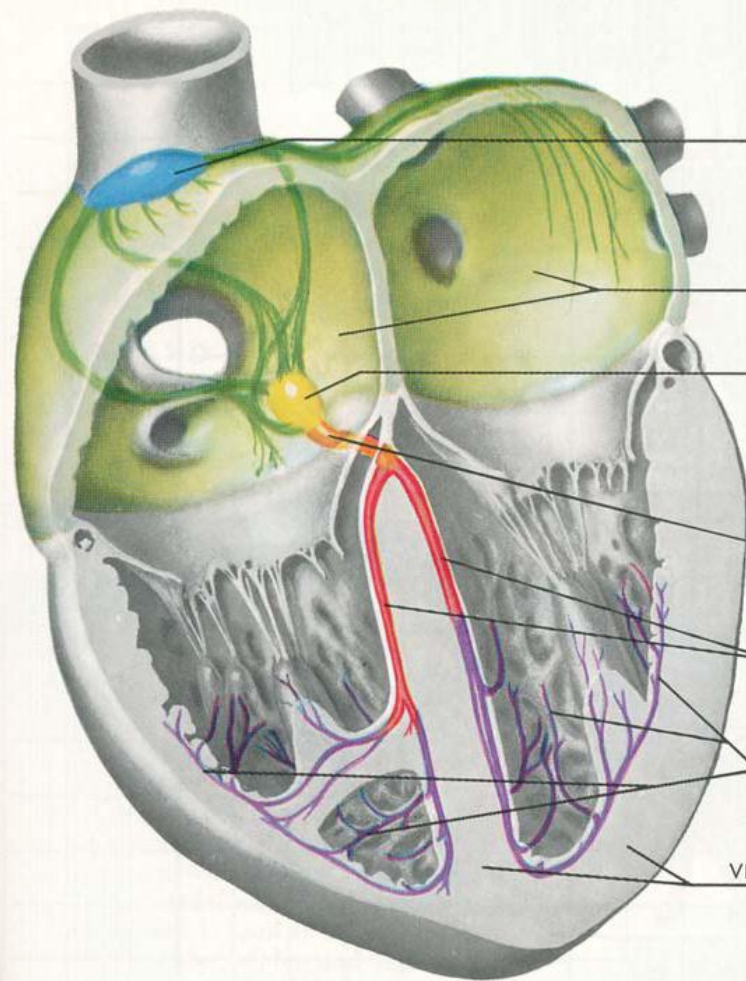


A szívritmus zavarok (aritmiák) általános mechanizmusai

Dr. Jost Norbert

**Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
Szegedi Tudományegyetem**



S-A NODE

ATRIAL MUSCLE

A-V NODE

COMMON BUNDLE

BUNDLE BRANCHES

PURKINJE FIBERS

VENTRICULAR MUSCLE

ACTION POTENTIALS

P

QRS

T

U

0.2

0.4

0.6

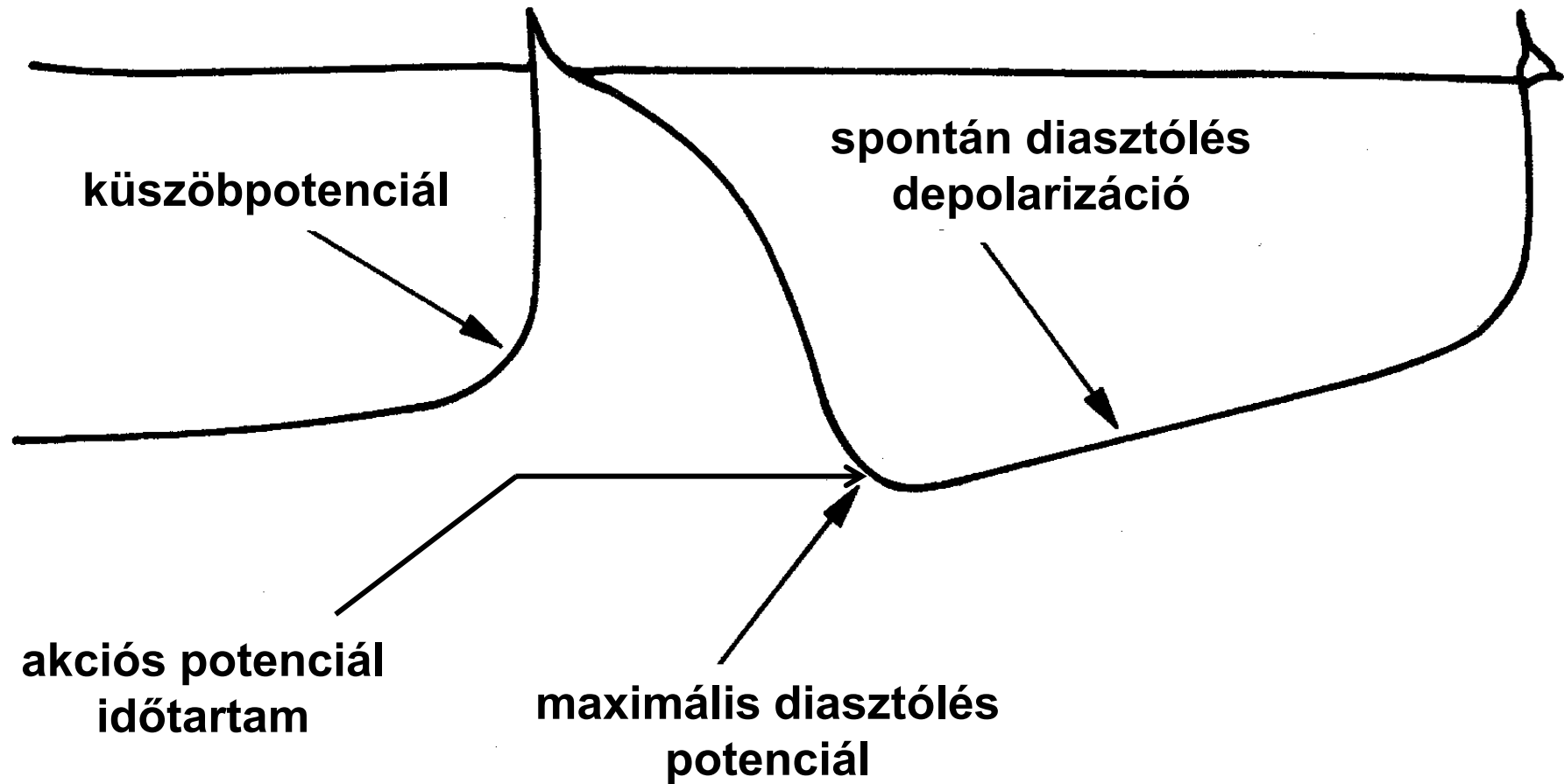
SECONDS

L. Netter M.D.
© CIBA

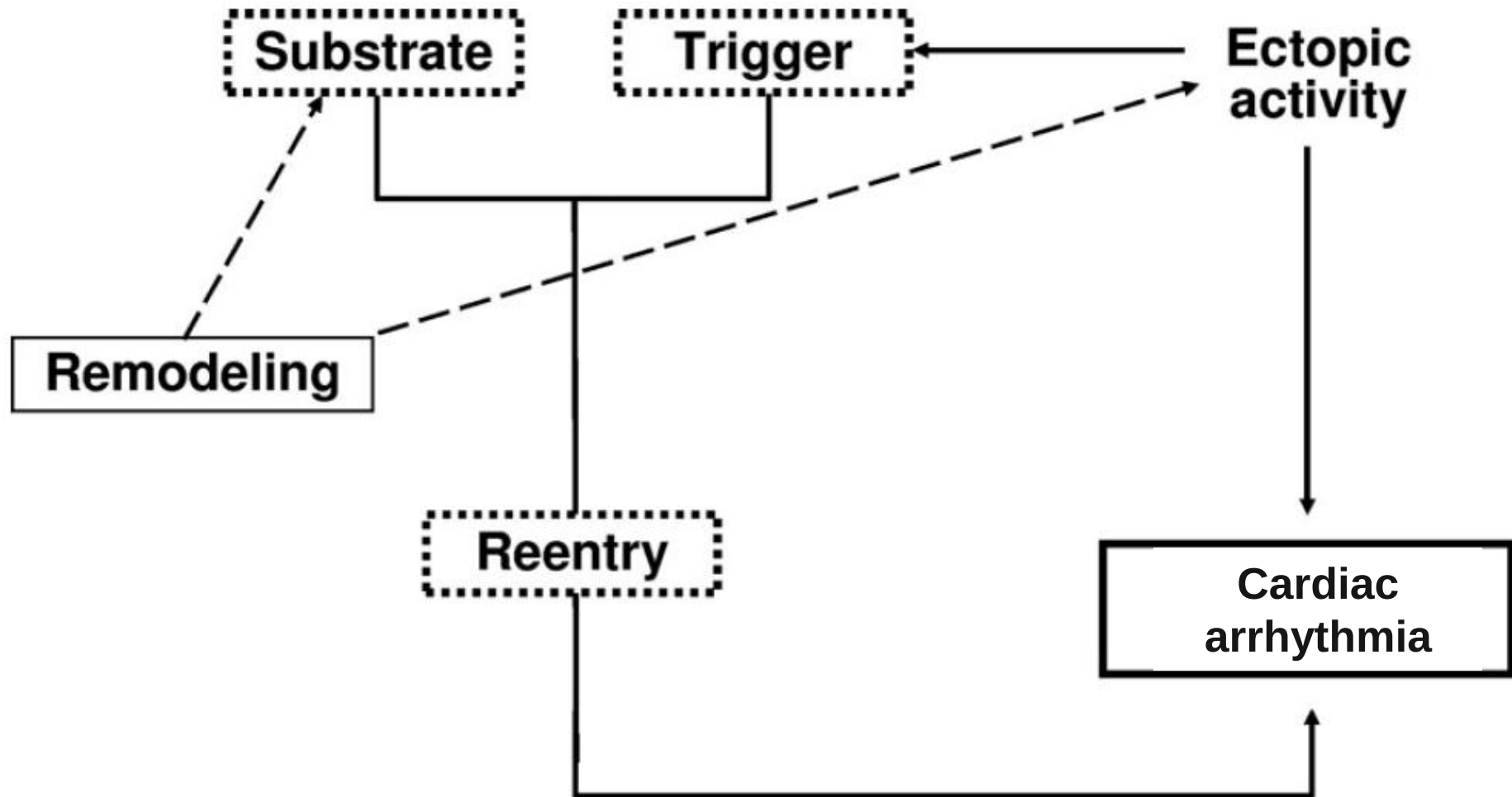
„When the pulse strikes out in long beats and smoothly for a long time and then the beats of the pulse become smaller and hard on their own account, then a quick death will occur and no cure can be effected.”

Huang Ti Nei Ching Su Wen, China ~ 240 B.C.

Nomotóp aktivitás



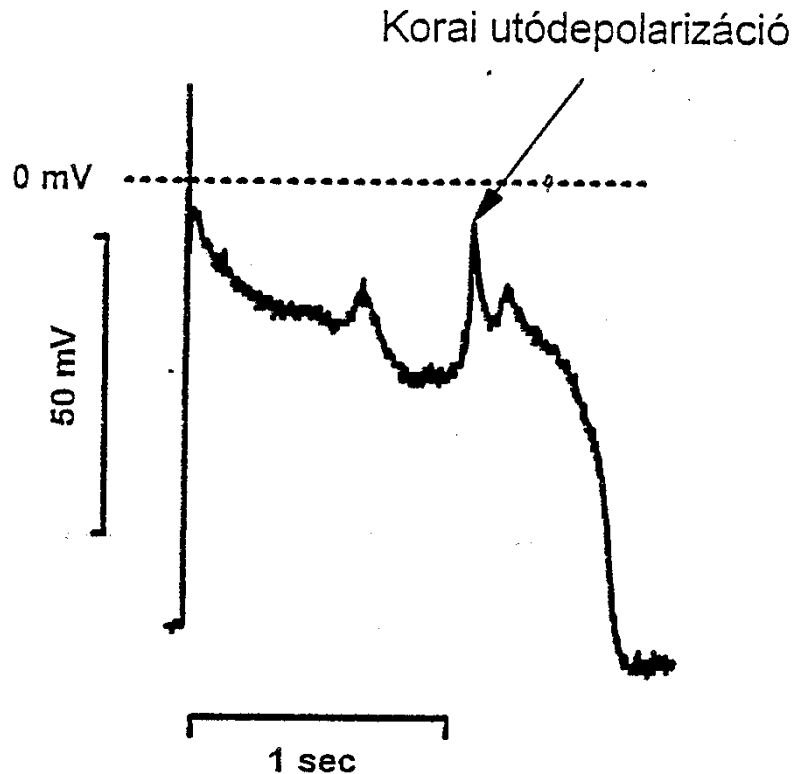
Az aritmia mechanizmus és a remodelling (átépülés) rendszere



AUTOMÁCIA ZAVARA – Triggerek I.

Kóros automácia

Korai utódepolarizáció (**EAD** = **E**arly **A**fter**D**epolarization)



OK: TÚLZOTT REPOLARIZÁCIÓ MEGNYÚLÁS

a, hipokalémia

b, extrém bradikardia

c, genetikus ártalom

d, K-csatorna gátló gyógyszerek

(pl. terfenadin, erythromycin, sotalol)

KEZELÉS

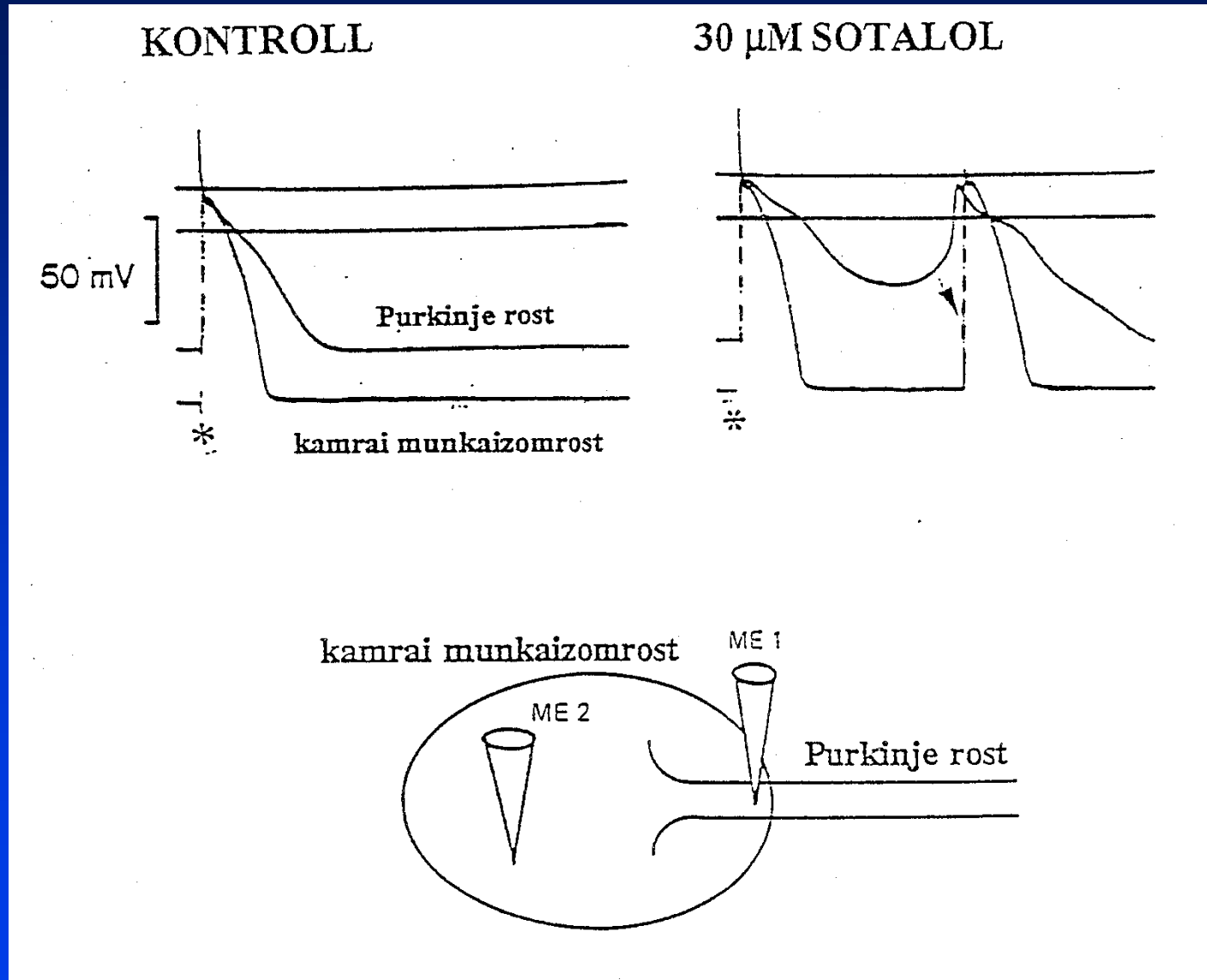
a, szérum K növelés

b, magnézium (Mg)

c, repolarizációt serkentő szerek

(pl. mexiletin, verapamil)

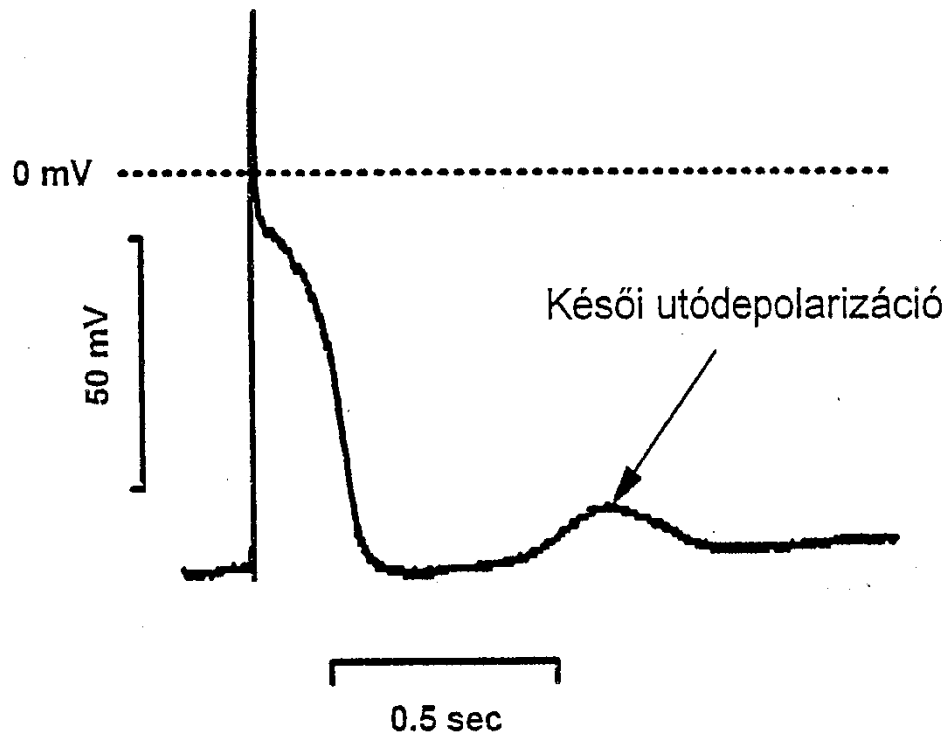
A KORAI UTÓDEPOLARIZÁCIÓ (EAD) ARITMOGÉN HATÁSÁNAK DEMONSTRÁLÁSA IZOLÁLT KUTYASZÍV PREPARÁTUMON



AUTOMÁCIA ZAVARA – Triggerek II.

Kóros automácia

Késői utódepolarizáció (**DAD** = **D**elayed **A**fter**D**epolarization)



OK: KALCIUM TÚLTELTŐDÉS

a, ischaemia

b, digitális intoxikáció

KEZELÉS

intracelluláris kalciumszint csökkentése

a, β -receptor gátlók

propanolol

b, kalcium antagonisták

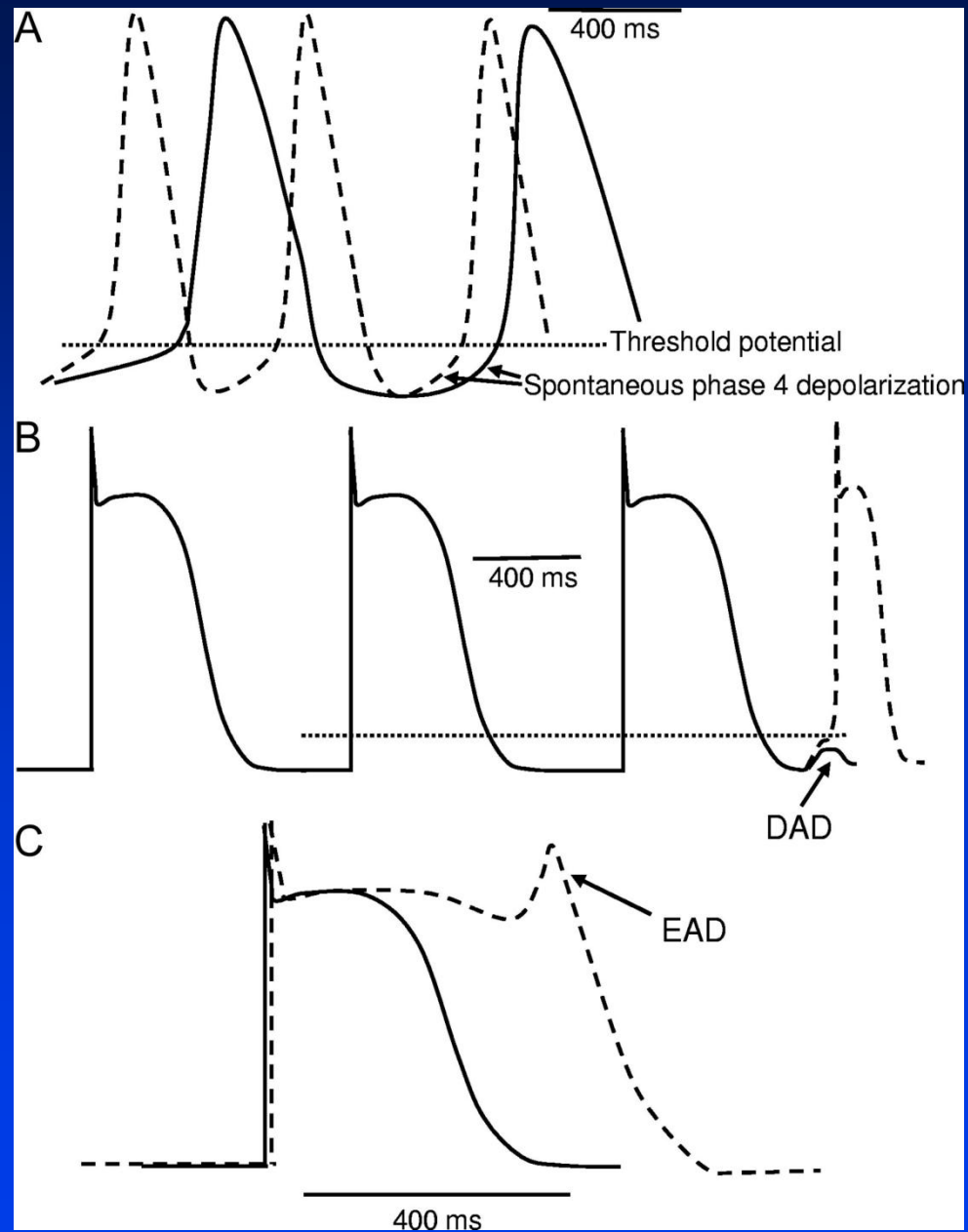
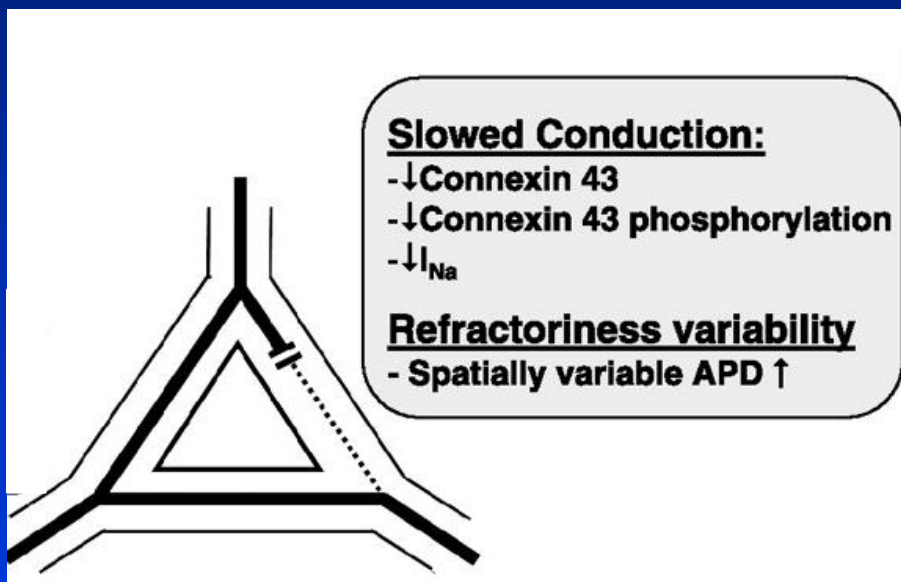
verapamil

c, Na-csatorna gátlók

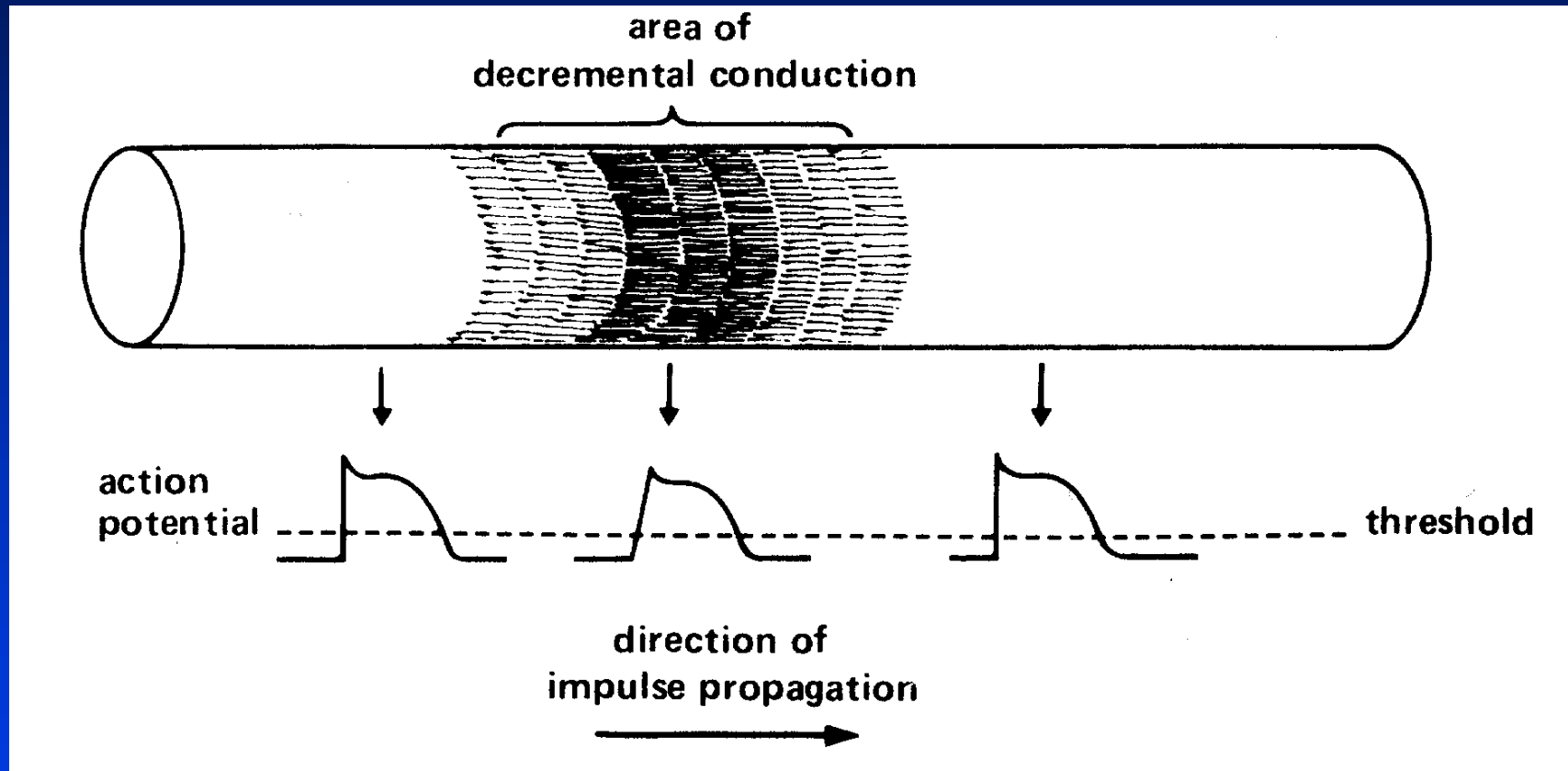
pl. difedan

lidokain

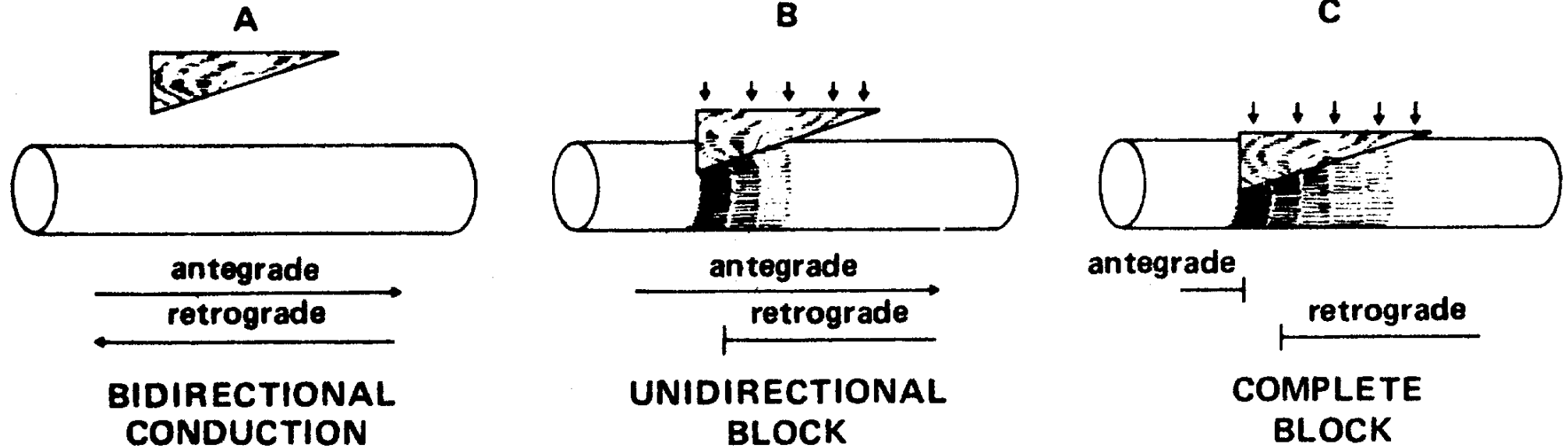
Az aritmogenezis mechanizmusai



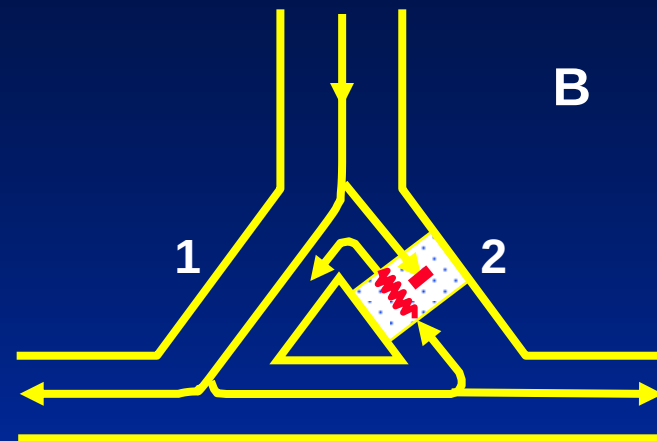
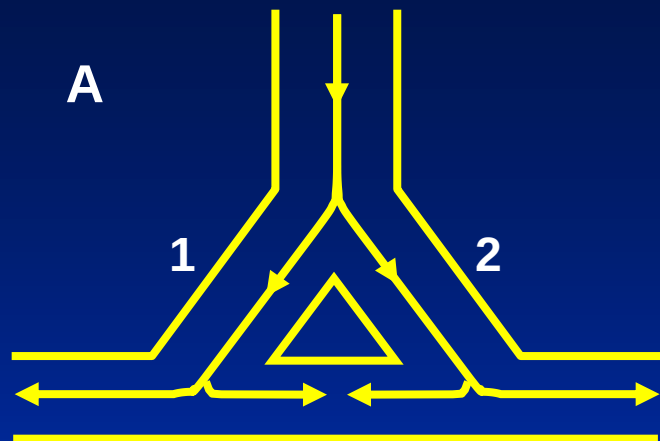
Szimmetrikusan sérült ingerületvezetés a szívizomban



Aszimmetrikusan sérült ingerületvezetés a szívizomban

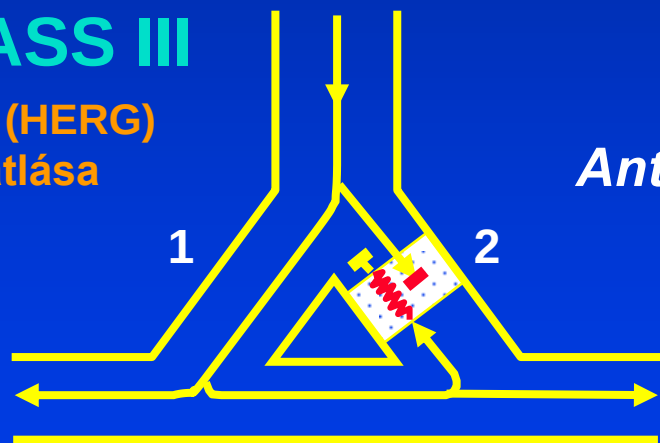


A reentry típusú aritmia mechanizmusa



C
CLASS III

I_{Kr} (HERG)
gátlása

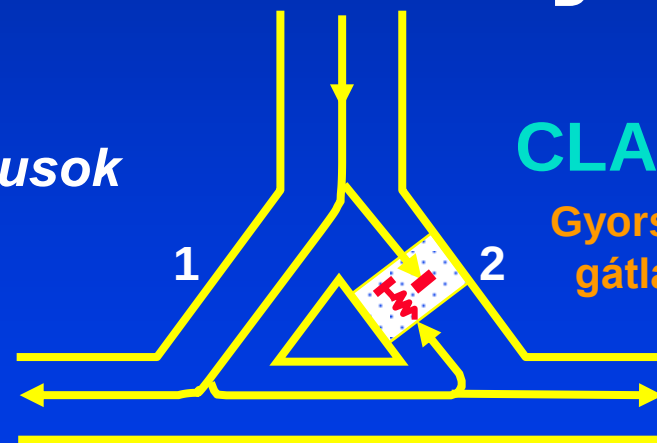


Antiaritmiás mechanizmusok

D

CLASS I

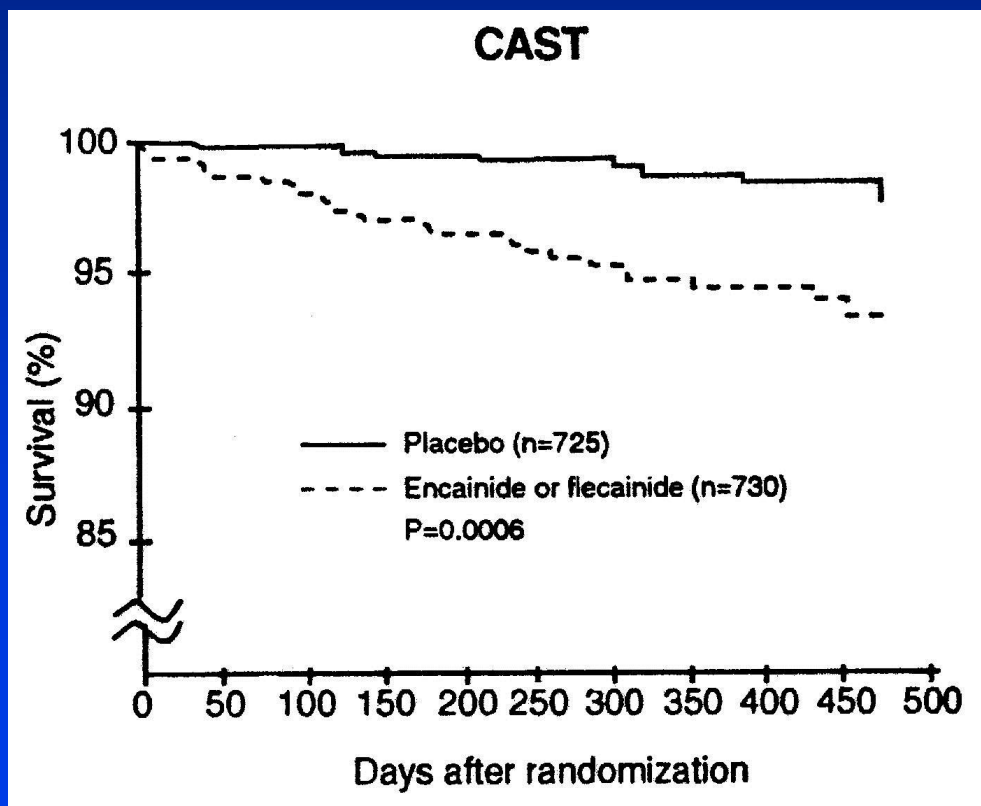
Gyors I_{Na}
gátlása



CAST (1989)

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Flecainid Encainid

Cél: Megvizsgálni, hogy a kamrai extrasystolék gyógyszeres elnyomása akut miokardiális infarktuson átesett betegeken csökkenti-e a hirtelen szívhalál gyakoriságát.



Selective fast I_{Na} block

Flecainide, Encainide, Propafenone

Rate dependent block of the impulse propagation by inhibition of the fast I_{Na} in the damaged tissue during sustained arrhythmia

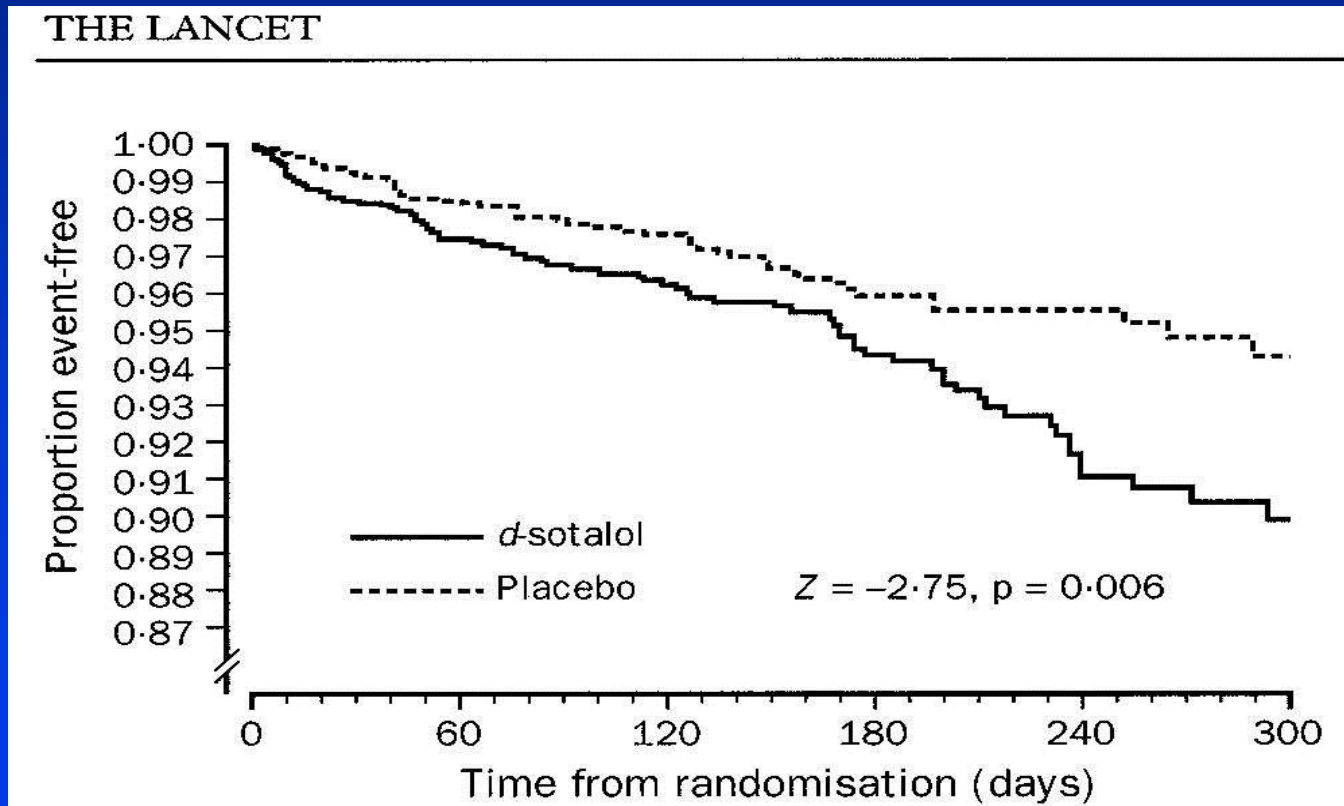
but proarrhythmia due to:

Inhibition of the impulse propagation in the damaged tissue during asymptomatic (arrhythmia free) periods

SWORD (1996)

Survival With ORal D-sotalol d-sotalol

Cél: Megvizsgálni, hogy a tiszta III. osztályú repolarizációt megnyújtó d-sotalol képes-e javítani az akut miokardiális infarktuson átesett betegeken halálozási arányát.



Lancet, 348, 7-12, 1996

Szelektív I_{Kr} (HERG) BLOKK

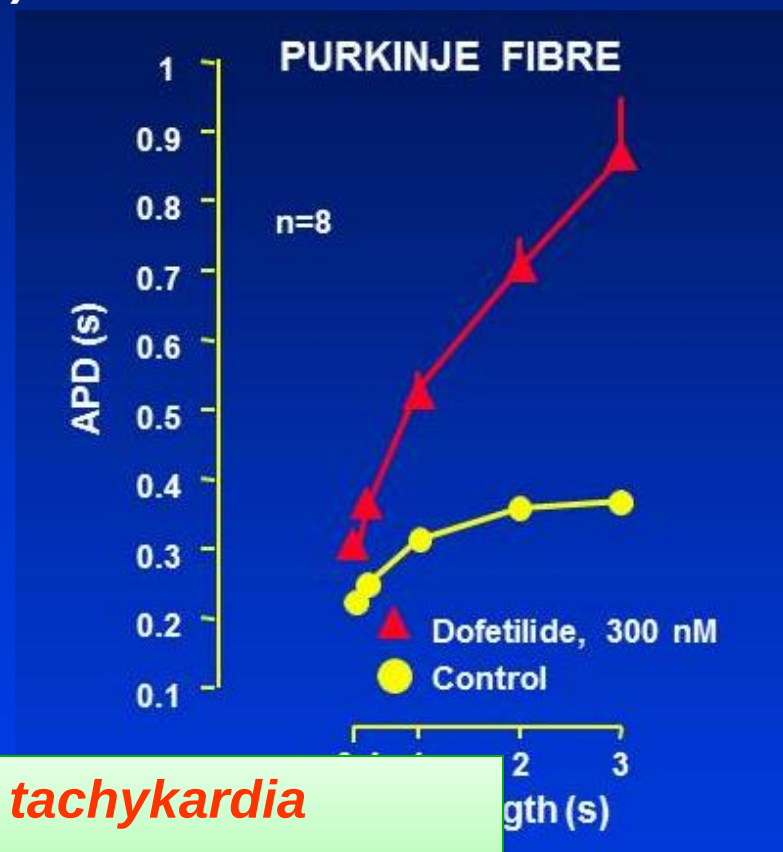
Sotalol, Dofetilid, Ibutilid

Megnyújtja mind a kamrai, mind a pitvari API-t (ERP)

Viszont proaritmiát okoz :

Fordított frekvenciafüggő API nyújtás (EAD, trigger)

Megnövelt repolarizáció diszperzió (szubsztrátum)



Torsades de pointes kamrai tachykardia

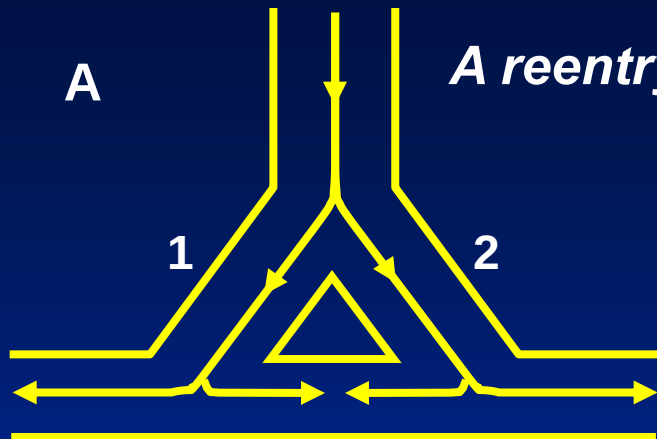
A hirtelen szívhalál incidenciája megemelkedik

Proarrhythmia -definition

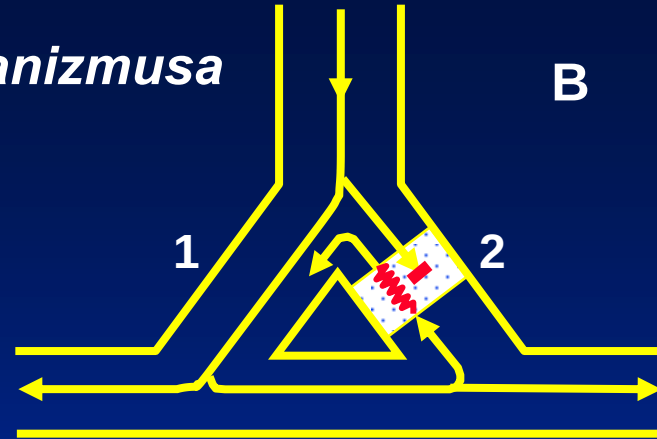
Proarrhythmia is a new or more frequent occurrence of pre-existing arrhythmias, paradoxically precipitated by antiarrhythmic therapy, which means it is a side effect associated with the administration of some existing antiarrhythmic drugs, as well as drugs for other indications. In other words, it is a tendency of antiarrhythmic drugs to facilitate emergence of new arrhythmias.

A

A reentry típusú aritmia mechanizmusa



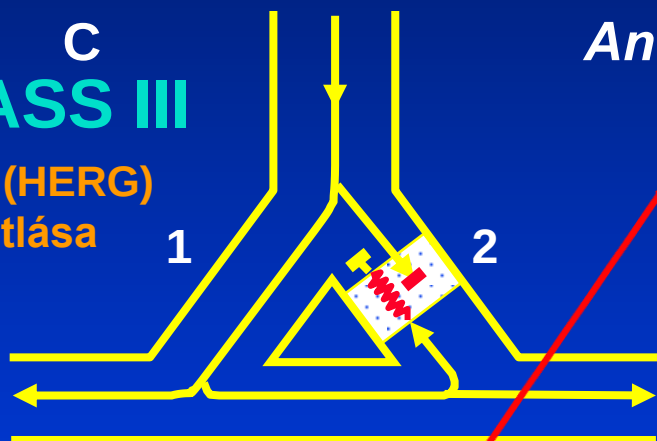
B



C

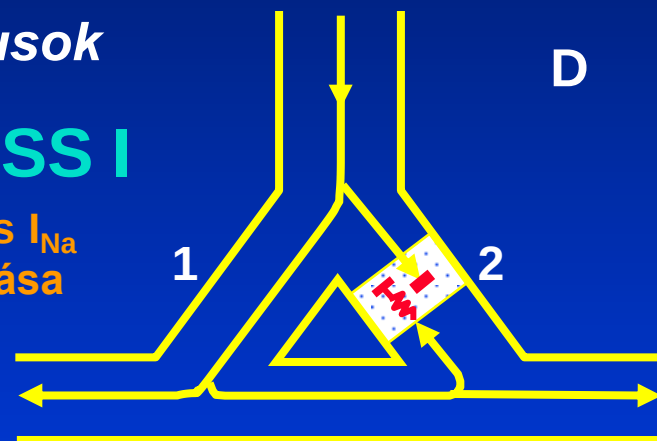
CLASS III

Antiaritmiás mechanizmusok

 I_{Kr} (HERG)
gátlása


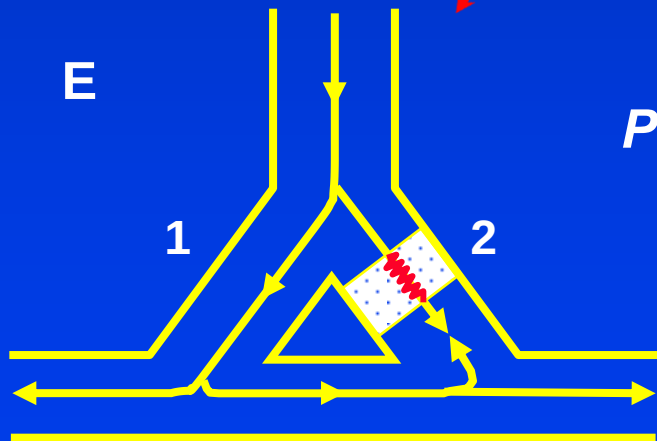
D

CLASS I

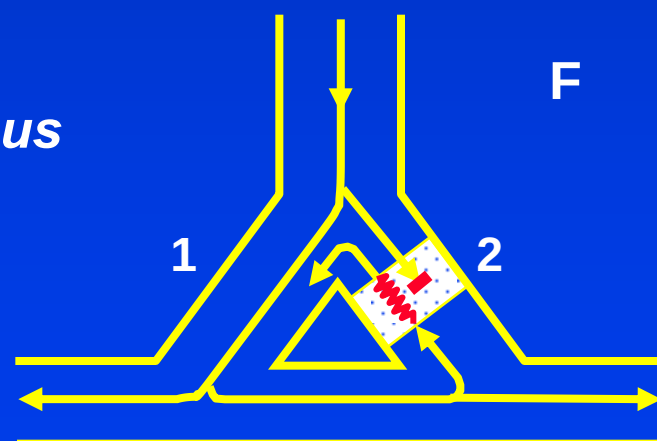
 Gyors I_{Na}
gátlása


E

Proaritmiás mechanizmus



F



A gyógyszer indukálta torsades de pointes aritmia

Fejlesztési költség ~ 800 millió USD
Visszavonási költség ~ 500 - ? millió USD

RITKA: pl. terfenadine esetén 1/50000

Torsades de pointes miatt:

➡ Vissz

Terfe

Aster

Grep

Cisap

➡ Nem

szám

➡ Komp

Moxif

Zipra

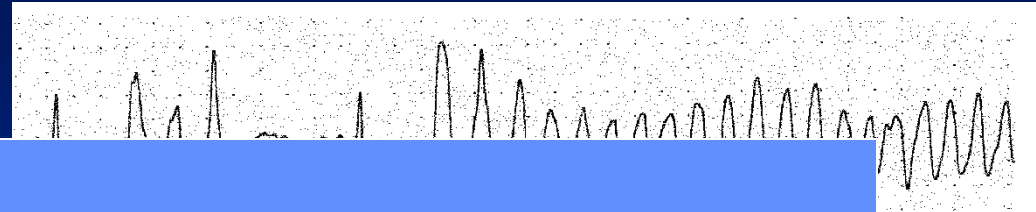
➡ Elfogadott de QT ellenőrzés javasolt számos készítmény

➡ Újrafogalmazott használati utasítás

Thioridazine

Droperidol

www.torsades.org

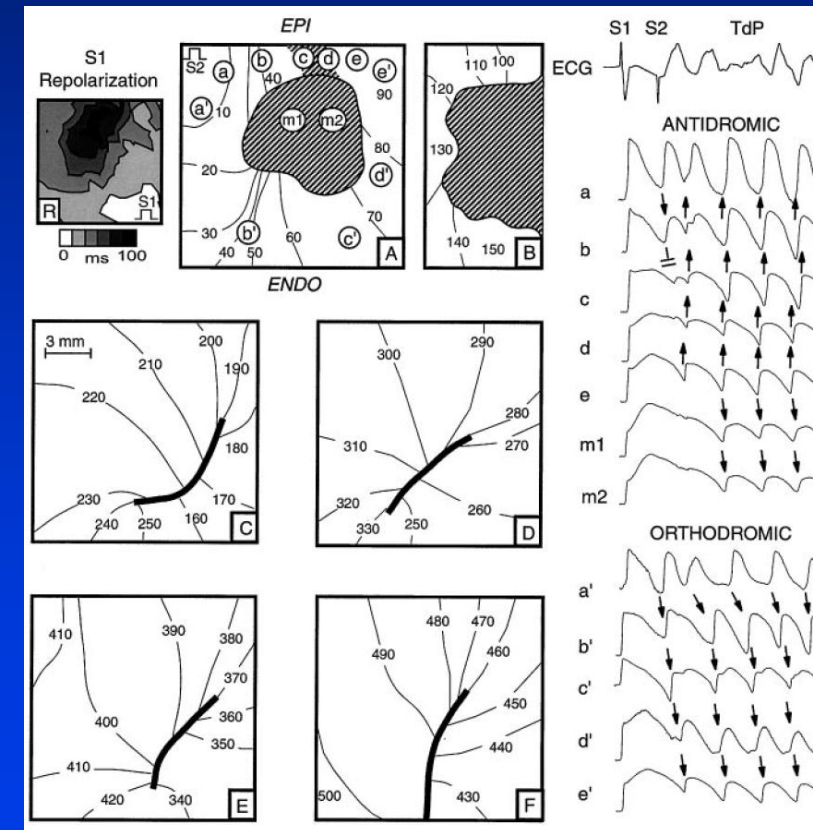
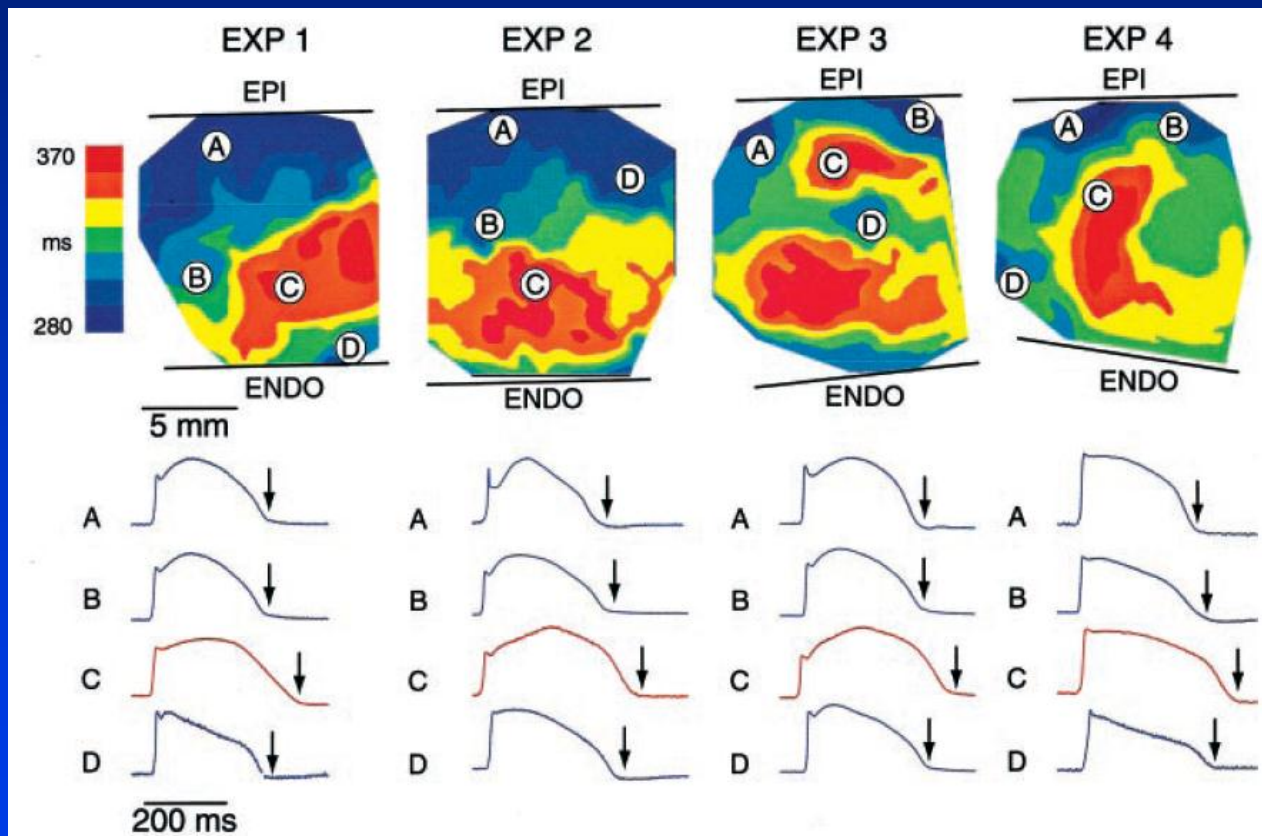


inger

„Ha jól emlékszik, én említést tettem
lehetséges mellékhatásokról.”

A repolarizációs inhomogenitás arithmogén mechanizmusa

szubsztrátum



szinusz ritmus (SR)

szinusz ritmus

vulnerábilis periódus

extraszisztole

extraszisztole

1

3

7

2

4

5

6

ERP

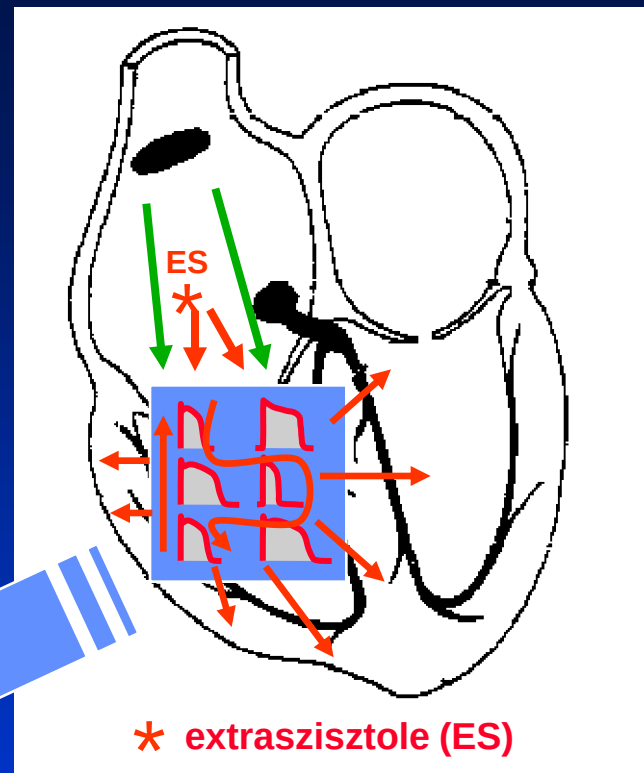
ERP

ERP

ERP

ERP

ERP

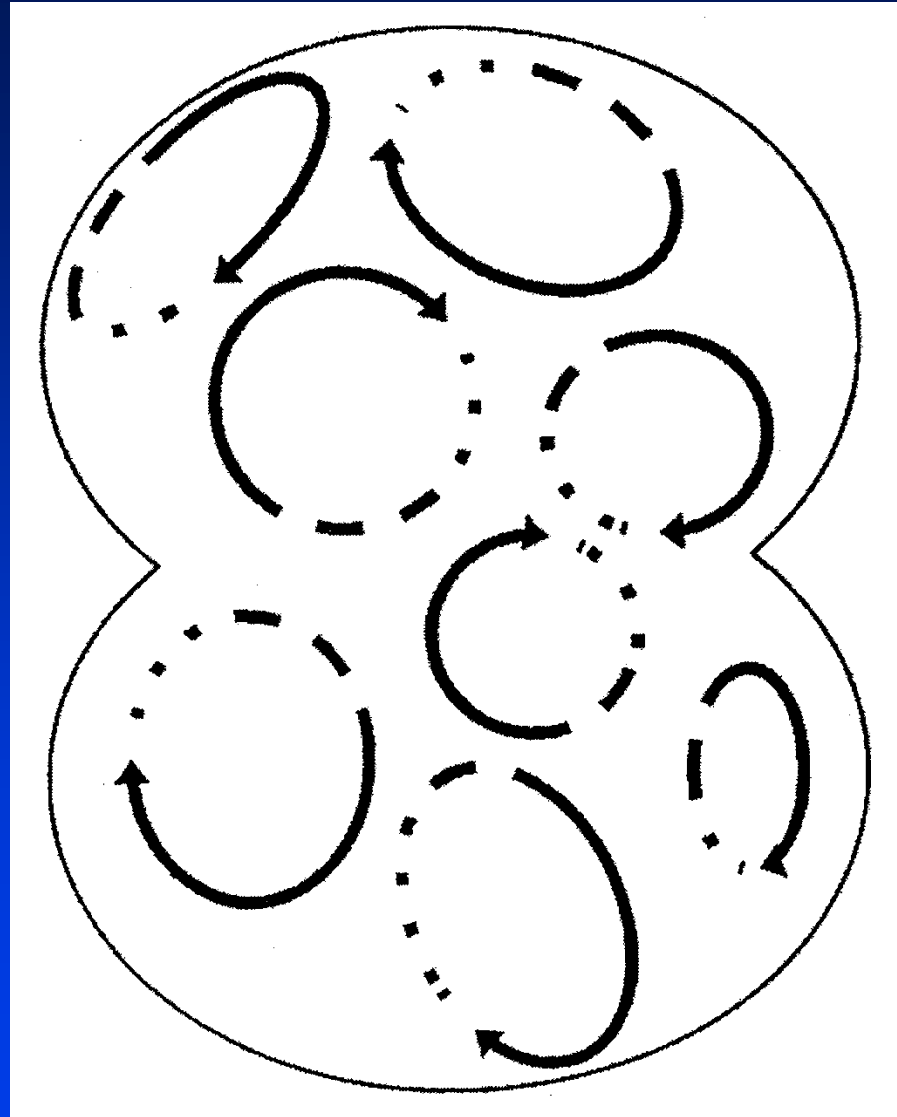


* extraszisztole (ES)

Repolarizációs inhomogenitás - szubsztrátum

Extraszisztole - trigger

Pitvarfibrilláció



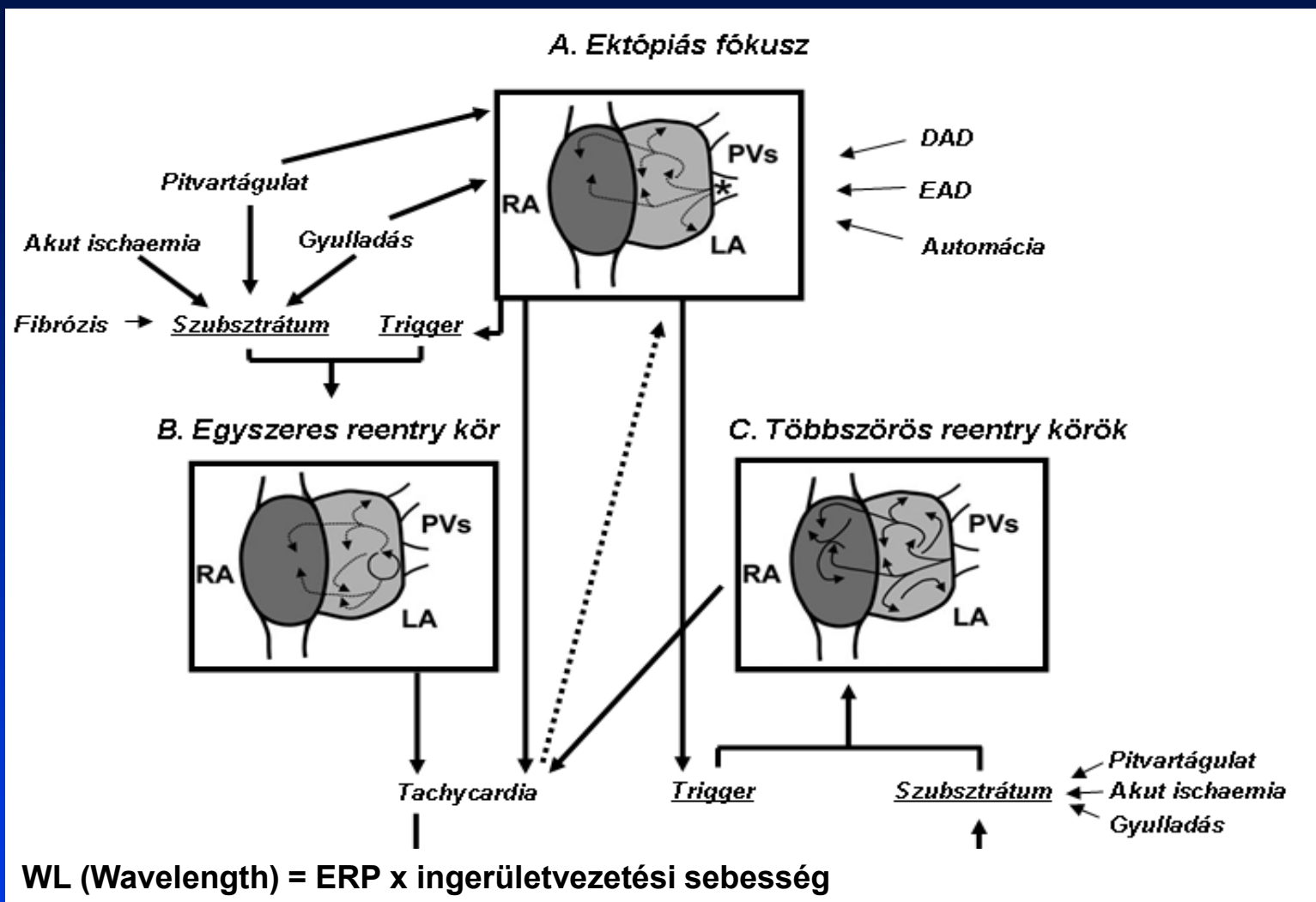
A pitvarfibrilláció - AF

A pitvarfibrilláció (AF) a leggyakoribb, hirtelen/arrhythmogen szívhalált csak ritkán okozó, klinikai lefolyását tekintve azonban korántsem „benignus” tekinthető szívritmuszavara.

AF-ben a sinusritmusra (SR) jellemző koordinált elektromechnikai szívműködést a pitvarok kaotikus, rendkívül gyors (400-800/min), szabályos pitvarizom-összehúzódást ellehetetlenítő remegése/vonaglása/csillámlása („fibrillációja”) váltja föl, amelynek következtében megváltoznak a pitvarok elektrofiziológiai aktivitása (APD és ERP lerövidülése, valamint számos ionáram tulajdonsága megváltozik).

AF-ben nem csupán a pitvarok szabályos elektrofiziológiai aktivitása szűnik meg, hanem a kontraktilis funkció is jelentősen lecsökken. Összehúzódás híján a pitvarokban pangó vér (stasis), a prothrombotikus anyagok keletkezésének növekedése és az endogén antikoagulánsok csökkent termelődése következtében vérrögök (thrombusok) képződnek, amelyek nemritkán súlyos neurológiai tünetekkel járó ischaemiás szélütést okoznak.

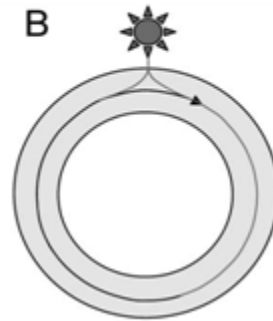
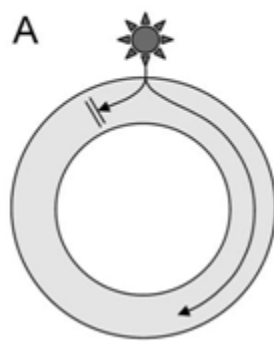
Az AF fellépésének és fennmaradásának főbb tényezői.



AF = pitvarfibrilláció;
 RA = jobb pitvar; LA = bal pitvar;
 EAD = korai utódepolarizáció;
 DAD = késői utódepolarizáció;
 PVs = pulmonalis vénák;
 APD = akciós potenciál időtartam;
 RP = refrakter periódus;
 WL = az impulzus hullámhossza

Az AF-et többnyire tachycardia indukálta elektromos remodelling (APD-rövidülés) talaján fellépő, venoatrialis ingerképző gócból (leggyakrabban a bal felső vena pulmonalisból) kiinduló extrasystole iniciálja. Az elektromos perpetuátor lehet „single/mother wave” és/vagy „multiple wave/circuit reentry”. Utóbbi az AF kialakulásért felelős legfontosabb tényező. A relatív pitvari ischaemia reentry-facilitátor. A strukturális/morfológiai átépülés legfontosabb tényezője a pitvarizom (mikro)fibrózisa és a bal pitvar tágulata.

Reentry-t meghatározó tényezők



Körbefutás ideje: nagyobb kell hogy legyen mint a refrakter periódus

Elősegítő tényezők:
 → rövid refrakter periódus
 → lassú vezetés
 → elérhető hosszú ingerületvezetési útvonalak

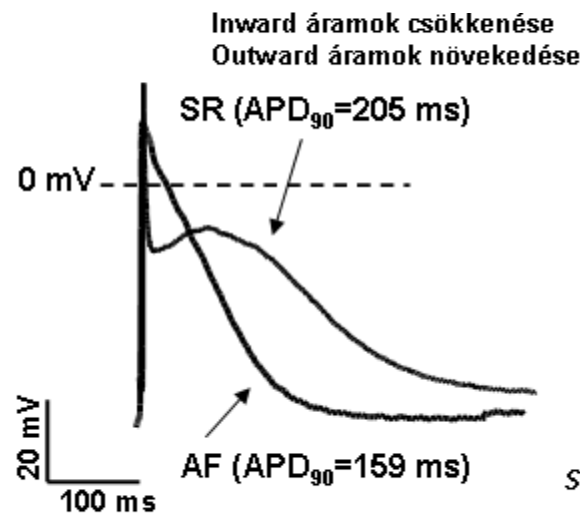
Hogyan indukál a remodelling reentry-t?

$WL \text{ (Wavelength)} = ERP \times \text{ingerületvezetési sebesség}$

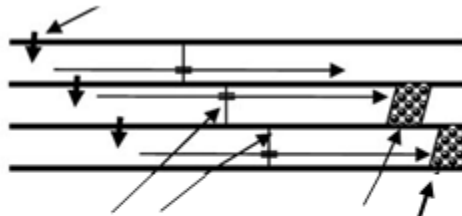
(Allesie teóriája)

A reentry fennmaradás feltétele, hogy a impulzus hullámhossza ne legyen nagyobb a körpálya hosszánál

C Rövid refrakter sza



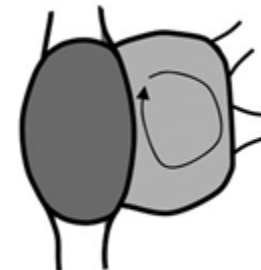
Gátolt vezetés
(csökkentett forrásáram (I_{Na}))



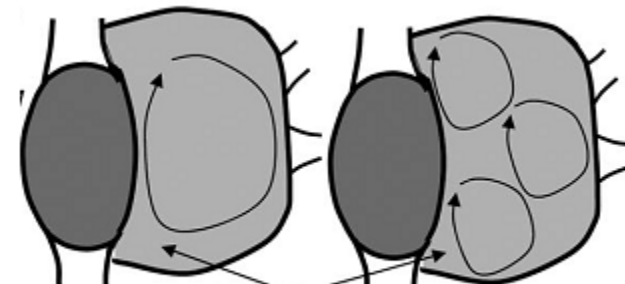
Sérült connexin-funkció

fibrózis

Normális pitvar



Meghosszabbodott körvezetési út



Tágult balpitvar

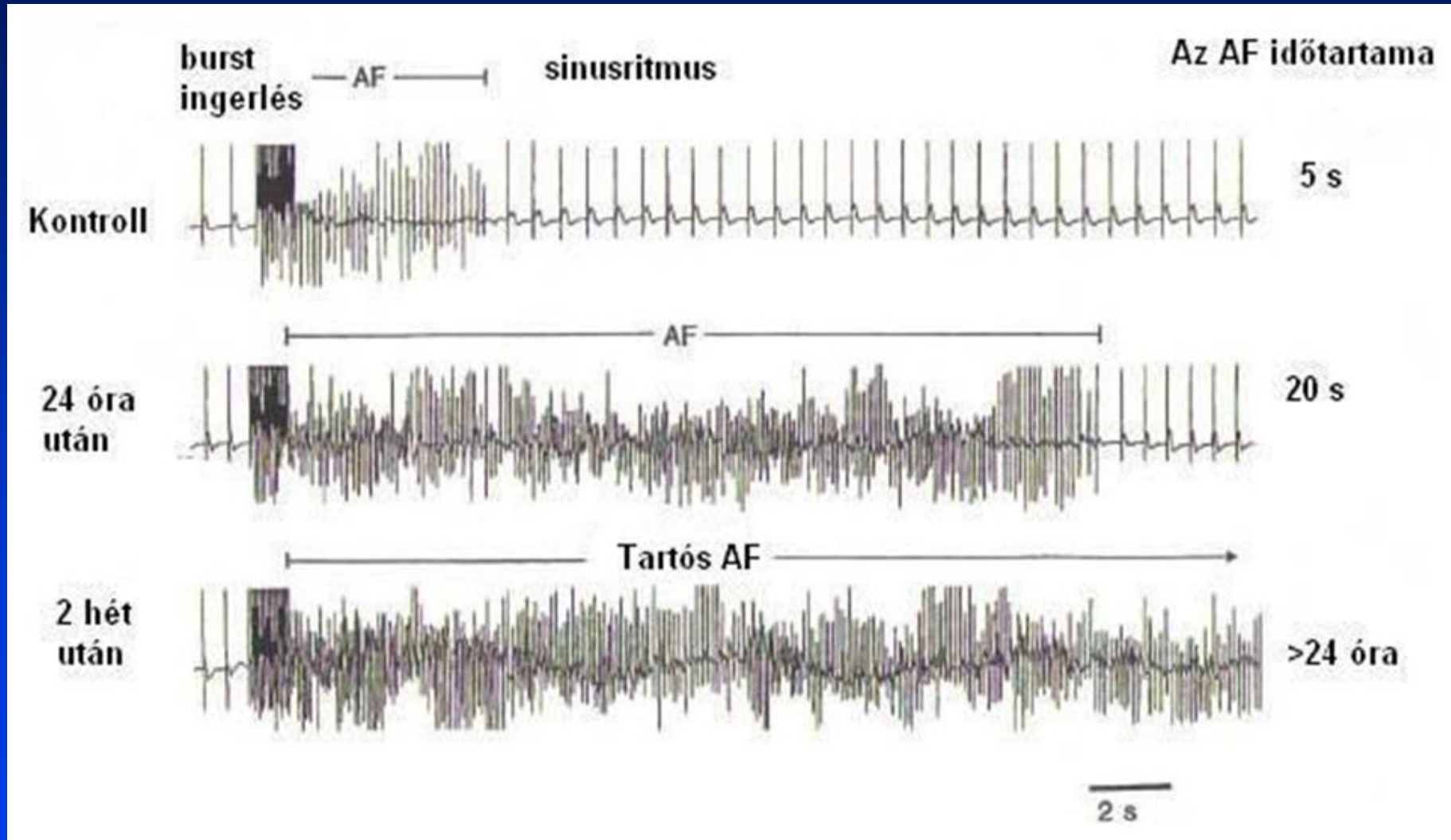
Pulmonális vénák szerepe

- A PV-ba benyúló szívizomnyelvek nagy mennyiségben (40%) tartalmaznak spontán diasztolés depolarizációra képes pitvari izomsejteket (ektópiás fókuszok), amelyek begyújtanak és fenntartanak AF-et
- a belőlük kiinduló pitvari extrasystolék a pitvarfibrilláció (ablálható/szupprimálható) triggerei
- spontán DAD- és katekolamin által indukált EAD-képződés is megfigyelhető
- a PV-automácia klinikai jelentőségének elismerése új terápiás koncepció(k) kiindulópontja

Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation

A Study in Awake Chronically Instrumented Goats

Maurits C.E.F. Wijffels, MD; Charles J.H.J. Kirchhof, MD, PhD;
Rick Dorland, BS; Maurits A. Allessie, MD, PhD



ERP 146 ms → 95 ms

Wijffels et al. Circulation 1995, 92: 1954-1968

Pitvarfibrilláció remodellingje

(mindazon funkcionális és/vagy strukturális elváltozások amelyet az AF okoz, és melynek talaján az AF minduntalan kiújul/fennmarad)

Tachykardia
(ATR)

Pangásos szívelégtelenség

Sarcolemmális ioncsatorna

1. Jelátvivő és feladatvégrehajtó fehérék

2. Sejt felszíni és sejt-kapcsoló rendszerek

3. EGM

Strukturális remodelling

Neurohormonális rendszerek, autonóm idegrendszer (RAAS)

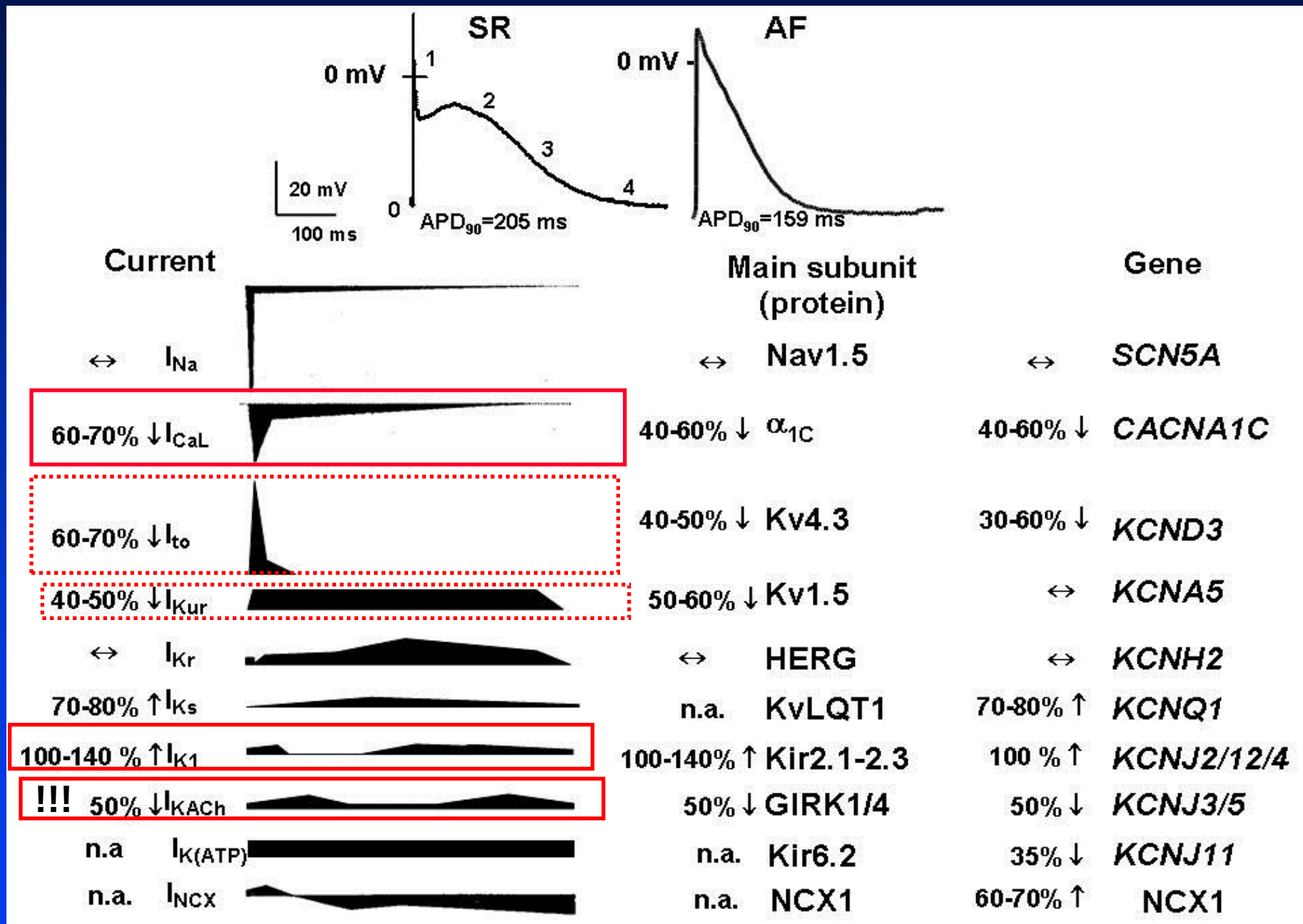
Stb.

Circus vitiosus, amely elősegíti az AF kiújulását, stabilizálódását és állandósulását.

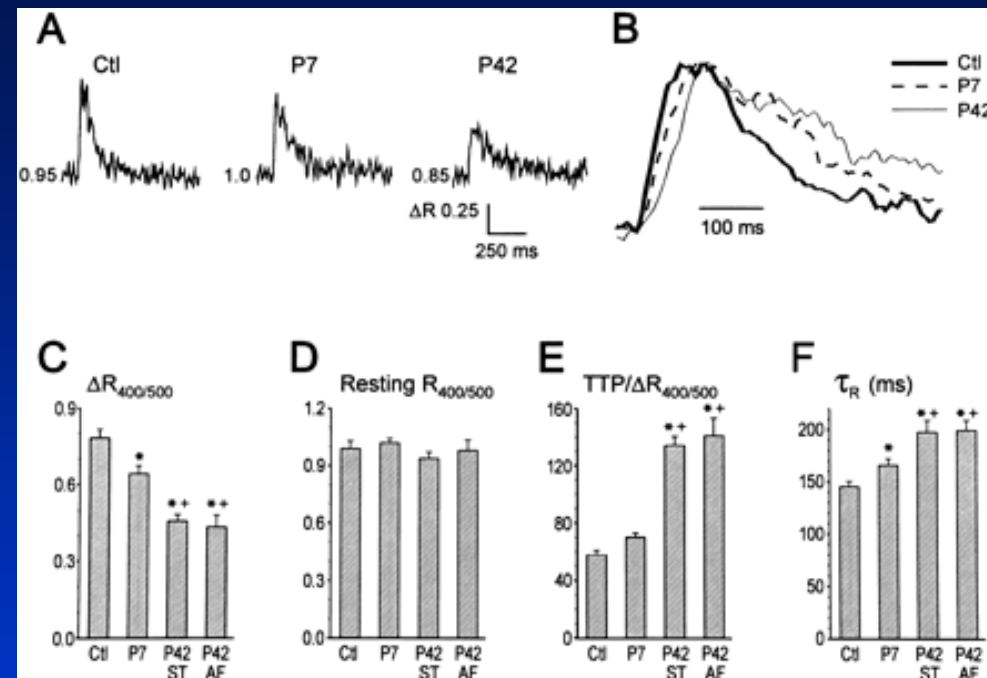
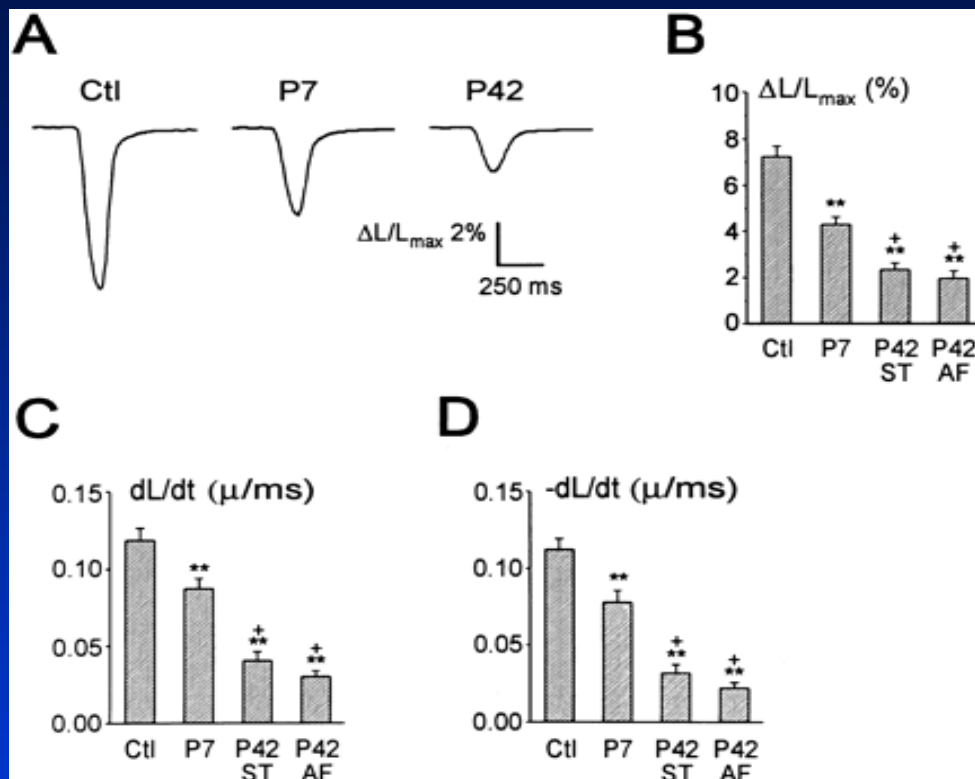
Héraklész legendabeli Hydrája

Lloyd és Langberg (*J Cardiovascular Electrophysiol*, 2006; 17: 236)

AF – elektromos remodelling



Kontraktilis remodelling



Sejtrövidülés (bal mező) és kalcium tranziens (jobb mező) mérések kontroll és AF (P7 és P42) kutyasejteken

Sun et al. Circulation 1998, 98: 719-727

A kontraktilis erő csökkenését elsősorban az I_{CAL} áram csökkenése (akár néhány perc alatt), majd az ehhez kapcsolódó teljes Ca-homeosztázis rendszer sérülés okozza. A hipokontraktilitás következménye a falmerevség és fesülés fokozódik, ami pitvartágulathoz vezet (LAV $\uparrow$).

Az elektromos és kontraktilis remodelling „kéz a kézben” együtt járnak !!!

Strukturális remodelling

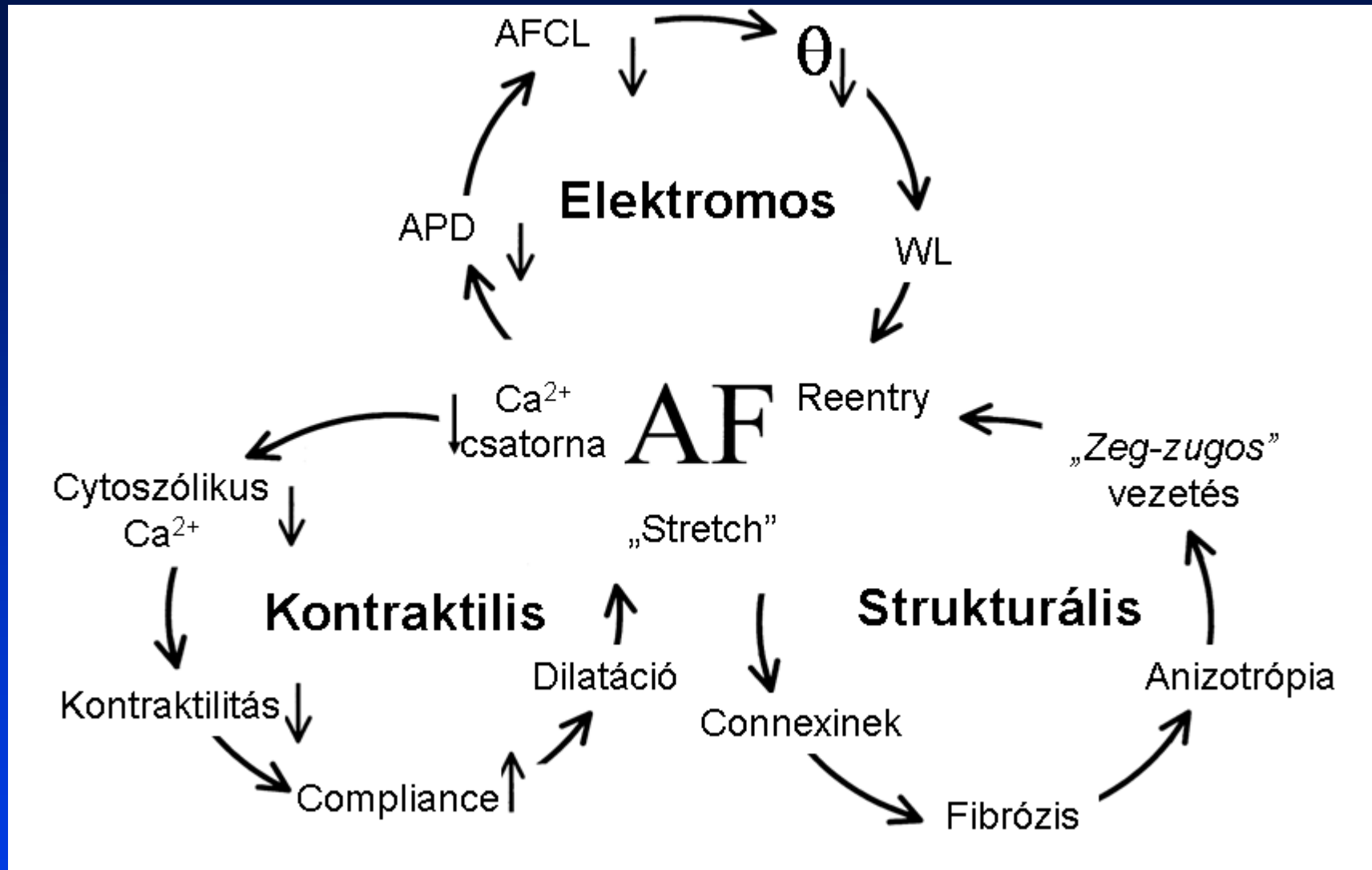
A paradigm shift in treatment of atrial fibrillation: from electrical to structural therapy ? (Heidbüchel, *Eur Heart J*, 2003; 24:2077-2078)

Az AF „upstream/non channel” terápiájának fontossága !!!

Az AF progrediens lefolyásáért (paroxysmalis → perzisztens → permanens) is elsősorban a szerkezeti remodelling felelős. A pitvari sejtekben hosszan tartó AF során a következő („*low flow ischaemia*” szerű) változások történnek:

- sejtméret növekedés
- Perinuclearis of glycogen felhalmozódás
- Myolysis (szarkomér vesztés)
- Connexin sérülés
- Mitokondrium duzzadás
- A szarkoplazmás reticulum sérülése
- Különböző sejtfehérje változások (expresszió, lokalizáció)
- fibrózis (az AF életkorfüggő prevalenciájának oka) !!!

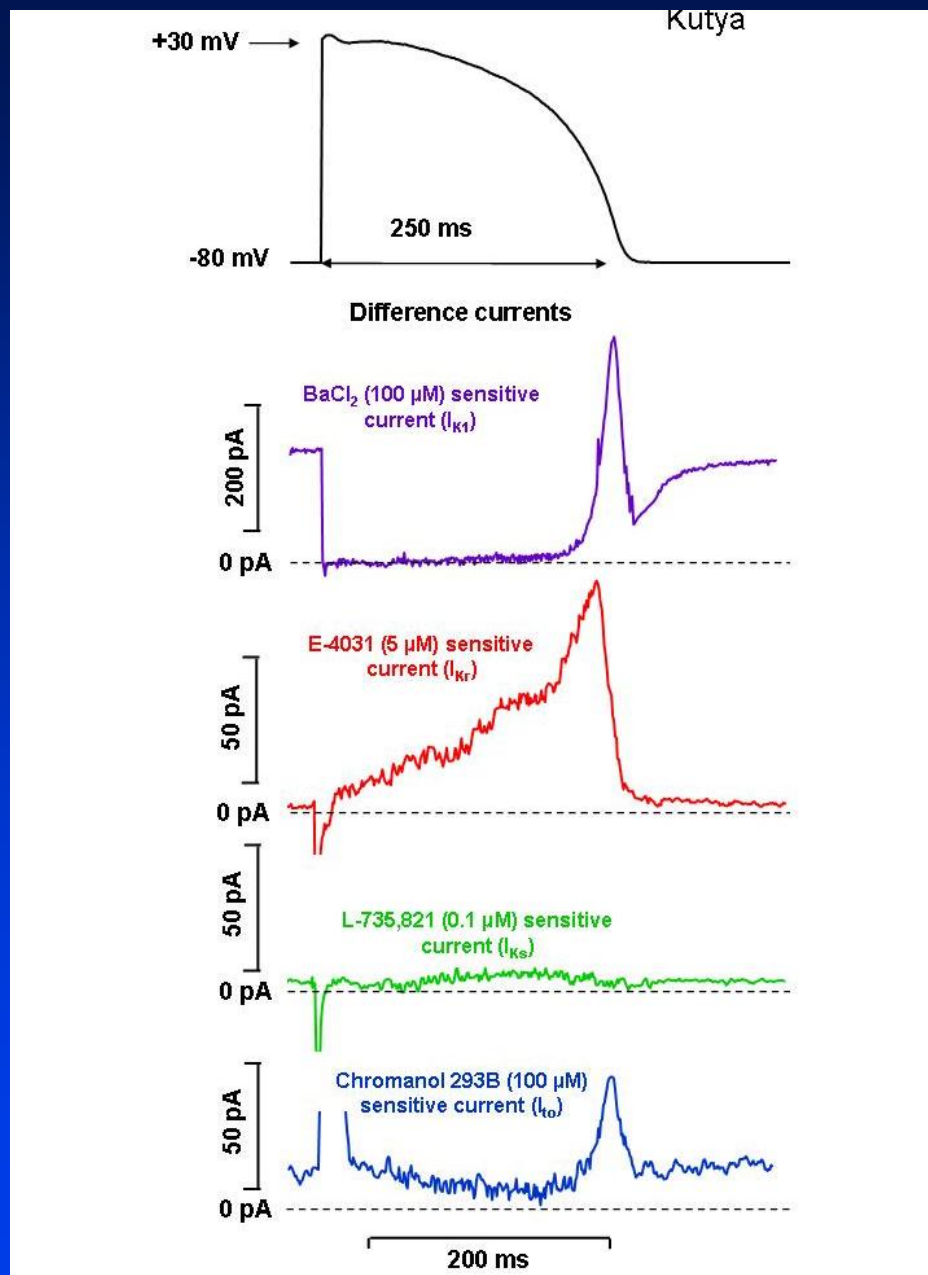
A háromféle pitvari remodelling „pozitív feedback” kapcsolatrendszer



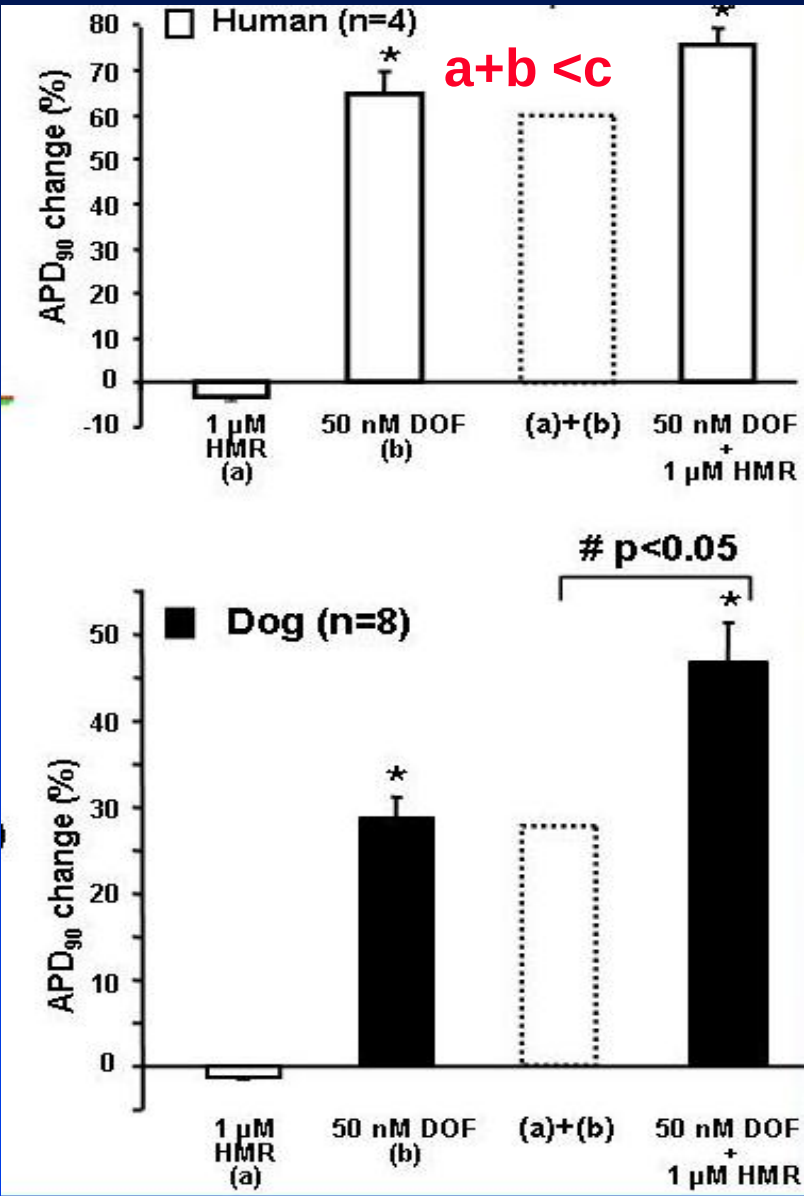
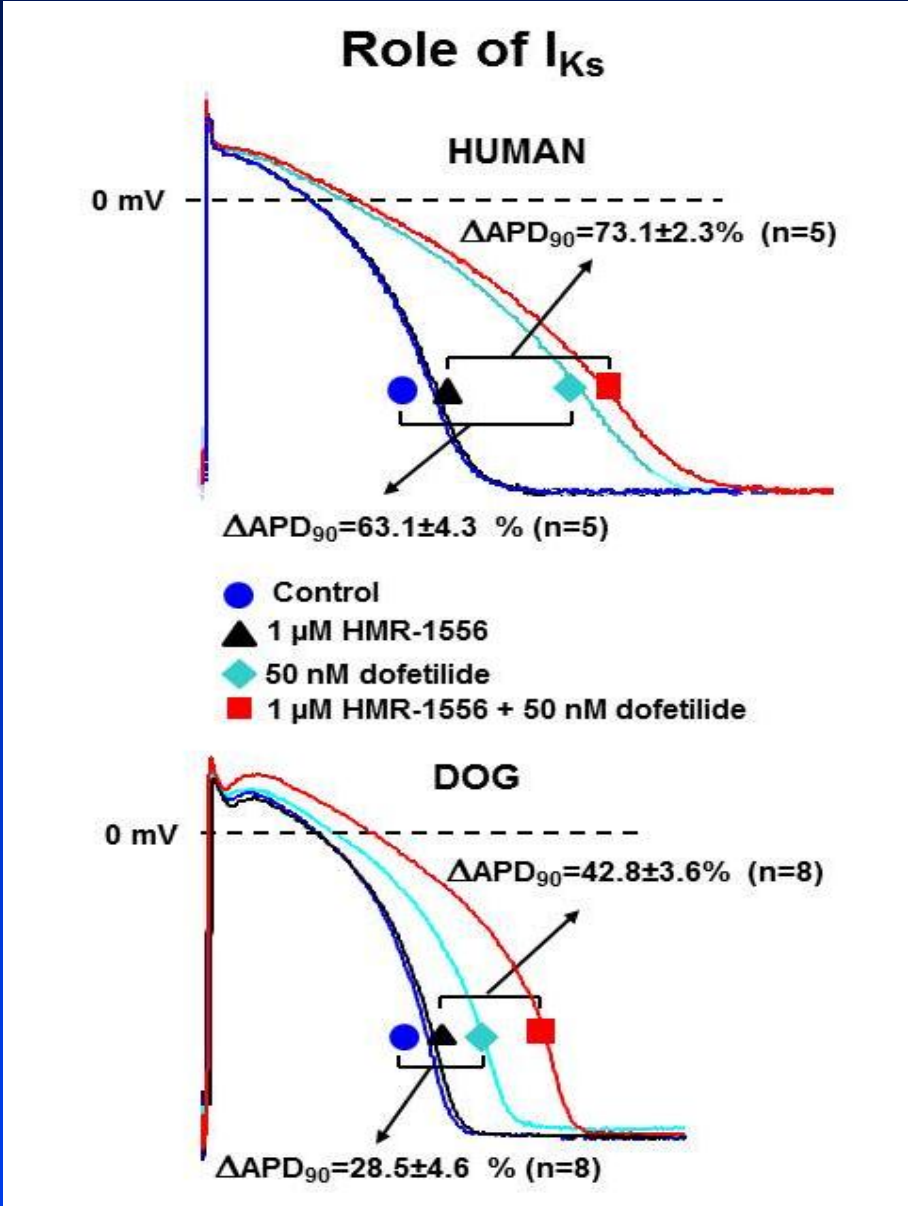
Az elektrofiziológiai és kontraktilis remodelling néhány perc, óra ill. nap alatt következik be – konverzió után reverzibilis

A strukturális remodelling 3-4 hónap alatt fejlődik ki – nehezen vagy egyáltalán nem reverzibilis

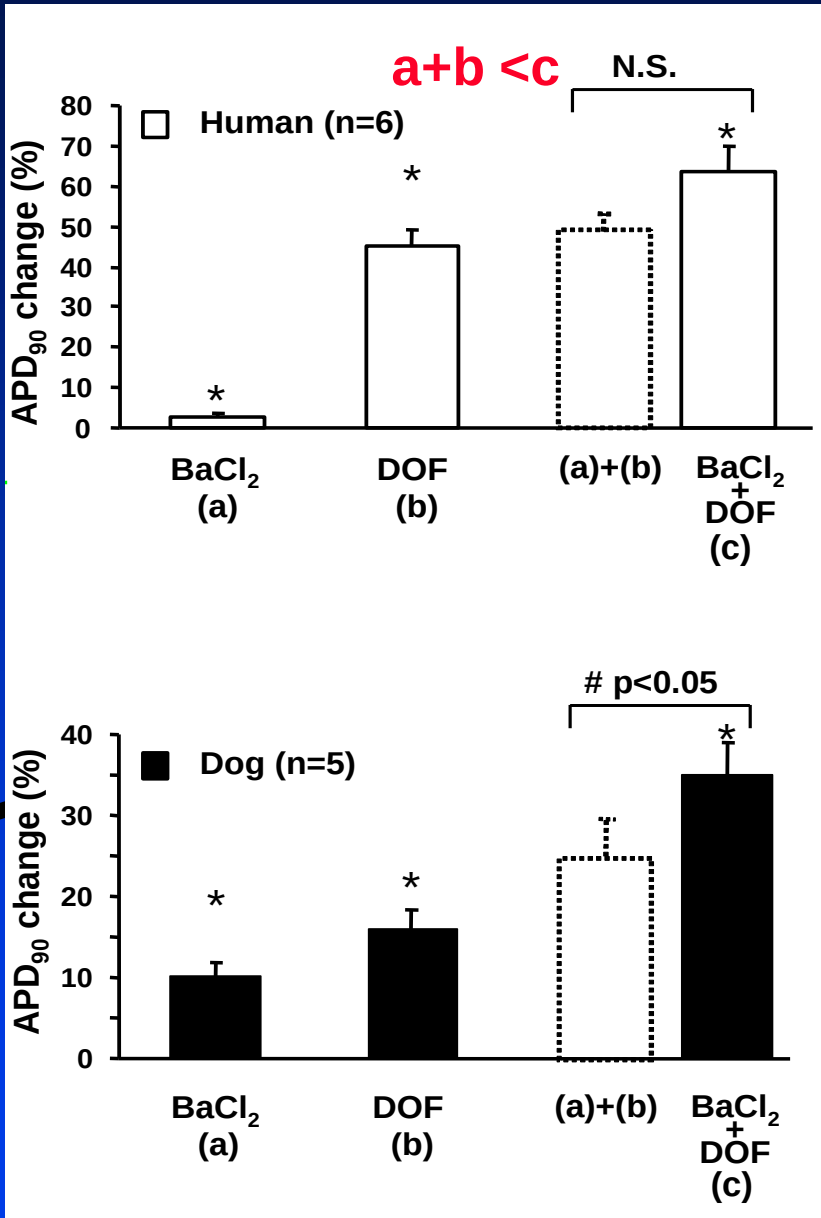
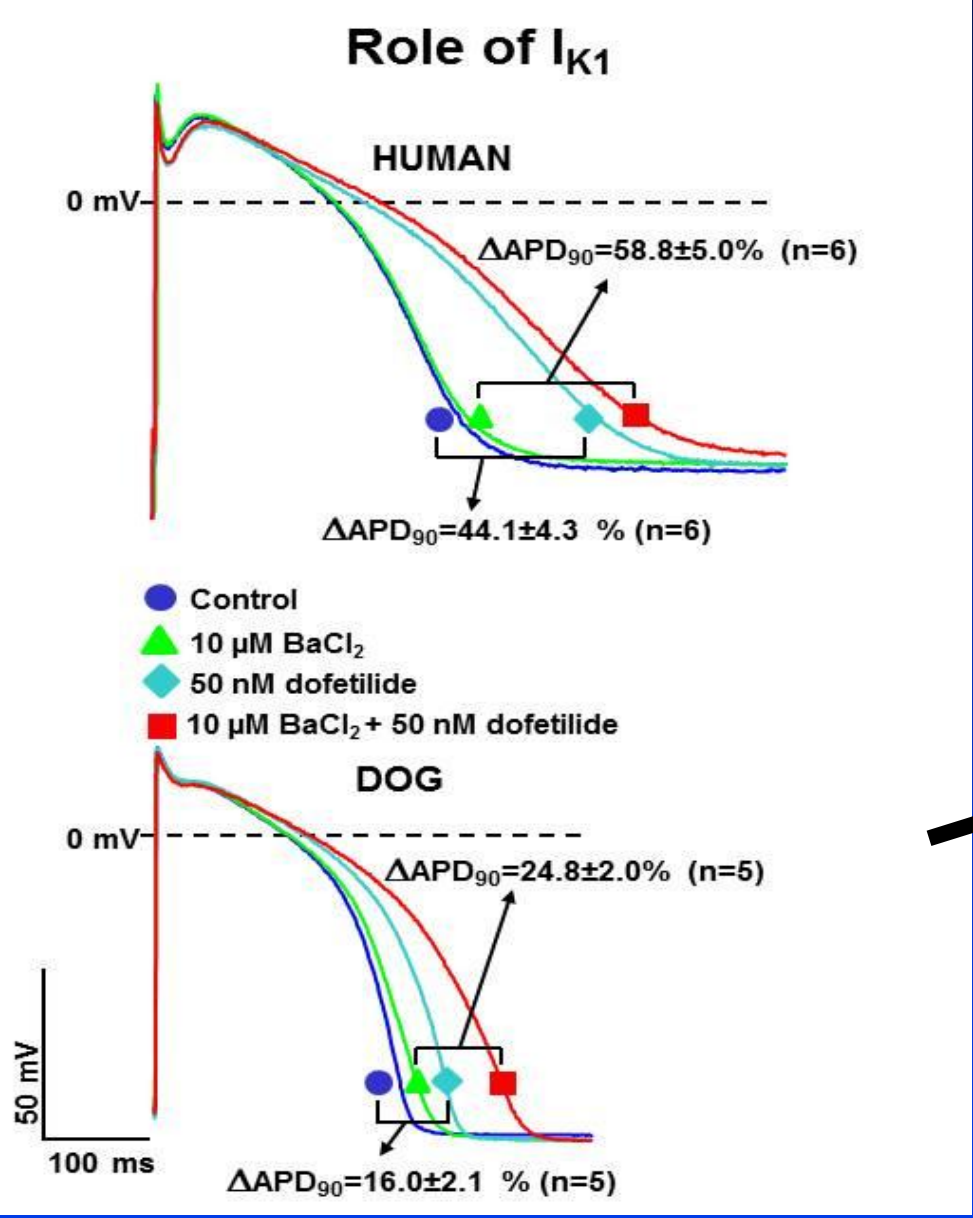
A négy repolarizáló káliumáram az akciós potenciál alatt - összefoglalás



Az I_{Ks} és I_{K1} áramoknak a repolarizációs tartalékban játszott szerepének a vizsgálata kutya és emberi emlős preparátumokban



Az I_{Ks} és I_{K1} áramoknak a repolarizációs tartalékban játszott szerepének a vizsgálata kutya és emberi emlős preparátumokban



ÖSSZEGZÉS – Repolarizációs rezerv szerepe I.



Emlős (kutya, illetve emberi) kamrai szívizmon **egyféle típusú kálium csatorna gátlása önmagában extrém API megnyúlást nem eredményez.**

Ez valószínűleg annak a következménye, hogy a **különböző kálium csatornák képesek helyettesíteni és/vagy kiegészíteni egymás működését.** A kutya és humán kamrai szívizomsejtek repolarizációja **túlbiztosított, vagyis „repolarizációs tartalékkal” rendelkeznek.**

A **repolarizációs rezerv gyengülése** nem feltétlenül eredményez számottevő repolarizáció megnyúlást, de **növeli a szív aritmiakészségét.**

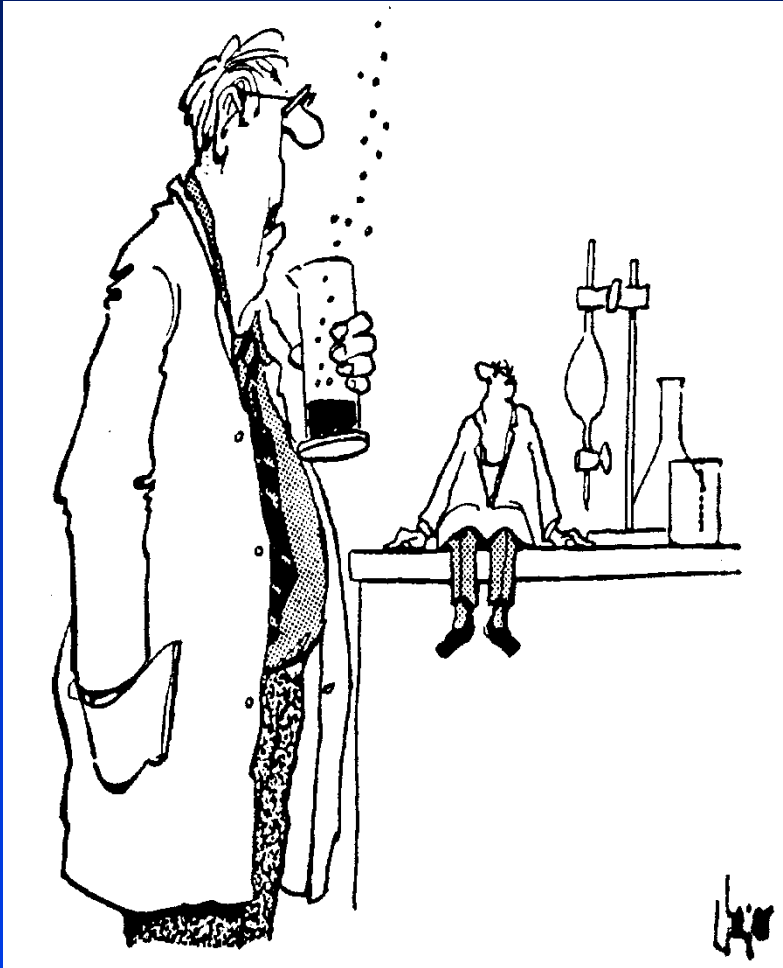
ÖSSZEGZÉS – Repolarizációs rezerv szerepe II.

Amikor ez a **repolarizációs tartalék** valamilyen oknál fogva **sérül** (gyógyszerhatás, szívbetegség okozta remodeling, fokozott szimpatikus aktivitás, genetikai rendellenesség, stb.) az egyébként **csekély vagy mérsékelt kálium csatorna gátlás** is okozhat erőteljes és potenciálisan **proaritmiás** kamrai akciós potenciál megnyúlást.

Ezért az olyan **gyógyszerek** alkalmazása, amelyek egyszerre **több kálium csatornát** is **gátolnak**, feltehetően **veszélyesebb** lehet, mint **egyetlen** adott **specifikus kálium csatornát gátló szer** használata.

A gyógyszerek lehetséges **QT intervallum** növelő hatásának vizsgálatára vonatkozó **teszteket** érdemesnek tűnik átértékelni, és a különböző teszteket **nemcsak érintetlen, hanem gyengített repolarizációs tartalékú** preparátumokon is el kellene végezni.

A repolarizációs rezerv fiziológiai/patofiziológiai szerepének megértése alapvető fontosságú a GYÓGYSZERIPAR („safety pharmacology”) számára



„Úgy gondolom, talán először mégiscsak patkányon kellett volna kipróbálni.”

Életmentő gyógyszerek fejlesztése
(pl. antiaritmiás, szívelégtelenség, AIDS, tumor ellenes gyógyszerek)



másodlagos

Végpont: mortalitás csökkentés

Életminőséget javító gyógyszerek fejlesztése

(pl. antihisztaminok, KIR, GI, antikoncipiens, étvágycsökkentő gyógyszerek)



elsődleges

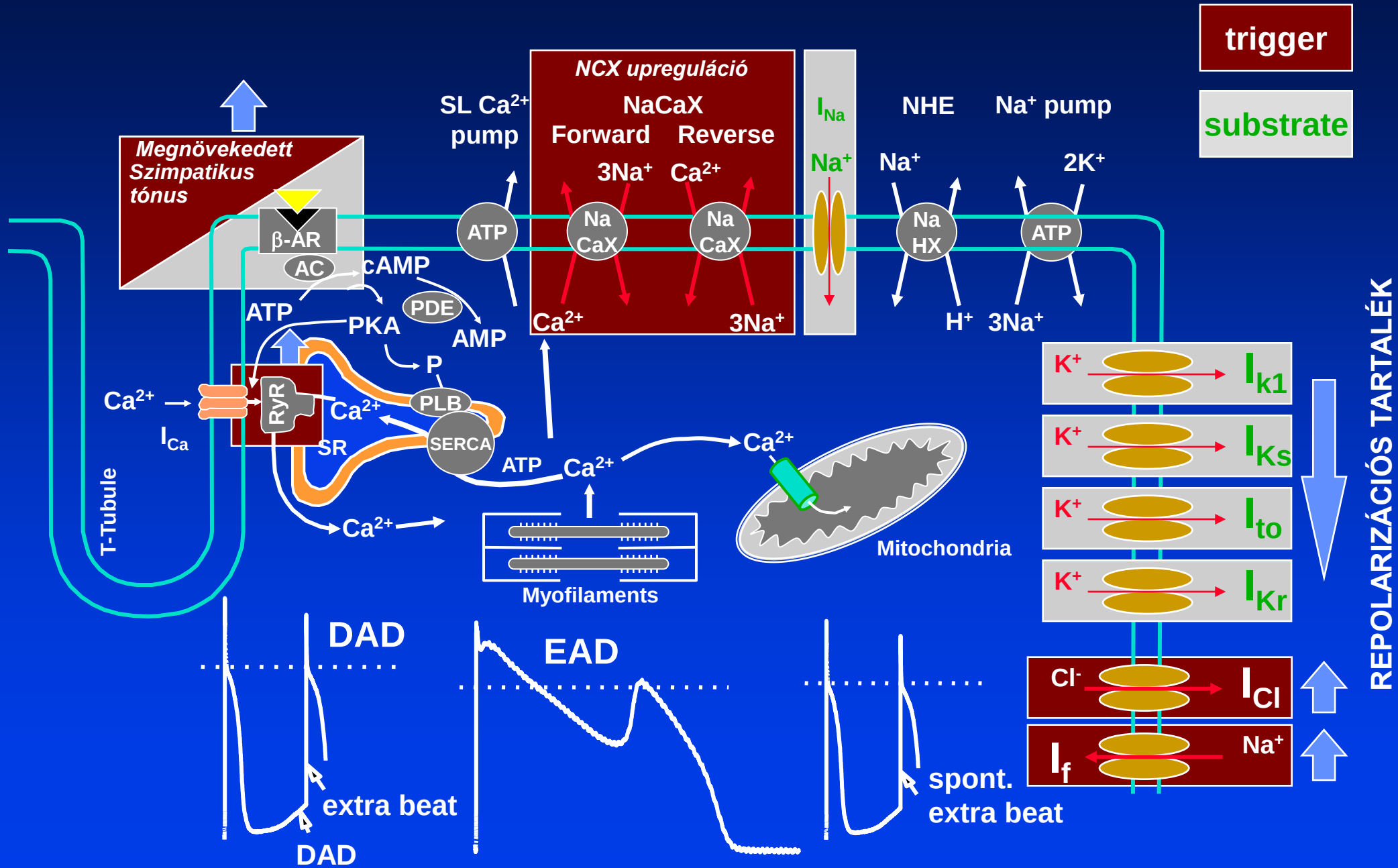
Végpont: nem mortalitás csökkentés

Általános következtetés

Az élettani, biokémiai, biofizikai és kórélettani jelenségek elmélyült tanulmányozása és megértése, azaz színvonalas alapkutatás nélkül az eredményes alkalmazott kutatás (gyógyszerfejlesztés) esélye minimális.

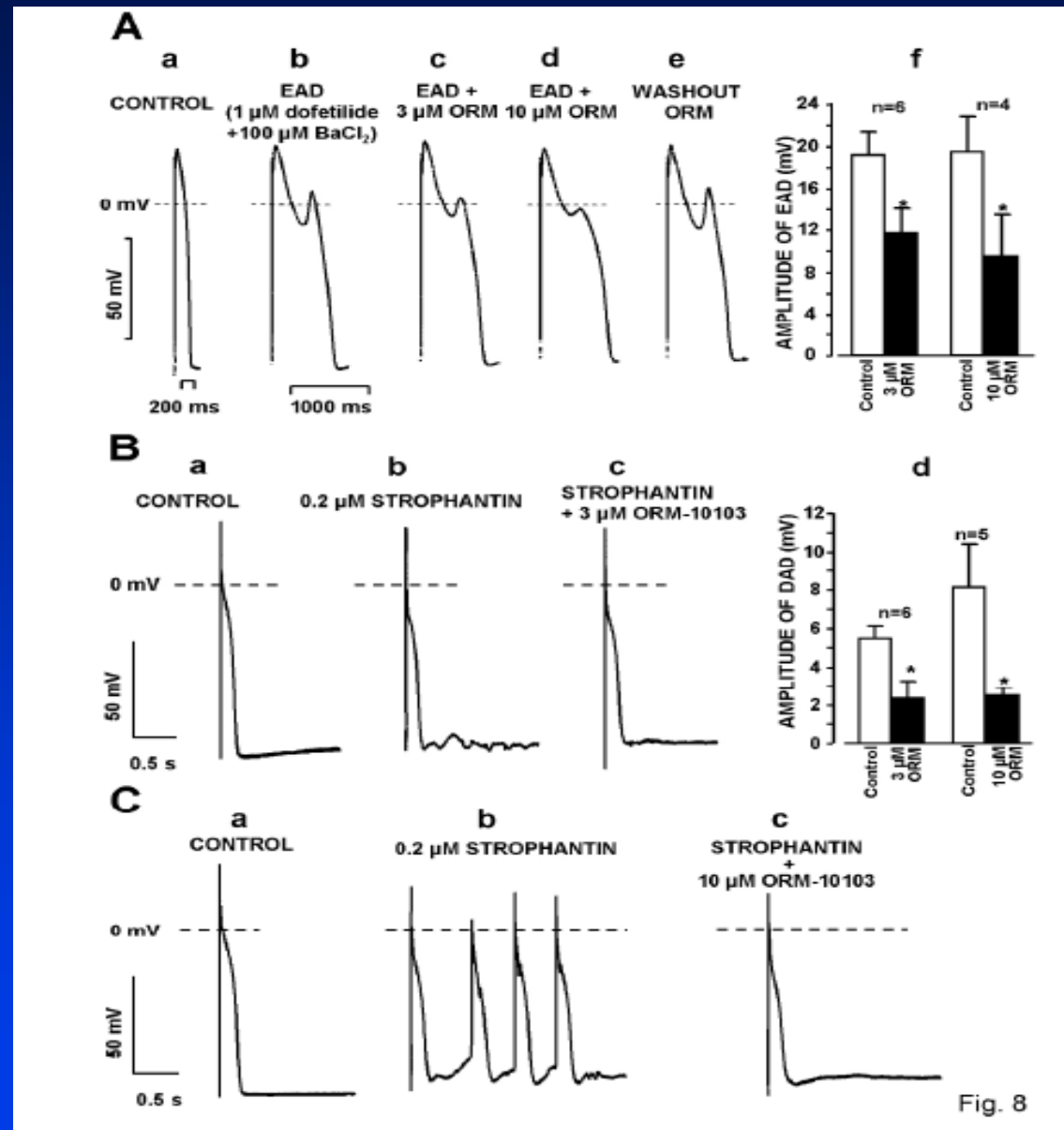
KÖSZÖNÖM SZÉPEN A FIGYELMET !!!

Intracelluláris Ca^{2+} szabályozás aritmogén hatása



INHIBITION OF NCX ABOLISHES EAD AND DAD

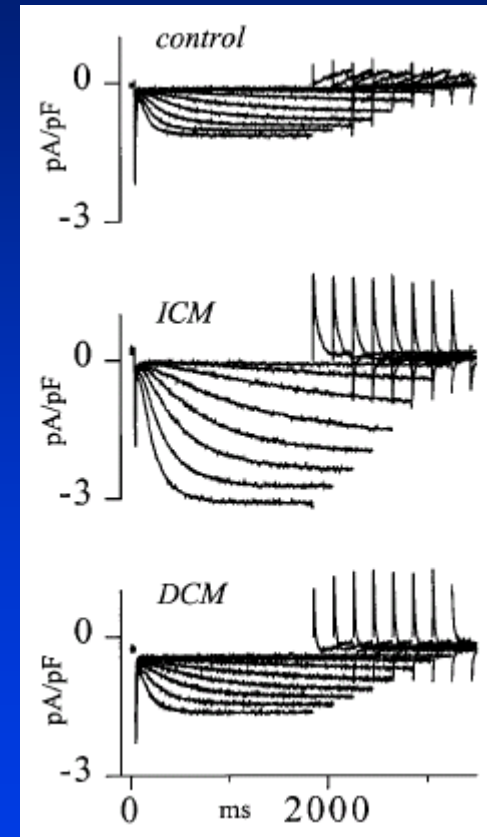
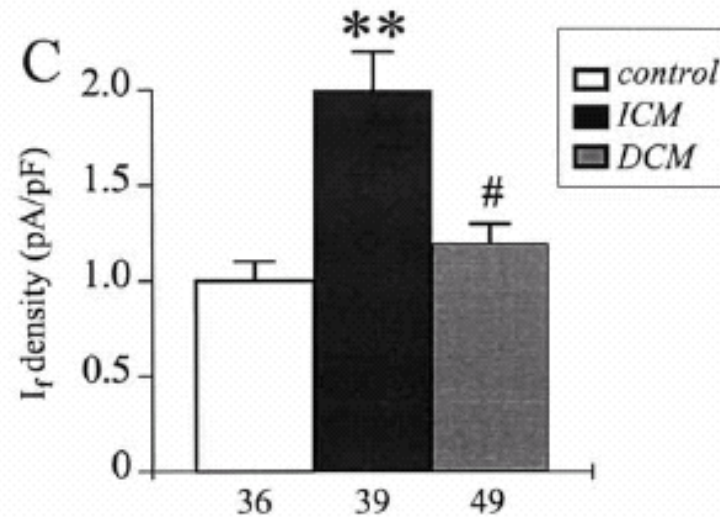
trigger



I_f REMODELLING

trigger

E. Cerbai *et al.*



E. Cerbai *et al.* *J Mol Cell Cardiol* 33, 441–448 (2001)

Genetikus K⁺ ion csatorna defektusok

Table 1.1 Genetic mutations and clinical presentations of congenital long QT syndrome.

<i>Subtype</i>	<i>Chromosome locus</i>	<i>Gene affected</i>	<i>Ion channel affected</i>	<i>T wave</i>	<i>Typical clinical features</i>
<i>Autosomal dominant (Romano–Ward)</i>					
LQT1	11p15.5	KVLQT1 (KCNQ1)	I _{Ks} α subunit	Broad	No QT change with exercise, syncope during physical or emotional stress
LQT2	7q35–36	HERG	I _{Kr} α subunit	Notched	Normal QT shortening with exercise Syncope during stress, rest or auditory stimuli
LQT3	3p21–24	SCN5A	I _{Na}	Peaked and delayed onset	Supra-normal QT shortening with exercise, syncope during sleep or rest
LQT4	4q25–27	Unknown	Unknown	Bizzare T wave	Severe bradycardia and atrial fibrillation
LQT5	21q22.1–22.2	MinK (KCNE1)	I _{Ks} β subunit	–	–
LQT6	21q22.1–22.1	MiRP1 (KCNE2)	I _{Kr} β subunit	–	–
LQT7	Unknown	Unknown	I _{K1}	–	–
<i>Autosomal recessive (Jervell–Lange–Nielsen)</i>					
JLN1	11p15.5	KVLQT1 (KCNQ1)	I _{Ks} α subunit	–	–
JLN2	21q22.1–22.2	MinK (KCNE1)	I _{Ks} β subunit	–	–
JLN3	Unknown	Unknown	Unknown	–	–