

Účinok hypolipidemika WY 14643 a blokátora mitochondriálnych K_{ATP} kanálov na výskyt reperfúzných arytmií v izolovanom srdci potkana po ischémii a reperfúzii

Martina Nemčeková, Slávka Čarnická, Jana Matejíková, Dezider Pancza, Táňa Ravingerová

Ústav pre výskum srdca SAV, Dúbravská cesta 9, Bratislava
mnemcekova@gmail.com

Jedným zo základných mechanizmov zodpovedných za konečnú protektívnu odpoveď pri ischemickom a farmakologickom preconditioningu ischemického myokardu môže byť fosforylácia K_{ATP} kanálov v mitochondriách (mK_{ATP}), ktorá vyvoláva ich otvorenie a následné spomalenie procesov závislých od vápnika, vrátane apoptotických a nekrotických zmien v bunke [1]. Blokátory mK_{ATP} kanálov môžu spôsobiť potlačenie mechanizmov endogénnej kardioprotekcie a zrušiť jej antiarytmický účinok [2]. Naopak liečba hypolipidemikami (statíny a fibráty), predpokladá kardioprotekciu počas ischemicko-reperfúzneho poškodenia myokardu, ktorá môže napodobňovať účinok preconditioningu. Úloha aktivácie mK_{ATP} kanálov v mechanizme týchto pleiotropných (nelipidových) účinkov uvedených liečiv však doteraz nebola dostatočne prebádaná. Rozhodli sme sa preto preskúmať účinok hypolipidemika WY 14 643 (WY) v ochrane proti akútnej ischémii myokardu, konkrétne účinok na výskyt reperfúzných arytmií na izolovanom srdci normo-cholesterolemických potkanov a overiť potenciálnu možnosť účasti mK_{ATP} kanálov v antiarytmickom účinku tohto liečiva. Adultným potkanom kmeňa Wistar bolo 5 dní perorálnou sondou podávané WY (3 mg/kg/deň). Na šiesty deň boli srdcia predliečených potkanov a neliečených kontrolných zvierat (Ko) izolované, perfundované podľa Langendorffa a vystavené 30 min. trvajúcej globálnej ischémii a 2 hod. reperfúzii. Selektívny inhibítor mK_{ATP} kanálov 5-hydroxydekanoát sodný (5-HD, 200 μ mol/L) bol v oboch skupinách podávaný v perfúznom roztoku 15 min. pred ischémiou. Sledovanými parametrami boli hlavné charakteristiky arytmogénézy: celkový počet komorových extrasystol (ES), dĺžka trvania komorovej tachykardie (VT), výskyt komorovej fibrilácie (VF) a základné funkčné parametre srdca (frekvencia akcie srdca, tlak v ľavej komore a koronárny prietok). Po 5-dňovej liečbe s WY, v srdciach premedikovaných zvierat celkový počet ES klesol na (376 ± 82) zo (700 ± 117) v neliečenej skupine ($P < 0,05$), ako aj dĺžka trvania epizód VT bola významne kratšia, ($23,5 \pm 12,0$) s (WY) vs. (109 ± 26) s (Ko), $P < 0,05$]. Výskyt VF sa významne znížil z 58 % u kontrol na 27 % v skupine s WY. Podávanie 5-HD nemalo vplyv na uvedené funkčné parametre v oboch skupinách pred ischémiou. Počas reperfúzie 5-HD neovplyvnil arytmogénézu v neliečenej skupine a nezrušil antiarytmický účinok v skupine s WY: ES (288 ± 53), VT ($17,1 \pm 12,1$) s, VF 25 % ($P > 0,05$ vs. WY). Navyše 5-HD nepotlačil lepšie postischemické obnovenie funkcie srdca v skupine s WY. Naše výsledky ukázali, že podávanie hypolipidemika WY významne znížilo výskyt komorových arytmií počas reperfúzie izolovaného srdca potkana, zatiaľ čo vystavenie srdca účinku inhibítora mK_{ATP} kanálov 5-HD tento účinok neodstránilo. To naznačuje že na rozdiel od preconditioningu sa na antiarytmickom účinku WY môžu podieľať iné mechanizmy ako otvorenie mK_{ATP} kanálov.

Za podpory grantov VEGA SR 1/0620/10, 2/0054/11 a APVV-LPP-0393-09.

[1] Garlid, *Biochim. Biophys. Acta.*, **2003**, 1606, 1–21.

[2] Matejíková, *Physiol. Res.*, **2009**, 58, 9–19.