

Klaudia Lustyk, „Mechanizm działania przeciwaritmicznych nowych pochodnych pirolidyn-2-onu i metyloazetydyny”

Streszczenie

Arytmia definiowana jako przyspieszenie, zwolnienie rytmu lub nieregularności pracy serca jest częstym problemem w praktyce klinicznej. Nieleczona arytmia zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i może prowadzić do śmierci. Dostępne leki przeciwaritmiczne przerywają napady arytmii i mogą zapobiegać jej nawrotom, z drugiej jednak strony mają liczne działania niepożądane, a w szczególności groźne dla pacjentów działanie proarytmiczne. Istnieje zatem potrzeba poszukiwania nowych struktur, które będą charakteryzowały się lepszym profilem bezpieczeństwa oraz wyższą efektywnością terapeutyczną.

Celem niniejszej pracy było wyselekcjonowanie związków, które będą nie tylko działały profilaktycznie (czyli zapobiegały powstawaniu arytmii), ale będą również przerywały napady arytmii. Oznaczono aktywność przeciwaritmiczną 12 związków pochodzących z dwóch grup chemicznych, tj.: pochodnych pirolidyn-2-onu i pochodnych metyloazetydyny oraz podjęto próbę wyjaśnienia ich mechanizmu działania.

We wstępnych badaniach farmakologicznych, które objęły: oznaczenie powinowactwa do receptorów α_1 - i α_2 -adrenergicznych, wpływu na presyjne działanie metoksaminy, wpływu na prawidłowe EKG, profilaktycznej aktywności przeciwaritmicznej w modelu arytmii adrenaliny, powinowactwa do receptorów β_1 -adrenergicznych, profilaktycznej aktywności przeciwaritmicznej w modelu arytmii wapniowej, akonitynowej oraz wpływu na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe u normotensyjnego szczura wyselekcjonowano najaktywniejsze związki do dalszych badań. Poszerzone badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmu działania objęły: określenie wpływu na kanały sodowe, potasowe, wapniowe, na EKG izolowanego serca szczura, aktywności przeciwaritmicznej w modelu poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu izolowanego serca szczura oraz terapeutycznej aktywności przeciwaritmicznej w modelu arytmii adrenaliny.

Większość badanych związków wykazało powinowactwo do receptorów adrenergicznych α_1 , natomiast nie wykazało znaczącego powinowactwa do receptorów α_2 -adrenergicznych. Ocena

wpływu badanych związków na presyjne działanie metoksaminy potwierdziła działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów α_1 -adrenergicznych. Żaden z badanych związków nie wydłużał odstępu QT_c podczas oceny wpływu na EKG, co może oznaczać brak potencjału proarytmicznego i właściwości indukowania arytmii komorowych. Dziewięć spośród dwunastu badanych związków wykazało profilaktyczną aktywność przeciwoarytmiczną w modelu arytmii adrenalinowej, przy czym związki AG-607, AG-608, S-61, S-73 i S-75 działały silniej niż karwedilol. Brak znaczącego powinowactwa związków: AG-607, AG-608, S-61, S-73 i S-75 do receptorów β_1 -adrenergicznych ostatecznie wykluczył udział komponenty β_1 -adrenolitycznej w mechanizmie działania przeciwoarytmicznego. Żaden z badanych związków nie przywracał rytmu zatokowego oraz nie redukował śmiertelności w arytmii wywołanej akonityną oraz nie wykazał istotniej aktywności w modelu arytmii indukowanej chlorkiem wapnia. Wszystkie związki wykazały działanie hipotensyjne, wynikające z ich właściwości α_1 -adrenolitycznych, jednak badane pochodne obniżały ciśnienie w zdecydowanie wyższych dawkach, niż umiarawiały rytm serca. Do dalszych, poszerzonych badań wybrano 2 związki tj.: AG-608 i S-75. Oba związki wykazały słabszy wpływ na kanały wapniowe i potasowe niż użyte związki odniesienia, co minimalizuje udział tych kanałów w ich mechanizmie działania przeciwoarytmicznego. W oznaczeniu wpływu na kanały sodowe, jedynie związek AG-608 zmniejszał przepływ prądu sodowego przez kanały silniej niż dibukaina, co może potwierdzać udział tych kanałów w jego działaniu przeciwoarytmicznym. Spośród badanych pochodnych tylko związek AG-608 wykazał aktywność przeciwoarytmiczną w modelu poreperfuzyjnych zaburzeń rytmu izolowanego serca szczura zmniejszając występowanie tachykardii komorowej. Indeks punktowy arytmii tego związku w stężeniu 10^{-9} M był niższy niż kontroli. Związki AG-608 i S-75 wykazały istotną statystycznie aktywność leczniczą redukując ilość ekstrasystoli w modelu arytmii indukowanej adrenaliną.

Wyniki przeprowadzonych badań stanowią podstawę do prowadzenia dalszych, poszerzonych badań farmakologicznych, które umożliwiłyby ustalenie dokładniejszego mechanizmu działania badanych związków oraz pozwoliłyby ocenić pełny profil bezpieczeństwa przy podaniu wielokrotnym.