

Thomas Kiatsis

Dr. med.

**Differenzierte elektrophysiologische Wirkung von KC-7985 und KC-11228 auf die Induzierbarkeit ventrikulärer „Reentry“-Tachykardien während der späten Postinfarktphase bei wachen Hunden**

Geboren am 21.02.1971 in Thessaloniki

Reifeprüfung am 07.07.1988 in Thessaloniki

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1997/98

Physikum am 15.03.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heilbronn

Staatsexamen am 03.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Brachmann

Bei 16 wachen Hunden wurden vier bis acht Tage nach Thorakotomie mit proximaler Ligatur des Ramus descendens anterior (LAD) die elektrophysiologischen und antiarrhythmischen Eigenschaften der neuen Antiarrhythmika KC-7985 und KC-11228 untersucht. Die elektrophysiologische Untersuchung mit programmierter Stimulation wurde unter Kontrollbedingungen und nach intravenöser Gabe von 2 mg/kg KC-7985 bzw. 0,25 mg/kg KC-11228 durchgeführt.

KC-7985 führte zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit bei Sinusrhythmus um 19,7%, der frequenzkorrigierten QT-Zeit um 13,4% und der QT-Zeit bei konstanter atrialer Stimulation um jeweils 8,9%, 8,2% und 6,3%, bei einer Stimulationsfrequenz von 400 ms, 350 ms und 300 ms. Die Herzfrequenz, die PQ-Zeit und die QRS-Dauer blieben unverändert. Die effektiven ventrikulären Refraktärzeiten, welche bei der Entstehung und Dauer von Reentry-Tachykardien eine wichtige Rolle spielen, wurden bei einer Grundstimulationsfrequenz von 400 ms, 330 ms, 250 ms und 200 ms ermittelt. Es wurde dabei bei allen Grundstimulationsfrequenzen eine signifikante Verlängerung der Refraktärzeiten durch KC-7985 erreicht: bei 400 ms um 16,4%, bei 330 ms um 16,5%, bei 250 ms um 15,4% und

bei 200 ms um 13,0%. Auch KC-11228 führte zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit bei Sinusrhythmus um 16,7%, der frequenzkorrigierten QT-Zeit um 14,5% und der QT-Zeit bei konstanter atrialer Stimulation mit 450 ms, 400 ms, 350 ms und 300 ms um jeweils 12,0%, 11,8%, 10,7% und 10,4%. Die Herzfrequenz, die QRS-Dauer und die PQ-Dauer blieben unverändert. Die effektiven ventrikulären Refraktärzeiten bei den entsprechenden Grundstimulationsfrequenzen wurden wie bei KC-7985 signifikant verlängert. Die Verlängerung betrug bei 400 ms 15,3%, bei 330 ms 14,3%, bei 250 ms 14,5% und bei 200 ms 13,8%.

Bei KC-7985 konnten bei der Kontrollstimulation in vier Versuchen (28,6%) nicht-anhaltende, in sieben Versuchen (50%) anhaltende ventrikuläre Tachykardien und in drei Versuchen (21,4%) keine ventrikulären Tachykardien ausgelöst werden. Nach Verabreichung von KC-7985 war in keinem Experiment eine komplette Arrhythmiesuppression erreichbar. In 3 Versuchen (42,9%) ist eine partielle Arrhythmiesuppression eingetreten. Ein proarrhythmischer Effekt wurde in einem Experiment mit dem Übergang von nicht-anhaltenden in anhaltende ventrikuläre Tachykardien beobachtet.

Bei KC-11228 waren bei der Kontrollstimulation in einem Experiment keine ventrikuläre Tachykardien, in fünf Experimenten (50%) nicht-anhaltende, in drei Experimenten (30%) anhaltende ventrikuläre Tachykardien und in einem Experiment (10%) Kammerflimmern, induzierbar. Nach Verabreichung von KC-11228 wurde in keinem Fall eine komplette Arrhythmiesuppression erreicht. In einem Versuch (25%) trat eine partielle Arrhythmiesuppression auf. Proarrhythmisch wirkte KC-11228 in einem Experiment mit dem Übergang einer nicht-anhaltenden in eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie.

Das Neuaufreten von ventrikulären Extrasystolen unter KC-7985 und KC-11228 wurde als möglicher Hinweis auf eine proarrhythmische Wirkung der beiden getesteten Substanzen gewertet. KC-7985 führte in 5 von 14 Versuchen (35,7%) zum Neuaufreten von ventrikulären Extrasystolen und KC-11228 in 4 von 10 Experimenten (40%).

Die in der vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnisse bestätigen die bisher durch in vitro Versuche erhaltenen typischen Klasse III-Eigenschaften von KC-7985 und KC-11228. Wie bei ähnlichen Untersuchungen von anderen Antiarrhythmika der Klasse III zu sehen ist, sind die bei KC-7985 und KC-11228 beobachteten proarrhythmischen Effekte keine Ausnahme. Bei der kompletten Arrhythmiesuppression und somit der antiarrhythmischen Wirksamkeit sind jedoch in den meisten tierexperimentellen Untersuchungen von anderen Klasse III-Antiarrhythmika bessere Ergebnisse zu finden, wobei anzumerken ist, daß der genaue

Vergleich von verschiedenen Studien am Infarktmodell beim Hund aufgrund der Unterschiede in der Durchführung und Auswertung nur eingeschränkt möglich ist.