

Natalia Catalina Yannoulis Arceda  
Dr. sc. hum.

**Differenzierte Wirkungen der neuen Klasse III Antiarrhythmika Dofetilid und Ambasilid auf den „delayed-rectifier“ Kaliumstrom in Abhängigkeit von der catecholaminergen Aktivität, der extrazellulären Kaliumkonzentration und des pH-Wertes.**

Geboren am 10.03.1971 in Bordeaux (Frankreich).  
Reifprüfung am 18.07.1989 in Barcelona (Spanien).  
Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom WS 1989 bis SS 1994.  
Diplom am 30.06.1994 an der Universität Barcelona (Spanien).

Promotionsfach: Innere Medizin.  
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Brachmann.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirkung von zwei neuen Klasse III Antiarrhythmika, Dofetilid und Ambasilid, auf den „delayed-rectifier“ Kaliumstrom unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen: erhöhter sympathischer Aktivität, Hyperkaliämie/Hypokaliämie, Azidose/Alkalose. Die Wirkung der Substanzen auf den „delayed-rectifier“ Kaliumstrom wurde mittels der whole-cell Patch-clamp Technik an isolierten Meerschweinchenherzmuskelzellen untersucht.

Klasse III Antiarrhythmika verlängern die Refraktärperiode und die Aktionspotentialdauer von Herzmuskelzellen durch die Hemmung des „delayed-rectifier“ Kaliumstroms, der an der Repolarisation der Zellmembran beteiligt ist. Der „delayed-rectifier“ Kaliumstrom besteht aus 2 Komponenten, einer schnell aktivierenden Komponente  $I_{Kr}$  und einer langsam aktivierenden  $I_{Ks}$ , die nach ihrer unterschiedlichen Aktivierungskinetik und ihrer Reaktion auf Pharmaka wie E-4031 und Lanthanum differenziert werden können. In unseren Versuche wurde ein kinetisches Protokoll benutzt um die 2 Komponenten des „delayed-rectifier“ Kaliumstroms zu isolieren. Drei verschiedene Testpulsdauern (200, 500 und 2000ms) wurden angewandt.

Dofetilid reduzierte die Amplitude des „delayed-rectifier“ Kaliumstroms bei einer Konzentration von  $10^{-8}M$  bis  $10^{-4}M$ . Dieser Effekt war deutlicher bei kurzen Testpulsdauern ausgeprägt, und wurde durch Zugabe eines spezifischen  $I_{Kr}$ -Blockers wie  $La^{3+}$  suprimiert, da Dofetilid eine selektive Wirkung auf die schnell aktivierende Komponente des „delayed-rectifier“ Kaliumstroms,  $I_{Kr}$ , aufweist. Im Gegensatz zu Dofetilid, ist Ambasilid ( $10^{-6}$ - $10^{-4}M$ ) ein unspezifisches  $I_{Kr}/I_{Ks}$  Blocker. Deshalb wurde eine fast komplette Inhibition des Tail-Stroms durch Zugabe von hohen Ambasilidkonzentrationen ermöglicht.

Zahlreiche Kammerflimmernepisoden beim plötzlichen Herztod entstehen im Rahmen gesteigerter sympathischer Aktivität während einer transitorischen myokardialen Ischämie. Isoprenalin, wie Katecholamine im allgemeinen, haben eine dem Klasse III Effekt entgegengesetzte Wirkung auf den „delayed-rectifier“ Kaliumstrom. Dieser Effekt war deutlicher bei langen Testpulsdauern und wurde durch einen spezifischen  $I_{Kr}$ -Blocker wie  $La^{3+}$  nicht aufgehoben. Dies erklärt sich vermutlich durch die selektive Wirkung von Isoprenalin auf  $I_{Ks}$ . Aufgrund ihrer  $I_{Ks}$  stimulierenden Wirkung sollten Katecholaminen demzufolge den Klasse III Effekt auf die Aktionspotentialdauer und die Refraktärperiode teilweise oder ganz antagonisieren. Tatsächlich zeigt diese Untersuchung, daß je nach ihren elektropharmakologischen Profil Klasse III Substanzen unterschiedlich mit Isoprenalin interagieren. Zum einem wurde die Isoprenalin vermittelte  $I_{Ks}$  Stimulation durch den

unselektiven  $I_{Kr}/I_{Ks}$  Blocker Ambasilid, nicht jedoch durch den selektiven  $I_{Kr}$  Blocker Dofetilid aufgehoben. Zum anderem wurde der Klasse III Effekt von Dofetilid auf den „delayed-rectifier“ Kaliumstrom im Gegensatz zu Ambasilid unter hohen Katecholaminkonzentrationen deutlich vermindert. Diese Ergebnisse lassen vermuten daß bei erhöhter sympathischer Aktivität, die Wirksamkeit von Dofetilid, und im allgemeinen die Wirksamkeit von selektive  $I_{Kr}$ -Blockern, eingeschränkt wird.

Veränderungen der extrazellulären Kaliumkonzentration sind von großer klinischer Bedeutung. Dabei wurde der Einfluß verschiedener extrazellulärer Kaliumkonzentrationen auf die Wirkung von Dofetilid und Ambasilid untersucht. Es ist bekannt, daß sich der Beitrag von  $I_{Kr}$  und  $I_{Ks}$  zur  $I_K$  Gesamtamplitude in Abhängigkeit von der extrazellulären Kaliumkonzentration variiert. Trotz relativer Zunahme der  $I_{Kr}$  Aktivität bei Hyperkaliämie wurde die Wirkung des selektiven  $I_{Kr}$  Blockers Dofetilid bei hohen extrazellulären Kaliumkonzentrationen vermindert. Demgegenüber blieb die Wirkung von Ambasilid durch hohes Kalium unbeeinflußt. Demzufolge sollte die Wirkung von Ambasilid imGegensatz zu Dofetilid auch im Rahmen einer Hyperkaliämie bei myokardialer Ischämie erhalten bleiben. Unter hypokaliämischen Bedingungen wurde die Wirkung von Dofetilid und Ambasilid verstärkt. Dieser Effekt war für Ambasilid deutlicher ausgeprägt als für Dofetilid. Übermäßige Aktionspotentialverlängerung unter Hypokaliämie bedeutet jedoch erhöhtes proarrhythmisches Risiko, insbesondere für *torsade de pointes* Tachyarrhythmien.

Azidose ist ebenfalls ein wichtiger Faktor beim Herzinfarkt. Änderungen des extrazellulären pH-Wertes hatten unter Kontrollbedingungen keinen Einfluß auf die Amplitude des „delayed-rectifier“ Kaliumstroms. Die Wirkung von Dofetilid war bei Azidose deutlich reduziert. Da Dofetilid eine basische Substanz ist, wird sie unter hohen  $H^+$ -Konzentrationen protoniert. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, daß die kaliumkanal-blockierende Wirkung von Dofetilid durch die nicht protonierte Form vermittelt wird.

Trotz vielfach klinisch dokumantierter Überlegenheit von Klasse III Antiarrhythmika gegenüber Klasse I Antiarrhythmika muß nach den Ergebnissen der SWORD-Studie auch für Klasse III Antiarrhythmika mit erheblichen proarrhythmischen Effekten gerechnet werden. Klasse III typisches proarrhythmisches Risiko besteht sowohl für Ambasilid als auch für Dofetilid. Unter hypokaliämischen Bedingungen potenziert sich dieses Risiko nach den Ergebnissen dieser Arbeit vorwiegend für Ambasilid. Andere Faktoren die oft in der Arrhythmogenese und plötzlichem Herztod beteiligt sind, wie erhöhter sympatischer Aktivität und Ischämie (Hyperkaliämie und Azidose) könnten auch eine Rolle in der Wirksamkeit dieser Substanzen spielen. In der klinischen Praxis schließlich müssen weiter modulierende Faktoren der Klasse III Aktivität wie Azidose und Ischämie berücksichtigt werden.