

Lidocaine, Flecainide ve Propafenone'un Hipoksi ve Reoksijenasyonda Miyokardı Koruyucu Etkisi

PROTECTIVE EFFECTS OF LIDOCAIN, FLECAİNİDE
AND PROPAFENONE ONMYCARDIUMDURING
HYPOXIA AND REOXYGENATION

Vasfi ULUSOY
Kıymet SALBAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği

Geliş Tarihi: 25 Aralık 1989
Kabul Tarihi: 12 Nisan 1990

ÖZET

Bu çalışmada, izole langendorff-perfüze tavşan kalbinde grup I-B antiaritmik ajanlardan lidocaine, grup I-C antiaritmik ajanlardan flecainide ve propafenone'un hipoksi ve reoksijenasyonda miyokard üzerindeki koruyucu etkileri incelenmiştir. Miyokardiyal harabiyet, koroner akım ve CPKsalınımı cinsinden incelenmiş olup, bu ajanların, hipoksi ve reoksijenasyonun koroner akım ve CPK salınımı üzerindeki etkilerini azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi, reoksijenasyon, lidocaine, flecainide, propafenone.

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.8, S.4,1990,373-377

İskemi ve hipoksi esnasında hızlı bir ATP yıkımı olmakta buna bağlı olarak (ATP'ye bağımlı pompaların sağlıklı çalışmaması yüzünden) hücrede hızlı bir Ca^{++} yığılımı olmaktadır. İskemi/hipoksi esnasındaki hızlı ATP yıkımı sonucu hücre içinde ATP yıkım ürünleri birikmekte, reperfüzyon/reoksijenasyon da hücreye moleküler oksijenin tekrar gelmesiyle, yine iskemi/hipoksi esnasında hücre içi konsantrasyonu artmış olan Ca^{++} un aktive ettiği proteazların etkisi ile, hücre için zararlı ürünler (serbest oksijen radikalleri) oluşmaktadır (1). Ayrıca kalsiyumun hücre zarının yapısal ve fonksiyonel olarak bozulmasında çok önemli bir etken olduğu saptanmıştır (2).

Hücrenin iskemi/hipoksi ve reperfüzyon/reoksijenasyonun zararlı etkilerine karşı korunmasında çok çeşitli ajanlar, örneğin glukoz-insülin-potasyum infüzyonu (3), kortikosteroidler (4), beta-

SUMMARY

We studied the protective effects of class IB antiarrhythmic agent lidocaine and class IC antiarrhythmic agents flecainide and propafenone during hypoxia and reoxygenation. Myocardial injury was assessed in terms of coronary flows and CPK release. Our results showed that these agents have protective actions on coronary flow and CPK release during hypoxia and reoxygenation.

KeyWords: Hypoxia, reoxygenation, lidocaine, flecainide, propafenone.

T J Research Med Sri V.8, N.4,1990,373-377

blokörler (5,6), kalsiyum antagonistleri (6,7), xanthine oxidase inhibitörleri (8-10), serbest oksijen radikali yok edicileri (2,12) v.b. denenmiştir. Son yıllarda, etkisini esas olarak hızlı Na^+ içeri girişini inhibe ederek gösteren grup I antiaritmik ajanların da iskemik-reperfüze miyokard üzerinde koruyucu etkileri olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (13-15).

Biz bu çalışmada, grup IB antiaritmik ajanlardan lidocaine, grup IC antiaritmikler flecainide ve propafenonun, Langendorff perfüze izole tavşan kalbi üzerinde 30 dakikalık hipoksi ve 30 dakikalık reoksijenasyonda, koroner akım ve creatine Phosphokinase (CPK) salınımı üzerindeki etkilerini inceledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada erişkin tavşanlardan (erkek-dişi) izole edilmiş ve Langendorff tekniği ile perfüze

edilen kalpler kullanıldı. Perfüzyon solüsyonu, Tyrode solüsyonu olup, kompozisyonu mM olarak: NaCl 137, NaH₂PO₄ 1,8, KCl 4, MgCl₂ 0,5, CaCl₂ 1,8, NaHCO₃ 12, glukoz 5,5 dur. Solüsyon 37°Cde %95 Ü2-%5 CÜ2 karışımı ile gazlandığında pH sı 7,4 dür.

Preparatlar önce 60 dakikalık stabilizasyona (prehipoksik dönem) tabi tutulmuştur. Bunun Tyrode solüsyonunun %95 N₂-%5 CÜ₂ karışımı ile gazlandığı 30 dakikalık hipoksi, bunu da tekrar %95 Ü2-%5 CÜ2 karışımı ile gazlandığı 30 dakikalık reoksijenasyon izlemiştir. Perfüzyon basıncı 60 dakikalık stabilizasyon, 30 dakikalık reoksijenasyonda 105 mmHg da sabit tutulmuştur.

Sinüs düğümü tahrip edildikten sonra, kalp Grass SMD-9 stimülatörden gelen 4 ms süreli ve eşik uyaran şiddetinin 1,8 katı şiddetindeki, dikdörtgen elektrik pulsularla 110 vuru/dk hızda uyarılmıştır.

Çalışma 4 grup üzerinde yapılmıştır. 8 preparattan oluşan kontrol grubu (KG), 60 dakikalık stabülizasyon, 30 dakikalık hipoksik ve 30 dakikalık reoksijenasyon dönemlerinde normal Tyrode solüsyonu de perfüze edilmişlerdir.

Lidocaine (LG), flecainide (FG), ve propafenone (PG) grupları da 8 er preparattan oluşmuş olup 30 dakikalık hipoksi ve 30 dakikalık reoksijenasyon esnasında LG grubu 4 mg/L lidocaine hydrochloride, FG grubu 5 mg/L flecainide acetate (Tambocor-Riker laboratories), PG grubu ise 5 mg/L propafenone (Rythmonorm, Knoll) ile perfüze edilmişlerdir.

Hipoksi ve reoksijenasyondaki miyokart harabiyeti, koroner akım ve CPK aktivitesi ölçümleri de incelenmiştir. Koroner akım ölçümleri için koroner effluent, dereceli bir cam silindirde, her bir dakikada toplanan miktar kaydedilmek suretiyle toplanmıştır. CPK aktivitesi 30 dakikalık hipoksi esnasında ve 30 dakikalık reoksijenasyon sırasmda ayrı kaplarda toplanmış olan koroner effluent den 10 ml'lik örnekler alınarak ölçülmüştür. Ölçümler, Philips TU 8660 spektrofotometre ile 520 m absorbansta Sigma CPK enzim kiti kullanılarak yapılmış, birimi Sigma Unit (SU) olarak ifade edilmiştir.

Sonuçlar ortalama ± standart hata (HT) olarak ifade edmiştir. Gruplar arasındaki farkların anlamlılık analizi eşleşmiş student's t testi ile yapılmış, p < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

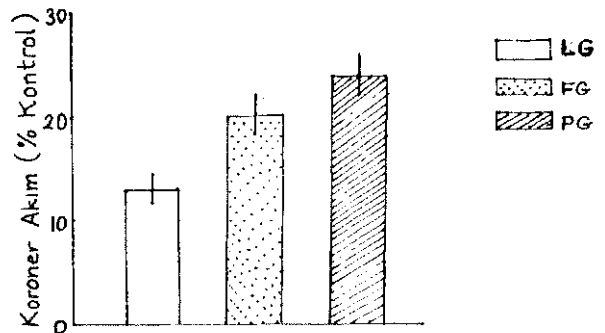
Koroner Akım: Kontrol grubunda 30 dakikalık hipoksi sonunda koroner akım prehipoksik değerinin %15 ±6'sına düşmüştür. Bu değer LG'de %17 ±6, FG'de %18 ±5, PG'de ise %18.6 ±8 dir. 30 dakikalık hipoksinin koroner akım üzerindeki etkisi KG nin yüzdesi olarak LG'de %13.33 (p<0.05), FG'de %20 (p<0.05) ve PG'de %24 (p < 0.05) daha azdır.

Lidocainein koroner akım üzerindeki koruyucu etkisi, flecainide etkisinden %33.35 (p<0.05), propafenone etkisinden %44.45 (p<0.05) daha azdır. Flecainide'in 30 dakikalık hipokside koroner akım üzerindeki koruyucu etkisi ise propafenone'ununkinden %16,66 (p<0.05) daha azdır.

30 dakikalık hipoksinin, koroner akım üzerinde, flecainide, lidocaine ve propafenone grupları üzerindeki etkileri (KG'nin yüzdeki olarak) Şekil 1'de gösterilmiştir.

30 dakikalık reoksijenasyon esnasmda kontrol, lidocaine, flecainide ve propafenone gruplarında koroner akımın zamana bağımlı değişimi Şekd 2'de gösterilmiştir.

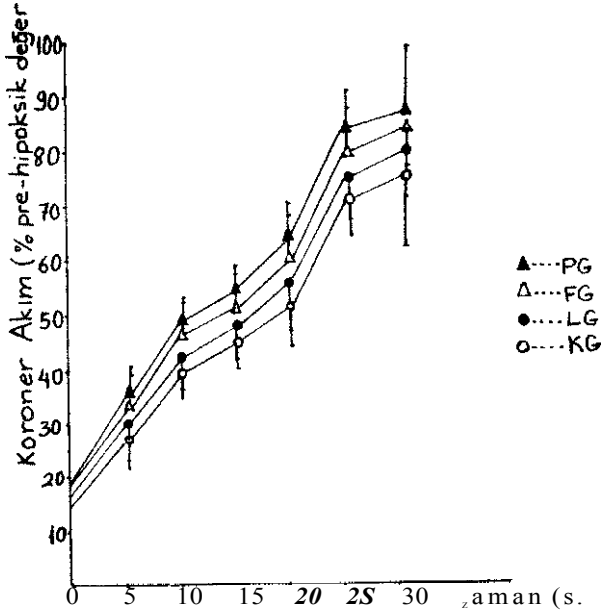
Reoksijenasyonun 30. dakikasında, koroner akım KG'de prehipoksik değerinin %76 ±12 sine ulaşırken LG'de %81 ±14'üne, FG'de %84 ±10'una, PG'de ise %87 ±12'sine ulaşmaktadır.



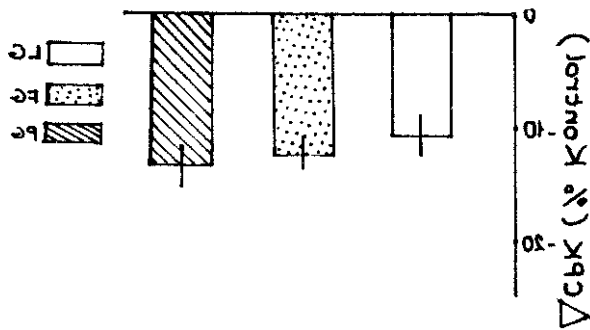
Şekil 1. 30 dakikalık hipokside kontrol grubunun yüzdesi olarak koroner akımı. LG: Lidocaine grubu, FG: Flecainide grubu PG: Propafenone grubu.

Düzeltilmeler, KG'nin yüzdesi olarak, LG'de %6.5 ($p < 0.05$), FG'de %10.5 ($p < 0.05$) ve PG'de %14.47 ($p < 0.05$) daha fazladır. Lidocainein 30 dakikalık reoksijenasyon sonunda koroner kan akımı üzerindeki koruyucu etkisi flecainide'nden %3.7 ($p > 0.05$, NS), propafenone'unkinden %7.4 ($p < 0.05$) daha azdır. Flecainide'in etkisi ise propafenone'unkinden %3.6 ($p > 0.05$, NS) daha azdır.

CPK Aktivitesi: 30 dakikalık hipoksi sonunda lidocaine, flecainide ve propafenone gruplarında



Şekil 2. 30 dakikalık reoksijenasyon esnasında, koroner akımın zamana göre değişimi. KG: Kontrol grubu, LG: Lidocaine grubu, FG: Flecainide grubu, PG: Propafenone grubu.



Şekil 3. 30 dakikalık hipoksizde, kontrol grubunun yüzdesi olarak CPK salınımindaki değişme. LG: lidocaine grubu, FG: Flecainide grubu, PG: Propafenone grubu. ΔCPK: CPK salınımindaki değişme

ölçülen CPK aktiviteleri KG'nin yüzdesi olarak Şekil 3'te gösterilmiştir.

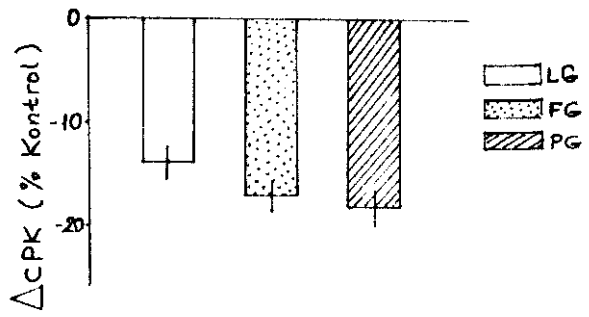
30 dakikalık hipoksizde, kontrol grubunun yüzdesi olarak, lidocaine CPK aktivitelerini %14.8 ($p < 0.05$), flecainide %17.4 ($p < 0.05$) ve propafenone %18.1 ($p < 0.05$) azaltmaktadır. Lidocaine etkisi, flecainide etkisinden %17.56 ($p < 0.05$), propafenone etkisinden %22.29 ($p < 0.05$) daha fazladır. Propafenone'un etkisi ise flecainide'in etkisinden %26.93 ($p < 0.05$) daha fazladır.

30 dakikalık reoksijenasyon sonundaki CPK aktivitesi, KG'nin yüzdesi olarak, LG'de %10.9, ($p < 0.05$), FG'de %12.3 ($p < 0.05$) ve PG'de %12.9 ($p < 0.05$) daha azdır. Etkiler Şekil 4'de gösterilmiştir.

30 dakikalık reoksijenasyonda CPK aktivitesi üzerinde lidocaine'in etkisi flecainide'den %12.84 ($p < 0.05$), propafenone'dan %18.34 ($p < 0.05$) daha azdır. Flecainide'in etkisi ise propafenone'un etkisinden %4.8 ($p < 0.05$) daha azdır.

TARTIŞMA

Grup I antiaritmik ajanlar, lokal anestezik özelliğe sahip olup, etkilerini esas olarak hızlı Na⁺ kanallarından hücre içine Na⁺ girişini inhibe ederek göstermektedirler. Hızlı sodyum kanallarını bloke eden ajanların, örneğin tetrodotoxin (16,17), disopyramide, lidocaine, flecainide ve propafenone (13,15)'un iskemi ve reperfüzyonda miyokart üzerinde koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmekte olup, etkinin mekanizması açıklığa kavuşmuş değildir.



Şekil 4. 30 dakikalık reoksijenasyonda, kontrol grubunun yüzdesi olarak CPK salınımindaki değişme. LG: Lidocaine grubu, FG: Flecainide grubu, PG: Propafenone grubu, ΔCPK: CPK salınımindaki değişme.

Biz bu çalışmada, hipoksi ve reoksijenasyondaki miyokart harabiyetini koroner akım ve CPK aktivitesi olarak inceledik. Çalışma sonuçlarımız grup IB antiaritmik ajan lidocaine, grup IC antiaritmik ajanlardan flecainide ve propafenone'un 30 dakikalık hipoksi ve 30 dakikalık reoksijenasyonda koroner akım ve CPK salınımı üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir.

Koroner kan akımı ve CPK salınımı üzerinde koruyucu etkileri: 30 dakikalık hipokside koroner kan akımını, KG'nin yüzdesi olarak propafenone %24, flecainide %20, lidocaine %13.33 oranında arttırmıştır. 30 dakikalık reoksijenasyonda, koroner akım üzerine etkileri ise propafenone = flecainide > lidocaine sırasını izlemektedir. Hipoksi ve reoksijenasyondaki CPK salınımı üzerindeki azaltıcı etkilerde propafenone flecainide lidocaine sırasını izlemektedir. Lidocaine'in iskemik-reperfüze miyokart üzerindeki etkisi ajanın membran stabilize edici etkisine bağlanmaktadır (18). İskemi ve reperfüzyondaki miyokart harabiyeti üzerinde serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (1,10,11,12). Lidocaine'in miyokart hücre zarlarını serbest oksijen radikallerinden ve diğer toksik maddelerden koruyor olabileceği ifade edilmektedir (14).

İskemi esnasında hücre içine Ca^{++} yığılmasının, iskemi ve reperfüzyonda miyokart

harabiyeti üzerinde major rolü oynadığı kabul edilmektedir (2). Kalsiyum kanal blokörlerinin de iskemi ve reperfüzyonda miyokartı anlamlı şekilde koruduğu gösterilmiştir (6,7). Flecainide'in 5-10 mg/L dozlarında, yavaş kanallardan kalsiyumun içeri girişini inhibe ettiği bildirilmiştir (19,20). Bu özellik flecainide'in iskemi/hipoksi ve reperfüzyon/reoksijenasyondaki koruyucu etkisinde önemli rol oynuyor görünmektedir. Propafenone güçlü bir hızlı sodyum kanal blokörü olmasının yanısıra bir miktar betablokör (21,22) ve kalsiyum antagonisti (21,23) özelliklerine sahiptir. Propafenone'un bu ilave özellikleri, bu ajamın miyokart üzerinde iskemi ve reperfüzyondaki koruyucu etkisine önemli katkılar sağlayacak niteliktedir.

Jenning ve arkadaşları iskemik miyokartta sodyum ve su miktarının arttığını göstermişlerdir (24). Bu nedenle Na^{+} influx'i da iskeminin yol açtığı miyokart harabiyetinde rol oynuyor olabilir ve grup I antiaritmik ajanlar da hızlı sodyum kanallarını bloke edici özellikleriyle, iskemik harabiyeti azaltıcı etki yapıyor olabilirler. Ayrıca kalsiyum antagonisti ve betablokör minor etkileride iskemi ve reperfüzyondaki (veya hipoksi ve reoksijenasyondaki) koruyucu etkilerine katkıda bulunuyor görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. McCord JM: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 312: 159-163,1985.
2. Nayler WG, Daly MI: Calcium and the injured cardiac myocyte. In: Speralakis N ed. *Physiology and pathophysiology of the heart.* Boston. Martinus Nijhoffpublishing, 1984.477492.
3. Maroko PR, Libby P, Sobel B: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation.* 45:1160-1166,1973.
4. Libby P, Maroko PR, Bloor CM: Reduction of experimental myocardial infarct size by corticosteroid administration. *J Clin Invest.* 52:599-607, 1973.
5. reimer KA, Resmussen MM, Jennings RB: The nature of protection by propranolol against myocardial necrosis after temporary coronary occlusion in dogs. *Am J Cardiol* 37:520-527,1976.
6. Nayler WG, Ferrari R William A: Prtective effect of verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am J Cardiol.* 46: 242-248,1980.
7. Lange R Ingwall J, Hale SL: Preservation of high energy phosphates by verapamil in reperfused myocardium. *Circulation.* 70:734-741,1984.
8. Yoshida S, Yamamoto F, Tanaka K: The effects of allopurinol on ischemia and re perfusion injury during open heart surgery. *J Moll Cell Cardiol.* 20 (Suppl V): 57,1988.
9. Salbaj K, Sonel A: Effect of allopurinol on myocardial damage during ischemia and reperfusion in rabbits. *IL CUORE V (suppl 3):* 73,1988.
10. Stewart JR Stephen CL, Loughin FR: Prevention of free radical induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 90:68-72,1985.
11. Werns SW, Shea JM, Driscoll EM: The independent effects of oxygen radical scavengers on canine infarct size. *Circ. Res.* 56:895-899,1985.
12. Myers LM, Bolli R, Lekich R: Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation.* 72: 915-921,1985.
13. Brunstig LA, Jessen ME, Abd-clfattah AS: Myocardial protective effects of the class Ic antiarrhythmic agent flecainide. *J Torac Cardiovasc Surg.* 94:904-910,1987.

14. Lesnefsky EJ, Van Benthysen KM, McMurtry IF: lidocaine reduces canine infarct size and decreases release of a lipid peroxidation product. *J Cardiovasc Pharmacol.* 13:895-901, 1989.
15. Hanaki Y, Sugiyama S, Illeda N: Cardioprotective effects of various class I antiarrhythmic drugs in canine hearts. *Am J Cardiol.* 14:219-224,1989.
16. Tyers GFO, Todd GJ, Niebauer JM: Effect of intracoronary tetrodotoxin on recovery of the isolated working rat heart from sixty minutes of ischemia. *Circulation.* 49:175-180,1974.
17. Tyers GFO, Todd GJ, Neely JR, Waidhausen JA: The mechanism of myocardial protection from ischemic arrest by intracoronary tetrodotoxin administration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 69:190-195,1975.
18. Illiano G, Chiesi E, Draetha GF, Laurenza A: Relationship between the fluidity of the membrane lipids and the activity of the membrane bound proteins: The effect of lidocaine on the adenylate cyclase activity of rat myocardium. *Gen Pharmacol.* 14:669-677,1983.
19. Schulze JJ, Knops J: Effects of flecainide on contractile force and electrophysiological parameters in cardiac muscle. *Arzneimittelforschung.* 32:1025-1029,1982.
20. Ikeda N, Singh B, Davis LD, Hauswirth O: Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J Am Cell Cardiol.* 5:303-310,1985.
21. Ledda F, Mantelli L, Manzini S: Electrophysiological and antiarrhythmic properties of propafenone in isolated cardiac preparations. *J Cardiovasc Pharmacol.* 3:1162-1173, 1981.
22. McLeod AA, Stiles GL, Shand DG: Demonstration of beta-adrenoreceptor blockade by propafenone hydrochloride: Pharmacologic and adanyl cyclase activation studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 228:461-466,1984.
23. Dukes ID, Vaughan WEM: The multiple modes of action of propafenone. *Eur Heart J.* 5:115-125,1984.
24. Jennings RB, Ganote CE, Reimer KA: Ischemic tissue injury, *Am J Pathol.* 81:179-198,1975.

T a i l