

Ouabain mildert die durch andere Herzsteroidе hervorgerufene Kardiotoxizität

M Neshar¹, U Shpolansky, N Viola, M Dveta, N. Buzaglo, H Cohen Ben-Ami, H. Rosen, D Lichtstein

Abstrakt

Hintergrund und Zweck: Alle Herzsteroidе haben eine ähnliche Struktur, binden an das allgegenwärtige Transmembranprotein Na(+), K(+)-ATPase, hemmen es und erhöhen die Kontraktionskraft des Herzmuskels. Allerdings gibt es sowohl auf zellulärer als auch auf molekularer Ebene unterschiedliche biologische Reaktionen auf verschiedene Herzsteroidе. Darüber hinaus haben wir kürzlich gezeigt, dass Ouabain Digoxin- und Bufalin-induzierte Veränderungen im Membranverkehr hemmt. Die vorliegende Studie sollte die Hypothese testen, dass Ouabain auch eine hemmende Wirkung auf die durch andere Herzsteroidе hervorgerufene Kardiotoxizität hat.

Experimenteller Ansatz: Die Hypothese wurde an isolierten Herzmuskelpräparaten und in einem In-vivo-Modell der Kardiotoxizität bei Meerschweinchen getestet.

Hauptergebnisse: Ouabain schwächte in einer niedrigen Dosis die durch Bufalin und Digoxin in Herzmuskelpräparaten hervorgerufene Toxizität ab. Darüber hinaus verzögerte Ouabain in der niedrigen Dosis (91 ng.kg(-1).h(-1)), jedoch nicht in einer höheren Dosis (182 ng.kg(-1).h(-1)). Entwicklung einer Digoxin-induzierten (500 µg.kg(-1).h(-1)) Kardiotoxizität bei anästhesierten Meerschweinchen, die sich in verzögerter Arrhythmie und terminalem Kammerflimmern sowie einer verringerten Herzfrequenz äußerte. Darüber hinaus verzögerte, wie bei Ouabain beobachtet, der Phosphoinositid-3-Kinase-Inhibitor Wortmannin (100 µg.kg(-1).h(-1)) die Digoxin-induzierte Arrhythmie bei anästhesierten Meerschweinchen.

Schlussfolgerungen und Implikationen: Die vorliegende Studie zeigt die hemmende Wirkung, wahrscheinlich über Signaltransduktionswege, von Ouabain auf die Digoxin- und Bufalin-induzierte Kardiotoxizität bei Meerschweinchen. Ein weiteres Verständnis dieses Phänomens könnte dazu beitragen, das therapeutische Fenster für Herzsteroidе bei der Behandlung chronischer Herzinsuffizienz zu vergrößern.