



Varför är Ca^{2+} -kanalblockerare selektiva?

Effekt på hjärtat men inte på muskelceller

Begrepp

- L- typ Ca^{2+} kanal är samma sak som DHP-receptor. L står för long lasting.
- T-typ Ca^{2+} kanal; T står för transient.
- RYA-receptor är kalciumkanalen på SR.
- SA-noden = sinusknutan.
- EC = "Excitation-contraction"; hur överföringen av AP till muskelkontraktion går till.

I korthet (eller "så funkar det")

Om man blockerar L- typ Ca^{2+} kanaler får man en effekt på hjärtat men inte på skelettmuskulatur. Samma typ av kalciumkanaler finns i båda muskeltyperna. Det är tätare med L- typ Ca^{2+} kanaler i hjärtat men det är inte det selektiviteten beror på.

I en skelettmuskel startas kontraktionen genom att en aktionspotential (AP) på muskelcellens yta, mha T-tubuli, direkt påverkar kalciumkanaler på det sarkoplasmatiska retiklet (SR). DHP-receptorn på T-tubuli är mekaniskt kopplad till RYA-receptorn på SR. Även om DHP-receptorn är blockerad så att inga kalciumjoner kan passera kommer den ändå att påverka RYA-receptorn så att den släpper ut kalciumjoner från SR.

I hjärtmuskelcellen induceras däremot en kontraktion av kalciuminducerad kalciumfrisättning (CICR). En AP kommer till myocyten och påverkar kalciumkanaler på cellmembranet. Detta kalcium påverkar i sin tur SR som genom sina kalciumkanaler frisätter kalcium. Här existerar ingen mekanisk koppling med RYA-receptorn varför en kalciumblockering av DHP-receptorn förhindrar kalciumfrisättning.

Farmakologi

Kalciumantagonister används vid behandling av flera kardiovaskulära sjukdomar. De minskar kalciumflödet i cellen genom att hämma en speciell subtyp av spänningsskänliga kalciumkanaler. Exempel på sjukdomar är arytmier, hypertoni, och angina pectoris. De läkemedel som används består av tre huvudgrupper. Indelningen sker med utgångspunkt från deras kemiska struktur. Fenylalkylaminer (ex. Verapamil), bensotiazepiner (ex. diltiazem) och dihydropyridiner (ex. nifedipin) är alla kalciumantagonister. De uppvisar olika selektivitet för vaskulär glattmuskulatur och retledningsystemet i hjärtat. Den unika vävnadsselektionen bidrar till den gemensamma nämnaren för deras terapeutiska effekter.

Verapamil, som räknas som hjärtselektiv, verkar genom att selektivt blockera Ca^{2+} -kanaler av L- typ i nodal vävnad och i myocardiet. Detta får effekter som bl.a. förkortad AP, minskad fortledningshastighet och minskad kontraktilitet.

I **SA-noden** finns i normala fall hjärtats taktpinne. SA-noden innehåller Ca^{2+} -kanaler av både T- typ och L- typ. Dessa är i huvudsak ansvariga för AP:ns depolarisering. Farmakans effekt blir att varje AP tar längre tid, kronotropin minskar. Denna påverkan finns även i AV- noden vilket kan ses som en AV- block, fortledningshastigheten minskar.

Myocardceller har till skillnad från nodala vävnader snabba Na^{+} -kanaler, vilka står för den kraftiga depolariseringen. I myocardiet finns ffa Ca^{2+} av L- typ, dessa har enligt dess benämning lång duration. Dessa kanaler ger AP:n dess karaktäristiska platåfas, hämmar man L- typen kommer således AP:ns duration förkortas. Kontraktiliteten minskar även i myocardiet.

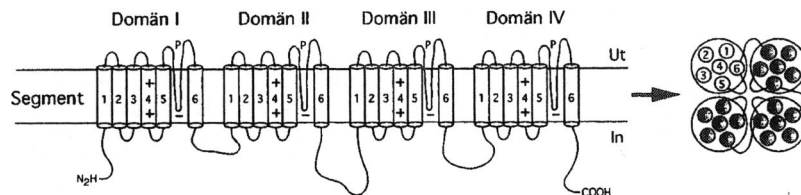
Om man jämför kronotropa och inotropa effekter av nifedipin, verapamil och diltiazem vid försök som gjorts på hundar ser man ökad hjärtfrekvens av nifedipin, mindre med verapamil, och nästan ingen alls med diltiazem. Detta under förutsättning att doserna gav samma grad av blodtryckssänkning. Verapamil hade en negativ inotrop effekt, nifedipin en positiv, och diltiazem gav oförändrad effekt.

Verapamil och diltiazem har vid andra djurförsök orsakat tredje gradens AV-blockad. Man har då antagit att bradykardin i viss mån är resultat av effekter på centrala nervsystemet. Både verapamil och diltiazem är lipofila och kan därför utan svårigheter passera blod-hjärnbarriären.

Hos människa vet man att hjärtfrekvensen ökas av nifedipin, men minskas av diltiazem. Verapamil ger oftast inga förändringar vad gäller detta. Verapamil och diltiazem har mer uttalade effekter på AV- noden än nifedipin. Effekten av verapamil på hjärtfrekvensen uppträder tidigare än effekten på kontraktiliteten. En negativ inotrop effekt av nifedipin och verapamil kan ses när medlen injiceras direkt i koronarcirkulationen. Om de ges intravenöst framkallar nifedipin en ökning eller ingen förändring i kontraktiliteten, medan verapamil och diltiazem ger en minskning eller ingen ändring av densamma.

Kanalens struktur

L-kanalen består av 5 subenheter. Den subenhet där Ca^{2+} - antagonisterna utövar sin effekt kallas för α_1 - subenhet. Denna subenhet är uppbyggd av fyra domäner som i sin tur är uppbyggda av 6 segment (se bild). Verapamil verkar genom att ta sig in genom kanalen och sedan med hög affinitet binda till segment 5 och 6 vilka vetter ut mot kanalen. Bensotiazepiner och dihydropyridiner verkar genom att binda till de yttre delarna av kanalproteinet, se figur 1.

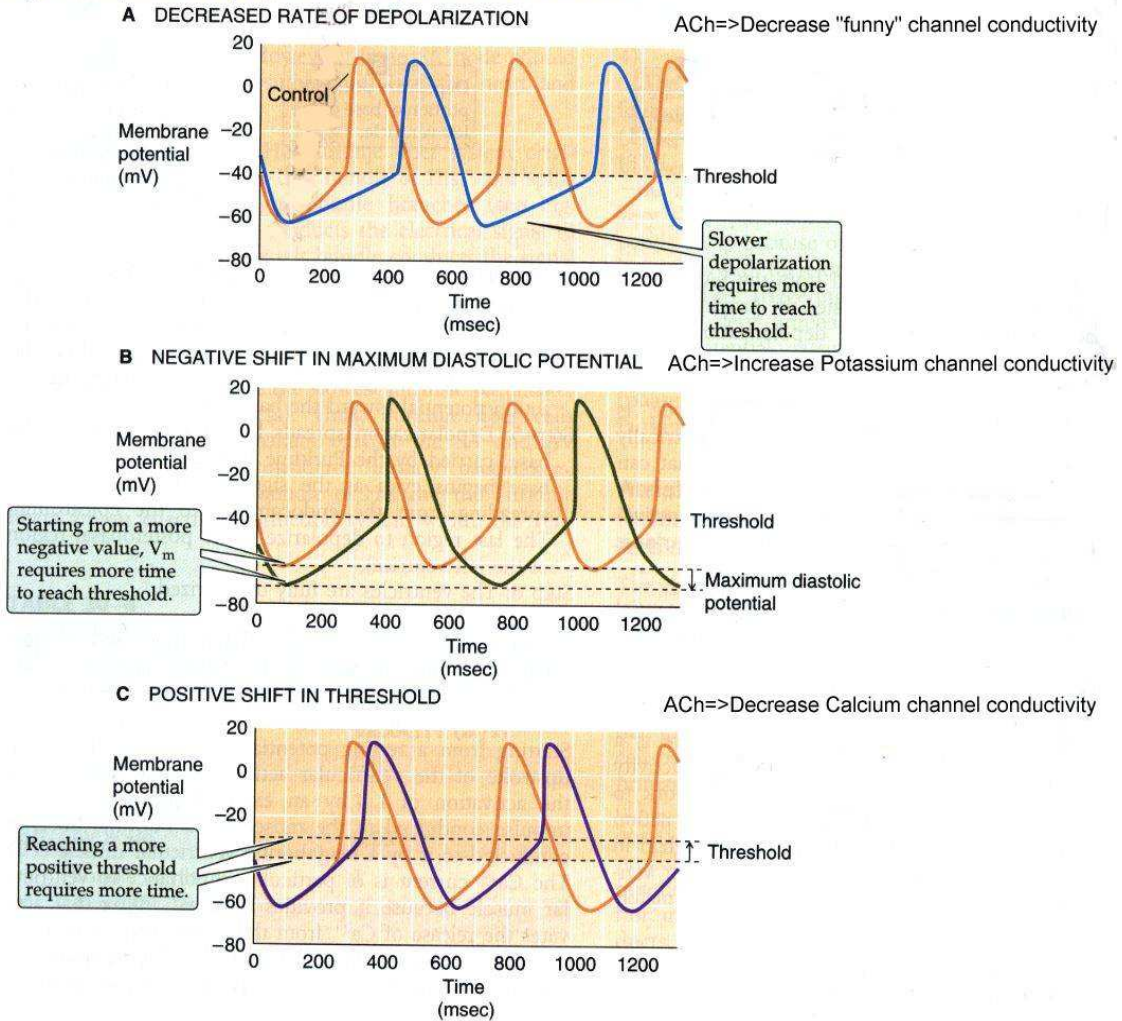


Figur 1. Utseendet för en kalciumkanal och hur farmaka kan binda till proteinet.

Nodal vävnad

I hjärtat kan man identifiera vanliga hjärtmuskelceller och specialiserade muskelceller. De specialiserade är pacemakercellerna och retledningssystemet. Pacemakercellerna saknar de snabba natriumkanalerna utan får förlita sig på de långsammare kalciumkanalerna.

Figure 20-5, Boron Boulpeap. Membrane potential in the SA-node.



Figur 2. Ett vaguspåslag verkar på flera sätt. Den nedersta visar verkan av att minska genomsläppligheten för kalciumkanaler. I enkelhet kan man säga att den flacka uppåtgående delen av kurvan beror på I_f och den branta uppåtgående uppkommer när Ca^{2+} kanalerna öppnar.

När tröskelvärde för membranpotentialen nås öppnar kalciumkanalerna (spänningskänsliga) och man får en AP, se figur 2. Vid en ökad aktivitet i vagus, frisätts som bekant acetylcholin (ACh). I SA-noden kommer följande hända.

- A) ACh minskar genomsläppligheten av katjoner genom "funny channel" (I_f) vilket medför långsammare depolarisation och därmed längre tid tills tröskeln nås.
- B) ACh ökar genomsläppligheten i kaliumkanalerna (I_k) vilket ger en hyperpolarisering och därmed längre tid till tröskeln.
- C) ACh minskar genomsläppligheten för kalcium (I_{Ca}) vilket förskjuter tröskeln så att den blir mindre negativ och då tar det längre tid innan tröskeln nås.

Vid adrenerg påverkan sker i princip det motsatta.

Hjärtmuskelceller vs skelettmuskelceller

Både hjärtmuskelceller och skelettmuskelceller är tvärstrimmiga, vilket innebär att deras muskelfibriller är ordnade i sarkomerer på samma sätt.

Hjärtmuskelceller

Utgör ca 0,5% av kroppsvikten.

De enskilda hjärtmuskelcellerna har en diameter på ca 10 μ m och en längd på ca 100 μ m.

Hjärtmuskelcellerna är mekaniskt hopfogade till ett syncytium (= nätverk).

Hjärtmuskelceller arbetar vid korta sarkomerlängder.

Aktionspotentialer uppkommer spontant i vissa specialiserade celler, sk pace-makerceller.

Intracellulärt: - cellen har 1-2 kärnor.

- SR är inte särskilt utvecklat (jämfört med skelettmuskel).
- innehåller rikligt med mitokondrier (ca 30-40%).

Energiförsörjning

Metaboliserar fettsyror och laktat. Den metabola profilen skiljer sig åt i olika delar av hjärtat.

Aktivering

Vilomembranpotentialen är ca -80mV. Aktivering sker via en aktionspotential genom T-tubuli som påverkar DHP-receptorer vilket ger Ca²⁺ influx i utrymmet mellan T-tubuli och SR. Ca²⁺ aktiverar RYA, vilket leder till Ca²⁺ frisättning ut ur SR => Ca²⁺ inducerad Ca²⁺ frisättning. Aktivering av korsbryggecykeln sker på samma sätt som i skelettmuskel (se nedan). Det är viktigt att notera att DHP-receptorerna i hjärtmuskel *inte* är mekaniskt kopplade till RYA-receptorerna.

Minskad kalciumkoncentration i muskelcellen kommer att minska kontraktiliteten genom att färre kalciumjoner binds till Troponin C (TnC). Det blir då färre bindningsställen för aktin och myosin. Korsbryggorna hjälps normalt åt både "parallellt" och "seriellt" för att åstadkomma kraft och kontraktionshastighet.

Skelettmuskelceller (fibrer)

Utgör ca 40-45% av kroppsvikten.

Skelettmuskelcellen har en diameter på ca 40-80 μ m och längden varierar från mm till dm.

Skelettmuskelceller består av fiberbuntar (=fasciklar) (10-20 celler i varje bunt). Varje muskelcell består i sin tur av ett antal (ca 1000st/cell) kontraktila trådar -myofibriller- som är uppbyggda av sarkomerer. Sarkomererna består av tunna aktinfilament och tjocka myosinfilament.

Det sarkotubulära systemet består av T-tubuli (2st/sarkomer) och SR. Varje myofibrill är omgiven av SR. SR innehåller en mycket hög Ca²⁺ koncentration och i vila är Ca²⁺ koncentrationen 10 000 ggr högre i SR än i cytoplasman.

Intracellulärt: - cellen har ca 10st kärnor.

- SR är mycket välutvecklat.
- Innehåller ca 3-15% mitokondrier.

Energiförsörjning

Glykolys och oxidativ fosforylering.

Aktivering

Vilomembranpotential ca -80 till -90 mV. Tröskelvärde för depolarisation: ca -50 mV.

Aktionspotentialer i T-tubuli påverkar DHP-receptorer som är spänningskännare och som via en mekanisk koppling påverkar RYA-receptorer. Från SR kommer Ca^{2+} att strömma ut i sarkoplasman. Ca^{2+} binds till troponin vilket gör att troponin ändrar form och drar med sig tropomyosin, vilket leder till att myosin kan binda till aktin. Relaxation sker genom att Ca^{2+} pumpas tillbaka in i SR. I vila täcker tropomyosin myosins bindningsställen på aktin.

Sammanfattning

Hjärt- och skelettmuskel uppvisar samma myofibrilluppbyggnad vilket gör att de båda kallas för tvärstrimmig muskulatur. En påtaglig skillnad gör sig dock gällande rörande aktiveringen av Ca^{2+} kanaler. I skelettmuskel finns en mekanisk koppling mellan DHP- och RYA-receptorerna, vilket gör att en aktivering av en aktionspotential alltid kommer att påverka DHP, vilken påverkar RYA, och ger en massiv Ca^{2+} frisättning. I hjärtmuskel induceras Ca^{2+} frisättning också av aktivering av DHP (= L-typ Ca^{2+} -kanal), men, till skillnad från skelettmuskulatur, saknas mekanisk koppling mellan DHP-receptorer och RYA-receptorer. Detta leder till att selektiva Ca^{2+} antagonister inhiberar Ca^{2+} frisättning eftersom de verkar selektivt på DHP-receptorer och då hämmas kontraktionskraften.

L-typ Ca^{2+} kanaler består av 5 subenheter och olika farmaka binder till olika delar av kanalen. Verapamil är ett exempel på en hjärtselektiv kalciumantagonist. Det binder till DHP-receptorer i nodal vävnad samt i myocardet, vilket ger effekter som sänkt fortledningshastighet och minskad kontraktilitet.

Litteratur

Förslag på litteratur för fördjupning.

Boron W F, Boulpaep E L. Medical Physiology, Saunders 2003.

Rhoades R, Phlanzer R. Human Physiology, Thomson 2003.

Läkartidningen nr 36, 1997.