



# A lassú késői egyenirányító káliumáram ( $I_{Ks}$ ) és a repolarizációs rezerv kutatásnak két évtizede a Szegedi Tudományegyetem Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézetben

Varró András<sup>1,2</sup>, Virág László<sup>2</sup>, Jost Norbert<sup>1,2</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>1</sup>Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, <sup>2</sup>MTA-SZTE Keringéscsökkentőfarmakológiai Kutatócsoport, Szeged

Levelezési cím:

Prof. dr. Varró András, SZTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, 6701 Szeged, Dóm tér 12., Pf.: 427  
E-mail: varro.andras@med.u-szeged.hu

A jelen összefoglaló jellegű dolgozatnak a célja az volt, hogy ismertesse a késői egyenirányító káliumáram lassú komponensének a kulcsfontosságú szerepét az emlősszív – beleértve az embert is – repolarizációs tartalékában. A dolgozat történelmi leírását adja annak, ahogy a mi munkacsoportunk miként ismerte fel és bizonyította be kísérletesen először a szív repolarizációs tartalékát. A szerzők részletesen bemutatják az  $I_{Ks}$ -áramnak a szerepét a kamrai repolarizációban és a repolarizációs tartalékban, és külön kiemelik a szerepét olyan kóreltani körkékben, mint a genetikai betegségek (pl. hosszú QT-szindrómák), diabetes mellitus, szívelégtelenség és a hirtelen szívhalált is okozó súlyos kamrai aritmiák (pl. Torsades de Pointes ritmuszavarok).

**Kulcsszavak:** késői egyenirányító káliumáram lassú komponense, repolarizációs tartalék, Torsade de Pointes aritmiák, hosszú QT-szindróma

## The two decades of investigation of the slow delayed rectifier potassium current ( $I_{Ks}$ ) and the repolarization reserve in the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged

The aim of this review is to present the key role of the slow component of the delayed rectifier potassium current ( $I_{Ks}$ ) and the repolarization reserve in large mammals including human ventricle. The review gives a detailed historical description about how our group identified and gave the first experimental demonstration about the cardiac repolarization reserve. The authors also present the role of the  $I_{Ks}$  current in the human cardiac repolarization and repolarization reserve focusing on several pathophysiological situations, such as genetic diseases (for example LQT syndromes), diabetes mellitus, congestive heart failure and the serious lethal ventricular arrhythmias (for example Torsade de Pointes cardiac arrhythmias).

**Keywords:** slow delayed rectifier  $K^+$  current, repolarization reserve, Torsade de Pointes, LQT syndrome

## A repolarizációs rezerv fogalma

A repolarizációs rezerv fogalmát egy klinikai hosszú QT-szindrómás közleményhez (1) írt szerkesztőségi levélben Roden professzor az alábbiak szerint fogalmazta meg először:

„Nagyobb probléma megjósolni a Torsades de Pointes aritmiák megjelenését alacsony gyógyszer plazmakoncentrációk esetében. Ezért javasoljuk bevezetni a re-

polarizációs rezerv fogalmát. Ennek szellemében azt feltételezhetjük, hogy az egészséges kamrai szívműködésben egy gyors és biztonságos repolarizációs rendszer létezik, amely nem teszi lehetővé a reentry aritmiák körök, illetve az aritmogén korai utódepolarizációk (EAD) kialakulását. Valójában a gyors ( $I_{Kr}$ ) és lassú ( $I_{Ks}$ ) késői egyenirányító káliumáramok normális működése a fő biztosítéka a stabil és biztonságos re-

polarizációnak, és így a szívizomnak erős repolarizációs tartaléka van. Torsades de Pointes aritmiát előidéző meghatározott kockázati tényezők csökkentik ezt a repolarizációs tartalékot, és így valószínűsíthetőleg olyan további behatások, mint például a genetikai károsodás  $I_{Kr}$ -gátló gyógyszerek alkalmazása már elégségesé válnak ahhoz, hogy egy adott betegben a Torsades de Pointes aritmia kialakulhasson”.

Annak ellenére, hogy a fentiekben említett koncepció, illetve definíció minden kísérletes bizonyíték nélkül pusztán elméleti spekuláció eredményeként született, igen gyorsan komoly visszhangot váltott ki. Ezt a megjelenését követő évben már 16, és a mai napig érkezett összesen legalább 415 idézet bizonyítja.

A repolarizációs rezerv első megfogalmazását követő években nyilvánvalóvá vált, hogy segítségével értelmezhetővé válnak azok a váratlan proaritmiás komplikációk is, amelyek egyébként nem jártak együtt a repolarizáció és/vagy a QT-intervallum számottevő megnyúlásával.

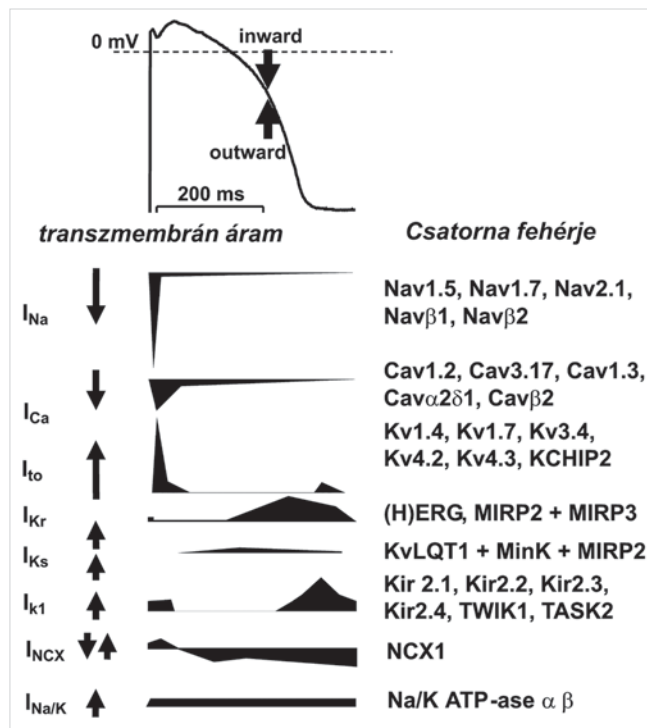
### A repolarizációs rezervet biztosító mechanizmusok

Mint az az 1. ábrán is látható a szívizom repolarizációját számos a sejtbe befelé (inward) történő és a sejtekből kifelé irányuló (outward) pozitív töltésű ionmozgás biztosítja, amelyek egymástól jól elkülöníthető transzmembrán ioncsatornákon és pumpamechanizmusokon keresztül valósulnak meg.

Ezek az ionmozgások az aktuális membránpotenciál értékektől, azaz a feszültségtől, az intra és extracelluláris ionkoncentrációktól és a transzmembrán ioncsatornák kinetikájától azaz kinyílási és bezárási (kapuzási) sebességétől függenek.

Eltekintve az egyes transzmembrán ioncsatornák és pumpamechanizmusok működésének részletes leírásától, a 2. ábrán látható, hogy ezen mechanizmusok gátlása, vagy serkentése az esetek többségében nyújtja, vagy rövidíti a repolarizáció időtartamát fiziológiásnak tekinthető (normális extracelluláris káliumkoncentráció frekvencia és hőmérséklet) körülmények között. Az ábrából azonban az is kitűnik, hogy egy a repolarizáció szempontjából alapvető fontosságúnak tartott káliumáram, a késői egyenirányító lassú káliumáram ( $I_{Ks}$ , angolul „slow delayed rectifier potassium current”) gátlása nem változtatta meg a repolarizáció időtartamát.

Ez a megfigyelés indította az akkor Papp Gyula professzor vezette Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben a Szívelektrofiziológia Munkacsoport kutatóit, hogy az  $I_{Ks}$  transzmembrán káliumáram élettani szerepének tisztázása során kísérletes bizonyítékokkal elsőként iga-



1. ÁBRA. A kamrai akciós potenciált létrehozó legfontosabb kifelé haladó (outward), befelé haladó (inward) és csere-mechanizmus vagy pumpa ionáramok emberi kamraszívizom-sejtekben. A bal oldali piktogramok az áramerősség akciós potenciál alatti időbeli változását szemléltetik (a méretarány hozzávetőleges figyelembevételével) a jobb oldalon meg az ioncsatornákat alkotó fő fehérje-alegységek szerepelnek

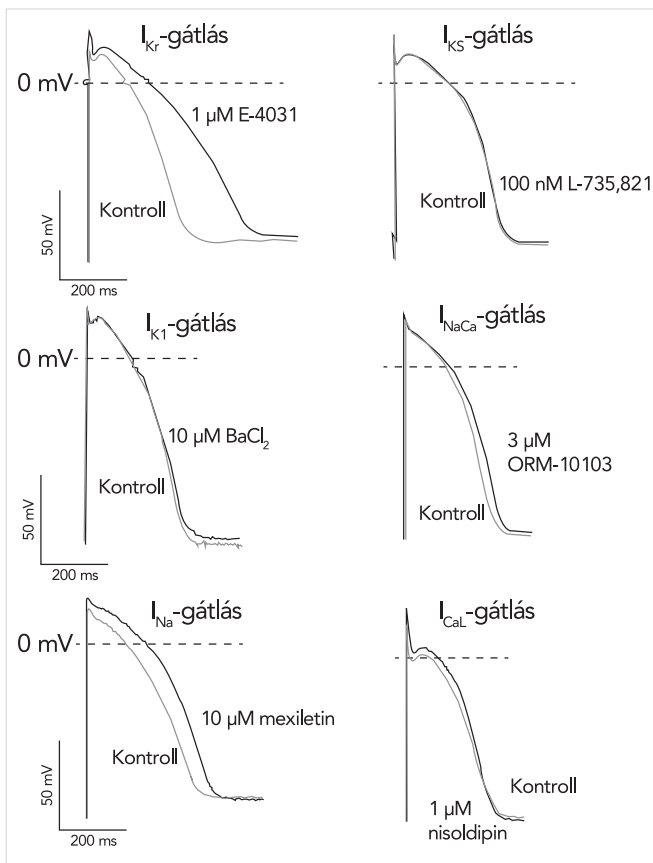
olja a repolarizációs rezerv jelentőségét a túlzott mértékű repolarizáció-megnyúlás következtében kialakuló aritmiás kockázat megnövekedésében (2, 3, 4, 5, 6).

### Az $I_{Ks}$ -áramnak a repolarizációs rezervben játszott szerepének tisztázása

Nem sokkal azt megelőzően, hogy az előzőleg már említett módon a repolarizációs rezerv megfogalmazásra került volna, laboratóriumunkban már rendelkezünk azokkal az új specifikusnak tekinthető  $I_{Ks}$ -gátló vegyületekkel (chromanol 293B, L-735,821 és HMR-1556), amelyekkel lehetővé vált az  $I_{Ks}$ -áramnak a szívizom repolarizációjában betöltött szerepének vizsgálata. Kísérleteinket nyúl (7), kutya (3) és emberi (4, 8) jobb kamra papilláris szívizom és kutya Purkinje-rost preparátumokon, illetve izolált miocitákon végeztük. Ezeknek a kísérleteknek az eredeti célja egy a Jurkiewicz és Sanguinetti által széleskörűen elfogadott – hipotézis – experimentális bizonyítása volt (9).

Rövidítések:

AP: akciós potenciál; APD: akciós potenciál időtartam; EAD: korai utódepolarizáció; ERP: effektív refrakter periódus  
hERG: késői egyenirányító  $K^+$ -csatorna gyors kompensének fő alegysége  $I_{Kr}$ : késői egyenirányító káliumáram gyors komponense;  
 $I_{Ks}$ : késői egyenirányító káliumáram lassú komponense



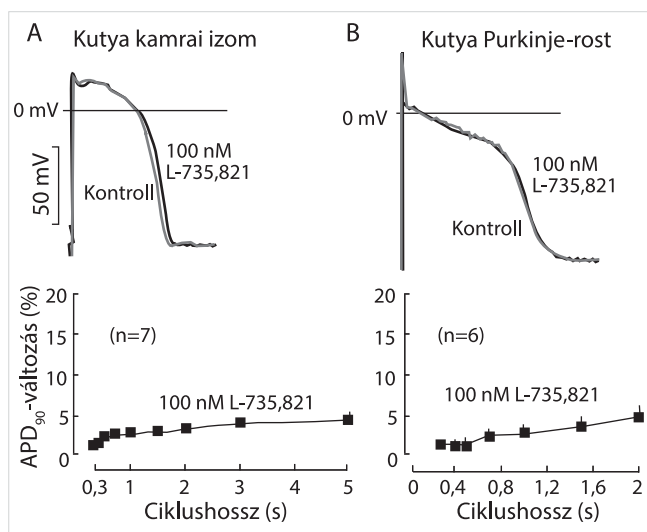
**2. ÁBRA.** Az  $I_{Ks}$ -gátlás (100 nM L-735,821),  $I_{Kr}$ -gátlás (1  $\mu$ M E-4301),  $I_{K1}$ -gátlás (10  $\mu$ M BaCl<sub>2</sub>),  $I_{NaCa}$ -gátlás (3  $\mu$ M ORM 10103) és  $I_{Na}$ -gátlás (10  $\mu$ M mexiletin) és  $I_{CaL}$ -gátlás (1  $\mu$ M nisoldipin) hatása az akciós potenciál időtartamára humán jobb kamrai papilláris izmon ([3,4,5] alapján módosítva; engedéllyel)

Ezen hipotézis szerint az  $I_{Ks}$  farmakológiai úton történő gátlása – a korábban a gyors késői egyenirányító (hERG) káliumcsatorna ( $I_{Kr}$ ) gátló sotalol és dofetilid hatásával ellentétben – vélhetően nem fordított (reverse) use dependens módon nyújtja meg a szívizom repolarizációját. A *Jurkiewicz–Sanguinetti* hipotézis szerint, amelyet korábbi tengerimalac miocitákon végzett patch-clamp kísérletek eredményei alapultak meg az akciós potenciálok során kinyílt (aktiváció)  $I_{Ks}$  transzmembrán ioncsatornák – a repolarizáció során lassan zárulnak be (deaktiváció). Ez azt jelentené, hogy magas szívfrekvenciánál az  $I_{Ks}$ -csatornák egy része nyitott állapotban maradna, és rajtuk keresztül jelentős mértékű repolarizáló  $K^+$ -áram folyna keresztül, és így nagymértékben hozzájárulna a tachycardia során tapasztalható repolarizáció rövidüléséhez (9). Ezzel összhangban az  $I_{Kr}$ -gátló szerekkel ellentétben az  $I_{Ks}$ -csatornák gátlása elsősorban gyors szívfrekvenciánál, azaz tachycardiában lenne kifejezett, amely terápiásan igen előnyös ERP megnyújtó antiaritmiás hatást eredményezne csekély proaritmiás kockázat mellett. Mindezeket figyelembe véve számos elméleti farmakológus, és gyógyszer-

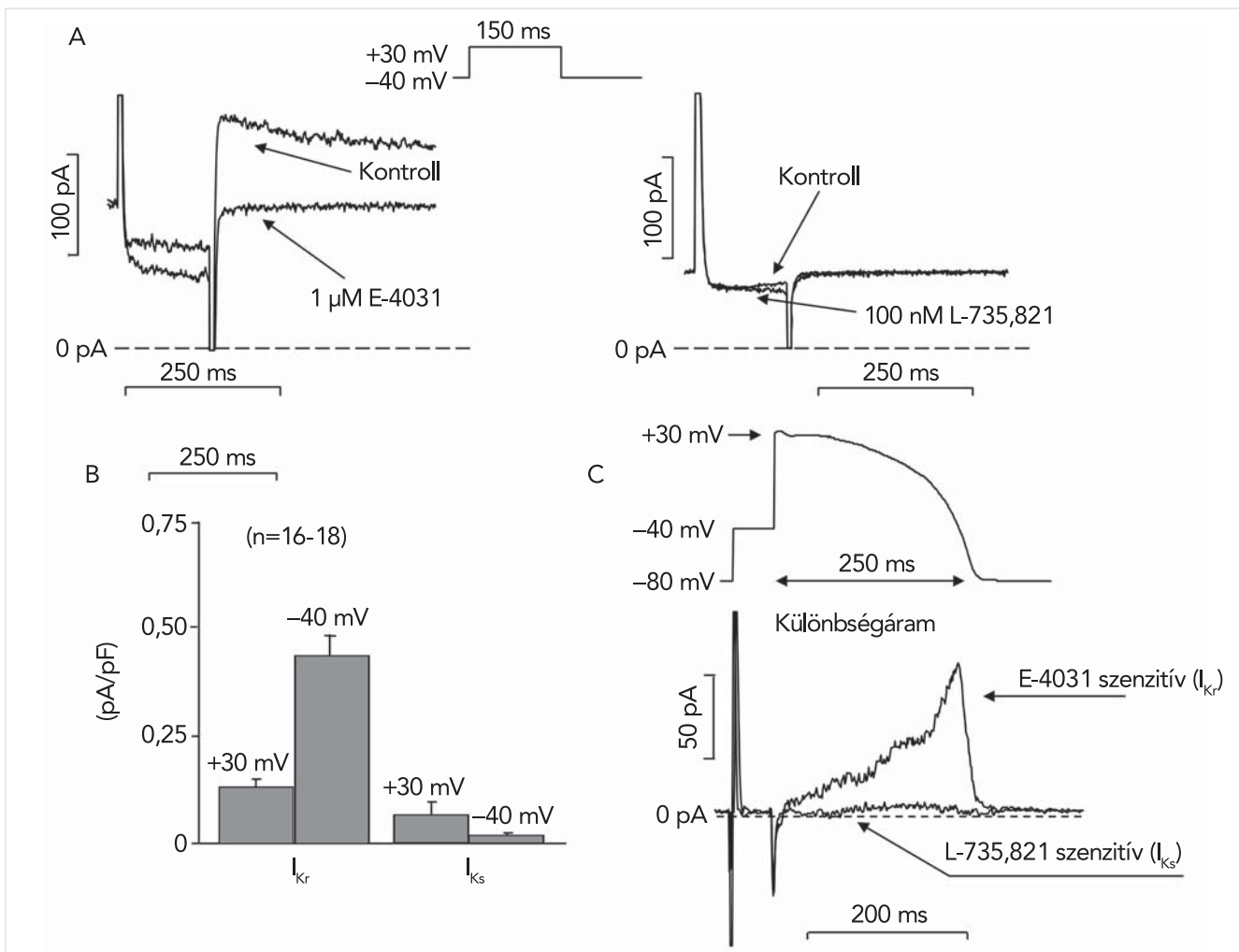
gyár az  $I_{Ks}$ -gátló antiaritmiás gyógyszerek fejlesztésébe kezdett. A korszellemnek megfelelően, sőt ezen túlmutatóan mi is foglalkozni kezdtünk az  $I_{Ks}$ -gátló szerek celluláris hatásmódjával. Munkahipotézisünk szerint az  $I_{Ks}$ -gátlók az előzőekben vázolt előnyös antiaritmiás hatásokon túl még azzal az előnnyel is rendelkezhetnek, hogy a Purkinje-rostokon – mivel ezek plateau fázisa az  $I_{Ks}$ -csatornák megnyílási feszültségküszöbét nem éri el – nem fognak repolarizáció megnyúlást előidézni szemben a kamrai munkaizom-sejtekkel, ahol a plateau feszültség magasabb, mintegy plusz 20-30 mV, amely már az  $I_{Ks}$ -csatornák működési tartományba esik. Ez azt eredményezhetné, hogy a repolarizáció, illetve következményesen az ERP megnyúlása kisebb mértékű proaritmiás repolarizációs inhomogenitással járna, mint az megfigyelhető az  $I_{Kr}$  (hERG) csatorna-blokkoló sotalol és dofetilid esetében. Miután elvégeztük a megfelelő kísérleteket meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy az  $I_{Ks}$  gátlása sem Purkinje, sem kamrai munkaizomrostokon sem gyors, sem lassú szívfrekvenciánál sem befolyásolta szignifikánsan a repolarizáció időtartamát (3. ábra).

Ez némi ellentmondásban volt az addig az  $I_{Ks}$ -gátlókkal kapcsolatban ismert irodalommal és az általános vélekedéssel, amelyek azt mutatták ki, hogy az  $I_{Ks}$ -gátlás (jelentős repolarizáció megnyújtó hatással rendelkezett (10, 11, 12, 13). Ezekben a kísérletekben elsősorban a chromanol 293B nevű mérsékeltén szelektív  $I_{Ks}$ -gátló vegyületet tengerimalac papilláris izompreparátumon használták az  $I_{Ks}$ -áram gátlás hatásának megállapítása céljából.

Annak érdekében, hogy megértsük az ellentmondásosnak tűnő eredményeinket, részletes patch-clamp elemző vizsgálatokat végeztünk kutya, nyúl és humán kam-



**3. ÁBRA.** Az  $I_{Ks}$ -gátlás frekvenciafüggő hatása az akciós potenciál időtartamára kutya jobb kamrai papilláris izmon (A-mező) és Purkinje-rostokon (B-mező). A hibásávok (SEM) gyakran kisebbek, mint a jelölő szimbólumok ([3] alapján módosítva; engedéllyel)



**4. ÁBRA.** Az  $I_{Kr}$  (E-4031 szenzitív áram) és  $I_{Ks}$  (L-735,821 szenzitív) áramok amplitúdójának az összehasonlítása rövid időtartamú négyoszögjelű (150 ms, A- és B-mezők), illetve normálméretű akciós potenciálszerű impulzusok (C-mező) alatt kutya jobb kamrai papilláris izmon. Az alkalmazott feszültség-protokollokat az ábrán piktogrammal jeleztük [(3) alapján módosítva; engedéllyel]

rai szívizomsejteken (3, 4, 7, 8, 14), amelyek célja az  $I_{Ks}$ -áram denzitásának, kinetikájának (csatornakinyílás és -bezáródás) és ezek feszültségfüggésének felderítése volt. A kísérletek elvégzése után arra a megállapításra jutottunk, hogy – a korábban mások által főként tengerimalac-preparátumokon nyert eredményekkel ellentétben – kutya és humán kamrai szívizomban az  $I_{Ks}$ -áram amplitúdója az akciós potenciál plateau fázisának megfelelő feszültségnél és időtartamnál sokkal kisebb, mint a megfelelő körülményeknél mért  $I_{Kr}$  (hERG) transzmembrán ionáram (4. ábra).

Ennek oka az, hogy az  $I_{Ks}$ -áram csak pozitív feszültségtartományban (>20 mV) és nagyon lassan aktiválódik (nyílnak ki a csatornák) és a kamrai sejteken is fiziológiasnak tekinthető +20 mV körüli plateau feszültségtartomány és 150 ms-os időtartam az  $I_{Kr}$  (hERG) csatornákkal ellentétben nem elegendő számottevő  $I_{Ks}$ -áram kifejlődéséhez (4. A és B ábrák).

Ugyanaz még szemléletesebben látható, ha az ( $I_{Ks}$ ) akciós potenciálnak megfelelő feszültségű impulzus alatt („akciós potenciál clamp”) mérjük a megfelelő  $I_{Ks}$ -illet-

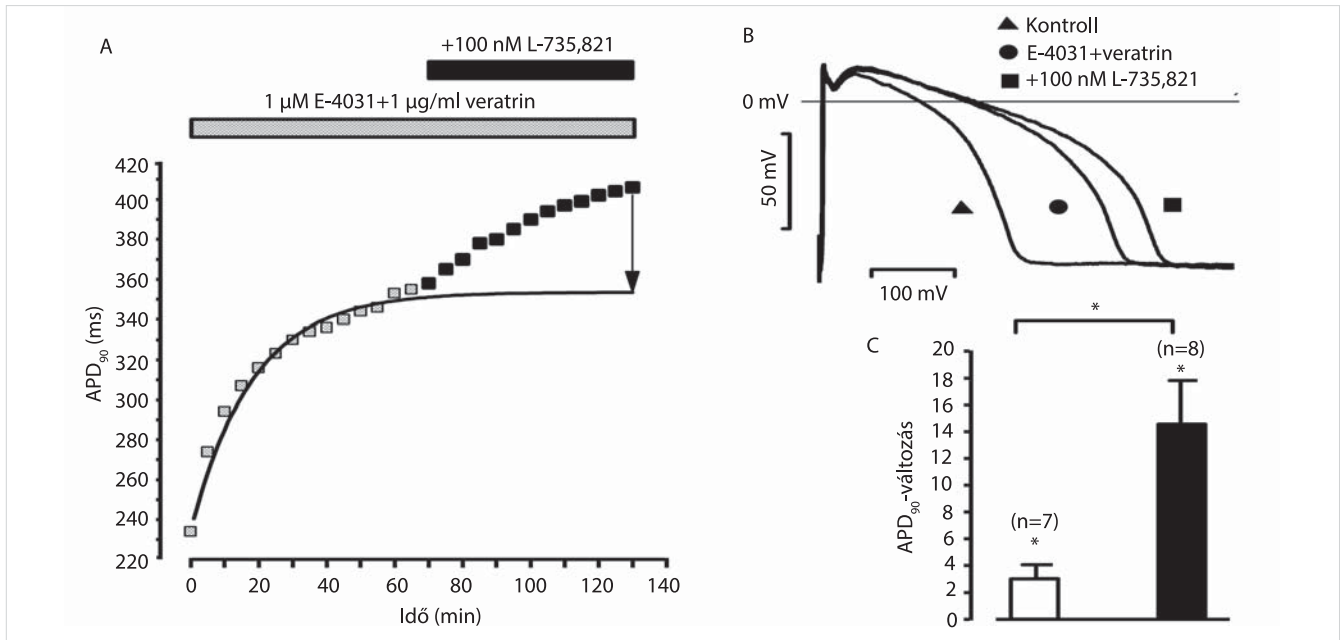
ve  $I_{Kr}$ -áramokat (4. C ábra). Mindezek alátámasztották az  $I_{Ks}$ - és  $I_{Ks}$ -gátló szerekkel az akciós potenciálokban végzett kísérleteink eredményeit (2. és 3. ábrák).

Felvetődött azonban az a kérdés, hogy mi lehet akkor mégis az  $I_{Ks}$  szerepe a repolarizációban. Kísérleteink alapján arra gondoltunk, hogy ha pozitívabb a plateau feszültség és lényegesen hosszabb a repolarizációs időtartam, akkor már vélhetően több  $I_{Ks}$ -csatornának lesz lehetősége aktiválódni, amelynek gátlása már megnyújthatja a repolarizációt. A megfelelő kísérlet a nátriumcsatornák inaktivációját lassító veratrin segítségével végeztük el (5. ábra).

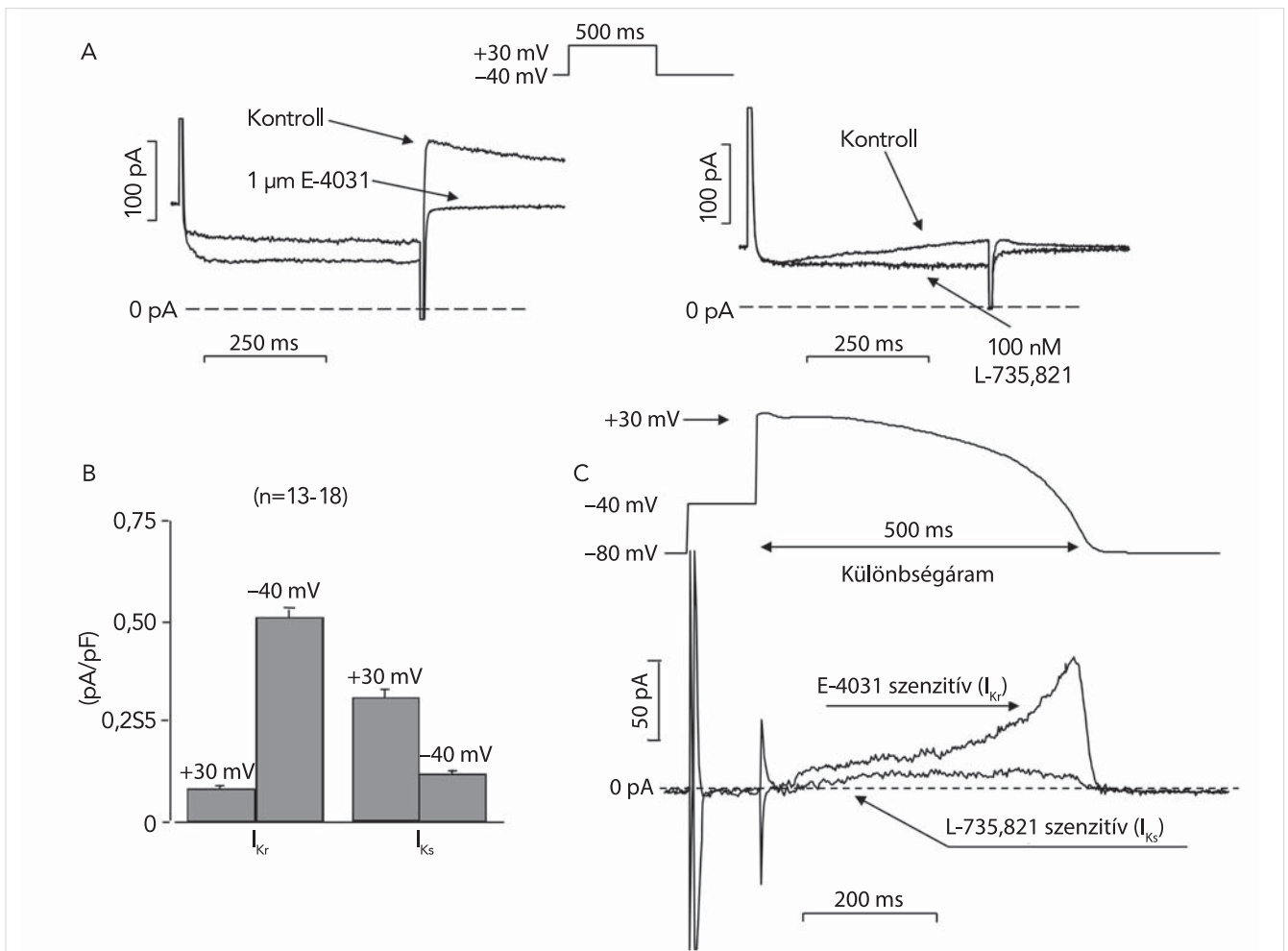
Az ábrán látható, hogy a veratrin pozitívabb feszültségtartományba tolja el az akciós potenciál plateau fázisát és lényegesen megnyújtja annak időtartamát is (5.A és 5. B ábrák). Ilyen feltételek mellett az  $I_{Ks}$ -gátló L-735,821 már tovább nyújtotta az akciós potenciál időtartamát (5. B és 5. C ábrák).

Az ezzel összhangban elvégzett patch-clamp kísérletekben (6. ábra) mesterségesen nyújtottuk meg a feszültségimpulzusok időtartamát. Ilyen körülmények





5. ÁBRA. Az  $I_{Ks}$ -gátlás (100 nM L-735,821 vegyülettel) hatásának vizsgálata normál és farmakológiailag megnyújtott (E-4031 és veratrin jelenlétében) akciós potenciál időtartamára kutya jobb kamrai papilláris izmon ([3] alapján módosítva; engedéllyel)



6. ÁBRA. Az  $I_{Kr}$  (E-4031 szenzitív áram) és  $I_{Ks}$  (L-735,821 szenzitív) áramok amplitúdójának az összehasonlítása hosszú időtartamú négyszögjelű (500 ms, A- és B-mezők), illetve hosszú akciós potenciálszerű impulzusok (C-mező) alatt kutya jobb kamrai papilláris izmon. Az alkalmazott feszültség-protokollokat az ábrán piktogrammal jeleztük ([3] alapján módosítva; engedéllyel)

között az  $I_{Ks}$ -áramnak több ideje volt aktiválódni és így a rövid feszültségimpulzusokhoz képest ténylegesen több  $I_{Ks}$ -áram aktiválódott, míg a gyorsan aktiválódó  $I_{Kr}$ -áram denzitása nem változott.

Ezekből az eredményekből arra következtettünk, hogy a lassan inaktíváló  $I_{Ks}$ -áram egy negatív visszacsatoló („feedback”) mechanizmust biztosít a szívizom számára. Ez egy fontos védekező funkció a lehetséges kóros repolarizációt megnyújtó behatások ellen, amelyet az alábbi módon fogalmaztunk meg az eredményeket részletesen ismertető eredeti közleményünkben (3):

„Ez a tanulmány igazolja, hogy az  $I_{Ks}$  csekély szerepet játszik a fiziológias akciós potenciál időtartam kialakításában. Azonban, ha az akciós potenciál időtartam valamilyen módon nagymértékben megnyúlik az  $I_{Ks}$ -áram fontos védekező mechanizmust képvisel ennek mérséklésére” (3).

Így ebben a közleményünkben a repolarizációs rezerv először lett kísérletes eszközökkel bizonyítva még azelőtt, hogy maga a terminus technikus megfogalmazásra került volna, ami egyben jó példája az ún. „serendipity” kutatásoknak. Egy jól meghatározott kutatási célkitűzés, amely ebben az esetben egy gyógyszertípus hatásmechanizmusának felderítésére irányult, és egy egészen más természetű felismeréshez vezetett, fontos gyógyszerbiztonsági gyakorlati jelentőséggel (3, 4).

Ezen és más későbbi kísérletes eredmények ismeretében mindezek után 2006-ban Roden már egyértelműben fogalmazhatta meg azt, hogy mit is értünk repolarizációs rezerv fogalmán (15):

„A repolarizációs rezerv koncepciója azt az egységes szemléletet foglalja magában, amely alapján elemezni lehet az aritmogén tényezőket és ezek klinikailag is értelmezhető mechanizmusait. Feltételezhetően a normális/egészséges szív többszörösen biztosított, egymást kiegészítő módon hozza létre a repolarizációját. Ennek következtében egyetlen, a repolarizációt elősegítő tényező kiesése, vagy sérülése nem szükségszerűen eredményez markáns hosszú QT-fenotípust akár gyógyszer, akár a kongenitális eredetre gondolhatunk.” Az eddigiek alapján érthető, hogy az  $I_{Ks}$ -áram a repolarizációs rezerv legszemléletesebb szereplői közé tartozik, hiszen akkor válik jelentőssé a szerepe, ha normális körülményektől eltérő változások következnek be. A 2. ábrán feltüntetett többi transzmembrán áram is természetesen fontos része a repolarizációs rezervnek hiszen ezeknek mérsékelt gátlása szintén nem jár feltétlenül számottevő repolarizáció megnyúlással, de egy másik típusú ioncsatorna-gátlás repolarizáció megnyújtó hatását fokozni fogja. Más szóval a kombinált káliumcsatorna-gátlás nem lineáris, hanem additív jellegű. Általánosságban állítható, hogy a szívizom repolarizációja egy erőteljesen biztosított folyamat megfelelő tartalékokkal (4, 16).

Ezt a tartalékot nevezhetjük repolarizációs rezervnek, amelynek csökkenése anélkül vezethet a proaritmias

kockázat növekedéséhez, hogy ennek könnyen észlelhető szívelektrofiziológiai (pl. QT/QT<sub>c</sub>-intervallum megnyúlás az EKG-felvételen) megnyilvánulásai lennének.

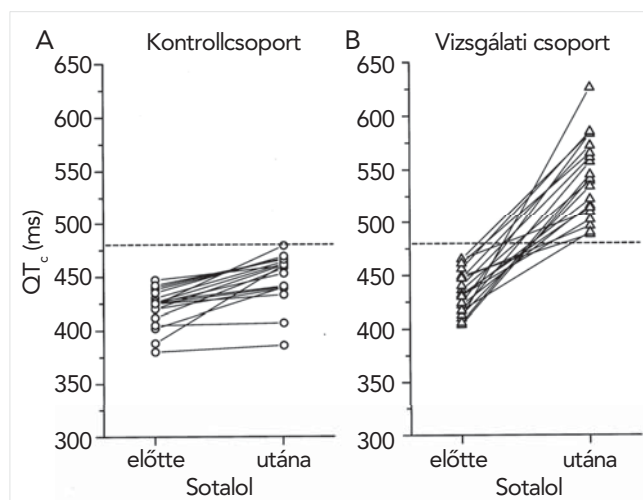
## A repolarizációs rezerv fontosságának megnyilvánulása az általános klinikai gyakorlatban

### A repolarizációs rezerv klinikai jelentősége

Az ismert, hogy bizonyos tényezők, illetve betegségek csökkenthetik a repolarizációs rezervet és a csökkent repolarizációs rezerv következményei általában nyilvánvalóak. Sokszor azonban a helyzet bonyolultabb ennél és a repolarizációs rezerv gyengülés retrospektív módon néha csak a fatális kimenetelű aritmia fellépése után kerül megállapításra. Néhány betegen bizonyos gyógyszerek súlyos aritmiákat okoznak, míg másoknál hasonló dózisban még QT<sub>c</sub>-megnyúlás sem tapasztalható. Ezzel összhangban Kääb és munkatársai tanulmányából származó eredmény, amely a 7. ábrán látható, és azt mutatja, hogy azoknál a betegeknél akikben Torsades de Pointes aritmia alakult ki az intravénás sotalol alkalmazása esetén nagyobb fokú QT<sub>c</sub>-megnyúlás volt megfigyelhető, mint annál a csoportnál, ahol a hasonló dózissal nem váltott ki aritmiát (17).

Külön figyelmet érdemel, hogy mindezek mellett a két csoport kezelés előtti QT<sub>c</sub>-értéke csaknem megegyezett egymással. E megfigyelés hátterében feltételezhető, hogy a két csoport közötti különbség oka az eltérő erejű repolarizációs rezervvel magyarázható.

Kutyákon korábban végzett kísérleteinkben, amelyek-



**7. ÁBRA.** Egyéni QT<sub>c</sub>-intervallum értékek kontroll (control group) és szerzett hosszú QT-szindróma gyanús beteg (study group) kohortban iv. sotalol kezelés előtt és után. A szaggatott vonal azt a 480 ms hosszú QT<sub>c</sub>-értéket jelöli, amely a legjobban különbözteti meg a kontroll és a vizsgálati csoport közötti értékeket ([17] alapján módosítva; engedéllyel)

ben a repolarizációs rezervet előzetesen  $I_{Kr}$ -gátlással, azaz farmakológiai módszerrel csökkentettük hasonló eredményt találtunk (18).

### Genetikai defektusok és a repolarizációs rezerv kapcsolata

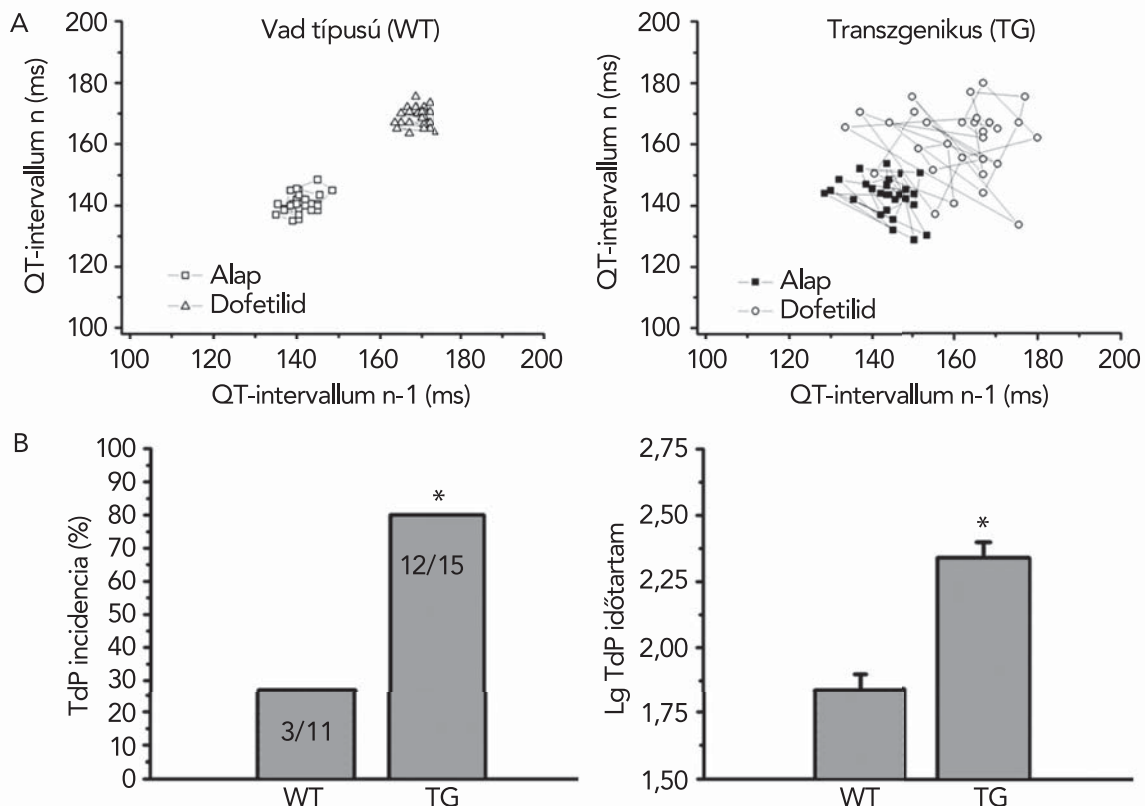
*Boulet és munkatársai* egy 40 éves nőbetegben KCNQ1 transzmembrán ioncsatorna  $I_{Ks}$  mutációját írták le (19). Ebben a nőbetegben Torsades de Pointes arrhythmia észlelték annak ellenére, hogy a beteg QT<sub>c</sub>-intervalluma normális (430 ms) volt. Mindezek arra utalnak, hogy az  $I_{Ks}$ -áram csökkenése ebben az esetben sem eredményezett pozitív fenotípust, hanem csak a repolarizációs rezerv gyengülést, amely ha más – ez esetben nem felderített – faktorokkal kombinálódik súlyos aritmiák fellépését eredményezi. Ez az eset is felhívja a figyelmet az ún. „silent concealed” hosszú QT-szindróma lehetőségére, amely az egyszerű EKG-vizsgálattal nem észlelhető, de a repolarizációs rezerv gyengülése miatt a betegeknél fokozott proaritmiás kockázattal kell számolniuk (4, 20).

A közelmúltban leírt transzgen nyúl kísérleteink, amelyekben az  $I_{Ks}$ -csatorna béta-alegységében hoztunk létre mutációt szintén gyenge fenotípust, de  $I_{Kr}$ -gátló gyógyszerrel (dofetilid) szemben fokozott proaritmiás

kockázatot mutatott (8. ábra), kiemelve a repolarizációs rezerv – és ebben az esetben az  $I_{Ks}$ -áram – jelentőségét a proaritmiás kockázat szempontjából (21).

### Gyógyszerek és táplálék-alkotórészek és a repolarizációs rezerv kapcsolata

Közismert több gyógyszernek a szív repolarizációját megnyújtó és proaritmiás hatása (22). Ismeretesek azonban olyan esetek is, amikor egy gyógyszer repolarizációt, illetve QT-intervallumot megnyújtó hatása normális körülmények között elhanyagolható, vagy nehezen észlelhető mégis aritmiát esetleg hirtelen szívhalált okozhat (23). Újabb metaanalízis igazolta, hogy több nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer köztük a széles körben használt diclofenac is növelte a hirtelen szívhalál gyakoriságát (24). E megfigyeléssel összhangban kísérletes eredményeink igazolták, hogy a diclofenac normális körülmények között nem változtatta meg számottevően a repolarizációt, azonban gyengébb repolarizációs rezerv esetében a szer már megnyújtotta a repolarizációt és az esetek egy részében Torsades de Pointes aritmiát is kiváltott (25). Ismert az is, hogy egyes táplálékok, mint például a grapefruit gyengíthetik a repolarizációs rezervet (26) és így hozzájárulhatnak a proaritmiás kockázat növeléséhez.



8. ÁBRA. QT-intervallum rövid távú variabilitás (A-mezők) és Torsades de Pointes aritmiák (B-mezők) altatott vad típusú (WT) és csökkentett repolarizációs rezervvel rendelkező transzgenikus (TG) nyulakban ([21] alapján módosítva; engedéllyel)

## Krónikus szívelégtelenség és a repolarizációs rezerv kapcsolata

A krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek mintegy felének halálát hirtelen szívhalál okozza. Szívelégtelenségben gyakran a QT-intervallum megnyúlása is tapasztalható, amelynek hátterében vélhetően több transzmembrán ioncsatornának a down-, illetve upregulációját tétélezhetjük fel (27). Mindezek a repolarizációs rezerv beszűkülését eredményezik és más fontos tényezőkkel együtt hozzájárulhatnak a hirtelen szívhalál kialakulásához.

## Diabetes mellitus és a repolarizációs rezerv kapcsolata

Diabéteszes betegekben a repolarizáció mérsékelt megnyúlását észlelték (28). Ismeretes az is, hogy mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabéteszben növekszik a hirtelen szívhalál kockázata (29). Mivel a diabéteszes szövödmények igen sokrétűek, ezen megfigyelések mechanizmusa jórészt tisztázatlan. Laboratóriumunkban végzett állatkísérletes eredmények szerint alloxánnal előidézett kísérletes diabéteszben több a repolarizációban fontos szerepet játszó transzmembrán ioncsatorna denzitása csökkent (30, 31), amely a repolarizációs rezerv csökkenését eredményezheti, s mint ilyen növelheti az aritmiák és a hirtelen szívhalál kockázatát.

## Élsport és a repolarizációs rezerv kapcsolata

Az élsportolók szíve reverzibilis fiziológias hipertrófiával (ún. sportszív) adaptálódik a sportteljesítmény eléréséhez szükséges igényekhez. Állatkísérletek eredményei szerint a reverzibilis szívhipertrofia több transzmembrán ioncsatorna köztük az  $I_{Ks}$  downregulációját eredményezi (32, 33). Ez utóbbi a repolarizációs rezerv gyengüléséhez vezethet (34) és más egyéb kockázati tényezőkkel (hypokalaemia, hipertrófiás cardiomiopathia, dopping stb.) együtt szerepet játszhat az ugyan nagyon ritka, de nagy sajtóvisszhangot keltő tragikus sportolói hirtelen szívhalál kialakulásában (35, 36).

## Következtetések

A repolarizációs rezerv koncepciója, amelynek kidolgozásában és kísérletes igazolásában az SZTE Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet kutatói – köztük *Papp Gyula professzor* is – nemzetközileg figyelemre méltó szerepet játszott, jelentősen hozzájárult a váratlan nem iszkémiás eredetű hirtelen szívhalál mechanizmusának értelmezéséhez. Ez a mintegy két évtizedes munka elméleti lehetőséget kínál az eddigieknél hatásosabb prevenciók stratégiák kidolgozásához.

## Köszönetnyilvánítás

A jelen munka a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA NN-109904, K-119992 és GINOP-2.3.2-15-2016-00012), a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program (Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program) és a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Megkülönböztetett köszönetünket szeretnénk kifejezni *prof. dr. Papp Gyula* akadémikusnak, aki a jelen dolgot mindhárom szerzőjének a pályáját és szakmai tevékenységét mindvégig messzemenően támogatta.

## Irodalom

- Roden DM. Taking the idio out of idiosyncratic – predicting torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1029–1034. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x>
- Varró A, Baláti B, Takács J, et al. Does  $I_{Ks}$  play an important role in repolarization in normal canine and human ventricular muscle and Purkinje fibres? (konferencia absztrakt) *J Physiol* 1999; 515: 183P.
- Varró A, Baláti B, Istóczy N, et al. The role of the delayed rectifier component  $I_{Ks}$  in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization. *J Physiol* 2000; 523: 67–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00067.x>
- Jost N, Virág L, Bitay M, et al. Restricting excessive cardiac action potential and QT prolongation: a vital role for  $I_{Ks}$  in human ventricular muscle. *Circulation* 2005; 112: 1392–1399. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.550111>
- Opincariu M, Varró A, Istóczy N, et al. The cellular electrophysiological effect of a new amiodarone like antiarrhythmic drug GYKI 16638 in undiseased human ventricular muscle: comparison with sotalol and mexiletine. *Curr Med Chem* 2002; 9: 41–46. <https://doi.org/10.2174/0929867023371517>
- Jost N, Papp JG, Varró A. Slow delayed rectifier potassium current ( $I_{Ks}$ ) and the repolarization reserve. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007; 12(1): 64–78. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00140.x>
- Lengyel Cs, Istóczy N, Virág L, et al. Pharmacological block of the slow component of the outward delayed rectifier current ( $I_{Ks}$ ) fails to lengthen rabbit ventricular muscle  $QT_c$  and action potential duration. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 101–110. <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0703777>
- Virág L, Istóczy N, Opincariu M, et al. The slow component of the delayed rectifier potassium current in undiseased human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 790–797.
- Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier  $K^+$  current by dofetilide. *Circ Res* 1993; 71: 75–83. <https://doi.org/10.1161/01.RES.72.1.75>
- Bosch RF, Gaspo R, Busch AE, et al. Effects of the chromanol 293B, a selective blocker of the slow component of the delayed rectifier  $K^+$  current on repolarisation in human and guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 441–450. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00021-2)
- Schreieck J, Wang Y, Gjini V, et al. Differential effect of beta-adrenergic stimulation on the frequency-dependent electrophysiological actions of the new class III dofetilide, ambasilide, and chromanol 293B. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1420–1430. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1997.tb01039.x>
- Sun ZQ, Thomas GP, Antzelevitch C. Chromanol 293B inhibits slowly activating delayed rectifier and transient outward currents in canine left ventricular myocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;



- 12: 472–478. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00472.x>
13. Burashnikov A, Antzelevitch C. Prominent  $I(K_s)$  in epicardium and endocardium contributes to development of transmural dispersion of repolarization but protects against development of early afterdepolarizations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 172–177. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00172.x>
14. Jost N, Virág L, Comtois P, et al. Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization reserve in humans compared to dogs. *J Physiol* 2013; 591: 4189–4206. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261198>
15. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med* 2006; 259: 59–69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01589.x>
16. Biliczki P, Virág L, Jost N, et al. Interaction of different potassium channels in cardiac repolarization in dog ventricular preparations: role of repolarization reserve. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 361–368. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704881>
17. Kääh S, Hinterseer M, Näbauer M, et al. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome – a case-control pilot study using iv. sotalol. *Eur Heart J* 2003 ; 24: 649–657. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00806-0](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00806-0) · Source: PubMed
18. Lengyel C, Varró A, Tábóri K, et al. Combined pharmacological block of  $I_{Kr}$  and  $I_{Ks}$  increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 941–951. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707297>
19. Boulet IR, Raes AL, Ottshytsch N, Snyders DJ. Functional effects of a KCNQ1 mutation associated with the long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2006; 70(3): 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.02.006>
20. Varró A, Papp JG. Low penetrance, subclinical congenital LQTS: concealed LQTS or silent LQTS? *Cardiovasc Res* 2006; 70: 404–406. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.04.006>
21. Major P, Baczkó I, Hiripi L, et al. A novel transgenic rabbit model with reduced repolarization reserve: long QT syndrome caused by a dominant-negative mutation of the KCNE1 gene. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2046–2061. <https://doi.org/10.1111/bph.13500>
22. Skibsbjerg L, Ravens U. Mechanism of proarrhythmic effects of potassium channel blockers. *Card Electrophysiol Clin* 2016; 8: 395–410. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2016.02.004>
23. Hondeghem LM. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes: an all-exclusive relationship or time for an amicable separation? *Drug Saf* 2017; <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0584-4>. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0584-4>
24. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 100–107. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw041>
25. Kristóf A, Husty Z, Koncz I, et al. Diclofenac prolongs repolarization in ventricular muscle with impaired repolarization reserve. *PLoS One* 2012;7(12):e53255. doi: 10.1371/journal.pone.0053255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053255>
26. Zitron E, Scholz E, Owen RW, et al. QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids *Circulation* 2005; 111: 835–838. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155617.54749.09>
27. Michael G1, Xiao L, Qi XY, et al. Remodelling of cardiac repolarization: how homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 491–499. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn266>
28. Giunti S, Bruno G, Lillaz E, et al. (2007). Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2057–2063. <https://doi.org/10.2337/dc07-0063>
29. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the „dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52: 42–45. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1177-7>
30. Lengyel C, Virág L, Bíró T, et al. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 512–520. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.11.010>
31. Lengyel C, Virág L, Kovács PP, et al. Role of slow delayed rectifier  $K^+$ -current in QT prolongation in the alloxan-induced diabetic rabbit heart. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 192: 359–368. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01753.x>
32. Volders PGA, Sipido KR, et al. Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98: 1136–1147. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.11.1136>
33. Volders PGA, Sipido KR, Vos MA, et al. Downregulation of delayed rectifier  $K^+$  currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation* 1999; 100: 2455–2461. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.24.2455>
34. Lengyel C, Orosz A, Hegyi P, et al. Increased short-term variability of the QT interval in professional soccer players: possible implications for arrhythmia prediction. *PLoS One* 2011; 6(4):e18751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018751>
35. Varró A. Sportolók hirtelen szívhálála. Ahogyan a kísérletes szív-elektrofiziológus látja. *LAM* 2009; 19: 105–111.
36. Varró A, Baczkó I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflugers Arch* 2010; 460: 31–34. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0798-0>