

# KALIJUMOVI KANALI KAO CILJNO MESTO ZA DELOVANJE LEKOVA U TERAPIJI KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA: 25 GODINA KASNIJE

Protić Dragana, Todorović Zoran, Gojković Bukarica Ljiljana

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Primljen/Received 31. 12. 2012. god.

Prihvaćen/Accepted 15. 02. 2013. god.

**Sažetak:** Kalijumovi kanali su najraznovrsnija grupa jonskih kanala. Oni učestvuju u brojnim kardiovaskularnim funkcijama, na primer regulišu tonus vaskularnih glatkih mišića i odgovorni su za održavanje stabilnog potencijala mirovanja membrane miocita, kao i za razdražljivost sprovodnog aparata srca.

Modulaciju funkcije kalijumovih kanala mogu izazvati endogeni ligandi ili lekovi koji mogu biti: blokatori ili aktivatori, odnosno otvarači kalijumovih kanala. Modulacija kalijumovih kanala može biti terapijsko ili neželjeno dejstvo lekova.

Antiaritmici III klase blokiraju kalijumove kanale i na taj način produžavaju fazu repolarizacije akcionog potencijala, što rezultira produžavanjem refraktarnog perioda. Njihovu efikasnost u terapiji supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija treba odmeriti u odnosu na njihov proaritmogeni potencijal. Pored antiaritmika III klase, mnogi drugi antiaritmici mogu da modulišu funkciju kalijumovih kanala.

Diazoksid, minoksidil i nikorandil (poznati arterijski vazodilatatori), kao i brojne novosintetisane supstance čije terapijsko dejstvo još uvek nije poznato spadaju u aktivatore, tj. otvarače kalijumovih kanala. Ovi vazodilatatori našli su primenu u terapiji hipertenzije (diazoksid i minoksidil) i stabilne angine pektoris (nikorandil). Tokom njihove primene moguća je pojava neželjenih efekata kao što su vazodilatacija, edemi, hipotenzija i refleksna tahikardija. Pokazano je da otvarači kalijumovih kanala imaju značajnu ulogu u terapiji perifernih vaskularnih oboljenja i plućne hipertenzije.

U budućnosti, lekovi sa selektivnim delovanjem na kalijumove kanale vaskularnih mišićnih ćelija ili miocita mogli bi da budu korisni terapijski agensi.

**Ključne reči:** kalijumovi kanali, blokatori kalijumovih kanala, antiaritmici, otvarači kalijumovih kanala, kardiovaskularni sistem.

## UVOD

Jonski kanali se sastoje iz proteinskih kompleksa koji formiraju poru, prostiru se kroz membranu i mogu se naizmenično zatvarati i otvarati. Brzina i pravac kretanja jona zavise od elektrohemijskog gradijenta koji se određuje na osnovu koncentracije jona sa obe strane membrane i od membranskog potencijala. Jonski kanali su selektivni za određenu vrstu jona. Ova selektivnost nije potpuna, međutim postoji velika razlika između pojedinih kanala u sprovođenju jona. Veličina jona nije presudna za selektivnost, jer u tom slučaju svi kanali bi mogli da sprovedu najmanje jone. Selektivnost kanala određena je, prvenstveno, strukturom mesta za koje se vezuju joni unutar kanala (1).

Kalijumovi kanali (K-kanali) su najbrojnija i najraznovrsnija grupa jonskih kanala koju kodira oko 70 različitih lokusa humanog genoma (2). Različiti K-kanali nalaze se u membranama različitih ćelija, kao što su: srčane, mišićne, nervne, ćelije endokrinog pankreasa, pljuvačnih žlezda, hipofize, bubrega, jetre... (1). K-kanali su proteini koji igraju značajnu ulogu u regulaciji pasivnog toka jona  $K^+$  kroz ćelijsku membranu. Regulacija protoka vrši se zahvaljujući konformacionoj promeni proteina koja omogućava dva različita stanja ovog proteina: otvoreno i zatvoreno. To je dinamičan proces koji ne može u potpunosti da se objasni strukturom kanala (3). Njihova uloga u ćelijama je da: učestvuju u fazi repolarizacije ćelijske membrane eksitabilnih ćelija, kao što su nervne i mišićne ćelije, uključujući i srčane ćelije; modulišu sinaptičku transmisiju; utiču na sekreciju hormona iz endokrinih ćelija (na primer iz beta ćelija pankreasnih ostrvaca) i regulišu tonus glatkih mišića vaskularnog sistema (Ca-zavisni K-kanali, voltažno-zavisni K-kanali) (1).

## STRUKTURA I KLASIFIKACIJA K-KANALA

K-kanali klasifikovani su u tri grupe, na osnovu broja transmembranskih domena koji ulaze u sastav  $\alpha$  subjedinice: K-kanali sa dva, četiri i šest transmembranskih domena (1). Podela K-kanala prikazana je u Tabeli 1.  $\alpha$  subjedinica sadrži poru, koja se nalazi u dva različita stanja (otvoreno ili zatvoreno) i selektivni filter koji je najodgovorniji za selektivno propuštanje  $K^+$  jona. Selektivni filter sadrži *glicin — tirozin — glicin* sekvencu, a mutacija bilo koje aminokiseline u ovoj sekvenci dovodi do pada selektivnosti kanala (4).

*Kanali sa dva transmembranska domena — ulazno ispravljajući K-kanali ( $K_{ir}$ )* su velika grupa kanala, koja je voltažno-nezavisna. Nađeni su u neuronima, srčanim i skeletnim mišićnim ćelijama i ćelijama epitela (5). ATP senzitivni K-kanali ( $K_{ATP}$  kanali) pripadaju ovoj grupi K-kanala, a prvo su otkriveni na membrani miocita (gde im je gustina velika), a zatim u pankreasnim  $\beta$ -ćelijama, ćelijama glatkih i skeletnih mišića, moždanim ćelijama i nervnim završecima. Ovi kanali su oktameri sastavljeni od četiri  $K_{ir}6x$  proteina, a svaki od njih vezuje po jednu sulfonil-urea receptorsku subjedinicu (SUR1, SUR2A, SUR2B) (6, 7). Imaju značajnu ulogu u povezivanju ćelijskog metabolizma sa ekscitabilnošću i možemo reći da predstavljaju metaboličke senzore ćelije. Kada je intracelularna koncentracija ATP u fiziološkim granicama,  $K_{ATP}$  kanali su zatvoreni (8). Molekuli koji otvaraju ove kanale stvaraju se za vreme ishemije, pa samim tim omogućavaju izlazak jona  $K^+$  iz ćelije. Otvaranje  $K_{ATP}$  kanala u ishemičnom miokardu smanjuje potrošnju energije i sprečava nagomilavanje jona  $Ca^{2+}$ . Upravo na ovim događajima se zasniva kardioprotektivna uloga  $K_{ATP}$  kanala za vreme ishemije (1).

Pored značajne uloge u kardioprotekciji,  $K_{ATP}$  kanali imaju važnu ulogu u procesu vazodilatacije. Otvaranjem  $K_{ATP}$  kanala u vaskularnim, glatkim mišićnim ćelijama nastaje hiperpolarizacija ćelijske membrane i

na indirektan način smanjuje se raspoloživost jona  $Ca^{2+}$  intracelularno. Kao krajnji efekt nastaje vazodilatacija (9). Smanjenje broja  $K_{ATP}$ -kanala u glatkim mišićnim ćelijama krvnog suda dovodi do lakšeg nastanka vazokonstrikcije i hipertenzije (10).

Krajem XX veka, intenzivno je ispitivan protok jona  $K^+$  kroz membranu mitohondrija.  $K_{ATP}$  kanali u unutrašnjoj membrani mitohondrija (mito $K_{ATP}$  kanali) identifikovani su 1991. godine. Upravo ovi kanali igraju značajnu ulogu u moduliranju funkcija mitohondrija, preživljavanju ćelija i procesima ishemijskog pre-kondicioniranja. Njihova uloga u mitohondrijama povezana je sa oksidativnom fosforilacijom, produkcijom ATP i prometom jona  $Ca^{2+}$  (11).

Pored nabrojanog, poznata je uloga  $K_{ATP}$ -kanala sekreciji insulina iz  $\beta$ -ćelija pankreasa (9).

*Kanali sa četiri transmembranska domena* se često nazivaju K-kanali sa dve pore ( $K_{2p}$  kanali). Čine ih četiri transmembranska domena (TM1 do TM4) i dve pore (P1 i P2). Terminalni N- i C-regioni postavljeni su intracelularno, a petlja između TM4 i P1 postavljena je ekstracelularno. To su voltažno-nezavisni kanali koji u fiziološkim uslovima (visoka koncentracija jona  $K^+$  u citoplazmi, a niska ekstracelularno) sprovode jone  $K^+$  iz ćelije u ekstracelularni prostor. Ovi kanali su pod jakim kontrolom niza hemijskih i fizičkih faktora kao što su:  $pO_2$ , u tkivima, pH ravnoteža, lipidni status, istezanja ćelijske membrane, neurotransmiteri i G-protein. Oni su odgovorni za održavanje membranskog potencijala u miru, odnosno pasivnog provođenja jona  $K^+$  u miru (12). Eksperimentalnim radovima pokazano je da ovi kanali imaju važnu funkciju u neuronima. Za većinu pripadnika ove grupe određena je tačna lokacija u centralnom nervnom sistemu. Oni predstavljaju ciljno mesto za mnoge endogene molekule (13). Pojedini predstavnici ove grupe eksprimiraju se u okviru specijalizovanih receptora za toplo i hladno koji se nalaze u ganglijama duž dorzalnih rogova kičmene moždine,

**Tabela 1.** Klasifikacija kalijumovih kanala

K-kanali sa dva TM domena	K-kanali sa četiri TM domena	K-kanali sa šest TM domena	
		$K_V$	$K_{Ca}$
$K_{ir}1.x$	TWIK	$K_V1.x$	$K_{Ca}1.x$ (BK)
$K_{ir}2.x$	TREK	$K_V2.x$	$K_{Ca}4.x$ (BK)
$K_{ir}3.x$	TASK	$K_V3.x$	$K_{Ca}5.x$ (BK)
$K_{ir}4.x$	TALK	$K_V4.x$	$K_{Ca}2.x$ (SK)
$K_{ir}5.x$	THIK	$K_V7.x$	$K_{Ca}3.x$ (IK)
$K_{ir}6.x$	TRESK	$K_V10.x$	
$K_{ir}7.x$		$K_V11.x$	
		$K_V12.x$	

K-kanali = kalijumovi kanali; TM = transmembranski

kao i u hipotalamusu i učestvuju u procesima termoregulacije, odnosno aktiviraju se kao odgovor na toplotu. Takođe, eksperimentalno je pokazano da jonska struja koja nastaje u TREK-2 i TRAAK kanalima raste 20 puta kada se temperatura u vodenom kupatilu podigne sa 24 °C na 42 °C (14).

Kanali sa šest transmembranskih domena su grupa K-kanala u koju ubrajamo dve velike podgrupe: voltažno-zavisne ( $K_v$ ) i kalcijum-zavisne ( $K_{Ca}$ ) kanale (1). U njihovu strukturu ulazi  $\alpha$  subjedinica koja sadrži 6 ili 7 transmembranskih segmenata (S1-S6, S7), uključujući i pozitivno naelektrisan segment S4, koji predstavlja voltažni senzor.

$K_v$  kanali su najveća grupa K-kanala, za koju je odgovorno oko 40 različitih gena, a mogu biti homotetrameri ili heterotetrameri sastavljeni iz različitih subjedinica koje pripadaju istoj familiji. Povezivanje  $\alpha$  subjedinice sa pomoćnim subjedinicama modifikuje funkciju kanala. U pomoćne subjedinice ubrajamo:  $\beta$  subjedinicu, koja je prisutna u  $K_v1$  i  $K_v2$  kanalu, KCHIP1- nalazi se u  $K_v4$  kanalu, kalmodulin u  $K_v10$  kanalu i minK u  $K_v1.1$  kanalu (2).

$K_v$  kanali su otvoreni za vreme depolarizacije ćelijske membrane i omogućavaju kretanje jona  $K^+$  u pravcu koncentracijskog gradijenta. Većina vaskularnih mišića različitih životinjskih vrsta poseduje ove kanale. Za vreme plato faze akcionog potencijala (AP) u srcu izlazna struja jona  $K^+$  u ravnoteži je sa ulaznom strujom jona  $Ca^{2+}$ , a za vreme repolarizacije, ova struja postaje sve jača i određuje trajanje repolarizacije (15).

Poseban značaj ima (pod)familija  $K_v11$  koja ima tri člana:  $K_v11.1$ ,  $K_v11.2$  i  $K_v11.3$  kanale. Pokazano je da  $K_v11.1$  kanali imaju bitnu ulogu u nastajanju nekih oblika srčanih aritmija koje su povezane sa naprasnom srčanom smrću, a da se ova (pod)familija razlikuje u strukturi od ostalih  $K_v$  kanala u nekoliko karakteristika. Prvo, sadrže tzv. CNBD domen, odnosno domen za vezivanje cikličnih nukleotida. Nekoliko studija je pokazalo da ovaj domen utiče direktno ili indirektno na aktivaciju  $K_v11.1$  kanala. Druga bitna karakteristika ove (pod)familije jeste da N-terminalni kraj svih  $K_v11$  kanala sadrži PAS domen koji je uključen u nekoliko transdukcionih mehanizama, a mutacija PAS domena povezana je sa poremećenom deaktivacijom kanala (16).

Druga velika grupa kanala sa 6/7 transmembranskih domena su  $K_{Ca}$  kanali. Delimo ih na kanale koji: brzo sprovode jone ( $BK_{Ca}$ ), srednjom brzinom sprovode jone ( $IK_{Ca}$ ) i sporo sprovode jone ( $SK_{Ca}$ ) (17).  $BK_{Ca}$  kanali se nalaze u skoro svim ćelijskim tipovima (5). BK kanali igraju glavnu ulogu u regulaciji kontraktibilnosti glatkih mišića vaskularnog sistema (18). Pored toga imaju važnu ulogu u ekcitabilnosti nervnih ćelija i oslobađanju neurotransmitera (5). Postavlja se pitanje da li je za aktivaciju  $BK_{Ca}$  kanala potrebna promena po-

tencijala ćelijske membrane i povećavanje koncentracije intracelularnog jona  $Ca^{2+}$  ili je dovoljno da se ostvari jedan od ova dva faktora? Jaka depolarizacija može da otvori kanal, čak i kada je niska  $[Ca^{2+}]_i$ . Ukoliko je  $[Ca^{2+}]_i$  visoka, dovoljna je mala promena voltaže koja će dovesti do otvaranja  $BK_{Ca}$  kanala.  $BK_{Ca}$  kanal je zatvoren na potencijalu mirovanja ćelije, međutim, može se aktivirati nakon povećanja  $[Ca^{2+}]_i$ . Isto tako značajnu ulogu u aktivaciji kanala imaju neurotransmiteri i hormoni (17).  $SK_{Ca}$  kanali imaju strukturu sličnu  $K_v$  kanalima. Međutim,  $SK_{Ca}$  kanali su voltažno-nezavisni (5). Ovi kanali ne vezuju jone  $Ca^{2+}$  direktno, ali detektuju promenu u koncentraciji jona  $Ca^{2+}$  preko kalmodulina koji interaguje sa COOH- terminalnim regionom polipeptidnog lanca  $SK_{Ca}$  kanala. Konformacijska promena koja nastaje pri vezivanju jona  $Ca^{2+}$  za kalmodulin dovoljan je signal za otvaranje ovih kanala (17). Struktura  $IK_{Ca}$  kanala je slična strukturi  $SK_{Ca}$  kanala, osim što poseduju kraći N-kraj. Nalaze se u ćelijama glatkih mišića.  $IK_{Ca}$  kanali mogu biti otvoreni i kada je fiziološka  $[Ca^{2+}]_i$ , tj. potrebno je da se veže samo nekoliko jona  $Ca^{2+}$  za kanal da bi došlo do njegove aktivacije (5).

## JONSKE STRUJE K-KANALA

Protok jona kroz K-kanale dovodi do nastanka jonskih, tj. K-struja koje se međusobno razlikuju. Na osnovu podele K-kanala na osnovu strukture, jasno je da različiti podtipovi K-kanala proizvode različite K-struje. Svaka nastala struja ima ulogu u razvoju AP ekcitabilnih ćelija.

Poznato je da se AP mišićne ćelije srca sastoji iz 5 faze: faza brze depolarizacije (faza 0), šiljak (faza 1-parcijalna repolarizacija), plato (faza 2-apsolutni refraktarni period), kompletna repolarizacija (faza 3) iz koje ćelija ulazi u potencijal mirovanja (faza 4). Različiti  $K_v$  kanali mišićne ćelije srca proizvode nekoliko različitih jonskih struja: spora komponenta kasno-ispravljačke K-struje ( $I_{Ks}$ ), brza komponenta kasno-ispravljačke K-struje ( $I_{Kr}$ ), prolazna izlazna K-struja ( $I_{to}$ ), ultra-brza struja ( $I_{Kur}$ ). Pored toga, za nastanak AP srca odgovorna je i struja koja nastaje u  $K_{ir}$  kanalima ( $I_{Kir}$ ), kao i u  $K_{ATP}$  kanalima ( $I_{KATP}$ ). Poznato je da  $I_{to}$  ima značaj u fazi 0 i 1,  $I_{Ks}$  u drugom delu faze 2 i tokom faze 3 (tokom prve polovine faze 2 značaj imaju voltažno-zavisni Ca-kanali i jonska struja koja nastaje u njima),  $I_{Kr}$  u fazi 3,  $I_{Kir}$  u fazi 4, tj. u potencijalu mirovanja ćelije. Tokom čitavog AP razvija se  $I_{KATP}$ . Na slici 1 nalazi se šematski prikaz AP mišićne ćelije srca i razvoj pojedinih K-struja tokom AP (19).

## ZNAČAJ KANALOPATIJA U RAZVOJU OBOLJENJA

Fridrih Majsner je 1856. godine opisao slučaj devojčice koja je umrla nakon akutnog emotivnog stresa.

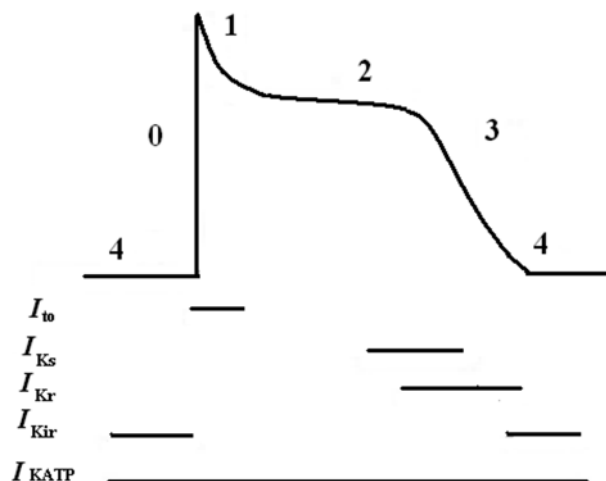
Devojčica Steinin rođena je gluva, kao i njena dva rođena brata koja su takođe umrla od posledice emotivnog stresa. Opis slučaja je zabeležen 100 godina pre nego što se otkrio entitet koji je nazvan *long QT sindrom* (LQT sindrom). Kasnije su opisane porodice u kojima se javljao produžen QT interval, koji se manifestovao pojavom sinkopa. Genetska osnova pojave LQT sindrom identifikovana je tokom 1995. i 1996. godine. Poznato je da su mutacije gena koji su odgovorni za sintezu pojedinih subjednica K-kanala odgovorne za pojavu kanalopatija koje se manifestuju pojavom različitih oboljenja, kao što su aritmije, poremećaj adaptacije srčanog mišića na različite oblike stresa, pojave neonatalnog dijabetes mellitusa, kongenitalnog hiperinsulinizma, epilepsije ili miopatije (20). Klasifikacija srčanih aritmija na osnovu K-kanalopatije, odnosno mutacije gena koji su odgovorni za sintezu pojedinih subjednica K-kanala prikazana je u Tabeli 2. Budući razvoj molekularne medicine trebalo bi da nam omogući efikasniju terapiju oboljenja vezanih za kanalopatije (19).

## LEKOVI KOJI BLOKIRAJU K-KANALE (BLOKATORI K-KANALA)

Osnovnu ulogu u ćelijskoj repolarizaciji imaju K-kanali. K-kanali ostaju otvoreni sve dok sledeći AP ne depolarizuje membranu. Antiaritmici III grupe blokiraju K-kanale koji učestvuju u repolarizaciji i na taj način produžavaju trajanje AP, suprimiraju pojavu aritmija i smanjuju normalni automatizam srčanih ćelija. Većina lekova koja blokira ove kanale interreaguje i sa  $\beta$  adrenergičkim receptorima i sa drugim jonskim kanalima. Najvažniju ulogu u repolarizaciji imaju  $K_v$  kanali (21).

Važnu ulogu u fazi repolarizacije AP ima  $I_{Kr}$ , a moguće je identifikovati ovu struju u svim srčanim ćelijama, uključujući i mišićne ćelije komora i Purkinjeve ćelije (22). Ova brza struja proizvodi se u  $K_v11.1$  kanalima, a derivati metansulfonanilida, kao što su dofetilid i ibutilid, blokiraju ove kanale. Na taj način produžava se trajanje AP u svim delovima srca. (23) Ovi antiaritmici u većoj meri produžavaju refraktarni period kod sporih aritmija u odnosu na brze aritmije. Osobina leka, koja je zavisna od srčane frekvence, smanjuje upotrebu ove grupe antiaritmika kod brzih ritmova. Postizanje maksimalnog efekta kod aritmija sa sporim ritmom može dovesti do pojave *torsade des pointes* aritmije (22). Faktori koji predisponiraju pojavu lekom-izazvane *torsade des pointes* aritmije su: bradikardija, ženski pol, nizak nivo jona  $K^+$  i  $Mg^{2+}$  u plazmi i starije životno doba (24).

$K_v11.1$  kanale moguće je blokirati velikim brojem lekova različite strukture. U blokatore ovih kanala, pored nabrojanih lekova, spadaju: makrolidni antibiotici



**Slika 1.** Uloga K-struja tokom srčanog akcionog potencijala

Na slici je prikazan srčani akcioni potencijal u kojem se jasno uočavaju faze akcionog potencijala (0-4). Uloga pojedinih jonstrijih struja K-kanala u okviru akcionog potencijala predstavljena je u vidu horizontalnih linija.  $I_{to}$ -spora komponenta kasno-ispravljачke K-struje koja nastaje u voltažno-zavisnim K-kanalima (K);  $I_{to}$ -brza komponenta kasno-ispravljачke K-struje koja nastaje u voltažno-zavisnim K-kanalima (K);  $I_{Ks}$ -K-struja nastala u ulazno ispravljачkim K-kanalima (K);  $I_{Kr}$ -K struja nastala u ATP senzitivnim K-kanalima;  $I_{Kir}$ -prolazna izlazna K-struja koja nastaje u voltažno-zavisnim K-kanalima (K);

(eritromicin), antimalarici (hlorokin i halofantrin), antiemetici i prokinetici (doperidon i cisaprid), antihistaminici (astemizol, terfenadin), neuroleptici (haloperidol, hlorpromazin, fenotiazin, risperidon) i antidepresivi (amitriptilin, imipramin, fluoksetin) (23).

Zbog navedenih osobina antiaritmika III klase koji blokiraju  $K_v11.1$  kanale, uložen je ogroman napor da se identifikuju alternativni lekovi čije osobine neće zavisiti od frekvence srčanog ritma (22).  $K_v7.1$  (pod)familija  $K_v$ -kanala proizvodi  $I_{Ks}$ . Derivati hromanola i benzodiazepina blokiraju nastanak ove struje. Katecholamini, takođe, smanjuju amplitudu ove struje. Produžavanje AP blokadom  $I_{Ks}$  ne zavisi od srčane frekvence (23).  $I_{Ks}$  ima značajnu ulogu u nastanku aritmija brzog ritma. Upravo ovi lekovi mogu da se koriste u terapiji srčanih aritmija brzog ritma (22).

Treća (pod)familija  $K_v$ -kanala proizvodi  $I_{Kur}$ . Ova struja igra značajnu ulogu u repolarizaciji srčanih predkomora, a nastaje u  $K_v1.5$  kanalima. Do sada, nije dokazano njeno prisustvo u ćelijama srčanih komora. Blokada samo ove struje u značajnoj meri produžava trajanje AP srčanih predkomora, ali ne utiče na AP komora. Ova regionalna distribucija  $I_{Kur}$  omogućava da se suzbiju aritmije bez opasnosti da se raz-



**Tabela 2.** Klasifikacija srčanih aritmija na osnovu K-kanalopatija

Gen	Jonska struja	K-kanal	Poremećaj funkcije K kanala	Sindrom	Način nasleđivanja kanalopatije
KCNQ1	$I_{Ks}$	$K_v$	↓	LQT1 (RWS)	AD
KCNQ1	$I_{Ks}$	$K_v$	↓	LQT1 (JLN)	AR
KCNQ1	$I_{Ks}$	$K_v$	↑	SQT2	AD
KCNQ1	$I_{Ks}$	$K_v$	↑	FAF2	AD
KCNE1	$I_{Ks}$	$K_v$	↓	JLN2	AR
KCNE1	$I_{Ks}$	$K_v$	↓	LQT5	AD
AKAP9	$I_{Ks}$	$K_v$	↓	LQT11	AD
KCNH2	$I_{Kr}$	$K_v$	↓	LQT2	AD
KCNH2	$I_{Kr}$	$K_v$	↑	SQT1	AD
KCNH2	$I_{Kr}$	$K_v$	↑	FAF2	AD
KCNE2	$I_{Kr}$	$K_v$	↓	LQT6	AD
KCNJ2	$I_{Kir}$	$K_{ir}$	↑	SQT3	AD
KCNJ2	$I_{Kir}$	$K_{ir}$	↑	FAF4	AD
KCNJ2	$I_{Kir}$	$K_{ir}$	↓	LQT7 (ATS)	AD
KCNJ8	$I_{KATP}$	$K_{ATP}$	↑	BrS8	AD
KCNJ8	$I_{KATP}$	$K_{ATP}$	↑	ERS	AD
KCNE3	$I_{to}$	$K_v$	↓	BrS5	AD
KCND3	$I_{to}$	$K_v$	↑	BrS9	AD

$I_{Ks}$ -spora komponenta kasno-ispravljačke K-struje koja nastaje u voltažno-zavisnim K-kanalima ( $K_v$ );  $I_{Kr}$ -brza komponenta kasno-ispravljačke K-struje koja nastaje u voltažno-zavisnim K-kanalima ( $K_v$ );  $I_{Kir}$ -K-struja nastala u ulazno ispravljačkim K-kanalima ( $K_{ir}$ );  $I_{KATP}$ - $K^+$  struja nastala u ATP senzitivnim K-kanalima;  $I_{to}$ -prolazna izlazna K-struja koja nastaje u voltažno-zavisnim K-kanalima ( $K_v$ ); ↓-smanjena funkcija K-kanala; ↑-pojačana funkcija K-kanala; LQT-long QT sindrom; RWS-Roman-Ward sindrom; JLN- Jervall-Lange-Nielsen sindrom; SQT-skraćen QT sindrom; FAF-porodična atrijalna fibrilacija; ATS-Andersen-Tawil-ov sindrom; BrS-Brugada sindrom; ERS-sindrom rane repolarizacije; AD-autozomno-dominantno nasleđivanje; AR-autozomno-recesivno nasleđivanje.

vije *torsades des pointes* (17). Niska koncentracija 4-aminopiridina (4-AP) selektivno blokira  $K_v1.5$  kanale u srčanim predkomorama. Blokada  $I_{kur}$  podiže plato fazu AP (25).

### LEKOVI KOJI OTVARAJU K-KANALE (OTVARAČI K-KANALA)

Supstance koje se zajedničkim imenom nazivaju otvarači K-kanala (OKK) imaju isto mesto dejstva:  $K_{ATP}$  kanale. Prva sintetisana supstanca iz ove grupe bila je kromakalim, a njegov mehanizam dejstva opisan je 1986. godine. Dejstvo pinacidila i levkromakamila ispi-

tivano je i na izolovanoj veni porte zeca u našoj laboratoriji (26). Ovoj grupi lekova, pored novosintetisanih supstanci, priključeni su i neki stari vazodilatatori kao što su diazoksid i minoksidil. OKK su zauzeli značajno mesto u terapiji kardiovaskularnih oboljenja kada je opisano da neki od njih imaju važnu ulogu u terapiji ishemijske bolesti srca, srčane insuficijencije, hipertenzije i aritmija (9). U kardiohirurgiji, za vreme bajpas operacije i za vreme transplatacije srca, OKK mogu predstavljati glavni sastojak kardioplegičnih rastvora.

#### Hemijski sastav OKK

Prema hemijskom sastavu sve OKK možemo podeliti u sledeće grupe: benzopirani (levkromakalim, bi-

makalim), benzotiadiazini (diazoksid), cianogvanidini (pinacidil), cikalbutenidi (minoksidil), tercijalni karbonali (ZD-6169), tioformamidi (aprikalim), nikotianamidi (nikorandil) i supstance slični dihidropiridinima (ZM-244085). Od svih nabrojanih OKK, u kliničkoj upotrebi su: nikorandil, diazoksid, minoksidil (10).

#### *Farmakodinamski profil otvarača kalijumovih kanala*

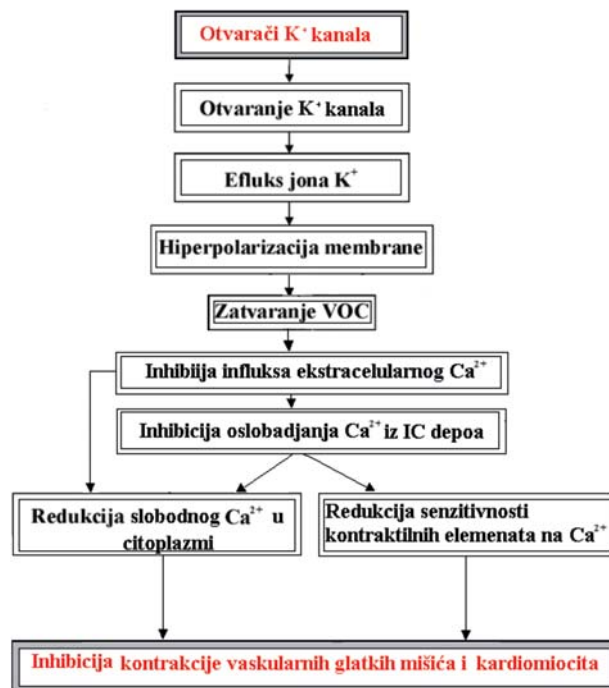
Iako različiti po hemijskom sastavu, OKK imaju zajednički mehanizam dejstva: oni otvaraju  $K_{ATP}$  kanale u kardiovaskularnim i drugim tkivima. Generalno,  $K_{ATP}$  kanali u glatkim mišićima krvnih sudova osetljiviji su na delovanje OKK 10-100 puta od  $K_{ATP}$  kanala u miocitima (9). OKK lakše dilatiraju arteriole i arterije. Venodilatacija ne nastaje pod dejstvom većine OKK. Međutim, nikorandil dovodi i do dilatacije vena. Direktnim delovanjem na srce, OKK ograničavaju polje ishemijske miokarda. Kombinacijom kardioprotektivnih i vazodilatacionih osobina OKK moguće je lečenje mnogih bolesti kardiovaskularnog sistema (10). Mehanizam dejstva ove grupe lekova prikazana je na Slici 2 (27).

#### *Uloga otvarača kalijumovih kanala u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema*

Uloga OKK u terapiji ishemijske bolesti srca potvrđena je kliničkom upotrebom nikorandila. Na ishemičnom miokardu OKK poboljšavaju kontraktilnost ishemične zone, redukuju veličinu infarkta i smanjuju oslobađanje laktat-dehidrogenaze (28). Jedna velika klinička studija je pokazala smanjenje relativnog rizika od koronarnih događaja (sa smrtnim ishodom ili bez njega) kod bolesnika koji su lečeni tim lekom. Nikorandil je trenutno odobren za upotrebu u Evropi i Japanu (29).

Mnoge *in vitro* studije i istraživanja na pacijentima pokazale su da nikorandil može da ima značaja u terapiji produženog QT intervala kao i u lekovima-izazvanim ventrikularnim aritmijama. Genetski uslovljena delecija  $K_w$  kanala dovodi do pojave kateholamina-uslovljenih ventrikularnih aritmija. Kod bolesnika sa urođenim produženim QT-intervalom i posledičnim sinkopama, nikorandil smanjuje učestalost aritmija i pojavu sinkopa. U kliničkim studijama, pokazano je da inravenski dat nikorandil kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda smanjuje incidence malignih ventrikularnih aritmija.

OKK su efikasniji u terapiji perifernih vaskularnih oboljenja od blokatora kalcijumovih kanala i direktnih vazodilatatora. Za razliku od njih, pri terapiji OKK ne dolazi do tzv. „fenomena krađe“. U lečenju perifernih vaskularnih oboljenja OKK poboljšavaju protok krvi i oksigenaciju ishemične muskulature (10).



**Slika 2.** *Mehanizam dejstva otvarača kalijumovih kanala. Skraćenice: VOC-voltažno zavisni kalcijumski kanali, IC-intracelularni*

Pored direktnog delovanja na srčani mišić, OKK mogu da regulišu i tonus vaskularnih glatkih mišića i dovode do vazodilatacije. Otvaranje  $K_{ATP}$  kanala mišićnih ćelija krvnog suda koje ovi lekovi proizvode dovodi do pojave hiperpolarizacije i smanjenog influksa jona  $Ca^{2+}$  kroz voltažno-zavisne  $Ca^{2+}$  kanale. Efikasnost OKK u terapiji hipertenzije upoređljiva je sa efikasnošću kod već prihvaćenih, „starih“ antihipertenziva. Diazoksid i minoksidil koriste se u terapiji maligne hipertenzije. Posebno je bitna njihova primena kod bolesnika sa renalnim oboljenjima. Nije opisan „fenomen obustave“ i tahifilaksa kod ovih lekova. Njihova upotreba u terapiji hipertenzije je ograničena jer dovode do pojave tahikardije i retencije vode i soli. Iz ovih razloga preporučena je istovremena primena diuretika i  $\beta$ -blokatora. Takođe, upotrebu minoksidila ograničava pojava hipertrihoze kod žena, dok upotrebu diazoksida ograničava hiperglikemijski efekt (1).

## **UMESTO ZAKLJUČKA: GDE SMO 25 GODINA KASNIJE?**

Prvi radovi o ulozi kalijumovih kanala kao ciljnog mesta za dejstvo lekova proistekli su iz naše laboratorije još pre dvadeset pet godina. U međuvremenu, rezultati koje smo postigli svrstavaju našu laboratoriju u jednu od vodećih za proučavanje uloge kalijumovih kanala u krvnim sudovima (30).

U poslednjoj deceniji, veliko interesovanje naučnika širom sveta bude supstance koje svakodnevno unosimo

hranom, a mnoge od njih ušle su u pretklinička istraživanja sa ciljem razvoja novih lekova. Nakon objavljivanja studije sedam zemalja u kojoj je učestvovala i Srbija (pored Hrvatske iz bivše Jugoslavije, SAD, Grčke, Finske, Italije, Japana i Holandije) koja je pokazala da ishrana utiče na razvoj oboljenja kardiovaskularnog sistema, mediteranski način ishrane zauzeo je značajno mesto u prevenciji kardiovaskularnih neželjenih događaja (31). Termin „Francuski paradoks“ objašnjava da svakodnevno konzumiranje umerenih količina vina dovodi do manje incidence kardiovaskularnih događaja (npr. infarkta miokarda ili iznenadne srčane smrti), a rezveratrol je identifikovan kao jedna od supstanci koja je odgovorna za ovaj fenomen. Rezveratrol je polifenol poreklom iz semenki i pokožice grožđa, vina, bobičavog voća... Pojedini eksperti iz oblasti farmakologije upoređuju značaj rezveratrola u razvoju humane medicine sa značajom penicilina. Oprečna mišljenja ukazuju da je rezveratrol molekul koji lako prodire do mnogih unutarćelijskih struktura. Pored toga problem niske biološke raspoloživosti rezveratrola još uvek nije rešen, mada pokušaji postoje. Poslednjih desetak godina, eksperimentalnim radom u našoj laboratoriji pokazano je da je rezveratrol modulator kalijumovih kanala. U eksperimentima u *in vitro* uslovima, na životinjskim i humanim krvnim sudovima pokazano je da rezveratrol

možemo da svrstamo u grupu OKK. Rezultati eksperimentalnog istraživanja pokazuju da je ovaj polifenol snažan vazodilatator i antivazokonstriktor, a da ove svoje osobine ostvaruje delimično otvaranjem kalijumovih kanala. Vrsta kalijumovih kanala koju rezveratrol moduliše zavisi od vrste tkiva (32, 33, 34, 35). Za razliku od mnogih eksperimentalnih supstanci iz oblasti OKK za koje je pokazano da ne možemo da ih svrstamo u venodilatatore, rezveratrol dovodi i do venodilatacije što smo pokazali na izolovanoj veni porte pacova (36). Dobijeni rezultati mogu da budu od značaja u razvoju rezveratrola kao leka u terapiji različitih oboljenja perifernih krvnih sudova.

### Zahvalnica

Proučavanje uloge i modulacije funkcije kalijumovih kanala u kardiovaskularnom sistemu omogućeno je zahvaljujući finansijskoj podršci Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (tehnološki projekat TP 31020).

### Skraćenice

AP — akcioni potencijal

K-kanali — kalijumovi kanali

OKK — otvarači kalijumovih kanala

### Abstract

## POTASSIUM CHANNELS AS DRUGS TARGETS IN THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES: 25 YEARS LATER

Protić Dragana, Todorović Zoran, Gojković Bukarica Ljiljana

Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Potassium channels are the most variable ion channel group. They participate in numerous cardiovascular functions, for example regulation of vascular tone, maintenance of resting cardiac membrane potential and excitability of cardiac conduction tissue.

Both drugs and endogenous ligands could modulate potassium channel function, belonging to the potassium channel blockers or openers. Modulation of potassium channels could be a therapeutic or adverse drug action.

Class III antiarrhythmic agents block the potassium channels, thereby prolonging repolarization phase of action potential with resulting prolongation of effective refractory period. Their effectiveness against supraventricular and ventricular arrhythmias should be weighted against their proarrhythmic potential. In

addition, numerous other antiarrhythmic agents could modulate potassium channels as well.

Diazoxide, minoxidil and nicorandil (well known arterial vasodilators), as well as numerous newly synthesized substances with still unknown therapeutic potential, belong to the potassium channel activators/openers. Therapeutic use of such vasodilators may involve treatment of hypertension (diazoxide, minoxidil) and stable angina (nicorandil). Their use might be accompanied with side effects, such as vasodilation, edema, hypotension and reflex tachycardia. Potassium channel openers have also an important role in the treatment of peripheral vascular disease and pulmonary hypertension. In the future, drugs with selective effects on the vascular or cardiac potassium channels could be useful therapeutic agents.

## LITERATURA

1. Gojković Bukarica Lj, Kažić T. Jonski kanali i kanalopatije. U: Kažić T, Ostojić M. Klinička kardiovaskularna farmakologija. 4. izd. Beograd: Inegra; 2004: 37–58.
2. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 473–508.
3. Haider S, Grotessi A, Hall BA, Ashcroft FM, Sansom MSP. Conformational dynamics of the ligand-binding domain of inward rectifier K channels as revealed by molecular dynamics simulations: toward an understanding of Kir channel gating. *Biophys J.* 2005; 88: 3310–20.
4. Maser P, Hosoo Y, Goshima S, et al. Glycine residues in potassium channel-like selectivity filters determine potassium selectivity in F<sub>1</sub>o<sub>1</sub> ATPase subunit HKT transporters from plants. *PNAS.* 2002; 99: 6428–33.
5. Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2000.
6. Antcliff JF, Haider S, Proks P, Sansom MSP, Ashcroft FM. Functional analysis of a structural model of the ATP-binding site of the Kir2.1 channel subunit. *EMBO J.* 2005; 24: 229–39.
7. Campell JD, Sansom MSP, Ashcroft FM. Potassium channel regulation. *EMBO Rep* 2003; 4: 1038–42.
8. Hodgson DM, Zingman LV, Kane GC, et al. Cellular remodeling in heart failure disrupts K<sub>v</sub> channel-dependent stress tolerance. *EMBO J.* 2003; 8: 1732–42.
9. Kažić T, Gojković-Bukarica Lj. Ion channels and drug development focus on potassium channels and their modulators. *Medicine and Biology.* 1999; 1: 23–30.
10. Jahangir A, Terzić A. K<sub>v</sub> channel therapeutics at the bedside. *J Mol Cell Cardiol.* 2005; 39: 99–112.
11. Holmuhamedov EL, Jovanović S, Dzeja PP, Jovanović A, Terzić A. Mitochondrial ATP-sensitive K channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol.* 1998; 275: 1567–76.
12. Sano Y, Inamura Y, Miyake A, et al. A novel two-pore domain K channel, TREK-1, is localized in the spinal cord. *J Biol Chem.* 2003; 278: 27406–12.
13. Kim Y, Bang H, Kim D. TASK-3, a new member of the tandem pore K channel family. *J Biol Chem.* 2000; 275: 9340–47.
14. Kang D, Choe C, Kim D. Thermosensitivity of the two-pore domain K channels TREK-2 and Traak. *J Physiol.* 2005; 564: 103–16.
15. Katz AM. *Physiology of the Heart*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992.
16. Bronstein-Sitton N. The ether-a-go-go related gene (erg) voltage-gated K channels: a common structure with uncommon characteristics. *Modulator.* 2006; 21: 13–5.
17. Wei AD, Gutman GA, Aldrich RC, KG, Grissmer S, Wulff H. International Union of Pharmacology. LII Nomenclature and molecular relationship of calcium-activated potassium channels. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 463–72.
18. Morrow JP, Zakharov SI, Liu G, Yang L, Sok AJ, Marx SO. Defining the BK channel domains required for  $\beta$ 1 subunit modulation. *PNAS.* 2006; 103: 5096–101.
19. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias—diagnosis and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9: 319–32.
20. Perrin MJ, Subbiah RN, Vandenberg JI, Hill AP. Human ether-a-go-go related gene (hERG) K<sub>v</sub> channels: Function and dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008; 98: 137–48.
21. Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011.
22. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *Am J Cardiol.* 1999; 9: 11–9.
23. Ravans U, Wattwer E, Hala O. Pharmacological modulation of ion channels and transporters. *Cell Calcium.* 2004; 35: 575–82.
24. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* 1999; 354: 1625–33.
25. Hala O, Wettwer E, Dobrev D, et al. Effect of inhibition of the I<sub>K1</sub> on the action potential shape in isolated human atrial preparations and computer simulations. *Int J Biomed Res.* 2003; 5: 265–6.
26. Gojković-Bukarica L, Kažić T. Differential effects of pinacidil and levromakalim on the contractions elicited electrically or by noradrenaline in the portal vein of rabbit. *Fundam Clin Pharmacol.* 1999; 13: 527–34.
27. Gojković Bukarica Ljiljana, Kanjuh Vladimir. Kalijumovi kanali u kardiovaskularnom sistemu: struktura, funkcija i farmakološka modulacija. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. *Kardilogija*. 1. izd. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011: 1236–42.
28. Holmuhamedov EL, Jahangir A, Oberlin A, Komarova A, Columbini M, Terzić A. Potassium channel openers are uncoupling protonophores: implication in cardioprotection. *FEBS Lett.* 2004; 568: 167–70.
29. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1269–75.
30. Kažić T, Gojković-Bukarica L. Potassium channels and the development of new drugs. *Med Pregl.* 1998; 51: 481–8.
31. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, et al. Epidemiologic studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40–59 in seven countries. *Acta Med Scand.* 1967; 460: 1–392.
32. Novakovic A, Bukarica LG, Kanjuh V, Heinle H. Potassium channels-mediated vasorelaxation of rat aorta induced by resveratrol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 99: 360–4.
33. Novakovic A, Gojkovic-Bukarica L, Peric M, et al. The mechanism of endothelium-independent relaxation induced by the wine polyphenol resveratrol in human internal mammary artery. *J Pharmacol Sci.* 2006; 101: 85–90.
34. Gojkovic-Bukarica L, Novakovic A, Kanjuh V, Bumbasirevic M, Lesic A, Heinle H. A role of ion channels in the endothelium-independent relaxation of rat mesenteric artery induced by resveratrol. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108: 124–30.
35. Gojkovic-Bukarica L, Savic N, Peric M, et al. 2011. Effect of potassium channel opener pinacidil on the contractions elicited electrically or by noradrenaline in the human radial artery. *Eur J Pharmacol.* 2011; 654: 266–73.
36. Dragana Protić, Bojana Beleslin-Čokić, Radmila Novaković et al. Effect of wine polyphenol resveratrol on the contractions elicited electrically or by norepinephrine in the rat portal vein. *Phytotherapy Research.* 2013 (in press).

## Correspondence to / Autor za korespondenciju

Prof. dr Ljiljana Gojković Bukarica

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, dr Subotića 1, 11000 Beograd, Srbija

tel: +381 11 3643395, fax: +381 11 3643397

e-mail: l.g.bukarica@sezampro.rs