

**A kamrai szívizom repolarizáció különböző
aspektusainak vizsgálata: repolarizációs
tartalék és szívfrekvencia adaptáció**

Ph.D. tézis összefoglaló

Husti Zoltán, M.D.

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Általános Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2014.

Bevezetés

1. A fejlesztés alatt álló gyógyszerek proaritmiás mellékhatásainak megbízható felmérése a kiemelt fontosságú, mivel a gyógyszer-indukálta ritmuszavarok, köztük a Torsades de Pointes (TdP) kaotikus kamrai tachycardia kamrafibrillációhoz és hirtelen szívhalálhoz vezethet. Klinikai körülmények között a TdP előrejelzése nagyon nehéz feladat, hiszen nagyon ritkán fordul elő (1:100 000), ugyanakkor az egyes gyógyszerekkel összefüggésbe hozható hirtelen szívhalál esetek számos, a terápiában egyébként igen sikeres hatóanyag visszavonását eredményezték. Fontos megjegyezni, hogy a jelenlegi szívelektrofiziológiai biztonságossági vizsgálati módszerek leginkább a gyógyszerjelölt vegyületek hERG blokkoló, illetve azok kamrai szívizom repolarizáció megnyújtó hatásainak tesztelésére koncentrálnak legtöbbször egészséges szöveteken és kísérleti állatokon. Így nem meglepő, hogy a fenti kardiovaszkuláris biztonságossági tesztek nem bizonyultak elég érzékenynek. Nagyszámú állatkísérletes és humán klinikai vizsgálat igazolta, hogy a repolarizáció megnyúlás mértéke nem mutat szoros összefüggést azzal, hogy később kifejlődnek-e súlyos kamrai ritmuszavarok. Ezekben az esetekben a QT intervallum jelentős megnyúlása nélkül a repolarizációs tartalék csökkenhet, amely következményesen fokozza az aritmiák kialakulásával szembeni érzékenységet. A repolarizációs tartalék koncepciójának lényege, hogy a fiziológiás szívizom repolarizáció létrejöttéért felelős különféle káliumáramok némi redundanciát mutatnak, és az egy káliumáramot érintő veleszületett vagy szerzett (pl. nem kardiovaszkuláris gyógyszer mérsékelt káliumáram gátló hatása miatti) funkciócsökkenés nem feltétlenül vezet klinikailag manifeszt repolarizáció megnyúláshoz, mivel a többi áram a kiesett funkciót pótolni képes. Ha a repolarizációs tartalék beszűkül, akkor egy másik, eredetileg nem érintett repolarizáló áram további gátlása aránytalanul nagymértékű repolarizáció megnyúlást és súlyos kamrai aritmiákat eredményezhet. A kísérletes bizonyítékok a késői

egyenirányító káliumáram lassú komponensének (I_{Ks}) kulcsfontosságú szerepet tulajdonítanak a kamrai repolarizációs tartalék létrehozásában, ugyanakkor más káliumáramok is jelentősen hozzájárulhatnak a repolarizációs tartalékhoz. Az emlősök különböző fajaiban jelentős eltérés tapasztalható a kulcsfontosságú repolarizáló káliumcsatornák expressziója tekintetében, így kutyákban és nyulakban is, melyek gyakran használt fajok proaritmiás állapotmodellekben. Ennek megfelelően jogos a feltevés, mely szerint a species specifikus ioncsatorna expresszió eltérések káliumcsatorna gátló szerek adagolását követően fajtól függő és igen eltérő válaszokat okozhatnak. Az ilyen különbségek szignifikánsan befolyásolhatják a különböző proaritmiás modelleken nyert kísérleti eredmények humán körülményekre való extrapolálását, ugyanakkor a mai napig nem tisztázott, hogy a species specifikus káliumcsatorna expresszió eltérések hogyan befolyásolják a ritmuszavarok kialakulását kutyá és nyúl proaritmia modelleken.

2. A kamrai repolarizáció adaptáció zavarainak egy másik fontos aspektusa is szignifikáns szerepet játszhat a súlyos kamrai ritmuszavarok és hirtelen szívhalál kialakulásában. Klinikai, állatkísérletes és elméleti (számítógépes szimulációs) vizsgálatok eredményei szerint a szívfrekvencia hirtelen megváltozása az EKG görbén mérhető QT intervallum progresszív adaptációjához vezet, melynek háttérben a rövidtávú kardiális memória hatásai állnak. Az elnyúlt szívfrekvencia QT intervallum adaptációval rendelkező betegek bizonyítottan nagyobb kockázattal rendelkeznek súlyos szívritmuszavarok és hirtelen szívhalál kialakulása tekintetében. Ezen felül, klinikai adatok szerint az amiodaron indukálta QT intervallum szívfrekvencia adaptáció fokozódásának mértéke a szer antiaritmiás hatékonyságának markereként használható. Ugyanakkor a rövidtávú kardiális memória aritmiák keletkezésében betöltött szerepének fontosságát hangsúlyozó kísérletes bizonyítékok ellenére a háttérben álló ionáram mechanizmusokról meglévő ismereteink hiányosak és ellentmondásosak.

Célkitűzések

1. A mai napig nem tisztázott, hogy a fajspecifikus szívizom káliumcsatorna expresszió eltérések hogyan befolyásolják két, proaritmiás modellekben gyakran használt fajon a kialakuló kamrai ritmuszavarokat. Korábbi adatok szerint a repolarizációs tartalék I_{Ks} áram gátlása révén létrehozott beszűkítése az azt követő I_{Kr} gátlás során egyforma mértékben fokozta a ritmuszavarok iránti érzékenységet kutyákon és nyulakon. A repolarizációs tartalék létrehozásában a közelmúltban az I_{K1} áram szerepe is felvetődött. A tézisek alapját képező első kísérletsorozatban az I_{K1} és I_{Ks} , valamint az I_{K1} és I_{Kr} áramok kombinált gátlásának az EKG különböző hagyományos paramétereire és a gyógyszer-indukálta TdP ritmuszavar előfordulási gyakoriságára kifejtett hatásait vizsgáltuk éber kutyán és altatott nyúlon. Vizsgálataink tárgyát képezte továbbá az, hogy a TdP ritmuszavar kialakulásával párhuzamosan növekedett-e a rövidtávú QT intervallum variabilitás, mely egy új, a gyógyszerek indukálta ritmuszavarok megbízhatóbb előrejelzésére javasolt számított EKG paraméter.

2. A tézisek alapját képező második kísérletsorozat célja a szívizom repolarizáció adaptációjának egy másik fontos aspektusának tanulmányozása volt: vizsgáltuk a QT intervallum szívfrekvencia adaptációjának hátterében álló ionáram mechanizmusokat és ezek kapcsolódását a proaritmiás hatásokhoz. Kísérleteket végeztünk a QT intervallum frekvencia adaptációt meghatározó ionáramok azonosítása céljából, valamint annak tisztázására, hogy ezen mechanizmusok megváltoztatása hogyan vezet ritmuszavarok kialakulásához.

Módszerek

Etikai megfontolások, kísérleti állatok

Minden állatkísérletet az NIH Laboratóriumi Állatok Kezelésének és Használatának Irányelveivel összhangban végeztünk (NIH Publikáció No. 85-23, 1996-os revízió). A kísérleti protokollokat jóváhagyta a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága (engedélyszám: I-74-125-2007 és I-74-5-2012) és azokat a Csongrád Megyei Mezőgazdasági Szakigazgatási Hivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága engedélyezte (engedélyszám: XIII/01031/000/2008 és XIII/1211/2012).

A kísérletekhez mindkét nemű, 10-20 kg tömegű Beagle és keverék kutyákat, valamint 2-3 kg tömegű, 50 mg/kg (i.v.) tiopentállal altatott hím Új-Zélandi fehér nyulakat használtunk.

EKG vizsgálatok éber kutyákon és altatott nyulakon

A kísérleti alapértékeket 20 perces stabilizálódási periódust követően mértük. Előkísérletekben meghatároztuk a további kísérletekben alkalmazandó BaCl_2 dózisokat. A kutyák első csoportja (n=7) először az I_{K1} gátló BaCl_2 -ot (3 mg/kg), majd az I_{Kr} gátló dofetilidet (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kapták i.v. 20 perces stabilizációs periódus elteltével, a második csoportban az állatok (n=6) először az I_{Ks} gátló HMR 1556-ot (1 mg/kg) kapták, melyet az I_{K1} gátló BaCl_2 (3 mg/kg) követett 5 perces folyamatos infúzió formájában, 20 perces stabilizációs periódus után. A nyulak első csoportja (n=7) az I_{K1} inhibitor BaCl_2 (0,3 mg/kg) infúziót követően az I_{Kr} blokkoló dofetilidet kapták (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 20 perccel a BaCl_2 adagolás után. A második csoport (n=7) az I_{Ks} blokkoló HMR 1556 (0,1 mg/kg) adását követően az I_{K1} gátló BaCl_2 (0,3 mg/kg) infúzióban részesült 20 perccel a HMR 1556 beadását követően. A regisztrált elektrokardiogramokat digitalizáltuk és későbbi analízis céljából számítógépen tároltuk National Instruments regisztráló berendezés és

SPEL Advanced Haemosys szoftver segítségével. A PQ, RR, QT intervallumokat 30 egymást követő szív ciklus átlagaként mértük (a „beat-to-beat” rövidtávú variabilitás számításához minimálisan szükséges szív ciklusok száma). Kutyákban a frekvencia korrigált QT intervallumok értékét (QTc) a kutyák esetére javasolt képlettel számoltuk: $QTc = QT - (0,087 * (RR-1000))$, míg nyulakban a QTc számítására az altatott nyulakra javasolt formulát alkalmaztuk: $QTc = QT - (0,704 * (RR-250))$. A szívfrekvencia és repolarizáció „beat-to-beat” időbeli instabilitásának jellemzésére számítottuk az RR és QT intervallumok rövidtávú variabilitását (STV). Az STV számítása korábbi részletes matematikai analízisen alapul és a következőképpen számítható: $STV = \sum |D_{n+1} - D_n| (30x\sqrt{2})^{-1}$, ahol D a QT vagy RR intervallum hossza.

Akciós potenciál mérések konvencionális mikroelektród technikával

Tiopentállal történő intravénás túlaltatás után a kutyaszíveket gyorsan eltávolítottuk jobb oldali mellkasnyitást követően és a következő összetételű oxigenált módosított Locke oldatba helyeztük (összetétel mM-ban megadva): NaCl 120, KCl 4, CaCl₂ 1.0, MgCl₂ 1, NaHCO₃ 22, és glükóz 11. Az oldat pH-ját 7,35 és 7,4 közé állítottuk be 37°C-on 95% O₂ és 5% CO₂ keverékével szaturálva. A job kamrai papilláris izompreparátumokat 1000 msec ciklushossz (CL) mellett ingereltük az egyensúlyi állapot kialakulásáig bipoláris platina elektródokkal. A transzmembrán potenciálokat 3 M KCL oldattal feltöltött, 5-20 MΩ ellenállással rendelkező hagyományos üveg mikroelektródákkal mértük. A regisztrátumokat nagy impedanciával rendelkező, oszcilloszkóphoz kapcsolt erősítővel készítettük. Az elektrofiziológiai paramétereket “Action Potential Evaluation Software” segítségével mértük (APES) és az akciós potenciál jellemzőket EvokeWave szoftverrel a következő paraméterekkel értékeltük: akciós potenciál amplitudó (AMP), depolarizáció felszálló ágának maximális sebessége (V_{max}), nyugalmi potenciál és az akciós potenciál időtartama 10%, 25%, 50%, 75% és 90% repolarizáció mellett (APD₁₀, APD₂₅, APD₅₀,

APD₇₅ and APD₉₀). A kontroll alapmérések után szelektív I_{K1} (30 μM BaCl₂), I_{Kr} (100 nM dofetilid), I_{Ks} (1μM HMR 1556) blokkoló jelenlétében, és ezek kombinációinak repolarizációs tartalék szűkítése céljából való adagolását követően végeztünk méréseket. Az akciós potenciál 90%-os repolarizáció mellett mért időtartamának (APD₉₀) frekvencia adaptációja a következő protokoll felhasználásával történt: a preparátum ingerlése 1000 ms ciklushossz mellett egyensúlyi állapotig, ezt követően a ciklushosszat lépcsőzetesen 600 ms-ra változtattuk 10 percen keresztül (gyorsítás) és vissza 1000 ms-ra újabb 10 perc alatt (lassítás). A ciklushossz lépcsőzetes változtatása mellett az APD₉₀ adaptációjának két, különböző időállandóval (τ_{gyors} és $\tau_{\text{lassú}}$) jellemezhető fázisait figyeltük meg, melyeket az akciós potenciál változás időbeli lefolyása megfelelő szakaszának exponenciális függvényvel való illesztéséből számítottunk : $f(t) = a + b e^{-(t-c)/t}$. A τ_{gyors} és $\tau_{\text{lassú}}$ időállandókat a ciklushossz növelése és csökkentése során is meghatároztuk. Az APD₉₀ frekvencia adaptációját kontroll körülmények között, majd BaCl₂, HMR 1556, dofetilid, I_{Ca,L} blokkoló (1μM nisoldipin), és I_{NaK} blokkoló jelenlétében (600 nM strophantin) is értékeltük.

Statisztikai analízis

A TdP előfordulási gyakoriságát százalékban adtuk meg és a csoportok közötti gyakoriságok összehasonlítására χ^2 tesztet használtunk Yates korrekció alkalmazásával. Minden más értéket átlag + SD formában adtuk meg. A csoportokon belüli összehasonlításokhoz varianciaanalízist követően (ANOVA) Bonferroni tesztet használtunk és a különböző csoportokat páronként Student "t" próbával hasonlítottuk össze. A statisztikai szignifikancia elfogadott határértéke p<0,05 volt.

Eredmények és megbeszélés

Az $I_{K1}+I_{Kr}$ és $I_{K1}+I_{Ks}$ kombinált gátlása különbözően befolyásolja a szív repolarizációs tartalékát és az aritmia érzékenységet kutyában és nyúlban

A tézisek alapját képező első kísérletsorozatban az I_{K1} farmakológiai gátlásával, valamint az I_{K1} gátlás és I_{Ks} vagy I_{Kr} kombinált gátlásával elért repolarizációs rezerv beszűkítésének hatásait vizsgáltuk különféle EKG paraméterekre, valamint a tipikusan gyógyszer-indukálta ritmuszavar, a TdP kialakulására. A szívfrekvenciát mindkét fajban szignifikánsan csökkentette a kombinált $I_{K1}+I_{Kr}$ blokk, míg az $I_{K1}+I_{Ks}$ gátlás csak nyulakban csökkentette azt. Az I_{Ks} valamint az I_{K1} gátlása önmagában csak kutyákban nyújtotta szignifikánsan a QTc intervallumot, nyulakban nem. A kombinált káliumcsatorna gátlás kiváltotta QTc megnyúlás nem mutatott összefüggést a később kialakuló TdP aritmiákkal egyik fajban sem.

Eredményeink szerint az $I_{K1}+I_{Kr}$ és $I_{K1}+I_{Ks}$ kombinált farmakológiai gátlása a repolarizációs tartalék beszűkülését eredményezte és gyakori TdP kialakuláshoz vezetett éber kutyákban és altatott nyulakban. Ugyanakkor a kutyák és nyulak jelentős különbséget mutattak a TdP kialakulás mintázatában, arra utalva, hogy a két fajban a vizsgált ionáramok legalább egy része eltérő viszonylagos szerepet tölt be a repolarizációs tartalék létrehozásában. Ettől eltérően laboratóriumunk munkatársai korábbi tanulmányukban kimutatták, hogy az $I_{Ks}+I_{Kr}$ kombinált gátlása után mindkét fajban gyakran fordult elő TdP aritmia, és a ritmuszavarok kialakulásával párhuzamosan a rövid-távú QT intervallum variabilitásának (STV_{QT}) jelentős emelkedését tapasztalták. Jelen tanulmány eredményei szerint kutyákban gyakran fordult elő TdP az $I_{K1}+I_{Ks}$ kombinált gátlását követően (67% vs 14% nyulakban). Nyulakban viszont az $I_{K1}+I_{Kr}$ kombinált gátlása vezetett a TdP gyakoriság jelentős emelkedéséhez (72% vs 14% kutyákban). A TdP ritmuszavar

gyakoriságának növekedésével párhuzamosan az STV_{QT} is emelkedett mindkét modellben.

Az I_{Ks} repolarizációs tartalékban bizonyítottan betöltött kulcsszerepe mind állatokban és emberekben is jól ismert. Emellett néhány tanulmány rávilágított a tényre, hogy az emberi szívben mért csökkent I_{Ks} denzitás miatt a repolarizációs tartalék emberben gyengébb, mint kutyákban. Az irodalom nyulakban kicsi I_{Ks} áramot és fokozott TdP érzékenységet ír le, melyet az I_{Ks} β -alegysége (minK) alacsony expressziójának tulajdonítottak. Ezek az eredmények is mutatják, hogy az I_{Ks} repolarizációs tartalékban betöltött, viszonylag jól jellemzett szerepe ellenére a nyulakban és kutyákban tapasztalt I_{Ks} expresszió és denzitás különbségek az eredmények humán extrapolálását nagyon megnehezítik. Egy másik jelentős repolarizáló áram, az I_{K1} szerepe is felvetődött a repolarizációs tartalékban. Az I_{K1} áram létrehozásáért különböző csatorna altípusok lehetnek felelősek (a Kir2.1, Kir2.2, Kir2.3, Kir2.4 α -alegységek). Korábbi tanulmányok a Kir2.x proteinek szignifikánsan eltérő expresszióját mutatták ki különböző fajokban. Nyúl szívizomsejtekben Kir2.1 és Kir2.2 heteromerek összekapcsolódását figyelték meg, míg kutyákban a Kir2.2 és Kir2.4 szintje minimális volt, és emberben a Kir2.3 mRNS expresszió a Kir2.1 kifejeződéséhez volt hasonló, továbbá a Kir2.1 mRNS expresszió háromszor nagyobb volt kutyákban az emberben mértékhez képest. Az irodalmi adatok és a jelen tanulmány eredményei szerint a kifejezettebb I_{K1} és I_{Ks} miatt kutyákban erősebb a repolarizációs tartalék a másik két fajhoz viszonyítva. Ennek következtében a nyúl proaritmia modellek, melyek a farmakológiai úton elért szívizom repolarizációs tartalék beszűkítésén alapulnak, fokozottabb aritmia érzékenységet mutathatnak és hasznosabbak lehetnek, mint a kutya modellek a szívizom repolarizációra ható szerekre adott elektrofiziológiai válaszok megfelelő humán relevanciájú előrejelzésére. Jelen eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy fokozott körültekintést igényel a gyógyszerjelölt vegyületek

proaritmias kockázatának nyúl és kutya modelleken nyert adatokra alapozott értékelése.

A hirtelen szívfrekvenciaváltozást követő repolarizáció adaptáció mechanizmusainak vizsgálata

A QT intervallum hirtelen szívfrekvenciaváltozást követő lassú adaptációja, melyet rövidtávú kardiális memóriának is neveznek, az aritmia kockázat és hirtelen szívhalál javasolt klinikai mutatója. A tézis alapját képező második kísérletsorozatban az akciós potenciál szívfrekvencia adaptációját (90%-os repolarizáció mellett; APD_{90}) vizsgáltuk, mely az EKG felvételen követhető QT intervallum szívfrekvencia adaptáció celluláris manifesztációjának tekinthető. Ezen vizsgálatok egy nagyobb volumenű munka részét képezték, mely során elméleti (számítógépes modelleken történt szimulációk) és kísérletes modellek együttes felhasználásával került a QT intervallum és akciós potenciál hossz frekvencia adaptációja háttérben álló ionáramok szerepének, és ezek proaritmias hatásokban betöltött szerepének vizsgálata. Kutya szívizom preparátumokon végzett kísérleteink eredményei szerint az APD frekvencia adaptációjának két, jól elkülöníthető fázisa van: egy gyors kezdeti fázis, melyet τ_{gyors} : $12.95 \pm 2.25 / 15.81 \pm 3.87$ másodperces időállandóval, és egy második lassú fázis, melyet $\tau_{\text{lassú}}$: $176.10 \pm 43.41 / 226.07 \pm 51.78$ másodperc időállandóval jellemeztünk. A továbbiakban fontos szívizom ionáramok APD frekvencia adaptációban betöltött szerepét vizsgáltuk a kísérleti protokoll során szelektív ionáram blokkolók adagolásával: 250 nM HMR 1556 (I_{Ks} gátlás), 100 nM dofetilid (I_{Kr} gátlás), 30 μM BaCl_2 (I_{K1} gátlás), 1 μM nisoldipin ($I_{Ca,L}$ gátlás), 600 nM strophanthin (I_{NaK} gátlás).

Eredményeink szerint, melyeket a számítógépes modell eredményei is megerősítettek, az $I_{Ca,L}$ és I_{Ks} áramok a szívfrekvencia repolarizáció adaptáció gyors fázisában meghatározó jelentőségűek, míg az I_{NaK} dinamikája kritikusan fontos az adaptáció végső, lassú fázisában. Megfigyeléseink bizonyítják, hogy az I_{NaK} gátlása, mely

miokardiális iszkémia esetén, valamint szívelégtelenségben szenvedő betegekben is kialakul, csökkent APD adaptációhoz vezet, és proaritmias rizikófaktor lehet. Az I_{NaK} gátlása miatti jelentősen megnövekedett $\tau_{lassú}$ fokozza az akciós potenciál háromszögesedését és elősegítheti az $I_{Ca,L}$ áram újraaktiválódását, ezáltal növelheti a késői utódepolarizációk kialakulásának esélyeit. Az I_{Ks} és $I_{Ca,L}$ eseteiben eltérő eredményeket kaptunk. A kísérleti eredményeink szerint az I_{Ks} áram csökkenését késleltetett APD gyors fázis adaptációval lehet összefüggésbe hozni, míg az $I_{Ca,L}$ blokk az APD adaptáció gyors fázisának fokozódásához vezetett. Megjegyzendő, hogy az $I_{Ca,L}$ gátlással kapcsolatos eredmények a számítógépes modell előrejelzéseivel nem egyeztek meg, rávilágítva a jelenlegi humán szív akciós potenciál szimulációs modell hiányosságaira. Érdekes módon az I_{Kr} gátlás nem befolyásolta az APD szívfrekvencia adaptációját, és ezek az eredmények megegyeztek a szimulációs előrejelzésekkel. A kísérletsorozat a kamrai repolarizáció szívfrekvencia adaptációjának mechanizmusaira, és a hozzájuk kapcsolódó proaritmias kockázatra vonatkozóan fontos új ismeretek megszerzéséhez vezetett.

Közlemények

Az értekezés alapját képező közlemények:

1. **Husti Z**, Tábori K, Juhász V, Hornyik T, Varró A, Baczkó I. Combined inhibition of key potassium currents differently affects cardiac repolarization reserve and arrhythmia susceptibility in dogs and rabbits. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, közlésre elfogadva.
IF (2013) = 1,546
2. Pueyo E, **Husti Z**, Hornyik T, Baczkó I, Laguna P., Varró A., Rodríguez B. Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk. *Am J Physiol – Heart Circ Physiol*, 2010, 298(5): H1577-1587.
DOI: 10.1152/ajpheart.00936.2009
IF (2010) = 3,88

Az értekezés alapját képező közlemények impakt faktora: 5,426

Egyéb közlemények:

1. Baczkó I, Liknes D, Yang W, Hamming KC, Searle G, Jaeger K, **Husti Z**, Juhász V, Klausz G, Pap R, Sághy L, Varró A, Dolinsky V, Wang S, Hall D, Dyck JR, Light PE. Characterization of a novel multi-functional resveratrol derivative for the treatment of atrial fibrillation. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171(1): 92-106.
DOI: 10.1111/bph.12409
IF (2013) = 4,99
2. Kristóf A, **Husti Z**, Koncz I, Kohajda Zs, Szél T, Juhász V, Biliczki P, Jost N, Baczkó I, Papp JGy, Varró A, Virág L. Diclofenac prolongs repolarization in ventricular muscle with

impaired repolarization reserve. *PLoS ONE*, 2012, 7(12): e53255.
DOI:10.1371/journal.pone.0053255
IF (2012) = 3,73

3. Jost N, Kohajda Zs, Kristóf A, Kovács PP, **Husti Z**, Juhász V, Kiss L, Varró A, Virág L, Baczkó I. Atrial remodeling and novel pharmacological strategies for antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation. *Curr Med Chem*, 2011, 18(24): 3675-3694.
DOI: 10.2174/092986711796642373
IF (2011) = 4,859
4. Baczkó I, **Husti Z**, Lang V, Leprán I, Light PE. Sarcolemmal K_{ATP} channel modulators and cardiac arrhythmias. *Curr Med Chem*, 2011, 18(24): 3640-3661.
DOI: 10.2174/092986711796642472
IF (2011) = 4,859
5. Szél T, Koncz I, Jost N, Baczkó I, **Husti Z**, Virág L, Bussek A, Wettwer E, Ravens U, Papp JGy, Varró A. Class I/B antiarrhythmic property of ranolazine, a novel antianginal agent, in dog and human cardiac preparations. *Eur J Pharmacol*, 2011, 662: 31-39.
DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.042
IF (2011) = 2,516

Egyéb közlemények impakt faktora: 20,954

Összes közlemény impakt faktora: 26,38