

# Produljenje QTc intervala u bolesnica liječenih trastuzumabom i ado-trastuzumab-emtazinom

---

**Begovac, Marta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:665453>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Begovac**

**Produljenje QTc intervala u bolesnica liječenih  
trastuzumabom i ado-trastuzumab-emtazinom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić-Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor rada: prof.dr.sc. Martina Lovrić-Benčić

## **Popis kratica**

**BF10** - Bayes faktor 10

**Df** - stupanj slobode

**EGFR** - epidermalni čimbenik rasta

**EKG** - elektrokardiogram

**HER2** - humani epidermalni čimbenik rasta 2

**IgG1** - imunoglobulin G1

**IM** - infarkt miokarda

**LQTS** - sindrom dugog QT intervala (long QT syndrome)

**LVEF** - ejelecijska frakcija lijevog ventrikula

**P** - statistička značajnost

**QTc** - korigirani QT interval

**QTc1, QTc2, QTc3, QTc4, QTc5, QTc6** - korigirane vrijednosti QT intervala prije 1.-6. ciklusa primjene lijeka

**QTc7** - korigirana vrijednost QT intervala 6 mjeseci nakon zadnje primjene lijeka

**R** - koeficijent korelacije (rho)

**SD** - standardna devijacija

**T** - statistički test

**T-DM1** - trastuzumab emtazin

**TdP** - Torsades de Pointes

# Sadržaj

I. Sažetak .....	
II. Summary .....	
1. Uvod.....	1
2. Materijali i metode .....	4
3. Rezultati .....	5
4. Rasprava.....	10
5. Zaključak.....	15
6. Zahvale .....	16
7. Literatura .....	17
8. Životopis.....	22

# I. Sažetak

## Produljenje QTc intervala u bolesnica liječenih trastuzumabom i ado-trastuzumab-emtazinom

**Marta Begovac**

Trastuzumab i trastuzumab emtazin su lijekovi koji se koriste za liječenje bolesnica s HER 2 pozitivnim karcinomom dojke. Trastuzumab je monoklonsko protutijelo za humani epidermalni čimbenik rasta receptora 2 (HER2), a trastuzumab emtazin je konjugat trastuzumaba i emtazina. Njihove moguće nuspojave su produljenje QT intervala i smanjenje ejectiveske frakcije lijevog ventrikula (LVEF). Cilj ovog istraživanja bio je ispitati njihov učinak na produljenje QTc intervala.

**Metode:** Sve bolesnice su prethodno liječene standardnom kombinacijom paklitaksela i cisplatine. Nakon toga su liječene trastuzumabom, a zatim trastuzumab emtazinom. Ukupno 26 bolesnica koje su imale očuvanu LVEF liječeno je trastuzumabom, a prije svake primjene lijeka sniman je i analiziran EKG. Zbog pada LVEF-a dvije bolesnice su prestale s liječenjem. 24 bolesnice nastavilo je liječenje s trastuzumab emtazinom zbog metastaske bolesti. Posljednji EKG zapisi snimljeni su 6 mjeseci nakon zadnje primjene lijekova.

**Rezultati:** Utjecaj oba lijeka na PQ interval i QRS kompleks nije uočen. Značajno produljenje QTc intervala primijećeno je nakon treće primjene oba lijeka i nastavljeno je tijekom četvrte, pete i šeste primjene oba lijeka. Normalizacija QTc intervala primijećena je nakon šest mjeseci bez terapije.

**Zaključak:** Liječenje trastuzumabom i trastuzumab emtazinom značajno produljuje QTc interval u bolesnica s HER2 pozitivnim karcinomom dojke, ali je taj učinak reverzibilan.

## II. Summary

### QTc prolongation induced by trastuzumab and ado-trastuzumab emtansine

**Marta Begovac**

Trastuzumab and trastuzumab emtansine are drugs used to treat HER2-positive breast cancer. Trastuzumab is a specific antibody for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) and trastuzumab emtansine is an antibody-drug conjugate. Their potential side effects include QT prolongation and reduction of left ventricular ejection fraction. The aim of this study was to determine their effect on the QTc interval.

**Methods:** All patients were previously treated with standard paclitaxel and cisplatin based regimens. After regimens they received trastuzumab and afterwards trastuzumab emtansine. 26 patients with preserved LVEF were treated with trastuzumab. Before every application ECG was obtained and examined. Due to reduction of LVEF, two patients were excluded from treatment. 24 patients with metastatic disease continued treatment with trastuzumab emtansine protocol. The final ECG was obtained 6 months after the last drug application.

**Results:** Trastuzumab and trastuzumab emtansine showed no effect on PQ and QRS intervals. Statistically significant QT prolongation was found after the third drug application and it continued with every successive application, reaching peak QT values before the fifth cycle. This effect was reversible and QT interval returned to its initial values 6 months after the last drug application.

**Conclusion:** Trastuzumab and trastuzumab emtansine significantly prolong QTc interval in patients with HER 2 positive breast cancer but this effect is reversible.

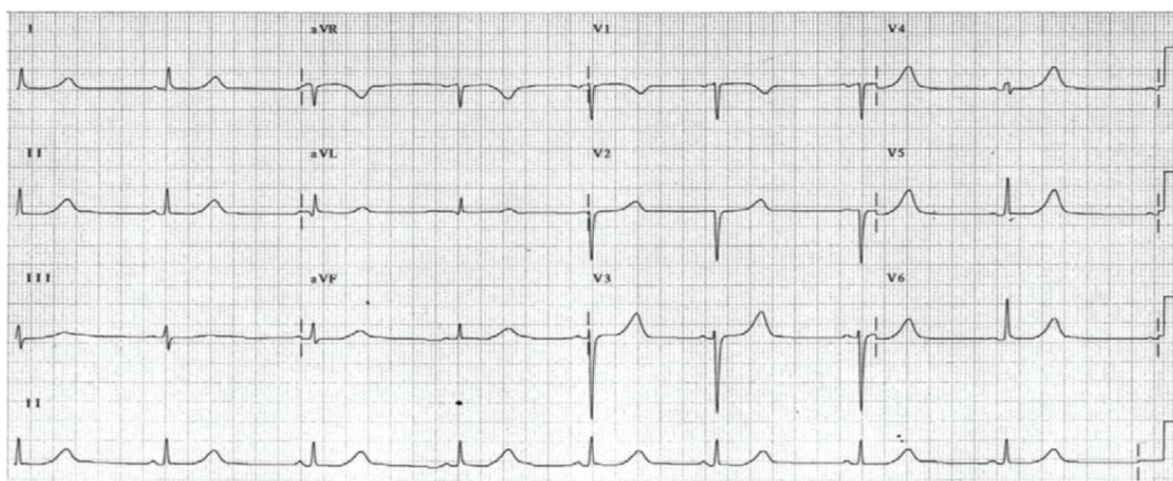
## 1. Uvod

QT interval se mjeri od početka Q zupca (ili R zupca ako nema Q zupca) do kraja T vala. QT interval korigira se prema srčanoj frekvenciji jer srčana frekvencija utječe na duljinu ventrikularne repolarizacije. Pri većoj frekvenciji smanjuje se RR razmak te je QT interval manji. Kako bi se umanjio utjecaj srčane frekvencije na QT interval koriste se formule za korigiranje QT intervala. Postoje mnoge formule za izračunavanje korigiranog QT intervala (QTc-a), a najčešće se upotrebljava Bazettova formula. (Slika 1)

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

**Slika 1:** Bazettova formula za izračunavanje korigiranog QT intervala: QTc - korigirani QT interval, QT - udaljenost od početka Q zupca do kraja T vala (ms), RR - udaljenost između dva R zupca (ms).

Normalna vrijednost QTc-a za muškarce je 350-450 ms, a za žene 360-460 ms.<sup>1</sup> Produljenim QTc-om smatraju se vrijednosti iznad 450 ms za muškarce, a za žene iznad 460 ms. (Slika 2) Produljenje QTc intervala povećava sklonost aritmijama zbog produljenja repolarizacije. Povezan je s većom mogućnošću nastanka polimorfne ventrikularne tahikardije (Torsades de pointes - TdP) koja može voditi u ventrikularnu fibrilaciju i biti uzrok iznenadne srčane smrti.<sup>1</sup>



**Slika 2:** Produljeni QT interval. [slika s interneta] Dostupno na:

<http://drdeepaknatarajan.com/long-qt-syndrome-and-competitive-sports/>

[pristupljeno 06.05.2019.]



Karcinom dojke najčešće je sijelo karcinoma u žena.<sup>2</sup> 15-20% bolesnica oboljelih od karcinoma dojke ima HER2 (humani epidermalni čimbenik rasta 2) pozitivan karcinom. HER2 protein je receptorska molekula koja spada u skupinu epidermalnih čimbenika rasta (EGFR), posjeduje tirozin-kinaznu aktivnost te igra bitnu ulogu u regulaciji rasta stanica i proliferaciji. HER2 pozitivni karcinom dojke agresivniji je te češće recidivira od HER2 negativnog. Testiranje na HER2 bitno je u donošenju odluke o liječenju ovih bolesnica jer danas postoji ciljna terapija usmjerena na HER2 proteine.<sup>1</sup> Ciljna terapija značajno je povećala preživljenje ovih bolesnica.<sup>3</sup> Lijekovi usmjereni na HER2 receptore su: trastuzumab, trastuzumab emtazin, lapatinib te pertuzumab.

Trastuzumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo za HER2 pozitivni karcinom dojke. Trastuzumab se visokim afinitetom veže za ekstracelularnu domenu HER 2 receptora, inhibira HER2 signalni put neovisan od liganda te sprječava proteolitičko cijepanje ekstracelularne domene, što je aktivacijski mehanizam HER2. Drugi način djelovanja je preko stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima.<sup>4</sup>

Trastuzumab emtazin (T-DM1) je konjugat koji se sastoji od trastuzumaba i inhibitora mikrotubula (derivata maitazina) povezanih preko stabilne tioeterske poveznice. Mehanizmi djelovanja trastuzumab emtazina su isti kao za trastuzumab uz dodatno djelovanje DM1. DM1 veže se za tubulin te inhibicijom polimerizacije tubulina zaustavlja rast stanica u fazi G2/M staničnog ciklusa, što naposljetku dovodi do apoptoze stanica.<sup>5</sup>

Trastuzumab je učinkovit u liječenju HER2 pozitivnog metastatskog karcinoma dojke, ali i kao adjuvantna terapija uz kemoterapiju u ranom stadiju. Bolesnice koje imaju povrat bolesti u 6 mjeseci nakon adjuvantnog liječenja s trastuzumabom pogodne su za liječenje s trastuzumab emtazinom.<sup>6</sup> Moguće nuspojave trastuzumaba i trastuzumab emtazina su produljenje QT intervala, smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF), a rjeđe kongestivno zatajivanje srca.<sup>7-9</sup> Kardioksičnost izazvana trastuzumabom, za razliku od one izazvane antraciklinima, ne ovisi o dozi te je reverzibilna.<sup>10</sup> Sve bolesnice koje su kandidati za liječenje s trastuzumabom, osobito one koje su prethodno uzimale antracikline, prije početka liječenja trebaju obaviti kardiološki pregled (anamneza, fizikalni pregled, EKG, UZV srca i/ili radionuklidnu ventrikulografiju ili magnetsku rezonancu) te je pregled potrebno ponavljati redovito tijekom liječenja. Ukoliko dođe do pada LVEF-a ili se razviju znakovi zatajivanja srca treba razmotriti i prekid liječenja.<sup>7,9,11</sup>

Osim toga, preporučuje se provoditi i analizirati EKG prije svake primjene trastuzumaba i trastuzumab emtazina. Trastuzumab u dugotrajnoj primjeni može značajno produljiti QT, dok značajno produljenje QT-a nije uočeno kod primjene trastuzumab emtazina.<sup>12,13</sup> Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinak trastuzumaba i trastuzumab emtazina na QTc interval.

## 2. Materijali i metode

U ovom prospektivnom kohortnom istraživanju sudjelovalo je 65 bolesnica s metastatskim HER2 pozitivnim karcinomom dojke. Sve bolesnice su prethodno liječene standardnom kombinacijom paklitaksela i cisplatine. 39 bolesnica nije nastavilo terapiju s protutijelima zbog lošeg kliničkog stanja ili smrtnog ishoda. Sakupljeni su podaci 26 bolesnica koje su nastavile liječenje trastuzumabom i trastuzumab emtazinom. Prosječna dob bolesnica bila je 57.96 godina (+-7.48 godina). Bolesnice su najprije liječene sa 6 ciklusa trastuzumaba, a nakon toga sa 6 ciklusa trastuzumab-emtazina. 24 bolesnice s očuvanom LVEF primilo je terapiju trastuzumab-emtazina. Dvije su obustavile liječenje zbog pada LVEF-a, uz to je jedna razvila blok lijeve grane, a druga dosegla dobnu granicu od 70 godina. EKG se snimao i analizirao prije svake primjene lijeka te 6 mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumaba i trastuzumab emtazina (srednja frekvencija srca 72/min, +-12 min). U statističkoj analizi korišten je Studentov t-test uparenih uzoraka za usporedbu QTc intervala prije svake primjene te šest mjeseci nakon zadnje primjene oba lijeka.

### 3. Rezultati

EKG je sniman prije svake primjene lijeka te 6 mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumaba u 26 bolesnica te 6 mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumab-emtazina u 24 bolesnice. Rezultati EKG analize prikazani su tablično i grafički.

**Tablica 1:** Vrijednosti PQ intervala prije svakog ciklusa liječenja s trastuzumabom i trastuzumab emtazinom te vrijednosti 6 mjeseci nakon zadnje primjene. Nisu uočene značajne promjene PQ intervala tijekom primjene oba lijeka te 6 mjeseci nakon zadnje primjene.

	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTAZIN
broj ciklusa	vrijednosti PQ intervala (ms)	vrijednosti PQ intervala (ms)
PQ1	161 (SD 22.62)	160.2 (SD 23.56)
PQ2	160.6 (SD 22.61)	160.5 (SD 22.48)
PQ3	159.7 (SD 21.48)	159.8 (SD 22.3)
PQ4	160.6 (SD 22.99)	161.4 (SD 24.71)
PQ5	160.2 (SD 22.46)	160.6 (SD 23.14)
PQ6	159.7 (SD 22.6)	159.9 (SD 23.69)
PQ7 (6 mjeseci nakon zadnje primjene)	159.8 (SD 21.53)	159.8 (SD 22.42)

**Tablica 2:** Vrijednosti QRS kompleksa prije svakog ciklusa liječenja s trastuzumabom i trastuzumab emtazinom te 6 mjeseci nakon zadnje primjene. Nisu uočene značajne promjene QRS kompleksa tijekom primjene oba lijeka te 6 mjeseci nakon primjene.

	TRASTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTAZIN
broj ciklusa	vrijednosti QRS-a (ms)	vrijednosti QRS-a (ms)
QRS1	100.8 (SD 11.16)	99.4 (SD 7.07)
QRS2	100.8 (SD 10.36)	99.4 (SD 6.75)
QRS3	101.2 (SD 10.23)	99.8 (SD 6.45)
QRS4	101.6 (SD 10.25)	100.3 (SD 6.58)
QRS5	101.7 (SD 10.15)	100.4 (SD 6.69)
QRS6	101.6 (SD 10.21)	100.4 (SD 6.71)
QRS7 (6 mjeseci nakon zadnje primjene)	101.4 (SD 10.30)	100.1 (SD 6.78)

Značajno produljenje QTc intervala primijećeno je nakon treće primjene oba lijeka te je nastavljeno tijekom daljnje primjene lijeka, dosežući svoje najveće vrijednosti prije pete primjene. Uočeno je neznačajno smanjenje QTc intervala prije šestog ciklusa primjene trastuzumaba, dok je kod trastuzumab emtazina primijećeno značajno smanjenje. Normalizacija QTc intervala na približne početne vrijednosti primijećena je nakon šest mjeseci bez terapije kod oba lijeka.

**Tablica 3:** Vrijednosti QTc intervala prije svakog ciklusa liječenja te 6 mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumaba

TRASTUZUMAB	
broj ciklusa	vrijednosti QTc-a (ms)
QTc1	449.4 (SD 23.26)
QTc2	452.4 (SD 20.73)
QTc3	455.1 (SD 21.08)
QTc4	472.1 (SD 32.08)
QTc5	473 (SD 27.79)
QTc6	471.3 (SD 28.58)
QTc7 (6 mjeseci nakon zadnje primjene)	453 (SD 20.42)

**Tablica 4:** Vrijednosti QTc intervala prije svakog ciklusa liječenja te 6 mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumab emtazina

TRASTUZUMAB EMTAZIN	
broj ciklusa	vrijednosti QTc-a (ms)
QTc1	448.6 (SD 18.52)
QTc2	453.6 (SD 18.44)
QTc3	458.3 (SD 19.19)
QTc4	470.1 (SD 26.72)
QTc5	474.5 (SD 28.95)
QTc6	471.9 (SD 25.56)
QTc7 (6 mjeseci nakon zadnje primjene)	454.4 (SD 16.91)

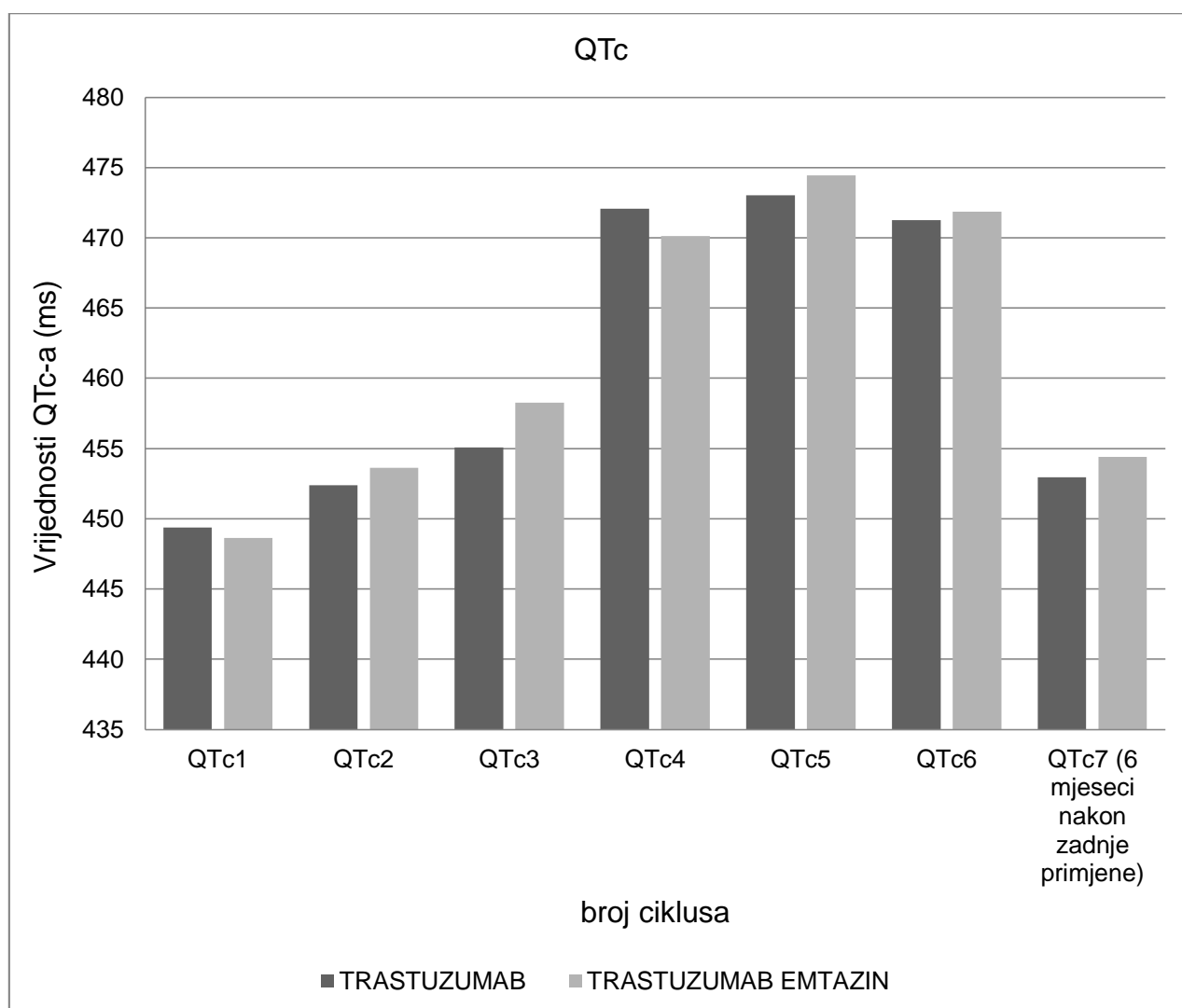
**Tablica 5:** Studentov t-test uparenih uzoraka koristio se za usporedbu QTc intervala prije svake primjene te šest mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumaba. Statistička značajnost  $p < 0.05$  je korištena.

TRASTUZUMAB	Rezultat usporedbe QTc intervala korištenjem Studentovog t-testa uparenih uzoraka				
QTc1 vs. QTc2	QTc1 449.4 (23.26)	QTc2 452.4 (20.73)	t=-3.25	df=25	p=0.003
QTc1 vs. QTc3	QTc1 449.4 (23.26)	QTc3 455.1 (21.08)	t=-6.19	df=25	p<0.001
QTc1 vs. QTc4	QTc1 449.4 (23.26)	QTc4 472.1 (32.08)	t=-6.19	df=25	p<0.001
QTc1 vs. QTc5	QTc1 449.4 (23.26)	QTc5 473 (27.79)	t=-7.96	df=25	p<0.001
QTc1 vs. QTc6	QTc1 449.4 (23.26)	QTc6 471.3 (28.58)	t=-6.5	df=25	p<0.001
QTc1 vs QTc7	QTc1 449.4 (23.26)	QTc7 453 (20.42)	t=-3.57	df=25	p=0.001
QTc2 vs. QTc3	QTc2 452.4 (20.73)	QTc3 455.1 (21.08)	t=-3.87	df=25	p<0.001
QTc2 vs. QTc4	QTc2 452.4 (20.73)	QTc4 472.1 (32.08)	t=-5.02	df=25	p<0.001
QTc2 vs. QTc5	QTc2 452.4 (20.73)	QTc5 473 (27.79)	t=-6.67	df=25	p<0.001
QTc2 vs. QTc6	QTc2 452.4 (20.73)	QTc6 471.3 (28.58)	t=-5.42	df=25	p<0.001
QTc2 vs. QTc7	QTc2 452.4 (20.73)	QTc7 453 (20.42)	t=-0.67	df=25	p=0.507
QTc3 vs. QTc4	QTc3 455.1 (21.08)	QTc4 472.1 (32.08)	t=-4.29	df=25	p<0.001
QTc3 vs. QTc5	QTc3 455.1 (21.08)	QTc5 473 (27.79)	t=-5.84	df=25	p<0.001
QTc3 vs. QTc6	QTc3 455.1 (21.08)	QTc6 471.3 (28.58)	t=-4.67	df=25	p<0.001
QTc3 vs. QTc7	QTc3 455.1 (21.08)	QTc7 453 (20.42)	t=1.91	df=25	p=0.067
QTc4 vs. QTc5	QTc4 472.1 (32.08)	QTc5 473 (27.79)	t=-0.78	df=25	p=0.443
QTc4 vs. QTc6	QTc4 472.1 (32.08)	QTc6 471.3 (28.58)	t=0.59	df=25	p=0.556
QTc4 vs. QTc7	QTc4 472.1 (32.08)	QTc7 453 (20.42)	t=4.71	df=25	p=0.556
QTc5 vs. QTc6	QTc5 473 (27.79)	QTc6 471.3 (28.58)	t=1.96	df=25	p=0.061
QTc5 vs. QTc7	QTc5 473 (27.79)	QTc7 453 (20.42)	t=6.17	df=25	p<0.001
QTc6 vs. QTc7	QTc6 471.3 (28.58)	QTc7 453 (20.42)	t=5.01	df=25	p<0.001

**Tablica 6:** Studentov t-test uparenih uzoraka koristio se za usporedbu QTc intervala prije svake te šest mjeseci nakon zadnje primjene trastuzumab emtazina. Statistička značajnost  $p < 0.05$  je korištena.

TRASTUZUMAB EMTAZIN	Rezultat usporedbe QTc intervala korištenjem Studentovog t-testa uparenih uzoraka				
QTc1 vs. QTc2	QTc1 448.6 (18.52)	QTc2 453.6 (18.44)	t=-7.28	df=23	p<0.001
QTc1 vs. QTc3	QTc1 448.6 (18.52)	QTc3 458.3 (19.19)	t=-9.34	df=23	p<0.001
QTc1 vs. QTc4	QTc1 448.6 (18.52)	QTc4 470.1 (26.72)	t=-6.12	df=23	p<0.001
QTc1 vs. QTc5	QTc1 448.6 (18.52)	QTc5 474.5 (28.95)	t=-6.78	df=23	p<0.001
QTc1 vs. QTc6	QTc1 448.6 (18.52)	QTc6 471.9 (25.56)	t=-6.69	df=23	p<0.001
QTc1 vs QTc7	QTc1 448.6 (18.52)	QTc7 454.4 (16.91)	t=-4.54	df=23	p<0.001
QTc2 vs. QTc3	QTc2 453.6 (18.44)	QTc3 458.3 (19.19)	t=-5.43	df=23	p<0.001
QTc2 vs. QTc4	QTc2 453.6 (18.44)	QTc4 470.1 (26.72)	t=-5.43	df=23	p<0.001
QTc2 vs. QTc5	QTc2 453.6 (18.44)	QTc5 474.5 (28.95)	t=-5.78	df=23	p<0.001
QTc2 vs. QTc6	QTc2 453.6 (18.44)	QTc6 471.9 (25.56)	t=-5.54	df=23	p<0.001
QTc2 vs. QTc7	QTc2 453.6 (18.44)	QTc7 454.4 (16.91)	t=-0.58	df=23	p=0.56
QTc3 vs. QTc4	QTc3 458.3 (19.19)	QTc4 470.1 (26.72)	t=-3.7	df=23	p=0.001
QTc3 vs. QTc5	QTc3 458.3 (19.19)	QTc5 474.5 (28.95)	t=-4.62	df=23	p<0.001
QTc3 vs. QTc6	QTc3 458.3 (19.19)	QTc6 471.9 (25.56)	t=-4.29	df=23	p<0.001
QTc3 vs. QTc7	QTc3 458.3 (19.19)	QTc7 454.4 (16.91)	t=3.13	df=23	p=0.005
QTc4 vs. QTc5	QTc4 470.1 (26.72)	QTc5 474.5 (28.95)	t=-4.63	df=23	p<0.001
QTc4 vs. QTc6	QTc4 470.1 (26.72)	QTc6 471.9 (25.56)	t=-1.59	df=23	p=0.124
QTc4 vs. QTc7	QTc4 470.1 (26.72)	QTc7 454.4 (16.91)	t=4.62	df=23	p<0.001
QTc5 vs. QTc6	QTc5 474.5 (28.95)	QTc6 471.9 (25.56)	t=2.09	df=23	p=0.047
QTc5 vs. QTc7	QTc5 474.5 (28.95)	QTc7 454.4 (16.91)	t=5.33	df=23	p<0.001
QTc6 vs. QTc7	QTc6 471.9 (25.56)	QTc7 454.4 (16.91)	t=5.27	df=23	p<0.001

**Graf 1:** Vrijednosti QTc intervala prije svakog ciklusa liječenja s trastuzumabom (prvi stupac) i trastuzumab emtazinom (drugi stupac) te 6 mjeseci nakon zadnje primjene. Značajno produljenje QTc intervala primijećeno je nakon treće primjene oba lijeka te je nastavljeno tijekom daljnje primjene lijekova, dosežući svoje najveće vrijednosti prije pete primjene. Uočeno je neznačajno smanjenje QTc intervala prije šestog ciklusa primjene trastuzumaba, dok je kod trastuzumab emtazina primijećeno značajno smanjenje. Normalizacija QTc intervala na približne početne vrijednosti primijećena je nakon šest mjeseci bez terapije kod oba lijeka.





## 4. Rasprava

Mogući kardiotoksični učinci trastuzumaba i trastuzumab emtazina su produljenje QT intervala, smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF), što je i najčešća nuspojava, a rjeđe kongestivno zatajivanje srca. Ovo istraživanje bavilo se utjecajem tih lijekova na QT interval.

Rezultati EKG analize u 24 bolesnice nisu pokazali značajan utjecaj trastuzumaba i trastuzumab emtazina na PQ interval te QRS kompleks, što se podudara s drugim dosadašnjim istraživanjima.<sup>14</sup> Osim toga provedeno je i istraživanje o utjecaju pertuzumaba na PQ interval i QRS kompleks koje također nije pokazalo značajan učinak na njihovo trajanje.<sup>15</sup>

Istraživanja o utjecaju trastuzumaba i trastuzumab emtazina na QT interval su proturječna. Nekoliko istraživanja nije uočilo značajan utjecaj tih lijekova na produljenje QT-a dok su druga uočila značajno produljenje QT-a u bolesnica s karcinomom dojke kao posljedica nuspojave kratkoročne i dugoročne primjene trastuzumaba.<sup>12,16</sup>

Našim istraživanjem uočeno je značajno produljenje QT intervala kod svake primjene trastuzumaba, osobito nakon treće primjene lijeka. Srednja vrijednost QTc-a prije prvog ciklusa (QTc1) iznosila je 449.4 ms (+23.26 ms), srednja vrijednost prije drugog ciklusa (QTc2) iznosila je 452.4 ms (+20.73 ms), prije trećeg ciklusa (QTc3) 455.1 ms (+21.08 ms), prije četvrtog (QTc4) 472.1 ms (+32.08 ms) te prije petog (QTc5) 473ms (+27.79 ms), što je i najveća dosegnuta vrijednost. Uočeno je neznačajno smanjenje QTc-a prije šestog ciklusa primjene (QTc6), srednja vrijednost iznosila je 471.3 ms (+28.58 ms). Normalizacija QTc-a na približne početne vrijednosti primijećena je nakon šest mjeseci bez terapije (QTc7), srednja vrijednost iznosila je 453 ms (+20.42 ms).

Kardiotoksičnost izazvana trastuzumabom, za razliku od one izazvane antraciklinima, ne ovisi o dozi te je reverzibilna. Osim toga biopsija srca nakon liječenja s trastuzumabom nije pokazala značajnu destrukciju miocita.<sup>10</sup> Zbog tih razlika razlikujemo dva tipa kardiotoksičnosti: tip 1 - kardiotoksičnost uzrokovana antraciklinima kod koje dolazi do destrukcije miocita i do kliničkog zatajivanja srca; te

tip 2 - kardiotoksičnost primijećena nakon primjene trastuzumaba kod koje nije primijećena destrukcija miocita te je češće reverzibilna.<sup>17</sup>

Zbog toga se i očekivalo da će se vrijednosti QTc-a vratiti na početne vrijednosti 6 mjeseci nakon prestanka terapije (QTc7). Ovim istraživanjem potvrđena je reverzibilna kardiotoksičnost trastuzumaba.

Rezultati multicentrične studije (Gupta i suradnici) o sigurnosti primjene i farmakokinetičkim svojstvima trastuzumab emtazina u ženskih bolesnica s HER2 pozitivnim metastatskim karcinomom dojke pokazali su klinički neznatčan utjecaj lijeka na QT interval.<sup>13</sup> Za razliku od tog istraživanja, našim istraživanjem uočeno je značajno produljenje QT intervala kod svake primjene trastuzumab emtazina, osobito prije treće primjene. Srednja vrijednost QTc-a prije prvog ciklusa (QTc1) iznosila je 448.6 ms (+-18.52 ms), prije drugog ciklusa (QTc2) iznosila je 453.6 ms (+-18.44 ms), prije trećeg ciklusa (QTc3) 458.3 ms (+-19.19 ms), prije četvrtog (QTc4) 470.1 ms (+-26.72 ms) te prije petog (QTc5) 474.5ms (+-28.95 ms) što je i najveća dosegnuta vrijednost. Uočeno je značajno smanjenje QTc-a prije šestog ciklusa primjene (QTc6), srednja vrijednost iznosila je 471.9 ms (+-25.56 ms), za razliku od trastuzumaba gdje je to smanjenje bilo neznatčno. Normalizacija QTc-a na približne početne vrijednosti također je primijećena nakon šest mjeseci bez terapije (QTc7), srednja vrijednost iznosila je 454.4 ms (+-16.91 ms). Ovi rezultati su usporedivi s rezultatima trastuzumaba. Na temelju ovih rezultata pretpostavljamo da trastuzumab emtazin također djeluje preko 2. tipa kardiotoksičnosti, bez apoptotičkog utjecaja na miocite.<sup>17</sup>

Patofiziologija kardiotoksičnosti u osoba liječenih lijekovima koji djeluju na HER2 receptore nije do kraja razjašnjena.<sup>18,19</sup> Prije se smatralo da ona nastaje zbog prethodne uporabe antraciklina, no otkrilo se da je ta kardiotoksičnost različita (tip 2 kardiotoksičnosti). Dokazi iz in vivo i in vitro studija ukazuju na to da je kardiotoksičnost direktno povezana s blokiranjem HER2 signalnog puta.<sup>20</sup> U životinjskim modelima dokazano je da je HER2 signalni put bitan za embrionalni razvoj srca, preživljavanje miocita i za zaštitu od kardiotoksina.<sup>21-24</sup> Miševi kojima je uklonjen HER2 signalni sustav razvili su dilatativnu kardiomiopatiju te su njihovi kardiomiociti bili podložniji destrukciji izazvanoj antraciklinom.<sup>24-27</sup> Iako se ne zna uloga HER2 u patofiziologiji zatajivanja srca, zabilježene su povećane serumske vrijednosti HER2 kod bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, a te vrijednosti su korelirale sa smanjenom funkcijom lijevog ventrikula.<sup>28,29</sup> Nove studije govore o

mogućnosti da ti lijekovi interferiraju s kardioprotektivnim signalnim putevima koji su neophodni za oporavak te da razlike u kardiotoksičnosti mogu nastati zbog razlike u epitopima HER2 pojedinaca.<sup>30-33</sup>

Povećan rizik za razvoj kardiotoksičnosti imaju: osobe koje su primale prethodnu kemoterapiju, koje boluju od hipertenzije, koronarne bolesti, kongestivnog zatajivanja srca, osobe s ejakcijskom frakcijom manjom od 55%, s anamnezom preboljelog infarkta miokarda, s povećanim indeksom tjelesne težine, starije osobe (> 50 god) i dr.<sup>11,34-39</sup> Rizik za nastanak kardiotoksičnosti povezane s upotrebom trastuzumaba je veći ukoliko su bolesnice prethodno liječene s antraciklinima.<sup>11,34-36,40</sup> U bolesnica liječenih kombinacijom trastuzumaba i doksorubicina dolazi do kombiniranog kardiotoksičnog efekta zbog kumulativnog učinka doksorubicina. Smatra se da je sigurna primjena oba lijeka, ako je kumulativna doza doksorubicina manja od 180 mg/m<sup>2</sup>.<sup>41-44</sup>

Bitno je naglasiti da su bolesnice u našem istraživanju prethodno liječene s kombinacijom paklitaksela i cisplatine. Dosadašnja istraživanja pokazuju povezanost paklitaksela s nastankom ventrikularnih aritmija, bradikardijom, atrioventriukularnim blokovima, blokovima grana te srčanom ishemijom. Cisplatinu se povezuje s povećanim rizikom od tromboembolijskih učinaka, dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom, a specifična kardiotoksičnost je rijetko zabilježena.<sup>45</sup>

Naposljetku, bitno je primijetiti da je većina naših bolesnica s metastatskim karcinomom dojke zbog pridruženih komorbiditeta bilo liječeno i drugim lijekovima kao što su: antidepresivi (amitriptilin, dezipramin, imipramin, fluoksetin, citalopram), antipsihotici (sertindol, ziprasidon, risperidon), antibiotici (kinoloni: levofloksacin, moksifloksacin; makrolidi: eritromicin, klaritromicin), antimalarici (kinini), antimikotici (azolna skupina) te antiparazitarni lijekovi (pentamidin). Neki od tih lijekova također mogu dovesti do produljenog QT intervala. (Tablica 7)

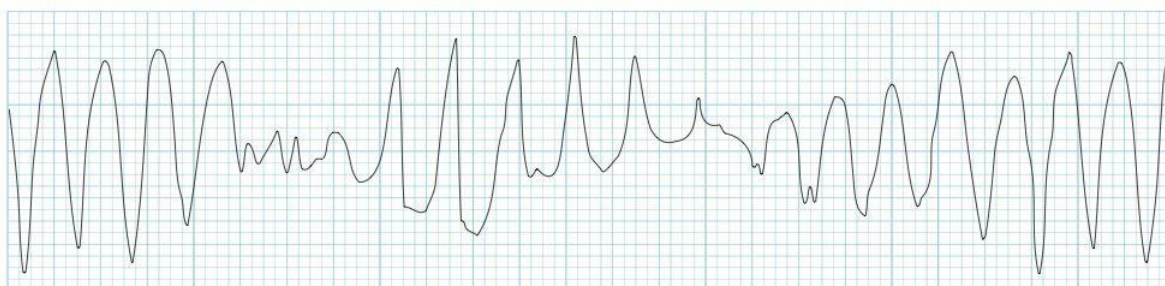
**Tablica 7** : Primjer lijekova koji dovode do produljenja QT intervala

antiaritmici	amiodaron, sotalol
antibiotici	eritromicin, klindamicin
antimikotici	flukonazol, vorikonazol
antiviroci	atazanavir
antiemetici	ondansetron, domperidon
antihistaminici	klemastin, astemizol
antikonvulzivi	fosfenitoin, felbamat
antidepresivi	amitriptilin, sertralin
antipsihotici	haloperidol, klozapin
sedativi	midazolam, droperidol
anestetici	sevofluran
ostalo	metadon, cisaprid

Lijekovi mogu djelovati direktno preko ionskih transmembranskih kanala. Smatra se da je glavni mehanizam djelovanje preko brzih kalijevih voltažnih kanala. Blokada brzih kalijevih kanala dovodi do produljenja treće faze repolarizacije i posljedično do produljenja QT intervala. Lijekovi primijenjeni intravenski u visokoj dozi imaju veći učinak na produljenje QT-a, kao što i istodobna primjena više lijekova za koje se smatra da imaju učinak produljenja QT-a. Uočeno je da se poremećaji ritma uzrokovani lijekovima češće javljaju kod osoba koje imaju i neki rizični čimbenik kao što su: ženski spol, starija dob, strukturna bolest srca, hiperglikemija i ostali.<sup>46,47</sup>

Osim lijekova, ne smiju se zaboraviti i drugi stečeni i nasljedni uzroci produljenog QT-a kao što su: elektrolitske abnormalnosti (hipokalijemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija), bradikardija, hipotermija, hiperglikemija, srčana ishemija i dr. Njihov učinak je reverzibilan te se s ispravljanjem stanja QT vrijednost vraća u normalu.<sup>56,57</sup> Sindrom dugog QT intervala (long QT syndrome, LQTS) nasljedna je bolest koja nastaje zbog mutacija gena koji kodiraju ionske kanale odgovorne za repolarizaciju i depolarizaciju miokarda. Do danas je identificirano trinaest gena, a najčešće su mutacije KCNQ1 gena koju ima gotovo polovica oboljelih. LQTS mutacije povezane su s iznenadnom srčanom smrću kod mladih osoba. Osim iznenadne srčane smrti, oboljeli se mogu prezentirati sinkopom i drugim kardijalnim simptomima, ali su često i asimptomatski.<sup>48</sup>

Produljenje QT-a povezano je s većom mogućnošću nastanka aritmija - polimorfne ventrikularne tahikardije (Torsades de pointes) koja može voditi u ventrikularnu fibrilaciju i biti uzrok iznenadne srčane smrti. (Slika 3) Aritmije se najčešće javljaju kada je QT interval veći od 500 ms.<sup>49</sup>



**Slika 3:** Torsades de Pointes aritmija [slika s interneta] Dostupno na:  
<http://www.emdocs.net/ecg-pointers-is-it-torsade-de-pointes/> [pristupljeno  
06.05.2019.]

Produljenje ventrikularne repolarizacije često dovodi do oscilacije membranskog potencijala te nastaju rane naknadne depolarizacije koje ako dosegnu kritični prag u velikom dijelu miokarda mogu provocirati ektopičnu aktivnost.<sup>49,50</sup> Ti ektopični otkucaji su najčešće praćeni dugom pauzom nakon koje slijedi sinus otkucaj, što se vidi kao značajna QT prolongacija. Ukoliko se preuranjena kontrakcija javi za vrijeme T vala prethodnog QRS kompleksa ona može biti okidač za nastanak TdP aritmije. Takav uzorak se najčešće viđa kod lijekovima izazvane TdP i ona najčešće spontano prestaje, no katkada može voditi u ventrikularnu fibrilaciju i biti uzrok iznenadne srčane smrti.<sup>49,51,52</sup>

## 5. Zaključak

Utjecaj trastuzumaba i trastuzumab emtazina na PQ interval i QRS kompleks nije uočen. Značajno produljenje QT intervala primijećeno je prije svake primjene oba lijeka te je nastavljeno tijekom svih sljedećih primjena, dosežući svoje najveće vrijednosti prije pete primjene. Normalizacija QT intervala primijećena je nakon šest mjeseci bez terapije.

Bolesnice s HER2+ metastatskim karcinomom dojke liječene trastuzumabom i trastuzumab emtazinom pod povećanim su rizikom od produljenja QT intervala koje može voditi u polimorfnu ventrikularnu tahikardiju i biti uzrok iznenadne srčane smrti. One su inicijalno pod povećanim rizikom od produljenja QT-a zbog njihove primarne bolesti, a osim toga te bolesnice su često liječene i drugim lijekovima koji također produljuju QT interval te je tada rizik znatno veći. Potreban je dodatan oprez pri kombiniranju više lijekova koji produljuju QT interval. Cilj ovoga rada bio je ukazati na taj rizik te potaknuti na bolje kardiološko praćenje tih bolesnica.

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Martini Lovrić Benčić na uloženom vremenu, trudu te na stručim savjetima za pisanje ovog rada. Najveće zahvale idu mojim roditeljima, baki, braći, Matiji i ostalim prijateljima koji su mi bili potpora tijekom studiranja.

## 7. Literatura

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL i sur., ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018.
2. Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP, et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer* 2013;119:1140.
3. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;:CD006242
4. Arnould, L., Gelly, M., Penault-Llorca, F., Benoit, L., Bonnetain, F., Migeon, C., Cabaret, V., Fermeaux, V., Bertheau, P., Garnier, J., Jeannin, J. F., and Coudert, B. (2006). Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br. J. Cancer* 94, 259–267.
5. Mark Barok, Heikki Joensuu and Jorma Isola Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance Barok et al. *Breast Cancer Research* 2014, 16:209 <http://breast-cancer-research.com/content/16/2/209>
6. FDA approves new treatment for late-stage breast cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm340704.htm> (Accessed on February 22, 2013.)
7. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592
8. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004;22:322.
9. Fluza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther* 2009;26 Suppl 1:S9.
10. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820
11. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459



12. Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Long-term effect of trastuzumab on QT dispersion in adjuvant treatment for patients with Her2 receptor positive breast cancer a pilot study. *Med Oncol*. 2012 Dec;29(5):3265-71.
13. Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu YW, Shih T, et al. Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) on QT Interval and Safety of Pertuzumab Plus T-DM1 in Patients With Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013 Jan;2(1):11-24.
14. N Xu, CH Redfern, M Gordon, S Eppler, BL Lum, C Trudeau. Trastuzumab, in combination with carboplatin and docetaxel, does not prolong the QT interval of patients with HER2-positive metastatic or locally advanced inoperable solid tumors: results from a phase Ib study. *Cancer Chemother and Pharmacol*, Dec 2014, Vol 74, Issue 6, pp 1251–1260
15. A Garg, J Li, E Clark, A Knott, TJ Carrothers, JF Marier, J Cortes, et al. Exposure-response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 72(5): 1133–1141.
16. S Patane. Cardiotoxicity: Trastuzumab and cancer survivors, *International Journal of Cardiology* December 15, 2014 Volume 177, Issue 2, Pages 554–556
17. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900.
18. Levine MN. Trastuzumab cardiac side effects: only time will tell. *J Clin ONCOL* 2005; 23:7775.
19. Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action in clinical practice. *N Engl J Med* 2007; 375:39.
20. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2012; 367:2150.
21. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378:394
22. Erickson SL, O'Shea KS, Ghaboosi N, et al. ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with ErbB2-and heregulin-deficient mice. *Development* 1997; 124:4999-43. Erickson SL, O'Shea KS, Ghaboosi N, et al. ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac

- development: a comparison with ErbB2-and heregulin-deficient mice. *Development* 1997; 124:4999.
23. Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, et al. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature* 1995; 378:390.
  24. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002; 8:459.
  25. García-Rivello H, Taranda J, Said M, et al. Dilated cardiomyopathy in Erb-b4-deficient ventricular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1153.
  26. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:8880.
  27. Liu FF, Stone JR, Schuldt AJ, et al. Heterozygous knockout of neuregulin-1 gene in mice exacerbates doxorubicin-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H660.
  28. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:173.
  29. Chien KR. Herceptin and the heart--a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006; 354:789.
  30. Fedele C, Riccio G, Malara AE, et al. Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134:595.
  31. Fuller SJ, Sivarajah K, Sugden PH. ErbB receptors, their ligands, and the consequences of their activation and inhibition in the myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44:831.
  32. Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell* 2009; 138:257
  33. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res* 2010; 106:35.
  34. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3157.

35. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859.
36. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783.
37. Rastogi P, Jeoung J, Geyer CE, et al. Five-year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel compared to AC-T with trastuzumab (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:6s.
38. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28:3416.
39. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1293.
40. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293.
41. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377
42. Bianchi G, Albanell J, Eiermann W, et al. Pilot trial of trastuzumab starting with or after the doxorubicin component of a doxorubicin plus paclitaxel regimen for women with HER2-positive advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:5944
43. Gianni L, Semiglova V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:10s.

44. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685.
45. D. Bovelli G, Plataniotis F, Roila On behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, Volume 21, Issue suppl\_5, 1 May 2010, Pages v277–v282, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>
46. Eleftherios M. Kallergis, Christos A. Goudis, Emmanuel N. Simantirakis, George E. Kochiadakis, and Panos E. Vardas Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review *The Scientific World Journal* Volume 2012, Article ID 212178, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1100/2012/212178>
47. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(3):266-72. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/aas.12257>
48. Maja Dembić, Sandro Brusich, Paula Louise Hedley, Carin Pamela de Villiers, Zlatko Čubranić, Jorgen Kim Kanters<sup>4</sup>, Luka Zaputović, Michael Christiansen Sindrom dugog QT intervala — uzrok iznenadne smrti *Long QT syndrome — a cause of sudden death* *Cardiologia CROATICA* 2012;7(11-12):275.
49. S Nachimuthu, MD Assar, and JM Schussler, Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management, *Ther Adv Drug Saf.* 2012 Oct; 3(5): 241–253, doi: 10.1177/2042098612454283
50. January C., Riddle J. (1989) Early after depolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca<sup>2+</sup> current. *Circ Res* 64: 977–990
51. El-Sherif N., Caref E, Chinushi M., Restivo M. (1999) Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 33: 1415–1423
52. Passman R., Kadish A. (2001) Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Med Clin North Am* 85: 321–341

## 8. Životopis

Rođena sam u Zagrebu 11.06.1993. godine. Odrasla sam u velikoj obitelji s troje braće. Paralelno uz osnovnu školu završila sam i osnovnu glazbenu školu Elly Bašić te sam pohađala dramski studio Tirena. Nakon osnovne škole završila sam jezičnu gimnaziju (XVI. gimnazija Zagreb). Osim engleskog jezika govorim talijanski i španjolski. Tijekom osnovne i srednje škole bavila sam se sportom kojim se i danas bavim rekreativno. Tijekom srednje škole volontirala sam u Crvenom križu Zagreb, sudjelovala u natjecanjima prve pomoći te kasnije vodila i edukacije. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisala sam 2013. godine i na njemu završila prve tri godine, a nakon treće godine prebacila sam se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom druge godine studija bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju, a na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu sam demonstrator na Katedri za pedijatriju. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u 2017./2018. akademskoj godini. Članica sam mnogih studentskih sekcija. Glavna područja interesa u medicini su mi internističke i infektološke grane.