

# Učinak pentadekapeptida BPC 157 na produljeni QT interval u štakora uzrokovan ponavljanim dozama antipsihotika i antiemetika

---

Strinić, Dean

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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:105:640844>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

Dean Strinić

**Učinak pentadekapeptida BPC 157 na  
produljeni QT interval u štakora uzrokovan  
ponavljanim dozama antipsihotika i  
antiemetika**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2015.**

Disertacija je izrađena u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Predrag Sikirić

Zahvale

Velika čast, dužnost i zadovoljstvo mi je zahvaliti:

Mom dragom mentoru i učitelju, prof dr sci. Predragu Sikiriću, dr med, na stručnom vodstvu, znanju i predanom iskustvu tijekom realizacije rada, dr. med. Ani Nedić, specijalizantici kardiologije, na velikoj pomoći, trudu i predanom radu , bez čije pomoći ovog rada ne bi bilo, Željki , na trudu, strpljenju i zajednički provedenom vremenu tijekom izvedbe rada, majci Pavici, na podršci i poticanju za izradu rada, i sinu Ivanu, na strpljenju za propuštene treninge tijekom izrade rada.

## SADRŽAJ

<b>1.0. Uvod i svrha rada</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija problema</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2. Svrha rada</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. Pregled dosadašnjih spoznaja</b> .....	<b>3</b>
1.3.1. Anatomska građa srca.....	3
1.3.2. Građa srčanog mišića.....	6
1.3.3. Provodni sustav srca.....	7
1.3.4. Akcijski potencijal srca .....	9
1.3.5. Srčani ciklus.....	13
<b>1.4. Elektrokardiografija</b> .....	<b>14</b>
1.4.1. Analiza pojedinih dijelova elektrokardiograma .....	17
1.4.2. Osobitosti elektrokardiograma u štakora .....	21
<b>1.5. Poremećaji srčanoga ritma i provodnog sustava srca</b> .....	<b>23</b>
1.5.1. Specifični poremećaji srčanoga ritma .....	25
<b>1.6. Sindrom produženog QT-intervalu</b> .....	<b>32</b>
1.6.1. Naslijeđeni LQTS .....	33
1.6.2. Stečeni LQTS.....	36
1.6.3. Patofiziologija .....	37
1.6.4. Dijagnoza .....	37
1.6.5. Liječenje .....	38
1.6.6. Prognoza .....	39
<b>1.7. Antipsihotici</b> .....	<b>40</b>
1.7.1. Klasifikacija antipsihotika .....	40
1.7.2. Mehanizam djelovanja .....	42
1.7.3. Klinički učinci.....	43
1.7.4. Nepoželjni učinci .....	44
1.7.5. Sindrom produženog QT-intervalu i antipsihotici.....	47
<b>1.8. Pentadekapeptid BPC 157</b> .....	<b>48</b>
1.8.1. Učinak pentadekapetida BPC 157 na fiziologiju i patofiziologiju srca.....	51
<b>2.0. Hipoteza</b> .....	<b>54</b>
<b>3.0. Ciljevi rada</b> .....	<b>56</b>
3.1. Cilj istraživanja .....	57
<b>4.0. Materijali i metode</b> .....	<b>58</b>
4.1. Životinje .....	59
4.2. Lijekovi.....	59
4.3. Metode .....	60
4.3.1. Protokol primjene lijekova .....	60
4.4. Statistička obrada .....	62

<b>5.0. Rezultati .....</b>	<b>63</b>
<b>6.0. Rasprava.....</b>	<b>71</b>
<b>7.0. Zaključak .....</b>	<b>79</b>
<b>Popis citirane literature.....</b>	<b>83</b>
<b>Životopis autora s popisom radova.....</b>	<b>98</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

L NAME - N-dušik-L-arginin-metilester

NO - dušični oksid

EKG - elektrokardiogram

SA - sinus atrijski

AV - atrioventrikulski

5 HT - 5 - hidroksitriptofan

## **1.0. Uvod i svrha rada**

## 1.1. Definicija problema

QT interval elektrokardiografski označava vrijeme između početka Q zupca i kraja T vala čija je vrijednost, odnosno duljina, subjektivna procjena. Današnji elektrokardiografski aparati izračunavaju tzv. korigirani QT interval koji se također može izračunati složenom Bazettovom formulom, Fridericievom formulom te naposljetku objavljenom formulom po Sagie-u (1-3). Ipak, vrijednost korigiranog QT intervala u odnosu na vrijednost nekorigiranog QT intervala ne pokazuje razliku za rizik razvoja fatalnog srčanog događaja (4).

QT interval predstavlja električnu depolarizaciju i repolarizaciju desnog i lijevog ventrikula a njegova duljina je obrnuto proporcionalno ovisna o srčanoj frekvenciji. Normalna duljina QT intervala iznosi do 0,40 sekundi, prema drugim autorima do 0,41 sekundu odnosno 0,42 sekunde (5). "Granična" duljina QT intervala za muškarce je od 0,43 do 0,45 sekundi, a za žene od 0,45 do 0,47 sekundi. Patološki QT interval i vrlo rizičan za razvoj "torsades de pointes" i iznenadne srčane smrti za muškarce iznosi više od 0,45 sekundi a za žene više od 0,47 sekundi (4).

Prolongirani QT interval je biomarker ventrikulske tahiaritmije poput "torsades de pointes" i rizični čimbenik iznenadne srčane smrti. U različite uzroke nastanka prolongiranog QT intervala ubrajaju se metaboličko – elektrolitski poremećaji, određene hormonske bolesti te jatrogeno djelovanje raznovrsnih lijekova. U širokoj paleti lijekova koji uzrokuju ovaj poremećaj duljine QT intervala ističu se neuroleptici i antiemetici.

Neuroleptici su široko korišteni lijekovi za liječenje različitih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, najčešće shizofrenije, bipolarnog poremećaja, psihotične depresije, senilne psihoze, različitih organskih psihoza, te psihoza uzrokovanih lijekovima. Antiemetici su pak simptomatski primjenjivani lijekovi za liječenje različito uzrokovanih mučnina i/ili povraćanja. Najčešća nuspojava nastala primjenom ovih lijekova, u kardiovaskularnom sustavu je prolongacija repolarizacije ventrikula što se elektrokardiografski prikazuje kao prolongacija QT intervala. Neuroleptici moduliraju srčani akcijski potencijal blokirajući srčane ionske kanale u miocitima ventrikula što dovodi do prolongacije repolarizacije



ventrikula – QT prolongacije (6,7).

U ovom radu istraživano je moguće terapijsko djelovanje pentadekapeptida BPC 157 na prolongirani QT interval uzrokovan uzimanjem ponavljajućih doza neuroleptika ili antiemetika. Korišteni su lijekovi haloperidol, olanzapin, kvetiapin, klozapin, flufenazin, sulpirid, metoklopramid i domperidon. Praćena je pojava određenih aritmija, vrijeme njihova nastanka i duljina trajanja te terapijski učinak pentadekapeptida BPC 157. Također se nastojao utvrditi terapijski učinak pentadekapeptida BPC 157 u odnosu na primijenjenu dozu.

Pentadekapeptid BPC 157 stabilni je polipeptid sa lancem od 15 aminokiselina molekularne težine 1419 i aktivna je komponenta proteina BPC. Smatra se da BPC 157 povoljno djeluje na kardiovaskularni sustav putem međudjelovanja sa sustavom dušičnog oksida (NO) (8,9). Istraživanje o utjecaju BPC 157 na pojavu srčanih aritmija pokazalo je kako BPC 157 dovodi do smanjenja pojave i trajanja aritmija (10).

## **1.2. Svrha rada**

Ponavljana primjena neuroleptika i antiemetika uzrokuje prolongirani QT interval što je biomarker ventrikulske tahiaritmije i rizični čimbenik iznenadne srčane smrti. Do sada je u različitim pokusnim modelima pokazano da BPC 157, kao lijek bez toksičnih pojava i učinkovit u postizanju kardiovaskularne stabilnosti, djeluje preventivno na poremećaje srčanog ritma. Svrha ovog istraživanja je otkriti mogućnost djelovanja BPC 157 na prolongirani QT interval uzrokovan ponavljanim primjenom neuroleptika i antiemetika što predstavlja značajan znanstveni doprinos i napredak potenciran činjenicom što dosad nije objavljeno etablirano znanstveno istraživanje koje bi ponudilo adekvatan terapijski odgovor za prolongirani QT interval.

## **1.3. Pregled dosadašnjih spoznaja**

### **1.3.1. Anatomska građa srca**

Srce je mišićni organ smješten u medijastinumu između dva plućna krila. Stražnjom stijenkom seže do kralježnice a prednjom do sternuma. Bazom srca nazivamo «gornji» dio srca u koji ulaze i izlaze velike krvne žile. «Donji» dio srca naziva se apeks i orijentiran je dolje i lijevo u odnosu na bazu. Srčanu stijenku obuhvaćaju tri sloja: vanjski perikard, srednji miokard i unutarjni endokard. Perikard se sastoji od vezivnog tkiva i dubokog masnog tkiva i štiti srčani mišić. Debeli miokard je sastavljen od tkiva srčanog mišića bogato opskrbljenog krvnim i limfnim kapilarama i živčanim vlaknima. Glavna zadaća mu je da pumpa krv iz srčanih šupljina. Endokard se sastoji od epitela i vezivnog tkiva sa brojnim elastičnim i kolagenim vlaknima. Također sadrži krvne žile i specijalizirana mišićna vlakna nazvana Purkinjeova vlakna.

Unutrašnjost srca podijeljena je u četiri šupljine, dvije na lijevoj i dvije na desnoj strani srca. Dvije šupljine koje primaju krv koja se iz perifernog odnosno plućnog krvotoka vraća u srce zovu se pretkljetke ili atriji. Dvije šupljine koje primaju krv iz pretkljetki koju potom pumpaju u aortu odnosno plućnu arteriju zovu se klijetke ili ventrikuli. Lijeva pretkljetka i klijetka odijeljene su od desne pretkljetke i klijetke solidnom strukturom nalik mišićnom zidu koja se naziva septum. Septum sprječava međusobno miješanje krvi iz lijevog i desnog srca.

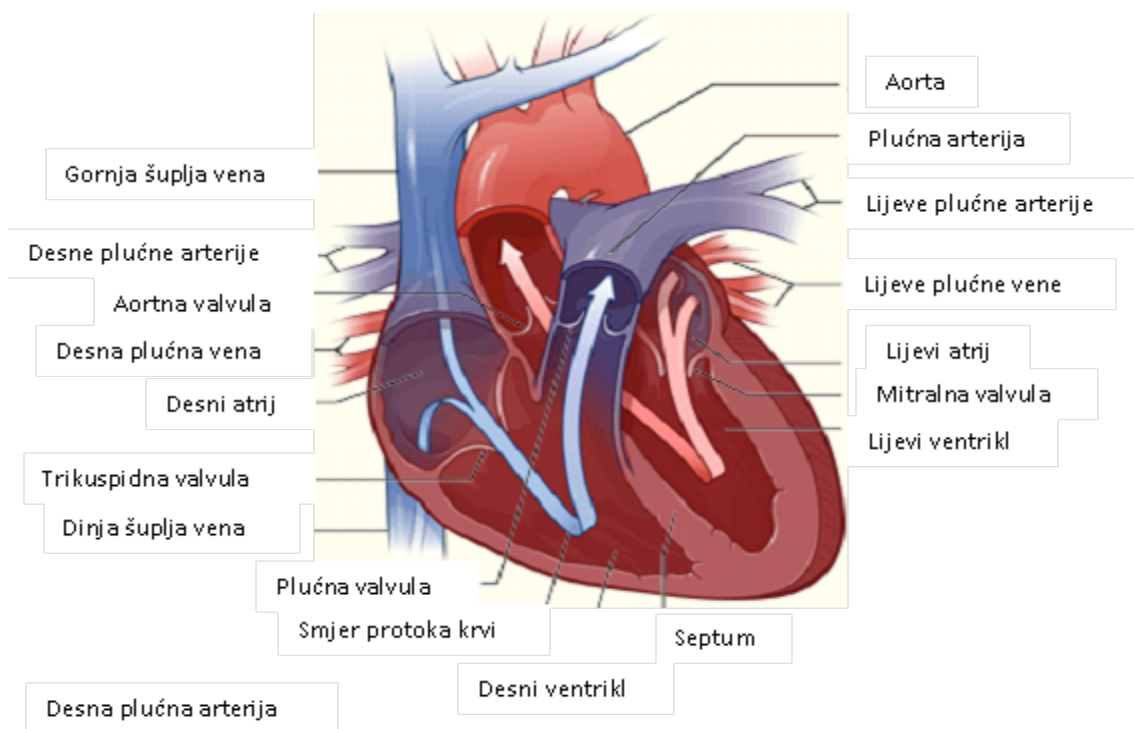
Atriji i ventrikuli međusobno su odijeljeni atrioventrikularnim zaliscima koji omogućavaju jednosmjerni protok krvi i sprječavaju povratak krvi iz ventrikula u atrije. Na lijevoj strani srca nalazi se mitralni zalistak, a na desnoj strani srca nalazi se trikuspidalni zalistak. Zalisci također odvajaju ventrikule od plućne arterije i aorte. Između lijevog ventrikula i aorte nalazi se aortalni zalistak, a između desnog ventrikula i plućne arterije nalazi se plućni zalistak.

Desna pretkljetka prima deoksigeniranu krv iz gornje i donje šuplje vene i iz koronarnog sinusa koji prikuplja vensku krv iz srčanog mišića. Iz desne pretkljetke krv protječe kroz trikuspidalni zalistak i ulazi u desnu klijetku. Trikuspidalni zalistak se sastoji od tri kuspisa pričvršćena za čvrsta vlakna naziva korde tendinee (lat.chordae tendineae), koje se vežu za papilarni mišić koji je dio mišićnog zida unutar ventrikula. Papilarni mišići se kontrahiraju zajedno sa kontrakcijom ventrikula kada dolazi do zatvaranja trikuspidalnog zaliska. Papilarni mišići povlače korde tendinee čime se sprječava prolaps

kuspisa iz ventrikula u atrij za vrijeme kontrakcije. Mišićna stijenka desnog ventrikula je tanja od mišićne stijenke lijevog ventrikula jer desni ventrikul pumpa krv u pluća sa niskim otporom krvnom protoku. Lijevi ventrikul je puno deblji jer ima zadaću da pumpa krv u sve dijelove ljudskog organizma protiv puno većeg otpora krvnom protoku. Iz desnog ventrikula krv otječe u deblo plućne arterije koje se potom dijeli na lijevu i desnu plućnu arteriju koje svojim manjim ograncima dovode krv u pluća.

Između desnog ventrikula i plućne arterije nalazi se plućni zalistak jednake funkcije kao i trikuspidalni zalistak.

Lijevi atrij prima oksigeniranu krv iz četiri plućne vene. Krv protječe iz lijevog atrija u lijevi ventrikul kroz mitralni zalistak sastavljen od dva kuspisa koji sprječava povratak krvi iz ventrikula u atrij. Kao i kod trikuspidalnog zaliska papilarni mišići i chorde tendineae sprječavaju prolaps kuspisa u lijevi atrij tijekom kontrakcije ventrikula. Mitralni zalistak se tijekom kontrakcije ventrikula pasivno zatvara usmjeravajući tijek krvi kroz aortalni zalistak u aortu i njezine ogranke. Prva dva ogranka su lijeva i desna koronarna arterija koje oksigeniranom krvlju opskrbljuju tkivo srčanog mišića. Ostali ogranci opskrbljuju svježom oksigeniranom krvlju sve preostale organske sustave u organizmu (11-14) (*Slika 1*).



Slika 1. Anatomska građa srca.

### 1.3.2. Građa srčanog mišića

Srčani mišić je po građi i osobinama vrlo sličan skeletnom mišiću. Kao i skeletni mišić, čine ga miofibrile sastavljene od aktinskih i miozinskih filamenata. Ovi filamenti «leže» jedan do drugog, i «kližu» jedan uz drugi tijekom kontrakcije na isti način kao i u skeletnom mišiću. Ipak, srčani i skeletni mišić se i umnogom međusobno razlikuju.

Između pojedinačnih srčanih stanica nalaze se tzv. interkalarni diskovi ili prijelazne ploče. Radi se o staničnim membranama koje odjeljuju jednu srčanu stanicu od druge istodobno čineći mišićna vlakna serijskim spojevima paralelno poredanih srčanih stanica. Prijelazne ploče čine propusne spojeve (*engl. gap junctions*) koji omogućavaju gotovo potpuno slobodnu difuziju iona između stanica. Stoga, sa funkcionalnog stajališta, ioni nesmetano putuju intracelularnom tekućinom duž longitudinalne osi srčanih mišićnih vlakana omogućujući akcijskom potencijalu lak prijelaz od jedne do druge srčane stanice.

Iz tog razloga srčani mišić nazivamo sincicij srčanih stanica u kojem su srčane stanice tako međusobno spojene da podražaj jedne srčane stanice dovodi do širenja akcijskog potencijala kroz sve srčane stanice.

Srce se zapravo sastoji od dva sincicija: atrijskog sincicija koji čini zidove atrija i ventrikularnog sincicija koji čini zidove ventrikula. Atriji su od ventrikula odijeljeni vezivnim tkivom koje okružuje zaliske između atrija i ventrikula. U zdravom srcu, akcijski potencijal se ne provodi iz atrija u ventrikule izravno putem ovog vezivnog tkiva već putem specijaliziranog provodnog sustava. Podjela srčanog mišića na dva funkcionalna sincicija omogućava raniju kontrakciju atrija u odnosu na ventrikule što je ključno za učinkovitost srca kao pumpe (11,12).

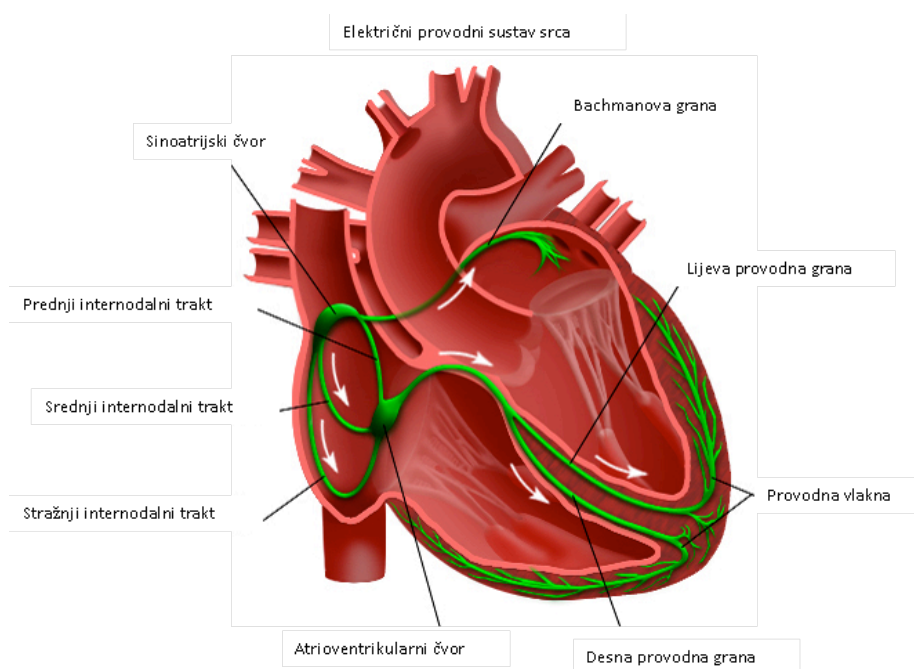
### **1.3.3. Provodni sustav srca**

Provodni sustav srca čini specijalizirano tkivo srčanog mišića sastavljeno od malog broja miofibrila raspoređeno po cijelom srčanom mišiću u obliku vlakana ili nakupina stanica. Zadaća provodnog sustava srca jest inicijacija i distribucija električnih impulsa kroz miokard i koordinacija srčanog ciklusa.

Sinus atrijski čvor (SA čvor) je mala nakupina specijalnog tkiva smještena u gornjem dijelu posterolateralnog zida desnog atrija, gotovo neposredno ispod epikarda u blizini ulaza gornje šuplje vene u desni atrij. Stanice SA čvora same dosežu svoj prag podražaja, okidaju električne impulse kroz miokard stimulirajući kontrakciju srčanih mišićnih vlakana. U normalne odrasle osobe ritmička aktivnost SA čvora javlja se 70-80 puta u minuti. S obzirom da generira srčane ritmičke kontrakcije SA čvor se često naziva i „pacemaker“ srca. Električni impulsi putuju iz SA čvora kroz atrijski sincicij dovodeći do gotovo istodobne kontrakcije oba atrija te dolaze do nakupine provodnog tkiva nazvane atrioventrikularni čvor (AV čvor).

AV čvor je smješten u inferiornom dijelu interatrijskog septuma. Zadaća mu je omogućavanje jedinog normalnog provodnog puta između atrijskog i ventrikularnog sincicija. Zbog malog promjera spojnih vlakana od kojih se sastoji AV čvor prolaz impulsa je usporen što omogućava atrijima potpunu kontrakciju i izbacivanje krvi u ventrikule prije kontrakcije ventrikula.

Kada impuls dosegne distalni dio AV čvora prelazi u AV snop, poznatiji kao Hissov snop, dio provodnog sustava srca smješten u gornjem dijelu interventrikularnog septuma. Otprilike na sredini interventrikularnog septuma Hissov snop se grana u uvećana Purkinjeova vlakna koja se protežu do papilarnih mišića, nastavljaju do srčanog apeksa, zaokružuju oko ventrikula i prolaze preko lateralnih zidova ventrikula. Prolazak impulsa kroz Purkinjeova vlakna uzrokuje kontrakciju zidova ventrikula i utok krvi u plućnu arteriju i aortu (11,14-16) (Slika 2).



Slika 2. Provodni sustav srca.

### **1.3.4. Akcijski potencijal srca**

#### **1.3.4.1. Akcijski potencijal radne srčane muskulature**

Akcijski potencijal u ventrikularnim mišićnim vlaknima iznosi otprilike 105 milivolti što znači da intracelularni potencijal raste iz vrlo negativnih vrijednosti (otprilike 85 milivolti) mjerenih između srčanih otkucaja, do pozitivnih vrijednosti (otprilike 20 milivolti) tijekom svakog srčanog otkucaja. Za razliku od skeletnog mišića akcijski potencijal radne srčane muskulature traje dulje i sadrži plato zbog čega ventrikularna kontrakcija traje otprilike 15 puta dulje od kontrakcije skeletnog mišića. Što je uzrok tome?

Akcijski potencijal skeletnog mišića nastaje gotovo u potpunosti zbog naglog otvaranja velikog broja tzv. brzih natrijskih kanala što omogućava velikom broju natrijskih iona da iz ekstracelularne tekućine uđu u mišićnu stanicu. Ovi natrijski kanali se nazivaju brzi, jer ostaju otvoreni tek nekoliko tisućinki sekunde nakon čega se naglo zatvaraju. Na kraju zatvaranja kanala započinje repolarizacija te akcijski potencijal završava u slijedećih nekoliko tisućinki sekunde.

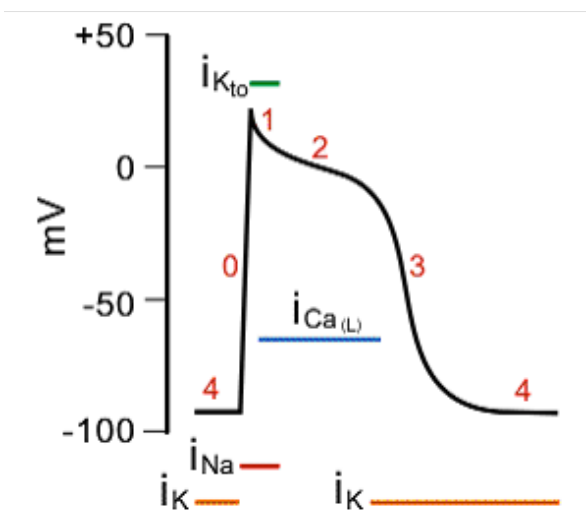
U srčanom mišiću akcijski potencijal nastaje otvaranjem dvije vrste ionskih kanala: (1) brzi natrijski kanali kao i u skeletnom mišiću i (2) spori kalcijски kanali koji se također nazivaju kalcij-natrij kanali. Spori kalcijски kanali razlikuju se od brzih natrijskih kanala po tome što se otvaraju sporije i ostaju otvoreni slijedećih nekoliko desetinki sekunde. Za to vrijeme velika količina kalcijских i natrijskih iona ulazi u unutrašnjost srčane stanice i održava produljeno vrijeme depolarizacije što se grafički prikazuje kao plato akcijskog potencijala.

Druga važna razlika između akcijskog potencijala srčanog i skeletnog mišića je u tome što odmah nakon nastanka akcijskog potencijala u srcu propusnost membrane srčane stanice za kalijeve ione se gotovo peterostruko smanjuje, što se ne događa i u skeletnim mišićima. Smanjena propusnost stanične membrane za kalijeve ione značajno smanjuje izlaz pozitivno nabijenih kalijevih iona iz stanice tijekom platoa akcijskog potencijala, čime sprječava rani povratak vrijednosti akcijskog potencijala na vrijednost za vrijeme mirovanja stanice. Kada se nakon 0,2 do 0,3 sekunde spori kalcij-natrij kanali zatvore i prestane

ulazak natrijskih i kalcijevih iona u stanicu, naglo poraste propusnost za kalij. Nagli gubitak kalijevih iona iz unutrašnjosti stanice dovodi do vraćanja membranskog potencijala na vrijednosti u mirovanju, čime završava akcijski potencijal (Slika 3). Navedeno možemo opisati i kroz četiri faze akcijskog potencijala:

- Faza 0: brzi utok natrija – depolarizacija;
- Faza 1: utok klorida;
- Faza 2: izlaz kalija, utok kalcija – plato faza;
- Faza 3: porast struje kalija – repolarizacija;
- Faza 4: ponovno uspostavljena ravnoteža iona (11,16,17).

Ventrikularni miocitni akcijski potencijal



Slika 3. Akcijski potencijal srca. Faza 4 – faza mirovanja u kojoj je membrana polarizirana; Faza 0 - depolarizacijska faza akcijskoga potencijala; Faza 1 - faza kratkotrajne repolarizacije; Faza 2 - plato akcijskog potencijala; Faza 3 – repolarizacija srčanog mišića.

$I_K$  – izlazak iona  $K^+$ ,  $I_{Na}$  – ulazak iona  $Na^+$ ,  $I_{K_{to}}$  – kratkotrajni izlazak iona  $K^+$  i ulazak kloridnih iona,  $I_{CaL}$  – izlazak iona  $Ca^{2+}$  kroz L-tip  $Ca^{2+}$  kanala



#### 1.3.4.2. Akcijski potencijal provodnog sustava srca

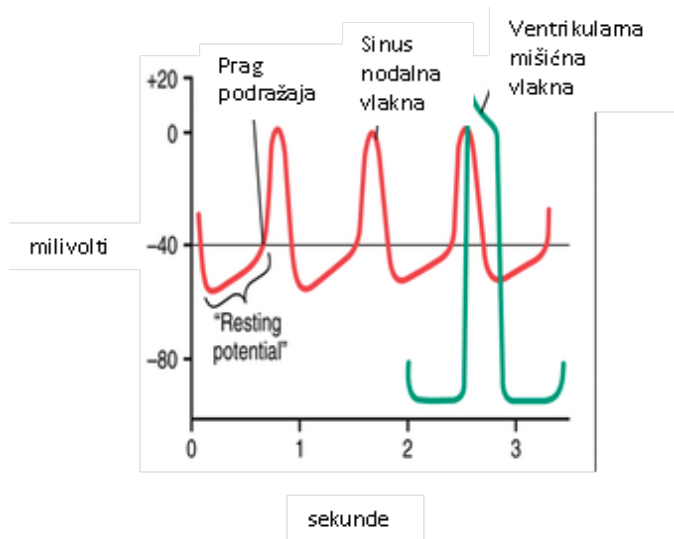
Akcijski potencijal provodnog sustava srca razlikuje se od akcijskog potencijala radne srčane muskulature. Potencijal stanične membrane u mirovanju u SA čvoru iznosi otprilike -55 do -60 milivolti za razliku od potencijala stanične membrane ventrikularnih vlakana koji iznosi -85 do -90 milivolti. Razlog tome je što su membrane stanica koje čine SA čvor "prirodno" propusnije za natrijeve i kalcijeve ione koji svojim ulaskom u stanicu neutraliziraju intracelularni negativitet. Zbog drugačijeg membranskog potencijala u mirovanju, promijenjena je i funkcija ionskih kanala srca u provodnom sustavu.

Brzi natrijski kanali kod membranskog potencijala -55 milivolti većinom su inaktivirani odnosno zatvoreni. Stoga su jedino spori natrij-kalcij kanali otvoreni i oni uzrokuju akcijski potencijal.

Zbog visoke koncentracije natrijevih iona u izvanstaničnoj tekućini i istodobno određenog broja otvorenih natrijskih kanala, natrijevi ioni ulaze u stanicu i uzrokuju postepeni porast membranskog potencijala u pozitivnom smjeru. Kada membranski potencijal dosegne "prag" od -40 milivolti aktiviraju se natrij-kalcij kanali što dovodi do stvaranja akcijskog potencijala. Naslijeđena propusnost stanica SA čvora za natrijeve i kalcijeve ione odgovorna je za spontano stvaranje akcijskog potencijala.

Natrij-kalcij kanali ostaju otvoreni 100 do 150 milisekundi. Istodobno s inaktivacijom natrij-kalcij kanala otvara se velik broj kalijevih kanala. Utok pozitivnih kalcijevih i natrijevih iona u stanicu prestaje dok velik broj kalijevih iona počinje izlaziti iz stanice. Ova dva događaja smanjuju intracelularni potencijal na negativne vrijednosti u mirovanju čime se završava akcijski potencijal. Kalijevi kanali ostaju otvoreni još nekoliko desetinki sekunde što dovodi do dodatnog izlaska pozitivnog naboja iz stanice i povećanja negativnosti unutar stanice odnosno stanja hiperpolarizacije. Hiperpolarizacija je odgovorna za membranski potencijal -55 do -60 milivolti u mirovanju. Slijedećih nekoliko desetinki sekunde sve više kalijevih kanala se zatvara, smanjuje se izlazak pozitivnih iona iz stanice, ponovni ulazak natrijevih i kalcijevih iona dovodi do porasta membranskog potencijala do konačne

vrijednosti od -40 milivolti što omogućuje ponovno spontano stvaranje akcijskog potencijala (11,16,18) (Slika 4).



Slika 4. Akcijski potencijal provodnog sustava srca.

#### 1.3.4.3. Brzina provođenja akcijskog potencijala u srčanom mišiću

Brzina provođenja akcijskog potencijala duž atrijskih i ventrikularnih mišićnih vlakana iznosi 0,3 do 0,5 m/sek ili otprilike 1/250 brzine u velikim živčanim vlaknima odnosno 1/10 brzine u skeletnim mišićnim vlaknima.

Brzina provođenja u specijaliziranom provodnom sustavu srca iznosi otprilike 4 m/sek što omogućava brzo provođenje podražujućeg signala do različitih dijelova srca (11).

#### 1.3.4.3. Refraktorni period srčanog mišića

Srčan mišić je refraktoran na novi podražaj tijekom akcijskog potencijala. Refraktorni period je vremenski interval tijekom kojeg električni impuls ne može podražiti već podraženi srčani mišić. Normalni refraktorni period ventrikula traje od 0,25 do 0,30 sekundi što je otprilike jednako duljini trajanja produženog platoa akcijskog potencijala. Razlikujemo i relativni refraktorni period trajanja otprilike 0,05 sekundi tijekom kojeg je srčani mišić teže podražiti, ali je moguće

vrlo jakim električnim impulsom što se očituje kao preuranjena kontrakcija. Refraktorni period atrijske kontrakcije je mnogo kraći od refraktornog perioda ventrikula i traje otprilike 0,15 sekundi (11,14).

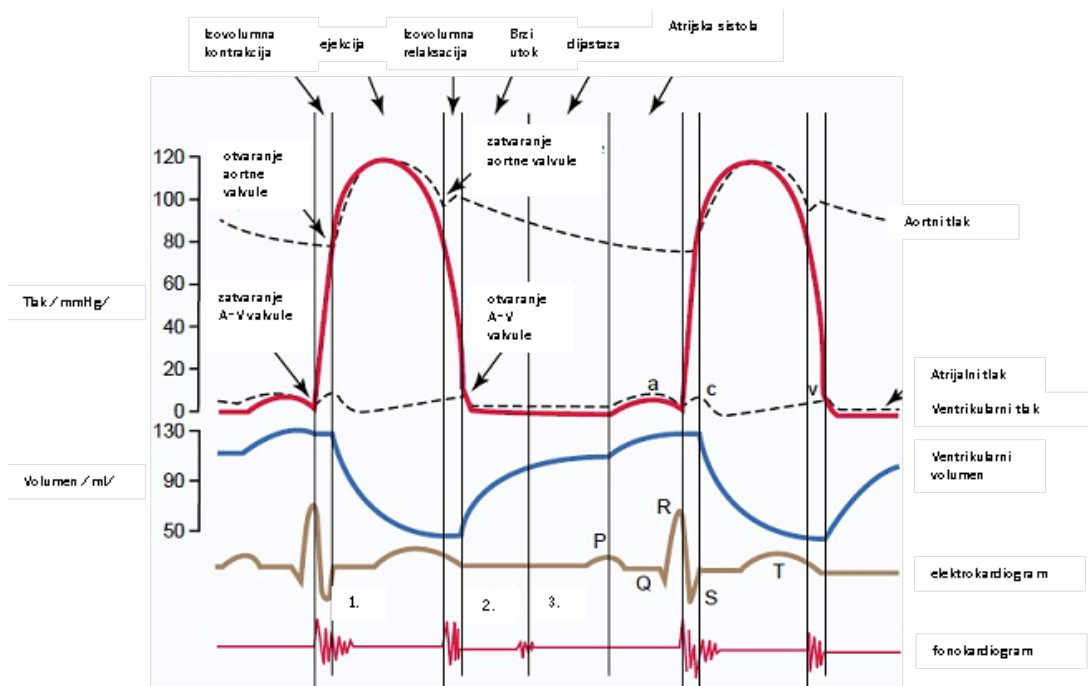
### **1.3.5. Srčani ciklus**

Srčani ciklus obuhvaća seriju srčanih događaja između dva uzastopna otkucaja. Sastoji se od perioda relaksacije tijekom kojeg se srce puni krvlju, a koji se naziva dijastola i od perioda kontrakcije koji se naziva sistola. Atriji se kontrahiraju (atrijska sistola) dok su ventrikuli relaksirani (ventrikulska dijastola). Isto tako ventrikuli se kontrahiraju (ventrikulska sistola) dok su atriji relaksirani (atrijska dijastola). Nakon toga slijedi kratak period istodobne relaksacije i atrijske i ventrikulske kontrakcije. Jedan srčani ciklus dovodi do porasta i pada tlakova u srčanim šupljinama a posljedično tome otvaranja i zatvaranja zalistaka.

Tijekom rane dijastole tlak u ventrikulima je nizak što dovodi do otvaranja atrioventrikularnih zalistaka i punjenja ventrikula krvlju. Gotovo 70% oksigenirane krvi ulazi u ventrikule prije kontrakcije. Preostalih 30% krvi utisnuto je u ventrikule kontrakcijom atrijske kontrakcije. Kako se ventrikul kontrahira, ventrikularni tlak raste. Kada tlak u ventrikulima premaši vrijednost tlaka u atrijima dolazi do zatvaranja AV zalistaka i kontrakcije papilarnih mišića čime se sprječava prolaps kuspisa AV zalistaka u atrije. Tijekom ventrikularne kontrakcije AV zalisci su zatvoreni, a tlak u atrijima je nizak što omogućava utok krvi u atrije čime se atriji pripremaju za slijedeći srčani ciklus. Nakon što vrijednost tlaka u ventrikulima premaši vrijednost tlaka u deblu plućne arterije i aorti, dolazi do otvaranja plućnih odnosno aortalnih zalistaka. Krv ulazi u plućnu arteriju i aortu a vrijednost tlaka u ventrikulima pada. Kada je vrijednost tlaka u ventrikulima niža od tlaka u deblu plućne arterije i aorte, plućni i aortalni zalistak se zatvaraju. Kada je vrijednost tlaka u ventrikulima niža od vrijednosti tlaka u atrijima, AV zalisci se otvaraju i počinje ponovno punjenje ventrikula krvlju.

Srčani ciklus čini karakteristični dvostruki udarac čujan preko stetoscopa. Prvi udarac označava zatvaranje AV zalistaka tijekom kontrakcije ventrikula dok drugi udarac označava zatvaranje aortalnog i pulmonalnog ušća tijekom

relaksacije ventrikula (11,13,14) (Slika 5).



Slika 5. Srčani ciklus (modificirano prema Guyton i Hall 1999).

#### 1.4. Elektrokardiografija

Elektrokardiografija je jedna od najstarijih dijagnostičkih kardioloških metoda, danas široko primjenjivana, koja je omogućila da se vrlo rano objasne mnoge aritmije ali i druge bolesti srčanog mišića. Dobro poznavanje elektrokardiografije temelj je postavljanja dijagnoze i liječenja suvremenih srčanih oboljenja.

Razvoj elektrokardiografije seže od 1887. godine kada je prvi put opisano snimanje električnih potencijala srca s površine tijela tzv. elektrometrom. Nakon toga uveden je galvanometar sa žicom („string galvanometar“) koji je bio u upotrebi od 1900. do 1930. godine, nakon čega su uvedene vakumske cijevi sa snopom elektrona, a njih su sada zamijenili tranzistori.

Uloga modernog EKG aparata je što vjernija reprodukcija električnih potencijala srca i njihovo pretvaranje u krivulju poznatiju kao elektrokardiogram.

Elektrokardiogram (EKG) je grafički zapis promjena električnih potencijala nastalih u srčanom mišiću (19).

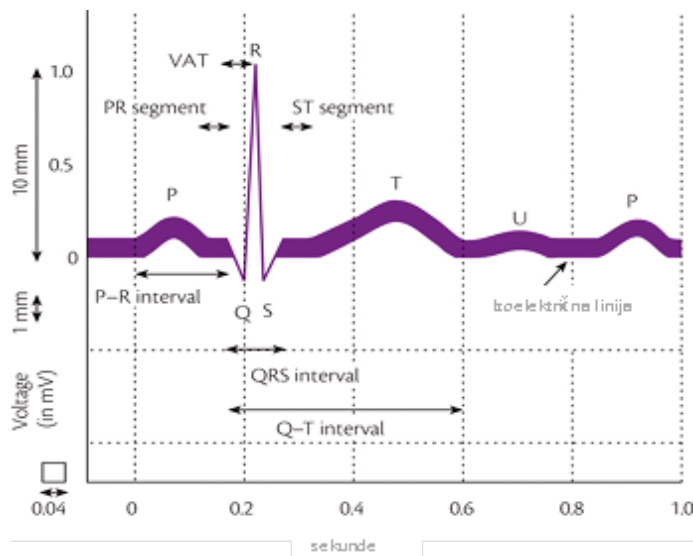
Za vrijeme mirovanja membrana srčane stanice je polarizirana. Izvana na površini dominiraju pozitivno nabijeni ioni, pretežno natrijevi ioni ( $\text{Na}^+$ ), dok je unutrašnjost stanice u odnosu na površinu elektronegativna, što znači da prevladavaju negativno nabijeni ioni, pretežno kalijevi ioni ( $\text{K}^-$ ). Raspodjela iona održana je aktivnošću ionskih kanala u membrani.

Kad se stanična membrana podraži postane propusna za ione natrija i kalija. Ioni natrija u velikoj količini ulaze u stanicu, a ioni kalija izlaze iz stanice. Dolazi do gubitka pozitivnog naboja na površini što nazivamo depolarizacija a podraženi dio stanice postaje elektronegativan. Kako val depolarizacije putuje kroz mišićno vlakno nastaje razlika potencijala između dvije elektrode što se na elektrokardiografskom papiru bilježi kao otklon od izoelektrične linije.

Dok srčana stanica miruje nema razlike potencijala između elektroda postavljenih na dva mjesta na površini stanice. Ne stvara se akcijska struja i registrira se ravna „izoelektrična linija“.

Navedeni slijed zbivanja u stanicama srčanog mišića može se prikladno prikazati i vektorom koji je upravljen iz elektronegativnog u elektropozitivno polje. S obzirom da se u srcu ne aktivira samo jedna stanica nego bezbroj njih spojenih u funkcionalni sincicij, istodobno nastaje bezbroj vektora koji se sabiru i oduzimaju u jedan zajednički sumacijski vektor. Čitava elektrokardiografija temelji se na jednostavnom zbrajanju i oduzimanju vektora i registriranju sumacijskih vektora na površini tijela.

Depolarizaciji ventrikula na elektrokardiogramu odgovara QRS – kompleks sa svojim najuočljivijim dijelom R-zupcem. Da bi se ponovno mogao depolarizirati miokard se prije toga mora repolarizirati. Repolarizaciji na elektrokardiogramu odgovara T-val i ST-segment. T-val je niži i širi od R-zupca jer se repolarizacija odvija sporije od depolarizacije, a smjer mu je u čovjeka isti kao i inicijalni kompleks. P-val odgovara depolarizaciji atrijske stanice, dok je val repolarizacije atrijske stanice većinom prikriven QRS kompleksom (*Slika 6*).



Slika 6. Normalni elektrokardiogram.

Rutinska elektrokardiografska snimka sastoji se od 12 uobičajenih odvoda kako bismo događaje u prostoru obuhvatili iz više vidnih kuteva. Odvodi obuhvaćaju:

- Tri standardna ili „klasična“ odvoda: I, II, III (prema Einthovenu);
- Tri unipolarna odvoda ekstremiteta: aVR, aVL i aVF (prema Goldbergeru);
- Šest prekordijskih ili prsnih odvoda: V1 do V6 (prema Wilsonu).

Standardni odvodi su bipolarni što znači da povezuju dvije elektrode od kojih svaka „ravnopravno“ snima razlike potencijala na površini tijela: I odvod spaja desnu i lijevu ruku, II odvod spaja desnu ruku i lijevu nogu, III odvod spaja lijevu ruku i lijevu nogu. Polaritet je uzet dogovorno a elektrokardiograf je podešen tako da pozitivitet daje otklon prema gore. Četvrta elektroda koja se rutinski veže za desnu nogu ne služi snimanju nego uzemljenju. Bipolarni odvodi nam omogućuju da pratimo kretanje srčanih vektora u frontalnoj ravnini.

Kod unipolarnih odvoda utjecaj jedne elektrode je dominantan. U aVR-odvodu dominiraju potencijali s desnog ramena, u aVL s lijevog ramena a u aVF s lijeve noge. S obzirom da aVR odvod „gleda“ sa desnog ramena u unutrašnjost srca smatra se tzv. „endokardijalnim odvodom“ zbog čega mu je inicijalni QRS kompleks pretežno negativan što predstavlja zrcalnu sliku uobičajenog izgleda QRS kompleksa. Ostali odvodi su tzv. „epikardijalni odvodi“.

Bipolarni i unipolarni odvodi dobro snimaju samo one električne događaje koji se projiciraju u frontalnu ravninu. S obzirom da se električna zbivanja odvijaju u svim smjerovima potreban je još jedan sustav odvoda, u ravnini položenoj otprilike okomito na frontalnu, koji će omogućiti kompletan uvid u zbivanja u prostoru. Prekordijalni odvodi (V1 do V6) omogućuju uvid u horizontalnu ravninu.

Kod prekordijalnih odvoda elektrode se postavljaju na slijedeće točke:

- V1 u četvrti interkostalni prostor uz desni rub sternuma;
- V2 u četvrti interkostalni prostor uz lijevu rub sternuma;
- V3 na pola puta između V2 i V4;
- V4 u peti interkostalni prostor u medioklavikularnoj liniji;
- V5 u visini V4 u prednjoj aksilarnoj liniji;
- V6 u istoj visini u srednjoj aksilarnoj liniji.

Zbog položaja kao da obavijaju srce i zbog blizine srca prekordijalni odvodi daju neke podatke bolje. S obzirom da je lijevi ventrikul jači i električki dominantan odvodi s lijeve strane prsnog koša (od V4 do V6) obično pokazuju dominantni R-zubac i pozitivan T-val jer je lijevi ventrikul jači i električki dominantniji, dok odvodi s desne strane pokazuju zrcalnu sliku s dominantnim S-zupcem. R-zubac raste idući s desna u lijevo i obično je u V5-odvodu najviši, dok se S-zubac u istom smjeru smanjuje. U zoni tranzicije koja obuhvaća V3 i V4 odvode R i S-zupci su podjednaki. U lijevim prekordijalnim odvodima u većini slučajeva se nalazi i mali q-zubac (20-22).

#### **1.4.1. Analiza pojedinih dijelova elektrokardiograma**

Mjerenje pojedinih dijelova EKG-a može biti vertikalno i horizontalno. Vertikalnim mjerenjem mjeri se visina ili amplituda pojedinih elemenata EKG-a i izražava se u milimetrima ili milivoltima ( $1 \text{ mV} = 10 \text{ mm}$ ). Horizontalnim mjerenjem mjeri se trajanje pojedinih elemenata EKG-a izraženo u sekundama (sek) ili milisekundama (msek).

Da bi mjerenje amplituda bilo ispravno potreban je ispravno baždaren elektrokardiografski aparat koji se kontrolira prije svakog snimanja pomoću baždarnog impulsa. Visina baždarnog impulsa na EKG papiru treba iznositi 10

mm (1 milivolt), a izgled treba biti četvrtastog oblika. Mnogi suvremeni elektrokardiografski aparati automatski ispisuju baždarni impuls prije elektrokardiografskog zapisa pojedinih odvoda.

Prilikom analize elektrokardiograma mora se izmjeriti trajanje:

1. Frekvencije srca – uvjet za ispravno određivanje frekvencije srca jest poznavanje brzine kretanja papira u elektrokardiografu. Kod većine rutinski snimljenih elektrokardiograma brzina kretanja papira iznosi 25 mm u sekundi što znači da 1 mm EKG papira (razmak između dvije najtanje okomite crte na EKG-u) označava trajanje od 0,04 sekunde, 5 mm papira 0,2 sekunde, a 25 mm papira 1 sekundu). Tri su najčešća načina određivanja frekvencije srca:
  - a. Ako su razmaci između R-zubaca pravilni, što označava ritmičnu akciju srca, tada je za orijentacijsko određivanje frekvencije srca dovoljno odrediti razmak između 2 R-zupca. Ako je razmak između 2 R-zupca 5 mm frekvencija srca je 300/min, ako je razmak između 2 R-zupca 10 mm frekvencija srca je 150/min, ako je razmak između 2 R-zupca 15 mm frekvencija srca je 100/min,
  - b. Ako su razmaci između R-zubaca nepravilni, tada se unutar 15 cm odnosno 6 sekundi izbroje R zupci i pomnože sa 10 čime se dobije orijentacijska frekvencija srca u minuti,
  - c. Naposljetku najjednostavniji način određivanja frekvencije srca jest pomoću EKG lineala na kojima se pomoću razmaka između 2 ili 3 R-zupca odčita frekvencija srca u minuti;
2. P-vala – od početka do kraja P-vala (normalno trajanje od 0,05 do 0,10 sek);
3. PQ-interval – od početka P-vala do početka QRS-kompleksa (normalno trajanje od 0,12 do 0,20 sek);
4. QRS-kompleksa – od početka Q-zupca do završetka S-zupca (normalno trajanje do 0,10 sek);
5. Q-zupca – zbog njegove važnosti u postavljanju dijagnoze infarkta miokarda (normalno trajanje do 0,04 sek);
6. QT-interval – od početka Q-zupca do završetka T-vala.



QT-interval ovisi o frekvenciji srčanog rada te se gornja granica kod žena i muškaraca različite životne dobi razlikuje (20,21) (*Tablica 1*).

Tablica 1. Prosječne vrijednosti i gornja granica QT intervala (ms) u zdravih osoba oba spola i djece pri različitim frekvencijama (11).

Frekvencija (otkucaji u minuti)	QT interval			
	Prosječne vrijednosti		Gornja granica	
	Muškarci i djeca	Žene	Muškarci i djeca	Žene
40,0	0,449	0,461	0,491	0,503
43,0	0,438	0,450	0,479	0,491
46,0	0,426	0,438	0,466	0,478
48,0	0,420	0,432	0,460	0,471
50,0	0,414	0,425	0,453	0,464
52,0	0,407	0,418	0,445	0,456
54,0	0,400	0,411	0,438	0,449
57,0	0,393	0,404	0,430	0,441
60,0	0,386	0,396	0,422	0,432
63,0	0,376	0,388	0,413	0,423
66,5	0,370	0,380	0,404	0,414
70,5	0,361	0,371	0,395	0,405
75,0	0,325	0,362	0,384	0,394
80,0	0,342	0,352	0,374	0,384
86,0	0,332	0,341	0,363	0,372
92,5	0,321	0,330	0,351	0,360
100,0	0,310	0,318	0,338	0,347
109,0	0,297	0,305	0,325	0,333
120,0	0,283	0,291	0,310	0,317
133,0	0,268	0,276	0,294	0,301
150,0	0,252	0,258	0,275	0,282
172,0	0,234	0,240	0,255	0,262

### **1.4.2. Osobitosti elektrokardiograma u štakora**

Elektrokardiogram štakora se razlikuje od ljudskog i ima svoje osobitosti. Odstupanja i promjene izgleda normalnog štakorskog EKG-a najčešće se pripisuju različitim tehnikama snimanja. Ipak, postoje i mnogi drugi faktori nevezani uz tehniku snimanja koji utječu na izgled elektrokardiograma štakora. Takvi su najčešće dob, spol, težina životinje, položaj životinje prilikom snimanja, budnost ili anesteziranost životinje, upotreba mehaničke ventilacije, osjetljivost elektrokardiografa, odvod u kojem se EKG mjeri i očitava te niz drugih. Najčešća razlika između ljudskog i štakorskog elektrokardiograma je u visokoj srčanoj frekvenciji u štakora koja ovisno o autonomnom živčanom sustavu može varirati od 220-500/min. Da bi se mogle proučavati tako visoke frekvencije potrebna je velika brzina snimanja od 50-100 mm/sek (23,24).

#### **1.4.2.1. Analiza elektrokardiograma u štakora**

**P-val** u štakora je normalno zašiljen, ponekad dvogrbi s dvostrukim šiljkom. Normalno vrijeme do pojave drugog šiljka je 15 ms. U slučaju da je veće govorimo o P-P kompleksu odnosno intraatrijalnom bloku. Prosječno trajanje P vala u štakora je 12 ms, a u slučaju lutanja centra vodiča može biti različite amplitude, oblika i trajanja.

#### **1.4.2.2. PR-interval i Tp val**

U štakorskom EKG-u PR interval je karakterističnog izgleda zbog visoke frekvencije srca i kratkog trajanja depolarizacije i repolarizacije u atrijskim. Prosječno trajanje P vala je 50 ms, ali može varirati ovisno o frekvenciji (24). Sastavne komponente PR intervala su P val, Tp val i PR segment. Osim toga u EKG-u štakora često je moguće identificirati Tp val. Pomenuti Tp val nastupa odmah nakon P vala i završava prije početka QRS kompleksa, a javlja se jer repolarizacija atrijske nastaje odmah nakon inicijalnog otklona P vala i nastavlja

se kroz cijeli PR segment. Tp val ponekad može biti prekriven QRS kompleksom, a ponekad može biti izravan produžetak silazne putanje P vala do točke ispod bazalne linije što ponekad stvara sliku bifazičnog P vala. Unatoč varijabilnostima Tp val je uvijek manji od P vala (23).

#### **1.4.2.3. Izoelektrična crta**

U štakorskom elektrokardiogramu ponekad je teško odrediti izoelektričnu liniju. Često nema zajedničke linije koja pripada P valu, QRS kompleksu i T valu i koja predstavlja mjesto početka i svršetka tih otklona. Točka u kojoj završava PR-segment i počinje QRS-kompleks najmanje je podložna promjenama uslijed električnih zbivanja, i stoga se ta točka uzima kao mjesto za određivanje izoelektrične crte.

#### **1.4.2.4. QRS-kompleks i T-val**

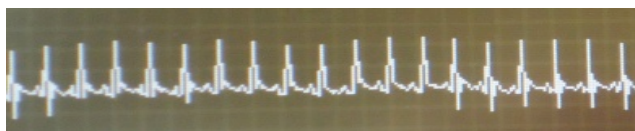
QRS-T kompleks označava depolarizaciju ventrikula i sastoji se od četiri faze: Q zupca koji kao kratki negativni zapis predstavlja depolarizaciju septuma, R zupca koji kao pozitivni otklon veće amplitude predstavlja depolarizaciju slobodnih stijenki ventrikula i R zupac koji predstavlja završni dio depolarizacije ventrikula i odgovara depolarizaciji baze srca. Četvrta faza je faza repolarizacije ventrikula i predstavlja ju T val. QRS- kompleks normalno traje od 15-17,5 ms.

Gornja granica normalnog trajanja je 20 ms, a donja 10 ms. Značajna karakteristika štakorskog elektrokardiograma je odsutnost ST-segmenta. Točku u kojoj završava QRS-kompleks i započinje T-val ponekad je teško pronaći zbog njihovog međusobnog spajanja i djelomičnog prekrivanja. To spojno mjesto često se nalazi nekoliko milimetara iznad ili ispod izoelektrične crte i u različitim odvodima prisutno je na različitim mjestima. Dužina T-vala i QT-intervalu značajno varira u različitim odvodima što dodatno otežava točno određenje njihova trajanja. Prosječno trajanje QT-intervalu je 60-70 ms, ali može značajno varirati ovisno o frekvenciji (25).

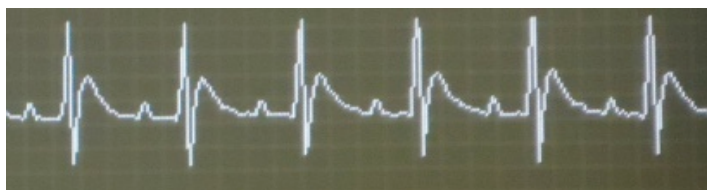
**U-val** je period najveće ekscitabilnosti ventrikula koji započinje kao otklon

konveksan prema gore. T i U-val međusobno su odvojeni usjekom. U-val je obično ovalnog oblika, ali može biti zašiljen ili bifazičan što je važno poznavati kako se ne bi zamijenio s T-valom i na taj način krivo interpretirao elektrokardiogram (24) (Slika 7).

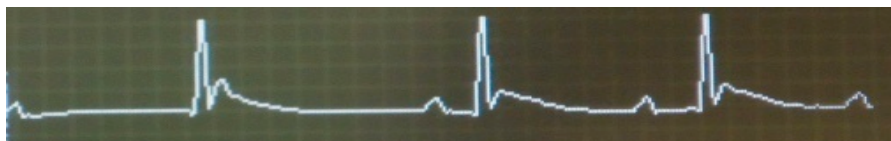
**A**



**B**



**C**



Slika 7. Elektrokardiogram štakora. Normalni elektrokardiogram bilježen brzinom 25 mm/s (A) i brzinom 100 mm/s (B). Izgled AV bloka II stupnja u štakora uzrokovan primjenom verapamila intraperitonealno u dozi 40 mg/kg (C).

### **1.5. Poremećaji srčanoga ritma i provodnog sustava srca**

Bilo koji poremećaj uobičajenog obrasca srčanog sinus ritma općenito

nazivamo aritmijama. Kako je već opisano koordinirana kontrakcija srčanih pretkljetki i kljetki odvija se radom specijaliziranog provodnog sustava srca. Spontani intrinzični ritam srca normalno se generira u specijaliziranim stanicama SA čvora koje zbog predvodničke aktivnosti nazivamo „pacemaker“ srca. Daljnjim provođenjem električnog impulsa kroz AV čvor, Hissov snop, Purkinjeova vlakna i ventrikule dolazi do podražaja i depolarizacije svih srčanih stanica. Bilo koji poremećaj navedenih struktura, stvaranja ili provođenja električnih impulsa, ali i kombinacija navedenog očituje se kao poremećaj srčanog ritma.

Pojava aritmija može se tumačiti na više razina - genetskoj, staničnoj i strukturnoj razini srca, a može biti posljedica različitih srčanih oboljenja.

Ipak, najčešći uzrok poremećaja srčanog ritma je ishemijska bolest srca sa ventrikularnom fibrilacijom kao češćim uzrokom smrtnosti u odnosu na poremećaj kontraktilnosti nakon infarkta miokarda.

Klinički aritmije možemo podijeliti prema:

- 1) Mjestu nastanka poremećaja ritma: atrijske, spojne i ventrikularne;
- 2) Frekvenciji: ubrzana (tahikardije) i usporena (bradikardije).

Aritmije mogu biti potpuno bezopasne ali mogu biti i životno ugrožavajuće. Ovisno o simptomima i znakovima koje uzrokuju te prognostičkom značenju klinički pristup i liječenje se razlikuju ovisno o vrsti aritmije.

Palpitacije, umor, nelagoda u prsištu, zaduha, presinkopa i sinkopa najčešći su simptomi i znakovi kojima se aritmije očituju u bolesnika. Elektrokardiogram je temelj postavljanja dijagnoze dok se testom opterećenja najčešće evaluiraju postojeće i poznate srčane aritmije. Dinamička elektrokardiografija je također vrijedan instrument u otkrivanju srčanih aritmija, a s obzirom da su u podlozi mnogih aritmija često strukturna oboljenja srca važna je uloga ehokardiografije u postavljanju dijagnoze i evaluaciji aritmijskih oboljenja.

Liječenje uključuje promjenu životnih navika, izbjegavanje stimulansa (kofein, duhan, određeni lijekovi), otkrivanje i liječenje osnovne bolesti, farmakološko liječenje antiaritmijskim lijekovima i nefarmakološke metode poput radiofrekventne ablacije i elektrostimulacije (26).

## **1.5.1. Specifični poremećaji srčanoga ritma**

### **1.5.1.1. Normalni sinus ritam**

Iako se zapravo ne radi o poremećaju srčanog ritma, važno ga je spomenuti kako bismo u potrebnom trenutku normalni sinus ritam doista proglasili normalnim. Dakle, normalni sinus ritam je pravilan, frekvencije između 60 i 100 u minuti i svakom QRS kompleksu prethodi P val sa odgovarajućim PQ intervalom.

### **1.5.1.2. Bradiaritmije**

Češće se radi o fiziološkoj varijaciji negoli stvarnom poremećaju. Elektrokardiografski ritam je jednak normalnom sinus ritmu sa SA čvorom kao osnovnim predvodnikom stvaranja impulsa, ali frekvencijom manjom od 60 u minuti. P valovi su normalnog oblika, iza svakog slijedi QRS kompleks, ali je frekvencija spora. U normalnim uvjetima sinus bradikardija se javlja u snu i odmoru te u sportaša i fizičkih radnika. U bolesnim stanjima, javlja se kod kronične degeneracije sinusnog ili AV čvora, kao i atrijske, povećanog vagalnog tonusa u slučajevima vazovagalne atake, mučnine, povraćanja, preosjetljivosti karotidnog sinusa, hipotiroidizma, infarkta miokarda ili ishemije sinusnog čvora. Bradikardija je moguća i kod povišenog intrakranijalnog tlaka a nerijetko je ijetrogena, povezana sa uporabom beta blokatora, morfija, amiodarona, blokatora kalcijevih kanala, propafenona i litija.

Bolest sinusnog čvora nastaje kao posljedica nesposobnosti SA čvora da stvara električni impuls ili poremećaja provođenja električnog impulsa iz SA čvora u atrijske. Više od polovice oboljelih nema drugo srčano oboljenje, već se radi o postojanju izražene fibroze sinusnog čvora i dijelova atrijske. U ostalih bolesnika najčešće je prisutna ishemijska bolest srca, preboljeli infarkt miokarda, različite kardiomiopatije i bolesti srčanih zalistaka. Bolest se prezentira bradikardija-tahikardija sindromom, gdje dolazi do izmjenične spore i brze frekvencije srca, a sukladno tome i simptomi sežu od palpitacija do nesvjestic, presinkope ili

sinkope.

### 1.5.1.3. Atrioventrikularni blokovi

Atrioventrikularni blokovi posljedica su poremećaja provođenja električnog impulsa iz atrijske u ventrikularnu. Uzrokuju ih oštećenja provodnog sustava na razini AV-čvora (nodalno) ili His-Purkinjeova sustava (infranodalno). Najčešći uzroci su ishemijska bolest srca, fibroza provodnog sustava srca (najčešće kao posljedica starenja), kalcificirajuća aortna stenoza, kardiomiopatije, hipotermija, hipotireoza, infekcije, bolesti vezivnog tkiva, sarkoidoza te različiti lijekovi. Razlikujemo tri stupnja bloka:

*Prvi stupanj AV bloka* nastaje zbog produljenog vremena provođenja električnog impulsa iz atrijske u ventrikularnu. Svaki električni impuls se provodi iz atrijske u ventrikularnu odnosno na elektrokardiografskom zapisu svaki P val praćen je QRS kompleksom uz produljeni PR interval (>200 ms). Ako je širina QRS kompleksa unutar granica normalnih vrijednosti poremećaj provođenja nastaje na razini AV čvora. Ako oblik i širina QRS kompleksa upućuju na blok lijeve ili desne grane tada poremećaj provođenja nastaje na razini AV čvora ili His-Purkinjeova sustava. Beta-blokatori, blokatori  $Ca^{2+}$  kanala, digoksin i amiodaron mogu izazvati AV blok prvog stupnja.

*Drugi stupanj AV bloka* nastaje kao posljedica provođenja samo nekih, ne svih atrijskih impulsa u ventrikularnu. Razlikujemo dva tipa AV bloka drugog stupnja:

a) *Mobitz I tip (Wenckebach)* karakteriziran je produljenjem PR intervala u uzastopnim srčanim ciklusima sve dok ne izostane provođenje atrijskog impulsa u ventrikularnu. Stanka koja slijedi kraća je od pune kompenzacijske stanke, a PR interval nakon blokiranog P vala je najkraći od svih PR intervala. U ovakvom tipu bloka RR interval je iregularan. Mobitz 1 tip AV bloka javlja se kao posljedica infarkta inferiorne stijenke miokarda ili kod intoksikacije određenim skupinama lijekova (digitalis, beta-blokatori, blokatori  $Ca^{2+}$  kanala);

b) *Mobitz II tip* karakteriziran je nepromjenjivim omjerom P vala u odnosu na



QRS kompleks koji može biti 2:1, 3:1 ili 4:1. To znači da u ovom tipu bloka provođenja impulsa iz atriya u ventrikule naglo prestaje bez prethodne promjene duljine PR intervala. Nastaje najčešće kod bolesti Hisova snopa i vezan je uz QRS kompleks produljenog trajanja.

*Treći stupanj AV bloka* (kompletni AV blok) nastaje kada nema provođenja impulsa iz atriya u ventrikule. Na EKG zapisu uočava se disocijacija između P valova i QRS kompleksa. Uski QRS kompleksi govore za blok u AV čvoru dok je mjesto stvaranja impulsa u Hisovu snopu koji je brži i stabilniji od distalnih sijela vodiča ritma. Široke QRS komplekse nalazimo kod infranodalnog bloka sa mjestom stvaranja impulsa u provodnom sustavu ventrikula. U ovom tipu bloka moguća je pojava asistolije čime ga svrstavamo u blokove s najlošijom prognozom. Liječenje uvijek zahtijeva implantaciju trajnog elektrostimulatora (27).

#### **1.5.1.4. Atrioventrikularna disocijacija**

Atrioventrikularna disocijacija postoji ukoliko su atriya i ventrikuli pod kontrolom dvaju različitih centara vodiča. Može se razviti uz AV spojni ritam izmicanja uz tešku sinusnu bradikardiju. Kada su sinusna frekvencija i ritam izmicanja slični i kad se P valovi javljaju neposredno ispred, usred ili nakon QRS kompleksa nastaje izoritmična AV disocijacija. Dodatno, AV disocijacija može biti posljedica ubrzanja nižeg centra vodiča (nodalni ili ventrikulski) koji se natječe sa normalnim sinusnim ritmom. Naziva se još i interferentna AV disocijacija jer niži centar odašilje impulse retrogradno prema AV čvoru i čini ga refrakternim na normalne sinusne impulse (13,27,28).

#### **1.5.1.5. Blokovi grana**

Nastaju zbog bolesti His-Purkinjeova sustava uzrokujući produljene QRS kompleksa > 120 ms. Najčešći uzroci su fibroza provodnog sustava srca, ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, kardiomiopatije, kardijalni kirurški zahvati i infiltrirajuće bolesti poput amiloidoze.

Blok lijeve grane (LBBB) nastaje kao posljedica produljene depolarizacije lijevog ventrikula. Na EKG zapisu prikazuju se široki QRS kompleksi, veliki „zarežani“ R zupci u odvodima D1 i V6 i duboki S zupci kojima ponekad prethode mali R zupci u V1 odvodu. Ako je blok ograničen samo na prednji ili stražnji fascikul lijeve grane na EKG zapisu se to prikazuje kao lijeva, odnosno desna električna os te razlikujemo prednji lijevi hemiblok odnosno stražnji lijevi hemiblok.

Blok desne grane (RBBB) nastaje kao posljedica produljene depolarizacije desnog ventrikula. Na EKG zapisu prikazuju se široki QRS kompleksi, RSR obrazac u V1 odvodu i duboki S zupci u odvodima D1 i V6. Uz prethodno navedene uzroke kao najčešće, može nastati i kao posljedica atrijskog septalnog defekta, plućne embolije i plućnog srca.

Bifascikularni blokovi nastaju kombinacijom prethodno bloka desne grane i prednjeg ili stražnjeg lijevog hemibloka.

Trifascikularni blok nastaje kao kombinacija bifascikularnog bloka i AV bloka prvog ili drugog stupnja (27).

#### **1.5.1.6. Tahiaritmije**

Tahiaritmije su poremećaji srčanoga ritma s tri ili više udaraca u nizu frekvencijom većom od uobičajene za pojedinu vrstu.

Nekoliko je različitih klasifikacija poremećaja srčanog ritma sa brzom frekvencijom. Ipak, anatomske pristup pruža najviše mogućnosti u određivanju točne lokalizacije, uzroka i načina liječenja tahiaritmija. Jednostavnim i preciznim očitavanjem EKG zapisa moguće je dobiti uvid u točni mehanizam nastanka tahiaritmije.

Atrijske tahiaritmije u potpunosti nastaju u atrijima ili sinus atrijskom čvoru. Njihova podjela je kako slijedi:

- 1) Sinus tahikardija;
- 2) Kruženje impulsa u sinusnom čvoru ili atrijima;
- 3) Atrijska fibrilacija;
- 4) Atrijska tahikardija;

- 5) Fokalna atrijska tahikardija;
- 6) Kružna atrijska tahikardija (atrijska undulacija).

Atrioventrikularne aritmije ovise o provođenju impulsa između atrija i ventrikula odnosno aktivaciji AV čvora. Tu se ubrajaju:

- a) Atrioventrikularna kružna tahikardija;
- b) Atrioventrikularna nodalna kružna tahikardija;
- c) Nodalna ili spojna tahikardija.

Ventrikularne tahiaritmije u potpunosti nastaju u ventrikulima, a čine ih:

- a) Ventrikularna tahikardija;
- b) Monomorfna ventrikularna tahikardija;
- c) Polimorfna ventrikularna tahikardija (torsades de pointes);
- d) Ventrikularna fibrilacija.

Za točniju klasifikaciju tahikardija važno je odrediti i širinu QRS kompleksa zbog čega razlikujemo tahikardije sa širokim QRS kompleksima ( $>120\text{ms}$ ) i tahikardije sa uskim QRS kompleksima ( $\leq 120\text{ms}$ ).

**Sinus tahikardija kao** i sinus bradikardija može biti fiziološki ili patološki ritam. Elektrokardiografski ritam nalikuje normalnom ritmu, osnovni predvodnik je SA čvor, P valovi su jednakog oblika, a iza svakog slijedi QRS kompleks. Ono što sinus tahikardiju razlikuje od normalnog srčanog ritma je frekvencija  $> 100$  u minuti. Fiziološki se najčešće javlja kod fizičkog naprezanja ili emocionalnog uzbuđenja. U patološkim oblicima sinus tahikardija je najčešće posljedica poremećaja ili stanja koje treba otkriti i liječiti. Najčešće se radi o anemiji, hipertireozii, bolnim stanjima, hipoksiji, povišenoj tjelesnoj temperaturi i hipovolemiji, a ponekad je riječ o prekomjernom konzumiranju kofeina ili određenih vrsta lijekova (npr. salbutamol). Ako nije moguće pronaći odgovarajući uzrok, postoji mogućnost postojanja kruženja impulsa u SA čvoru ili atrijima ili fokalne atrijske tahikardije.

**Kruženje impulsa u SA čvoru ili atrijima** je rijetki oblik tahikardije uskih QRS kompleksa u podlozi kojeg je „mikro“ kruženje električnog impulsa unutar SA čvora. Ponekad je elektrokardiografski teško razlikovati ovaj oblik tahikardije od sinus tahikardija. Za vrijeme kruženja impulsa u SA čvoru oblik P vala istovjetan je kao i P val u sinusnom ritmu, ali je PR interval produžen. U sinus tahikardiji

su PR intervali skraćeni. Osim kruženja impulsa u SA čvoru ili atrijima poznate su i AV kružne nodalne ili AV kružne tahikardije po skrivenim putovima i povezane su sa organskom bolesti srca te su češće od ove aritmije.

**Fibrilacija atrija** jedna je od najčešćih aritmija sa učestalošću 0,5-1% u općoj populaciji, a prema nekim studijama čak 1,5-2%. S dobi se učestalost fibrilacije atrija povećava pa je u populaciji iznad 65 godina 10 puta češća, a u dobi od 80 godina gotovo 10% populacije je oboljelo od fibrilacije atrija. To je atrijska aritmija nastala kao posljedica kaotičnog izbijanja električnih impulsa što dovodi do gubitka koordinirane kontraktilne funkcije i proširenja atrija. Na EKG zapisu nedostaju P valovi, a ventrikularni ritam je nepravilan i često brz što se prikazuje kao nejednaka udaljenost između R zubaca. Fibrilaciju atrija se dijeli na paroksizmalnu, perzistentnu i permanentnu ovisno o trajanju i mogućnosti konverzije u sinus ritam, a prema najnovijim smjernicama dodaju se još i prva dijagnosticirana i dugotrajna perzistentna fibrilacija atrija. Najčešći uzroci su arterijska hipertenzija, koronarna bolest srca, bolesti zalistaka, ali i potencijalno reverzibilni uzroci poput prekomjerne konzumacije alkohola, bolesti pluća ili bolesti štitnjače. Atrijska fibrilacija je nosilac visokog rizika tromboembolijskih incidenata, stoga je pravodobna dijagnoza i intervencija temelj kvalitetnog liječenja (27,29-31).

**Atrijska tahikardija** oblik je atrijskog poremećaja ritma koji uključuje sve oblike pravilnog atrijskog ritma sa vidljivim P valovima na EKG zapisu u kojem je frekvencija atrija  $> 100/\text{min}$  a na EKG zapisu oblik P vala razlikuje se od P vala nastalog iz SA čvora. Najčešće se radi o fokalnoj atrijskoj tahikardiji i atrijskoj undulaciji ili kružnoj atrijskoj tahikardiji. Prva nastaje kao posljedica aktivacije ektopičnog žarišta u atriju koje okida električne impulse frekvencijom većom od frekvencije SA čvora. Najčešće je paroksizmalna tahikardija sa frekvencijom atrija između 150-250/min. Pojavljuje se u strukturno i funkcionalno zdravom srcu, ali i kao posljedica raznih srčanih oboljenja. Atrijska undulacija nastaje kao posljedica stvaranja strujnog kruga na širokom području lijevog i desnog atrija i posljedičnog kruženja impulsa. Na EKG zapisu se očitava kao postojanje P valova frekvencije  $> 240/\text{min}$  i potpunim nedostatkom izoelektrične linije između P valova što se opisuje i kao postojanje zubaca pile. Frekvencija ventrikula

ovdje je pola vrijednosti frekvencije atrijske. Najčešće je udružena sa postojećom strukturnom bolešću srca.

**Atrioventrikularna kružna tahikardija** nastaje kao posljedica stvaranja strujnog kruga sa povratnim električnim impulsima koji uz AV čvor obuhvaćaju i pomoćne provodne puteve koji se prenose naslijeđem. Iz tog razloga se ova aritmija obično pojavljuje tijekom djetinjstva ili adolescencije. Najčešće se manifestira kao napadaji brzih paroksizmalnih palpitacija, a na EKG zapisu se prikazuje tahikardija sa uskim QRS kompleksima i nevidljivim P valovima.

**Atrioventrikularna nodalna kružna tahikardija** je posljedica stvaranja strujnog kruga u AV čvoru sa povratnim kruženjem električnih impulsa. Ova aritmija je najčešći uzrok nastanka tahikardije uskih QRS kompleksa, a uglavnom se javlja u mlađih osoba sa strukturno i funkcijski zdravim srcem, češće u žena. Na EKG zapisu najčešće počinje atrijskom ekstrasistolom. Retrogradni P valovi ne moraju biti vidljivi, jer mogu biti skriveni unutar QRS kompleksa ili naznačeni u završnom dijelu QRS kompleksa.

**Nodalna ili spojna tahikardija** također potječe iz AV čvora. Najčešće se radi o povećanom automatizmu ili trigeriranoj aktivnosti AV čvora uslijed intoksikacije digitalisom, dijafragmalnog infarkta miokarda, miokarditisa, suviška endogenih ili egzogenih kateholamina, akutne reumatske vrućice ili valvularnog kirurškog zahvata. Na EKG zapisu se prepoznaje po QRS-kompleksu koji je istovjetan QRS-kompleksu u sinusnom ritmu (26).

**Ventrikularna tahikardija** je životno ugrožavajuća aritmija koju čini niz ektopičnih udaraca sa ishodištem u ventrikulu u trajanju dužem od 30 s frekvencije  $> 100/\text{min}$ . Na EKG-u je karakterizirana prisutnošću širokih QRS-kompleksa. Prema morfologiji, QRS kompleksi se dijele na monomorfne i polimorfne ventrikularne tahikardije obilježene jednakim oblikom QRS kompleksa u svim odvodima u slučaju monomorfnih, odnosno različitim oblicima QRS kompleksa u istim ili različitim odvodima kod polimorfnih tahikardija. Monomorfna je najčešće posljedica pojačanog izbijanja električnih impulsa iz jednog ektopičnog žarišta u lijevoj ili desnoj klijetci ili kruženja akcijskog potencijala. Uzrok tome najčešće je ožiljak srčanog mišića nakon preboljelog infarkta miokarda. Polimorfna ventrikularna tahikardija najčešće nastaje kao

posljedica poremećene repolarizacije mišićnih vlakana srčanih klijetki. Najčešći naslijeđeni uzrok toga je sindrom produženog QT intervala, dok je stečeni intoksikacija određenim vrstama lijekova ili poremećaj elektrolita od kojih mnogi djeluju na način da dovode do produženog QT intervala. Prema trajanju ventrikularna tahikardija dijeli se na nepostojanu gdje ektopični udarci iz ventrikula traju manje od 30sek i spontano prestanu i postojanu gdje ventrikularna tahikardija traje dulje od 30sek bez obzira na način prestanka. Poseban oblik ventrikularne tahikardije je „torsades de pointes“ tzv. uvrtnje šiljaka. Karakterizirana je polimorfim QRS-kompleksima koji mijenjaju amplitudu i duljinu ciklusa, kao da osciliraju oko izoelektrične crte. Biomarker ovakvog ritma je produženi QT interval.

**Ventrikularna fibrilacija** je također po život opadna aritmija karakterizirana nizom brzih, kaotičnih, nepravilnih ektopičnih udara iz ventrikula koje uzrokuju beskorisno „treperenje“ srčanih klijetki bez pumpanja krvi u sistemsku cirkulaciju. Bez adekvatne intervencije odmah nakon početka ove aritmije slijedi gubitak svijesti i brza smrt zbog gubitka cirkulacije. Najčešće nastaje kao posljedica ishemije miokarda a ponekad i uslijed primjene određenih antiaritmika, najčešće onih koji uzrokuju produljenje QT intervala (32).

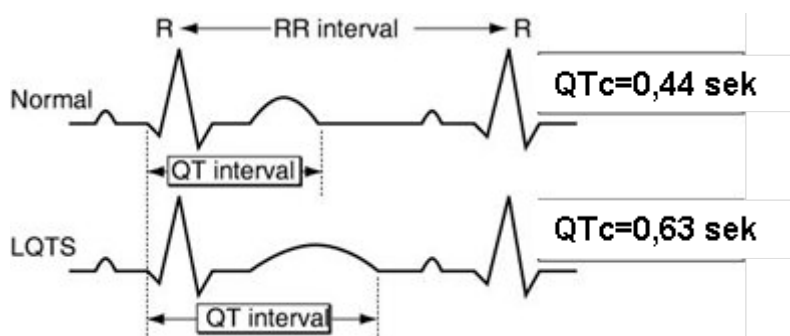
## 1.6. Sindrom produženog QT-intervala

Sindrom produženog QT intervala (LQTS, *engl. long QT syndrome*) je rijetki nasljedni poremećaj srca u kojem dolazi do odgođene repolarizacije srca što se na EKG zapisu bilježi kao produženi QT interval. Procjenjuje se da je učestalost LQTS oko 1:2500 od ukupne populacije. Bolest se može klinički očitovati već za vrijeme fetalnog života iako u većini slučajeva bolesnici ostaju asimptomatski do kraja života.

LQTS povećava rizik od nastanka torsades de pointes, oblika nepravilnog ritma ventrikularnog porijekla što se klinički može prezentirati kao palpitacije, omaglice i iznenadna srčana smrt. Različiti su stimulansi, koji ovisno o tipu LQTS, mogu izazivati ovakve epizode.

QT interval se na EKG zapisu mjeri u II i V5 odvodu od točke prve oštre

defleksije od izoelektrične linije u QRS kompleksu do kraja T vala (33) (Slika 8).



Slika 8. Produljeni QT interval

### 1.6.1. Naslijeđeni LQTS

LQTS nastaje zbog mutacije jednog od nekoliko različitih gena odgovornih za kodiranje natrijevih i kalijevih ionskih kanala u staničnoj membrani kardiomiocita. Posljedica genetske mutacije i poremećene funkcije ionskih kanala je produljenje trajanja ventrikularnog akcijskog potencijala, što dovodi do produljenja repolarizacije ventrikula i posljedično tome, dužeg QT intervala na EKG zapisu.

LQTS sindrom može biti naslijeđen po autosomno dominantnom ili autosomno recesivnom tipu. Autosomno recesivni oblici često su fenotipski teži i u nekim oblicima su udruženi s anomalijama poput sindaktilije i naslijeđene gluhoće. Razlikujemo nekoliko tipova LQTS ovisno o vrsti gena zahvaćenog mutacijom. Pojedini tipovi LQTS međusobno se razlikuju ovisno o vrsti ionskog kanala zahvaćenog mutacijom, učinku mutacije i kliničkim osobitostima. Trenutno je u literaturi opisano 13 tipova LQTS (34) (Tablica 2).

Tablica 2. Tipovi sindroma produljenog QT intervala (11).

LQTS	Mutacija gena	Ionska struja	Učinak mutacije	Kliničke osobitosti
LQT1	KvLQT1 ili KCNQ1	$I_{Ks}$	Gubitak funkcije	Sinkopa povezana sa tjelesnim naporom
LQT2	hERG + MiRP1	$I_{Kr}$	Gubitak funkcije	Sinkopa povezana s iznenadnim emocionalnim ili slušnim stimulansom
LQT3	SCN5A	$I_{Na}$	Pojačanje funkcije	Simptomi češći u mirovanju nego u naporu, češće u mlađoj dobi. Iznenadna srčana smrt.
LQT4	Ankirin B	Stanični strukturni protein koji se veže na natrijev kanal	Gubitak funkcije	
LQT5	KCNE1	$I_{Ks}$	Gubitak funkcije	
LQT6	KCNE2	$I_{Kr}$	Gubitak funkcije	
LQT7	KCNJ2			Andersen-Tawil sindrom
LQT8	CACNA1c			Timothy sindrom



LQT9	Kaveolin 3			
LQT10	SCN4B			
LQT11	AKAP9			
LQT12	SNTA1			
LQT13	GIRK4			

### LQT1

LQT1 je najčešći oblik sindroma produženog QT intervala s učestalošću oko 30-35% od ukupno oboljelih. Gen odgovoran za nastanak ovog poremećaja je KCNQ1 izoliran na kromosomu 11p15.5 koji kodira kalijev kanal KvLQT1. Smatra se da je produkt KCNQ1 gena alfa podjedinica koja u intrakciji s ostalim proteinima, prvenstveno minK beta podjedinicom stvara  $I_{Ks}$  kalijev kanal odgovoran za sporu odgođenu struju kalijevh iona u srčanom akcijskom potencijalu.

Mutacija KCNQ1 gena može biti naslijeđena autosomno dominantnim ili autosomno recesivnim putem. Autosomno recesivne homozigotne mutacije udružene su s puno težim oblikom QT prolongacije što je povezano s povećani rizikom ventrikularnih aritmija i naslijeđene gluhoće. Otkrivene su mnoge tzv. „missense“ mutacije u LQT1 što je povezano s visokom učestalošću sinkopa među oboljelom populacijom. Osim toga, bolesnici oboljeli od LQT1 sindroma mogu se prezentirati i endokrinim fenotipom. Otkriveno je da tijekom opterećenja glukozom, takvi bolesnici luče uvećane količine inzulina istodobno razvijaju inzulinsku rezistenciju te time postaju visokorizični za nastanak hipoglikemije. (35)

### LQT2

LQT2 je drugi po učestalosti oblik sindroma produženog QT intervala koji obuhvaća otprilike 25-30% od ukupno oboljelih. Najčešće nastaje kao posljedica mutacije hERG gena na sedmom kromosomu. Zdravi hERG gen odgovoran je za pravilno funkcioniranje brze komponente kalijeve struje koja je odgovorna za završetak akcijskog potencijala, a time i QT intervala. Mnogi

lijekovi uzročnici sindroma produljenog QT intervala djeluju upravo preko hERG gena blokadom brze kalijeve ionske struje. Tu se ubrajaju eritromicin, terfenadin i ketokonazol. Naime, hERG kanali u svojoj strukturi imaju dvije aminokiseline, tirozin i fenilalanin. Vežanjem lijekova na aromatične aminokiseline dolazi do promjene morfologije i funkcije kanala, a time i blokiranja struje iona.

### LQT3

LQT3 nastaje zbog mutacije gena SCN5A koji kodira alfa podjedinicu natrijevih ionskih kanala. Gen se nalazi na kromosomu 3p21-24. Ova mutacija usporava inaktivaciju natrijevih kanala što dovodi do produljenja utoka natrijevih iona u stanicu za vrijeme depolarizacije. Mutacije SCN5A gena također mogu uzrokovati Brugada sindrom, bolesti provodnog sustava srca i dilatacijsku kardiomiopatiju.

Jervell i Lange-Nielsen sindrom (JLNS)

JLNS je autosomno recesivni oblik LQTS udružen sa kongenitalnom gluhoćom. Uzrokovan je karakterističnim mutacijama KCNE1 i KCNQ1 gena. U neliječenih i neotkirvenih bolesnika otprilike 50% umire do dobi od 15 godina zbog ventrikularnih aritmija (36).

Romano-Ward sindrom

Romano-Ward sindrom je autosomno dominantni oblik LQTS koji nije udružen sa kongenitalnom gluhoćom (33,37,38).

### **1.6.2. Stečeni LQTS**

Među najčešće uzroke stečenog LQTS ubrajamo različite stimulanse, poremećaje elektrolita ili različita srčana oboljenja.

1) Lijekovi koji mogu uzrokovati LQTS:

- a) Antiaritmici (kinidin, prokainamid, dizopiramid, flekainid, propafenon, sotalol);
- b) Antibiotici (eritromicin, klaritromicin, trimetoprim, ketokonazol, itrakonazol, klorokin);
- c) Antihistaminici (terfenadin);
- d) Ostali lijekovi (amitriptilin, fluvoksamin, klorpromazin, domperidon,

- glibenklamid);
- 2) Elektrolitski disbalans – hipokalijemija, hipomagnezijemija, hipokalcemija;
  - 3) Teška bradikardija – kompletni srčani blok, bolest sinus atrijskog čvora, hipotireoza, hipotermija.

### 1.6.3. Patofiziologija

Svi oblici sindroma produženog QT intervala uključuju abnormalnu repolarizaciju srca što dovodi do razlike u trajanju refraktornog periode srčanih miocita. To omogućuje raniju ponovnu depolarizaciju pojedinih srčanih miocita u odnosu na druge. Smatra se da je za to odgovorno ponovno otvaranje kalcijevih kanala L-tipa tijekom platoa akcijskog potencijala. Takav nesklad u stvaranju i provođenja električnih impulsa kroz miokard može dovesti do nastanka ventrikularnih aritmija.

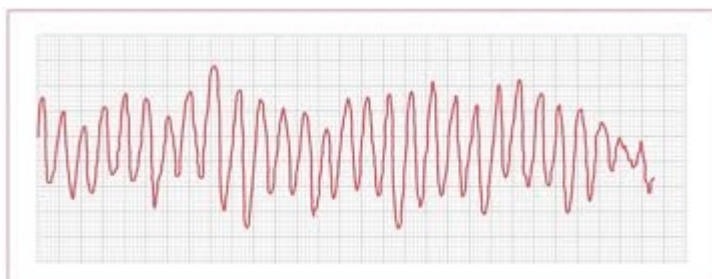
### 1.6.4. Dijagnoza

Dijagnoza LQTS se često previdi. Otprilike 2,5% ukupne populacije ima produženi QT interval dok istodobno 10-15% oboljelih od LQTS može imati normalni QT interval. Dijagnoza LQTS se postavlja uz pomoć tzv. „dijagnostičkog bodovnog sustava“. Bodovi se zbrajaju na način da se različitim kriterijima potrebnim za postavljanje dijagnoze dodjeljuju različite bodovne vrijednosti. Visoka vjerojatnost za LQTS je četiri ili više bodova, jedan bod ili manje govori za nisku vjerojatnost, dok je srednja vjerojatnost za dijagnozu LQTS dva odnosno tri boda.

Dijagnostički kriteriji za LQTS:

- 1) QTc (definiran kao QT interval / kvadratni korijen RR intervala)
  - a)  $\geq 480$  ms – 3 boda,
  - b) 460 – 470 ms – 2 boda,
  - c) 450 ms i muški spol – 1 bod;
- 2) Ventrikularna tahikardija po tipu torsades de pointes – 2 boda (*Slika 9*);

- 3) Alternacije T vala – 1 bod;
- 4) „Zarezani“ T val u najmanje tri odvoda – 1 bod;
- 5) Niska frekvencija srca u odnosu na dob (kod djece) – 0,5 boda;
- 6) Sinkopa (ne istodobno zbrajati bodove za sinkopu i torsades de pointes):
  - a) stresna – 2 boda,
  - b) nestresna – 1 bod;
- 7) Kongenitalna gluhoća – 0,5 boda;
- 8) Obiteljska anamneza (isti član obitelji ne može dobiti bodove za LQTS i iznenadnu srčanu smrt) – 1 bod;
- 9) Članovi obitelji sa potvrđenim LQTS – 1 bod;
- 10) Iznenadna srčana smrt članova obitelji mlađih od 30 godina – 0,5 boda (39,40).



Slika 9. Torsade de pointes

### 1.6.5. Liječenje

Glavni ciljevi liječenja LQTS su prevencija i zaustavljanje aritmija.

#### *Prevencija aritmija*

Ovaj oblik liječenja uključuje lijekove i kirurške metode kojima se nastoji djelovati na podležeci uzrok aritmije u LQTS:

- 1) Primjena beta blokatora koji smanjuju rizik stresom uzrokovane aritmije što ih čini lijekom prvog izbora u liječenju bolesnika s LQTS;
- 2) Nadoknada kalija – iako je primjena kalija u liječenju LQTS još uvijek eksperimentalna uočeno je da viša razina kalija u krvi skraćuje trajanje akcijskog potencijala zbog čega se smatra da povišenje

razine kalija u krvi smanjuje rizik od pojave opasnih aritmija. Ovakav model liječenja najbolje djeluje u LQT2 sindromu jer je hERG kanal najosjetljiviji na koncentraciju kalija u krvi;

- 3) Meksiletin – blokator natrijevih kanala čija je primjena također eksperimentalna. Smatra se da bi ovaj lijek bio najkorisniji u liječenju LQT3 sindroma u kojem dolazi do neadekvatnog zatvaranja natrijevih kanala;
- 4) Uklanjanje cervikalnog simpatičkog lanca (lijeva stelektomija) – može se koristiti kao dodatni oblik liječenja kod primjene beta blokatora. Ipak, u slučaju nedostatne terapije beta blokatorima danas postoji veća sklonost primjeni implantabilnog kardioverter defibrilatora u odnosu na stelektomiju.

#### Zaustavljanje aritmija

U ovom obliku liječenja najvažnije je zaustaviti već započete životno ugrožavajuće aritmije. U tome je vrlo učinkovita primjena implantabilnih kardioverter defibrilatora. Oni su najkorisniji u bolesnika koji su unatoč terapiji beta blokatorima doživjeli sinkopu i kod bolesnika koji su preživjeli srčani arrest. Vanjski defibrilatori su također vrlo korisni u zaustavljanju opasnih aritmija i vraćanju sinus ritma. (41,42).

#### **1.6.6. Prognoza**

U neliječenih bolesnika rizik nastanka sinkope ili srčanog aresta može se predvidjeti poznavanjem genotipa LQTS i korigiranog QT intervala.

- 1) Visoki rizik (>50%):
  - QTc > 500 ms; LQT1; LQT2; LQT3 (muškarci);
- 2) Srednji rizik (30-50%):
  - QTc > 500 ms; LQT3 (žene),
  - QTc < 500 ms; LQT2 (žene); LQT3;
- 3) Niski rizik (< 30%):
  - QTc < 500 ms; LQT1; LQT2 (muškarci).

Genotip i trajanje QT intervala nezavisni su prediktori pojave životno

ugrožavajućih aritmija u bolesnika liječenih beta blokatorima. Bolesnici sa Qtc > 500 ms i LQT2 ili LQT3 genotipom imaju najvišu učestalost nastanka po život opasnih aritmija. Stoga je u tih bolesnika ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora najizgledniji oblik primarne prevencije (43).

## **1.7. Antipsihotici**

Antipsihotici su lijekovi različite kemijske strukture koji se upotrebljavaju u terapiji shizofrenije i ostalih psihoza, a čiji se najvažniji učinak očituje u otklanjanju sumanutih ideja i halucinacija, reorganizaciji psihičkih funkcija i omogućavanju povratka psihotičnog bolesnika u stvarnost. Zbog sposobnosti izazivanja psihomotorne sedacije i emocionalno-afektivne relaksacije odnosno stanja poznatijeg kao neurolepsija ili neuroleptički sindrom prvotno su bili nazvani neuroleptici. Osim toga ponekad se upotrebljavaju još i sinonimi antishizofrenici i veliki trankvilizatori.

S farmakološkog stajališta antipsihotike načelno svrstavamo u skupinu antagonista dopaminskih receptora. Ipak, mnogi od njih djeluju i na druge neurotransmitske receptore, osobito na receptore za 5-hidroksitriptamin (5-HT). Danas je u kliničkoj upotrebi više od 20 različitih antipsihotika (44,45).

### **1.7.1. Klasifikacija antipsihotika**

Postoji nekoliko različitih klasifikacija antipsihotika. Najčešće upotrebljavana je podjela na antipsihotike starije generacije koje često nazivamo klasičnim ili tipičnim antipsihoticima (klorpromazin, haloperidol, flufenazin i slični) i antipsihotike novije generacije ili atipične (klozapin, sulpirid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon i slični).

Razlike između tipičnih i atipičnih skupina antipsihotika nisu jasno definirane već počivaju na razlici u vezanju za receptore, razlici u incidenciji izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava, razlici u djelotvornosti kod bolesnika rezistentnih na terapiju i razlici u djelovanju na negativne simptome shizofrenije.

Tipične antipsihotike karakterizira veliki afinitet za dopaminske receptore u

nigrostrijatalnom sustavu, češće uzrokuju ekstrapiramidne nuspojave i nemaju učinak na negativne simptome shizofrenije.

Atipični antipsihotici imaju selektivno veći afinitet za mezolimbicke dopaminske receptore i veći afinitet za 5-HT receptore, učestalost ekstrapiramidnih nuspojava je rjeđa, a terapijski učinak obuhvaća pozitivne, negativne, afektivne i kognitivne simptome shizofrenije.

Iako se ovi termini gotovo svakodnevno rabe prate ih brojne stručne rasprave o tome što „atipični antipsihotik“ zapravo znači. Osim što se taj termin odnosi na antipsihotike novije generacije sa manjom sklonošću izazivanja motoričkih nuspojava, drugačijim farmakološkim profilom od klasičnih antipsihotika te djelovanjem na negativne i pozitivne simptome shizofrenije, u praksi se ovaj termin rabi i za razlikovanje generacije „klasičnih“ antipsihotika razvijenih prije 1980. godine od generacije novijih antipsihotika. Prema nekim autorima ovakva podjela je kontradiktorna, čak i apsurdna jer lijekove s poželjnim svojstvima označava atipičnima zbog čega preporučaju izbjegavanje ovakve podjele antipsihotika.

Osim opisane podjele, u literaturi su navedeni različiti pokušaji farmakološke klasifikacije antipsihotika prema afinitetu za pojedine neurotransmitske receptore temeljem koje razlikujemo:

- selektivne dopaminske antagoniste (sulpirid);
- antipsihotike u kojih prevladava blokada dopaminskih (DA) receptora nad blokadom 5-HT receptora (haloperidol);
- serotoninско-dopaminske antagoniste ili SDA antipsihotike u kojih prevladava blokada 5-HT<sub>2</sub> receptora nad blokadom DA receptora (risperidon);
- multireceptorske antagoniste ili MARTA antipsihotike (klozapin, olanzapin);
- dopaminske stabilizatore (npr. aripiprazol).

Uz sve navedeno, danas možemo razlikovati tri generacije antipsihotika.

Antipsihotici prve generacije (klorpromazin, promazin, perazin, flufenazin, haloperidol) koji djeluju prvenstveno na pozitivne simptome shizofrenije. Bolesnici ih slabije podnose, jer je primjena praćena kardiovaskularnim i ranim i

kasnim ekstrapiramidnim nuspojavama.

Antipsihotici druge generacije (sulpirid, klozapin, tioridazin) sa proširenim terapijskim učinkom koji obuhvaća i negativne simptome shizofrenije. Istodobno, primjena je praćena smanjenjem ekstrapiramidnih nuspojava u odnosu na prvu generaciju antipsihotika.

Antipsihotici treće generacije (risperidon, olanzapin, kветiаpin, ziprasidon) rezultat su ciljane potrage za antipsihotikom sa što manje nuspojava radi povećanja sigurnosti i podnošljivosti antipsihotične terapije (44-47).

### **1.7.2. Mehanizam djelovanja**

Klinički učinci neuroleptika uglavnom se temelje na blokadi receptora za različite neurotransmitore kao što su dopamin (DA), noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), histamin (H), acetilkolin (AcK). Antipsihotički učinak manifestiran smanjenjem ili otklanjanjem sumanutih ideja i halucinacija povezuje se s blokadom DA receptora, sedativni učinak u vezi je s blokadom NA i H receptora dok se povoljan učinak na negativne simptome shizofrenije kao što su abulija, apatija i aplanirana afektivnost povezuje s blokadom 5-HT receptora.

Pet je podtipova dopaminskih receptora svrstanih u dvije funkcionalne skupine: D<sub>1</sub>-tip u koji ubrajamo podtipove D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub> i D<sub>2</sub>-tip u koji ubrajamo podtipove D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>. Svoj terapijski učinak antipsihotici ostvaruju blokadom D<sub>2</sub>-receptora. Za antipsihotični učinak potrebna je blokada barem 80% D<sub>2</sub>-receptora.

Lijekovi starije generacije imaju veći afinitet za D<sub>2</sub>-receptore nego za D<sub>1</sub>-receptore dok je afinitet novijih lijekova (sulpirid i remoksiprid) selektivniji za D<sub>2</sub>-receptore. Iako tipični antipsihotik, klozapin je relativno neselektivan za D<sub>1</sub>- i D<sub>2</sub>-receptore, ali ima velik afinitet za D<sub>2</sub>-receptore. Antipsihotični učinci vjerojatno su posljedica učinaka na mezolimbicke/mezokortikalne dopaminske putove, dok su učinci na nigrostrijatalne putove odgovorni za nepoželjne motoričke učinke koje izazivaju antipsihotici. Primjerice, haloperidol, lijek s izraženim motoričkim učincima djeluje na obje skupine dopaminskih neurona, dok klozapin, lijek koji nema motoričkih učinaka djeluje samo na neurone ventralnog tegmentuma.



Iako blokiranje receptora nastupa trenutačno potrebno je nekoliko tjedana da antipsihotici ostvare klinički učinak. Prilikom kronične primjene antipsihotika prisutan je početni, prolazni porast aktivnosti dopaminergičnih neurona koji popušta nakon otprilike tri tjedna i ustupa mjesto inhibiciji kada se i biokemijski i elektrofiziološki pokazatelji aktivnosti smanjuju. Još jedan odgođeni efekt kronične primjene antipsihotika je proliferacija dopaminskih receptora koja se može detektirati preko porasta vezanja haloperidola za dopaminske receptore. Ipak, još uvijek niti mehanizam odgođenih učinaka niti njihov odnos s kliničkim djelovanjem nisu dobro razjašnjeni. Različiti antipsihotici imaju različit obrazac selektivnosti za receptore. Unatoč brojnim dokazima, veza između njihove specifičnosti za receptore i terapijskih učinaka i dalje je nerazjašnjena (48).

### **1.7.3. Klinički učinci**

Antipsihotici smanjuju spontanu motoričku aktivnost i u većim dozama dovode do katalapsije, stanja u kojem eksperimentalne životinje ostaju nepomične kad ih se smjesti u neprirodan položaj. Prvi učinak vjerojatno je posljedica blokiranja D<sub>2</sub>-receptora u mezokortikalnim/mezolimbičkim putovima, a drugi u nigrostrijatalnim putovima.

Antipsihotici u ljudi izazivaju apatiju i smanjuju inicijativu. Osobe koje ih upotrebljavaju pokazuju malo emocija i sporo odgovaraju na vanjske podražaje. Ipak, zamjetno oštećenje intelektualne funkcije nije uočeno. Učinci antipsihotika se razlikuju od učinaka sedativa i hipnotika koji izazivaju pospanost i konfuznost uz euforiju, ali bez apatije. Zbog antagonizma na dopaminskim receptorima, brojni antipsihotici imaju i antiemetski učinak.

Kliničke učinke antipsihotika možemo svrstati u nekoliko skupina:

1. Antipsihotični učinak – najvažniji učinak ove skupine lijekova. Očituje se otklanjanjem sumanutih ideja i halucinacija, uspostavljanjem sklada psihičkih funkcija i povratkom bolesnika u realnost;
2. Sedativni učinak – prisutan je u nekih antipsihotika zbog čega se još nazivaju i veliki trankvilizatori. U agitiranih bolesnika ovakav učinak je terapijski, ali u terapiji održavanja kod mnogih bolesnika može

- predstavljati neugodni nepoželjni učinak;
3. Anksiolitički učinak – najčešće kao alternativa benzodiazepinima ili u kombinaciji s njima. Pojedini se sedativni antipsihotici u malim dozama mogu primjenjivati kao mali trankvilizatori;
  4. Antidepresivni učinak – pojedini antipsihotici (sulpirid, klozapin, risperidon, olanzapin) imaju antidepresivni učinak dok drugi (haloperidol, flufenazin) mogu uzrokovati tzv. depresivni pomak;
  5. Antimanični učinak – za pojedine se antipsihotike, poput haloperidola, tvrdi da imaju i dobar antimanični učinak. Kontroliranim kliničkim pokusima potvrđeno je da noviji antipsihotici, primjerice olanzapin, mogu stabilizirati raspoloženje;
  6. Antiagresivni učinak – navodi se da antipsihotici poput klozapina, risperidona, olanzapina imaju specifični antiagresivni učinak koji se ne može objasniti samo sedacijom i općim antipsihotičnim učinkom.
  7. Antiemetički učinak – povijesno je to najstariji učinak antipsihotika. Najizraženiji antiemetički učinak imaju klorpromazin, sulpirid i haloperidol;
  8. Antivertiginozni učinak – iako je mehanizam nepoznat, uočeno je da pojedini antipsihotici poput sulpirida uspješno otklanjaju ili ublažavaju vertigo. Češće je riječ o funkcionalno ili psihogenom, nego organskom vertigu (44,45,47,49,50).

#### **1.7.4. Nepoželjni učinci**

Dvije su vrste motoričkih poremećaja koje antipsihotici izazivaju u ljudi, akutne distonije i tardivne diskinezije. Jednim imenom nazivamo ih ekstrapiramidnim nuspojavama, a mogu biti izravna ili neizravna posljedica blokade D<sub>2</sub>-receptora. Ovi učinci su među glavnim nedostacima svih „tipičnih“ antipsihotika. „Atipični“ antipsihotici imaju mnogo manju sklonost izazivanja ekstrapiramidnih nuspojava.

#### **1.7.4.1. Akutne distone reakcije**

Akutne distone reakcije su nevoljni pokreti kao što su spazam mišića, plaženje jezika, tortikolis, retrokolis, fenomen otvorenih usta, protruzija jezika, lateralna devijacija mandibule, opistotonus i simptomi nalik na Parkinsonovu bolest. Uglavnom se pojavljuju u prvih nekoliko tjedana, smanjuju se s vremenom i nestaju po završetku terapije. Razlog nastanka je blokada dopaminergičnog nigrostrijatalnog puta. Postoje dokazi da je relativna selektivnost atipičnih antipsihotika za mezolimbicki/mezokortikalni put zaslužna za manji rizik od nastanka akutnih distonija.

#### **1.7.4.2. Tardivna diskinezija**

Tardivna diskinezija razvija se nakon nekoliko mjesecu ili godina u 20-40% bolesnika liječenih klasičnim antipsihoticima. Ubraja se među najteže probleme koji prate tu terapiju, jer dovodi do invalidnosti, često je ireverzibilna, pogoršava se kod prestanka uzimanja antipsihotika i ne reagira na liječenje. Tardivnu diskineziju čine nevoljni pokreti lica i jezika, ali također trupa i udova što može teško onesposobiti bolesnika. Incidencija uvelike ovisi o dozi, dobi bolesnika (češće u bolesnika starijih od 50 godina) i o vrsti lijeka koji je korišten.

Nekoliko je teorija o mehanizmu nastanka tardivne diskinezije. Prema jednoj od teorija, tardivna diskinezija nastaje zbog postupnog porasta broja D<sub>2</sub>-receptora u strijatumu, što je manje izraženo prilikom primjene atipičnih antipsihotika.

Prema drugoj teoriji, kronična blokada inhibitornih dopaminskih neurona pojačava otpuštanje katekolamina i/ili glutamata u strijatumu što dovodi do ekscitotoksične degeneracije. Nejasno je zašto atipični antipsihotici imaju sklonost da izazivaju ovu nuspojavu. Mogući razlog je u razlici u brzini kojom lijekovi disociraju s D<sub>2</sub>-receptora (52). U lijekova koji brzo disociraju kratkotrajni nagli porast koncentracije dopamina može kompetitivno nadvladati blokadu, dok je za lijekove sa sporijom disocijacijom potrebno dulje vrijeme da blokada reagira na endogeni dopamin što znači da je ona zapravo nekompetitivna. Moguće je da se može izbjeći motorički deficit ako se blokada receptora

smanjuje zbog kompeticije fiziološkim valovima otpuštanja dopamina, dok to nema utjecaja na psihotropne učinke (51-53).

U ostale neurološke nuspojave ubrajaju se akinezija ili hipokinezija, koje se očituje siromaštvom i usporenošću pokreta. Često je praćena primjenom visokopotentnih dopaminergičnih antagonista.

Rigor se očituje mišićnom ukočenošću pri čemu može biti izražen fenomen zupčanika, a može se pojaviti izolirano ili u sklopu neuroleptičkog parkinsonizma.

Tremor su nevoljne mehaničke oscilacije dijelova tijela koje nastaju kao rezultat kontrakcija recipročno inerviranih antagonističkih mišića.

Neuroleptički parkinsonizam obično nastaje krajem drugog i početkom trećeg tjedna liječenja visokopotentnim antidopaminergičnim antipsihoticima. Sastoji se od hipokinezije, gubitka manualne spretnosti, tremora, rigora mišića, hoda koji se sastoji od sitnih koraka, pojačane salivacije, seboreje i „lica kao maske“ koji u potpunosti imitiraju Parkinsonovu bolest.

Akatizija predstavlja subjektivni osjećaj nelagode i nemira u mišićima zbog čega bolesnik može biti agitiran. Ako se ne prepoznaju akatizija, nemir i agitacija mogu biti pogrešno protumačeni kao simptomi pogoršanja bolesti, zbog čega se bolesniku može povećati doza antipsihotika, što će samo još više pogoršati navedeno stanje.

Također, primjena antipsihotika praćena je i usporavanjem i hipersinkronizacijom u elektroencefalogramu što je u vezi sa sniženjem konvulzivnog praga. Čini se da su niskopotentni antipsihotici više epileptogeni od visokopotentnih. Moguće su i vegetativne nuspojave djelovanjem na adrenergički, a osobito kolinergički sustav. Blokada muskarinskih receptora izaziva različite periferne učinke uključujući zamućenje vida, povećanje očnog tlaka, suhoću usta i očiju, retenciju urina, konstipaciju.

Osim neuroloških, moguće su i kardiovaskularne nuspojave uključujući ortostatsku hipotenziju izazvane noradrenergičkom blokadom niskopotentnim antipsihoticima. Iznenadna smrt bolesnika može biti posljedica kardiotoksičnog djelovanja antipsihotika. Niskopotentni antipsihotici prve generacije više su kardiotoksični od visokopotentnih. Opisano je produljenje QT i PR intervala,

zaravnjen T-val i depresija ST-segmenta.

Antipsihotici mogu izazvati i gastrointestinalne nuspojave. Može doći do prolaznog porasta jetrenih enzima. Ako je porast dugotrajan mogu izazvati cirozu jetre i kolestatski ikterus. Ipak, žutica je obično blaga i nestaje ubrzo nakon obustavljanja lijeka ili nakon zamjene lijekom iz druge klase antipsihotika. Blokada D<sub>2</sub>-receptora antipsihoticima povećava koncentraciju prolaktina u plazmi što može dovesti do otjecanja dojki, boli i laktacije i u muškaraca i u žena. U žena se mogu javiti i amenoreja i anorgazmičnost.

Porast tjelesne težine je česta i neugodna nuspojava češća za atipične antipsihotike, a vjerojatno je posljedica antagonizma na 5-HT receptorima.

Dolaze u obzir i različite idiosinkratične reakcije i reakcije hipersenzitivnosti među kojima su najvažnije:

- Leukopenija i agranulocitoza – iako rijetke, potencijalno su fatalne nuspojave koje se događaju u prvih nekoliko tjedana terapije. Incidencija leukopenije je (koja je obično reverzibilna) manja od 1 na 10000 za većinu antipsihotika, ali je puno veća za klorzapin (1-2%) čija primjena stoga zahtijeva redovito praćenje krvne slike. Ako se obustavi primjena lijeka pri prvim znacima leukopenije i anemije poremećaj je reverzibilan;
- Urtikarijske promjene na koži – dosta česte, ali obično blage. Moguća je i pretjerana osjetljivost na ultraljubičaste zrake;
- Sindrom maligne hipertermije – rijetka ali ozbiljna komplikacija karakterizirana rigidnošću mišića udruženom sa naglim porastom tjelesne temperature i mentalnom konfuzijom. Najčešće je reverzibilna iako u 10-20% bolesnika može nastupiti smrt zbog renalnog ili kardiovaskularnog zatajenja (44,45,50).

### **1.7.5 Sindrom produženog QT-intervalu i antipsihotici**

Zbog inhibicijskog utjecaja na kalijeve kanale, antipsihotici su povezani sa pojavom ventrikularnih tahikardija, najčešće u obliku torsade de pointes (TdP), što može dovesti do iznenadne srčane smrti. Takvo djelovanje antipsihotika

produljuje repolarizaciju ventrikula što se na elektrokardiogramu prikazuje kao produljeni QT interval. Mnogi bolesnici sa TdP povezanim sa korištenjem antipsihotika imaju od ranije utvrđene faktore rizika kao što su starija životna dob, ženski spol, hipokalijemija i kardiovaskularne bolesti. Prolongacija QT intervala je najrašireniji biomarker procjene rizika za razvoj TdP. Iako su danas poznati i drugi prediktori razvoja ventrikularnih aritmija još nijedan nije toliko zaživio u kliničkoj praksi kao dužina QT intervala. Mjerenje QT intervala podložno je različitim pogreškama, stoga se ponekad smatra da je izmjerena vrijednost nedovoljno pouzdana. Primjerice, zaravnjeni T val kao posljedica korištenja određenih skupina lijekova može komplicirati mjerenje QT intervala. Također, vrijednost QT intervala je promjenjiva ovisno o srčanoj frekvenciji zbog čega se koristi korigirani QT interval radi izbjegavanja mogućih pogrešaka prilikom mjerenja. Iako se čini da automatsko mjerenje QT intervala uspješno nadomješta pogreške kod mjerenja, pokazalo se da su vrijednosti Q intervala najpouzdanije kada ih mjeri iskusan kardiolog. Dužina QT intervala > 500 ms značajno povećava rizik nastanka torsade de pointes i iznenadne srčane smrti. U takvim slučajevima trebalo bi prestati uzimati lijek koji može dovesti do prolongacije QT intervala, korigirati poremećaje elektrolita, posebno kalija i magnezija i ispitati postoje li u obiteljskoj anamnezi slučajevi iznenadne srčane smrti, presinkope, sinkope i srčanih aritmija (54).

### **1.8. Pentadekapeptid BPC 157**

Pentadekapeptid BPC 157 je stabilni gastrički polipeptid sa višestrukom pozitivnom učinkovitošću na različite organske sustave ljudskog organizma. Poznat je njegov angiogenetski potencijal, zaštitno djelovanje na endotel kao i antioksidativni učinci. Izoliran je iz humanog želučanog soka, molekularne težine 40000 D sa primarno otkrivenim anti-ulkusnim djelovanjem. Dio koji je odgovoran za biološku aktivnost cijele molekule sastoji se od 15 aminokiselina slijedećeg redoslijeda: Gly Glu Pro Pro Gly lys Pro Ala Asp Asp Ala Gly Leu Val. Pentadekapeptid BPC 157 je stabilnih fizikalno-kemijskih osobina, ne

razgrađuje se u želučanom soku ni kroz 24 sata. Do sada kroz više pokusnih modela nije registrirana toksičnost, a letalna doza nije postignuta ni unatoč primjeni visokih doza peptida BPC 157 do 100 mg/kg u odnosu na doze kojima se ostvarivao pozitivan učinak.

Danas se u pokusima koristi uglavnom sintetizirani pentadekapeptid BPC 157. U normalnim ili in vitro uvjetima sintetizirani peptid BPC 157 nema značajniji učinak na normalne fiziološke parametre poput diureze, krvnog tlaka, temperature, gastrointestinalnog motiliteta ili sekrecije. Ipak, u slučaju poremećaja homeostaze, peptid BPC 157 pokazuje čitav niz zaštitnih učinaka na navedene parametre i organske sustave (55-72).

Osim primarno dokazanog anti-ulkusnog djelovanja istraživanja izazvana oštećenjem organa probavnog trakta, hepatobilijarnog trakta, bubrega, srca, mišića, rožnice, sluznice nosa, kosti te stanja i bolesti poput šećerne bolesti izazvane naloksonom ili hepatotoksičnosti izazvane kapsaicinom pokazala su izuzetan zaštitni učinak peptida BPC 157 u svim navedenim pokusnim modelima.

U oštećenju gastrointestinalne sluznice produljenim stresom, NSAR-om, cisteaminom, akutnim pankreatitisom dokazan je citoprotektivni učinak (56,59-64,67,73). Kod modela akutne i kronične upale dokazan je protuupalni učinak reduciranjem medijatora upale interakcijom sa adrenergičkim i dopaminergičkim sustavom (55,62-64,74). Registriran je i pozitivan učinak na cijeljenje rana sa formiranjem kolagena, retikulina i granulacijskog tkiva. Pozitivno djeluje na cijeljenje koštanih fraktura, oštećenja rožnice, živaca, mišića, opekline (62-64,75,76). Uz već spomenute protektivne učinke na gastrointestinalni sustav ovaj agens oporavlja funkciju donjeg ezofagealnog i piloričnog sfinktera u modelu ezofagitisa (77,78). Također, potiče cijeljenje intestinalnih anastomoza i ubrzava cijeljenje različitih fistula (79). U modelima jetrene lezije zabilježen je hepatoprotektivni učinak pri čemu dolazi do izražaja antioksidativno svojstvo peptida BPC 157. Kod jetrenog oštećenja paracetamolom i NSARom, BPC 157 dovodi do sniženja jetrenih biokemijskih parametara, poboljšava portalnu hipertenziju i histološki nalaz jetre. Uz to smanjuje akutno i kronično alkoholno oštećenje jetre i alkoholom izazvane želučane lezije (80,81). Uz spomenuto,

dokazan je i nefroprotektivno učinak u modelima tubularne nekroze, neuroprotektivni učinak u modelima neurotoksičnosti te očuvanje beta stanica Langerhansovih otočića gušterače u modelima šećerne boleti izazvane naloksonom (55-58,62-64,71). Opisani učinci se povezuju s Robertovim konceptom adaptivne citoprotekcije koji se temelji na postavci da manja tkivna oštećenja primjenom malih doza različitih iritansa ostvaruju zaštitu odnosno citoprotekciju u slučaju izlaganja puno jačim iritansima (87).

Pentadekapeptid BPC 157 ostvaruje interakciju sa sustavom dušičnog oksida (NO sustav) i na taj način stječe angiogenetske osobine i djeluje protektivno na endotel. To se povezuje sa prevencijom nastanka i smanjenjem veličine tromba nakon uspostave aortne anastomoze u štakora i smanjenjem vremena trajanja krvarenja i terapijom inducirane trombocitopenije (82,83).

Dušični oksid (NO) se sintetizira iz esencijalne aminokiseline L-arginin i od 1987. godine je otkriven kao relaksirajući čimbenik koji nastaje u endotelnim stanicama i kao medijator i stanični glasnik (84). Sudjeluje u fiziološkim i patofiziološkim procesima kardiovaskularnog, gastrointestinalnog i živčanog sustava te u procesima upale i cijeljenja. Njegova svojstva posljedica su sudjelovanja u procesima mitohondrijskog i tkivnog odgovora na hipoksiju, a utvrđeno je da je uloga NO u tim procesima dvojne prirode.

U određenim uvjetima aktivacija NO sustava preko procesa mitohondrijske signalizacije potiče citoprotekciju i indukciju staničnih obrambenih mehanizama. Isto tako, aktivacija NO sustava putem energetske procesa u mitohondrijskoj membrani može dovesti do poremećaja funkcije mitohondrija i oštećenja stanica (85,86). Smatra se da pentadekapeptid BPC 157 sudjeluje u stabiliziranju NO sustava i održavanju stanične homeostaze čime ostvaruje zaštitni učinak na stanice (87-90).

U našim istraživanjima je kroz više različitih radova potvrđeno međudjelovanje BPC 157 peptida i NO sustava. U želučanoj sluznici povećana produkcija NOS na poticaj BPC 157 peptida je osnova anti-ulkusnog djelovanja. U kardiovaskularnom sustavu u modelu doksorubicinske toksičnosti djelovanje NO je zaštitno kod posljedičnog srčanog popuštanja, smanjuje se oštećenje miocita i poboljšava funkcija miokarda (91). U modelima L-NAME uzrokovane



arterijske hipertenzije i L-arginom uzrokovane arterijske hipotenzije primjena peptida BPC 157 u oba modela dovela je do uspostave normalnih vrijednosti arterijskog tlaka čime je potvrđen protektivni učinak na stanice endotela (62-64). Na sličan način interakcija NO sustava i BPC 157 djeluje na procese cijeljenja u različitim tkivima (mišići, tetive, ligamenti, živci, kosti, krvne žile, crijevne fistule) kao i na razna poremećaje funkcije tkiva i organa (akutna i kronična alkoholna intoksikacija, doksorubicinska kardiomiopatija, intoksikacija digitalisom, aritmije inducirane ishemijsko reprefuzijskom lezijom ili u sklopu poremećaja koncentracije kalija (79,82,90-94).

### **1.8.1. Učinak pentadekapetida BPC 157 na fiziologiju i patofiziologiju srca**

Kao i u ranije spomenutim organskim sustavima, i u kardiovaskularnom sustavu je pentadekapeptid BPC 157 pokazao zaštitni i antiaritmički učinak na više različitih modela. Tako je u studiji doksorubicinske kardiotoksičnosti sa posljedičnim srčanim popuštanjem primjena peptida BPC 157 u dozama 10 ng/kg i 10µg/kg smanjila oštećenje miokarda što je indirektno potvrđeno nižim vrijednostima kardioselektivnih enzima i big endotelina 1 kao markera srčane funkcije a direktno patohistološkom analizom srčanog tkiva. U istom istraživanju kardioprotektivni učinak pentadekapeptida BPC 157 uspoređivan je sa uobičajenom terapijom losartanom i amlodipinom i utvrđena je značajno veća protektivnost BPC 157 (91). U modelu intoksikacije digitalisom primjena BPC 157 uzrokovala je smanjenje pojave i trajanja određenih aritmijskih poremećaja poput totalnog AV bloka, ventrikularne tahikardije i fibrilacije ventrikula. Osim navedenog učinka postignuto je i značajno povećanje stope preživljenja u skupini liječenoj BPC 157 u odnosu na kontrolnu skupinu (95).

Sličan učinak je BPC 157 pokazao i kod aritmija izazvanih ishemijsko-reperfuzijskom lezijom na modelu izoliranog srca zamorca. Reducirana je pojava i trajanje ventrikularne fibrilacije i atriventrikularne disocijacije, pri čemu je trajanje fibrilacije ventrikula smanjeno sa prosječno 4 minute na 15 sekundi, a

pojava AV disocijacije je reducirana za 40%. U skladu s tim, trajanje sinusnog ritma je produljeno sa 7 na 18 minuta (10).

U modelu hiperkalijemijskih aritmija uzrokovanih primjenom visokih doza (9mEq/kg) otopine kalijeva klorida (KCl), kao i u modelu hipokalijemijskih aritmija uzrokovanih primjenom visokih doza furosemida (100 mg/kg i.p.) potvrđen je antiaritmički učinak pentadekapeptida BPC 157. BPC 157 primjenjivan je u profilaktičkom i terapijskom protokolu (30 minuta prije ili 5 minuta poslije aplikacije KCl ili furosemida). I jedan i drugi način primjene doveo je do prevencije tipičnih elektrokardiografskih promjena i aritmija uzrokovanih hiperkalijemijom odnosno hipokalijemijom ili do njihovog vrlo brzog nestanka u slučaju nastanka (96). Jedan od načina kardioprotektivnog djelovanja BPC 157 u ovom slučaju je putem modulacije aktivnosti NO sustava primjenom L-NAME/L-arginina. Blokada NO sintetaze nespecifičnim inhibitorom L-NAME uzrokovala je pogoršanje nastalih aritmija, dok je primjena L-arginina bila djelomično učinkovita samo kod profilaktičkog protokola. Primjena BPC 157 u potpunost je antagonizirala aritmije i u uvjetima blokade NO sintetaze s L-NAME. Istodobno, primjena L-arginina nije dovela do pozitivnog sinergističkog učinka (96).

U modelu akutne hipokalijemije ( $< 2,9$  mmol/L) izazvane forsiranim mokrenjem uslijed primjene visokih doza furosemida (100 mg/kg) uočen je antiaritmički učinak peptida BPC 157 ovisan o primijenjenoj dozi BPC 157 i o vremenu primjene. U preventivnom protokolu istraživani BPC 157 sprječava značajno usporenje srčane frekvencije u sinusnom ritmu, smanjuje i odgađa pojavu srčanih aritmija ili ih u potpunosti sprječava. Zabilježeno je statistički značajno manje ventrikulskih ekstrasistola, dok se ventrikularne tahikardije i AV blokovi bilo kojeg stupnja nisu pojavljivali. U kontrolnoj skupini zabilježena je 100%-tna smrtnost štakora zbog smrtonosnih aritmija, a u skupini štakora obrađenih BPC 157 zabilježeno je 100%-tno preživljenje. Prema tome BPC 157 je učinkovit u prevenciji pojave smrtonosnih srčanih aritmija. U terapijskom protokolu srčane aritmije su trajale kraće ukoliko su bile obrađene s BPC 157. U kontrolnoj skupini svi su štakori uginuli uslijed smrtonosnih aritmija (polimorfne ventrikulske tahikardije i AV blok višeg stupnja), dok u skupinama obrađenim s

BPC 157 nije bilo smrtnih ishoda. Prema tome pentadekapeptid BPC 157 je učinkovit u suzbijanju aritmija koje vode u smrt. Ipak, BPC 157 ima izraženiji učinak u prevenciji nego u suzbijanju srčanih aritmija izazvanih akutnom jatrogenom hipokalijemijom. Tijekom narednih 40 dana od primjene BPC 157 nisu zabilježene bilo kakve srčane aritmije ili mioklonusi što govori u prilog mogućem dugotrajnom korisnom zaštitnom učinku BPC 157 (97).

## **2.0. Hipoteza**

Dosadašnja istraživanja nisu pronašla adekvatan odgovor za nastanak aritmija uzrokovanih produljenim QT intervalom. Naše istraživanje je primjenom različitih lijekova u životinjskom modelu dokazalo da bi BPC 157 mogao biti vrlo uspješan u sprečavanju ovog potencijalno vitalno ugrožavajućeg fenomena. Prolongirani QT interval kao biomarker ventrikulske tahiaritmije predstavlja rizični čimbenik iznenadne smrti. Različiti su uzroci njegovog nastanka, a znano je da upravo produljenje QT intervala mogu učiniti i različiti medikamenti. Najčešća nuspojava u kardiovaskularnom sustavu nastala uzimanjem neuroleptika i antiemetika je prolongacija repolarizacije ventrikula, što se u elektrokardiogramu očituje kao QT prolongacija, koja može voditi do *torsade de pointes* i nagle srčane smrti. Istraživanje o utjecaju BPC 157 na pojavu srčanih aritmija tijekom perioda globalne hipoksije i oporavka funkcije nakon reperfuzije na izoliranom srcu zamorca pokazalo je kako BPC 157 dovodi do smanjenja pojave i trajanja aritmija. Tijekom reoksigenacije BPC 157 je uzrokovao veću potrošnju kisika u srcu, kao i kraće trajanje ventrikularne fibrilacije i atrioventrikularne disocijacije. Trajanje sinusnog ritma bilo je produženo (34). Također se i aritmije uzrokovane toksičnim dozama digitalisa mogu spriječiti i umanjiti djelovanjem BPC 157. Takav učinak PBC 157 ostvaruje putem međudjelovanja sa NO sustavom (35). Nadalje, modelu aritmija uzrokovanih hiperkalijemijom, ali i u modelu hipokalijemijskih aritmija potvrđen je antiaritmički učinak pentadekapeptida BPC 157 (97).

### **3.0. Ciljevi rada**

### 3.1. Cilj istraživanja

Kako bi se istražio utjecaj pentadekapeptida BPC 157 na prolongirani QT interval uzrokovan ponavljanom primjenom neuroleptika i antiemetika postavljeni su slijedeći ciljevi istraživanja:

1. Opći cilj: praćenje nastanka poremećaja srčanog ritma u štakora primjenom ponavljanih visokih doza neuroleptika i antiemetika.
2. Specifični ciljevi:
  - a. Utvrditi mogućnost liječenja prolongiranog QT intervala uzrokovanog toksičnim dozama neuroleptika i antiemetika primjenom pentadekapeptida BPC 157;
  - b. Utvrditi da li je terapijski učinak pentadekapeptida BPC 157 na poremećaje srčanog ritma uzrokovane primjenom toksičnih doza neuroleptika i antiemetika ovisan o primijenjenoj dozi pentadekapeptida BPC 157.

## **4.0. Materijali i metode**



#### 4.1. Životinje

Istraživanje je obuhvatilo 150 Wistar albino štakora težine 250 grama koji su bili u uzgoju Zavoda za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Životinje su držane u kontroliranim klimatskim uvjetima (temperatura 22-24°C i vlažnost 30-60%). Sa životinjama se postupalo sukladno Zakonu o zaštiti životinja (NN 135/06) te Pravilniku o zaštiti životinja koje se koriste u pokusima ili u druge znanstvene svrhe (NN 47/11). Prije početka istraživanja dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

#### 4.2. Lijekovi

Tijekom istraživanja korišteni su lijekovi u slijedećim dozama:

1. Haloperidol (Haldol, Krka, Slovenija). Primijenjena doza: 6,25 mg/kg ip; 12,5 mg/kg ip; 25 mg/kg ip;
2. Olanzapin (Zyprexa, Indiana, USA). Primijenjena doza: 5 mg/kg ip;
3. Kvetiapin (Seroquel, AstraZeneca, Ujedinjeno Kraljevstvo). Primijenjena doza: 10 mg/kg ip;
4. Klozapin (Leponex, Novartis, Švicarska). Primijenjena doza: 100 mg/kg ip;
5. Flufenazin (Moditen, Krka, Slovenija). Primijenjena doza: 5 mg/kg ip;
6. Sulpirid (Sulpirid Belupo, Belupo, Hrvatska). Primijenjena doza: 160 mg/kg ip;
7. Metoklopramid (Reglan, Alkaloid, Republika Makedonija). Primijenjena doza: 25 mg/kg ip;
8. Domperidon (Domperidone, Milpharm Limited, Velika Britanija). Primijenjena doza: 10 mg/kg ip.

## 4.3. Metode

### 4.3.1. Protokol primjene lijekova

Svaki eksperiment započet je vaganjem i obilježavanjem životinja nakon čega je slijedila randomizirana podjela u odgovarajuće skupine. Za svaki upotrijebljeni neuroleptik, odnosno antiemetik štakori su bili podijeljeni u tri skupine sa po pet štakora u svakoj skupini. Prva skupine je bila kontrolna, a druge dvije skupine eksperimentalne, koje su se razlikovale prema dozi primijenjenog BPC 157. Nakon podjele u skupine svakoj pojedinoj skupini intraperitonealno je apliciran neuroleptik ili antiemetik u određenoj dozi nakon čega je slijedila intraperitonealna primjena BPC 157 eksperimentalnim skupinama u dozama od 10 mcg/kg, odnosno 10 ng/kg i intraperitonealna primjena fiziološke otopine u dozi od 5 ml/kg u kontrolnoj skupini. Neuroleptici, antiemetici kao i pentadekapeptid BPC 157 primijenjeni su intraperitonealno jednom dnevno uzastopno tijekom 7 dana (*Tablica 3*).

Tablica 3. Ispitivani lijekovi i BPC 157/FO po dozama.

<b>Lijek/1x/dan/7 dana</b>	<b>FO 5 ml/kg</b>	<b>BPC 157 10 mcg/kg</b>	<b>BPC 157 10 ng/kg</b>
Haloperidol 6,25 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Haloperidol 12,5 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Haloperidol 25 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Olanzapin 5 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Kvetiapin 10 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Klozapin 10 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Flufenazin 5 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Sulpirid 16 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Metoklopramid 25 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora
Domperidon 10 mg/kg	5 štakora	5 štakora	5 štakora

Prije svake aplikacije neuroleptika/antiemetika te 30 i 60 minuta po aplikaciji neuroleptika/antiemetika i BPC 157/fiziološke otopine pratili smo elektrokardiogram u tri glavna odvoda postavljanjem čeličnih elektroda u potkožno tkivo sva četiri ekstremiteta. Neposredno prije postavljanja elektroda korišten je anestetik izofluran. Upotrebljavan je EKG aparat Metronic. Svakih 5 minuta određivana je frekvencija srca, vrijednosti PQ intervala, QRS intervala i QT intervala. Vrijednosti su izražene kao apsolutne i kao postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost. Odvojeno je bilježena pojava određenih aritmija, vrijeme njihova nastanka i dužina trajanja. Terapijski učinak BPC 157 praćen je kroz sat vremena. Ovaj postupak ponavljan je kroz 7 uzastopnih dana.

#### **4.4. Statistička obrada**

Podaci su prikazani tablično i grafički. Napravljena je deskriptivna statistika s odgovarajućim prikazom mjera centralne tendencije. Smirnov-Kolmogorovljevim testom provjerena je normalnost raspodjele podataka. Moguć terapijski učinak pentadekapeptida BPC 157 na smetnje srčanog ritma uzrokovane neurolepticima/antiemetičima procijenjen je binarnom logističkom regresijom. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatraju se značajnima. U analizi je korištena statistička podrška STATISTICA verzija 9.

## **5.0. Rezultati**

Tijekom primjene haloperidola u dozi od 6,25 mg/kg tijekom svih sedam dana primijene lijeka, u kontrolnoj skupini je došlo do produljenja QT intervala u odnosu na početne vrijednosti i u ovisnosti u dozi i u ovisnosti o duljini primjene haloperidola. U skupini koja je nakon haloperidola primila BPC 157 u dozi od 10 $\mu$ g nije zabilježeno značajno produljenje QT intervala u ovisnosti u jednoj dozi, dok je u ovisnosti o duljini primjene haloperidola došlo do produljenja QT intervala, ali statistički značajno manje u odnosu na kontrolnu skupinu. U skupini koja je primila BPC 157 u dozi od 10ng, također, nije zabilježeno značajno produljenje QT intervala u odnosu na kontrolnu skupinu (*Tablica 4*).

*Tablica 4. Učinak i.p. primjene haloperidola 6,25 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istom volumenu kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10 $\mu$ g ili 10ng/kg); QT izražen u msek kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.*

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	
1.	51,2 $\pm$ 3,4/52,5 $\pm$ 4,0/51,8 $\pm$ 3,6	81,2 $\pm$ 8,1/50,1 $\pm$ 7,5/51,0 $\pm$ 6,6	78,6 $\pm$ 7,2/52,1 $\pm$ 5,6/52,0 $\pm$ 5,1	<0,05
2.	91,6 $\pm$ 5,6/51,6 $\pm$ 8,1/52,2 $\pm$ 6,8	89,6 $\pm$ 7,3/55,0 $\pm$ 7,6/54,0 $\pm$ 2,9	92,4 $\pm$ 5,6/53,0 $\pm$ 8,4/58,2 $\pm$ 4,5	<0,05
3.	89,4 $\pm$ 8,8/54,6 $\pm$ 5,1/55,0 $\pm$ 7,0	101,7 $\pm$ 5,2/60,0 $\pm$ 6,7/58,1 $\pm$ 3,7	101,7 $\pm$ 7,3/60,0 $\pm$ 5,6/57,7 $\pm$ 1,9	<0,05
4.	91,6 $\pm$ 7,5/49,2 $\pm$ 5,0/52,3 $\pm$ 2,1	92,8 $\pm$ 5,6/50,0 $\pm$ 7,6/53,2 $\pm$ 3,1	99,9 $\pm$ 8,4/49,0 $\pm$ 5,4/52,8 $\pm$ 6,1	<0,05
5.	97,4 $\pm$ 7,8/60,6 $\pm$ 5,6/57,1 $\pm$ 3,8	100,9 $\pm$ 8,7/60,0 $\pm$ 5,8/60,2 $\pm$ 3,9	103,2 $\pm$ 5,4/62,0 $\pm$ 5,8/59,8 $\pm$ 2,1	<0,05
6.	103,6 $\pm$ 8,8/59,6 $\pm$ 7,4/59,8 $\pm$ 6,2	105,4 $\pm$ 5,3/61,0 $\pm$ 9,4/60,1 $\pm$ 2,4	105,1 $\pm$ 5,6/59,0 $\pm$ 5,0/59,8 $\pm$ 4,0	<0,05
7.	102,8 $\pm$ 9,8/61,4 $\pm$ 5,6/60,2 $\pm$ 3,9	105,0 $\pm$ 8,1/60,0 $\pm$ 5,3/59,8 $\pm$ 8,0	105,6 $\pm$ 8,5/61,0 $\pm$ 8,1/60,0 $\pm$ 4,0	<0,05

Tijekom primjene haloperidola u dozi od 12,5 mg/kg tijekom svih sedam dana primijene lijeka, u kontrolnoj skupini došlo je do produljenja QT intervala u odnosu na početne vrijednosti, ali u intervalu ne duljem u odnosu na skupinu koja je primala haloperidol u dozi od 6,25 mg/kg. U skupini koja je primila BPC 157 u dozi 10 $\mu$ g zabilježeno je inhibicijsko djelovanje BPC 157 na produljenje

QT intervala. U ovisnosti o duljini primjene lijeka došlo je do produljenja QT intervala, ali u vrijednosti statistički značajno manjoj prema kontrolnoj skupini. U skupini koja je primila BPC 157 u dozi od 10 ng također je zabilježeno inhibicijsko djelovanje BPC 157 na produljenje QT intervala (*Tablica 5*).

*Tablica 5. Učinak i.p. primjene haloperidola 12,5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istom volumenu kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10µg ili 10ng/kg); QT izražen u msec kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.*

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	
1.	54,3±5,8/54,5±3,8/52,8±2,8	82,4±6,0/52,7±5,5/51,8±4,2	80,6±5,8/51,8±5,2/52,2±6,0	<0,05
2.	90,8±4,8/52,5±6,3/56,0±8,2	90,2±6,5/53,8±6,7/52,8±3,2	92,2±8,2/55,0±4,4/57,4±6,2	<0,05
3.	89,6±4,6/55,3±6,2/54,8±6,2	100,6±4,9/61,0±5,7/56,8±2,2	102,6±5,4/62,1±4,5/56,6±2,6	<0,05
4.	92,4±6,6/50,6±6,2/53,2±3,0	92,6±4,8/51,3±8,2/52,6±1,6	100,2±6,0/50,6±5,2/51,7±4,7	<0,05
5.	98,2±6,2/61,2±7,2/60,2±4,6	100,2±2,8/60,1±4,8/62,3±4,2	101,8±6,2/62,2±4,6/60,2±2,8	<0,05
6.	100,8±2,2/60,6±4,4/61,6±8,0	103,4±3,8/61,8±2,4/61,7±4,6	104,2±4,8/58,8±5,2/61,6±3,6	<0,05
7.	102,8±6,0/62,6±3,4/61,8±2,8	104,0±6,8/61,2±4,8/61,2±7,6	106,2±2,8/61,9±3,3/61,0±3,6	<0,05

U skupini koja je primila najveću dozu haloperidola 25 mg/kg zabilježeno je produljenje QT intervala, ali u vrijednostima gotovo podjednakim onima u skupinama koje su primale haloperidol u dozi od 6,25 mg/kg i dozi od 12,5 mg/kg. Primjena BPC 157 u obje doze pokazala je inhibicijski učinak na produljenje QT intervala i u odnosu na jednokratnu primjenu i u odnosu na duljinu trajanja primjene haloperidola (*Tablica 6*).

Tablica 6. Učinak i.p. primjene haloperidola 25 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10 $\mu$ g/10ng); QT izražen u msek kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	
1.	55,2 $\pm$ 4,2/55,9 $\pm$ 5,1/54,7 $\pm$ 3,6	84,8 $\pm$ 4,8/55,1 $\pm$ 5,6/55,8 $\pm$ 7,0	82,5 $\pm$ 4,8/54,6 $\pm$ 5,3/53,2 $\pm$ 5,0	<0,05
2.	90,6 $\pm$ 3,8/53,5 $\pm$ 5,2/55,0 $\pm$ 6,4	91,2 $\pm$ 5,4/55,8 $\pm$ 5,6/54,6 $\pm$ 4,0	93,1 $\pm$ 7,0/55,8 $\pm$ 4,8/58,2 $\pm$ 5,2	<0,05
3.	90,6 $\pm$ 3,8/56,8 $\pm$ 5,9/55,8 $\pm$ 5,2	99,6 $\pm$ 9,9/62,0 $\pm$ 4,7/59,8 $\pm$ 3,4	102,8 $\pm$ 4,8/60,8 $\pm$ 5,2/57,4 $\pm$ 3,2	<0,05
4.	98,4 $\pm$ 5,4/51,2 $\pm$ 5,8/55,2 $\pm$ 3,8	100,2 $\pm$ 5,0/52,2 $\pm$ 6,6/53,8 $\pm$ 2,6	100,2 $\pm$ 6,8/51,6 $\pm$ 6,4/52,6 $\pm$ 5,2	<0,05
5.	99,9 $\pm$ 4,5/62,2 $\pm$ 6,8/60,8 $\pm$ 5,0	101,2 $\pm$ 3,6/61,1 $\pm$ 5,6/63,2 $\pm$ 5,1	102,2 $\pm$ 2,9/62,6 $\pm$ 3,8/61,2 $\pm$ 3,2	<0,05
6.	101,6 $\pm$ 2,3/61,3 $\pm$ 3,3/62,0 $\pm$ 4,9	103,2 $\pm$ 4,2/62,6 $\pm$ 3,3/62,6 $\pm$ 56,8	104,4 $\pm$ 5,6/59,9 $\pm$ 4,1/62,0 $\pm$ 4,0	<0,05
7.	103,2 $\pm$ 4,2/63,0 $\pm$ 2,8/62,2 $\pm$ 4,2	104,2 $\pm$ 5,6/62,4 $\pm$ 858/62,3 $\pm$ 2,0	106,2 $\pm$ 3,6/62,2 $\pm$ 4,2/62,2 $\pm$ 4,0	<0,05

U skupini koja je primala olanzapin u dozi od 5mg/kg zabilježeno je produljenje QT intervala nakon jednokratne primjene i produljenje QT intervala u ovisnosti o duljini trajanja primjene, ali manje u odnosu na primjenu haloperidola u sve tri doze. Primjena BPC 157 u obje doze pokazala je inhibicijski učinak na produljenje QT intervala nakon primjene jedne doze olanzapina, ali i nakon primjene olanzapina u trajanju od svih sedam dana. BPC 157 je održao svoj učinak sprječavajući produljenje QT intervala (Tablica 7).



Tablica 7. Učinak i.p. primjene olanzapina 5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10 $\mu$ g/10ng); QT izražen u msek kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	
1.	57,1 $\pm$ 4,0/57,4 $\pm$ 7,8/55,9 $\pm$ 2,1	87,2 $\pm$ 4,6/57,4 $\pm$ 6,2/57,6 $\pm$ 3,8	85,7 $\pm$ 3,2/55,9 $\pm$ 5,7/56,9 $\pm$ 7,2	<0,05
2.	85,7 $\pm$ 5,1/53,9 $\pm$ 8,0/56,7 $\pm$ 7,0	87,2 $\pm$ 2,8/56,5 $\pm$ 6,3/56,4 $\pm$ 4,7	87,2 $\pm$ 3,9/56,2 $\pm$ 6,4/56,1 $\pm$ 4,2	<0,05
3.	87,2 $\pm$ 7,1/55,2 $\pm$ 3,4/56,1 $\pm$ 4,9	88,0 $\pm$ 5,7/56,6 $\pm$ 5,0/56,9 $\pm$ 7,1	90,2 $\pm$ 4,2/58,9 $\pm$ 0,9/59,1 $\pm$ 1,1	<0,05
4.	88,2 $\pm$ 3,6/54,9 $\pm$ 6,2/55,8 $\pm$ 6,0	90,0 $\pm$ 6,1/55,6 $\pm$ 6,0/55,8 $\pm$ 8,2	90,6 $\pm$ 5,7/56,4 $\pm$ 4,0/57,8 $\pm$ 8,2	<0,05
5.	90,6 $\pm$ 8,2/56,6 $\pm$ 8,8/57,8 $\pm$ 1,8	92,6 $\pm$ 6,3/58,0 $\pm$ 4,4/58,0 $\pm$ 2,2	92,9 $\pm$ 4,9/58,7 $\pm$ 3,4/59,0 $\pm$ 3,1	<0,05
6.	92,2 $\pm$ 1,5/59,0 $\pm$ 6,0/60,0 $\pm$ 3,1	93,9 $\pm$ 3,3/60,8 $\pm$ 2,2/60,3 $\pm$ 2,2	93,2 $\pm$ 7,1/60,2 $\pm$ 4,4/60,8 $\pm$ 3,0	<0,05
7.	93,9 $\pm$ 2,5/60,0 $\pm$ 3,3/60,7 $\pm$ 1,4	94,7 $\pm$ 2,7/61,8 $\pm$ 4,9/61,0 $\pm$ 3,2	94,8 $\pm$ 3,4/60,3 $\pm$ 5,3/61,0 $\pm$ 1,3	<0,05

U skupini koja je primala kvetiapin u dozi od 10 mg/kg došlo je do produljenja QT interavala nakon jednokratne doze i produljenja QT intervala u ovisnosti o duljini trajanja primjene lijeka. BPC 157 u obje doze je smanjio produljenje QT intervala (Tablica 8).

Tablica 8. Učinak i.p. primjene kvetiapina 5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10 $\mu$ g/10ng); QT izražen u msek kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	
1.	57,2 $\pm$ 2,8/56,0 $\pm$ 3,7/56,5 $\pm$ 8,1	85,4 $\pm$ 6,0/57,0 $\pm$ 2,9/56,9 $\pm$ 3,7	83,5 $\pm$ 2,3/56,8 $\pm$ 5,1/54,7 $\pm$ 2,8	<0,05
2.	87,0 $\pm$ 3,6/52,8 $\pm$ 4,2/54,9 $\pm$ 7,2	86,8 $\pm$ 2,2/56,1 $\pm$ 4,2/55,0 $\pm$ 7,8	87,3 $\pm$ 3,9/53,6 $\pm$ 3,1/56,2 $\pm$ 3,0	<0,05
3.	87,7 $\pm$ 2,6/54,7 $\pm$ 6,6/55,0 $\pm$ 1,5	88,0 $\pm$ 6,4/56,0 $\pm$ 4,6/56,0 $\pm$ 2,8	90,1 $\pm$ 4,2/58,7 $\pm$ 4,4/58,8 $\pm$ 8,2	<0,05
4.	89,0 $\pm$ 3,8/54,4 $\pm$ 4,6/56,1 $\pm$ 6,0	89,6 $\pm$ 6,2/51,8 $\pm$ 3,7/53,6 $\pm$ 6,0	90,1 $\pm$ 6,6/56,8 $\pm$ 4,2/55,7 $\pm$ 6,2	<0,05
5.	89,2 $\pm$ 2,6/55,4 $\pm$ 2,7/56,9 $\pm$ 3,3	90,3 $\pm$ 6,1/59,0 $\pm$ 2,2/59,9 $\pm$ 2,4	89,6 $\pm$ 2,6/58,9 $\pm$ 3,7/56,8 $\pm$ 2,7	<0,05
6.	90,8 $\pm$ 3,0/57,7 $\pm$ 5,5/60,0 $\pm$ 3,3	92,7 $\pm$ 6,0/60,8 $\pm$ 7,7/58,8 $\pm$ 2,2	93,6 $\pm$ 6,2/60,0 $\pm$ 4,2/60,8 $\pm$ 4,2	<0,05
7.	91,8 $\pm$ 4,4/60,0 $\pm$ 4,8/59,7 $\pm$ 8,5	92,5 $\pm$ 1,8/60,2 $\pm$ 4,4/60,0 $\pm$ 6,6	94,1 $\pm$ 3,2/60,1 $\pm$ 8,0/61,4 $\pm$ 7,2	<0,05

U skupini koja je primala klozapin u dozi od 10 mg/kg zabilježeno je produljenje QT intervala najizraženije nakon prve doze. dok je produljenje QT intervala tijekom slijedećih dana primjene lijeka bilo prisutno, ali u manjoj vrijednosti. Primjena BPC 157 u obje doze pokazala je inhibicijski učinak na produljenje QT intervala (*Tablica 9*).

*Tablica 9. Učinak i.p. primjene klozapina 5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10µg/10ng); QT izražen u msek kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.*

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	
1.	56,1±2,9/56,5±2,2/55,1±7,1	82,8±3,0/56,0±5,1/56,8±3,1	81,9±9,0/56,6±4,4/55,2±2,8	<0,05
2.	85,2±3,3/55,5±7,0/54,7±4,8	86,0±7,2/55,3±8,1/54,7±4,4	87,7±3,8/53,6±3,4/54,9±3,2	<0,05
3.	87,4±3,1/55,2±6,4/54,8±2,9	88,0±6,6/55,9±4,3/55,8±5,5	89,8±4,7/59,6±4,4/59,5±2,9	<0,05
4.	88,1±5,1/56,4±7,2/56,1±7,0	89,8±4,1/53,1±3,3/52,1±8,0	90,0±5,0/52,5±1,9/52,6±9,0	<0,05
5.	90,7±8,7/57,0±1,7/57,5±2,2	92,4±5,0/56,7±0,9/58,8±2,7	90,4±4,7/58,8±3,8/60,2±4,4	<0,05
6.	92,2±1,6/58,7±1,6/60,3±2,7	93,6±3,7/60,7±6,6/60,7±3,4	93,8±2,2/60,0±2,8/60,8±2,7	<0,05
7.	92,7±4,3/60,0±1,9/60,8±3,5	93,2±6,7/60,0±4,8/61,0±8,1	92,6±8,0/60,8±7,6/61,0±2,1	<0,05

U skupini koja je primala flufenazin u dozi od 5mg/kg zabilježeno je produljenje QT intervala u ovisnosti o dozi i duljini trajanja primjene lijeka te inhibicijski učinak BPC 157 u obje doze na produljenje QT intervala (*Tablica 10*).

Tablica 10. Učinak i.p. primjene flufenazina 5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10 $\mu$ g/10ng); QT izražen u msek kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	
1.	58,0 $\pm$ 3,6/56,5 $\pm$ 4,2/56,8 $\pm$ 5,0	83,6 $\pm$ 5,1/56,2 $\pm$ 4,4/57,8 $\pm$ 2,0	82,6 $\pm$ 1,6/56,8 $\pm$ 6,0/55,0 $\pm$ 3,0	<0,05
2.	86,6 $\pm$ 4,8/54,4 $\pm$ 3,8/55,2 $\pm$ 6,6	88,0 $\pm$ 1,7/55,5 $\pm$ 5,5/55,3 $\pm$ 3,0	88,1 $\pm$ 4,0/54,8 $\pm$ 2,2/55,4 $\pm$ 1,8	<0,05
3.	88,1 $\pm$ 2,9/55,0 $\pm$ 8,2/55,2 $\pm$ 5,1	88,9 $\pm$ 8,6/56,8 $\pm$ 3,4/56,2 $\pm$ 6,0	90,0 $\pm$ 5,1/59,8 $\pm$ 5,1/59,5 $\pm$ 5,1	<0,05
4.	89,1 $\pm$ 6,3/54,6 $\pm$ 3,7/55,0 $\pm$ 3,2	90,0 $\pm$ 5,0/52,2 $\pm$ 4,4/51,8 $\pm$ 3,2	90,6 $\pm$ 4,2/51,8 $\pm$ 3,8/51,3 $\pm$ 3,0	<0,05
5.	93,2 $\pm$ 1,2/57,2 $\pm$ 4,1/58,8 $\pm$ 4,1	94,2 $\pm$ 5,8/58,8 $\pm$ 1,0/60,0 $\pm$ 7,1	95,0 $\pm$ 5,1/60,0 $\pm$ 4,3/61,2 $\pm$ 1,2	<0,05
6.	94,4 $\pm$ 1,8/59,9 $\pm$ 0,8/60,6 $\pm$ 4,2	95,9 $\pm$ 4,2/61,0 $\pm$ 8,1/60,9 $\pm$ 1,1	95,2 $\pm$ 1,7/60,9 $\pm$ 3,9/61,2 $\pm$ 3,1	<0,05
7.	93,9 $\pm$ 5,0/60,6 $\pm$ 2,0/61,8 $\pm$ 4,1	94,7 $\pm$ 3,6/60,9 $\pm$ 5,0/61,1 $\pm$ 0,9	94,6 $\pm$ 2,8/60,5 $\pm$ 4,8/61,1 $\pm$ 0,9	<0,05

U skupini koja je primila metoklopramid u dozi od 25 mg/kg došlo je do produljenja QT intervala u ovisnosti o dozi i duljini trajanja primjene lijeka te je također zabilježen inhibicijski učinak BPC 157 na produljenje QT intervala slično kao i u skupinama koje su primale antipsihotike (Tablica 11).

Tablica 11. Učinak i.p. primjene metoklopramida 5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10 $\mu$ g/10ng); QT izražen u msek kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola <0,05.

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10 $\mu$ g/BPC 157 10ng	
1.	58,1 $\pm$ 2,7/56,1 $\pm$ 3,6/56,6 $\pm$ 4,7	82,0 $\pm$ 8,9/56,0 $\pm$ 7,7/57,0 $\pm$ 4,4	81,8 $\pm$ 2,3/56,3 $\pm$ 3,8/57,1 $\pm$ 2,8	<0,05
2.	84,7 $\pm$ 8,1/55,7 $\pm$ 5,0/56,4 $\pm$ 7,1	85,2 $\pm$ 3,3/55,9 $\pm$ 6,1/55,7 $\pm$ 5,1	88,0 $\pm$ 5,2/54,6 $\pm$ 2,8/55,7 $\pm$ 3,8	<0,05
3.	88,0 $\pm$ 3,1/56,2 $\pm$ 3,1/56,3 $\pm$ 4,1	86,1 $\pm$ 3,4/56,2 $\pm$ 7,1/56,0 $\pm$ 2,1	89,1 $\pm$ 2,2/57,1 $\pm$ 2,3/56,3 $\pm$ 4,4	<0,05
4.	89,2 $\pm$ 4,2/54,0 $\pm$ 4,2/55,9 $\pm$ 5,4	89,8 $\pm$ 6,1/54,4 $\pm$ 3,7/54,0 $\pm$ 6,7	88,8 $\pm$ 7,9/55,2 $\pm$ 5,0/53,6 $\pm$ 4,2	<0,05
5.	90,6 $\pm$ 3,5/56,1 $\pm$ 3,8/57,0 $\pm$ 7,1	90,0 $\pm$ 4,8/57,2 $\pm$ 4,3/59,4 $\pm$ 6,4	90,2 $\pm$ 4,8/56,0 $\pm$ 5,2/60,8 $\pm$ 3,0	<0,05
6.	92,1 $\pm$ 4,2/57,5 $\pm$ 3,1/59,2 $\pm$ 3,9	93,1 $\pm$ 6,1/60,0 $\pm$ 4,1/60,2 $\pm$ 3,3	93,2 $\pm$ 3,2/59,9 $\pm$ 7,1/60,1 $\pm$ 8,1	<0,05
7.	91,9 $\pm$ 1,0/60,1 $\pm$ 1,1/60,3 $\pm$ 2,7	93,5 $\pm$ 2,8/59,7 $\pm$ 7,0/60,1 $\pm$ 2,8	93,6 $\pm$ 4,2/60,0 $\pm$ 6,2/60,3 $\pm$ 4,0	<0,05

U skupini koja je primila domperidon u dozi od 10 mg/kg nije zabilježeno produljenje QT intervala. Posljedično tome nisu zabilježene ni značajnije promjene u vrijednosti QT intervala nakon primjene BPC 157 (*Tablica 12*).

*Tablica 12. Učinak i.p. primjene domperidona 5 mg/kg jednom dnevno kroz 7 dana na QT interval; kontrolne životinje uz fiziološku otopinu u istoj dozi kao ispitivane životinje sa BPC 157 (10µg/10ng); QT izražen kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ( $\bar{X} \pm SD$ ); p vs. kontrola - nesignifikantna vrijednost (NS).*

Dan	QT prije aplikacije lijeka (ms)	QT 30' poslije aplikacije lijeka (ms)	QT 60' poslije aplikacije lijeka (ms)	p vs. kontrola
	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	kontrola/BPC 157 10µg/BPC 157 10ng	
1.	57,2±3,6/56,5±3,7/56,2±4,2	55,6±7,2/57,0±2,4/56,6±3,9	52,8±6,2/53,6±4,9/55,5±4,5	NS
2.	56,6±3,8/55,2±4,2/58,0±3,9	58,0±2,0/56,6±3,9/57,3±2,9	58,1±3,3/54,5±3,3/56,1±2,0	NS
3.	57,1±3,1/55,9±5,0/56,4±5,0	57,6±5,0/57,8±2,2/56,0±5,5	60,0±4,5/59,8±4,4/59,0±4,7	NS
4.	58,3±5,3/54,9±5,3/55,9±5,6	60,0±2,2/55,2±4,9/54,8±3,0	59,6±3,8/56,8±4,0/57,3±5,0	NS
5.	61,2±4,9/57,2±6,3/57,8±7,9	59,2±5,6/58,8±2,2/59,0±8,0	60,0±4,9/60,0±3,9/61,0±0,8	NS
6.	59,7±2,7/59,0±1,4/60,0±3,9	61,2±3,8/60,0±7,9/60,4±4,8	60,2±3,9/61,7±4,5/61,0±3,0	NS
7.	60,8±4,9/60,0±4,2/61,3±6,0	60,7±5,5/55,4±5,4/61,0±7,2	59,9±2,8/60,5±6,9/61,7±2,2	NS

## **6.0. Rasprava**

Na našem životinjskom modelu smo koristili neuroleptike i antiemike, i to haloperidol u 3 različite doze, potom olanzapin, kvetiapin, klozapin, flufenazin, sulpirid, metoklopramid i domperidon, dok je kontrolna životinjska skupina dobijala fiziološku otopinu.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da primjena antipsihotika (haloperidol, olanzapin, kvetiapin, klozapin, flufenazin, sulpirid) dovodi do produljenja QT intervala u svim primijenjenim dozama, a vrijednost QT intervala je ovisna o dozi i duljini primjene lijeka. Istodobno, domperidon, zbog drugačijeg mehanizma djelovanja, nije pokazao to svojstvo (tablice 4-11).

Primjena pentadekapeptida BPC 157 u dozama 10 mcg/kg i 10 ng/kg dovela je do skraćenja QT intervala na vrijednosti gotovo jednake onima prije primjene antipsihotika. Pentadekapeptid BPC 157 pokazao je svoj pozitivan učinak na skraćenje QT intervala nakon primjene prve doze antipsihotika i nakon 30 i 60 minuta od primjene. Jednako tako, BPC 157 je pokazao svoj pozitivan učinak na skraćenje QT intervala i nakon sukcesivnog apliciranja antipsihotika tijekom sedam dana, odnosno u ovisnosti o duljini trajanja primjene lijeka. Pri tome su obje primijenjene doze pentadekapeptida BPC 157 (10 µg i 10 ng) pokazale gotovo jednaki učinak na skraćenje QT intervala. Haloperidol se primjenjivao u tri različite doze (6,25 mg/kg, 12,5 mg/kg i 25 mg/kg), no nisu zabilježene razlike u produljenju QT intervala u ovisnosti o dozi. Isto tako, bez obzira na dozu haloperidola pentadekapeptid BPC 157 je pokazao gotovo jednaki učinak na skraćenje QT intervala. U usporedbi s ostalim antipsihoticima haloperidol je uzrokovao veće produljenje QT intervala. Ostali upotrijebljeni antipsihotici (olanzapin, kvetiapin, klozapin, flufenazin) uzrokovali su gotovo jednako produljenje QT intervala bez obzira na vrstu lijeka. Antiemetik metoklopramid pokazao je djelovanje slično antipsihoticima. U dozi od 25 mg/kg uzrokovao je produljenje QT intervala nakon prvog apliciranja, ali i tijekom slijedećih apliciranja u narednih sedam dana što govori u prilog djelovanju metoklopramida na produljenje QT intervala u ovisnosti o duljini trajanja primjene lijeka (tablice 4-11). Jedino domperidon nije pokazao utjecaj na produljenje QT intervala te posljedično tome niti pentadekapeptid BPC 157 u tom slučaju nije imao utjecaja na skraćenje QT intervala (tablica 12).

Anestetik izofluran nije utjecao na duljinu QT intervala, što je razvidno mjerenjem QT intervala kod kontrolnih životinja, kao i kod životinja koje su primale domperidon, koji ne mijenja duljinu QT intervala.

Produljeni QT interval kao jedan od rizičnih čimbenika ventrikularne aritmije "torsade de pointes" i iznenadne srčane smrti spominje se u literaturi još od ranih 60-ih godina 20.stoljeća (98). Različiti su uzroci nastanka produljenog QT intervala, a među najčešćima je korištenje određenih skupina lijekova od kojih su jedni od najzastupljenijih antipsihotici i antiemetici (99-103). Prema nekim autorima incidencija iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih antipsihoticima iznosi otprilike 15 slučajeva na 10000 stanovnika godišnje. Istovremeno, zbog nepreciznosti u prepoznavanju "torsade de pointes", incidencija TdP u ovisnosti o uporabi antipsihotika zasad je nepoznata (104).

Antipsihotici su široko korišteni u liječenju različitih psihijatrijskih stanja i bolesti, a antiemetici u sprječavanju povraćanja različitog uzroka. Jedna od najčešćih nuspojava antipsihotika na kardiovaskularni sustav jest produljenje repolarizacije ventrikula tijekom srčanog ciklusa što se na EKG zapisu prikazuje kao prolongacija QT intervala (99-101,104).

U rijetkim slučajevima već jedna doza lijeka može produžiti QT interval (105). Mehanizam nastanka produljenja repolarizacije ventrikula temelji se na moduliranju srčanog akcijskog potencijala blokiranjem srčanih ionskih kanala u miocitima ventrikula. U taj mehanizam uključeni su brzi unutarnji Na kanali, unutarnji spori Ca kanali i jedan ili više vanjskih K kanala (6,7). Novija istraživanja uključuju i blokadu hERG kao mogući mehanizam nastanka prolongacije QT intervala (106).

Olanzapin, atipični antipsihotik, produljuje srčanu repolarizaciju blokirajući brzu komponentu tzv. „delayed rectifier“ struje kalija. U znanstvenom radu, izolirana srca gvinejskih svinja stimulirana su u različitim dijelovima srčanog ciklusa, različitom brzinom, u trajanju od 150-250 msec te izložena olanzapinu u koncentracijama od 1 do 100 microM što odgovara koncentracijama kakve mogu biti izmjerene u bolesnika sa oštećenim mehanizmima eliminacije lijekova (jetreno ili bubrežno zatajenje), u bolesnika koji koriste lijekove koji kompetitivno inhibiraju receptore za olanzapin ili u slučajevima intoksikacije olanzapinom.

Dobivenim rezultatima utvrđeno je da olanzapin ima izravan elektrofiziološki učinak na srčane miocite kao i antiaritmici III skupine što znači da blokiraju kalijeve, ali isto tako i natrijeve i kalcijeve kanale što dovodi do produženja ukupnog vremena akcijskog potencijala. Zbog toga se koriste u liječenju uglavnom ventrikularnih aritmija i aritmija nastalih u strukturno oštećenom srcu. Paradoks je da isti mehanizam može dovesti i do proaritmogenog djelovanja, produljenja QT intervala, a posljedično tome i nastanka ventrikularnih aritmija (107). Istodobnom primjenom amiodarona i haloperidola na uzorku od 49 ispitanika zabilježena je mala, ali potencijalno značajna prolongacija QT intervala bez ventrikularnih aritmija. U istom uzorku, 36,2% ispitanika primilo je dodatni lijek koji djeluje na produljenje QT intervala i u toj skupini nije zabilježeno značajno produljenje QT intervala (108). Druga skupina autora opisuje bolesnika sa shizofrenijom istovremeno liječenog od dislipidemije koji je razvio produljenje QT intervala tijekom uzimanja kvetiapina i lovastatina. Prema tom radu, QTc prolongacija ovisi o dozi primijenjenog antipsihotika. Lovastatin uzrokuje povećanje koncentracije kvetiapina u plazmi zbog kompetitivne inhibicije za citokrom P450. Smanjenjem doze lovastatina, duljina QTc intervala vraćena je na početne vrijednosti (109). U drugom znanstvenom radu, gdje je analizirano 86 elektrokardiograma bolesnika predoziranih antipsihotikom, samo prisutnost prolongiranog QT intervala nije dovoljno pouzdan prediktor za TdP, značajnija je magnituda prolongacije QT intervala. Prema literaturi vrijednost QT intervala >500 ms značajno povećava rizik nastanka TdP i iznenadne srčane smrti. U takvih bolesnika trebalo bi prestati koristiti lijek koji može dovesti do produljenja QT intervala i neodložno korigirati moguće poremećaje elektrolita, u prvom redu klijia i magnezija (104,110). Slično kao i kod antipsihotika, i kod antiemetika je uočen kardiotoksični učinak u obliku produljenja QT intervala. Češće se javlja kod primjene domperidona i to ako se primjenjuje intravenski, u starijih osoba i u dozama većim od 30 mg dnevno (111).

Studija provedena na 5580 bolesnika koji su koristili antipsihotike pokazala je da su nuspojave od strane kardiovaskularnog sustava zabilježene u 660, odnosno 11,9% bolesnika koji su koristili antipsihotike druge generacije odnosno atipične antipsihotike i u 698, odnosno 12,4% bolesnika koji su koristili



antipsihotike prve generacije odnosno tipične antipsihotike (112). Antipsihotici druge generacije mogu uzrokovati adipozitet, šećernu bolest tip II, ali i metabolički sindrom (113). Opisana je povezanost antipsihotika sa seksualnom disfunkcijom, posturalnom hipotenzijom i već opisanim ventrikularnim aritmijama i iznenadnom srčanom smrću (114,115). U dijelu literature susreću se podaci kako novija generacija antipsihotika ima manje kardiotoksičnih i ostalih nuspojava. Ipak nedostatak takvih dokaza ne dokazuje da atipični antipsihotici ne mogu uzrokovati polimorfne ventrikularne tahikardije. Prema aktualnoj literaturi među bolesnicima bez poznatih rizičnih faktora za razvoj produljenog QT intervala nisu potrebne posebne mjere predostrožnosti prije uvođenja u terapiju antipsihotika novije generacije. Za skupinu bolesnika sa prisutnim rizičnim faktorima potrebno je klinički procijeniti omjer koristi i štete koje uzimanje određenog antipsihotika donosi (116). Prema drugima pak prije svakog uvođenja antipsihotika potrebno je učiniti EKG (105), a određeni radovi navode i različiti učinak kod različitih načina primjene istog antipsihotika. (117,118).

Istražujući povezanost korištenja antipsihotika sa produženim QT intervalom ne treba zanemariti važnost metoda i pouzdanost mjerenja QT intervala. U kliničkoj praksi QT interval se mjeri uglavnom tijekom kratkih dnevnih perioda što u nekim slučajevima nije dovoljno pouzdano za potpuno razjašnjavanje utjecaja određenih skupina lijekova na QT interval. QT interval je u zdravih osoba dulji tijekom noći u odnosu na dnevne vrijednosti. Tako u osoba liječenih antipsihoticima QT interval može biti produljen samo tijekom noći. U istraživanju koje je pratilo cirkadijanu dinamiku QT intervala u bolesnika liječenih antipsihoticima i u kontrolnoj zdravoj skupini, korišten je 24-satni Holter elektrokardiogram u kliničkom okruženju. Uključeno je 66 bolesnika sa dijagnozom shizofrenije liječenih antipsihoticima i 40 zdravih dobrovoljaca. Srednja noćna vrijednost QT intervala razlikovala se između pojedinih vrsta antipsihotika, što nije utvrđeno za srednje dnevne vrijednosti QT intervala. Također, za određene antipsihotike je utvrđeno značajno noćno produljenje QT intervala u odnosu na dnevno (119). U kliničkoj praksi nameće se pitanje kako točno mjeriti duljinu QT intervala i koje sve parametre treba pratiti kod bolesnika

koji su rizična skupina za razvoj TdP. U radu, gdje je praćena bolesnica predozirana antipsihotikom u kombinaciji s benzodiazepinom i koja je posljedično razvila bradikardiju i QT prolongaciju (540 msec) kroz 48 sati QT interval je mjereno na tri načina: (1) - kao zlatni standard korišteno je 12-kanalno digitalno snimanje Holter uređajem, (2) - automatsko mjerenje na standardnim elektrokardiografskim zapisima, (3) - ručno mjerenje na standardnim EKG zapisima. Utvrđeno je da su najtočnije vrijednosti dobivene ručnim mjerenjem QT intervala i kontinuiranim Holter mjerenjem u odnosu na automatsko mjerenje na standardnim EKG zapisima. Smatra se da je u kliničkoj procjeni bolesnika najprikladnije ručno mjerenje QT intervala od strane iskusnog kardiologa (120). Stoga smo i mi u našem modelu ručno mjerili QT interval. Češće nego sama prolongacija QT intervala, nastanku ventrikularnih aritmija i iznenadne srčane smrti doprinosi brojni rizični čimbenici. Najčešće se govori o demografskim varijablama koje uključuju dob, spol, metaboličkim parametrima a sve češće i polipragmaziji. Rizični potencijal povećava i postojanje više psihijatrijskih dijagnoza, ranijih kardiovaskularnih bolesti i različitih elektrolitskih poremećaja. Značajan utjecaj na QT interval imaju spol, dob >50 godina, pušenje, sistolički arterijski tlak, HDL kolesterol i ranije utvrđene aritmije. Čini se da su pod većim rizikom žene, a značajan doprinos ima hipokalijemija, dehidracija i različita infektivna oboljenja. Prema određenim istraživanjima doza antipsihotika, vrsta antipsihotika i broj korištenih antipsihotika nemaju značajan doprinos na QT interval u odnosu na spomenute rizične faktore (121,122). Upravo zato smo mi u našem istraživanju koristili životinje istog spola, starosti i tjelesne težine da bi izbjegli moguće razlike u rezultatima prema navedenim parametrima. U dječjoj i adolescentskoj populaciji oboljeloj od psihijatrijskih poremećaja uočeno je da debljina više doprinosi prolongaciji QT intervala u odnosu na korištenje antipsihotika (123). U populaciji starijoj od 60 godina, oboljeloj od različitih psihijatrijskih oboljenja i liječenoj antipsihoticima i antidepresivima utvrđeno je da su QT prolongaciju, ventrikularne aritmije ili iznenadnu srčanu smrt doživjeli oni sa poznatim rizičnim faktorima. Gotovo 80% slučajeva se odnosilo na žene. a 75% je imalo od ranije utvrđene kardiovaskularne bolesti. Liječnici uključeni u zbrinjavanje tih bolesnika trebali bi prije početka liječenja snimiti EKG bolesniku

i utvrditi dodatne rizične faktore uključujući osobnu i obiteljsku anamnezu, presinkope, sinkope, elektrolitske poremećaje i kardiovaskularna oboljenja. Ako je u takvih bolesnika QT interval duži od polovice RR intervala najvjerojatnije se radi o PQ prolongaciji (116). Uz dob > 60 godina i ženski spol, atrijska hipertenzija i paroksizmalna atrijska tahikardija najčešći su prediktori za lijekovima uzrokovan produljeni QT interval (124). Moguće je podijeliti psihijatrijske bolesnike u skupine sa kratkim QTc (QTc < ili = 0,41 sek), graničnim QTc (QTc = 0,42-0,44 sek) i prolongiranim QTc (0,45 sek) te time poboljšati učinak i smanjiti rizik nuspojava tijekom primjene antipsihotika (101).

Do sada je u više štakorskih modela istraživano antiaritmijско djelovanje pentadekapeptida BPC 157. Dokazano je da BPC 157 može suzbiti pojavu životno ugrožavajućih srčanih aritmija u štakora tretiranih visokim dozama digitalisa (95). Dokazan je povoljan učinak BPC 157 sa NO-sustavom (95). U štakorskom modelu hiperkalijemije in vivo i in vitro (96), kao i u modelu hiperkalcemije in vivo BPC 157 je također pokazao antiaritmijски učinak. U eksperimentalnom modelu hipokalijemije u štakora izazvane visokim dozama furosemda primjenom BPC 157 spriječen je nastanak smrtonosnih srčanih aritmija a kod nastalih aritmija zabilježeno je kraće trajanje.

U ovom istraživanju praćeno je preventivno i terapijsko djelovanje BPC 157 i pokazalo se da je učinak BPC 157 izraženiji u prevenciji (97). U svim navedenim istraživanjima zabilježeno je antiaritmijско djelovanje BPC 157, ali jednako važno, niti u jednom nije zabilježeno proaritmogeno djelovanje BPC 157. Našim istraživanjem pokazali smo da je već nakon primjene prve doze svih korištenih antipsihotika, ali i metoklopramida na štakorskom modelu došlo do produljenja QT intervala što je BPC-157 suprimirao. Tijekom narednih sedam dana aplikacije lijeka prolongacija QT intervala je bila veća u odnosu na prethodnu ali bez obzira na to BPC 157 je i dalje održao svoj inhibicijski učinak na produljenje QT intervala. Istodobno, kod primjene domperidona, zahvaljujući drugačijem mehanizmu djelovanja do takvih promjena nije došlo.

Domperidon je dopaminski antagonist sa antiemetskim svojstvima. S obzirom da ne prolazi u potpunosti krvno-moždanu barijeru, rijetko uzrokuje ekstrapiramidalne nuspojave, ali ipak dovodi do porasta razine prolaktina u

organizmu. Antiemetско djelovanje domperidona posljedica je dvojakog mehanizma djelovanja u organizmu: djeluje kao antagonist centralnih dopaminskih receptora, ali glavni učinak ostvaruje antagonizirajući periferne dopaminske receptore čime povećava tlak donjeg ezofagelanog sfinktera, povećava antroduodenalni motilitet i ubrzava želučano pražnjenje, jednom rječju, djeluje gastrokinetički. Iako je poznato da domperidon ima utjecaj na srčanu elektrofiziologiju preko brze komponente kalijevih kanala, I(Kr), uzrokujući blokadu kanala putem hERG gena u našem slučaju takvo djelovanje nije zabilježeno (125,126). Pretpostavljamo da je razlog tome dvojaki mehanizam djelovanja domperidona. Navodi u literaturi se razlikuju, određene skupine autora smatraju da je utjecaj domperidona na QT interval klinički irelevantan, dok drugi preporučuju izbjegavanje uzimanja domperidona u bolesnika rizičnih za razvoj produljenog QT intervala ili u onih koji već uzimaju lijekove koji utječu na produljenje QT intervala (127).

## **7.0. Zaključak**

U našem istraživanju na životinjskom modelu smo dokazali:

- 1) da primjenom svih korištenih antipsihotika (haloperidol, olanzapin, kvetiapin, klozapin, flufenazin, sulpirid) dolazi do produljenja QT intervala u svim primijenjenim dozama. QT interval je bio produljen već prvi dan primjene antipsihotika. Produljenje QT intervala je zabilježeno već 30 minuta nakon davanja lijeka u našem životinjskom modelu, a bez daljnje promjene u duljini QT intervala 60 minuta nakon davanja lijeka.
- 2) da istodobno, domperidon, zbog drugačijeg mehanizma djelovanja, nije pokazao to svojstvo, odnosno duljina QT intervala je ostala nepromijenjena.
- 3) da primjenom pentadekapeptida BPC 157 u dozama 10 mcg/kg i 10 ng/kg neutraliziramo patološki učinak na QT interval, koji su izazvali neuroleptici i antiemetici. Naime, došlo je do normalizacije produljenog QT intervala na vrijednosti gotovo jednake onima prije primjene antipsihotika. Pentadekapeptid BPC 157 je pokazao ovaj pozitivni učinak i nakon sukcesivnog apliciranja antipsihotika tijekom sedam dana, pri čemu su obje primijenjene doze pentadekapeptida BPC 157 (10 µg i 10 ng) pokazale gotovo jednaki učinak.

## SAŽETAK

Cilj istraživanja je bio praćenje nastanka srčanih aritmija u štakora davanjem repetitivnih visokih doza neuroleptika/antiemetika, utvrditi mogućnost njihovog liječenja primjenom BPC 157 i uvidjeti da li je njegov terapijski učinak ovisan o primjenjenoj dozi. U istraživanju smo u 150 Wistar štakora davali BPC 157 u dozama od 10 mcg/kg i 10 ng/kg eksperimentalnoj skupini ili FO 5ml/kg kontrolnoj skupini intraperitonealno, i to odmah nakon primjene neuroleptika/antiemetika. Terapijski učinak BPC 157 promatrali smo kroz sat vremena. Elektrokardiogram smo pratili prije, pola sata i sat nakon primjene neuroleptika/antiemetika i BPC 157/fiziološke otopine te smo isti postupak ponavljali svakodnevno kroz 7 dana uz određivanje frekvencije srca, PQ, QRS i QT intervala. Dobijeni rezultati su ukazali da su štakori koji su dobijali neuroleptik/antiemetik i BPC 157 imali znatno kraći QT interval nego životinje iz kontrolne skupine ( $p < 0,05$ ). Dokazali smo da primjenjeni neuroleptici/antiemetici značajno produljuju QT interval, dok domperidon nema takav učinak, jer nakon njegove primjene duljina QT intervala ostaje gotovo nepromijenjena. Nadalje, dokazali smo da navedeni patološki učinak na QT interval, koji su izazvali neuroleptici i antiemetici neutraliziramo primjenom pentadekapepetida BPC 157 u dozama 10 mcg/kg i 10 ng/kg.

Ovo istraživanje je trebalo rasvijetliti mogućnost djelovanja BPC 157 na prolongirani QT interval uzrokovan repetitivnim uzimanjem neuroleptika i antiemetika, jer do sada nemamo adekvatan terapijski odgovor prolongiranom QT intervalu.

**Ključne riječi** : prolongirani QT interval, neuroleptici, antiemetici, BPC 157

## **The influence of pentadecapeptide BPC 157 on prolonged QT interval in rats caused with repetitive doses of antipsyhotics and antiemetics**

DEAN STRINIĆ

Zagreb, 2015.

### **ABSTRACT**

Repetitive use of different neuroleptics and antiemetics can lead to prolonged QT interval. The aims of our research were to investigate whether the use of pentadecapeptide BPC 157 can prevent the occurrence of prolonged QT interval and is this effect dose related. We used 150 Wistar rats in investigation and after the application of neuroleptics/antiemetics, in experimental group intraperitoneally was applied BPC 157 in doses of 10 mcg/kg and 10 ng/kg and in control group saline in dose of 5 mg/kg. The therapeutic effect of the BPC 157 was followed-up during one hour. The electrocardiogram was determined before and 30 minutes and one hour after the application of neuroleptics/antiemetics and BPC 157/saline with assessment of the heart rate, PQ, QRS and QT intervals. The same procedure was repeated every day during seven days. We have proven that applied neuroleptics/antiemetics significantly prolong QT interval, and domperidone has no such effect, because after its application, QT interval remains unchanged. Furthermore, we have shown that the pathological effect on the QT interval caused by neuroleptics and antiemetics, can be neutralize by using BPC 157 at doses of 10 mg/kg or 10 ng/kg.

This research should demonstrate new possibilities in using BPC 157 after repetitive doses of neuroleptics/antiemetics because there is still no adequate therapy for prolonged QT interval.

**Keywords:** prolonged QT, neuroleptics, antiemetics, BPC-157



## Popis citirane literature

1. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
2. Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. *Acta Medica Scandinavica* 1920;53:469-486.
3. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson RJ, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;7:797-801.
4. Medscape.com. QTC Prolongation and Risk of Sudden Cardiac Death: Is the Debate Over? 2006.
5. Lesson III. Characteristics of the Normal ECG Frank G-Yanowitz, MD. Professor of Medicine. University of Utah School of Medicine. 2010.
6. Fish JM, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:210-217.
7. Antzelevitch C, Fish JM. Therapy for the Brugada syndrome. In: Kass R, Clancy CE, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology*. New York: Springer-Verlag. 2006;305-330.
8. Wang L. Role of nitric oxide in regulation cardiac electrophysiology. *Exp Clin Cardiol* 2001;6:767-771.
9. Seddon M, Shah AM, Casadei B. Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signalling. *Cardiovasc Res* 2007;75:315-326.
10. Bosnjak ZJ, Graf BM, Sikiric P, Stowe DF. Protective effect of newly isolated gastric peptide following hypoxic and reoxygenation injury in the isolated guinea pig heart. 1994;8:12.
11. Guyton AC, Hall JE. The Heart. In: *Textbook of Medical Physiology* 11 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders pp. 2006;103-122.
12. Lionel HO, Downey JM. Basic cardiovascular physiology. In: Opie LH, ed. *Heart physiology. from cell to circulation*, 4 th ed. Philadelphia:

- Lippincott Williams & Wilkins pp. 2004;3:69.
13. Ivančević Ž, Rumbolt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D. Principi interne medicine, 1. izdanje. Split: Placebo 1997;832-842.
  14. [http://samples.jbpub.com/9781449652609/99069\\_ch05\\_6101.pdf](http://samples.jbpub.com/9781449652609/99069_ch05_6101.pdf)
  15. Boyett MR. The cardiac conduction system: the wiring system of the heart. *Exp Physiol* 2009;94:1035-1049.
  16. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002;415:198-205.
  17. Savage EB, Farivar RS, Okum EJ. Cardiac surgical physiology. In: Cohn L ed. *Cardiac Surgery in the Adult*, 3 th ed. New York: McGraw-Hill pp. 2008;51-76.
  18. Grunnet M. Repolarisation of the cardiac action potential. Does an increase in repolarization capacity constitute a new anti-arrhythmic principle? *Acta Physiol* 2010;198:41-48.
  19. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Dijagnostički postupci u kardiologiji. *Interna medicina*. 4. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak 2008;425-432.
  20. Barić Lj i sur. *Elektrokardiografija u praksi*. 3. izdanje. Zagreb: Lek Zagreb 2003;11-36.
  21. Bergovec M. *Praktična elektrokardiografija*. Zagreb: Školska knjiga 1997.
  22. [Ecglibrary.com](http://ecglibrary.com). A normal adult 12-lead ECG, 2010.
  23. Bienfield WH, Lehr D. QRS-T variations in the rat electrocardiogram. *Am J Physiol* 1968;214:197-204.
  24. Cooper DK. Electrocardiographic studies in the rat in physiological and pathological states. *Cardiovasc Res* 1969;3:419-425.
  25. Suzuki J, Tsubone H, Sugano S. Studies on the positive T wave on ECG in the rat-based on the analysis for direct cardiac electrograms in the ventricle. *Adv Anim Cardiol* 1993;26:24-32.
  26. Mandel, William J. ed. *Cardiac Arrhythmias: Their Mechanisms, Diagnosis and Management*. 3. ed. Lippincot Williams & Wilkins. 1995.
  27. Bender JR, Russel KS, Rosenfeld LE, Chaudry S. Arrhythmias. In: *Oxford American Handbook of Cardiology*. New York: Oxford University

- Press Inc. 2011;353-405.
28. Shepard RK, Hastillo A. Conduction disturbance and cardiac arrhythmias in the critically ill. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR eds. Textbook of Critical Care, 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company pp. 2000;1050-1060.
  29. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTi-coagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370-2375.
  30. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillations. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155:469-473.
  31. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12:1360-1420.
  32. John RM, Tedrow UB, Koplán BA. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 2012;380:1520-1529.
  33. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long nad short. Lancet 2008;372:750-763.
  34. Hedley PI, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari, Romilda et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. Human Mutation 2009;30:1486-1511.
  35. Torekov SS, Lepsen E, Christiansen M. KCNQ1 long QT syndrome patients have hyperinsulinemia and symptomatic hypoglycemia. Diabetes. 2014.
  36. Tranebjaerg L, Bathen J, Tyson J et al. „Jervell an Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective.“ American Journal of Medical Genetics 1999;89:137-146.
  37. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism. Functional heart

- disease with prolongation of QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
38. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. *Clin Pediatr.*1963;45:656-683.
  39. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G, Loskot M, et al. Challenges of diagnosis of long-QT syndrome in children. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1168-1170
  40. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-784.
  41. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-1344.
  42. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR et al. Genetically defined therapy of inherited long QT-syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1994;94:1018-1022.
  43. Ellinor PT, Milan DJ, MacRae CA. Risk stratification in the long QT-syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:908-909.
  44. Hotujac LJ, Junaci S. Klinička primjena antipsihotika. Zagreb: Janssen-Cilag, 1997.
  45. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In: Hirsch SR, Weinberger DR. *Schizophrenia*. Oxford:Blackwell Science, 1995:443.
  46. Jakovljević M. Suvremena farmakoterapija shizofrenije. Zagreb: Medicinska naklada & Pro Mente, 2001.
  47. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, AYD F. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams And Wilkins, 1992:93.
  48. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse* 1987:133-152.
  49. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview

- and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000;321:1371-1376.
50. O'Donnell P, Grace AA. Basic neurophysiology of antipsychotic drug action. In: Chernansky JG editor. *Antipsychotics. Handbook of experimental pharmacology*. Springer, 1996;120: 23-27.
51. Klawans HL, Tanner CM, Goetz CG. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesias. *Adv Neurol* 1988;49:185-197.
52. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D<sub>2</sub> receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-369.
53. Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom FE, Kupfer DJ editors. *Psychopharmacology: a fourth generation of progress*. Raven Press, New York, 1995.
54. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, et al. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *Am J Emerg Med* 2012;30:837.
55. Sikirić P, Petek M, Ručman R, Dodig M, Seiwert S, Grabarević Z, Jagić V, Rotkvić I, Danilović Z, Krnjević H, Duvnjak M, Suchanek E, Burek V, Anić B, Uglesić M, Erceg D, Vuković S. Influence of BPC on experimental kidney lesions models. *Exp Clin Gastroent* 1991;1:25-27.
56. Sikirić P, Petek M, Ručman R, Seiwert S, Grabarević Ž, Rotkvić I, Turković B, Jagić V, Mildner B, Duvnjak M, Lang N, Danilović Z, Cviko A, Kolega M, Sallmani A, Djačić S, Bura M, Brkić T, Banić M, Dodig M, Ćorić V, Šimičević V, Veljaca M, Erceg D, Ježek D, Simunić-Banek Lj, Skroza N, Bulić K, Buljat G, Hanževački M, Orihovac V, Lučinger D, Culig J, Šeparović J, Marović A, Miše S, Suchanek E, Matoz W, Perović D, Gjurašin M, Mikulandra S, Derniković K, Cuk V, Karakas I. A new gastric juice peptide, BPC. An overview of the stomach-stress-organoprotection hypothesis and beneficial effect of BPC. *J Physiol* 1993;87:313-327.
57. Sikirić P, Seiwert S, Grabarević Z, Rucman R, Petek M, Rotkvić I, Turković B, Jagić V, Mildner B, Duvnjak M, Danilović Z, Kolega M, Sallmani A, Dacic S, Dodig M, Lang N, Separovic J, Coric V, Simicevic

- V, Bulic K, Veljaca M, Skroza N, Banic M, Brkic T, Buljat G, Mise S, Lucinger D, Bura M. Hepato-protective effect of BPC 157, a 15-aminoacid peptide, on liver lesions induced by either restraint stress or bile duct and hepatic artery ligation or CCl<sub>4</sub> administration. A comparative study with dopamine agonists and somatostatin. *Life Sci* 1993;53:291-296.
58. Sikirić P, Gyires K, Seiwert S, Grabarević Z, Rucman R, Petek M, Rotkvić I, Turković B, Udovicic I, Jagic V, Mildner B, Duvnjak M, Danilovic Z. The effect of pentadecapeptide BPC 157 on inflammatory, non-inflammatory, direct and indirect pain and capsaicin neurotoxicity. *Inflammopharmacology* 1993;2:121-127.
59. Sikiric P, Seiwert S, Grabarevic Z, Petek M, Rucman R, Turkovic B, Rotkvic I, Jagic V, Duvnjak M, Mise S, Djacic S, Separovic J, Veljaca M, Sallmani A, Banic M, Brkic T. The beneficial effect of BPC 157, a 15 aminoacid peptide BPC fragment, on gastric and duodenal lesion induced by restraint stress, cysteamine and 96% ethanol in rats. A comparative study with H<sub>2</sub> receptor antagonists, dopamine promoters and gut peptides. *Life Sci* 1994;54:63–68.
60. Sikirić P, Seiwert S, Grabarević Z, Rucman R, Petek M, Jagić V, Turković B, Rotkvić I, Mise S, Zoričić I, Gjurasin M, Konjevoda P, Šeparović J, Ljubanović D, Artuković B, Bratulić M, Tišljarić M, Jurina L, Buljat G, Miklić P, Marović A. Beneficial effect of novel pentadecapeptide BPC 157 on gastric lesions induced by restraint stress, ethanol, indomethacin, and capsaicin neurotoxicity. *Dig Dis Sci* 1996;41:1604–1614.
61. Sikirić P, Seiwert S, Grabarević Z, Ručman R, Petek M, Jagic V, Turković B, Rotkvić I, Miše S, Zoričić I, Jurina Lj, Konjevoda P, Hanževački M, Ljubanović D, Šeparović J, Gjurašin M, Bratulić M, Artuković B, Jelovac N, Buljat G. Salutary and prophylactic effect of pentadecapeptide BPC 157 on acute pancreatitis and concomitant gastroduodenal lesions in rats. *Dig Dis Sci* 1996;41:1518-1526.
62. Sikirić P, Mazul B, Seiwert S, Grabarević Ž, Ručman R, Petek M, Jagić

- V, Turković B, Rotkvić I, Miše S, Zoričić I, Jurina Lj, Konjevoda P, Hanževački M, Gjurašin M, Šeparović J, Ljubanović D, Artuković B, Bratulić M, Tišljarić M, Miklić P, Sumajstorčić J. Pentadecapeptide BPC 157 interactions with adrenergic and dopaminergic systems in mucosal protection in stress. *Dig Dis Sci* 1997;42:661-671.
63. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Ž, Rucman R, Petek M, Jagić V, Turković B, Rotkvić I, Miše S, Zoričić I, Konjevoda P, Perović D, Simicević V, Šeparović J, Hanževački M, Ljubanović D, Artuković B, Bratulić M, Tišljarić M, Rekić B, Gjurašin M, Miklić P, Buljat G. Pentadecapeptide BPC 157 positively affects both non-steroidal anti-inflammatory agent-induced gastrointestinal lesions and adjuvant arthritis in rats. *J Physiol* 1997;91:113-122.
64. Sikirić P, Seiwerth S, Grabarević Ž, Ručman R, Petek M, Jagić V, Turković B, Rotkvić I, Miše S, Zoričić I, Konjevoda P, Perović D, Jurina Lj, Šeparović J, Hanževački M, Artuković B, Bratulić M, Tišljarić M, Gjurašin M, Miklić P, Stančić-Rokotov D, Slobodnjak Z, Jelovac N, Marović A. The influence of a novel pentadecapeptide, BPC 157, on N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methylester and L-arginine effect on stomach mucosa integrity and blood pressure. *Eur J Pharmacol* 1997;332:23-33.
65. Sikirić P. The pharmacological properties of the novel peptide BPC 157. *Inflammopharmacology* 1999;7:11-14.
66. Sikirić P, Šeparović J, Anić T, Buljat G, Mikus D, Seiwerth S, Grabarević Ž, Stancić Rokotov D, Pigac B, Hanževački M, Marović A, Rucman R, Petek M, Zoričić I, Žiger T, Aralica G, Konjevoda P, Prkacin I, Gjurašin M, Miklić P, Artuković B, Tišljarić M, Bratulić M, Miše S, Rotkvić I. The effect of pentadecapeptide BPC 157, H<sub>2</sub>-blockers, omeprazole and sucralfate on new vessels and new granulation tissue formation. *J Physiol*. 1999;93:479-485.
67. Sikirić P, Šeparović J, Buljat G, Anić T, Stančić-Rokotov D, Mikus D, Duplancić B, Marović A, Zoričić I, Prkacin I, Lovrić-Bencić M, Aralica G, Žiger T, Perović D, Jelovac N, Dodig G, Rotkvić I, Miše S, Seiwerth S, Turković B, Grabarević Ž, Petek M, Rucman R. Gastric mucosal lesions

- induced by complete dopamine system failure in rats. The effects of dopamine agents, ranitidine, atropine, omeprazole and pentadecapeptide BPC 157. *J Physiol*, 2000;94:105-110.
68. Sikiric P, Seiwerth S, Mise S, Staresinic M, Bedekovic V, Zarkovic N, Borovic S, Gjurasin M, Boban-Blagaic A, Batelja L, Rucman R, Anic T. Corticosteroid-impairment and gastric pentadecapeptide BPC-157 creams in burned mice. *Burns* 2003;29:323-334.
69. Sikiric P, Seiwerth S, Brcic L, Blagaic AB, Zoricic I, Sever M, Klicek R, Radic B, Keller N, Sipos K, Jakir A, Udovicic M, Tonkic A, Kokic N, Turkovic B, Mise S, Anic T. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 in trials for inflammatory bowel disease (PL-10, PLD-116, PL 14736, Pliva, Croatia). Full and distended stomach, and vascular response. *Inflammopharmacology*. 2006;14:214-221.
70. Seiwerth S, Sikiric P, Grabarevic Z, Zoricic I, Hanzevacki M, Ljubanovic D, Coric V, Konjevoda P, Petek M, Rucman R, Turkovic B, Perovic D, Mikus D, Jadrijevic S, Medvidovic M, Tadic T, Romac B, Kos J, Peric J, Kolega Z BPC 157's effect on healing. *J Physiol* 1997;91:173-178.
71. Jelovac N, Sikiric P, Rucman R, Petek M, Perovic D, Konjevoda P, et al. A novel pentadecapeptide, BPC-157, blocks the stereotypy produced acutely by amphetamine and the development of haloperidol-induced supersensitivity to amphetamine. *Biol Psychiatry* 1998;43:511-519.
72. Grabarević Z, Tišljarić M, Artuković B, Bratulić M, Džaja P, Seiwerth S, Sikirić P, Perić J, Geres D, Kos J. The influence of BPC-157 on nitric oxide agonist and antagonist induced lesions in broiler chicks. *J Physiol Paris* 1997;91:139-149.
73. Paré W, Klucyznski JM. The effect of new gastric juice peptide BPC on classic stress triad in stress procedure. *Exp Clin Gastroent* 1994;1:234-236.
74. Kalogjera L, Ries M, Baudoin T, Ferencic Z, Trotic R, Pegan B. Dose-dependent protective effect of BPC 157 on capsaicin induced rhinitis in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:9-11.
75. Mikus D, Sikiric P, Seiwerth S, Petricevic A, Aralica G, Druzijancic N, Rucman R, Petek M, Pigac B, Perovic D, Kolombo M, Kokic N, Mikus S,



- Duplancic B, Fattorini I, Turkovic B, Rotkvic I, Mise S, Prkacin I, Konjevoda P, Stambuk N, Anic T. Pentadecapeptide BPC 157 cream improves burn-wound healing and attenuates burn-gastric lesions in mice. *Burns*. 2001;27:817-827.
76. Staresinic M, Petrovic I, Novinscak T, Jukic I, Pevec D, Suknaic S, Kokic N, Batelja L, Brcic L, Boban-Blagaic A, Zoric Z, Ivanovic D, Ajduk M, Sebecic B, Patrlj L, Sosa T, Buljat G, Anic T, Seiwerth S, Sikiric P. Effective therapy of transected quadriceps muscle in rat: Gastric pentadecapeptide BPC-157. *J Orthop Res* 2006;24:1109-1017.
77. Dobric I, Drvis P, Petrovic I, Shejbal D, Brcic L, Blagaic AB, Batelja L, Sever M, Kokic N, Tonkic A, Zoricic I, Mise S, Staresinic M, Radic B, Jakir A, Babel J, Ilic S, Vuksic T, Jelic I, Anic T, Seiwerth S, Sikiric P. Prolonged esophagitis after primary dysfunction of the pyloric sphincter in the rat and therapeutic potential of the gastric pentadecapeptide BPC-157. *J Pharmacol Sci* 2007;104:7-18.
78. Petrovic I, Dobric I, Drvis P, Shejbal D, Brcic L, Blagaic AB, Batelja L, Kokic N, Tonkic A, Mise S, Baotic T, Staresinic M, Radic B, Jakir A, Vuksic T, Anic T, Seiwerth S, Sikiric P. An experimental model of prolonged esophagitis with sphincter failure in the rat and the therapeutic potential of gastric pentadecapeptide BPC-157. *J Pharmacol Sci* 2006; 102:269-277.
79. Klicek R, Sever M, Radic B, Drmic D, Kocman I, Zoricic I, Vuksic T, Ivica M, Barisic I, Ilic S, Berkopic L, Vrcic H, Brcic L, Boban Blagaic A, Coric M, Brcic I, Stancic Rokotov D, Anic T, Seiwerth S, Sikiric P. Pentadecapeptide BPC 157, in clinical trials as a therapy for inflammatory bowel disease (PL14736), is effective in healing of colcutaneous fistulas in rats:role of nitric oxide-system. *J Pharmacol Sci* 2008;108: 7-17.
80. Prkacin I, Aralica G, Perovic D, Separovic J, Gjurasin M, Lovric-Bencic M, Stancic-Rokotov D, Ziger T, Anic T, Sikiric P, Seiwerth S, Staresinic M, Mise S, Rotkvic I, Jagic V, Rucman R, Petek M, Turkovic B, Marovic A, Sjekavica I, Sebecic B, Boban-Blagaic A, Ivasovic Z. Chronic

- cytoprotection: pentadecapeptide BPC-157, ranitidine and propranolol prevent, attenuate and reverse the gastric lesions appearance in chronic alcohol drinking rats. *J Physiol Paris* 2001;95:295-301.
81. Boban Blagaic A, Blagaic V, Romic Z, Sikiric P. The influence of gastric pentadecapeptide BPC 157 on acute and chronic ethanol administration in mice. *Eur J Pharmacol.* 2004;499:285-290.
82. Hrelec M, Klicek R, Brcic L, Brcic I, Cvjetko I, Seiwert S, Sikiric P. Abdominal aorta anastomosis in rats and stable gastric pentadecapeptide BPC 157, prophylaxis and therapy. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60:161-165.
83. Stupnisek M, Franjic S, Drmic D, Hrelec M, Kolenc D, Radic B, Bojic D, Vcev A, Seiwert S, Sikiric P. Pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding time and thrombocytopenia after amputation in rats treated with heparin, warfarin or aspirin. *Thromb Res.* 2012;129:652-659.
84. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327:524-526.
85. Erusalimsky JD, Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;12:2524-2531.
86. Taylor CT, Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;4:643-647.
87. Sikiric P, Seiwert S, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, Ilic S, Kolenc D. Revised Robert's cytoprotection and adaptive cytoprotection and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Possible significance and implications for novel mediator. *Curr Pharm Des.* 2010;16:1224-1234.
88. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, Ilic S, Kolenc D, Vrcic H, Sebecic B. Stable gastric pentadecapeptide BPC 157: novel therapy in gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2011;17:1612-1632.
89. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever

- M, Klicek R, Radic B, Drmic D, Ilic S, Kolenc D, Stambolija V, Zoricic Z, Vrcic H, Sebecic B. Focus on ulcerative colitis: stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Med Chem*. 2012;19:126-132.
90. Sikiric P, Seiwert S, Rucman R, Turkovic B, Rokotov DS, Brcic L, Sever M, Klicek R, Radic B, Drmic D, Ilic S, Kolenc D, Aralica G, Safic H, Suran J, Rak D, Dzidic S, Vrcic H, Sebecic B. Toxicity by NSAIDs. Counteraction by stable gastric pentadecapeptide BPC 157. *Curr Pharm Des*. 2013;19:76-83.
91. Lovric Bencic M, Sikiric P, Separovic J, Seiwert S, Rogic D, Kusec V, et al. Doxorubicine congestive heart failure-increased big-endothelin 1 plasma concentration. Reversal by amlodipine, losartan and gastric pentadecapeptide BPC-157 in rat and mouse. *J Pharmacol Sci* 2004;95:19-26.
92. Novinscak T, Brcic L, Staresinic M, Jukic I, Radic B, Pevec D, Mise S, Tomasovic S, Brcic I, Banic T, Jakir A, Buljat G, Anic T, Zoricic I, Romic Z, Seiwert S, Sikiric P. Gastric pentadecapeptide BPC-157 as an effective therapy for muscle crush injury in the rat. *Surg Today* 2008;38:716-725.
93. Gjurasin M, Miklic P, Zupancic B, Perovic D, Zarkovic K, Brcic L, Kolenc D, Radic B, Seiwert S, Sikiric P. Peptide therapy with pentadecapeptide BPC 157 in traumatic nerve injury. *Regul Pept* 2010;160:33-41.
94. Tudor M, Jandric I, Marovic A, Gjurasin M, Perovic D, Radic B, Boban Blagaic A, Kolenc D, Brcic L, Zarkovic K, Seiwert S, Sikiric P. Traumatic brain injury in mice and pentadecapeptide BPC 157 effec. *Regul Pept* 2010;160:26-32.
95. Balenovic D, Lovric Bencic M, Udovicic M, Simonji K, Separovic-Hanzevacki J, Barisic I, Kranjcevic S, Prkacin I, Coric V, Brcic L, Coric M, Brcic I, Borovic S, Radic B, Drmic D, Vrcic H, Seiwert S, Sikiric P. Inhibition of methyl digoxin-induced arrhythmias by pentadecapeptide BPC 157: A relation with NO-system. *Regul Pept*. 2009;156:83-89.
96. Barisic I, Balenovic D, Klicek R, Radic B, Nikitovic B, Drmic D, Udovicic M, Strinic D, Bardak D, Berkopic L, Djuzel V, Sever M, Cvjetko I, Romic

- Z, Sindic A, Bencic ML, Seiwert S, Sikiric P. Mortal hyperkalemia disturbances in rats are NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157. *Regul Pept.* 2013;181:50-66.
97. Uzun S. Učinci pentadekapeptida BPC 157 na poremećaje srčanog ritma prouzročene antiaritmijama u štakora. Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Zagreb, 2012.
98. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related Qtc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Eur J Pharmacol* 2002;444:123-132.
99. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged Qtc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-1782.
100. Ray WA, Chung CP, Murray T, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;361:1814.
101. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q.* 2003;74:291-306.
102. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2005;165:696-701.
103. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-1167.
104. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *Am J Emerg Med* 2012;5:837.
105. Witsil JC, Zell-Kanter M, Mycyk MB. Single-dose ziprasidone associated with QT interval prolongation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:225-230.
106. Crumb WJ Jr, Ekins S, Sarazan RD, Wikel JH, Wrighton SA, Carison C, Beasley CM Jr. Effects of antipsychotic drugs on I(to), I(Na), I(sus), I(K1), and hERG: QT prolongation, structure activity relationship, and

- network analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;34:401-405.
107. Morissette P, Hreiche R, Mallet L, Vo D, Knaus EE, Turgeon J. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Pharm Res* 2006;6:1133-1143.
108. Bush SE, Hatton RC, Winterstein AG, Thomson MR, Woo GW. Effects of concomitant amiodarone and haloperidol on Q-Tc interval prolongation. *Anesthesiology*. 2008;109:206-212.
109. Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1310-1318.
110. Joy JP, Coulter CV, Duffull SB, Isbister GK. Prediction of torsade de pointes from QT interval: analysis of a case series of amisulpride overdoses. *CNS Drugs*. 2011;25:473-490.
111. van Noord C et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010;33:1003-1014.
112. Mehta S, Chen H, Johnson M, Aparasu RR. Risk of serious Cardiac Events in Older Adults Using Antipsychotic Agents. *J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:120-132.
113. American Diabetes Association; Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:596-601.
114. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010;84:617-622.
115. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007;176:627-632.
116. Vieweg WV. New generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. *Anesth Analg*. 2004;98:1330-1335.
117. Harcey AT, Flockhart D, Gorski JC, Greenblatt DJ, Burke M, Werdr S,

- Preskorn SH. Intramuscular haloperidol or lorazepam and QT intervals in schizophrenia. *Stat Med.* 2004;23:2625-2643.
118. Tisdale JE, Rasty S, Padhi ID, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1310-1318.
119. Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T. Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime: a 24-hour Holter electrocardiogram recording study. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:18-22.
120. Berling I, Isbister GK, Calver L, Clunas S. Digital Holter measurement of QT prolongation in ziprasidone overdose. *Clin Toxicol.* 2011;49:694-696.
121. Aghaienia N, Brahm NC, Lussier KM, Washington NB. Probable quetiapine-mediated prolongation of the QT interval. *J Pharm Pract.* 2011;24:506-512.
122. Ramos-Rios R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, Carballal-Calvo F, Bouzon-Barreiro JL, Seoane-Prado J et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizophr. Res.* 2010;116:35-43.
123. Correl CU, Harris J, Fige V, Kane JM, Manu P. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21:365-368.
124. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: identification of risk factors. *Clin Cardiol.* 2009;98:208-212.
125. Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf.* 2010;5:257-262.
126. Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A et al. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Digestive Diseases and Sciences* 2011;56:115-124.

127. Van Noord c, Dieleman JP, van herpen G et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in netherlands. Drug Safety 2010;11:1003-1014.

## **Životopis autora s popisom radova**

### **Osobni podaci**

Ime i prezime: Dean Strinić

Datum rođenja: 08.04.1972

Mjesto rođenja: Derventa, BiH.

### **Školovanje**

1987. godine - završio Osnovnu školu „Zdravko Čelar“ u Derventi

1991. godine - završio Matematičko-informatičku gimnaziju u Derventi

Lipanj 1998. godine - diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

Siječanj 2007. godine - položio specijalistički ispit iz interne medicine

Od 2010. godine – znanstveni suradnik Medicinskog fakulteta u Osijeku

Lipanj 2014. godine – položio subspecijalistički ispit iz kardiologije

### **Radno iskustvo:**

Od 1999-2000. godine – stažiranje za Kliniku za infektivne bolesti „F. Mihaljević“

Od 2000. do 2002. godine - znanstveni novak, Zavod za hepatogastroenterologiju, KB „Sv. Duh“

Od 2002. do prosinca 2006. godine - specijalizantski staž , KB „Sv Duh“

Od siječnja 2007. god. do lipnja 2008. god.- odjelni liječnik Zavoda za hitnu i intenzivnu medicinu KB “Sveti Duh“

Od srpnja 2008. godine odjelni liječnik Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KB “Sveti Duh“ ; uže područje - invazivna kardiologija

### **POPIS RADOVA:**

1. J. Bago, D. Kranjčec, D. Strinić, Z. Petrović, N. Kučišec, M. Bevanda, A. Bilić and D. Eljuga. »Relationship of gastric metaplasia and age, sex, sex and Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer and duodenitis ». Coll Antropologicum 24 (2000) 1 : 156-165.
2. P. Matek, D. Strinić. Z. Dorosulić, M. Mihanović, A. Maras, Z.



- Sučić.« Neurological manifestations of Wilson's disease ». Croatian Journal of Hepatogastroenterology 7 (1998) 1-2 : 35-41.
3. J. Bago, Ž. Belošić Halle, D. Strinić, A. Bilić. « The effect of acid suppression therapy and eradication of Helicobacter pylori infection on the healing and recurrence of duodenal ulcer ». Croatian Journal of Hepatogastroenterology 8 (1998)
  4. J. Bago, Ž. Belošić Halle, D. Strinić, A. Bilić, N. Kučišec, D. Jandrić « The impact of primary antibiotics resistance on ranitidine bismuth citrate vs. omeprazole ».. Wiener Klinische Wochenschrift 114 (12) (2002) 448-454.
  5. J. Bago, D. Strinić, Ž. Belošić Halle, A. Bilić « Effect of Helicobacter pylori eradication on extent of duodenal gastric metaplasia in grade of gastritis ».. Coll Antropologicum 24 (2002).
  6. Ivan Barisic , Diana Balenovic , Robert Klicek , Bozo Radic , Bojana Nikitovic , Domagoj Drmic ,Mario Udovicic , Dean Strinic , Darija Bardak , Lidija Berkopic , Viktor Djuzel , Marko Sever , Ivan Cvjetko , Zeljko Romic , Aleksandra Sindic , Martina Lovric Bencic , Sven Seiwert , Predrag Sikiric. "Mortal hyperkalemia disturbance in rats is NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157". Regulatory Peptides 181 (2013) 50–66.

#### **KONGRESNI SAŽECI:**

1. D. Strinić, K. Čala, N. Marić, M. Čubrilo Turek, S. VRanjковиć, V. Pilaš.« Octreotide infusion in the prevention of early rebleeding from oesophageal varices in patients with liver cirrhosis ». Neurologica Croatica 53 (Suppl 2) 2004: 66.
2. G. Miličević, N. Udiljak, Z. Gavranović, R. Urek, D. Strinić, R. Urek. „Increased sympathetic activity in coronary artery disease shifts centre frequency of heart rate variability spectra leftward ». 8th International congress on coronary artery disease, Prague, 2009
3. G. Miličević, D. Strinić, Z. Gavranović, N. Udiljak, M. Bakula. „Successfulness of two pharmacological strategies for conversions of recent-onset arterial fibrillation and perspectives of local drugs delivery „6th

Global cardiovascular cilinical trialists forum, Paris, 2009.

4. D. Pevec Matić, I. Barišić, M. Udovičić, D.Strinić, D. Balenović, S. Uzun, M. Lovrić Benčić, J. Šeparović Hanževački, S. Seiwert, P. Sikirić. "Pentadekapeptid BPC 157 u izoprenalin-hidrokloridom induciranom reinfarktu miokarda u štakora", *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 124.
5. S. Uzun, M. Lovrić Benčić, I. Barišić, D. Balenović M. Udovičić, D. Pevec Matić, D.Strinić, S. Seiwert, P. Sikirić "Učinci pentadekapeptida BPC 157 na poremećaje srčanog ritma prouzročene propranololom u štakora".. *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 124.
6. S. Uzun, M. Lovrić Benčić, I. Barišić, D. Balenović M. Udovičić, D. Pevec Matić, D.Strinić, S. Seiwert, P. Sikirić "Učinci pentadekapeptida BPC 157 na poremećaje srčanog ritma prouzročene amiodaronom u štakora". *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 125.
7. D. Strinic, Z. Belosic Halle, M. Bakula. I. Petrovic, D. Balenović I. Barišić, S. Uzun, M. Lovrić Benčić, S. Seiwert, P. Sikirić. "Prolongirani QT interval u štakora tretiranih neurolepticima i antiemetlicima i pentadekapeptid BPC 157. *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 126.
8. D. Balenović I. Barišić, M. Lovrić Benčić, J. Šeparović Hanževački, M. Udovičić, D. Pevec Matić, D.Strinić, S. Uzun, S. Seiwert, P. Sikirić. "Preventivni učinak BPC 157 na maligne srčane aritmije u eksperimentalnim štakorskim modelima". *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 126.
9. D. Balenović I. M. Lovrić Benčić, I. Barišić, J. Šeparović Hanževački, M. Udovičić, D. Pevec Matić, D.Strinić, S. Uzun, S. Seiwert, P. Sikirić. "Antiaritmički učinak BPC 157 u štakora s jatrogenom hipokalijemijom uzrokovanom furosemidom". *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 127.
10. Barišić, D. Balenović I. M. Lovrić Benčić, M. Udovičić, J. Šeparović Hanževački, D. Pevec Matić, D.Strinić, S. Uzun, S. Seiwert, P. Sikirić. "Mortal hyperkalemia disturbance in rats is NO-system related. The life saving effect of pentadecapeptide BPC 157". *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 128.
11. M. Udovičić, I. Barišić, D. Balenović I., D.Strinić, D. Pevec Matić, S.

Uzun, M. Lovrić Benčić S. Seiwert, P. Sikirić. "Učinak pentadekapeptida BPC 157 u modelu monokrotalinom induciranoj plućnoj srca u štakora". *Cardiologica Croatica* 7 (Suppl 1) (2012) 128.

12. D Strinić, J. Šikić. „Percutaneous coronary intervention of vein grafts, stenosis and thrombosis“ *Cardiologica Croatica* 2013; 8 (3-4) 128.
13. D. Gulin. G. Miličević, E. Galić, D. Strinić, J. Čerkez Habek, J. Šikić. "Drug eluting balloons – new method of treating coronary artery disease" *Cardiologica Croatica* 2013;8(9):273-328

**Dean Strinić**

email: [destrinic@gmail.com](mailto:destrinic@gmail.com)

mob: **0915345973**