

**Eksperimentalna kardiologija:
BPC 157**
***Experimental Cardiology:
BPC 157***

14.1.

PENTADECAPEPTIDE BPC 157 REDUCES BLEEDING TIME AND THROMBOCYTOPENIA AFTER AMPUTATION IN RATS TREATED WITH HEPARIN, WARFARIN OR ASPIRIN

M. Stupnisek, S. Franjic, D. Drmic, M. Hrelec, D. Kolenc, B. Radic, D. Bojic, A. Vcev, S. Seiwert, P. Sikiric

Department of Pharmacology and Pathology, Medical Faculty University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Stable gastric pentadecapeptide BPC 157 has been described in numerous studies that proved its cytoprotective effect. Recently, in rat abdominal aorta anastomosis the pentadecapeptide BPC 157 prevents obstructive thrombus formation and rapidly destroys already formed obstructive thrombus. Also, BPC 157 improves healing of various tissues, speeds up wound healing process, and decreases bleeding. Here, the results show that BPC 157 (10 µg/kg, 10 ng/kg) reduced bleeding time and reduced blood loss (after tail amputation) in rats without administration and after administration of heparin (25.000 IU/kg, 2.500 IU/kg, 1.000 IU/kg i.v.), warfarin (1.5 mg/kg i.g. once daily for 3 consecutive days), aspirin (0.1 g/kg i.g. (once daily for 3 consecutive days) or 1.0 g/kg i.p. once). BPC 157 counteracting regimens (i.v., i.p., i.g. (immediately after any challenge)) correspondingly follow the route of bleeding-agents (heparin, aspirin, warfarin) application. All rats that received BPC 157 (treated with heparin, warfarin and aspirin, and normal (untreated) rats) had a shorter bleeding time, a smaller amount of blood loss, and a smaller decrease in platelets count. BPC 157 attenuated prolonged APTT and TT values in rats that were treated with heparin (1.000 IU/kg), but has no effect on anti-Xa activity. Indicatively, BPC 157 in rats, apart from counteracted excessive bleeding and acute thrombocytopenia (<20% of initial values in heparin-rats) has an effect on the fall in platelets count known in HIT. Also, BPC 157 markedly prolongs the survival time in rats treated with heparin 2.500 IU/kg after foot amputation.

Therefore, we can conclude that the application of pentadecapeptide BPC 157 reduces bleeding, reduces blood loss, and thrombocytopenia in rats treated with heparin, aspirin and warfarin regardless of the manner of its application (intravenous, intragastrical, intraperitoneally).

14.2.

ABDOMINAL AORTA ANASTOMOSIS IN RATS AND STABLE GASTRIC PENTADECAPEPTIDE BPC 157

M. Hrelec, R. Klicek, L. Brčić, I. Brčić, I. Cvjetko, S. Seiwert, P. Sikiric

Department of Pharmacology and Pathology, Medical Faculty, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

We focused on abdominal aorta, clamped and transected bellow renal arteries, and aortic termino-terminal anastomosis created in Albino male rats (J Physiol Pharmacol. 2009 Dec;60 Suppl 7:161–5). We suggested stomach cytoprotection theory holding endothelium protection and peptidergic anti-ulcer cytoprotection therapy to improve management of abdominal aorta anastomosis and thrombus formation. The stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (GEPPPGKPADDAGLV, MW 1419) is a small anti-ulcer peptide efficient in inflammatory bowel disease trials (PL 14736) and various wound treatment, no toxicity reported. After 24 h following aortic termino-terminal anastomosis, we shown that BPC 157 (10 microg/kg) may also decrease formation of cloth after aortic termino-terminal anastomosis and preserved walking ability and muscle strength when given as a bath immediately after aortic anastomosis creation. This may be important since aortic termino-terminal anastomosis is normally presenting in rats with a formed cloth obstructing more than third of aortic lumen, severely impaired walking ability, painful screaming and weak muscle strength.

Thereby, the effect of BPC 157 (10 microg/kg) was additionally studied at 24 h following aortic termino-terminal anastomosis. Given at the that point, intraperitoneally, within 3 minutes post-application interval the pentadecapeptide BPC 157 rapidly recovered the function of lower limbs and muscle strength while no cloth could be seen in those rats at the anastomosis site.

PENTADEKAPEPTID BPC – 157 U IZOPRENALIN-HIDROKLORIDOM INDUCIRANOM REINFARKTU MIOKARDA U ŠTAKORA

D. Pevec Matic, I. Barisic, M. Udovicic, D. Strinic, D. Balenović, S. Uzun, M. Lovric Bencic, J. Separovic Hanzevacki, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Ovim je radom proučavan učinak pentadekapeptida BPC-157 na izoprenalin-hidrokloridom induciran reinfarkt miokarda u štakora. 150 štakora podijeljeno je u kontrolnu i eksperimentalnu skupinu, svakoj apliciran izoprenalin-hidroklorid (150 mg/kg/dan sc. dva uzastopna dana). 24 h nakon druge aplikacije izoprenalina-hidroklorida (nulto vrijeme) eksperimentalnoj skupini započeta je prva aplikacija BPC-157 mg (sistemski intraperitonealno 10 mg/kg), a kontrolnoj skupini fiziološka otopina intraperitonealno. U nulto vrijeme sve su životinje dobile proučavano sredstvo te potom svaka 24h uzastopce jednom dnevno. Životinje su proučavane nakon 2h, 1, 2, 4, 7 i 14 dana i to klinička evaluacija životinja, razine kardioselektivnih enzima (CK i LDH vrijednosti), promjene EKGa (određivanje amplitude R i Q zupca), makroskopska evaluacija nekrotičnog područja te histološka procjena. Životinje tretirane protokolima u kojima je korišten BPC 157 pokazivale su brži oporavak funkcije infarciranog miokarda – brže poboljšanje kl. statusa, niže vrijednosti kardioselektivnih enzima CPK i LDH, slabije izražene elektrokardiografske znakove reinfarkta miokarda izražene kroz Q i R zubac, te makroskopski manji stupanj nekroze miokarda. Rezultati pokazuju da bi se pentadekapeptid BPC 157 primijenjen sistemski mogao pokazati korisnim u liječenju re-infarkta miokarda. Zajedno s ranije opisivanim pozitivnim učincima njegova je potencijalna vrijednost i više nego daljnji poticaj budućim istraživanjima.

UČINCI PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 NA POREMEĆAJE SRČANOG RITMA PROUZROČENE PROPRANOLOLOM U ŠTAKORA

S. Uzun, M. Lovric Bencic, I. Barisic, D. Balenović, M. Udovicic, D. Pevec Matic, D. Strinic, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Toksični učinci propranolola uzrokovani su beta-blokadom sa posljedičnim zatajenjem srca, bradikardijom i smetnjama AV provodljivosti. Moguća je pojava različitih stupnjeva AV bloka, kao i asistolije. Istražili smo utjecaj BPC 157 na poremećaje srčanoga ritma uzrokovane propranololom kao i utjecaj BPC 157 na NO-sustav. Učinci BPC 157 u dozama 10 ng/kg, 10 ug/kg i 50 ug/kg istraživani su u preventivnom i terapijskom protokolu. Istražujući utjecaj toksičnih doza propranolola, BPC 157 i NO sustava prije primjene propranolola, primijenjeni su zasebno L-NAME i L-arginin ili kombinacija L-NAME+L-arginin. BPC 157 primijenjen je nakon modulacije NO sustava, a prije primjene antiaritmika. Zabilježen je značajno manji pad frekvencije srca, te smanjena prolongacija PR i QT intervala u terapijskom i profilaktičkom protokolu bez obzira na primijenjenu dozu. Prolongacija QRS kompleksa bila je značajno manja u preventivnoj skupini (BPC 157 u dozi 10 ug/kg i 50 ug/kg), te u terapijskoj skupini (BPC 157 u dozi 50 ug/kg). Aplikacija L-NAME prouzročila je dodatni pad frekvencije srca. BPC 157, L-arginin, L-arginin+BPC 157, L-NAME+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157 uzrokovali su značajno manji pad frekvencije srca. Nije bilo razlike u frekvenciji srca između kontrolne skupine i skupine L-NAME+L-arginin. Prolongacija PR i QT intervala bila je značajno manja u skupinama: BPC 157, L-arginin+BPC 157, L-NAME+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157. Nije bilo razlika između skupina L-NAME, L-arginin i L-NAME+L-arginin u odnosu na kontrolu. U zaključku, L-arginin i BPC 157 pri neutralizaciji pada frekvencije srca koriste iste mehanizme, te se u primijenjenim dozama ponašaju kao slabiji (L-arginin) i jači (BPC 157) agonisti NO

sustava. Promjene stanja NO sustava nisu imale utjecaj na smetnje AV provođenja i na produljenje QT intervala uzrokovano toksičnim dozama propranolola. Međutim i u tim slučajevima je BPC 157 smanjio toksične učinke vjerojatno aktivacijom drugih homeostatskih mehanizama.

14.5.**UČINCI PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 NA POREMEĆAJE SRČANOG RITMA PROUZROČENE AMIODARONOM U ŠTAKORA**

S. Uzun, M. Lovric Bencic, I. Barisic, D. Pevec Matić, D. Balenović, D. Strinić, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Dosad je pentadekapeptid BPC 157 pokazao je korisne učinke u liječenju zatajenja srca, prevenciji i terapiji srčane ishemije, kao i u modelima aritmije srca. Učinci su bili posredovani NO sustavom. Tijekom ovog rada istraživani su preventivni i terapijski učinci BPC 157 (10 ng/kg, 10 ug/kg i 50 ug/kg) na EKG promjene uzrokovane visokim dozama amiodarona, primijenjenog samostalno ili u uvjetima modulacije NO sustava (primjena zasebno L-NAME i L-arginin ili kombinacija L-NAME+L-arginin). BPC 157 u preventivnom protokolu uzrokovao je značajno manji pad frekvencije srca i manju prolongaciju QT intervala u sve tri BPC skupine, učinak je bio slabiji pri dozi 10 ng/kg. Prolongacija PR i QRS intervala (u kraćem vremenu) bila je značajno manja primjenom BPC 157 u dozama 10 ug/kg i 50 ug/kg ali bez značajne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U terapijskom protokolu pad frekvencije srca kao i prolongacija istraživanih EKG intervala bila je značajno manja u skupinama koje su primile BPC 157. Modulacijom NO sustava pad frekvencije srca bio je značajno manji u skupinama BPC 157, L-arginin, L-NAME+BPC 157, L-arginin+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157. Prolongacija PR intervala bila je značajno manja u skupinama BPC 157, NAME+BPC 157, L-arginin+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157. Interval QRS bio je značajno manji u kraćem vremenu u skupinama BPC 157, L-arginin+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157. Skupina L-NAME imala je produžen QT interval, dok su skupine BPC 157, L-arginin, L-arginin+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157 imale taj interval značajno skraćen. U zaključku, modulacijom NO sustava bilo je moguće utjecati na toksično djelovanje amiodarona. BPC 157 i L-arginin značajno su umanjili učinke amiodarona na pad frekvencije srca i prolongaciju QT intervala, pri čemu je u primijenjenim dozama BPC 157 pokazao veću učinkovitost. U slučaju prolongacije PR intervala uzrokovane amiodaronom korisni učinci BPC 157 posredovani su drugim neutralizirajućim mehanizmima.

14.6.**UČINCI PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 NA POREMEĆAJE SRČANOG RITMA PROUZROČENE PROPAFENONOM U ŠTAKORA**

S. Uzun, M. Lovric Bencic, D. Balenović, I. Barišić, D. Strinić, M. Udovičić, D. Pevec Matić, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Antiaritmici su lijekovi koji mogu izazvati brojne neželjene učinke. Najozbiljnije popratne pojave vezane su uz poremećaje funkcije srca. U dosadašnjim istraživanjima pentadekapeptid BPC 157 je pokazao povoljne učinke u brojnim modelima narušene kardiovaskularne stabilnosti. Obzirom na to istraživani je preventivni i terapijski utjecaj pentadekapeptida BPC 157 na poremećaje srčanog ritma uzrokovane toksičnim dozama propafenona. Usporedbom sa kontrolnom skupinom u svim skupinama koje su primale BPC 157 (10 ng/kg, 10 ug/kg i 50 ug/kg) preventivno ili terapijski zabilježene su značajno manje EKG promjene: manji pad frekvencije srca, te manja prolongacija PR, QRS i QT intervala. Primjena L-NAME neposredno prije propafenona uzrokovala je značajno veći pad frekvencije srca pred kraj istraživanog vremena, kao i veću prolongaciju QT intervala u 60. min. Nije bilo značajne razlike u trajanju PR i QRS kompleksa u odno-

su na kontrolnu skupinu. L-arginin apliciran neposredno prije propafenona uzrokovao je značajno manji pad frekvencije srca i produljenje PR intervala. Prolongacija QRS kompleksa bila je značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu. Primjena L-NAME+L-arginina uzrokovala je značajno manji pad frekvencije srca u 5. i 60. min, dok nije zabilježena značajna razlika u trajanju PR, QRS i QT intervala u odnosu na kontrolnu skupinu. Aplikacija L-NAME+BPC 157, L-arginin+BPC 157 i L-NAME+L-arginin+BPC 157 prije propafenona uzrokovala je značajno manji pad frekvencije srca i promatranih intervala u odnosu na kontrolnu skupinu. U zaključku, BPC 157 uspješno sprečava i umanjuje toksične učinke propafenona. Korisne učinke pokazuje i u uvjetima dodatne toksičnosti uzrokovane narušavanjem ravnoteže NO sustava.

14.7.

PROLONGIRANI QT INTERVAL U ŠTAKORA TRETIRANIH NEUROLEPTICIMA I ANTIEMETICIMA I PENTADEKAPEPTID BPC 157

D. Strinic, Z. Belosic Halle, M. Bakula, I. Petrovic, D. Balenović, I. Barisic, S. Uzun, M. Lovric Bencic, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Cilj istraživanja je bio praćenje nastanka srčanih aritmija u štakora davanjem repetitivnih visokih doza neuroleptika/antiemetika, utvrditi mogućnost njihovog liječenja primjenom BPC 157 i utvrditi ev. ovisnost terapijskog učinka o dozi. Istraživanje je obuhvatilo 150 Wistar albino štakora, podijeljenih u skupine od 5 štakora za svaku kontrolnu i eksperimentalnu skupinu.

BPC 157 u dozama od 10 mcg/kg i 10 ng/kg eksperimentalnoj skupini ili FO 5ml/kg kontrolnoj skupini intraperitonealno su bili primjenjeni odmah nakon primjene neuroleptika/antiemetika.

Primjenjeni lijekovi: 1.) haloperidol 6,25mg/kg ip, 12,5mg/kg ip, 25mg/kg ip, 2.) olanzapin 5mg/kg ip, 3.) quetiapine 10 mg/kg, 4.) klozapin 100 mg/kg ip, 5.) flufenazin 5 mg/kg ip, 6.) sulpirid 160 mg/kg ip, 7.) metklopramid 25 mg/kg ip, 8.) domperidone 10 mg/kg. Elektrokardiogram je kontinuirano praćen uz određivanje frekvencije srca, PQ, QRS i QT intervala. Terapijski učinak BPC 157 promatrali smo kroz sat vremena.

Elektrokardiogram smo pratili prije, te pola sata i sat nakon primjene neuroleptika/antiemetika i BPC 157/fiziološke otopine, te smo isti postupak ponavljali svakodnevno kroz 7 dana. Rezultati: 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 ($p < 0,05$), čime smo dokazali učinkovitost BPC 157 na produljeni QT interval. Primjenom domperidona smo dokazali da nije bilo promjena QT intervala, čime smo isključili periferni učinak lijeka.

Zaključak: Do sada je pokazano da BPC 157 djeluje na suzbijanje i spriječavanje srčanih aritmija u različitim pokusnim modelima, a pokazao se kao lijek bez toksičnih pojava i učinkovit u postizanju kardiovaskularne stabilnosti. 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.

14.8.

PREVENTIVNI UČINAK BPC 157 NA MALIGNNE SRČANE ARITMIJE U EKSPERIMENTALNIM ŠTAKORSKIM MODELIMA

D. Balenović, I. Barisic, M. Lovric Bencic, J. Separovic Hanzevacki, M. Udovicic, D. Pevac Matic, D. Strinic, S. Uzun, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Iznenadna srčana smrt (ISS) je najčešće posljedica maligne srčane aritmije (MSA) – AV bloka visokog stupnja, ventrikulske tahkardije (VT) ili fibrilacije. Do sada poznati antiaritmici su pokazali učin-

kovitost u prevenciji ISS, a njihova najznačajnija neželjena pojava jest izazivanje nove aritmije. Toksičnost digitalisa često srećemo u kliničkoj praksi kod bubrežnih, dehidriranih i/ili bolesnika starije životne dobi, a u stanju hipokalijemije se pojačava učinak digitalisa. BPC 157 je jedan od antiaritmjskih peptida koji je pokazao visoki antiaritmjski potencijal u eksperimentalnim štakorskim modelima srčanih aritmija, bez izazivanja neželjenih pojava.

Metode: 60 Wistar štakora smo podijelili u tri skupine: 1. Obradena toksičnom dozom digitalisa (6 mg/kg), 2. Obradena visokom dozom furosemida (100mg/kg) s ciljem izazivanja forsirane diureze i teške hipokalijemije ($2,7 \pm 1,3$ mmol/L), 3. Obradena maksimalnom terapijskom dozom digitalisa (2 mg/kg) uz izazivanje teške hipokalijemije. Svaka skupina je imala dvije podskupine: pokusnu, koja je primila BPC 157 (10 µg/kg) prije izazivanja nepovoljnog stanja, i kontrolnu koja ga nije primila. Pratili smo EKG promjene tijekom 90minuta.

Rezultati: u štakora u sve tri kontrolne podskupine smo izazvali asistoliju i smrt. U 1. skupini su bilježeni AV blok visokog stupnja i VT, u 2. i 3. skupini polimorfne VT (torzade). Štakori u svim pokusnim skupinama su preživjeli, a osim bradikardije, AV produljenja i/ili ventrikulskih ektopija nisu bilježene aritmije.

Zaključak: BPC 157 je pokazao da može prevenirati MSA i srčanu smrt u eksperimentalnim kardioksičnim uvjetima. Nije pokazao neželjene pojave, niti može provocirati aritmiju u štakora s urednom srčanom akcijom. Obzirom na dobivene rezultate, BPC 157 bi mogao biti novi preventivni terapijski izbor u stanjima u kojima možemo očekivati ispitivane kardioksične uvjete (hipokalijemija, kronična bubrežna i/ili srčana bolest, dugotrajna primjena digitalisa, visoka životna dob).

14.9.

ANTIARITMIČKI UČINAK BPC 157 U ŠTAKORA S JATROGENOM HIPOKALIJE MIJOM UZROKOVANOM FUROSEMIDOM

D. Balenović, M. Lovric Bencic, J. Separovic Hanzevacki, S. Uzun, M. Udovicic, D. Pevec Matić, D. Strinic, I. Barisic, S. Seiwerth, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

BPC 157, jedan od antiaritmjskih peptida (AAPs), je pokazao preventivni i terapijski učinak u različitim štakorskim modelima srčanih aritmija. Elektrolitski poremećaji često uzrokuju srčane aritmije, a rasprostranjena upotreba snažnih diuretika nerijetko dovodi do značajne i/ili teške hipokalijemije čiji učinci na provodljivost u srcu mogu biti pogubni.

U eksperimentalnom štakorskom modelu, uz primjenu furosemida 100mg/kg postiže se teška hipokalijemija ($2,7 \pm 0,2$ mmol/L) uz pojavu poremećaja srčanog ritma u elektrokardiogramu – malignih torzada i AV blokova visokog stupnja, te benignih ventrikulskih ektopija. U terapijskom protokolu, uz primjenu BPC 157 u bilo kojoj dozi (10 µg/kg, 10 ng/kg, 10 pg/kg) i na bilo koji način primjene (intraperitonealno ili intragastrično) postiže se prestanak izazvane maligne aritmije i preživljenje životinja, dok se u preventivnom protokolu maligne aritmije niti ne pojavljuju unatoč dokazanoj hipokalijemiji u krvi štakora (BPC 157 primjenjen 2h prije postizanja hipokalijemije). Učinak BPC 157 se bilježi i nakon 48 sati u ponovljenim uvjetima teške hipokalijemije.

BPC 157 je učinkovit i u eksperimentalnom modelu hiperkalijemije, pa nije jasno djeluje li i kako, na do sada poznate, kalijeve kanale. Prema rezultatima istraživanja sa supstratima sustava dušičnog-oksida (LNAME, Larginine) možemo reći da se učinak temelji na smanjenju oksidativnog stresa i obnavljanju pukotinskih kanala.

Kako BPC 157 nije pokazao neželjene pojave i proritmjske učinke u zdravih životinja, a primjenjen u eksperimentalnim uvjetima teške hipokalijemije sprječava smrt štakora uz prestanak aritmija (terapijski učinak), odnosno sprječava njihovu pojavu (preventivni učinak), mogao bi postati budući novi antiaritmik.

14.10.

MORTAL HYPERKALEMIA DISTURBANCE IN RATS IS NO-SYSTEM RELATED. THE LIFE SAVING EFFECT OF PENTADECAPEPTIDE BPC 157

I. Barisic, D. Balenovic, M. Lovric Bencic, M. Udovicic, J. Separovic Hanzevacki, D. Pevec Matić, D. Strinic, S. Uzun, S. Seiwerth, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

We reveal mortal hyperkalemia (KCl 9 mEq/kg ip, $K^+ >12\text{mmol/L}$) disturbance (arrhythmias, muscle weakness and paralysis, sphincter failure, increased blood pressure, lethal outcome) in rats as NO-system related (aggravation by L-NAME, correction by L-arginine and most therapy benefit with stable gastric pentadecapeptide BPC 157 (10 $\mu\text{g/kg}$, 10ng/kg ip)). Further, using HEK 293 cells, the effects of BPC 157 on membrane potential and depolarizations caused by hyperkalemic conditions was also shown. In hyperkalemic conditions downhill course started with electrocardiographic changes and heart arrhythmias (peaked T waves, absent P waves, widening of the QRS complex, progressing bradycardia, asystolic pause) along with progressing muscular weakness, hypertension, pressure failure in lower esophageal and pyloric sphincter and finally lethal outcome. BPC 157 medication given prophylactically (I) or therapeutically (II), nullified hyperkalemia-mortality. I. BPC 157 given 30 min before KCl. Despite the hyperkalemia $>12\text{mmol/L}$, all BPC 157 regimens regain sinus rhythm, less prolongation of QRS, no asystolic pause. II. BPC 157 therapy, given 10 min after KCl-application: effective within 5–10 minutes (i.e., completely restored normal sinus rhythm at 1h after KCl). Accordingly, counteracted were the muscular weakness, hypertension, low pressure in lower esophageal and pyloric sphincter. BPC 157 always completely abolished aggravation by L-NAME, L-arginine was effective given prophylactically before KCl. Combined with L-arginine, BPC 157 exhibited no additive effect. In vitro, hyperkalemic conditions of 18.6 mM potassium concentrations depolarized cell membrane for 10.7 ± 0.9 mV. BPC 157-treatment reduced that depolarization at 23% of started values. BPC 157 has a life saving effect in hyperkalemia.

14.11.

UČINAK PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 U MODELU MONOKROTALINOM INDUCIRANOG PLUĆNOG SRCA U ŠTAKORA

M. Udovicic, I. Barisic, D. Balenović, D. Strinic, D. Pevec Matic, S. Uzun, M. Lovric Bencic, S. Seiwert, P. Sikiric

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Pentadekapeptid BPC 157 djeluje antagonizirajuće na pojavu niza gastrointestinalnih lezija, ima pozitivan učinak u procesima cijeljenja različitih rana, dokazan angiogenetski učinak, protektivno djelovanje na endotel te utjecaj na modulaciju sinteze NO. BPC 157 također reducira trajanje aritmija generiranih ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom u izoliranom srcu svinje, dokazan je i antihipertenzivni učinak u modelu arterijske hipertenzije inducirane primjenom L-NAME. U ovoj studiji je ispitan učinak pentadekapeptida BPC 157 u standardnom štakorskom modelu plućnog srca induciranog monokrotalinom. Po jednokratnoj aplikaciji monokrotalina supkutano, životinje su randomizirane u jednu od pet skupina: (jednu kontrolnu te četiri pokusne). U kontrolnoj skupini štakori su svakodnevno primali 2 ml 0,9% NaCl intraperitonealno, dok su u pokusnim skupinama dobivali BPC 157 u dvijema dozama intraperitonealno (10 $\mu\text{g/kg}$ i 10 ng/kg) ili u vodi za piće per os ad libitum također u dvije doze (0,16 $\mu\text{g/ml}$ i 0,16 ng/ml), sve do 30. dana kada su žrtvo-vani. U usporedbi s kontrolnom skupinom, u svim pokusnim skupinama je neovisno o dozi i načinu aplikacije pentadekapeptida BPC 157 zabilježena značajno manja smrtnost i incidencija znakova desnostrane srčane dekompenzacije. Patohistološki u tretiranih životinja za razliku od kontrolne skupine nije zabilježena značajna hipertrofija stijenki desne klijetke kao niti značajna hipertrofija medije plućnih arterija. Zaključno, pentadekapeptid BPC 157 je spriječio hipertrofiju desne klijetke i desnostranu kardijalnu dekompenzaciju u štakora, te time razvoj plućnog srca u standardnom štakorskom monokrotalinskom modelu.

ANTIARITMIČKI UČINAK PENTADEKAPEPTIDA BPC 157 U ŠTAKORA OBRAĐENIH TOKSIČNOM DOZOM BUPIVACAINA

G. Živanović Posilović, D. Balenović, M. Lovrić Benčić, J. Šeparović Hanževački, I. Prkačin, I. Horvat, I. Barišić, M. Udovičić, S. Seiwert, P. Sikirić

Zavod za farmakologiju, MF u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod: Lokalni anestetici, posebice bupivacain, imaju neurotoksično i kardiotoksično djelovanje, što je veliki problem u kliničkoj praksi u slučajevima predoziranja ili akcidentalne intravenske primjene zbog nepostojanja antidota. Kardiotoksični učinci se očituju u elektrofiziološkim (smetnje provođenja i maligne srčane aritmije – MSA) i hemodinamskim poremećajima (kardiovaskularni kolaps i srčana ishemija) koji su u 50% bolesnika refrakterni na reanimacijski postupak. Cilj istraživanja je bio ispitati antiaritmički učinak pentadekapeptida BPC 157 na kardiotoksičnost u štakora uslijed primjene toksične doze bupivacaina.

Metode: Wistar štakore smo podijelili u dvije skupine, preventivnu i terapijsku. Preventivna skupina je obrađena s BPC 157 30 min. prije, a terapijska 1 min. nakon intraperitonealne primjene bupivacaina u dozi 100 mg/kg. Svaka skupina je imala četiri podskupine: tri pokusne, obrađene s BPC 157 u dozama 10 ng/kg, 10 μg/kg i 50 μg/kg, te kontrolnu, obrađenu fiziološkom otopinom. Pratili smo EKG promjene tijekom 90 minuta.

Rezultati: Kardiotoksični učinak bupivacaina manifestirao se u vidu bradikardije, PQ prolongacije, pojave svih stupnjeva AV bloka, elevacije ST spojnice, polimorfne ventrikulske tahikardije i asistolije. U kontrolnim skupinama u oba protokola se bradikardija javljala za 4.3 ± 1.3 min., MSA za 15.0 ± 6.0 min., a asistolija za 22.2 ± 7.8 min. Uz preventivnu primjenu BPC 157 preživljenje štakora je bilo 75%, a uz terapijsku primjenu 50%, a osim bradikardije nije bilo drugih EKG promjena niti MSA. U štakora sa smrtnim ishodom, MSA i asistolija su nastupali 7.5 ± 1.0 min. kasnije nego u kontrolnim skupinama što je bilo statistički značajno.

Zaključak: BPC 157 primjenjen u štakora ima protektivni učinak na MSA uzrokovane toksičnom dozom bupivacaina. Bilo da je primjenjen preventivno ili terapijski, u svim ispitivanim dozama BPC 157 sprečava i/ili značajno odgađa pojavu proširenja QRS kompleksa, ventrikulskih ektopija, MSA i asistolije.