

Mark Jovanović¹, Miran Brvar²

Obravnava bolnice z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom: klinični primer vzajemnega delovanja zdravil

The Management of a Patient with Arrhythmias due to Metildigoxin Intoxication: A Case Report of Drug-Drug Interaction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: metildigoksin, sintetični srčni glikozidi, aritmija, hiperdigitalizacija, protitelesa proti digitalisu

Kljub hitremu razvoju zdravil z ugodnim učinkom na preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo oz. undulacijo v sodobni medicini zdravniki še vedno uporabljajo sintetične srčne glikozide za zdravljenje teh bolnikov. V Sloveniji se med sintetičnimi srčnimi glikozidi uporabljata digoksin in metildigoksin. Bolniki, ki prejemajo digoksin oz. metildigoksin, potrebujejo skrben nadzor in natančno uravnavanje serumske koncentracije digoksina znotraj ozkega terapevtskega območja. Porast serumske koncentracije digoksina nad terapevtsko območje strokovnjaki označujejo s hiperdigitalizacijo, sočasno prisotnost kliničnih znakov in simptomov zaradi hiperdigitalizacije pa poimenujejo zastrupitev z digoksinom. Najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi hiperdigitalizacije predstavljajo življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma, vključno s popolnim atrioventrikularnim blokom. Dobro razumevanje patofizioloških mehanizmov delovanja digoksina oz. metildigoksina na srčno mišico vodi k zgodnji prepoznavi tistih motenj srčnega ritma, ki so pogosto (sinusna bradikardija) oz. redko (kračni blok) posledica hiperdigitalizacije. Slednje utegne vzbuditi klinični sum na hiperdigitalizacijo tudi pri bolnikih s prikrito klinično sliko zastrupitve, kar vodi k hitrejšemu zdravljenju ter boljšemu preživetju teh bolnikov. Opisani klinični primer prikazuje bolnico s številnimi dejavniki tveganja za hiperdigitalizacijo in obravnavo motenj srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom ter vzajemnega delovanja zdravil.

¹ Mark Jovanović, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jovanovicmark9@gmail.com

² Izr. prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: metildigoxin, synthetic cardiac glycosides, arrhythmia, digoxin intoxication, digoxin-specific antibody fragments

Despite the advances in the pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation synthetic cardiac glycosides continue to be used for the adjuvant treatment of these patients. Digoxin and metildigoxin are the only two synthetic cardiac glycosides registered in Slovenia, and treatment with digoxin requires regular therapeutic drug monitoring. High serum digoxin level and digoxin intoxication are often used interchangeably to define serum digoxin concentration beyond therapeutic range. However, digoxin intoxication is a term used to emphasize the presentation of symptoms related to high serum digoxin level. Life-threatening arrhythmias present the leading cause of death due to digoxin toxicity. Proper understanding of the pathophysiological mechanism of arrhythmogenesis due to digoxin toxicity, with sinus bradycardia being more commonly associated with digoxin intoxication than bundle blocks, leads to early recognition of intoxicants with subtle clinical presentation and, therefore, faster treatment and good clinical outcome of those patients. The following case report presents a female patient with several risk factors for metildigoxin intoxication and the acute management of cardiac arrhythmias due to metildigoxin toxicity and drug-drug interaction.

UVOD

Sintetični srčni glikozidi oz. preparati digitalisa predstavljajo eno izmed najstarejših skupin zdravil, ki se glede na zadnja priporočila Evropskega kardiološkega združenja (European Society of Cardiology) uporabljajo pri dveh skupinah bolnikov (1–3). Prvo skupino predstavljajo bolniki s simptomatskim srčnim popuščanjem in znižanim iztisnim deležem (< 40 %) ob sinusnem ritmu oz. atrijski fibrilaciji (AF) ali atrijski undulaciji (AU) kljub najboljši zastavljenemu zdravljenju z zaviralci nepri-lizina in angiotenzinskega receptorja oz. angiotenzinske konvertaze, zaviralci adrenergicnih receptorjev β in zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev. Drugo skupino predstavljajo bolniki z AF oz. AU in tahikardnim odgovorom ventriklov (> 110/min) kljub najboljši zastavljenemu zdravljenju z zaviralci adrenergicnih receptorjev β oz. zaviralci nedihidropiridinskih kalcijevih kanalov (stopnja priporočila Ib po razvrstitvi Evropskega kardiološkega združenja).

Tako avtorji zgornjih priporočil svetujejo uporabo sintetičnih srčnih glikozidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem in znižanim iztisnim deležem (angl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) ter tudi pri bolnikih z ohranjenim (angl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) in blago znižanim iztisnim deležem levega ventrikla (angl. *heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF) ob neurejeni AF oz. AU. Zadnja indikacija je posledica vzajemnega spodbujanja AF oz. AU in srčnega popuščanja, neodvisno od stopnje okvare krčljivosti levega ventrikla.

Med sintetične srčne glikozide sodijo digoksin, metildigoksin in digitoksin, ki se med seboj razlikujejo v farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih. V primerjavi z digoksinom se metildigoksin hitreje absorbira v krvni obtok skozi prebavila. Digoksin in metildigoksin se izločata pretežno z ledvicami, medtem ko se digitoksin izloča z žolčem skozi prebavila, zato se slednji uporablja pri bolnikih s pomembno

ledvično okvaro. V Sloveniji se med sintetičnimi srčnimi glikozidi uporabljata digoksin v intravenski obliki in metildigoksin v peroralni obliki, ki se z demetilacijo v jetrih presnovi v digoksin. Poleg tega v Sloveniji merimo le serumsko koncentracijo digoksina in ne metildigoksina, torej so podatki o ravni digoksina primerljivi s podatki o ravni metildigoksina. Natančnejši pregled pomembnih farmakokinetičnih lastnosti digoksina in metildigoksina, ki pojasnijo mehanizem kopičenja obeh zdravil v organizmu, prikazuje tabela 1 (4).

Bolniki, ki prejema digoksin oz. metildigoksin, potrebujejo skrben nadzor in natan-

čno uravnavanje serumske koncentracije digoksina znotraj ozkega terapevtskega območja (pod 1,2 ng/ml oz. 1,5 nmol/l). Porast serumske koncentracije digoksina nad terapevtsko območje strokovnjaki označujejo s hiperdigitalizacijo, medtem ko sočasno prisotnost kliničnih znakov in simptomov (npr. slabost, bolečine v trebuhu, palpitanje, simptomi okvare živčevja itd.) zaradi hiperdigitalizacije poimenujejo zastrupitev z digoksinom (1, 5).

Zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom poteka akutno in kronično. Glede na podatke Registra zastrupitev Republike Slovenije je bilo v zadnjih desetih letih

Tabela 1. Prikaz pomembnejših farmakokinetičnih lastnosti digoksina in metildigoksina (4).

	Absorpcija	Porazdelitev	Biotransformacija	Izločanje
Digoksin	<ul style="list-style-type: none"> Poteka v zgornjem delu tankega črevesja. Hrana podaljša absorpcijski čas. Absolutna biološka uporabnost digoksina ob peroralnem vnosu je 60–80 %. Digoksin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 2–8 urah peroralnega in 1–6 urah intravenskega odmerjenja. 	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni navidezni volumen porazdelitve digoksina znaša 4–7 l/kg. Kopiči se v srčni mišici, jetrih, ledvicah, skeletnih mišicah in črevesju. Razmerje med koncentracijo digoksina v srčni mišici in serumu znaša 70 : 1. Čas porazdelitve digoksina v tkiva znaša 6–8 ur. Vezava na plazemske beljakovine je 25 % (ob uremiji je nižja). Hipokaliemija in hipotiroza spodbujata kopičenje digoksina v srčni mišici in skeletnih mišicah. Hipertiroza, hiperkaliemija in hiponatriemija zavirajo kopičenje digoksina v srčni mišici in skeletnih mišicah. 	<ul style="list-style-type: none"> Bakterije prebavnega trakta presnovijo približno 40 % odmerka digoksina s hidrolizo sladkornih skupin in redukcijo laktoskega obroča. Po absorpciji jetra presnovijo 16 % digoksina v 3-β-digoksinen, 3-keto-digoksinen in presnovke, ki se vežejo z glukuronsko ter sulfonsko kislino. Jetrni presnovki v nizkem deležu lahko spodbujajo toksične učinke digoksina na srčno mišico. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja digoksina ob ohranjenem ledvičnem delovanju znaša 36–48 ur, pri anuričnih bolnikih pa 3–5 dni. Razpolovni čas izločanja digoksinena znaša štiri ure. Večina, tj. 50–70 % digoksina, se izloči z urinom.
Metildigoksin	<ul style="list-style-type: none"> Absolutna biološka uporabnost metildigoksina ob peroralnem vnosu je 80–100 %. Metildigoksin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 30 min peroralnega odmerjanja. 	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni navidezni volumen porazdelitve metildigoksina znaša 10 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je 10–22 % (ob uremiji je nižja). 	<ul style="list-style-type: none"> Med prvim prehodom skozi jetra se približno 13 % odmerka metildigoksina presnovi v digoksin. Preostale presnovke v nižjem deležu predstavljajo bisglikozidi in monoglikozidi. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja metildigoksina ob ohranjenem ledvičnem delovanju znaša dva dni. Po sedmih dneh se približno 55 % odmerka izloči z urinom in 30 % z blatom. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči 31 % odmerka metildigoksina, 50 % se ga izloči v obliki digoksina in 2 % v obliki glikozidov.

poročano o 28 zastupitvah z metildigoksinom, od česar predstavljajo kronične zastupitve 75 % vseh primerov (6). K večjemu deležu kroničnih zastupitev z metildigoksinom prispeva visoka starost srčno-žilnih bolnikov, pridružene kronične bolezni (kronična ledvična okvara, nezdravljena hipotiroza) in pomembno medsebojno delovanje metildigoksina z drugimi zdravili (amiodaron, karvedilol, verapamil itd.). V primerjavi z akutno zastupitvijo z metildigoksinom (npr. poskus samomora), ki se kaže z nenadnim pojavom simptomov okvare prebavil in živčevja nekaj ur po zaužitju zdravila, poteka kronična zastupitev z metildigoksinom prikrito (slabo počutje, omotica), zato je njena zgodnja prepoznavna težavna. Tako pri akutnih kot kroničnih zastupitvah z digoksinom oz. metildigoksinom predstavljajo najpomembnejši vzrok umrljivosti življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma, vključno s popolnim atrioventrikularnim (AV) blokom.

Dobro razumevanje patofizioloških mehanizmov delovanja digoksina oz. metildigoksina na srčno mišico vodi k zgodnji prepoznavi tistih motenj srčnega ritma, ki so pogosto (sinusna bradikardija) oz. redko (kračni blok) posledica hiperdigitalizacije. Slednje utegne vzbuditi klinični sum na hiperdigitalizacijo tudi pri bolnikih s prikrito klinično sliko zastupitve, kar vodi k hitrejšemu zdravljenju ter boljšemu preživetju teh bolnikov (7).

KLINIČNI PRIMER

Pred šestimi meseci so v bolnišnici zaradi šoka ob srčni odpovedi, ki je bila posledica AF s tahikardnim odgovorom ventriklov, obravnavali 91-letno bolnico z znano arterijsko hipertenzijo, kronično AF, ishemično boleznijo srčne mišice po kirurški revaskularizaciji, boleznijo srčne zaklopke po vstavitvi mehanske mitralne zaklopke, sladkorno boleznijo tipa 2, hiperlipidemijo, kronično ledvično boleznijo stopnje 3, hipotirozo na nadomestni hormonski tera-

piji in Parkinsonovo boleznijo. Uvedli so ji tritirno antiaritmčno zdravljenje z bisoprololom, metildigoksinom in amiodaronom, ki je bilo uspešno oz. ga je bolnica dobro prenašala. UZ srca ob odpustu je pokazal normalno delujočo mehansko mitralno zaklopko, močno znižan iztisni delež z motnjami krčenja na posameznih odsekih levega ventrikla, oslABLJENO krčljivost desnega ventrikla, zmerno trikuspidalno regurgitacijo in blago pokapilarno pljučno hipertenzijo. V domačo oskrbo so jo odpustili z naslednjim načrtom zdravljenja:

- bisoprolol 2,5 mg na 12 ur,
- metildigoksin 0,1 mg na 24 ur od pone-deljka do petka,
- amiodaron 200 mg na 24 ur,
- varfarin po navodilih zdravnika,
- atorvastatin 20 mg zvečer,
- furosemid 40 mg zjutraj,
- pantoprazol 40 mg zjutraj,
- natrijev levotiroksinat 75 µg zjutraj,
- levodopa in zaviralec dekarboksilaze 250/25 mg na 12 ur,
- metformin 1.000 mg na 12 ur in
- gliklazid 30 mg zjutraj.

Po štirih mesecih od odpusta iz bolnišnice se je bolnica udeležila kardiološkega pregleda, kjer so zdravniki ugotavljali izboljšanje kliničnega stanja. EKG je pokazal verjetno sinusni ritem s srčno frekvenco (SF) 58/min, levo srčno os, motnjo prevajanja na ravni ventriklov s širokimi kompleksi QRS (130 ms) in obrnjene valove T v odvodih I in aVL. Z izjemo mejne bradikardije so zdravniki ostale spremembe v EKG že opisovali pred uvedbo tritirnega antiaritmčnega zdravljenja.

Sedaj je bolnica poiskala zdravniško pomoč v zdravstvenem domu zaradi sedem dni trajajoče šibkosti in bradikardije (najnižja SF do 38/min). Ob pregledu je imela stabilen krvni tlak. Zaradi znane hipotiroze in zdravljenja z amiodaronom so preverili raven ščitničnih hormonov, ki ni odstopala od normalnih vrednosti. Znižali so ji odme-

rek bisoprolola z 2,5 mg na 12 ur na 1,25 mg na 12 ur in jo naročili na spremljanje čez tri dni. Ob tem je bradikardija vztrajala (najnižja SF do 43/min), zato so jo napotili v urgentno internistično ambulanto.

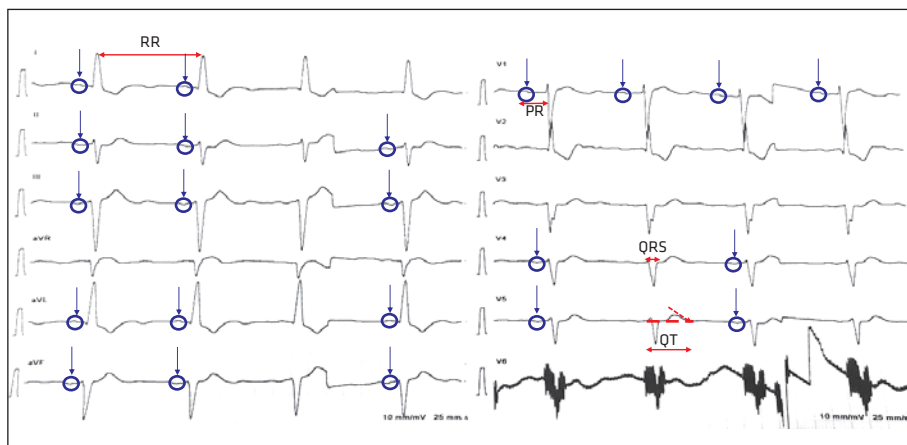
Ob pregledu v urgentni internistični ambulanti je zanikala stenokardijo, palpitanje, sinkopo, dispnejo, omotico, vročino in otekle noge. Klinični status je pokazal povišan sistolični krvni tlak (200 mmHg), visok pulzni tlak (140 mmHg) ter reden srčni ritem s SF 57/min.

Preiskave ob sprejemu v urgentni internistični ambulanti

EKG ob sprejemu je pokazal reden ritem s SF 57/min, ki bi najverjetneje utegnil predstavljati sinusni ritem (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atrij). Slednje podpirajo nakazani valovi P v odvo-

dih I, II, III, aVL, aVF, V1, V4 in V5 (slika 1). Poleg tega bi reden srčni ritem, ki ga prikazuje slika 1, lahko predstavljal tudi AF s popolnim AV-blokom, ki je sumljiva samo v odvodu V2. Pri tem je treba opozoriti, da je interpretacija srčnega ritma v odvodu V2 otežena in nezanesljiva zaradi artefaktov in napačno postavljenega odvoda. Natančnejšo opredelitev osnovnega srčnega ritma bi utegnil razjasniti daljši posnetek EKG, česar med pregledom nismo opravili.

V primerjavi z EKG iz kardiološke ambulante je EKG ob sprejemu pokazal širše komplekse QRS (> 130 ms) in podaljšano dobo QT (> 500 ms). Te spremembe niso značilne za hiperdigitalizacijo in so najverjetneje posledica zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev β (bisoprolol) oz. amiodaronom ter morebitnih elektrolitskih motenj ob zdravljenju s furosemidom (npr. hipomagneziemija, hipokalcemija), česar



Slika 1. EKG ob sprejemu in serumski koncentraciji digoksina 3,05 nmol/l s hitrostjo papirja 25 mm/s. Slika prikazuje reden ritem s srčno frekvenco (SF) 57/min (SF je mogoče razbrati z intervala RR), ki bi najverjetneje utegnil predstavljati sinusni ritem (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atrij) brez jasne atrioventrikularne (AV) disociacije. Slednje podpirajo nakazani valovi P v odvodih I, II, III, aVL, aVF, V1, V4 in V5 (označeni z modro puščico) z enakimi intervali PR. Poleg tega bi prikazani reden srčni ritem lahko predstavljal tudi atrijsko fibrilacijo (AF) s popolnim AV-blokom, ki je sumljiva samo v odvodu V2 (ta je napačno postavljen in vsebuje številne artefakte). V primerjavi z EKG iz kardiološke ambulante izstopajo v EKG ob sprejemu širši kompleksi QRS (> 130 ms) in podaljšana doba QT (> 500 ms pri ročnem odčitavanju dobe QT po Lepeshkinu in Surawiczu (prekinjene rdeče črte)). Odvod V6 je neuporaben. Obenem moramo opozoriti, da slika prikazuje EKG, ki je tehnično slabe kakovosti in ne odraža v celoti sprememb, ki jih poznamo pri hiperdigitalizaciji. Slednje utegne biti posledica sočasne učinka drugih zdravil na delovanje srčne mišice (bisoprolol, amiodaron).

nismo preverili z laboratorijskimi preiskavami. Kljub temu smo zaradi simptomatske bradikardije in številnih dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo (visoka starost, kronična ledvična bolezen, zdravljenje z amiodaronom in bisoprololom) posumili na zastrupitev z metildigoksinom. Tako smo z laboratorijskimi preiskavami ob sprejemu potrdili povišano serumsko koncentracijo digoksina, ki je znašala 3,05 nmol/l.

Rezultate laboratorijskih preiskav ob sprejemu prikazuje tabela 2.

RTG prsnega koša ni pokazal novonastalih sprememb, ki bi utegnile pojasniti klinično sliko bolnice.

Potek obravnave in zdravljenje

Zaradi hiperdigitalizacije s serumsko koncentracijo digoksina 3,05 nmol/l in bradikardije smo bolnico sprejeli v 24-urno bolnišnico in spremljali srčni ritem ter nadzorovali raven digoksina. Po posvetu s kliničnim toksikologom se nismo odločili za zdravljenje s protitelesi proti toksinu digitalisa, saj je bila bolnica ves čas obravnave akutno neprizadeta in je imela stabilen krvni tlak. Zaradi hipokaliemije smo nadomeščali kalij, uredili smo krvni tlak z vnosom nitroglicerina, prekinili smo zdravljenje z metildigoksinom, bisoprololom, amiodaronom in furosemidom ter uvedli tekočinsko zdravljenje z izotoničnimi kristaloidi (0,9-% natrijev klorid (NaCl)), s čimer smo sprožili zadostne urne diureze (normourija). Prav tako smo zaradi podaljšane dobe QT in povečanega tveganja za življenjsko ogrožajoče polimorfne ventrikularne tahikardije (fr. *torsade de pointes*) bolnico zdravili z magnezijem.

Drugi dan obravnave je raven digoksina znašala 2,33 nmol/l. Sočasno z nižanjem stopnje hiperdigitalizacije in podpornim tekočinskim zdravljenjem se je ledvično delovanje popravilo. EKG je ponovno pokazal reden ritem, ki bi najverjetneje utegnil predstavljati AF z ubežnim ritmom iz prok-

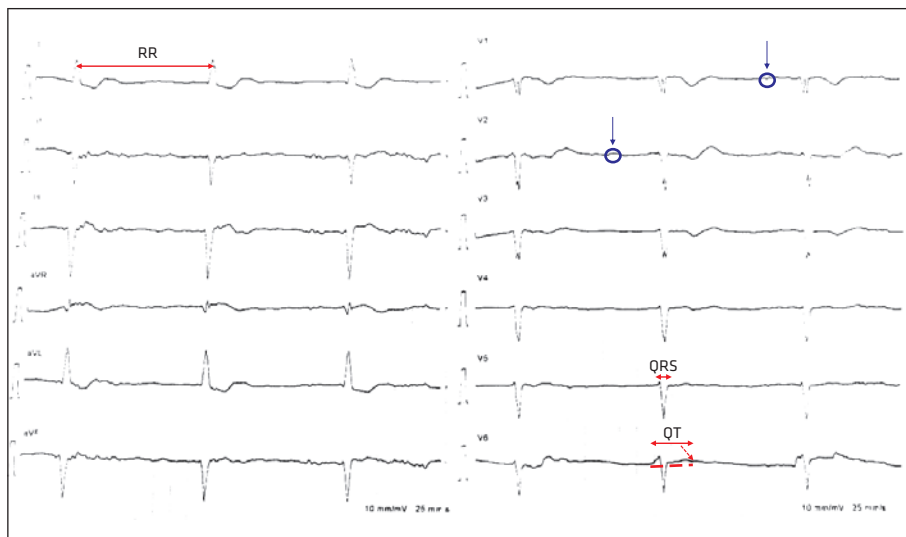
Tabela 2. Prikaz rezultatov laboratorijskih preiskav ob sprejemu. oGF – ocena hitrosti glomerulne filtracije, cel./dir. – celokupni/direktni, MCV – povprečna prostornina eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*), MCH – povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin*), MCHC – povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*), PČ – protrombinski čas, INR – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*), HS – visoka občutljivost (angl. *high sensitivity*), CK – kreatin kinaza (angl. *creatin kinase*), LDH – laktat dehidrogenaza.

Parameter	Vrednost
Glukoza	5,60 mmol/l
Sečnina	6,50 mmol/l
Kalij	3,70 mmol/l
Natrij	143,00 mmol/l
Klorid	102,00 mmol/l
Kreatinin/oGF	135 µmol/l/29 ml/min/1,73 m ²
Billirubin cel./dir.	18 µmol/l/7 µmol/l
Alkalna fosfataza	1,89 µkat/l
Aspartat aminotransferaza	0,42 µkat/l
Alanin aminotransferaza	0,20 µkat/l
Gamaglutamil transferaza	0,25 µkat/l
Amilaza	1,59 µkat/l
Lipaza	0,36 µkat/l
Levkociti	9,50 × 10 ⁹ /l
Eritrociti	3,87 × 10 ¹² /l
Hemoglobin	125 g/l
Hematokrit	0,398
MCV	102,70 fl
MCH	32,40 pg
MCHC	327 g/l
Trombociti	128 × 10 ⁹ /l
PČ/INR	0,33/2,19
Troponin I (HS)	55 ng/l
CK	0,71 µkat/l
LDH	5,20 µkat/l
Raven digoksina	3,05 nmol/l

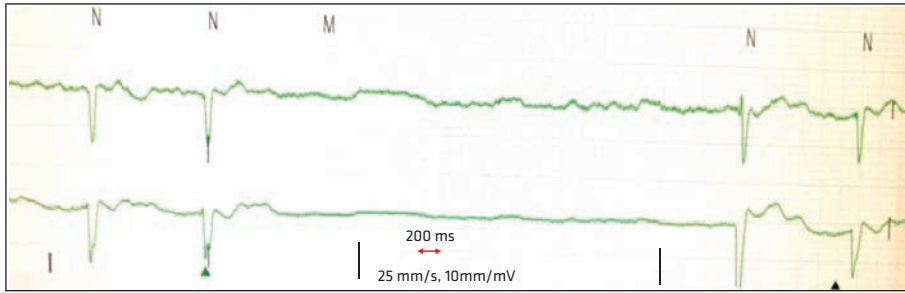
simalnega prevodnega sistema (slika 2). Slednje podpira odsotnost stalno prisotnih valov P v odvodih V1 in V2 (odvoda II in III imata precej artefaktov), kjer običajno najboljše vidimo valove P, in pojav nižje SF oz. ožjih kompleksov QRS (130 ms) v primerjavi z EKG ob sprejemu. Širina kompleksov QRS drugi dan obravnave je bila primerljiva s širino kompleksov QRS v EKG iz kardiološke ambulante pred dvema mesecema oz. pred uvedbo tritirnega antiaritmičnega zdravljenja, ko so zdravniki pri bolnici opisovali verjeten sinusni ritem. Slednje je tako ob verjetni AF z rednim ritmom vzbudilo sum na pojav ubežnega srčnega ritma, ki izvira iz proksimalnega prevodnega sistema (AV-vozel, Hisov snop).

Tretji dan obravnave je serumska koncentracija digoksina znašala 2,01 nmol/l. Telemetrija je pokazala AF s SF 38/min in absolutno bradiaritmijo (nereden srčni ritem) ter posamezne asistolne premore, ki so trajali povprečno 4–5 s (slika 3). Tako smo z nižanjem stopnje hiperdigitalizacije zabeležili prekinitev verjetno predhodnega popolnega AV-bloka. Med opazovanjem je bolnica navajala šibkost in utrujenost, ob čemer je ves čas imela stabilen krvni tlak. Zaradi morebitne nujne vstavitve transvenskega srčnega spodbujevalnika ob poslabšanju bradikardije smo prekinili zdravljenje z varfarinom.

Četrty dan obravnave se je serumska koncentracija digoksina znižala na 1,63 nmol/l. Telemetrija je pokazala AF s SF 80/min in posamezne nepomembne



Slika 2. EKG na drugi dan obravnave ob serumski koncentraciji digoksina 2,33 nmol/l s hitrostjo papirja 25 mm/s. Slika najverjetneje prikazuje atrijsko fibrilacijo (AF) z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema. Slednje podpira odsotnost stalno prisotnih valov P v odvodih V1 in V2 (nakazani valovi P so označeni z modro puščico), kjer običajno najboljše vidimo valove P (odvoda II in III imata precej artefaktov), in pojav nižje redne srčne frekvenca (SF) 39/min (SF je mogoče razbrati z intervala RR) oz. ožjih kompleksov QRS (130 ms) v primerjavi z EKG ob sprejemu. Ob verjetni AF z rednim ritmom smo posumili na pojav ubežnega srčnega ritma, ki izvira iz proksimalnega prevodnega sistema (atrioventrikularni (AV) vozel, Hisov snop). Obenem moramo opozoriti, da slika prikazuje EKG, ki je tehnično slabe kakovosti in ne odraža v celoti sprememb, ki jih poznamo pri hiperdigitalizaciji. Slednje utegne biti posledica sočasnega učinka drugih zdravil na delovanje srčne mišice (bisoprolol, amiodaron). Poleg računalniške meritve dobe QT (622 ms) smo uporabili tudi metodo ročnega odčitavanja po Leshkinu in Surawiczu (prekinjene rdeče črte).



Slika 3. Zapis električne aktivnosti srca na telemetriji ob serumski koncentraciji digoksina 2,01 nmol/l. Atrijska fibrilacija (AF) z absolutno bradikardijo (nereden utrip) in povprečno srčno frekvenco (SF) 38/min. Prisoten je asistolni premor, ki traja približno 5 s. N – preveden srčni utrip (angl. *normal beat*), M – nepreveden srčni utrip (angl. *missed beat*).

asistolne premore (do 2 s). Po tekočinskem zdravljenju s kristaloidi se je izboljšalo ledvično delovanje (znižanje kreatinina s 135 $\mu\text{mol/l}$ na 96 $\mu\text{mol/l}$ in porast ocenjene glomerulne filtracije z 29 ml/min/1,73 m² na 45 ml/min/1,73 m²). V izboljšanem kliničnem stanju in z navodili izbranemu osebnemu zdravniku smo bolnico odpustili v domačo oskrbo. Sledili smo jo štiri mesece, v tem času je imela AF z normokardnim odgovorom ventriklov.

RAZPRAVA

Opisani klinični primer prikazuje bolnico s številnimi dejavniki tveganja za hiperdigitalizacijo (visoka starost, kronična ledvična bolezen, medsebojno delovanje metildigoksina z drugimi zdravili) in motnjami srčnega ritma, ki so, nekatere pogosteje, druge redkeje, posledica hiperdigitalizaci-

je (tabela 3) (8). Med najpogostejše motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije sodi sinusna bradikardija, ki nastopi tako pri terapevtskih kot tudi pri čezmernih serumskih koncentracijah digoksina in zato predstavlja nizko specifični klinični pokazatelj zastrupitve z digoksinom oz. metildigoksinom. Kljub temu je pojav simptomatske bradikardije ob prepoznavi dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo vzbudil sum na zastrupitev z metildigoksinom, ki so jo potrdile laboratorijske preiskave (raven digoksina ob sprejemu 3,05 nmol/l).

Z nižanjem stopnje hiperdigitalizacije se je drugi dan obravnave širina kompleksov QRS zmanjšala in verjetni sinusni ritem je zamenjala AF z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema (širina QRS, primerljiva z EKG iz kardiološke ambulante). Temu je v naslednjih

Tabela 3. Seznam pogostih in redkih motenj srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije (7, 8). AV – atrioventrikularni, AF – atrijska fibrilacija, AU – atrijska undulacija.

Pogoste motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije	Redke motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije
<ul style="list-style-type: none"> • Prezgodnja depolarizacija ventriklov, ventrikularna bigeminija, • sinusna bradikardija, sinoatrijski blok, sinoatrijski zastoj, • atrijska tahikardija (s prevajanjem 2 : 1), • AV-blok prve stopnje, AV-blok druge stopnje tipa Mobitz I, popolni AV-blok in • ubežni nodalni ritem oz. pospešeni idioventrikularni ritem. 	<ul style="list-style-type: none"> • AF in AU, • AV-blok druge stopnje tipa Mobitz II, • kračni blok in • ventrikularna tahikardija oz. fibrilacija.

dneh sledila prekinitev popolnega AV-bloka z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema in pojav AF z absolutno bradiaritmijo (nerednim srčnim ritmom nižje frekvence) in nato z normokardnim odgovorom ventriklov. Časovni pregled motenj srčnega ritma v odvisnosti od stopnje hiperdigitalizacije prikazuje tabela 4.

V nadaljevanju prispevka sledi najverjetnejša razlaga časovnega sosledja motenj srčnega ritma, prikazanih v tabeli 4, in poteka obravnave z zdravljenjem.

Razlaga verjetne sinusne bradikardije s kompleksi QRS > 130 ms in srčno frekvenco 57/min

Ob verjetni sinusni bradikardiji (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atrij) izstopajo širši kompleksi QRS v primerjavi z EKG iz kardiološke ambulante (QRS 130 ms) in podaljšana doba QT (> 500 ms). Opisane spremembe niso značilne za hiperdigitalizacijo in so verjetno posledica zdravljenja z bisoprololom (povečanje kračnega bloka oz. razširitev kompleksov QRS) oz. amiodaronomom (podaljšana doba QT). Tako prekinitev zdravljenja

z bisoprololom sovпада z zmanjšanjem kračnega bloka drugi dan obravnave, kar bi lahko razložila relativno kratka razpolovna doba bisoprolola (10–11 ur) (9). Čeprav v primerjavi z bisoprololom metildigoksin redko sproži kračni blok zaradi šibkega negativnega dromotropnega učinka (uporabljeno prevajanje električnega impulza skozi prevodni sistem) na srčnomišične celice ventriklov, utegne novonastali kračni blok redko predstavljati prvi znak hiperdigitalizacije, predvsem pri bolnikih s pridruženimi elektrolitskimi motnjami (npr. hipokaliemija), ki lahko dodatno povečajo kopičenje metildigoksina v srčni mišici (4). Zato nekateri avtorji svetujejo meritev serumske koncentracije digoksina pri vsakem bolniku, ki prejema preparate digitalisa in ima spremembe v kračnem bloku oz. pridružene elektrolitske motnje (10).

Poleg tega sta povečanje kračnega bloka in podaljšanje dobe QT lahko tudi posledici motenj v elektrolitskem ravnovesju zaradi zdravljenja s furosemidom (npr. hipomagneziemija, hipokalcemija), česar z laboratorijskimi preiskavami nismo preverili.

Nasprotno pa prekinitev zdravljenja z bisoprololom ne pojasni nižje SF (39/min) drugi dan obravnave v primerjavi s SF ob

Tabela 4. Časovni pregled motenj srčnega ritma v odvisnosti od stopnje hiperdigitalizacije. SF – srčna frekvenca, AV – atrioventrikularni, AF – atrijska fibrilacija.

Dan obravnave	Srčni ritem	Širina kompleksa QRS (ms)	SF (/min)	Popolni AV-blok	Bradi-kardija	Serumska koncentracija digoksina (nmol/l)
1.	verjetno sinusni ritem (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atrij)	>130	57	ne	da	3,05
2.	verjetno AF z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema	130	39	da	da	2,33
3.	AF z absolutno bradiaritmijo	130	38	ne	da	2,01
4.	AF	130	80	ne	ne	1,63

sprejemu (57/min). To utegne razložiti vpliv hiperdigitalizacije na delovanje simpatičnega oz. parasimpatičnega živčnega sistema (posredni učinki metildigoksina na srčno mišico).

Tako pri nižji oz. terapevtski serumski koncentraciji digoksina prevladuje učinek parasimpatičnega živčnega sistema na delovanje srčne mišice, ki se kaže predvsem z nižjo SF (negativen kronotropni učinek) in upočasnjem prevajanju električnega impulza skozi AV-vozel (negativen dromotropni učinek). Nasprotno lahko pri hiperdigitalizaciji prevladuje učinek simpatičnega živčnega sistema na delovanje srčne mišice, ki se kaže z višjo SF (pozitiven kronotropni učinek) in hitrejšim prevajanjem električnega impulza skozi AV-vozel (pozitiven dromotropni učinek) (11, 12). Slednje utegne razložiti višjo SF in odsotnost popolnega AV-bloka zaradi močnejšega učinka simpatičnega živčnega sistema na sinoatrijski in AV-vozel ob višji serumski koncentraciji digoksina v primerjavi s srčnim ritmom drugi dan obravnave.

Razlaga verjetne atrijske fibrilacije z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema in srčne frekvence 39/min

Preskoka iz verjetnega sinusnega ritma v AF ne razloži popolnoma prekinitev zdravljenja z amiodaronom zaradi relativno dolge razpolovne dobe zdravila (13). Prav tako hiperdigitalizacija redko sproži paroksizmalno AF (8). Dejavnike tveganja za nastanek paroksizmalne AF v prikazanem kliničnem primeru najverjetneje predstavljajo strukturne nepravilnosti srčne mišice (verjetno povečani atriji ob znanem srčnem popuščanju), hipokaliemija in po nekaterih podatkih iz literature tudi nastanek (popolnega) AV-bloka (14).

Nastanek popolnega AV-bloka z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega

sistema drugi dan obravnave najverjetneje pojasni vzajemno delovanje bisoprolola, metildigoksina in amiodarona na AV-vozel. Hkrati lahko šibkejši učinek simpatičnega živčnega sistema pri nižji serumski koncentraciji digoksina poveča tveganje za nastanek popolnega AV-bloka zaradi prevladujočega parasimpatičnega živčnega sistema na AV-vozel. Tako mehanizem nastanka popolnega AV-bloka v prikazanem kliničnem primeru razložijo neposredni oz. posredni učinki metildigoksina na srčno mišico.

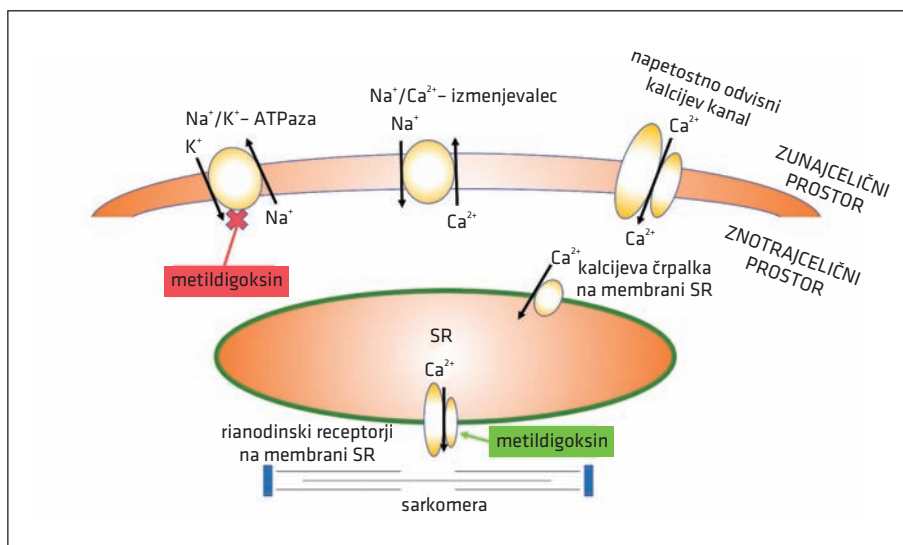
Metildigoksin neposredno vpliva na koncentracijo znotrajceličnega kalcija, saj zavira transmembranski izmenjevalec za natrijeve in kalijeve ione (Na^+/K^+ -ATPaza) na membrani srčnomišičnih celic in aktivira rianodinske receptorje na membrani sarkoplazemskega retikuluma v srčnomišičnih celicah (15, 16). Vse to vodi v porast znotrajceličnega kalcija v srčnomišičnih celicah, kar ojača krčljivost srčne mišice (pozitiven inotropni učinek), upočasni prevodni sistem srca na ravni sinoatrijskega oz. AV-vozla (negativen kronotropni in dromotropni učinek) ter poveča vzdražnost srčne mišice zaradi povečanja vzdražnosti srčnomišičnih celic na ravni atrijev oz. ventriklov (pozitiven batmotropni učinek). Pozitiven inotropni učinek metildigoksina na srčno mišico ojača krčljivost levega ventrikla, medtem ko negativen kronotropni in dromotropni učinek metildigoksina na srčno mišico zaradi zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel sprožita nastanek popolnega AV-bloka z ubežnim srčnim ritmom. Shema neposrednih učinkov metildigoksina na srčno mišico prikazuje slika 4.

Poleg neposrednih učinkov metildigoksina na srčno mišico razloži nastanek popolnega AV-bloka tudi posredni učinek metildigoksina na AV-vozel zaradi aktivacije parasimpatičnega živčnega sistema. Temu sledita negativni kronotropni in

dromotropni učinek na srčno mišico zaradi zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel (11, 12). Pregled neposrednih in posrednih učinkov metildigoksina na posamezne dele srčne mišice prikazuje tabela 5.

Razlaga atrijske fibrilacije z absolutno bradikardijo in atrijske fibrilacije z normokardnim odgovorom ventriklov

Z nadaljnjim nižanjem serumske koncentracije digoksina je sledila prekinitvev



Slika 4. Shema prikazuje neposredne učinke metildigoksina na srčni mišični celici. Zaradi neposrednega zaviranja izmenjevalca za natrijeve in kalijeve ione (Na^+/K^+ -ATPaza) se poveča znotrajcelična koncentracija natrija, kar zmanjša koncentracijski gradient med znotrajceličnimi in zunajceličnimi natrijevimi ioni. Temu sledi upočasnjene iztok kalcijevih ionov skozi natrij-kalcijev izmenjevalec in kopičenje znotrajceličnega kalcija. Na koncentracijo znotrajceličnega kalcija v srčni mišičnih celicah vpliva metildigoksini tudi z aktivacijo rianodinskih receptorjev na membrani sarkoplazemskega retikuluma (SR), kar poveča sproščanje kalcijevih ionov iz SR v citosol (16, 17). SR – sarkoplazemski retikulum, Na^+ – natrij, Ca^{2+} – kalcij, K^+ – kalij.

Tabela 5. Pregled neposrednih in posrednih učinkov metildigoksina na posamezne dele srčne mišice (2, 18). AV – atrioventrikularni.

Prijemališče delovanja metildigoksina v srčni mišici	Prevladujoči učinek metildigoksina	Komentar
sinoatrijski vozel	posredni učinek	negativen kronotropni učinek (pri visoki stopnji hiperdigitalizacije tudi pozitiven kronotropni učinek)
srčni mišično tkivo atrijev	neposredni učinek	pozitiven batmotropni učinek negativen dromotropni učinek
AV-vozel	posredni učinek	negativen dromotropni učinek (pri visoki stopnji hiperdigitalizacije tudi pozitiven dromotropni učinek)
srčni mišično tkivo ventriklov	neposredni učinek	pozitiven inotropni učinek pozitiven batmotropni učinek

popolnega AV-bloka in pojav AF z bradikardijo ter končno z normalno SF zaradi povečane prevodnosti električnega impulza skozi AV-vozel.

Po podatkih iz literature serumska koncentracija digoksina vpliva na stopnjo AV-bloka (19, 20). Tako AV-blok prve stopnje pogosto nastopi pri terapevtskih serumskih koncentracijah digoksina (< 1,2 ng/ml oz. 1,5 nmol/l), medtem ko AV-blok druge stopnje tipa Mobitz I in popolni AV-blok nastopita pri hiperdigitalizaciji (> 1,2 ng/ml oz. 1,5 nmol/l). V primerjavi z AV-blokom druge stopnje tipa Mobitz I je AV-blok druge stopnje tipa Mobitz II redko posledica hiperdigitalizacije, saj je v primerjavi z AV-vozlom Hisov snop manj občutljiv na digoksin oz. metildigoksin (20).

Razlaga dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo in poteka obravnave z zdravljenjem

Poleg hiperdigitalizacije je v laboratorijskih izvidih izstopalo tudi akutno poslabšanje kronične ledvične okvare, ki je bilo posledica negativnega tekočinskega ravnovesja ob zdravljenju s furosemidom. Tako ledvična okvara in elektrolitske motnje (hipokaliemija, hipomagneziemija itd.) predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za hiperdigitalizacijo, predvsem pri bolnikih s sistoličnim srčnim popuščanjem, ki so starejši od 65 let (21). V prikazanem kliničnem primeru sta tveganje za hiperdigitalizacijo in nastanek popolnega AV-bloka dodatno

povečala zdravljenje z zaviralcem glikoproteina p (amiodaron) in sočasno preje-manje zdravil, ki zavirajo prevajanje električnega impulza skozi AV-vozel (bisoprolol). Glikoprotein p je transmembranski prenašalec, ki v svetlino ledvičnih tubulov izloča številne organizmu tuje snovi. Na aktivnost glikoproteina p vplivajo številna zdravila, ki lahko povečajo oz. zmanjšajo hitrost izločanja digoksina iz organizma. Tako je amiodaron v prikazanem kliničnem primeru zmanjšal izločanje metildigoksina skozi ledvice zaradi zaviranja glikoproteina p in povečal tveganje za hiperdigitalizacijo. Pomembno farmakološko medsebojno delovanje metildigoksina z drugimi zdravili, ki vplivajo na aktivnost transmembranskega prenašalca glikoproteina p, povzema tabela 6 (22). Hkrati sočasno jemanje amiodarona, bisoprolola in metildigoksina poveča tveganje za nastanek popolnega AV-bloka zaradi vzajemnega zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel.

V opisanem kliničnem primeru je bila bolnica ves čas obravnave akutno neprizadeta s stabilnim krvnim tlakom in brez hiperkaliemije. Tako pri bolnikih z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom, ki so tlačno stabilni oz. asimptomatski, zadostujeta prekinitve zdravljenja z metildigoksinom in tekočinsko zdravljenje s podporo ledvičnemu delovanju. Nasprotno se bolnike z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom,

Tabela 6. Prikaz pomembnega farmakološkega medsebojnega delovanja metildigoksina z drugimi zdravili, ki vplivajo na aktivnost transmembranskega prenašalca glikoproteina p (22).

Zaviralci glikoproteina p	Spodbujevalci glikoproteina p
amiodaron	karbamazepin
karvedilol	zeleni čaj (lat. <i>Camellia sinensis</i>)
makrolidi	fenitoin
diltiazem	rifampicin
verapamil	lorlatinib

ki so hemodinamsko nestabilni in simptomatski oz. imajo pridruženo hiperkaliemijo (koncentracija serumskega kalija > 5–5,5 mmol/l), zdravi s protitelesi proti digitalisu (23). V primeru zadržkov za zdravljenje s protitelesi proti digitalisu (ob prisotnosti alergije na antigene ovac) se svetuje posvet z nefrologom glede morebitnega zdravljenja s hemadsorpcijo (24).

Povišan sistolični oz. pulzni krvni tlak (ob sprejemu sistolični tlak 200 mmHg in diastolični tlak 60 mmHg) ob popolnem AV-bloku z bradikardijo zaradi hiperdigitalizacije predstavlja posredni klinični znak dobre krčljivosti levega ventrikla, ki je verjetno posledica inotropnega učinka metildigoksina na srčno mišico. Tako dobra krčljivost levega ventrikla brez akutne prizadetosti bolnice ne vzbuja kliničnega suma na šok zaradi srčne odpovedi, kar dodatno podpira odločitev o odloženem zdravljenju s protitelesi proti digitalisu. Zdravljenje povišanega sistoličnega krvnega tlaka zahteva previdnost pri izboru antihipertenzivnih zdravil. Zaradi akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja se ne svetuje zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze. Prav tako se ne svetuje uporabe zaviralca kalcijevih kanalov zaradi dodatnega zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel ob popolnem AV-bloku (8, 25). V predstavljenem primeru je vnosu nitroglicerina sledil hiter in učinkovit antihipertenzivni učinek. Hkrati je vnosu tekočin sledilo zvišanje diastoličnega krvnega tlaka.

Pri bolnici je v laboratorijskih izvidih izstopala tudi hipokaliemija, ki je pogosto posledica kronične zastrupitve z metildigoksinom oz. zdravljenja z diuretiki zanke (furosemid), in poveča občutljivost srčno-mišičnih celic na metildigoksin. V primerjavi s hipokaliemijo je hiperkaliemija posledica zaviranja Na^+/K^+ -ATPaze zaradi akutne zastrupitve z metildigoksinom in napoveduje njen neugoden klinični potek (26). Poleg tega sta pogosti elektrolitski

motnji pri kroničnem poteku zastrupitve z metildigoksinom tudi hipomagneziemija oz. hiperkalcemija, ki sta pogosti posledici zdravljenja zastojnega (kongestivnega) srčnega popuščanja z diuretiki zanke (furosemid) oz. tiazidnimi diuretiki (indapamid).

ZAKLJUČEK

Opisani klinični primer prikazuje motnje srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom pri bolnici s številnimi dejavniki tveganja za hiperdigitalizacijo, ki vključujejo visoko starost, kronično ledvično okvaro in medsebojno delovanje metildigoksina z drugimi zdravili. Namen opisanega kliničnega primera je opozoriti na pogoste in redke motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije, saj njihova zgodnja prepoznava pogosto vodi k hitrejšemu zdravljenju predvsem tistih bolnikov, pri katerih zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom poteka prikrito. Prav tako želimo avtorji z opisanim kliničnim primerom opozoriti na ključni pomen poznavanja dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo, ki utegnejo zgodaj vzbuditi sum na zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom pri bolnikih s prikritim kliničnim potekom in spremembami v EKG, ki jih ne moremo v celoti pripisati hiperdigitalizaciji. Takrat priporočamo izključitev morebitnih pridruženih elektrolitskih motenj in natančen pregled zdravil, ki jih bolnik prejema in utegnejo vplivati na delovanje srčne mišice. Ob odpustu iz bolnišnice se je bolnici uknilo nadaljnje zdravljenje z metildigoksinom in po štirih mesecih sledenja se bradikardija ni več ponovila. Z naslednjimi zdravniškimi pregledi bi bilo smiselno preveriti uspešnost strategije zdravljenja AF z vzdrževanjem sinusnega ritma in ga v primeru AF ukiniti, saj ob sočasnem jemanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev β amiodaron poveča tveganje za nastanek življenjsko ogrožajoče bradikardije (popolni AV-blok).

Ob znani hipotirozi utegne amiodaron dodatno okvariti delovanje ščitnice, kar lahko povzroči motnje srčnega ritma.

PRIVOLITEV BOLNICE

Bolnica soglaša z objavo zdravstvenih podatkov, ki smo jih avtorji uporabili pri pripravi prispevka.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42 (36): 3599–726.
2. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, et al. Digoxin: Pharmacology and toxicology – A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020; 79: 103400.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgeon (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020; 42 (5): 373–498.
4. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 130–5.
5. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (25): 2691–8.
6. Register zastrupitev Republike Slovenije. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, 2022.
7. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016; 39 (1): 18–20.
8. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emerg Med Pract*. 2014; 16 (2): 1–19.
9. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 (11): 16–20.
10. Gill D, Zaidi S. Rare manifestation of digoxin toxicity: Right bundle branch block. *J Basic Clin Pharm*. 2016; 8 (1): 40–1.
11. Watanabe AM. Digitalis and the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5 (5 Suppl A): 35A–42A.
12. Maury P, Rollin A, Galinier M, et al. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: A systematic review and a rethinking. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014; 5: 93–101.
13. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol*. 1991; 31 (11): 1061–9.
14. Zhao X, Sun C, Cao M, et al. Atrioventricular block can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019; 42 (4): 452–8.
15. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*. 1999; 99: 1265–70.
16. Sagawa T, Sagawa K, Kelly JE, et al. Activation of cardiac ryanodine receptors by cardiac glycosides. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282 (3): H1118–26.
17. FBIE: Cell Biology: Digoxin toxicity [internet]. Fastest Basicmedical Insight Engine; 2017 [citirano 2022 Nov 9]. Dosegljivo na: <https://basicmedicalkey.com/cell-biology/>
18. Smiljanić S. Analiza serumskih koncentracij digoksina pri pacientih s srčno-žilnimi boleznimi [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
19. Hennersdorf G, Mariss P, Biermann S, et al. Relationship between digoxin-induced cardiac arrhythmias and serum-digoxin levels. *Dtsch Med Wochenschr*. 1977; 102 (11): 381–4.
20. Cvijić M, Fister M, Knafelj R, et al. EKG pri akutnih stanjih. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2017.

21. Ambrosy AP, Pang PS, Gheorghiade M. Digoxin for worsening chronic heart failure: Underutilized and underrated. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (5): 365–7.
22. Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab Rev.* 2003; 35 (4): 417–54.
23. Ujhelyi MR, Green PJ, Cummings DM, et al. Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin fab antibodies. *Ther Drug Monit.* 1992; 14 (2): 147–54.
24. Scheier J, Nelson PJ, Schneider A, et al. Mechanistic considerations and pharmacokinetic implications on concomitant drug administration during CytoSorb therapy. *Crit Care Explor.* 2022; 4 (5): e0688.
25. Grossmann M, Jamieson MJ, Kirch W. Effects of digoxin and digitoxin on circadian blood pressure profile in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28 (9): 701–6.
26. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med.* 2011; 40 (1): 41–6.

Prispelo 28. 9. 2022